Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Marina Wanderley Paes Barbosa

Didrogesterona versus progesterona como suporte de fase lútea:
revisão sistematizada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados

Ribeirão Preto

2017

Marina Wanderley Paes Barbosa

- Didrogesterona versus progesterona como suporte de fase lútea:
revisão sistematizada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

Dissertação de Mestrado apresentada no curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre.
Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Dr. Wellington de Paula Martins

Ribeirão Preto

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Barbosa, Marina W. P.

Didrogesteron versus progesterona como suporte de fase lútea: revisão sistematizada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ribeirão Preto, 2017.

63p. il., 30 cm.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Martins, Wellington de Paula

1. Infertilidade, 2. Técnicas de Reprodução Assistida, 3. Suporte de fase lútea, 4. Didrogesteron, 5. Progesterona, 6. Revisão Sistematizada, 7. Meta-análise.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marina Wanderley Paes Barbosa

Didrogesterona versus progesterona como suporte de fase lútea: revisão sistematizada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Tânia e César, pela dedicação durante toda a minha vida.

Minhas conquistas são sempre suas vitórias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Wellington de Paula Martins, por ter acreditado em mim, me oferecendo tantas possibilidades. Obrigada por confiar no meu potencial muito mais do que eu mesma, e por compartilhar seu entusiasmo pela ciência.

À Dra. Carolina Nastri, pela valiosa contribuição neste trabalho.

Aos co-autores Prof. Paula Navarro e Prof. Rui Ferriani, grandes exemplos de profissionais, por me inspirarem a melhorar sempre.

A toda a Equipe de Reprodução Humana do HC-FMRP, pelo acolhimento carinhoso e por terem contribuído de forma tão essencial para a minha formação profissional.

Aos queridos amigos Beatrice, Lívia, Paula e Vinícius. Obrigada pela convivência, e por terem tornado o período em Ribeirão Preto mais leve e alegre.

À querida amiga Natália, pela cumplicidade, compreensão, e por ter me encorajado a abrir novas portas no meu caminho.

A todos meus familiares e amigos, pela torcida constante.

Ao Marcelo, meu motivo diário de agradecimento, pelo amor, companheirismo, e apoio em todas as minhas decisões.

RESUMO

Barbosa MWP. **Didrogesterona versus progesterona como suporte de fase lútea: revisão sistematizada e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.** [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2017.

Justificativa: Há evidências de que o uso de progesterona para suporte de fase lútea melhora os resultados reprodutivos em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida (TRA). Há várias hipóteses para justificar a deficiência de fase lútea após a estimulação ovariana controlada (EOC) para TRA. Atualmente, acredita-se que os níveis supra-fisiológicos de esteroides alcançados durante a EOC persistem após a aspiração folicular, graças à formação de múltiplos corpos lúteos. Dessa forma, ocorre um feedback negativo prematuro na secreção de hormônio luteinizante (LH), causando um defeito da fase lútea e baixos níveis de progesterona. A progesterona natural por via intramuscular ou vaginal apresenta efeitos comparáveis sobre os parâmetros de gravidez clínica e gravidez em curso, embora as pacientes possam apresentar vários efeitos colaterais, como dor e abscesso local com a progesterona intramuscular, e corrimento vaginal, irritação perineal e interferência com o coito com a progesterona vaginal. Desta forma, a didrogesterona, uma progesterona sintética com boa biodisponibilidade oral, vem sendo estudada como uma alternativa para suporte de fase lútea em mulheres submetidas à TRA. **Objetivo:** Comparar a didrogesterona oral com a progesterona vaginal como suporte de fase lútea em ciclos de reprodução assistida. **Métodos de busca:** As buscas por ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram realizadas nos principais bancos eletrônicos de dados; além disso, examinamos manualmente as listas de referências dos estudos incluídos em revisões semelhantes. A última busca eletrônica foi feita em 18 de outubro de 2015. **Critérios de Seleção:** Apenas estudos verdadeiramente randomizados que comparassem o uso da didrogesterona com a progesterona como suporte de fase lútea foram considerados elegíveis. Os estudos que permitiam a inclusão de uma mesma paciente duas vezes foram incluídos apenas se os dados do primeiro ciclo estivessem disponíveis. **Coleta e Análise de Dados:** Dois revisores avaliaram, independentemente, a elegibilidade dos estudos, extração de dados e os riscos de vieses dos estudos incluídos. Quaisquer discordâncias foram resolvidas por consenso. Quando necessário, os autores dos estudos incluídos foram contatados para maiores informações. **Resultados:** A busca selecionou 343 registros, 8 dos quais eram elegíveis. Nenhum estudo relatou nascidos vivos. Não há diferença relevante entre didrogesterona oral e progesterona vaginal para gravidez em curso, (RR 1.04, IC 95% 0.92 a 1.18, $I^2 = 0\%$, $p = 0.53$, 7 ECRs, 3,134 mulheres), gravidez clínica (RR 1.07, IC 95% 0.93 a 1.23, $I^2 = 34\%$, $p = 0.35$, 8 ECRs, 3,809 mulheres), e para abortamento (RR 0.77, IC 95% 0.53 a 1.10, $I^2 = 0\%$, $p = 0.15$, 7 ECRs, 906 gestações clínicas). Três estudos reportaram o grau de

insatisfação com o tratamento. Dois deles mostraram uma redução importante na insatisfação entre as mulheres que utilizaram didrogesterona em comparação com a progesterona vaginal: didrogesterona oral = 2/79 (2.5%) vs. progesterona vaginal em cápsulas = 90/351 (25.6%), e didrogesterona oral = 19/411 (4.6%) vs. progesterona vaginal em gel = 74/411 (18.0%); o outro estudo não mostrou diferença na taxa de insatisfação: didrogesterona oral = 8/96 (8.3%) vs. progesterona vaginal em cápsulas = 8/114 (7.0%).

Conclusão: As evidências atuais sugerem que o uso de didrogesterona oral é tão eficaz quanto a progesterona vaginal como suporte de fase lútea em ciclos de reprodução assistida. Em relação ao grau de satisfação com o tratamento, a didrogesterona oral parece causar menos insatisfação entre as pacientes, em comparação ao uso de progesterona vaginal.

Palavras-chave: Didrogesterona, Progesterona, Suporte de fase lútea, Infertilidade, Técnicas de Reprodução Assistida.

ABSTRACT

Barbosa MWP. **Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** [masters dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2017.

Background: There is evidence that using progesterone for LPS improves the reproductive outcomes in women undergoing ART. There are several hypotheses to justify the luteal phase deficiency (LPD) after controlled ovarian stimulation (COS) for ART. Currently, it is believed that the supra-physiological levels of steroids achieved during COS and sustained after oocyte aspiration by the multiple corpora lutea causes a prematurely negative feedback in pituitary LH secretion, consequently causing a luteal phase defect and low progesterone levels. Both intramuscular and vaginal routes of natural progesterone exhibit comparable effect on the endpoints of clinical pregnancy and ongoing pregnancy, although patients may exhibit multiple side effects, such as pain and local abscess with intramuscular progesterone, and vaginal discharge, perineal irritation and interference with coitus with vaginal progesterone. In this way, dydrogesterone, a synthetic progesterone with good oral availability, has been studied as an alternative for LPS in women undergoing ART. **Objectives:** To compare dydrogesterone and progesterone for luteal-phase support in women undergoing assisted reproduction technique. **Search methods:** The searches for randomized controlled trials (RCT) were performed in the main electronic databases; in addition, we hand-searched the reference lists of included studies and similar reviews. We performed the last electronic search on October 18, 2015. **Selection criteria:** Only truly randomized controlled trials comparing oral dydrogesterone to vaginal progesterone as luteal phase support were considered eligible. We included studies that permitted the inclusion of the same participant more than once (cross-over or 'per cycle' trials) only if data regarding the first treatment of each participant were available. **Data collection and analysis:** Two reviewers independently performed study eligibility, data extraction, and assessment of the risk of bias and we solved disagreements by consensus. We corresponded with study investigators in order to resolve any queries, as required. **Results:** The search retrieved 353 records; eight studies were eligible. No study reported live birth. There is evidence of no relevant difference between oral dydrogesterone and vaginal progesterone on ongoing pregnancy (RR 1.04, 95% CI 0.92 to 1.18, $I^2 = 0\%$, 7 RCTs, 3,134 women), on clinical pregnancy (RR 1.07, 95% CI 0.93 to 1.23, $I^2 = 34\%$, 8 RCTs, 3,809 women), and on miscarriage (RR 0.77, 95% CI 0.53 to 1.10, $I^2 = 0\%$, 7 RCTs, 906 clinical pregnancies). Three studies reported dissatisfaction rate with the treatment. Two of them reported a large reduction in dissatisfaction among women using oral dydrogesterone than among women using vaginal progesterone: oral dydrogesterone = 2/79

(2.5%) vs. vaginal progesterone capsules = 90/351 (25.6%), and oral dydrogesterone = 19/411 (4.6%) vs. vaginal progesterone gel = 74/411 (18.0%). The other included study showed no difference in the dissatisfaction rate: oral dydrogesterone = 8/96 (8.3%) vs. vaginal progesterone capsules = 8/114 (7.0%). **Authors' conclusions:** Oral dydrogesterone is as effective as vaginal progesterone for luteal-phase supplementation in ART cycles. Regarding dissatisfaction with treatment, oral dydrogesterone seems to cause less dissatisfaction among patients, in comparison to vaginal progesterone.

Keywords: Dydrogesterone, Progesterone, Luteal-phase supplementation, Infertility, Assisted Reproductive Technique.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos	30
Figura 2 - Risco de viés nos estudos incluídos.	36
Figura 3 - Gestação em curso - Forest Plot: Comparação Didrogesteronona versus Progesterona.	38
Figura 4 - Insatisfação - Forest Plot: Comparação Didrogesteronona versus Progesterona.	39
Figura 5 - Gestação clínica - Forest Plot: Comparação Didrogesteronona versus Progesterona. .	40
Figura 6 - Abortamento por gravidez clínica - Forest Plot: Comparação Didrogesteronona versus Progesterona.....	41
Figura 7 - Gráfico de funil: Gestação em curso.....	42
Figura 8 - Nascido vivo / Gestação em curso - Forest Plot: Comparação Didrogesteronona versus Progesterona vaginal cápsula.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.....	31
Tabela 2 - Característica dos estudos excluídos.	34
Tabela 3 - Resumo dos resultados.....	45

LISTA DE SIGLAS

TRA: técnicas de reprodução assistida

FIV: fertilização *in vitro*

ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas

EOC: estimulação ovariana controlada

hCG: gonadotrofina coriônica humana

ECR: ensaio clínico randomizado

IIU: inseminação intrauterina

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

RR: risco relativo

IC: intervalo de confiança

NNT: number needed to treat

NNH: number needed to harm

IMC: índice de massa corpórea

r-FSH: hormônio folículo-estimulante recombinante)

UI: unidades internacionais

IM: intramuscular

OMS: Organização Mundial da Saúde

MWPB: Marina Wanderley Paes Barbosa

LRS: Lívia Reis da Silva

PAN: Paula Andrea Navarro

RAF: Rui Alberto Ferriani

CON: Carolina de Oliveira Nastri

WPM: Wellington de Paula Martins

Observação: Pela similaridade de algumas abreviaturas em português e pelo fato de muitas das abreviaturas em inglês serem amplamente utilizadas na prática clínica, optamos por manter aquelas utilizadas na literatura internacional, para facilitar o entendimento do leitor.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Descrição da Condição	16
1.2 Descrição da intervenção e como ela deve funcionar	16
1.3 A importância dessa revisão	18
2 OBJETIVOS.....	20
3 MÉTODOS.....	22
3.1 Protocolo e registro.....	22
3.2 Critérios de elegibilidade	22
3.2.1 Tipos de estudo	22
3.2.2 Tipos de participantes.....	22
3.2.3 Tipos de intervenção.....	22
3.3 Métodos de busca para identificação dos estudos	23
3.3.1 Termos de busca	23
3.3.2 Buscas eletrônicas	23
3.3.3 Outras fontes de buscas	23
3.4 Seleção dos estudos	24
3.5 Coleta de dados.....	24
3.5.1 Processo de coleta de dados	24
3.5.2 Características dos estudos	24
3.5.3 Desfechos avaliados	24
3.6 Análise do risco de viés dos estudos incluídos	25
3.7 Análise de resultados	26
3.7.1 Síntese de resultados	26
3.7.2 Medidas de efeito das intervenções	26
3.7.3 Avaliação da heterogeneidade	26
3.7.4 Análises adicionais.....	27
3.8 Risco de viés entre os estudos.....	27
3.9 Qualidade da evidência	27
4 RESULTADOS.....	30
4.1 Resultados da seleção de estudos.....	30

4.2 Estudos Incluídos.....	33
4.2.1 Participantes.....	33
4.2.2 Intervenções.....	33
4.2.3 Resultados	33
4.3 Estudos excluídos	34
4.4 Estudos aguardando classificação	34
4.5 Risco de viés nos estudos incluídos.....	35
4.6 Síntese de resultados	37
4.6.1 Nascimento vivo	37
4.6.2 Gestação em curso.....	37
4.6.3 Insatisfação.....	38
4.6.4 Gravidez clínica.....	39
4.6.5 Abortamento por gravidez clínica	40
4.6.6 Efeitos colaterais	41
4.7 Risco de viés entre os estudos.....	42
4.8 Análises adicionais.....	42
 5 DISCUSSÃO	44
5.1 Síntese dos principais resultados	44
5.2 Qualidade das evidências.....	46
5.3 Completude geral e aplicabilidade da evidência	46
5.4 Limitações	49
 6 CONCLUSÕES.....	51
6.1 Implicações para prática clínica.....	51
6.2 Implicações para pesquisa	51
 7 FINANCIAMENTO.....	53
 8 REFERÊNCIAS	55

Introdução

---

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descrição da Condição

Infertilidade é definida como a falha em não atingir gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais frequentes sem proteção contraceptiva (1). Apesar de não haver dados reais sobre a prevalência da infertilidade no Brasil, estima-se que essa condição acometa cerca de 15% dos casais (2). Dependendo da causa da infertilidade, está indicada a realização de técnicas de reprodução assistida (TRA), que envolve a manipulação *in vitro* de gametas e embriões com o objetivo de atingir a gravidez (1). Nesse contexto, se enquadram a fertilização *in vitro* (FIV), transferência de embriões, injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), e criopreservação de gametas e embriões. No Brasil, são realizados cerca de 17 mil ciclos de FIV/ICSI ao ano (3), resultando em aproximadamente 9 mil nascimentos ao ano (4).

1.2 Descrição da intervenção e como ela deve funcionar

Em gestações espontâneas, a implantação embrionária depende em grande parte de um adequado desenvolvimento endometrial, induzido pela exposição sequencial ao estrogênio e progesterona, produzidos pelo folículo dominante e pelo corpo lúteo após a ovulação (5). A produção desses hormônios é regulada pela secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (5). No entanto, em pacientes submetidas à TRA, os níveis séricos desses hormônios estão desregulados.

Em ciclos de FIV, como o sucesso do tratamento está relacionado diretamente ao número de óocitos captados (6), é necessária a realização de estimulação ovariana controlada (EOC) a fim de se obter o desenvolvimento de múltiplos folículos. Esse desenvolvimento multifolicular acarreta níveis suprafisiológicos de estradiol, gerando um feedback negativo na hipófise e hipotálamo e uma alteração na pulsatilidade do GnRH necessária para a adequada produção de progesterona (7). Além disso, a remoção de células da granulosa durante a captação de óvulos diminui o número de células essenciais para a produção de progesterona. Ademais, o próprio uso de agonistas ou antagonistas do GnRH altera a função hipotalâmica (8). Por fim, a principal causa de defeito de fase lútea em ciclos de FIV está relacionada aos

níveis elevados de progesterona, secretada pelos múltiplos corpos lúteos durante a fase lútea precoce, que acaba inibindo a secreção de LH via feedback negativo no eixo hipotálamo-hipofisário (9). Todos esses fatores promovem luteólise prematura, com consequente nível reduzido de progesterona sérica durante a fase lútea (10-13).

Há evidências de que o suporte da fase lútea com progesterona, gonadotrofina coriônica humana (hCG), ou hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) melhora os resultados reprodutivos em mulheres submetidas à TRA (12-16). Uma vez que a utilização de hCG está relacionada com um maior risco de síndrome de hiperestímulo ovariano (13, 14, 16-18), e o agonista de GnRH foi testado apenas em adição à progesterona (12), a progesterona parece ser atualmente a melhor opção para suporte de fase lútea.

A progesterona pode ser administrada por via oral, intramuscular, subcutânea, vaginal, ou retal. Todas estas rotas de administração parecem ter uma eficácia semelhante (13, 16, 19). No entanto, a progesterona administrada por via oral é sujeita ao metabolismo hepático de primeira passagem substancial, resultando numa biodisponibilidade de < 10 % (20), sendo utilizada em menos de 1% dos centros de FIV (21).

Historicamente, a progesterona intramuscular foi a primeira forma de administração estudada como opção de suplementação de fase lútea (22-24). Apesar de efetiva, a progesterona intramuscular apresenta o inconveniente de injeções diárias, geralmente com necessidade de outra pessoa para a administração do medicamento. Além disso, está relacionada com efeitos adversos severos, como dor local, infecções, abscessos, reações alérgicas, e até complicações pulmonares (13, 14, 21, 25-28). O uso da via intramuscular vem decrescendo com o passar do tempo, sendo utilizada em aproximadamente 5% dos centros de FIV (21).

A progesterona por via vaginal pode ser administrada na forma de gel ou cápsulas. Em comparação com a via intramuscular em TRA, o uso da progesterona por via vaginal resulta em taxas equivalentes de gestação, tanto em ciclos agonistas longos (29), quanto em ciclos antagonistas (30). Embora menos efeitos adversos sejam observados com a via vaginal (31), ela está associada à irritação vaginal, corrimento, sangramento e interferência com o coito (25). Também é aconselhável a abstenção de intercursos sexuais nas primeiras horas após a administração de gel de progesterona vaginal, pela interferência com sua absorção (19). De toda maneira, a progesterona vaginal é a formulação mais utilizada atualmente, em cerca de 77% dos centros de FIV (21).

Recentemente, um estudo comparou uma preparação de progesterona por via subcutânea com a progesterona vaginal (32). Não houve diferenças nos desfechos reprodutivos entre os dois grupos, porém foram relatados efeitos colaterais associados à injeção, como dor local, edema, inflamação e formação de hematoma (32).

Diante dos colaterais e dificuldade de administração das vias parenterais e vaginal, a via oral seria uma opção para o suporte de fase lútea em TRA. Como a progesterona micronizada não apresenta boa absorção intestinal (20), a didrogesteron surge como uma boa alternativa. Ela é um retroesteroide com boa biodisponibilidade oral e alta seletividade para receptores de progesterona (33-35). Sua eficácia e segurança são bem estabelecidas em pacientes menopausadas que fazem uso de terapia hormonal (36). Em relação a distúrbios reprodutivos, já foi comprovado que a didrogesteron é benéfica em casos de ameaça de aborto e aborto recorrente (37). Quanto a patologias obstétricas, ela já foi investigada como opção para prevenção de hipertensão gestacional (38, 39). O uso dessa medicação é considerado seguro durante a gravidez, sem evidência de malformações congênitas associadas à sua utilização (40).

Diante disso, a didrogesteron seria também uma boa escolha como suporte de fase lútea em ciclos de TRA. Embora não seja provável que seu uso resulte em melhores resultados reprodutivos do que a progesterona, a facilidade de uso e o menor custo representam vantagens para sua utilização (33, 41).

1.3 A importância dessa revisão

Considerando que os benefícios do suporte de fase lútea em ciclos de TRA já estão bem estabelecidos na literatura (13), o tipo de progesterona mais apropriado ainda não foi definido. Apesar de a maioria dos centros de FIV/ICSI do mundo recomendar o uso somente da progesterona vaginal (21), não há evidência de que essa via de administração seja superior à via oral (13). Além disso, é relevante levar em consideração o grau de insatisfação com o tratamento, uma vez que a facilidade de uso e redução de efeitos secundários podem afetar a adesão do paciente.

Objetivos

---

2 OBJETIVOS

O objetivo dessa revisão sistemática e meta-análise é identificar, avaliar e resumir a evidência de ensaios clínicos randomizados examinando a eficácia, segurança e tolerabilidade da didrogesterona oral em comparação à progesterona como suporte de fase lútea em mulheres submetidas a ciclos de reprodução assistida. Os seguintes desfechos são analisados:

- Nascidos vivos;
- Gravidez em curso;
- Gravidez clínica;
- Abortamento;
- Grau de satisfação com o tratamento;
- Efeitos colaterais.

Métodos

---

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e registro

O protocolo do presente estudo foi registrado no PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>): CRD42015017540.

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Tipos de estudo

Apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando didrogesterona com progesterona como suporte de fase lútea. Ensaios clínicos “quasi” ou “pseudo” randomizados não foram incluídos, bem como estudos que avaliaram didrogesterona após inseminação intrauterina (IIU).

3.2.2 Tipos de participantes

As participantes dos estudos foram mulheres submetidas à TRA (transferência de embrião fresco ou criopreservado após ciclo de FIV/ICSI).

3.2.3 Tipos de intervenção

Foram incluídos estudos que comparassem resultados de pacientes que realizaram suporte de fase lútea com uma das seguintes opções:

- Uso de didrogesterona oral;

Ou

- Uso de progesterona por qualquer via de administração (oral, intramuscular, cápsula vaginal, gel vaginal).

3.3 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.3.1 Termos de busca

Os seguintes termos foram utilizados, com ajuste para cada banco de dados conforme necessário: (IVF OR ICSI OR embryo OR blastocyst OR oocyte OR egg OR retrieval OR luteal) AND (dydrogesterone OR duphaston OR isopregnenone OR dehydrogesterone). Não foram impostas restrições na busca para idioma, data de publicação, ou status de publicação.

3.3.2 Buscas eletrônicas

As buscas por ensaios clínicos randomizados foram realizadas nos seguintes bancos de dados eletrônicos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- Pubmed;
- Scopus;
- Web of Science.

Também foram realizadas buscas por protocolos de estudos em andamento nos seguintes bancos de registros de estudos clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct2/search>);
- ISRCTN Registry (<http://www.isrctn.com/>)
- The World Health Organization International Trials Registry Platform search portal (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

3.3.3 Outras fontes de buscas

Os autores realizaram buscas manuais baseadas nas listas de referências dos estudos incluídos e das revisões relacionadas ao tema, procurando por registros adicionais de estudos potencialmente elegíveis.

3.4 Seleção dos estudos

Os títulos e resumos dos estudos encontrados foram revisados independentemente por dois autores (MWPB e LRS). Após exclusão de duplicatas, estes revisores usaram os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Os mesmos autores (MWPB e LRS) avaliaram os textos completos dos estudos considerados potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. Discordâncias foram resolvidas por consulta a um terceiro revisor e orientador desse trabalho (WPM). Os autores se corresponderam por e-mail com pesquisadores para esclarecer a elegibilidade de estudos, quando necessário.

3.5 Coleta de dados

3.5.1 Processo de coleta de dados

Dois autores (MWPB e WPM) independentemente extraíram os dados dos estudos incluídos de forma padronizada, usando um formulário piloto de extração de dados planejado e testado pelos autores. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Em estudos com múltiplas publicações, os autores utilizaram o artigo principal como referência, e detalhes adicionais foram obtidos de artigos secundários. Os autores se corresponderam por e-mail com os pesquisadores dos estudos quando foi necessário, para esclarecer dúvidas sobre os dados.

3.5.2 Características dos estudos

Em relação às características dos estudos, foram coletadas as seguintes informações: autores, país, instituição, fontes de financiamento, conflitos de interesse, aprovação ética, desenho do estudo, período de recrutamento, critérios de elegibilidade, número de participantes em cada grupo, idade e IMC dos participantes, protocolo de EOC e triggering, número de embriões transferidos por paciente, e taxa de implantação.

3.5.3 Desfechos avaliados

O desfecho primário para eficácia foi nascimento vivo, enquanto o desfecho primário para efeito adverso foi a insatisfação com o tratamento. O desfecho secundário foi gestação em curso, definida como a evidência ecográfica de atividade cardíaca fetal após 10-12

semanas de idade gestacional (42). Quando a taxa de gestação em curso não foi reportada, os autores calcularam gestação em curso como sendo o número de gestações clínicas menos o número de abortamentos. Outros desfechos foram gestação clínica, abortamento por gestação clínica (óbito de um feto em gestações múltiplas não foi contabilizado como abortamento), e qualquer efeito colateral reportado.

Autores dos estudos foram contatados para a obtenção de dados incompletos. Quando os dados não foram obtidos, foi assumido que não ocorreu gestação clínica (e subsequentemente abortamento, gestação em curso e nascido vivo) em mulheres com cancelamento de ciclo. Nenhuma suposição foi feita para mulheres que perderam o acompanhamento por outras razões.

3.6 Análise do risco de viés dos estudos incluídos

Dois autores (MWPB e WPM) avaliaram independentemente os seguintes riscos de viés individualizados para cada estudo:

- Viés de seleção: ocultação da geração de sequência de randomização e de alocação;
- Viés de performance: mascaramento de participantes e profissionais;
- Viés de detecção: mascaramento dos pesquisadores envolvidos na interpretação dos resultados;
- Viés de atrito: dados dos resultados incompletos (refere-se a pacientes que por algum motivo perderam seguimento no decorrer do estudo);
- Viés de relato: relato seletivo de resultados;
- Outras fontes potenciais de viés: por exemplo, diferença no número de embriões transferidos, ou idade das participantes.

Divergências foram resolvidas por consenso. Para análise do risco de viés, foi utilizado o *Cochrane Collaboration's criteria for judging risk of bias*: os estudos incluídos foram divididos em risco “baixo”, “alto” ou “incerto” de viés (43). Não foi considerado que o mascaramento poderia influenciar o viés de performance ou detecção para os desfechos reprodutivos. Além disso, o mascaramento (por exemplo, uso de didrogesterona oral mais placebo vaginal em um grupo, e placebo oral mais progesterona vaginal no outro grupo)

poderia atrapalhar o julgamento da satisfação da paciente com o tratamento, considerando que os principais efeitos adversos são relacionados com a via de administração de uma droga e a facilidade de uso da mesma.

3.7 Análise de resultados

3.7.1 Síntese de resultados

Os resultados foram combinados para meta-análise com o Review Manager 5.3.5 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Na meta-análise, o aumento no risco de um desfecho, tanto benéfico (ex: nascido vivo) quanto deletério (ex. abortamento), foi representado graficamente à direita da linha central, ao passo que uma diminuição no risco foi representada à esquerda da linha central. Como um estudo com múltiplos braços foi incluído, análise dos dados foi feita de forma criteriosa, a fim de evitar a contagem em dobro do grupo controle.

3.7.2 Medidas de efeito das intervenções

Variáveis dicotômicas foram resumidas como risco relativo (RR), e a precisão da estimativa foi avaliada pelo intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram considerados clinicamente relevantes quaisquer achados de significância estatística. Quando houve diferença estatística, foi determinado o número necessário para tratar para produzir um efeito benéfico (NNT) ou efeito deletério (NNH). O modelo de efeito randômico foi escolhido porque não é possível assumir que o efeito verdadeiro foi o mesmo em todos os estudos, já que as doses utilizadas foram diferentes; além disso, o efeito randômico incorpora a heterogeneidade observada entre os estudos, alcançando intervalos de confiança mais conservadores (12, 44, 45).

3.7.3 Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada através do I^2 . Heterogeneidades importantes ($I^2 > 50\%$) entre os estudos foram analisadas, primeiramente, através da

confirmação de que os dados foram corretamente extraídos. Interpretativamente, uma escala com um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada, e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos (43).

3.7.4 Análises adicionais

Considerando que a progesterona vaginal tem duas apresentações diferentes (cápsulas e gel) que podem acarretar um diferente impacto na satisfação da paciente com o tratamento, foi realizada análise de subgrupos para determinar separadamente a evidência de estudos que utilizaram diferentes tipos de progesterona nos grupos-controles. Os subgrupos são “progesterona vaginal em cápsulas” e “progesterona vaginal em gel”.

A análise de sensibilidade foi realizada para verificar se as conclusões relativas aos desfechos primários poderiam ser diferentes se a elegibilidade fosse restringida a estudos que foram classificados como sendo de baixo risco de viés.

3.8 Risco de viés entre os estudos

Tendo em vista a dificuldade de se detectar e corrigir um possível viés de publicação, tentamos minimizar o seu potencial impacto realizando uma busca apropriada de estudos elegíveis e permanecendo alerta à duplicação de dados publicados. Sempre que possível, os protocolos de pesquisa dos estudos incluídos foram analisados, com intenção de excluir viés de relato. Para análise de risco de viés de publicação, foi planejada a realização do “gráfico de funil” caso 10 ou mais estudos tivessem sido incluídos; no entanto, o gráfico foi executado com os 8 estudos incluídos, com objetivo ilustrativo.

3.9 Qualidade da evidência

Foi elaborada uma tabela para resumir os achados da revisão. A qualidade da evidência para os principais resultados dessa revisão foi avaliada conforme o sugerido pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) working group (46), considerando os seguintes pontos: limitações dos estudos (ex.: risco de viés);

inconsistência do efeito; imprecisão das estimativas; efeito indireto; e viés de publicação. A qualidade da evidência, bem como sua interpretação, foi julgada da seguinte maneira: Alta qualidade = estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito fica perto do observado nesta revisão; Moderada qualidade = estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito; Baixa qualidade = nossa confiança na estimativa de efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa observada nesta revisão; Muito baixa qualidade = temos muito pouca confiança na estimativa de efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente do observado nesta revisão. O julgamento sobre a qualidade da evidência foi justificado, documentado e incorporado no resultado de cada desfecho.

Resultados

---

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da seleção de estudos

A última busca eletrônica foi realizada em 28 de outubro de 2015, com um total de 343 registros selecionados: CENTRAL = 33; PubMed = 66; Scopus = 192; Web of Science = 40; ClinicalTrials = 5; WHO International Trials Registry Platform = 7. Nenhum registro adicional foi obtido no Controlled-trials, ou através de busca manual nas listas de referências dos estudos potencialmente elegíveis e revisões relacionadas. Foram excluídos 324 registros após leitura de títulos e resumos: 106 eram duplicatas, e 218 claramente não preenchiam os critérios de elegibilidade.

Posteriormente 19 registros foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade:

- Oito estudos (de 12 registros) foram considerados elegíveis e foram incluídos na meta-análise. A diferença entre o número de estudos e de registros é devido à publicação de 2 registros para 4 estudos – Chakravarty 2005a (47, 48), Saharkhiz 2016 (49, 50), Salehpour 2013(51, 52), Tomic 2015 (53, 54) – e um registro para cada um dos outros quatro estudos: Chakravarty 2005b (55), Chakravarty 2006 (56), Ganesh 2011 (57), e Patki 2007 (58). O fluxograma da seleção dos estudos está retratado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos

As características de cada estudo são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.

Estudo	País	Período	Crítérios de elegibilidade	Estimulação ovariana controlada	Intervenção	Controle	Tamanho da amostra*	Idade*	IMC*
Chakravarty 2005a	Índia	Jan-2002 a Jun-2003	Mulheres entre 25-42 anos, submetidas à FIV/ICSI (ciclos com transferência a fresco), com espessura endometrial normal (7–12 mm) no dia da transferência, sem patologias endometriais	Ciclo agonista longo, usando rFSH 150-300 UI/dia, triggering com hCG 10,000 UI IM	Didrogesterona 20mg/dia	PV em cápsula 600mg/dia	N = 430 (79 vs. 351)	<35 anos: 47% vs. 49%; 35-40 anos: 33% vs. 40%; > 40 anos: 20% vs. 11%	NR
Chakravarty 2005b	Índia	Ago-2004 a Nov-2004	NR	Ciclo agonista longo, usando rFSH, triggering com hCG 10,000 UI IM	Didrogesterona 20mg/dia	PV em cápsula 600mg/dia	N = 114 (55 vs. 59)	NR	NR
Chakravarty 2006	Índia	Jun-2005 a Dez-2005	Mulheres entre 22-40 anos	Ciclo agonista longo, usando rFSH, triggering com hCG	Didrogesterona 20mg/dia	PV em cápsula 600mg/dia	N = 106 (50 vs. 56)	NR	NR
Ganesh 2011	Índia	NR	Mulheres entre 23-42 anos, eutireoideas e normoprolactinêmicas, com infertilidade por fator tubário, masculino, ovulatório, relacionado à endometrioses e sem causa aparente	Ciclo agonista curto, usando rFSH 150-300 UI/dia, triggering com hCG 10,000 UI IM	Didrogesterona 20mg/dia	PV gel 90mg/dia; PV em cápsula 600mg/dia	N = 1363 (422 vs. 482 vs. 459)	NR	NR
Patki 2007	Índia	Jan-2004 a Dez-2005	NR	Ciclo agonista longo, sem outros detalhes	Didrogesterona 30mg/dia	PV em cápsula 600mg/dia	N = 675 (366 vs. 309)	NR	NR
Saharkhiz 2016	Irã	Abr-2014 a Jan-2015	Mulheres entre 20-40 anos, IMC entre 18-30 kg/m2, sem patologia endometrial visível	Ciclo agonista longo, ou ciclo antagonista, sem outros detalhes	Didrogesterona 40mg/dia	PV em cápsula 800mg/dia	N = 210 (96 vs. 114)	30.6 +/- 5.4 vs. 31.0 +/- 5.2	26.0 +/- 3.5 vs. 26.2 +/- 3.8
Salehpour 2013	Irã	Mai-2012 a Dez-2012	Mulheres < 40 anos, eutireoideas e normoprolactinêmicas, com infertilidade por fator masculino	Ciclo agonista curto, usando rFSH 150-300 UI/dia, triggering com hCG 10,000 UI IM	Didrogesterona 40mg/dia	PV em cápsula 800mg/dia	N = 80 (40 vs. 40)	29.4 +/- 5.3 vs. 31.8 +/- 6.1	24.2 +/- 3.0 vs. 24.2 +/- 3.9
Tomic 2015	Croácia	Out-2010 a Out-2013	Mulheres entre 18-45 anos, IMC < 35 kg/m2, com menos de três ciclos prévios de FIV, com ao menos 1 oócito aspirado	Ciclo agonista curto, usando rFSH 150-300 UI/dia, triggering com hCG 10,000 UI IM	Didrogesterona 20mg/dia	PV em gel 90mg/dia	N = 831 (415 vs. 416)	34.1 +/- 8.2 vs. 32.6 +/- 8.8	26.8 +/- 4.9 vs. 27.1 +/- 5.8

NR = não reportado; PV = progesterona vaginal; * = intervenção vs. controle

Tabela 1 (cont.) Características dos estudos incluídos.

Estudo	Conflito de interesse	Financiamento	Aprovação do comitê ética	TCLE	Desenho paralelo	Embriões transferidos	Taxa de implantação
Chakravarty 2005a	-	-	X	-	X	-	-
Chakravarty 2005b	-	-	-	-	X	-	-
Chakravarty 2006	-	-	-	-	X	-	-
Ganesh 2011	-	-	X	X	X	Média de 3	-
Patki 2007	-	-	X	X	X	-	-
Saharkhiz 2016	-	-	X	X	X	-	-
Salehpour 2013	-	-	X	X	X	Média de 3	-
Tomic 2015	-	-	-	-	X	2	22.5% vs. 24.1%

4.2 Estudos Incluídos

Oito estudos foram incluídos na revisão e na análise quantitativa; suas características estão reportadas na **Tabela 1**. Todos os estudos incluídos tinham desenho paralelo e eram unicêntricos, com exceção de 1 estudo que foi realizado em 2 centros (50). Cinco estudos foram conduzidos na Índia (48, 55-58), dois no Irã (50, 52), e um na Croácia (54). Foi realizada tentativa de contato com todos os autores, mas detalhes adicionais foram fornecidos apenas por Saharkhiz 2016 (50). Chakravarty 2005b (55) e Chakravarty 2006 (56) foram publicados como pôsteres, enquanto os outros 6 estudos foram publicados como artigos completos (48, 50, 52, 54, 57, 58).

4.2.1 Participantes

Um total de 3,809 mulheres submetidas à TRA de 8 estudos foram incluídas: 1,523 foram alocadas para uso de didrogesterona para suplementação de fase lútea, 1,388 foram alocadas para uso de progesterona vaginal em cápsulas, e 898 foram alocadas para uso de progesterona vaginal em gel. Os critérios de elegibilidade, e as características das participantes foram reportados na Tabela 1.

4.2.2 Intervenções

Os 8 estudos avaliaram uso diário de didrogesterona oral em doses que variaram entre 20 a 40mg. Seis estudos compararam didrogesterona oral com progesterona vaginal em cápsulas, com doses variando entre 600 a 800mg/dia (48, 50, 52, 55, 56, 58). Tomic 2015 comparou didrogesterona com gel vaginal de progesterona 90mg/dia (54). Ganesh 2011 foi um estudo com 3 braços, comparando didrogesterona com progesterona vaginal em cápsula e em gel (57).

4.2.3 Resultados

- Nenhum dos estudos reportou o número de nascidos vivos;
- Três dos oito (3/8) estudos reportaram gravidez em curso; (59-64).

- Seis dos oito (6/8) estudos reportaram gravidez clínica; (59, 61-65).
- Sete dos oito (7/8) estudos reportaram abortamento; (59).
- Três dos oito (3/8) estudos reportaram insatisfação das pacientes; (59-61, 63-67).
- Dois dos oito (2/8) estudos reportaram efeitos colaterais. (59).

Em dois estudos, o número de gravidez clínica foi presumido como sendo igual à soma do número de gravidez em curso e do número de abortamento (33,39). Em quatro estudos, o número de gravidez em curso foi presumido como sendo igual ao número de gravidez clínica menos o número de abortamento (36,40-42).

4.3 Estudos excluídos

Quatro estudos (de quatro registros) foram excluídos (**Tabela 2**): um estudo foi excluído porque comparou didrogesterona com progesterona vaginal em cápsulas como suporte de fase lútea em ciclos de IUI (68). Três estudos foram excluídos porque não eram randomizados (69-71); autores de um estudo foram contatados para confirmar essa informação (71).

Tabela 2 - Característica dos estudos excluídos.

Estudo	Razão da Exclusão
Allahbadia 2004	Estudo não randomizado
Guo 2013	Estudo não randomizado
Yang 2014	Estudo não randomizado
Khosravi 2015	Ciclos de IUI

4.4 Estudos aguardando classificação

Dois estudos (de três registros) ainda estão em andamento, e por isso aguardando classificação (72-74). Ambos os estudos são patrocinados pela Abbott: LOTUS I é um estudo duplo-cego comparando didrogesterona (10mg 3 vezes ao dia) com progesterona

micronizada vaginal em cápsulas (200mg 3 vezes ao dia). O estudo foi registrado tanto no ClinicalTrials (72) quanto no EU Clinical Trials Register (73); LOTUS II é um estudo aberto comparando didrogesterona (10mg 3 vezes ao dia) com progesterona vaginal em gel 8% (90mg 1 vez ao dia) (74). LOTUS I começou em Julho de 2013, com data prevista de conclusão em Abril de 2016; no momento o estudo continua em andamento, porém sem recrutamento de participantes; foi realizado contato com os autores em busca de resultados preliminares, no entanto não houve resposta. LOTUS II foi registrado em Junho de 2015, com início do recrutamento de participantes em Julho de 2015. A data prevista para término do estudo é Abril de 2017.

4.5 Risco de viés nos estudos incluídos

Três estudos aplicaram adequadamente os métodos de randomização (50, 54, 57), enquanto cinco não descreveram qual método foi utilizado (48, 52, 55, 56, 58). Quatro estudos reportaram ocultação da randomização com uso de envelopes selados (50, 52, 54, 57). O mascaramento de participantes e de profissionais não ocorreu em nenhum estudo. Em quatro estudos, os avaliadores dos resultados foram mascarados para a alocação das pacientes (50, 52, 54, 57). Os outros quatro estudos não reportaram se os avaliadores foram mascarados (48, 55, 56, 58).

Saharkhiz 2016 (50) foi considerado como alto risco de viés de atrito, visto que 24/234 (10.3%) das participantes foram excluídas após a randomização. Nesse estudo, a perda no seguimento das pacientes foi desbalanceada entre os dois grupos, com exclusão de 21/117 (17.9%) participantes no grupo da didrogesterona e 3/117 (2.6%) participantes no grupo da progesterona. Os outros sete estudos foram considerados como baixo risco de viés de atrito. Cinco estudos analisaram todas as mulheres randomizadas (48, 55-58). Salehpour 2013 (52) excluiu 2/82 (2.4%) participantes da análise por ausência de termo de consentimento; esse estudo foi considerado como baixo risco de viés de atrito já que a taxa de exclusão foi baixa (< 5%). Tomic 2015 (54) excluiu poucas participantes após a randomização: 22/853 (2.6%) no total; 11/426 (2.6%) no grupo da didrogesterona e 11/427 (2.6%) no grupo da progesterona vaginal em gel. Além disso, o mesmo estudo excluiu pacientes para a pesquisa de insatisfação: 9/831 (1.0%) no total; 4/415 (1.0%) no grupo da didrogesterona e 5/416 (1.2%) no grupo da progesterona. Como a perda de seguimento foi relativamente baixa, e

balanceada entre os dois grupos, esse estudo foi considerado como sendo baixo risco de viés de atrito.

Todos os estudos foram considerados como baixo risco de viés de reportagem seletiva. Dois estudos foram considerados como alto risco de viés, pois foram publicados apenas como resumos (55, 56). Um estudo foi considerado como alto risco de viés devido diferença estatisticamente significativa na idade entre os dois grupos (48).

O risco de viés dos estudos está resumido na **Figura 2**.

	Geração de sequência randômica	Ocultação de alocação	Mascaramento dos participantes	Mascaramento de resultados	Perda de seguimento	Reportagem seletiva	Outras fontes de viés
Chakravarty 2005a	?	?	+	+	+	+	-
Chakravarty 2005b	?	?	+	+	+	+	-
Chakravarty 2006	?	?	+	+	+	+	-
Ganesh 2011	+	+	+	+	+	+	+
Patki 2007	?	?	+	+	+	+	+
Saharkhiz 2016	+	+	+	+	-	+	+
Salehpour 2013	+	+	+	+	+	+	+
Tomic 2015	+	+	+	+	+	+	+

Figura 2 - Risco de viés nos estudos incluídos.

4.6 Síntese de resultados

4.6.1 Nascimento vivo

Nenhum estudo reportou esse desfecho.

4.6.2 Gestação em curso

No geral, existe evidência de que não há diferença relevante entre a didrogesteronona oral e a progesterona vaginal para gestação em curso: RR 1.04; IC 95% 0.92 a 1.18; $I^2 = 0\%$, 7 ECRs, 3,134 mulheres; qualidade da evidência moderada (**Figura 3**). Em outras palavras, considerando uma taxa de gestação em curso de 24% em mulheres utilizando progesterona vaginal, essa taxa seria entre 22-28% em mulheres usando didrogesteronona oral. Análise de sensibilidade com exclusão dos 4 estudos considerados como alto risco de viés não mudou a estimativa: RR 1.02; IC 95% 0.84 a 1.25; $I^2 = 34\%$, 3 ECRs, 2,274 mulheres.

O resultado da análise do subgrupo didrogesteronona versus progesterona vaginal em cápsulas foi RR 1.19; IC 95% 0.99 a 1.42; $I^2 = 0\%$, 6 ECRs, 1,821 mulheres; qualidade da evidência moderada. Isso representa que para uma taxa de gestação em curso de 21% em mulheres utilizando progesterona vaginal em cápsulas, essa taxa seria entre 21-30% em mulheres usando didrogesteronona oral. O resultado da análise do subgrupo didrogesteronona versus progesterona vaginal em gel foi RR 0.97; IC 95% 0.83 a 1.13; $I^2 = 0\%$, 2 ECRs, 1,735 mulheres; qualidade da evidência alta. Isso significa que se 27% das mulheres atingissem gestação em curso em uso de progesterona vaginal em gel, algo entre torno de 23-31% atingiriam gestação em curso usando didrogesteronona oral.

Figura 3 - Gestação em curso - Forest Plot: Comparação Didrogesteronona versus Progesterona.

4.6.3 Insatisfação

Três estudos reportaram a insatisfação das pacientes com o tratamento: Chakravarty 2005a (48) e Saharkhiz 2016 (50) compararam didrogesteronona com progesterona vaginal em cápsula, enquanto Tomic 2015 (54) comparou didrogesteronona com progesterona vaginal em gel. Como houve uma heterogeneidade muito grande entre os 3 estudos ($I^2 = 83\%$), e até mesmo entre os 2 estudos que compararam didrogesteronona com progesterona vaginal em cápsula ($I^2 = 91\%$), foi optado por não combinar os resultados dos estudos (**Figura 4**).

Saharkhiz 2016 (50) mostrou que não houve diferença na insatisfação entre os grupos, na comparação de didrogesteronona e progesterona vaginal em cápsula: 8% em mulheres usando didrogesteronona versus 7% em mulheres usando progesterona vaginal em cápsula; RR 1.19; IC 95% 0.46 a 3.04, 210 mulheres. Esse estudo foi julgado como sendo de alto risco de viés. Os outros 2 estudos mostraram um grande benefício da didrogesteronona na redução da insatisfação com o tratamento. Chakravarty 2005a (48) comparou didrogesteronona com progesterona vaginal em cápsula e observou insatisfação em 3% das mulheres utilizando didrogesteronona, comparado com 26% das mulheres utilizando progesterona vaginal em cápsula; RR 0.10; IC 95% 0.02 a 0.39, 430 mulheres. Tomic 2015 (54) comparou didrogesteronona com progesterona vaginal em gel e reportou insatisfação em 5% das mulheres

usando didrogesterona, comparado com 18% das mulheres usando progesterona vaginal em gel; RR 0.26; IC 95% 0.16 a 0.42, 822 mulheres.

O ECR que não foi considerado elegível para essa revisão, pois analisou ciclos de IUI, também observou uma taxa de insatisfação menor em mulheres usando didrogesterona (68). Insatisfação foi reportada por 12/75 (15%) em mulheres utilizando didrogesterona oral (2 x 10mg por dia), em comparação com 29/75 (39%) das mulheres utilizando progesterona vaginal em cápsula (1 x 400mg por dia): RR 0.32; IC 95% 0.15 a 0.69. Nesse estudo, os autores observaram taxa de gravidez semelhante entre os grupos, uma tendência à redução da taxa de abortamento no grupo da didrogesterona, e níveis séricos de progesterona significativamente mais elevados nas pacientes que fizeram uso de didrogesterona.

Figura 4 - Insatisfação - Forest Plot: Comparação Didrogesterona versus Progesterona.

4.6.4 Gravidez clínica

No geral, não houve evidência de efeito do uso da didrogesterona oral comparada à progesterona vaginal na taxa de gravidez clínica: RR 1.07; IC 95% 0.93 a 1.23; $I^2 = 34\%$, 8 ECRs, 3,809 mulheres; qualidade da evidência moderada (**Figura 5**). O resultado da análise do subgrupo comparando didrogesterona com progesterona vaginal em cápsulas foi RR 1.19; IC 95% 1.04 a 1.36; $I^2 = 6\%$, 7 ECRs, 2,496 mulheres; qualidade da evidência moderada. O resultado da análise do subgrupo comparando didrogesterona com progesterona vaginal em gel foi RR 0.95; IC 95% 0.82 a 1.09; $I^2 = 0\%$, 2 ECRs, 1,735 mulheres; qualidade da evidência alta.

Figura 5 - Gestação clínica - Forest Plot: Comparação Didrogesterona versus Progesterona.

4.6.5 Abortamento por gravidez clínica

Não houve evidência de efeito do uso da didrogesterona oral comparada à progesterona vaginal na taxa de abortamento: RR 0.77; IC 95% 0.53 a 1.10; $I^2 = 0\%$, 7 ECRs, 906 gestações clínicas; qualidade da evidência moderada (**Figura 6**). O resultado da análise do subgrupo comparando didrogesterona com progesterona vaginal em cápsulas foi RR 0.73; IC 95% 0.48 a 1.11; $I^2 = 0\%$, 6 ECRs, 504 gestações clínicas; qualidade da evidência baixa. O resultado da análise do subgrupo comparando didrogesterona com progesterona vaginal em gel foi RR 0.81; IC 95% 0.48 a 1.35; $I^2 = 0\%$, 2 ECRs, 523 gestações clínicas; qualidade da evidência alta.

Figura 6 - Abortamento por gravidez clínica - Forest Plot: Comparação Didrogesterona versus Progesterona.

4.6.6 Efeitos colaterais

Foi observada heterogeneidade substancial ($> 50\%$) para todos os efeitos colaterais reportados nos 2 estudos, e por isso os resultados não foram combinados.

Na comparação com progesterona vaginal em cápsula (52), a didrogesterona foi associada a mais casos de sangramento vaginal (RR 2.38; IC 95% 1.18 a 4.78) e náuseas (RR 21.00; IC 95% 1.27 a 346.66); no entanto, não houve diferença na dor abdominal (RR 13.00; IC 95% 0.76 a 223.33). Na comparação com progesterona vaginal em gel (54), a didrogesterona causou menos dor abdominal (RR 0.04; IC 95% 0.00 a 0.73), irritação perineal (RR 0.06; IC 95% 0.01 a 0.47), secreção vaginal (RR 0.08; IC 95% 0.02 a 0.33) e interferência durante intercurso sexual (RR 0.05; IC 95% 0.02 a 0.15); não houve diferença entre os grupos no sangramento vaginal (RR 0.76; IC 95% 0.56 a 1.03), náuseas (RR 0.99; IC 95% 0.14 a 7.01), dor de cabeça (RR 0.66; IC 95% 0.11 a 3.94), tontura (RR 2.98; IC 95% 0.12 a 72.89), sonolência (RR 1.65; IC 95% 0.40 a 6.88), sensibilidade mamária (RR 0.78; IC 95% 0.36 a 1.70) e sensação de inchaço (RR 0.79; IC 95% 0.21 a 2.94).

4.7 Risco de viés entre os estudos

Apesar de menos de 10 estudos terem sido incluídos, foi realizado gráfico de funil para gestação clínica, desfecho reportado por todos os 8 estudos, o qual não foi sugestivo de viés de publicação (**Figura 7**).

Figura 7 - Gráfico de funil: Gestação em curso.

4.8 Análises adicionais

Análises de sensibilidade e de subgrupo foram reportadas juntamente com a síntese de resultados.

Discussão

---

5 DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos principais resultados

Oito estudos foram incluídos na comparação didrogesteronona versus progesterona. Seis estudos compararam didrogesteronona versus progesterona vaginal em cápsulas, um estudo comparou didrogesteronona versus progesterona vaginal em gel, e um estudo com três braços comparou didrogesteronona tanto com progesterona vaginal em cápsulas quanto em gel (Tabela 3).

No geral, nós observamos que a didrogesteronona oral foi tão efetiva quanto a progesterona vaginal, com uma parcela menor de pacientes reportando insatisfação. Considerando as diferenças na distribuição da progesterona em suas diferentes formas, a análise de subgrupos forneceu informações importantes. Na comparação com a progesterona vaginal em cápsulas, nós observamos que a didrogesteronona oral está associada com uma melhora na taxa de gestação clínica, e não afeta a taxa de gestação em curso. O benefício observado foi pequeno, com uma estimativa imprecisa. No entanto, consideramos que esses dados são suficientes para concluir que a didrogesteronona não causa uma redução clinicamente relevante tanto nas taxas de gravidez clínica quanto nas taxas gravidez em curso. Em relação à comparação com a progesterona vaginal em gel, observamos que a didrogesteronona não afeta as taxas de gravidez clínica ou gravidez em curso. O efeito na taxa de abortamento ainda é de baixa qualidade, e não permite uma conclusão precisa para nenhum dos subgrupos.

Insatisfação com o tratamento foi nosso desfecho primário para eventos adversos. Observamos uma importante inconsistência entre os 3 estudos que reportaram esse desfecho: dois deles mostraram uma grande diferença favorecendo a didrogesteronona (48, 54), enquanto o outro estudo não mostrou diferença entre os dois grupos (50). O único estudo julgado como baixo risco de viés mostrou uma redução importante e significativa na insatisfação das pacientes com uso de didrogesteronona. Além disso, um estudo que foi excluído da revisão comparou didrogesteronona oral e progesterona vaginal em gel em ciclos de IUU, e mostrou uma grande redução na insatisfação nas pacientes que usaram didrogesteronona (68).

Tabela 3 - Resumo dos resultados.

	Progesterona vaginal em cápsula ^a	Didrogesteron oral ^b	NNT (95% IC)	RR (95% IC)	N participantes / estudos	Interpretação	Qualidade da evidência
Gestação em curso	21%	25% (21-30%)	-	1.19 (0.99-1.42)	1,821 / 6	Didrogesteron é melhor ou sem diferença relevante	Moderada ¹
Gestação clínica	28%	33% (29-37%)	20 (11-100)	1.19 (1.04-1.36)	2,496 / 7	Didrogesteron é melhor ou sem diferença relevante	Moderada ¹
Aborto por gestação clínica	21%	15% (10-23%)	-	0.73 (0.48-1.11)	504 / 6	Didrogesteron é melhor ou sem diferença relevante	Baixa ²
Insatisfação ^c	Um estudo mostrou que a didrogesteron é melhor (RR 0.10, IC 95% 0.02 a 0.39), enquanto outro estudo não mostrou diferença significativa (RR 1.19, IC 95% 0.46 a 3.04)						
	Progesterona vaginal gel ^a	Didrogesteron oral ^b					
Gestação em curso	27%	27% (23-31%)	-	0.97 (0.83-1.13)	1,735 / 2	Sem diferença relevante	Alta
Gestação clínica	31%	29% (25-34%)	-	0.95 (0.82-1.09)	1,735 / 2	Sem diferença relevante	Alta
Aborto por gestação clínica	11%	9% (5-15%)	-	0.81 (0.48-1.35)	523 / 2	Impreciso para conclusões	Baixa ³
Insatisfação	18%	5% (3-8%)	8 (7-10)	0.26 (0.16-0.42)	822 / 1	Didrogesteron é melhor	Alta

Todos os desfechos, exceto por abortamento, foram analisados por mulher randomizada.

IC = intervalo de confiança; NNT = número necessário para tratar; RR = risco relativo; a = calculado como o risco médio nos estudos; b = calculado por RR e IC 95%; c = a heterogeneidade foi muito alta, não permitindo a meta-análise; a qualidade da evidência é considerada muito baixa.

1. Rebaixada um nível por limitação dos estudos incluídos; 2. Rebaixada um nível por imprecisão e um nível por limitação dos estudos; 3. Rebaixada dois níveis por séria imprecisão.

5.2 Qualidade das evidências

Na comparação didrogesteronona versus progesterona vaginal em cápsulas, a qualidade da evidência foi rebaixada 1 nível tanto para gestação clínica quanto para gestação em curso devido à limitação dos estudos, já que 2 estudos foram publicados apenas como resumos de congresso (55, 56), e um estudo tinha diferença significativa na idade entre os grupos (48). Nesse estudo, apesar de mulheres mais velhas terem sido alocadas no grupo da didrogesteronona, os desfechos reprodutivos foram similares nos 2 grupos. Em relação à insatisfação, a qualidade da evidência foi rebaixada um nível por imprecisão, e um nível por inconsistência. Um estudo (48) incluiu um bom número de participantes, e observou uma grande diferença na proporção de mulheres insatisfeitas entre os grupos. Por outro lado, um estudo (50) não mostrou diferença entre os grupos para esse desfecho. A análise desses dados resultou num intervalo de confiança amplo, o que impede um julgamento conclusivo sobre o grau de insatisfação em pacientes que usam didrogesteronona. Em relação a abortamento, a qualidade da evidência foi rebaixada um nível por limitação dos estudos, e um nível por imprecisão: houve um pequeno número de eventos e um amplo intervalo de confiança, não sendo possível afirmar se a didrogesteronona é melhor ou similar à progesterona.

Na comparação didrogesteronona versus progesterona gel, os dois estudos foram considerados como baixo risco de viés e incluíram um grande número de participantes. Dessa forma, a qualidade da evidência não foi rebaixada para gestação em curso, gestação clínica e insatisfação. No entanto, a evidência para abortamento foi rebaixada 2 níveis devido a séria imprecisão: o número de eventos foi baixo, resultando num intervalo de confiança amplo. Por esse motivo, não conseguimos concluir se a didrogesteronona é melhor, similar ou pior que a progesterona em prevenir abortamento.

5.3 Completude geral e aplicabilidade da evidência

A didrogesteronona é um esteroide sintético, com estrutura molecular praticamente igual à progesterona natural (35). Uma importante diferença entre as duas é que a progesterona apresenta uma geometria molecular plana, ao passo que a didrogesteronona é formada por uma cadeia molecular dobrada, o que garante sua retroestrutura rígida. Essa

característica assegura sua maior disponibilidade por via oral, e torna a didrogesterona mais seletiva, ligando-se quase exclusivamente aos receptores de progesterona (35). Comparada com outros progestágenos, a didrogesterona não apresenta diminuta atividade estrogênica, androgênica ou glicocorticoide (35). Devido à melhor biodisponibilidade e maior atividade progestagênica, a dose equivalente da didrogesterona é 10 a 20 vezes menor do que a progesterona micronizada oral (35). Apesar de termos incluído apenas 2 estudos que avaliaram efeitos adversos, uma revisão sistemática sobre o uso da didrogesterona em abortamento recorrente incluiu 13 estudos reportando esses dados; nessa revisão, os efeitos colaterais foram mínimos, corroborando nossos achados (37).

Nossos achados estão em concordância com uma revisão recente da Cochrane sobre suporte de fase lútea, cujos resultados sugeriram um efeito benéfico significativo da progesterona sintética comparada com a progesterona natural (13). Foram incluídos 4 estudos nessa comparação, sendo que 3 deles também foram incluídos na nossa revisão: Chakravarty 2005 (48), Ganesh 2011 (57), e Patki 2007 (58). O outro estudo não foi incluído na nossa revisão porque comparou acetato de clormadinona com progesterona intramuscular, sem avaliar a didrogesterona oral (75). Nós incluímos outros 5 estudos comparando a didrogesterona oral com a progesterona vaginal como suporte de fase lútea após transferência embrionária (50, 52, 54-56), além de termos identificado um estudo que comparou a didrogesterona com a progesterona vaginal em ciclos de IUI (68). Portanto, acreditamos que nossos resultados representam melhor todo o corpo da evidência para a comparação entre a didrogesterona oral e a progesterona vaginal para suporte de fase lútea em mulheres submetidas a ciclos de reprodução assistida.

Após a conclusão desta revisão, o estudo Lotus I (72, 73) foi publicado por Tournaye et al. (76). De acordo com os critérios de elegibilidade, esse ECR havia sido classificado como “Aguardando classificação”, porque era um estudo em andamento, sem os resultados publicados na época em que a análise quantitativa foi realizada. Esse estudo incluiu 1,031 pacientes (520 no grupo didrogesterona versus 511 no grupo progesterona vaginal em cápsula), com resultados que comprovaram a não-inferioridade da didrogesterona em comparação à progesterona vaginal em cápsula. Não houve diferença significativa na taxa de gestação clínica (RR 1.15; IC 95% 0.97 a 1.35), nem na taxa de nascido vivo (RR 1.19; IC 95% 0.99 a 1.43), entretanto os resultados foram discretamente melhores no grupo que usou didrogesterona, quase atingindo a significância estatística. A título de completude, realizamos

uma nova meta-análise para o desfecho nascido vivo/gestação em curso, incluindo os dados do Lotus I, e o resultado mostra que mulheres usando didrogesterona tiveram um resultado significativamente melhor que mulheres usando progesterona vaginal em cápsulas: RR 1.19; IC 95% 1.05 a 1.35; $I^2 = 0\%$, 7 ECRs, 2,852 mulheres, qualidade da evidência moderada (**Figura 8**). A qualidade da evidência foi rebaixada 1 nível devido limitação dos estudos, já que 4 estudos incluídos nessa meta-análise foram considerados como alto risco de viés (48, 50, 55, 56). De toda forma, a chance da diferença observada ocorrer devido ao acaso é menor que 1% ($p=0.008$).

Figura 8 - Nascido vivo / Gestação em curso - Forest Plot: Comparação Didrogesterona versus Progesterona vaginal cápsula

Uma revisão reportou que a adesão ao tratamento depende diretamente da simplicidade do regime terapêutico, além da satisfação com o tratamento (77). Apesar de a progesterona vaginal ser a medicação mais utilizada para suporte de fase lútea (21), infelizmente as mulheres podem apresentar sintomas perineais, como dor, irritação, inflamação, prurido, ressecamento, e descarga vaginal (78). Todos esses fatores podem dificultar a aderência do tratamento. Outra característica importante da didrogesterona que poderia melhorar a manutenção ao tratamento é o custo reduzido em comparação a formulações de progesterona vaginal (79). Uma melhor adesão ao suporte de fase lútea poderia ser a explicação para o benefício observado da didrogesterona na gestação em curso e gestação clínica, quando comparada à progesterona vaginal em cápsula. Além disso, o estresse físico e psicológico contribui para uma maior taxa de abandono do tratamento, reduzindo a chance de atingir gravidez (80). A didrogesterona oral parece ser uma opção

inteligente para o suporte de fase lútea, por causa de uma provável melhor adesão ao tratamento, que pode ter como consequência uma maior taxa cumulativa de gravidez (15).

5.4 Limitações

A melhor forma de avaliar o efeito de uma intervenção no cenário da reprodução assistida é através da taxa de nascido vivo, e nenhum estudo incluído reportou esse desfecho (81). No entanto, é importante frisar que a taxa de gestação em curso pode ser considerada como desfecho primário em estudos de medicina reprodutiva, refletindo de forma mais precisa a efetividade da intervenção (82). Um segundo ponto é que 4 estudos dos 8 incluídos foram julgados como alto risco de viés em pelo menos um item, dessa forma reduzindo levemente a qualidade da evidência. Finalmente, o uso de diferentes doses em ambos os grupos de intervenção e controle, além da diferente duração do suporte de fase lútea, podem ter incorporado alguma heterogeneidade na análise. Nós tentamos minimizar esse ponto com o uso do modelo de efeitos randômicos, e considerando qualquer heterogeneidade tanto na interpretação dos achados quanto no julgamento da qualidade da evidência.

Conclusões

---

6 CONCLUSÕES

6.1 Implicações para prática clínica

O melhor método para o suporte de fase lútea em ciclos de FIV deve ser eficaz, com mínimos efeitos colaterais, e com administração conveniente para as pacientes. As evidências atuais de estudos randomizados sustentam o uso da didrogesterona oral como suporte de fase lútea em ciclos de reprodução assistida, já que a didrogesterona apresenta resultados discretamente melhores que a progesterona vaginal quanto aos desfechos reprodutivos. Além disso, apresenta menos efeitos colaterais, tem um custo reduzido e provável menor insatisfação das pacientes.

6.2 Implicações para pesquisa

Mais estudos são necessários para definir a dose adequada da didrogesterona, que proporcione eficácia com maior comodidade e menos efeitos colaterais, bem como a duração do seu uso, para suporte de fase lútea em TRA.

Finanziamento

---

7 FINANCIAMENTO

Este estudo recebeu o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, através de concessão de bolsa de Mestrado à aluna Marina Wanderley Paes Barbosa.

Referências

---

8 REFERÊNCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1520-4. PubMed PMID: 19828144.
2. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet*. 2000 Jun 3;355(9219):1928-9. PubMed PMID: 10859034.
3. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT, Latin American Network of Assisted R. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2013. *JBRA assisted reproduction*. 2016;20(2):49-58. PubMed PMID: 27244761.
4. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Human reproduction*. 2016 Jul;31(7):1588-609. PubMed PMID: 27207175.
5. Filicori M, Butler JP, Crowley WF, Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *The Journal of clinical investigation*. 1984 Jun;73(6):1638-47. PubMed PMID: 6427277. Pubmed Central PMCID: 437074.
6. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human reproduction*. 2011 Jul;26(7):1768-74. PubMed PMID: 21558332.
7. Martins WP, Vieira CV, Teixeira DM, Barbosa MA, Dassuncao LA, Nastri CO. Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014 Jan;43(1):25-33. PubMed PMID: 23873633.
8. Tavaniotou A, Devroey P. Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles. *Reproductive biomedicine online*. 2006 Sep;13(3):326-30. PubMed PMID: 16984758.

-
9. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2003 Jul;14(5):236-42. PubMed PMID: 12826330.
  10. Fatemi HM. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? *Reproductive biomedicine online*. 2009;19 Suppl 4:4331. PubMed PMID: 20034417.
  11. Jones GS. Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 1991 Oct;3(5):641-8. PubMed PMID: 1958796.
  12. Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA, Nastri CO. GnRH agonist during luteal phase for women undergoing assisted reproductive techniques: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Apr 9. PubMed PMID: 25854891.
  13. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015 (4):CD009154. eng.
  14. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Human reproduction update*. 2007 Nov-Dec;13(6):581-90. PubMed PMID: 17626114.
  15. Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reproductive biomedicine online*. 2014 Dec;29 Suppl 1:S1-14; quiz S5-6. PubMed PMID: 25679949.
  16. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reproductive biomedicine online*. 2012 Aug;25(2):139-45. PubMed PMID: 22683150.
  17. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VM, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Apr;45(4):377-93. PubMed PMID: 25302750.
  18. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2010 Feb;27(2-3):121-8. PubMed PMID: 20140640. Pubmed Central PMCID: 2842872.

19. Merriam KS, Leake KA, Elliot M, Matthews ML, Usadi RS, Hurst BS. Sexual absorption of vaginal progesterone: a randomized control trial. *International journal of endocrinology*. 2015;2015:685281. PubMed PMID: 25713585. Pubmed Central PMCID: 4332976.
20. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas*. 1993 May;16(3):185-202. PubMed PMID: 8515718.
21. Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, Weissman A, Shoham Z. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reproductive biomedicine online*. 2014 Mar;28(3):330-5. PubMed PMID: 24447959.
22. Nader S, Berkowitz AS, Ochs D, Held B, Winkel CA. Luteal-phase support in stimulated cycles in an in vitro fertilization/embryo transfer program: progesterone versus human chorionic gonadotropin. *Journal of in vitro fertilization and embryo transfer : IVF*. 1988 Apr;5(2):81-4. PubMed PMID: 3411179.
23. Leeton J, Trounson A, Jessup D. Support of the luteal phase in in vitro fertilization programs: results of a controlled trial with intramuscular Proluton. *Journal of in vitro fertilization and embryo transfer : IVF*. 1985 Sep;2(3):166-9. PubMed PMID: 3932570.
24. Van Steirteghem AC, Smits J, Camus M, Van Waesberghe L, Deschacht J, Khan I, et al. The luteal phase after in-vitro fertilization and related procedures. *Human reproduction*. 1988 Feb;3(2):161-4. PubMed PMID: 3128572.
25. Ghanem MEA-B, L. A. Luteal Phase Support in ART: An Update. In: Darwish AMM, editor. *Enhancing Success of Assisted Reproduction: InTech*; 2012. p. 155-72.
26. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, De Vuyst P, Delbaere A. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Human reproduction*. 2004 Aug;19(8):1806-10. PubMed PMID: 15218001.
27. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Annals of emergency medicine*. 2006 May;47(5):472-5. PubMed PMID: 16631988.
28. Phy JL, Weiss WT, Weiler CR, Damario MA. Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2003 Nov;80(5):1272-5. PubMed PMID: 14607588.

-
29. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):163-9. PubMed PMID: 19362303.
30. Kahraman S, Karagozoglu SH, Karlikaya G. The efficiency of progesterone vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a prospective clinical trial. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):761-3. PubMed PMID: 19939363.
31. Maher MA, Abdelaziz A, Ellaithy M, Bazeed MF. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013 Feb;92(2):215-22. PubMed PMID: 23016508.
32. Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Human reproduction*. 2014 Oct 10;29(10):2212-20. PubMed PMID: 25100106. Pubmed Central PMCID: 4164149.
33. Domitrz J, Wolczynski S, Syrewicz M, Szamatowicz J, Kuczynski W, Grochowski D, et al. [The comparison of efficiency of supplement of the second phase in the program IVF-ET by dydrogesterone and progesterone]. *Ginekologia polska*. 1999 Jan;70(1):8-12. PubMed PMID: 10349801. Porównanie skuteczności suplementacji drugiej fazy w programie IVF-ET dydrogesteronem i progesteronem.
34. Kupferminc MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peyser MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human reproduction*. 1990 Apr;5(3):271-3. PubMed PMID: 2351709.
35. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009 Dec;65 Suppl 1:S3-11. PubMed PMID: 19969432.
36. Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety. *Maturitas*. 2013 Sep;76(1):10-21. PubMed PMID: 23835005.
37. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015 Mar 13:1-9. PubMed PMID: 25765519.

-
38. Zainul Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Luqman M, Zolkeplai MF, Rangkutty HS, et al. A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in primigravidae. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2014 Mar;30(3):217-20. PubMed PMID: 24552449.
39. Mohamad Razi ZR, Schindler AE. Review on role of progestogen (dydrogesterone) in the prevention of gestational hypertension. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2016 Aug 01;27(2):73-6. PubMed PMID: 27101553.
40. Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early human development*. 2009 Jun;85(6):375-7. PubMed PMID: 19193503.
41. Schweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*. 2009 Dec;65 Suppl 1:S23-7. PubMed PMID: 19945806.
42. Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. *Human reproduction*. 2003 May;18(5):1005-9. PubMed PMID: 12721177.
43. Higgins J, Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
44. Sotiriadis A, Papatheodorou SI, Martins WP. Synthesizing Evidence from Diagnostic Accuracy TESts: the SEDATE guideline. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016 Mar;47(3):386-95. PubMed PMID: 26411461.
45. Teixeira DM, Dassuncao LA, Vieira CV, Barbosa MA, Coelho Neto MA, Nastri CO, et al. Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Feb;45(2):139-48. PubMed PMID: 25052773.
46. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383-94. PubMed PMID: 21195583. Epub 2011/01/05. eng.
47. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Chattopadhyay R, Ghosh S, Dam M, et al. A randomized prospective study comparing dydrogesterone and intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in ART cycle. *Human reproduction*. 2004;19(suppl 1):i126.

-
48. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005a Dec;97(5):416-20. PubMed PMID: 16213136. Epub 2005/10/11. eng.
49. Saharkhiz N. Comparison of oral progesterone with vaginal and subcutaneous progesterone for luteal phase support on pregnancy rate of infertile patients underwent intracytoplasmic sperm injection- Embryo transfer cycles. *Iranian Registry of Clinical Trials*. 2014:IRCT2014071212494N2.
50. Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, et al. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(3):213-7. PubMed PMID: 26486011.
51. Salehpour S. Comparison of oral dydrogestrone with vaginal progesterone for luteal-phase support in IVF. *Iranian Registry of Clinical Trials*. 2013:IRCT2013050713265N1.
52. Salehpour S, Tamimi M, Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): A randomized clinical trial. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2013 Nov;11(11):913-8. PubMed PMID: 24639716. Pubmed Central PMCID: PMC3941387. Epub 2014/03/19. eng.
53. Tomic V. Dydrogesterone Versus Intravaginal Progesterone in the Luteal Phase Support. *ClinicalTrialsgov*. 2010:NCT01178931.
54. Tomic V, Tomic J, Klaic DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2015 Mar;186:49-53. PubMed PMID: 25622239. Epub 2015/01/27. eng.
55. Chakravarty BN, Dam P, Goswami SK, Ghosh S, Chattopadhyay R. Oral dydrogesterone versus vaginal micronised progesterone as luteal phase support in ART cycles - evaluation based on correction of hormone profile and clinical outcome. *Human reproduction*. 2005b;20(suppl 1):i139.
56. Chakravarty BN, Sharma S, Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami SK. Oral dydrogesterone vs. vaginal micronized progesterone as luteal support in art cycles: evaluation based on hormone profile and clinical outcome. *Human reproduction*. 2006 Jun;21:l83-l. PubMed PMID: WOS:000238957200203.

-
57. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1961-5. PubMed PMID: 21333984. Epub 2011/02/22. eng.
58. Patki A, Pawar VC. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007 Oct;23 Suppl 1:68-72. PubMed PMID: 17943542. Epub 2007/12/06. eng.
59. Aguirre SG, Hevia IG, Garcia-Carpintero G, Del Rosal Ma J. Measuring plasma estradiol levels in in vitro fertilization. Is it useful? *Rev Iberoamer Fertil Reprod Hum*. 2010;27(1):43-9. PubMed PMID: CN-00803119 NEW.
60. Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Ron-El R. Ultrasonic control without hormone determination for ovulation induction in in-vitro fertilization/embryo transfer with gonadotrophin-releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod*. 1994 Sep;9(9):1631-3. PubMed PMID: 7836512. Epub 1994/09/01. eng.
61. Lass A. Monitoring of in vitro fertilization-embryo transfer cycles by ultrasound versus by ultrasound and hormonal levels: a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*. 2003 Jul;80(1):80-5. PubMed PMID: 12849805. Epub 2003/07/10. eng.
62. Rongieres C. [Monitoring ovarian stimulation: are hormonal assessments necessary?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006 Sep;35(5 Pt 2):2S39-2S41. PubMed PMID: 17057622. Epub 2006/10/24. Peut-on predire la qualite ovocytaire par l'echographie?: le monitoring hormonal est-il necessaire pour surveiller les stimulations ovariennes? fre.
63. Strawn EY, Roesler M, Granlund A, Bohling S. In vitro fertilization can be successfully accomplished without routine estradiol monitoring: a randomized pilot study. *Fertil Steril*. 2007;88:S147.
64. Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Monitoring stimulated cycles during in vitro fertilization treatment with ultrasound only preliminary results. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(6):429-31.
65. Raine-Fenning N, Deb S, Jayaprakasan K, Clewes J, Hopkisson J, Campbell B. Timing of oocyte maturation and egg collection during controlled ovarian stimulation: a randomized controlled trial evaluating manual and automated measurements of follicle diameter. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):184-8. PubMed PMID: 19342014. Epub 2009/04/04. eng.

-
66. Gerris J, Delvigne A, Dhont N, Vandekerckhove F, Madoc B, Buyle M, et al. Self-operated endovaginal telemonitoring versus traditional monitoring of ovarian stimulation in assisted reproduction: an RCT. *Hum Reprod*. 2014 Sep;29(9):1941-8. PubMed PMID: 24993931.
67. Nagar R, Tenenbaum-Gavish K, Fisch B, Meizner I, Ben-Haroush A. OC22.07: Fertility treatment outcomes following standard 2D ultrasound vs 3D automated follicle tracking (sonoAVC). *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;44(S1):52-3.
68. Khosravi D, Taheripanah R, Taheripanah A, Tarighat Monfared V, Hosseini-Zijoud SM. Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015 Jul;13(7):433-8. PubMed PMID: 26494991. Pubmed Central PMCID: 4609323.
69. Allahbadia GN, Kaur K, Kadam K, Virk S, Gandhi G, Gosrani S. The comparison of pregnancy outcomes of intramuscular progesterone versus oral dydrogesterone for luteal phase support in donor egg IVF recipient cycles. *Fertil Steril*. 2004 Sep;82:S194-S. PubMed PMID: WOS:000224010800502.
70. Guo W, Chen X, Ye D, He Y, Li P, Niu J, et al. [Effects of oral dydrogesterone on clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2013 Jun;33(6):861-5. PubMed PMID: 23803198. Epub 2013/06/28. chi.
71. Yang R, Chi H, Chen L, Li R, Liu P, Qiao J. [Impact of different luteal support methods on clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014 Nov 11;94(41):3256-8. PubMed PMID: 25604229. Epub 2015/01/22. chi.
72. Abbott. A Multicenter Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Dydrogesterone 30 mg Daily Versus Intravaginal Micronized Progesterone Capsules 600 mg Daily for Luteal Support in In-Vitro Fertilization (Lotus I). . ClinicalTrialsgov. 2013a;NCT01850030.
73. Abbott. A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Two-arm, Multicenter Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Dydrogesterone 30 mg daily versus Intravaginal Micronized Progesterone Capsules 600 mg daily for Luteal Support in In-Vitro Fertilization - Lotus I. . EUCTR. 2013b;EUCTR2012-002215-002226-BE.
74. Abbott. A Randomized, Open-label, Two-arm, Multicenter Study Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Dydrogesterone 30 mg Daily Versus Crinone 8% Intravaginal Progesterone Gel 90 mg Daily for Luteal Support in In-Vitro Fertilization (LOTUS II). . ClinicalTrialsgov. 2015;NCT02491437.

-
75. Iwase A, Ando H, Toda S, Ishimatsu S, Harata T, Kurotsuchi S, et al. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008 Apr;277(4):319-24. PubMed PMID: 17938943.
76. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Human reproduction*. 2017 May 01;32(5):1019-27. PubMed PMID: 28333318. Pubmed Central PMCID: 5400051.
77. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC health services research*. 2007;7:55. PubMed PMID: 17439645. Pubmed Central PMCID: 1955829.
78. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B, European C. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):112-9 e3. PubMed PMID: 24140033.
79. De Geest S, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2003 Dec;2(4):323. PubMed PMID: 14667488.
80. Schroder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reproductive biomedicine online*. 2004 May;8(5):600-6. PubMed PMID: 15151731.
81. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. *Human reproduction*. 2003 Feb;18(2):455-7. PubMed PMID: 12571190.
82. Braakhekke M, Kamphuis EI, Dancet EA, Mol F, van der Veen F, Mol BW. Ongoing pregnancy qualifies best as the primary outcome measure of choice in trials in reproductive medicine: an opinion paper. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1203-4. PubMed PMID: 24786739.