

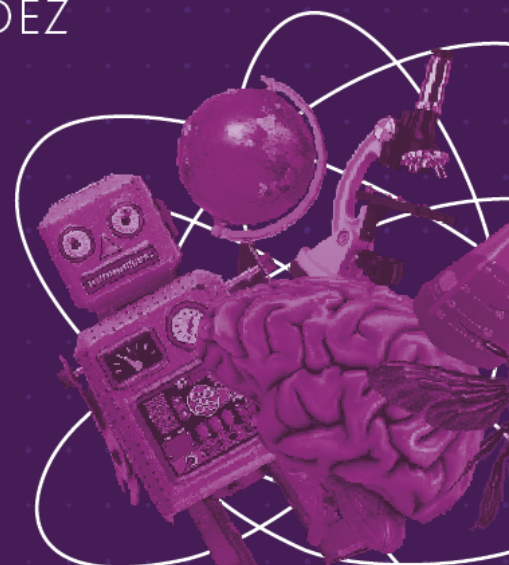
DIDROGESTERONA PARA SUPORTE DA FASE LÚTEA EM REPRODUÇÃO ASSISTIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Professor orientador: Bruno Ramalho de Carvalho

Alunas: Julia Vinhaes dos Reis e Bruna Arese Camara
Silva Néto

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 10 Nº 1- JAN/DEZ
2024



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**JULIA VINHAES DOS REIS
BRUNA ARESE CAMARA SILVA NÉTO**

**DIDROGESTERONA PARA SUPORTE DA FASE LÚTEA EM REPRODUÇÃO
ASSISTIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pesquisa e Extensão.
Orientação: Bruno Ramalho de Carvalho

**BRASÍLIA
2025**

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a todas as mulheres que percorrem, com coragem e esperança, os caminhos da reprodução assistida. Que cada avanço científico, como o uso da didrogesterona, represente não apenas uma conquista médica, mas também um passo em direção à liberdade de escolher quando e como maternar. Que a ciência siga honrando os sonhos de quem deseja gerar vida sem renunciar a sua autonomia e dignidade.

AGRADECIMENTOS

É com profunda alegria e gratidão que registramos aqui nossos sinceros agradecimentos a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização deste Projeto de Iniciação Científica em Medicina, intitulado *"Didrogesterona para suporte da fase lútea em reprodução assistida: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados."*

Ao nosso orientador, professor Bruno Ramalho de Carvalho, expressamos nossa mais sincera admiração e apreço pela orientação generosa, pela confiança depositada em nosso trabalho e pelo compromisso constante em nos conduzir com paciência, rigor científico e entusiasmo. Sua orientação foi essencial não apenas para a condução desta pesquisa, mas também para nosso amadurecimento acadêmico e pessoal.

Aos nossos familiares e amigos, deixamos nosso reconhecimento e carinho pelo apoio inabalável, pela compreensão diante das renúncias e pelas palavras de encorajamento nos momentos de dificuldade. Sua presença nos deu forças para seguir adiante, mesmo diante dos desafios.

A todos que, de alguma forma, colaboraram com este projeto, seja com palavras de incentivo, contribuições técnicas ou apoio moral, nosso mais sincero muito obrigada.

Este trabalho marca um passo importante em nossa formação como médicas e pesquisadoras. Nele encontramos a oportunidade de nos aprofundar no campo da Ginecologia e Obstetrícia, de desenvolver nosso senso crítico e científico, e de contribuir, ainda que modestamente, para o avanço do conhecimento médico.

Acreditamos que a ciência é um instrumento poderoso de transformação social e de promoção da saúde. Que esta pesquisa inspire novas investigações e, sobretudo, contribua para melhorar o cuidado e a qualidade de vida de tantas mulheres que buscam na medicina o apoio para realizar seus projetos reprodutivos.

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original."

- Albert Einstein

RESUMO

O suporte da fase lútea é uma etapa essencial nos ciclos de reprodução assistida, devido à potencial supressão da produção endógena de progesterona causada pelo bloqueio hipofisário durante a estimulação ovariana controlada. A didrogesteronona, uma retroprogesterona sintética, tem sido investigada como molécula promissora para o suporte da fase lútea, por apresentar melhor tolerabilidade e conveniência, em razão da administração oral. Este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia, segurança e aceitabilidade da didrogesteronona oral para o suporte da fase lútea em protocolos terapêuticos para técnicas de reprodução assistida. A pesquisa foi realizada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement*. Foram 23 incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e metanálises, cujos desfechos incluíram taxas de gravidez clínica, gestação em andamento, nascidos vivos, efeitos adversos e satisfação da paciente. Os dados foram extraídos e sintetizados usando as diretrizes *Synthesis Without Meta-analysis*. A qualidade dos artigos selecionados foi avaliada de acordo com o Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidências, em 2009. A maioria dos estudos demonstrou que a didrogesteronona oral apresenta eficácia clínica semelhante à da progesterona vaginal micronizada, com resultados comparáveis nas taxas de gravidez e desfechos obstétricos. Além disso, diversos estudos relataram maior aceitação da via oral, com menos efeitos adversos locais e melhor tolerabilidade. Conclui-se que a didrogesteronona oral é uma alternativa eficaz e segura para o suporte da fase lútea em reprodução assistida, especialmente para mulheres que priorizam conforto e adesão ao tratamento.

Palavras-chave: didrogesteronona; suporte da fase lútea; técnicas de reprodução assistida.

SUMÁRIO

1	Introdução	7
1.1	Objetivos	8
1.1.1	Objetivo Geral	8
1.2.1	Objetivos Específicos	9
2	1010	
3	1414	
4	1616	
4.1	Taxas de gravidez	16
4.2	Taxa de aborto espontâneo	20
4.3	Taxa de nascidos vivos	21
4.4	Efeitos colaterais adversos	23
4.5	Parâmetros laboratoriais e resposta à estimulação ovariana	25
4.6	Discussão	37
5	Considerações Finais	41
	REFERÊNCIAS	42

1 Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade afeta cerca de 1 em cada 6 pessoas em idade reprodutiva ao longo da vida, o que justifica o crescimento da busca por técnicas de reprodução assistida (TRA) (WHO, 2023), especialmente na América Latina, onde se observou aumento de cerca de 30% nos ciclos realizados entre 2020 e 2021 (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2025). As TRA são procedimentos altamente complexos que envolvem a manipulação extracorporal de oócitos e espermatozoides em conjunto ou de embriões, e visam auxiliar indivíduos com infertilidade a alcançar a gestação. Amplamente utilizadas na prática clínica atual, de acordo com a estimativa mais recente, entre 9,8 e 13 milhões de pessoas haviam nascido por TRA até 2018 (ADAMSON et al., 2025).

Os protocolos terapêuticos convencionalmente utilizados em ciclos de TRA costumam envolver estimulação ovariana com gonadotrofinas exógenas e bloqueio hipofisário com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), com vistas à recuperação de múltiplos oócitos maduros, a fim de aumentar as chances de sucesso do tratamento. No entanto, o bloqueio hipofisário pode levar à disfunção do corpo lúteo, resultando em uma produção insuficiente de progesterona (WU et al., 2021; ORVIETO et al., 2021; MAGHRABY et al., 2022). Com intenção de corrigir essa eventual disfunção progestagênica, o suporte da fase lútea (SFL) é um recurso terapêutico que, habitualmente, consiste na oferta de progesterona ou outro progestagênio, com intuito de assegurar a transformação do endométrio proliferativo em secretor (DA SILVA et al., 2024) e, assim, melhorar as taxas de implantação embrionária e evolução da gravidez no primeiro trimestre (IKECHEBELU et al., 2023).

A progesterona é o hormônio mais comumente utilizado para esse suporte e tem sido associada a melhores taxas de gravidez em TRA. Pode ser administrada pelas vias vaginal, intramuscular, oral ou subcutânea, de modo que cada uma dessas vias apresenta diferentes perfis de absorção, tolerabilidade e efeitos adversos (GRIESINGER et al., 2018). A administração oral de progesterona micronizada, por exemplo, apresenta baixa biodisponibilidade, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem hepática, o que pode resultar em transformação ineficiente do endométrio e,

consequentemente, índices menores de gravidez, além de estar associada a efeitos colaterais sistêmicos como sonolência, tonturas e cefaleia (STAVRIDIS et al., 2015; GRIESINGER et al., 2018). Dessa forma, utiliza-se com frequência a progesterona de administração vaginal, que proporciona concentrações adequadas no endométrio e baixas concentrações séricas, reduzindo o risco de efeitos adversos sistêmicos. No entanto, ela frequentemente causa desconforto local, como irritação perineal, sangramento e corrimento vaginal, e interferência com a atividade sexual, fatores que afetam negativamente a aceitação do tratamento pelas pacientes (TOMIC et al., 2015).

Nesse contexto, cresce o interesse por alternativas que aliem eficácia clínica, melhor perfil de tolerabilidade e maior adesão. A didrogesterona (DYD), uma retroprogesterona sintética quimicamente similar à progesterona natural, utilizada desde a década de 1960, vem se destacando como uma promissora opção oral para o SFL, por apresentar maior biodisponibilidade quando administrada pela via oral, além de alta seletividade pelos receptores de progesterona e baixa afinidade por receptores androgênicos, glicocorticoides e mineralocorticoides (TOURNAYE et al., 2017).

Embora os resultados no SFL já sejam amplamente conhecidos pela comunidade científica, a DYD ainda não é unanimidade para essa finalidade, o que se deve, em parte, à variabilidade dos estudos existentes quanto ao tipo de ciclo, dose utilizada e perfil das pacientes (VAN DER LINDEN et al., 2015; ESHRE, 2020). Apesar da crescente adoção da DYD como opção terapêutica, ainda há controvérsias sobre sua eficácia em comparação à progesterona e a literatura carece de revisões sistemáticas que sintetizam esses achados com foco em ensaios clínicos randomizados (RCT, do inglês *randomized clinical trial*) (BARBOSA et al., 2018). Diante desse cenário, torna-se fundamental reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o uso da molécula no SFL em reprodução assistida, o que motivou a realização da presente revisão sistemática.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Reunir as evidências existentes sobre o uso da DYD oral no suporte da fase lútea, no que diz respeito à sua eficácia, segurança e impacto sobre os principais desfechos clínicos e reprodutivos, por meio da análise de RCTs disponíveis nas principais bases de dados científicos.

1.1.2 Objetivos específicos

Analisar criticamente as melhores evidências disponíveis sobre o SFL com a DYD, quanto aos seguintes desfechos reprodutivos: resposta ovariana (número de folículos dominantes, número de oócitos recuperados, número de oócitos maduros recuperados); taxa de implantação; taxas de gestação bioquímica, clínica e em andamento; taxas de aborto espontâneo e de nascidos vivos; saúde neonatal; e efeitos adversos.

Examinar as evidências existentes sobre as motivações de médicos e pacientes para a preferência pela DYD em relação a outros progestagênios disponíveis para o suporte da fase lútea, considerando fatores como eficácia percebida, tolerabilidade, custo, conveniência e preferências individuais.

Contribuir para o avanço do conhecimento sobre as TRA, especificamente no contexto do SFL, ao oferecer uma análise crítica e atualizada sobre o papel da DYD nesse cenário clínico.

2 Fundamentação Teórica

De acordo com relatório publicado pela OMS em 2023, aproximadamente 17% da população mundial apresenta dificuldades na concepção ao longo da vida (REF). A infertilidade, por sua vez, é uma doença marcada pela ausência de gravidez clínica depois de 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas ou devida à diminuição da capacidade reprodutiva de uma pessoa, individualmente ou em parceria (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2017); o conceito inclui condições médicas, pessoais ou sociais que possam interferir na procriação, ou seja, as doenças que sabidamente interferem na função reprodutiva, as uniões homoafetivas e a parentalidade independente (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2023). Entre as diversas causas da infertilidade, estão as disfunções ovulatórias, idade feminina avançada, alterações seminais, doenças nas tubas uterinas, adesões peritoneais, endometriose e anormalidades uterinas (SALANG et al., 2022).

Nesse cenário, as TRA surgem como alternativas terapêuticas bem estabelecidas. Estima-se que sejam realizados anualmente cerca de um milhão e 600 mil ciclos de tratamento por TRA em todo o mundo, resultando em cerca de 430 mil nascimentos (BAKER et al., 2025). Cabe dizer que, de acordo com as estimativas mais recentes, existiam, até 2018, cerca de 10 a 13 milhões de pessoas concebidas a partir das TRA, desde o primeiro nascimento, em 1978 (Adamson et al., 2025).

Durante os ciclos de TRA, os ovários passam por estimulação suprafisiológica que visa a recuperação de múltiplos oócitos, aumentando a probabilidade de se obter ao menos um embrião de boa qualidade para transferência para a cavidade uterina. No entanto, os níveis circulantes elevados de estradiol durante a estimulação ovariana e a transição folicular-lútea podem inibir diretamente a secreção do hormônio luteinizante (LH), levando à produção insuficiente de progesterona pelos corpos lúteos e ao encurtamento da fase lútea (Garg et al., 2024).

Com o intuito de compensar os efeitos da estimulação ovariana, o SFL é uma intervenção realizada em praticamente todos os ciclos de TRA destinados à transferência de embriões frescos. A suplementação com progestagênios é a principal estratégia empregada para a finalidade, mas questões sobre o composto de escolha, a

via de administração, a dosagem, a duração e o uso como monoterapia permanecem controversas (Kastora et al., 2024).

Dentre as opções disponíveis para suplementação de progesterona, destaca-se a DYD, uma retroprogesterona sintética, utilizada desde a década de 1960 no tratamento de condições relacionadas à deficiência de progesterona (GRIESINGER, et al., 2018). Seu uso é efetivo no tratamento de distúrbios reprodutivos, como ameaças de aborto e perdas gestacionais recorrentes, além de estar sendo investigado na prevenção de hipertensão gestacional e partos prematuros (BARBOSA et al., 2018). Sua formulação baseia-se em um estereoisômero da progesterona, no qual o átomo de hidrogênio ligado ao carbono 9 ocupa a posição β e o grupo metil no carbono 10 está na posição α , sendo assim uma disposição inversa à da progesterona, o que justifica a denominação retroprogesterona (GRIESINGER, et. al., 2020).

Diversos estudos têm demonstrado que a DYD oral é uma opção eficaz, segura e de fácil utilização para o SFL em ciclos de transferência de embrião congelado. Em comparação com o gel vaginal de progesterona micronizada, a DYD apresenta maiores taxas de satisfação entre as pacientes, principalmente devido à menor frequência de efeitos adversos como irritação vaginal, corrimento e comprometimento na atividade sexual (OZER et. al., 2021).

Além disso, a DYD apresenta um perfil farmacológico favorável, destacando-se por sua maior biodisponibilidade e atividade progestagênica em comparação à progesterona micronizada oral. Essa superioridade se deve à sua absorção mais rápida no trato gastrointestinal, permitindo que atinja concentrações máximas no sangue entre 2 e 5 horas após a administração (OZER et al., 2021).

A via oral é a via tecnicamente mais fácil para a administração da progesterona e geralmente a mais bem aceita pelas pacientes. Entretanto, o metabolismo de primeira passagem reduz substancialmente a biodisponibilidade da progesterona ativa circulante para menos de 10% e resulta na formação de uma alta taxa de metabólitos, os quais estão associados a efeitos secundários como náuseas, retenção de líquidos, sonolência e sedação. Desse modo, estes efeitos limitam a dose máxima de progesterona que pode ser administrada por esta via, não sendo a melhor alternativa para o SFL. (WAGH et al., 2021).

Em contrapartida, administração intramuscular da progesterona oferece níveis séricos de progesterona muito elevados e está associada a um desenvolvimento endometrial normal e a altas taxas de gravidez. Entretanto, a progesterona intramuscular tem sido associada à dor causada por injeções diárias, resposta inflamatória e abscessos locais, efeitos que podem persistir por longos períodos, mesmo após a descontinuação do tratamento (ZHANG et al., 2023).

Já a progesterona vaginal micronizada (PNM) fornece níveis mais altos do hormônio nos tecidos locais e ao nível do endométrio. Isto acontece devido ao transporte direto através do epitélio vaginal para a circulação uterina, pelo qual a progesterona alcança diretamente o útero após a administração vaginal, sem sofrer o processo de primeira passagem. Embora menos eventos adversos sejam observados com a via vaginal, esta pode causar irritação local, prurido, corrimento e sangramento; além disso, é afetada pelo coito, pois sua absorção é reduzida após a relação sexual (BARBOSA et al., 2018).

Apesar dos avanços, ainda há uma considerável heterogeneidade metodológica entre os estudos que avaliam o uso da DYD, com variações quanto ao tipo de ciclo (fresco ou congelado), momento do início do suporte, doses utilizadas e perfil das pacientes. Essa diversidade dificulta comparações diretas e limita a formulação de recomendações universais, o que reforça a importância de análises sistemáticas rigorosas para orientar condutas clínicas baseadas em evidência (BARBOSA et al., 2018; GRIESINGER et al., 2020). Destaca-se, pois, a necessidade de cautela na generalização dos achados, especialmente em subgrupos com prognóstico reprodutivo mais desfavorável ou fatores predisponentes à falha de implantação, uma vez que sua eficácia pode variar conforme o perfil da paciente, reforçando a importância da individualização do suporte da fase lútea (ZAREI et al., 2017).

A revisão sistemática de RCTs se torna interessante, por ser um método destinado a responder a perguntas clínicas, especialmente no contexto de intervenções terapêuticas como o suporte da fase lútea nas TRA (HIGGINS et al., 2019). Os RCTs ocupam o mais alto nível na hierarquia da evidência clínica, o que torna suas revisões

sistemáticas fundamentais para orientar decisões médicas baseadas em dados consistentes e reprodutíveis (OCEBM, 2011).

Na área da reprodução assistida, a medicina baseada em evidências (MBE) desempenha um papel crucial na padronização e otimização das condutas clínicas. Portanto, a escolha do progestagênio mais adequado deve considerar não apenas sua farmacologia, mas também a robustez dos dados clínicos disponíveis, visando sempre à eficácia terapêutica e à segurança materno-fetal. (ESHRE, 2020).

3 Método

Foi realizada uma busca sistemática na literatura, nas bases de dados PubMed e na Cochrane Library, a partir dos descritores: (luteal phase support) OR (dydrogesterone) OR (progesterone) AND (IVF) OR (Assisted Reproductive Technologies) OR (ICSI). A pesquisa foi realizada de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (Page et al. 2021).

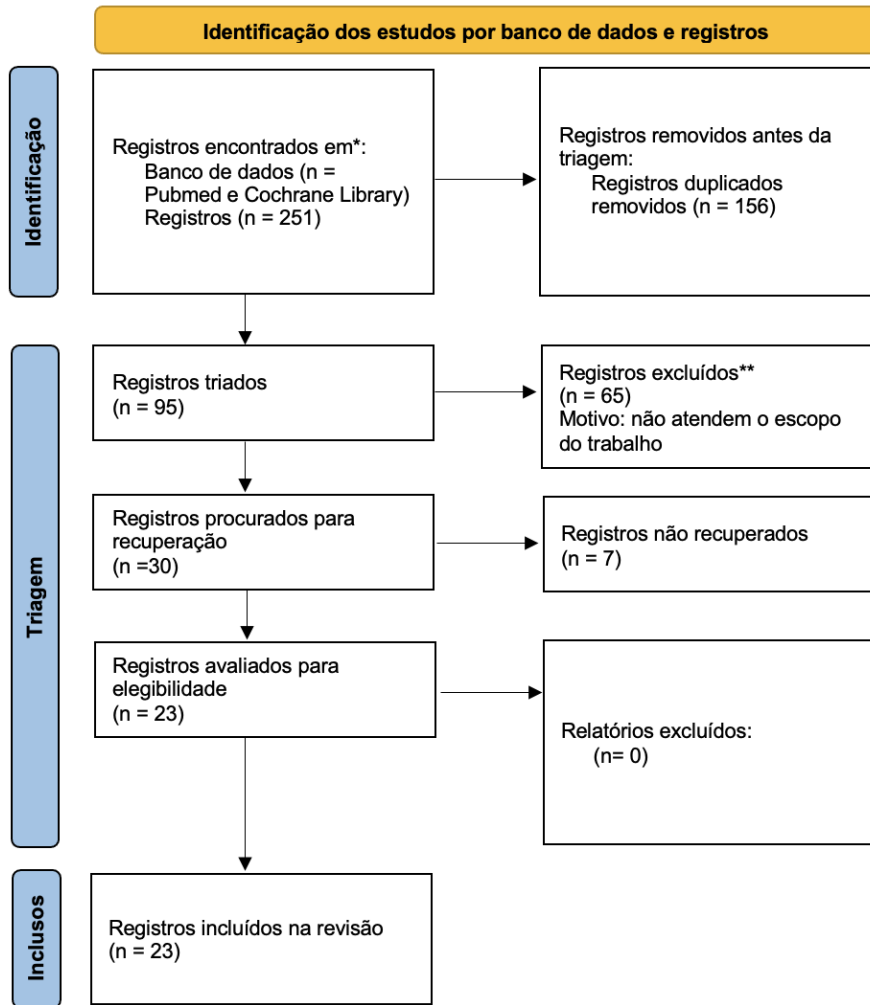
Foram incluídos RCTs, estudos observacionais e metanálises relacionados ao uso de DYD para suporte da fase lútea em reprodução assistida, nos idiomas inglês ou português, realizados em humanos, publicados até 31 de dezembro de 2024. Foram excluídos registros duplicados, estudos em não humanos, artigos que não atendiam aos objetivos ou à pergunta da pesquisa e indisponibilidade do texto na íntegra. O diagrama PRISMA está representado na Figura 1.

Os dados foram extraídos e sintetizados usando as diretrizes Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) (Campbell et al. 2020), para resultados da suplementação lútea com DYD, na intenção de aumentar os desfechos positivos da reprodução assistida, incluindo taxas de gestação clínica, gestação em andamento, aborto espontâneo e nascidos vivos, e resultados da prole.

A qualidade dos artigos selecionados foi avaliada de acordo com o Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidências (CMBE) em 2009 (Glossary, 2024; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009), 2024).

Como o estudo não envolveu seres humanos e/ou o uso de amostras de tecido humano e/ou registros hospitalares, ou dados pessoais, não foi necessária submissão a aprovação ética.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA.



4 Resultados e Discussão

4.1 Taxas de gravidez

Dois dos maiores RCTs multicêntricos que abordaram este tema foram o LOTUS I e o LOTUS II. O estudo LOTUS I (Tournaye et al., 2017), realizado entre 2013 e 2016, incluiu 1.031 mulheres de 18 a 42 anos submetidas à fertilização in vitro (FIV) em 38 centros, e comparou DYD 30 mg/dia com PNM 600 mg/dia para o suporte de fase lútea (SFL). As respectivas taxas de gravidez bioquímica (detecção de um exame de beta hCG positivo 15 dias após a transferência embrionária) e em andamento (presença de batimentos cardíacos fetais com 12 semanas gestacionais) foram de 47,1% e 37,6% no grupo da DYD e 45,5% e 33,1% no grupo PNM.

O LOTUS II (Griesinger, et al., 2018), por sua vez, conduzido em 37 centros de 10 países, entre 2015 e 2017, incluiu 1.034 participantes, comparando a DYD 30 mg/dia com o gel vaginal de progesterona 90 mg/dia. As taxas de gravidez bioquímica e em andamento foram de 47,4% e 38,7% para DYD e de 43,8% e 35% para o gel vaginal, respectivamente, demonstrando a não inferioridade de uma em relação à outra. Uma subanálise desse estudo com foco na população chinesa, com 239 mulheres, mostrou uma diferença de 9,4% a favor da DYD na taxa de gravidez em andamento (61,4% DYD vs. 51,9% PNM) (Yang et al., 2020).

Diversos estudos também demonstram resultados consistentes. No Irã, Saharkhiz e colaboradores (2016) conduziram um RCT com 234 mulheres, de 2014 a 2015. As pacientes foram aleatoriamente divididas em dois grupos. O grupo que recebeu DYD 40 mg/dia (n= 117) apresentou taxa de gravidez clínica (visualização do saco gestacional por ultrassonografia transvaginal, com 6 semanas de gestação) comparável ao grupo que recebeu PNM 800 mg/dia (n=117), com resultados de 31% e 33%, respectivamente. Da mesma forma, a taxa de gravidez em andamento foi de 30% para ambos os grupos. De forma semelhante, um estudo realizado por Macedo e colaboradores (2022), no Brasil, com 73 pacientes, não observou diferenças significativas entre DYD e PNM nas taxas de gravidez bioquímica (38,9% vs. 37,8%), clínica (33,3% vs. 35,1%) e em andamento (33,3% vs. 32,4%).

Outros RCTs corroboram a equivalência entre essas vias de administração. Jindal

e Singh (2021), em um centro de fertilidade na Índia, com 102 pacientes, observaram taxas de gravidez clínica semelhantes com a administração de DYD 30 mg/dia (29.4%) e PNM 800 mg/dia (33.3%). Naghshine e colaboradores (2023) também encontraram taxas comparáveis; em seu RCT, 126 pacientes submetidas a protocolo de estimulação ovariana controlada e FIV em um centro de fertilidade no Irã, entre junho e setembro de 2021, receberam suporte de fase lútea com PNM 800 mg/dia (n=63) e DYD 30 mg/dia (n = 63), com taxas de gravidez clínica de 22,6% e 24,2%, respectivamente.

O RCT realizado por Ikechebelu e colaboradores (2023) em dois centros de fertilidade na Nigéria incluiu 162 participantes, divididas entre os protocolos para SFL: DYD 30 mg/dia (n=81) e PNM em pessário vaginal 800 mg/dia (n=81). O SFL foi iniciado no dia da coleta dos oócitos e mantido até 14 semanas de gestação. A DYD foi semelhante à progesterona vaginal, com taxas de gravidez bioquímica de 35,8% vs. 32,7%, clínica de 32,1% vs. 28,8% e em andamento de 26,4% vs. 23,1%, quando comparada à PNM.

Atarieh e colaboradores (2024) conduziram um RCT com 210 mulheres inférteis, referenciadas para um centro de fertilidade no Irã, de outubro de 2018 a fevereiro de 2020. As pacientes foram divididas aleatoriamente em dois grupos. O grupo que recebeu 40 mg/dia de DYD apresentou taxas de gravidez bioquímica e gravidez clínica de 37.3% e 30.1%, respectivamente, enquanto o grupo que recebeu 400 mg/dia de PNM apresentou taxas de 45.3% e 41.3%, respectivamente. Desse modo, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as duas taxas.

Chakravart e colaboradores (2005) realizaram um RCT com 430 mulheres submetidas a FIV na Índia, entre janeiro de 2002 a junho de 2003. A taxa de gravidez clínica foi avaliada de acordo com a faixa etária, não havendo diferença significativa entre os grupos de PNM (600 mg/dia) e DYD (20mg/dia). Nas mulheres menores de 35 anos, os resultados foram de 34,11% e 35,14%, respectivamente. Na faixa etária de 35-40 anos, 29,49% e 30,76%, e nas maiores de 40 anos, 23,08% e 25%.

No estudo realizado por PATKI e PAWAR (2007), 675 pacientes em um centro de fertilidade na Índia foram divididas em 3 protocolos de estimulação ovariana e randomizadas para o uso de 30mg/dia de DYD oral (n=366) ou 600 mg/dia de progesterona vaginal micronizada (n=309) para SFL. A taxa de gravidez clínica foi maior com o uso de DYD em todos os grupos, em comparação com a PNM. No grupo com o

protocolo longo de estimulação, sem risco de hiperestimulação ovariana, a taxa de gravidez clínica foi de 39,1% para DYD e 26,7% para PNM. No grupo com protocolo longo e risco de hiperestimulação ovariana, os resultados foram de 41,2% e 35,5%, respectivamente, enquanto no grupo de pacientes em programa de doação de oócitos, as taxas foram de 48,2% e 33,9%, respectivamente.

No RCT de Salehpour e colaboradores (2013), 80 mulheres com histórico de infertilidade, submetidas à técnica de FIV no Irã, foram divididas em dois grupos para administração de suporte de fase lútea: 40 pacientes receberam 40 mg/dia de DYD e 40 receberam 800 mg/dia de progesterona vaginal. Nas pacientes utilizando DYD, a taxa de gravidez clínica foi de 25%, enquanto no grupo de PNM foi de 32.5%. Baseado nesses resultados, o estudo concluiu que a taxa foi maior no grupo de PNM, porém não apresentou diferença estatística significativa.

Ozer e colaboradores (2021) operaram um RCT na Turquia, com 134 mulheres de bom prognóstico, submetidas a transferência de blastocisto único congelado, entre janeiro e agosto de 2019, divididas para suporte de fase lútea com 30mg/dia de DYD (n=67) e 90 mg/dia gel vaginal de progesterona micronizada a 8%. As taxas obtidas foram: gravidez bioquímica (83.6% DYD vs. 77.6% gel de progesterona), gravidez clínica (77.6% DYD vs. 73.1% gel) e gravidez em andamento (71.6% DYD vs. 68.7% gel). Desse modo, não foram observadas diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos.

Tomic e colaboradores (2015) realizaram um RCT, entre outubro de 2010 e outubro de 2013, com 831 mulheres em processo de FIV, em um Hospital na Croácia. Os resultados mostraram que o grupo de mulheres que utilizaram 20mg/dia de DYD (n=415) apresentou taxa de gestação em andamento comparável ao grupo que administrou 90mg/dia de gel vaginal de progesterona a 8% (n=416), com 28.1% e 30.3%, respectivamente.

No ECR de Ganesh e colaboradores (2011), foram incluídas 1.363 mulheres em tratamento com FIV na Índia, as quais foram alocadas em 3 grupos, com diferentes regimes de administração de progesterona para SFL: grupo A recebeu 20 mg/dia de DYD (n=422), grupo B recebeu 90 mg/dia de gel vaginal de progesterona (n= 482) e grupo C recebeu 600 mg/dia de cápsulas vaginais de progesterona micronizada (n= 459). Os resultados obtidos demonstraram taxa de gravidez clínica de 28.67% para DYD, 28.63% para o gel e 22.65% para as cápsulas.

Jonard e colaboradores (2023) realizaram um estudo observacional retrospectivo, com análise de 372 ciclos de doação de oócitos com transferência de embriões, realizados de julho de 2018 a julho de 2022, em um Hospital na França. 162 pacientes receberam suporte de fase lútea com DYD (40mg/dia) + progesterona IM semanal (500mg/2ml), enquanto 210 pacientes receberam progesterona vaginal micronizada (800mg/dia) + progesterona IM semanal (500mg/2ml). Os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa nas taxas de gravidez clínica, com resultado de 30.25% para DYD e 36.67% para PNM e nas taxas de gravidez em andamento, com 25.31% para DYD e 29.05% para PNM.

Um estudo observacional retrospectivo, realizado por Cessot e colaboradores em 2022, em um Hospital na França, de julho de 2019 a julho de 2020, analisou 580 mulheres submetidas a ciclos de FIV e transferência de embriões frescos no segundo ou terceiro dia após a coleta de oócitos ou no estágio de blastocisto (quinto ou sexto dia) e comparou duas vias de administração de progesterona para o SFL: 30mg/dia de DYD oral e 600 mg/dia de progesterona vaginal micronizada. Nesse estudo, o uso da DYD não alterou significativamente a taxa de gravidez clínica em nenhuma faixa etária, com resultados de 29,7% para PNM e 27,6% para DYD.

Metanálises e revisões sistemáticas reforçam a equivalência entre os métodos. Barbosa e colaboradores (2016) analisaram 3.809 mulheres em oito RCTs, publicados até outubro de 2015, comparando o uso de DYD oral com a progesterona vaginal para o suporte de fase lútea e não encontraram diferença significativa entre as vias quanto às taxas de gravidez clínica (RR 1,07; IC 95%: 0,93–1,23) ou em andamento (RR 1,04; IC 95%: 0,92–1,18). Em 2018, a mesma autora ampliou a análise para nove estudos, publicados até junho de 2017, com 4.031 mulheres, e novamente encontrou resultados semelhantes para DYD oral e cápsulas de progesterona vaginal micronizada (RR 1,10; IC 95%: 0,95–1,27 para gravidez clínica e RR 1,08; IC 95%: 0,92–1,26 para gravidez em andamento).

Griesinger e colaboradores (2020), em uma revisão sistemática com metanálise de dados individuais, incluíram 9 RCTs, os quais compararam o uso de DYD (20 a 40mg diários) e PNM (600 a 800 mg diários) no SFL. Nos 2 estudos com dados de participantes individuais (DPI) disponíveis, 38,1% e 34,1% dos indivíduos nos grupos de DYD e PNM, respectivamente, alcançaram uma gravidez com 12 semanas de gestação. A combinação

com os demais estudos revelou uma vantagem estatisticamente significativa para DYD quanto à gravidez clínica (RR 1,16; IC 95%: 1,01–1,34).

Mais recentemente, Jiang e colaboradores (2023) incluíram 1.116 pacientes em quatro RCTs, publicados entre 2011 e 2022. Apenas um estudo comparou diretamente os efeitos da DYD e da PNM para o suporte de fase lútea em ciclos de transferência fresca de embrião, demonstrando perfil semelhante entre as drogas na taxa de gravidez clínica (RR, 1.06; IC 95%, 0,87– 1,29).

Resultados divergentes:

Em um RCT realizado no Irã por Zarei e colaboradores (2017), 440 pacientes em processo de FIV, de dezembro de 2014 a março de 2015, foram divididas em 4 regimes diferentes para o suporte de fase lútea, incluindo 800mg/dia de progesterona vaginal micronizada (n=112), 20 mg/dia de didrogesteron isolada (n=110), 20mg/dia de didrogesteron em combinação com injeção de 0.1mg de análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRh) (n=113) e 20mg/dia de didrogesteron em combinação com injeção de 1500 UI de gonadotrofina humana coriônica (hCG) (n=105). Nesse estudo, a taxa de gravidez clínica foi significativamente menor nas pacientes em uso do protocolo de DYD isolada (9%), em comparação com as pacientes em uso de PNM (20%), didrogesteron + GnRh (25%) e didrogesteron + hCG (17%).

4.2 Taxa de aborto espontâneo

A taxa de aborto espontâneo, definida como a perda gestacional antes das 20 semanas, foi analisada em diversos estudos que comparam o uso de DYD e outras vias de administração de progesterona para suporte de fase lútea em ciclos de FIV.

Metanálises

A metanálise conduzida por Barbosa e colaboradores (2018), baseada em 988 gestações clínicas de 8 RCTs, analisou a taxa de aborto espontâneo entre os grupo de didrogesteron oral e o de capsulas vaginais de progesterona micronizada e encontrou risco relativo (RR) de 0,92 (IC 95%: 0,68–1,26), sugerindo ausência de diferença significativa entre DYD e PNM. De forma semelhante, a metanálise anterior dos mesmos

autores (Barbosa et al., 2016), com 906 gestações clínicas em 7 RCTs, também não demonstrou diferença relevante (RR 0,77; IC 95%: 0,53–1,10).

Uma metanálise mais recente, de Jiang e colaboradores (2023), incluiu apenas um estudo diretamente comparando DYD e PNM para suporte de fase lútea, e também encontrou resultados semelhantes quanto à taxa de aborto espontâneo (RR 1,26; IC 95%: 0,30–5,33).

Ensaio clínico randomizado

Em RCTs individuais, a maioria dos estudos mostrou taxas semelhantes entre os grupos, variando de 5% a 9,4% para a DYD e de 3% a 9,2% para PNM (Chakravart et al., 2005; Salehpour et al., 2013; Saharkhiz et al., 2016; Tournaye et al., 2017; Ozer et al., 2021; Macedo et al., 2022; Ikechebelu et al., 2023).

Estudos que compararam DYD a outras formas de progesterona vaginal também mostraram resultados coerentes: Ganesh e colaboradores (2011) relataram taxas de 11,57% com DYD, em comparação a 13,04% com o gel vaginal e 18,26% com cápsulas vaginais. Da mesma forma, Tomic e colaboradores (2015) observaram uma taxa de 6,8% com DYD, frente a 10,1% com o gel vaginal.

Estudos com resultados divergentes

Em contraste com os dados predominantes, dois estudos relataram taxas mais altas de aborto no grupo da didrogesterona: Atarieh e colaboradores (2024) observaram uma taxa de 7,1% com DYD, enquanto nenhum caso foi registrado com PNM. Já Zarei e colaboradores (2017) relataram uma taxa de 35,7% com DYD, comparada a 18,1% com PNM, 14,8% com DYD associada a agonista de GnRH, e 19,1% com DYD associada a hCG.

4.3 Taxa de nascidos vivos

Revisões sistemáticas com metanálise

Na metanálise de Barbosa e colaboradores (2018), os resultados indicaram que a didrogesterona oral apresentou eficácia pelo menos semelhante às cápsulas vaginais de progesterona micronizada para o desfecho de nascimento vivo (RR 1,08; IC 95%: 0,92–1,26), com evidência de boa qualidade.

De forma semelhante, Griesinger e colaboradores (2020) encontraram que a DYD foi associada a uma chance significativamente maior de nascimento vivo em comparação com a progesterona vaginal (OR 1,28; IC 95%: 1,04–1,57). Entre os estudos com dados de participantes individuais (DPI), as taxas de nascidos vivos foram de 34,5% para DYD e 31,2% para PNM. A maioria dos partos em ambos os grupos ocorreu a termo (77,8% para DYD e 81,8% para PNM), evidenciando segurança fetal nas duas abordagens.

Ensaio Clínico Randomizados:

No ensaio clínico internacional LOTUS I (Tournaye et al., 2017), as taxas de nascidos vivos foram de 34,6% no grupo tratado com 30 mg/dia de DYD e 29,8% no grupo com 600 mg/dia PNM. A diferença observada foi de 4,9% (IC de 95%, 0,8–10,7%). Em relação aos escores de APGAR ao nascer, no grupo DYD foram de $8,1 \pm 1,5$ no 1º minuto e $9,0 \pm 1,3$ no 5º minuto, enquanto no grupo PNM foram $8,2 \pm 1,5$ e $9,2 \pm 1,1$, respectivamente, indicando segurança fetal comparável.

No LOTUS II (Griesinger et al., 2018), as taxas de nascidos vivos também foram próximas entre os grupos: 34,4% (170/494) no grupo tratado com DYD e 32,5% (159/489) no grupo com gel vaginal de progesterona. A maioria dos nascimentos foi única, com 79,4% de partos únicos e 20,6% gemelares no grupo DYD, contra 80,9% únicos, 18,8% gemelares e 0,3% triplos no grupo PNM. Na subanálise chinesa, foi observada uma diferença de 6,1% nas taxas de nascidos vivos em favor do grupo de didrogesteronona oral, com 53,5% vs. 47,2% no grupo de gel vaginal (Yang et al., 2020).

No estudo de Chakravarty e colaboradores (2005), as taxas de nascidos vivos foram próximas: 24,1% no grupo de DYD e 22,8% no grupo de PNM, não havendo diferença significativa, o que reforça a equivalência entre as vias.

Estudos observacionais:

No estudo retrospectivo de Jonard e colaboradores (2023), as taxas de nascidos vivos foram de 26,67% para pacientes tratadas com didrogesteronona + progesterona intramuscular e 17,69% para aquelas com progesterona vaginal micronizada + IM. Embora este seja um estudo observacional, os resultados sugerem uma vantagem potencial da combinação com didrogesteronona neste protocolo específico.

Estudos com resultados divergentes:

Atarieh e colaboradores (2024), em contraste com os outros ensaios clínicos randomizados, identificaram uma taxa de nascidos vivos consideravelmente maior no grupo com progesterona vaginal micronizada (41,3%) em comparação com a didrogesteronona oral (17,6%), sugerindo uma superioridade da via vaginal nesse estudo específico.

A metanálise de Jiang e colaboradores (2023) demonstrou resultados semelhantes: ao considerar três estudos com ciclos naturais de transferência fresca de embriões (FET), o uso de progesterona vaginal foi associado a uma taxa de nascidos vivos significativamente maior do que a didrogesteronona oral (RR 1.42; IC de 95%: 1.15–1.75). A qualidade da evidência foi considerada moderada.

4.4 Efeitos Colaterais Adversos**Revisão Sistemática com Metanálises:**

Barbosa e colaboradores (2016) relataram melhor aceitabilidade da didrogesteronona e perfil de tolerabilidade comparável ou superior às formas vaginais de progesterona, tanto em cápsulas quanto em gel, com menor taxa de insatisfação. Embora um estudo tenha identificado maior incidência de náusea e sangramento vaginal com a didrogesteronona, outro mostrou menos queixas relacionadas a desconfortos locais, como dor abdominal, corrimento vaginal e interferência no coito. Não houve diferença significativa entre os grupos em sangramento vaginal, náusea, dor de cabeça, tontura, sonolência, plenitude ou inchaço mamário.

Na metanálise realizada por Griesinger e colaboradores (2020), os eventos adversos maternos mais frequentes relatados foram: hemorragia vaginal (11,6% DYD vs. 9,5% PNM), aborto espontâneo (8,4% vs. 10,3%), dor abdominal (7,0% vs. 7,7%), náusea (5,8% vs. 4,1%), cefaleia (4,5% vs. 4,9%) e vômito (4,3% vs. 3,7%). Já os efeitos adversos neonatais mais comuns foram a icterícia (2,9% em ambos) e desconforto respiratório (2,4% DYD vs. 3,2% PNM). 23% dos partos realizados foram prematuros, com 58,0% no grupo DYD e 42,0% no grupo PNM. Entre os partos prematuros, 45,0% ocorreram com gestações únicas e 55,0% com gestações múltiplas.

Katalinic e colaboradores (2022) realizaram uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de avaliar o risco de malformações fetais associadas ao uso de didrogesterona no primeiro trimestre de gestação, com base em 6 RCTs. Não foi observado aumento significativo do risco de malformações congênitas com o uso de DYD, com RR de 0.96 (IC de 95%, 0.57- 1.62).

Ensaio Clínico Randomizado:

No estudo Lotus I, a didrogesterona oral foi bem tolerada e apresentou perfil de segurança bem estabelecido e semelhante ao da progesterona vaginal micronizada. A taxa de eventos adversos transitórios (EAs) foi de 56,0% para DYD e 54,0% para PNM. O EAs mais comum em ambos os grupos foi sangramento vaginal (11,6% DYD vs. 9,2% PNM). A incidência de eventos adversos graves também foi similar entre os grupos (10,8% DYD vs. 13,3% PNM). Aborto espontâneo (1,5% DYD vs. 2,0% PNM), aborto retido (1,4% em ambos os grupos), e síndrome de hiperestimulação ovariana (0,6% DYD vs. 1,0% PNM) foram os efeitos graves mais comuns. Entre os recém-nascidos, 4,2% no grupo DYD e 5,7% no PNM apresentaram pelo menos um evento adverso grave, sendo prematuridade o mais frequente (7 casos DYD vs. 9 casos PNM). A ocorrência de malformações congênitas foi rara (1,0% DYD vs. 1,2% PNM).

No estudo Lotus II, a proporção de pacientes com pelo menos um efeito adverso transitório também foi semelhante entre os outros, com 53.1% para DYD e 48.6% para PNM gel. A incidência de eventos adversos graves foi baixa em ambos os grupos de tratamento (7,3% DYD vs. 6,8% PNM), sendo a hemorragia vaginal o evento mais comum (9.8% DYD vs 7.2% PNM). A ocorrência de sintomas vulvovaginais foi baixa, como corrimento vaginal (2.1% DYD vs 0.6% PNM), irritação vulvovaginal (0% DYD vs. 0.8% PNM) e prurido vulvovaginal (0.2% DYD vs. 0.4% PNM). A proporção de recém-nascidos com pelo menos um evento adverso grave foi de 12.7% para DYD e 11.4% para PNM. Malformações cardíacas congênitas foram raras (2.7% DYD vs. 5.0% PNM). Na subanálise chinesa, a incidência de eventos adversos transitórios foi maior do que o observado na população geral, com 73.1% para DYD e 58% para PNM (Yang et al., 2020).

No estudo de Ikechebelu e colaboradores (2023), a didrogesterona oral demonstrou melhor tolerabilidade em comparação à progesterona vaginal micronizada, sobretudo devido à maior incidência de coceira vaginal associada à administração

vaginal. Esse efeito adverso foi significativamente mais frequente no grupo que utilizou PNM (24,7%) em comparação ao grupo tratado com DYD (4,9%). Em contrapartida, os sintomas gastrointestinais, como náuseas (13,6% vs. 6,2%) e vômitos (16,0% vs. 15,1%), foram mais prevalentes entre as usuárias de DYD. Quanto aos parâmetros hepáticos — aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina —, não foram observadas alterações significativas antes e após a terapia em nenhum dos grupos, indicando segurança hepática semelhante entre os tratamentos.

De forma semelhante, a tolerabilidade da didrogesterona também foi maior no RCT de Ozer e colaboradores (2021), em comparação com a PNM. Apesar da DYD apresentar mais efeitos sistêmicos que a progesterona vaginal, como mastalgia (26.9% vs. 4.6%), tontura (9.4% vs. 0%) e sonolência (38.5% vs. 1.5%), a PNM apresentou maior incidência de efeitos locais, como corrimento vaginal (76,9% vs. 12.3% DYD), irritação perineal (44,6% vs. 1.6% DYD) e limitação de atividade sexual (50% vs. 1.6% DYD), reduzindo a tolerância dessa via de administração entre as pacientes.

No RCT conduzido por Tomic e colaboradores (2015), a satisfação com a DYD foi maior do que com o gel de progesterona a 8%. Eventos adversos como irritação perineal, corrimento, sangramento vaginal e interferência no coito foram estatisticamente mais significativos com o uso de gel vaginal.

Salephour e colaboradores (2013) observaram maior incidência de efeitos adversos no grupo que recebeu didrogesterona oral em comparação com o grupo tratado com progesterona vaginal, como náuseas (25% DYD vs 0% PNM), sangramento vaginal (48% vs. 0%) e dor epigástrica (15% vs. 0%). No entanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, considerando o tamanho reduzido da amostra do estudo, que incluiu apenas 80 pacientes.

4.5 Parâmetros laboratoriais e resposta à estimulação ovariana

Diversos estudos clínicos compararam os efeitos da DYD e da PNM nos parâmetros laboratoriais e resposta à estimulação ovariana em ciclos de fertilização in vitro (FIV). De maneira geral, os resultados indicam ausência de diferenças estatisticamente significativas entre as vias de administração no que diz respeito a número de oócitos coletados, maturação oocitária, número de folículos dominantes,

taxa de implantação e espessura endometrial.

No estudo de Tomic e colaboradores (2015), observou-se número médio de oócitos aspirados semelhante entre os grupos (DYD: $5,7 \pm 3,2$; gel vaginal de progesterona: $5,4 \pm 2,8$), assim como taxas de implantação muito próximas (22,5% vs. 24,1%, respectivamente). Atarieh e colaboradores (2024) também encontraram médias comparáveis de oócitos coletados (DYD: $6,10 \pm 2,85$; PNM: $5,48 \pm 1,90$), sem diferenças reportadas quanto à maturação ou qualidade embrionária.

De forma semelhante, Saharkhiz e colaboradores (2016) relataram médias de oócitos aspirados de $11,05 \pm 5,66$ no grupo DYD e $9,68 \pm 6,45$ no grupo PNM. O número de oócitos em metáfase II também foi próximo ($8,55 \pm 5,20$ vs. $7,43 \pm 5,52$), assim como o número de folículos >14 mm no dia do HCG ($7,69 \pm 1,46$ para DYD vs. $8,25 \pm 4,52$ para PNM), indicando resposta folicular e maturação equivalentes entre os grupos.

No estudo de Salehpour e colaboradores (2013), os números médios de oócitos ($8,44 \pm 4,37$ para DYD vs. $9,20 \pm 5,47$ para PNM), oócitos em metáfase II ($6,37 \pm 3,34$ vs. $6,60 \pm 4,13$), e distribuição de folículos antrais (>7: 95% DYD vs. 85% PNM; <7: 5% DYD vs. 15% PNM) foram semelhantes, sem diferenças estatísticas detectáveis.

Naghshineh e colaboradores (2023) confirmaram essas observações, demonstrando espessura endometrial média, número de embriões transferidos e número de embriões implantados semelhantes entre o grupo tratado com DYD e PNM. A espessura endometrial média foi de $16 \pm 0,45$ mm para DYD e $7,18 \pm 0,46$ mm para PNM, o número médio de embriões transferidos foi de $2,16 \pm 0,63$ vs. $1,91 \pm 0,57$ e o número de embriões implantados foi de $1,74 \pm 1,26$ vs. $1,85 \pm 1,17$, respectivamente. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nesses parâmetros, sugerindo que a via de administração da progesterona não influencia negativamente os desfechos intermediários de qualidade endometrial ou eficiência da transferência embrionária.

Quadro 1. Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor	Desenho do Estudo	Oxford	Amostra	Principais achados
Ikechebelu et.al., 2023	Ensaio clínico randomizado, aberto	1B	162 participantes entre 20 e 40 anos, em ciclo de FIV, em 2 centros de fertilidade na Nigéria, randomizadas para realizar suporte de fase lútea com didrogesteron oral (30 mg/dia); (n=81) e pêsário de progesterona vaginal micronizada (800 mg/dia); (n = 81).	A incidência de testes de gravidez positivos, taxas de gravidez clínica, gestação em andamento e abortos espontâneos foram semelhantes entre os grupos. A didrogesteron foi considerada segura, mais barata e mais bem tolerada, devido à maior presença de coceira vaginal com o uso de pêsário.
Jonard et. al., 2023	Estudo observacional retrospectivo.	2B	372 ciclos de doação de oócitos com transferência de embriões, realizados de julho de 2018 a julho de 2022 em um hospital na França. 162 pacientes receberam SFL com didrogesteron (40mg/dia) + progesterona IM semanal (500mg/2ml), enquanto 210 pacientes receberam progesterona vaginal micronizada (800mg/dia) + progesterona IM semanal (500mg/2ml).	As duas amostras apresentaram desfechos semelhantes quanto à taxas de gravidez clínica, gravidez em andamento, abortos espontâneos e nascidos vivos.
Jindal; Singh., 2021.	Ensaio clínico randomizado controlado.	1B	102 pacientes, em um centro de fertilidade na Índia, divididas em dois grupos: 51 pacientes receberam 10 mg didrogesteron, 3x/dia (grupo de estudo) e 51 pacientes receberam 400mg de progesterona vaginal micronizada, 2x/dia (grupo controle).	A taxa de gravidez clínica para DYD e PNM foi de 29,4% e 33,3%, respectivamente. A DYD foi bem tolerada e apresentou perfil de segurança semelhante a PNM, podendo ser considerada uma opção eficaz para o suporte de fase lútea.
Naghshineh, et. al., 2023	Ensaio clínico randomizado, aberto	1B	126 pacientes, submetidas à estimulação ovariana controlada e FIV em um centro no Ira, entre junho e setembro de 2021, randomizadas em dois grupos: 63 foram tratadas com progesterona vaginal micronizada 400mg (2x/dia) e 63 com didrogesteron oral 10mg (3x/dia) após a transferência de embrião.	Não foram detectadas diferenças estaticamente significativas entre os grupos em termos de espessura endometrial média, número médio de embriões transferidos e número médio de embriões implantados. As taxas de gravidez clínica foram de 22,6% para PNM e 24,2% para DYD. Não foram relatadas complicações graves.
Tournaye, et. al., 2017	Ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico, duplo-cego	1B	1031 pacientes submetidas à FIV, em 38 centros, de agosto de 2013 a março de 2016, randomizadas para receber didrogesteron oral 30mg/dia (n= 520) ou progesterona vaginal micronizada 600mg/dia (n = 511).	A não inferioridade da didrogesteron oral foi demonstrada, com taxa de gravidez clínica de 37,6% vs 33,1% com a PNM. Não houve diferenças significativas entre os número de embriões transferidos, perdas gestacionais após 8 semanas, taxas de nascidos vivos e

				Apgar nos minutos 1 e 5. A proporção de eventos adversos transitórios foi semelhante entre os grupos.
Patki; Pawar; 2007	Ensaio clínico randomizado	1B	675 pacientes, submetidas a FIV em um centro na Índia, de janeiro de 2003 a dezembro de 2005. Foram divididas em 3 protocolos de estimulação (grupo D, protocolo longo sem risco de hiperestimulação ovariana; grupo E, protocolo longo com risco e grupo F, pacientes em programas de doação de oócitos) e randomizadas entre didrogestrona oral 30mg/dia (n=366) e progesterona micronizada vaginal 600 mg/dia (n=309).	A taxa de gravidez clínica foi maior com didrogestrona oral em todos os 3 protocolos: 39,1% vs 26,7% com PNM no grupo D; 41,2% vs 35,5% com PNM no grupo E; 48,2% vs 33,9% com PNM no grupo F.
Katalinic et. al., 2022	Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados homogêneos.	1A	6 ensaios clínicos randomizados, publicados a partir de 2005, abordando o risco de malformações fetais associadas ao uso de didrogestrona no primeiro trimestre de gestação.	Essa metanálise não demonstrou risco aumentado de anormalidades congênitas com o uso de didrogestrona oral no primeiro trimestre de gestação, com uma razão de risco combinada de 0,96 (IC 95% 0.57- 1.62) para os seis ensaios clínicos randomizados.
Barbosa et. al., 2016	Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados homogêneos.	1A	8 ensaios clínicos randomizados, publicados até outubro de 2015, comparando o uso de didrogestrona oral com outras formas de administração de progesterona (intramuscular, cápsula vaginal ou gel vaginal). Um total de 3809 mulheres submetidas a reprodução assistida nos 8 estudos foram incluídas; 1523 foram alocadas para o uso de DYD oral; 1388 foram alocadas para o uso de cápsulas vaginais de progesterona e 898 para o uso de gel vaginal de progesterona.	Não houve diferença relevante entre a didrogestrona oral e a progesterona vaginal para suporte de fase lútea em relação à taxa de gravidez em andamento, taxa de gravidez clínica ou taxa de aborto espontâneo. Dois dos três estudos que relataram insatisfação com o tratamento identificaram níveis mais baixos de insatisfação entre mulheres que usaram didrogestrona oral do que entre mulheres que usaram progesterona vaginal.
Macedo et. al., 2022	Ensaio clínico randomizado, aberto	1B	73 pacientes submetidas a transferência de embrião entre setembro de 2019 e fevereiro de 2021 em um hospital no Brasil, randomizadas entre administração de didrogestrona oral 40 mg/dia (n=36) ou progesterona vaginal micronizada 800 mg/dia (n=37).	As taxas de gravidez em andamento foram semelhantes entre os grupos, sendo 33,3% com DYD e 32,4% com PNM. Não houve diferenças significativas entre o número de embriões transferidos, taxas de gravidez bioquímica, gravidez clínica ou aborto espontâneo. Nenhuma paciente descontinuou o tratamento em decorrência de efeitos colaterais.

Tomic, et. al., 2015	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	1B	831 pacientes submetidas a FIV em um hospital da Croácia, entre outubro de 2010 e outubro de 2013, randomizadas para o uso de didrogesteron oral 20 mg/dia (n=415) ou 90mg de gel vaginal de progesterona 8% (n=416).	Não foram relatadas diferenças significativas entre os grupos para o número de oócitos aspirados, taxas de implantação, gestação em andamento, gestação clínica, aborto espontâneo e gestação múltipla. Em relação aos efeitos colaterais, resultados mostraram ocorrência estatisticamente significativa de irritação perineal, corrimento vaginal, sangramento vaginal e interferência com o coito com o uso de gel vaginal de progesterona 8%, em comparação com a didrogesteron oral.
Chakravarty, et. al., 2005	Ensaio clínico randomizado	1B	430 mulheres, submetidas ao tratamento com FIV em uma unidade de fertilidade na Índia, entre janeiro de 2002 e junho de 2003, randomizadas para suporte de fase lútea com didrogesteron 20 mg/dia (n= 79) ou progesterona vaginal micronizada 600 mg/dia (n=351).	Esse estudo demonstrou taxas semelhantes de gravidez clínica, nascidos vivos e aborto espontâneo entre os grupos. As pacientes do grupo da didrogesteron mostraram-se mais satisfeitas com a tolerabilidade do tratamento, devido à menor ocorrência de irritação e corrimento vaginal, em comparação com o grupo da PNM.
Griesinger, et. al., 2018	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto	1B	1.034 mulheres submetidas à FIV em 37 centros de 10 países, divididas em dois grupos: um com didrogesteron oral (30 mg/dia) e outro com gel vaginal de progesterona (90 mg/dia).	A didrogesteron oral foi tão eficaz quanto o gel vaginal na taxa de gravidez com batimento cardíaco fetal em 12 semanas. A via oral teve boa tolerância e foi mais conveniente para as pacientes.
Griesinger, et. al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise de dados individuais (IPD)	1A	Dados de 2.065 mulheres incluídas em 2 ensaios clínicos randomizados comparando didrogesteron oral com progesterona vaginal como suporte de fase lútea em FIV.	A didrogesteron oral mostrou taxas de gravidez clínica e nascidos vivos iguais ou superiores às da progesterona vaginal, com perfis de segurança semelhantes. A administração oral foi bem tolerada e pode ser uma alternativa eficaz e mais conveniente.
Ozer et. al., 2021.	Ensaio clínico randomizado, aberto	1B	134 mulheres com bom prognóstico submetidas à transferência de blastocisto único em ciclo congelado, entre janeiro e agosto de 2019, na Turquia. divididas entre didrogesteron oral (30 mg/dia) e vaginal de progesterona (90 mg/dia).	As taxas de gravidez clínica, implantação e aborto foram semelhantes entre os grupos. A didrogesteron oral foi considerada eficaz e segura, além de mais confortável para as pacientes em comparação à via vaginal.
Barbosa et. al., 2018	Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos	1A	9 estudos clínicos randomizados comparando didrogesteron oral com	Não houve diferença significativa entre as vias oral e vaginal em relação às taxas

	randomizados.		progesterona vaginal, totalizando aproximadamente 4.061 mulheres submetidas à transferência de embriões.	de gravidez clínica, nascidos vivos ou aborto. Ambos os tratamentos mostraram eficácia semelhante para suporte da fase lútea.
Yang et. al., 2020	Subanálise de ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego.	1B	239 mulheres chinesas submetidas à FIV, randomizadas para suporte da fase lútea com didrogesteron oral (30 mg/dia) ou gel vaginal de progesterona (90 mg/dia).	A didrogesteron oral apresentou taxa de gravidez em andamento de 61,4%, comparada a 51,9% no grupo vaginal. O estudo confirmou a não inferioridade da via oral também nesta população, com eficácia e segurança semelhantes.
Cessot et. al., 2022	Estudo observacional retrospectivo	2B	Foram analisadas 580 mulheres, submetidas a ciclos de FIV e transferência de embriões frescos em um hospital na França, entre julho de 2019 e julho de 2020.	A taxa de gravidez clínica foi comparável entre os grupos (29,7% para progesterona vaginal e 27,6% para didrogesteron). As baixas taxas de gravidez clínica encontradas são explicadas pelo baixo número de pacientes com bom prognóstico neste estudo.
Atarieh et. al., 2024	Ensaio clínico randomizado, simples-cego	1B	210 mulheres referenciadas para um centro de fertilidade no Irã, entre outubro de 2018 e fevereiro de 2020, divididas aleatoriamente em dois grupos: uso de progesterona vaginal micronizada 400mg/dia e uso de didrogesteron 40mg/dia.	Os resultados demonstraram que a administração de progesterona vaginal micronizada pode aumentar as chances de uma gestação bioquímica, em comparação com a didrogesteron (45,3% vs. 37,3%, respectivamente). Nesse estudo, a taxa de nascidos vivos no grupo com progesterona vaginal foi significativamente maior do que no grupo com didrogesteron (41,3% vs. 17,6%, respectivamente).
Saharkhiz et. al., 2016	Ensaio clínico randomizado, aberto	1B	234 pacientes, submetidas à injeção intracitoplasmática de espermatozoide e transferência fresca de embrião, em dois centros de fertilidade no Irã, entre abril e 2014 e janeiro de 2015, foram aleatoriamente alocadas em dois grupos: grupo com didrogesteron, 40mg/dia (n=117) e grupo controle, com progesterona vaginal micronizada, 800mg/dia (n=117).	As taxas de gravidez clínica, gravidez em andamento, aborto espontâneo, implantação e gravidez múltipla foram comparáveis entre os grupos. Não houve diferença entre as taxas de satisfação e tolerância com o tratamento entre os grupos. Os resultados desse estudo demonstraram que a didrogesteron oral é tão eficaz quanto a progesterona vaginal micronizada no suporte de fase lútea.
Ganesh et. al., 2011	Ensaio clínico randomizado, simples-cego	1B	Foram incluídas no estudo um total de 1.363 mulheres submetidas ao tratamento de fertilização in vitro em um centro de tratamento na Índia, alocadas em 3 grupos: o grupo A (n = 422) recebeu didrogesteron 20mg/dia, grupo B (n=482)	A taxa de gravidez clínica foi de 28,67% para DYD vs. 28,63% para o gel vs. 22,65% para as cápsulas, enquanto a taxa de aborto espontâneo foi de 11,57% vs. 13,04% vs. 18,26%, respectivamente. Assim, esse estudo demonstra que a didrogesteron é tão

			recebeu 90mg/dia de gel vaginal de progesterona e grupo C (n=459) recebeu 600mg/dia de cápsulas vaginais de progesterona micronizada.	eficaz quanto o gel e as cápsulas de progesterona para o suporte da fase lútea.
Salehpour et. al., 2013	Ensaio clínico randomizado	1B	80 mulheres com histórico de infertilidade, submetidas a ciclos de FIV em um centro terciário no Irã, divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo A (n=40) recebeu 40mg/dia de didrogesteron e grupo B (n=40) recebeu 800mg/dia de supositório vaginal de progesterona.	A taxa de gravidez clínica foi superior no grupo com supositório vaginal de progesterona, porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Ambos os tratamentos foram designados como eficazes para o suporte de fase lútea, porém a didrogesteron apresentou mais efeitos colaterais, como náuseas e dor epigástrica.
Zarei et. al., 2017	Ensaio clínico randomizado	1B	440 pacientes submetidas a FIV em um hospital no Irã, no período de dezembro de 2014 a março de 2015, randomizadas para progesterona vaginal (n=112), didrogesteron (n=110), didrogesteron + GnRH (n=113) e didrogesteron + hCG (n=105).	Nesse estudo, a taxa de gravidez clínica foi menor nas pacientes em uso de didrogesteron isolada, em comparação com a progesterona vaginal (9% vs 20%, respectivamente) e a taxa de aborto espontâneo foi maior (35,7% vs. 18,1%, respectivamente).
Jiang et. al., 2023.	Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados	1A	4 ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2011 e 2022, os quais analisaram a suplementação de progesterona no suporte de fase lútea, envolvendo 1116 pacientes.	Nessa metanálise, a suplementação com progesterona foi associada a maior taxa de nascidos vivos e de gravidez clínica em pacientes submetidas a ciclos naturais de transferência de embrião. Apenas um dos estudos comparou o uso da didrogesteron e da progesterona vaginal micronizada, em que a DYD teve taxas similares de gravidez clínica e aborto espontâneo, comparadas com a PNM.

4.6 Discussão

Esta revisão sistemática reuniu evidências robustas, provenientes de múltiplos ensaios clínicos randomizados (RCTs), metanálises e estudos observacionais, com o objetivo de avaliar a eficácia da didrogesteron oral (DYD) em comparação com outras vias de administração de progesterona, especialmente a vaginal micronizada (PNM), no suporte de fase lútea em ciclos de fertilização in vitro (FIV). A análise demonstrou, de

forma consistente, que a didrogesterona oral é tão eficaz quanto a progesterona vaginal na obtenção de taxas de gravidez bioquímica, clínica e em andamento.

De forma geral, os achados apontam de forma consistente para a não inferioridade da didrogesterona oral em relação à progesterona vaginal quanto às taxas de gravidez. Os grandes ensaios multicêntricos LOTUS I e II demonstraram taxas de gravidez em andamento similares entre as vias de administração. Esses achados foram observados também em diversos RCTs unicêntricos conduzidos em diferentes regiões, como Irã, Brasil, Índia e Nigéria, reforçando a consistência global dos resultados.

Metanálises e revisões sistemáticas também corroboraram esses achados. Os trabalhos de Barbosa e colaboradores (2016, 2018) demonstraram ausência de superioridade estatística entre as vias de administração, enquanto Griesinger e colaboradores (2020), ao reunirem dados individuais de pacientes, indicaram até uma vantagem discreta para a didrogesterona na taxa de gravidez clínica. Mais recentemente, Jiang e colaboradores (2023) reforçaram o perfil semelhante entre os métodos.

Embora alguns estudos tenham apontado pequenas diferenças a favor de uma ou outra via de administração, a maioria não encontrou significância estatística, e essas variações parecem estar mais ligadas a fatores como diferenças nas populações estudadas, tamanhos de amostra reduzidos ou protocolos distintos de estimulação ovariana — e não necessariamente ao tipo de progesterona usado. Um exemplo que foge do padrão observado na maioria dos estudos é o ensaio de Zarei e colaboradores (2017), que reportou taxas significativamente menores de gravidez clínica com o uso isolado de didrogesterona. No entanto, esses resultados contrastam com a maior parte da literatura e devem ser interpretados com cautela, especialmente considerando o desenho do estudo, que incluiu esquemas de suporte hormonal variados e pouco padronizados.

No que diz respeito à segurança gestacional precoce, a taxa de aborto espontâneo também não apresentou diferença significativa entre os grupos. Esse achado é demonstrado por vários RCTs, nos quais as taxas de aborto variaram pouco entre os grupos e se mantiveram dentro de faixas semelhantes, com diferenças pouco

expressivas do ponto de vista clínico. Logo, a análise dos dados disponíveis sugere que não há diferença significativa entre a DYD e a PNM quanto à taxa de aborto espontâneo em ciclos de FIV, seja ela em forma de cápsulas, pessário ou gel vaginal.

Apesar do padrão observado, algumas exceções merecem atenção. Estudos como os de Atarieh e colaboradores (2024) e Zarei e colaboradores (2017) reportaram taxas de aborto mais altas com o uso de DYD. No entanto, esses resultados destoam da maioria dos dados analisados e devem ser interpretados com cautela, especialmente quando se consideram possíveis limitações metodológicas e particularidades dos protocolos utilizados.

Em relação à taxa de nascidos vivos, os dados disponíveis ainda são limitados, mas apontam para equivalência entre as vias.. A maioria dos estudos não mostrou superioridade clara de uma via sobre a outra nesse desfecho, o que, somado à equivalência observada nas taxas de gravidez, reforça a eficácia comparável da didrogesterona.

Os dados laboratoriais e de desfechos intermediários, como número de oócitos aspirados, oócitos em metáfase II, embriões formados e espessura endometrial, também não apontam diferenças significativas entre DYD e PNM. Estudos como os de Saharkhiz e colaboradores (2016), Salehpour e colaboradores (2013) e Atarieh e colaboradores (2024) demonstraram médias bastante próximas entre os grupos nos parâmetros avaliados. A espessura endometrial média, número de embriões transferidos e embriões implantados também se mostraram semelhantes entre as vias, como demonstrado por Naghshineh e colaboradores (2023), indicando que a via de administração da progesterona não parece interferir na qualidade endometrial ou na eficiência da transferência embrionária.

Por fim, a tolerabilidade e a adesão ao tratamento são aspectos clínicos importantes. Um aspecto relevante e que pode influenciar diretamente a adesão e o conforto da paciente é o perfil de efeitos colaterais das diferentes vias de administração. Diversos estudos mostraram que a via vaginal apresenta efeitos adversos locais muito mais frequentes e incômodos — como corrimento e sangramento vaginal, irritação

vulvar, prurido, dor e limitação da atividade sexual. Além disso, o desconforto vaginal associado ao uso prolongado da progesterona pode impactar negativamente na qualidade de vida durante um período emocionalmente delicado como o da tentativa de concepção. Isso é especialmente importante em regimes de tratamento que envolvem múltiplos ciclos ou em pacientes que já vivenciam estresse físico e psicológico.

A maior tolerabilidade da didrogesterona oral foi evidenciada em estudos como os de Ikechebelu e colaboradores (2023) e Ozer e colaboradores (2021), nos quais a via oral demonstrou menor incidência de efeitos adversos locais, apesar de apresentar discretamente mais efeitos sistêmicos, como náuseas e sonolência. Ainda assim, a satisfação geral das pacientes foi maior com o uso da via oral, o que deve ser levado em consideração ao se optar por regimes de SFL individualizados. A administração oral da DYD, portanto, representa uma opção mais conveniente e menos invasiva, o que pode favorecer a adesão ao tratamento e melhorar a experiência geral da paciente.

Outro aspecto fundamental é a segurança fetal. Evidências não demonstraram aumento no risco de malformações congênitas associadas ao uso da DYD na gestação precoce. Assim, a literatura indica que a exposição à didrogesterona durante o início da gestação não está associada a efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal, o que reforça sua segurança como agente de suporte da fase lútea. Portanto, além de eficaz e bem tolerada, a didrogesterona oral também se mostra segura para a saúde do bebê, aspecto essencial na escolha do tratamento.

Apesar dos resultados promissores, os estudos disponíveis apresentam algumas limitações importantes que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Muitas pesquisas contam com amostras relativamente pequenas, o que pode comprometer a generalização dos resultados para populações mais amplas e diversificadas. Além disso, a maioria dos estudos possui um seguimento curto, limitando a análise dos efeitos a longo prazo tanto para as mães quanto para os bebês. Outra limitação é a heterogeneidade dos protocolos utilizados, como doses, duração do tratamento e critérios de inclusão, o que dificulta comparações diretas entre os estudos. Por fim, a escassez de estudos multicêntricos e randomizados de grande porte reforça a

necessidade de mais pesquisas rigorosas para validar a eficácia e a segurança da didrogesterona como padrão no suporte da fase lútea.

5 Considerações Finais

Dessa forma, considerando o conjunto de evidências disponíveis — tanto em desfechos clínicos quanto laboratoriais — a didrogesterona oral se mostra uma alternativa segura, eficaz e bem tolerada à progesterona vaginal no suporte da fase lútea em ciclos de FIV. A escolha entre as vias pode, portanto, ser guiada por aspectos individuais, como preferência da paciente, disponibilidade local e custo, sem prejuízo esperado nos desfechos reprodutivos.

Apesar da preferência por uma rota de administração medicamentosa ser considerada um fator individual, espera-se que medicamentos administrados por via oral, com resultados semelhantes aos medicamentos vaginais e com menos efeitos adversos locais sejam mais aceitáveis para as mulheres.

Logo, esses achados ampliam as opções terapêuticas para o suporte de fase lútea, oferecendo maior flexibilidade e potencial para melhorar a experiência das pacientes submetidas a tratamentos de reprodução assistida.

Entretanto, apesar dos benefícios observados, ainda há certa resistência por parte de alguns centros de reprodução assistida quanto à adoção ampla da didrogesterona oral como protocolo padrão. Essa hesitação pode estar relacionada à tradição no uso da progesterona vaginal ou à escassez de diretrizes consensuais em determinadas regiões. Além disso, muitos estudos disponíveis foram conduzidos com amostras limitadas ou em populações específicas, o que levanta a necessidade de mais pesquisas multicêntricas, com maior diversidade populacional e seguimento a longo prazo. Assim, mesmo com os dados positivos, é essencial manter uma postura crítica e buscar evidências mais robustas para consolidar sua utilização em larga escala.

REFERÊNCIAS

ADAMSON, G. David et al. How many infants have been born with the help of assisted reproductive technology?. *Fertility and Sterility*, 2025.

ATARIEH, Masoomah et al. Comparison of the effect of dydrogesterone and natural micronized progesterone for luteal-phase support in assisted reproductive technology cycles: A single-blind randomized clinical trial study. *Health Science Reports*, v. 7, n. 8, p. e2296, 2024.

BAKER, Valerie L. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): world report for cycles conducted in 2017–2018. *Human Reproduction*, v. 40, n. 6, p. 1110-1126, 2025.

BARBOSA, M. W. P. et al. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 48, n. 2, p. 161-170, 2016.

BARBOSA, Marina Wanderley Paes et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*, v. 22, n. 2, p. 148, 2018.

CESSOT, M. et al. Comparison of oral dydrogesterone with micronized vaginal progesterone in fresh embryo transfert in IVF/ICSI. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*, v. 50, n. 6, p. 462-469, 2022.

CHAKRAVARTY, Baidya Nath et al. 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*, v. 97, n. 5, p. 416-420, 2005.

CONFORTI, Alessandro et al. Luteal phase support using subcutaneous progesterone: a systematic review. *Frontiers in Reproductive Health*, v. 3, p. 634813, 2021.

DA SILVA, Isabelle Dias et al. Unraveling the dynamics of estrogen and progesterone signaling in the endometrium: an overview. *Cells*, v. 13, n. 15, p. 1236, 23 jul. 2024.

ORVIETO, Raoul et al. Optimising follicular development, pituitary suppression, triggering and luteal phase support during assisted reproductive technology: a Delphi consensus. *Frontiers in endocrinology*, v. 12, p. 675670, 2021.

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology. *ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI*. 2020. Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-IVF-ICSI>. Acesso em: 13 jul. 2025.

GANESH, Ashalatha et al. Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertility and sterility*, v. 95, n. 6, p. 1961-1965, 2011.

GARG, Akanksha et al. Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 20, n. 3, p. 149-167, 2024.

GRIESINGER, Georg et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PloS one*, v. 15, n. 11, p. e0241044, 2020.

GRIESINGER, Georg et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Human Reproduction*, v. 33, n. 12, p. 2212-2221, 2018.

HIGGINS, Jullian et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2. ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2019. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 13 jul. 2025.

IKECHEBELU, Joseph Ifeanyichukwu et al. A randomised control trial on oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone pessary for luteal phase support in in vitro fertilization cycles. *Journal of Medicine and Life*, v. 16, n. 1, p. 62, 2023.

JIANG, Yanbiao et al. The effect of progesterone supplementation for luteal phase support in natural cycle frozen embryo transfer: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, v. 119, n. 4, p. 597-605, 2023.

JINDAL, Asha; SINGH, Monica Jindal. RCT COMPARING ORAL DYDROGESTERONE WITH MICRONISED VAGINAL PROGESTRONE FOR LUTEAL PHASE SUPPORT IN FRESH IVF-ICSI CYCLES. *Fertility and Sterility*, v. 116, n. 3, p. e190-e191, 2021.

JONARD, S. et al. P-519 Is oral dydrogesterone a good alternative to vaginal micronized progesterone for luteal phase support in women receiving oocyte donation?. *Human Reproduction*, v. 38, n. Supplement_1, p. dead093. 862, 2023.

KASTORA, Stavroula L. et al. Comparison of luteal support protocols in fresh IVF/ICSI cycles: a network meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 14492, 2024.

KATALINIC, Alexander et al. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, v. 45, n. 2, p. 365-373, 2022.

MACEDO, Luma Caroline Gomes Mattos de et al. Oral dydrogesterone in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 68, n. 1, p. 100-105, 2022.

MELO, Pedro et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, v. 116, n. 6, p. 1534-1556, 2021.

NAGHSHINEH, Elham et al. A Comparison of Oral Dydrogesterone with Vaginal Progesterone for Luteal-Phase Support in In vitro Fertilization: A Randomized Controlled Trial. *Advanced Biomedical Research*, v. 12, n. 1, p. 132, 2023.

OCEBM – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. *Levels of Evidence*. Oxford: University of Oxford, 2011. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Acesso em: 13 jul. 2025.

OTT, Johannes; EGARTER, Christian; AGUILERA, Alex. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. *Gynecological Endocrinology*, v. 38, n. 4, p. 279-287, 2022.

OZER, Gonul et al. Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, v. 50, n. 5, p. 102030, 2021.

PATKI, Ameet; PAWAR, Vijay C. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecological Endocrinology*, v. 23, n. sup1, p. 68-72, 2007.

SAHARKHIZ, Nasrin et al. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecological Endocrinology*, v. 32, n. 3, p. 213-217, 2016.

SALANG, Lingling et al. Luteal phase support for women trying to conceive by intrauterine insemination or sexual intercourse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 8, 2022.

SALEHPOUR, Saghar; TAMIMI, Maryam; SAHARKHIZ, Nasrin. 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*, v. 11, n. 11, p. 913, 2013.

SUN, Bei; YEH, John. Non-invasive and mechanism-based molecular assessment of endometrial receptivity during the window of implantation: current concepts and future prospective testing directions. *Frontiers in Reproductive Health*, v. 4, p. 863173, 2022.

TOMIC, Vlatka et al. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 186, p. 49-53, 2015.

TOURNAYE, Herman et al. 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*, v. 32, n. 5, p. 1019-1027, 2017.

VAN DER LINDEN, Michelle et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane database of systematic reviews*, n. 7, 2015.

WAGH, Girija Narendrakumar; SHANKAR, KM Kundavi; BACHANI, Sumitra. A review of conventional and sustained-release formulations of oral natural micronized progesterone in obstetric indications. *Drugs in Context*, v. 10, 2021.

STAVRIDIS, Konstantinos et al. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 9, p. 3238, 7 maio 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14093238>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *1 in 6 people globally affected by infertility*. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>. Acesso em: 14 jul. 2025.

WU, Hanglin et al. Luteal phase support for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection fresh cycles: a systematic review and network meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 19, n. 1, p. 103, 2021.

YANG, Dong-Zi et al. A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus intravaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization (Lotus II): Results from the Chinese mainland subpopulation. *Gynecological Endocrinology*, v. 36, n. 2, p. 175-183, 2020.

ZAREI, Afsoon et al. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, v. 295, n. 1, p. 239-246, 2017.

ZEGERS-HOCHSCHILD, Fernando et al. Assisted Reproductive Technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2021. *JBRA Assisted Reproduction*, v. 29, n. 1, p. 167-190, 2025.

ZEGERS-HOCHSCHILD, Fernando et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*, v. 32, n. 9, p. 1786-1801, 2017.

MAGHRABY, Hasan; et al. GnRH agonist as a luteal support in IVF cycle: mini-review—is there a role? *Middle East Fertil Soc J*, v. 27, p. 18, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00109-3>.

ZHANG, Tingting et al. Mechanism insight into the in situ reactions of repeated intramuscular progesterone injections. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 132, n. 1, p. 71-82, 2023.