

Valor da progesterona no dia do hCG em relação à taxa de gravidez de pacientes submetidas às técnicas de reprodução assistida

Progesterone level on the day of hCG administration in relation to the pregnancy rates of patients undergoing assisted reproduction techniques

Renato de Oliveira¹, Fernanda Godoy Cabral², Waldemar de Almeida Pereira Carvalho¹, Emerson Barchi Cordts¹, Bianca Bianco¹, Caio Parente Barbosa¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a capacidade preditiva para gravidez do valor de progesterona no dia da administração da gonadotrofina coriônica humana em mulheres submetidas às técnicas de reprodução assistida. **Métodos:** Estudo observacional com 914 mulheres submetidas a reprodução assistida de agosto de 2014 até junho de 2016. **Resultados:** Engravidaram 34,58% das mulheres, sendo a taxa de gravidez naquelas >35 anos, entre 35 e 38 anos e >38 anos, respectivamente, de 42,3%, 38,7% e 16,1% ($p < 0,001$). Para o valor de progesterona até 1,3ng/dL visando à transferência embrionária no mesmo ciclo, encontraram-se sensibilidade de 4,78%, especificidade de 84,18%, acurácia de 56,72%, razão de verossimilhança positiva de 0,3019 e razão de verossimilhança negativa de 1,1312, com área sob a curva característica de operação do receptor de 0,46 (IC95%: 0,42-0,49). **Conclusão:** O valor de progesterona no dia da administração de gonadotrofina coriônica humana até 1,3ng/dL difere daquele empiricamente adotado no local do estudo (1,7ng/dL) e apresenta melhor capacidade preditiva para gravidez nas pacientes estudadas. No entanto, a baixa sensibilidade deste exame abre questionamentos sobre sua real importância.

Descritores: Gravidez; Gonadotropina coriônica; Progesterona; Técnicas de reprodução assistida

ABSTRACT

Objective: To evaluate the predictive capacity for pregnancy of the progesterone level on the day of administering human chorionic gonadotropin, in women submitted to assisted reproductive techniques. **Methods:** An observational study with 914 women

submitted to assisted reproductive techniques from August 2014 to June 2016. **Results:** Total pregnancy rate was 34.58%; in that, the pregnancy rate in women <35 years, between 35 and 38, and >38 years was, respectively, 42.3%, 38.7% and 16.1% ($p < 0.001$). For embryo transfer in the same cycle, and progesterone of 1.3ng/dL, sensitivity was 4.78%, specificity, 84.18%, accuracy, 56.72%, positive likelihood ratio of 0.3019, and negative likelihood ratio of 1.1312, with receiver operating characteristic curve of 0.46 (95%CI: 0.42-0.49). **Conclusion:** The progesterone level on the day of administering human chorionic gonadotropin of 1.3ng/dL differs from that empirically adopted at the study site (1.7ng/dL), and has a better predictive capacity for pregnancy in the patients studied. However, the low sensitivity of this examination raises questions about its real importance.

Keywords: Pregnancy; Chorionic gonadotropin; Progesterone; Reproductive techniques, assisted

INTRODUÇÃO

Os resultados das técnicas de reprodução assistida (TRA) dependem tanto de fatores relacionados às características clínicas das pacientes, quanto do desenvolvimento e da clivagem dos embriões.⁽¹⁾

Neste processo, a busca de preditores do sucesso de TRA de alta complexidade, como a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), é essencial, por possibilitar transferência embrionária única com taxa de gravidez aceitá-

¹ Instituto Ideia Fértil, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

² Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Autor correspondente: Renato de Oliveira – Avenida Lauro Gomes, 2.000 – Vila Príncipe de Gales – CEP: 09060-870 – Santo André, SP, Brasil – Tel.: (11) 4433-2830 – E-mail: oliveiraxl@hotmail.com

Data de submissão: 26/4/2017 – Data de aceite: 9/8/2017

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082017AO4091



vel, reduzindo os riscos relacionados com as gestações múltiplas.⁽²⁾

Diversos estudos⁽³⁻⁵⁾ relataram que o nível sérico aumentado da progesterona em TRA de alta complexidade dosado no dia da administração de hormônio coriônico gonadotrófico (hCG) piora os resultados reprodutivos.

Este maior nível de progesterona, mesmo na comparação do desencadeamento da ovulação com hCG em relação ao agonista de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), também afeta negativamente a taxa de gravidez,⁽⁶⁾ fato que corrobora a importância de sua avaliação.

Considera-se o valor $\geq 1,0\text{ng/mL}$ como aumento prematuro de progesterona ou luteinização precoce.^(7,8) Este aumento correlaciona-se com maior resposta à estimulação ovariana controlada (EOC), maior número de oócitos capturados e altos níveis de estradiol (E_2).⁽⁹⁾ O maior nível de E_2 estimularia as células da granulosa a produzirem mais progesterona, mas em nível insuficiente para desencadear a ovulação.⁽¹⁰⁾

Apesar de o uso rotineiro de TRA permitir um melhor conhecimento dos ciclos, a luteinização precoce ocorre em aproximadamente 5 a 50% dos casos.⁽¹¹⁻¹³⁾

O aumento da progesterona poderia ter um efeito negativo tanto no ovário, considerando a maturação oocitária, fertilização e clivagem embrionária,⁽¹²⁻¹⁶⁾ quanto na inadequada decidualização do endométrio.⁽¹⁷⁾

Em relação ao valor, há uma proposta de considerar até $1,5\text{ng/mL}$ para pobres respondedoras, $1,75\text{ng/mL}$ para respondedoras intermediárias, e $2,25\text{ng/mL}$ para altas respondedoras.⁽¹⁸⁾ Os extremos de níveis de progesterona também foram associados com má evolução gestacional.⁽¹⁹⁾

Assim, a identificação do valor de progesterona para definir a transferência embrionária, visando à melhoria das taxas de gravidez e considerando a carência de estudos em uma população com grande miscigenação étnica como a brasileira, justifica a importância deste estudo.⁽²⁰⁾

OBJETIVO

Avaliar o valor de progesterona dosada no dia do hormônio coriônico gonadotrófico que prediz melhores taxas de gravidez em pacientes submetidas às técnicas de reprodução assistida.

MÉTODOS

Estudo transversal com avaliação de 1.200 prontuários eletrônicos de pacientes submetidas às TRA de agosto de 2014 até junho 2016 no Instituto Ideia Fértil aprovado

no Comitê de Ética da Faculdade de Medicina do ABC, com parecer: 676.628, CAAE: 31010214.3.0000.0082.

Excluíram-se 286 pacientes, devido à falta de informações nos prontuários, totalizando 914 mulheres selecionadas.

A progesterona foi analisada pelo Elecsys 1010 Immunoanalyzer (Roche, Indianapolis, EUA) apenas no dia da aplicação do hCG, uma vez que a não dosagem no início do ciclo é protocolo local. Em caso de valor de progesterona $> 1,7\text{ng/mL}$, todos os embriões formados foram criopreservados para posterior transferência.

As características avaliadas das pacientes foram idade, infertilidade (primária ou secundária), tabagismo, índice de massa corporal (IMC), contagem de folículos antrais total (CFTA), número de folículos $> 14\text{mm}$, número de oócitos em metáfase I (MI) e metáfase II (MII), número de embriões formados e uma variável denominada “resposta ao tratamento”, definida pelo número de folículos $> 14\text{mm}$, dividido pela CFAT e multiplicado por 100, a fim avaliar, em percentagem, uma estimativa da qualidade do processo de EOC.

Após investigação inicial, definiu-se o protocolo de EOC utilizando-se receptor de hormônio folículo-estimulante (FSHr; Puregon® ou Gonal®, 100UI, 150UI ou 200UI) e antagonista de GnRH (ORGALUTRAN®) ou agonistas de GnRH (protocolos longo e curto) considerando características clínicas, CFAT e particularidades das pacientes, conforme protocolo do local. Para desencadear a ovulação, administrou-se hCG (Ovidrel®). Após 35 horas, foi realizada punção ovariana, e iniciou-se suporte lúteo com progesterona micronizada via vaginal (600mg ao dia).

Para a análise estatística, consideraram-se os Grupos A e B, respectivamente, em relação ao fato de não engravidar ou ter engravidado após TRA.

As variáveis qualitativas foram avaliadas por frequências absoluta e relativa e utilizou o teste χ^2 ; variáveis quantitativas, por medianas, percentis 25 e 75%, intervalo de confiança (IC) e teste de Shapiro-Wilk e Mann-Whitney. Determinaram-se a sensibilidade e a especificidade pela curva característica de operação do receptor (ROC - *Receiver Operating Characteristic*), com razão de verossimilhança e nível de confiança 95%. O programa estatístico utilizado foi o Stata® 11.0.

RESULTADOS

As características clínicas dos grupos estão na tabela 1.

A descrição dos resultados dos tratamentos de alta complexidade está na tabela 2. Foram considerados dados da EOC, como CFAT, número de folículos $> 14\text{mm}$ no dia da punção ovariana e resposta ao tratamento,

Tabela 1. Caracterização dos dados clínicos das pacientes avaliadas

| Características clínicas | Grupo A n (%) | Grupo B n (%) |
|----------------------------------|------------------|------------------|
| Infertilidade do casal | | |
| Primária | 441 (73,6) | 248 (78,7) |
| Secundária | 158 (26,4) | 67 (21,3) |
| Antecedente de aborto espontâneo | | |
| Sim | 69 (11,5) | 40 (12,7) |
| Não | 530 (88,5) | 275 (87,3) |
| Tabagismo | | |
| Sim | 40 (6,7) | 21 (6,7) |
| Não | 559 (93,3) | 294 (93,3) |
| IMC | | |
| <25kg/m ² | 356 (59,4) | 185 (58,7) |
| ≥25kg/m ² | 243 (40,6) | 130 (41,3) |
| | Mediana (p25-75) | |
| Idade (anos) | 37 (33-40) | 35 (31-38) |
| Tempo de infertilidade (anos) | 3 (2-5) | 3 (2-5) |
| Menarca | 13 (12-14) | 13 (12-14) |

Grupo A: mulheres que não engravidaram após técnica de reprodução assistida; Grupo B: mulheres que engravidaram após técnica de reprodução assistida.

IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 2. Parâmetros clínicos laboratoriais dos tratamentos de reprodução assistida

| Dados laboratoriais | Grupo A (Média ± DP) | Grupo B (Média ± DP) |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Dados da EOC | | |
| CFAT | 8,16±4,98 | 10,36±6,41 |
| Folículos >14mm | 6,11±3,85 | 7,2±4,32 |
| Resposta ao tratamento (%) | 92,14±67,28 | 82,72±58,92 |
| Dados laboratoriais | | |
| MI | 0,44±0,94 | 0,61±2,01 |
| MII | 4,31±3,35 | 5,09±3,52 |
| Número de embriões | 1,85±1,86 | 3,30±2,24 |

Grupo A: mulheres que não engravidaram após técnica de reprodução assistida; Grupo B: mulheres que engravidaram após técnica de reprodução assistida.

DP: desvio padrão; EOC: estimulação ovariana controlada; CFAT: contagem de folículos antrais total; MI: número de oócitos em metáfase I; MII: número de oócitos em metáfase II.

além de dados do procedimento e da evolução laboratorial, como MI, MII e número de embriões que evoluíram até a transferência ou criopreservação.

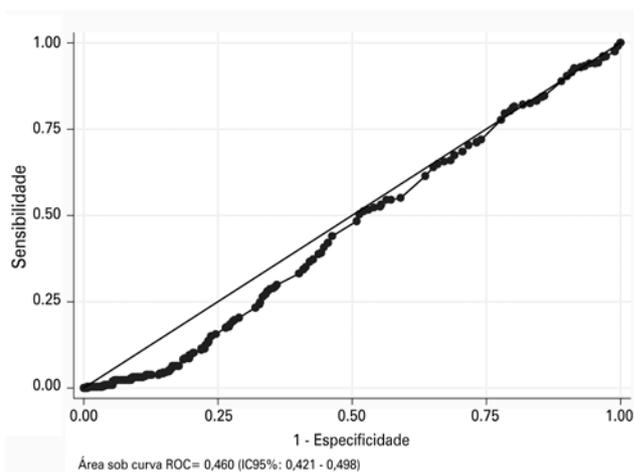
Em relação aos resultados reprodutivos, a taxa de gravidez total foi 34,6%. A avaliação desta taxa, considerando o número de mulheres por faixa etária em pacientes menores <35 anos, entre 35 e 38 anos, e >38 anos, foi, respectivamente, 155 (42,3%), 126 (38,7%) e 36 (16,1%), com p<0,001.

Os valores das medianas de progesterona nos Grupos A e B foram, respectivamente, 0,7ng/dL (IC95%: 0,65-0,71) e 0,69ng/dL (IC95%: 0,6-0,8), com p=0,110.

Nas pacientes com IMC <25kg/m², 356 (65,8%) do Grupo A apresentaram a mesma mediana de progesterona (0,7ng/dL) em relação ao Grupo B, constituído por 185 (34,2%) pacientes, com p=0,056. Do mesmo modo,

pacientes com IMC ≥25kg/m² apresentaram a mesma mediana de progesterona (0,63ng/dL) tanto no Grupo A, constituído por 243 (65,2%) pacientes, quanto no Grupo B, com 130 (34,8%) pacientes, com p=0,407.

O valor da progesterona de 1,3ng/dL obtido pela curva ROC foi o mais representativo preditor de gravidez devido à sensibilidade de 4,78%, especificidade de 84,18%, acurácia de 56,72%, razão de verossimilhança positiva de 0,301, razão de verossimilhança negativa de 1,131 e área sob a curva de 0,460 (IC95%: 0,421-0,498), conforme a figura 1.



IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 1. Curva característica de operação do receptor da capacidade preditiva da progesterona em relação a taxa de gravidez

DISCUSSÃO

O valor de progesterona de 1,3ng/dL, apesar de excluir aproximadamente 84% das pacientes que não engravidariam com TRA, inclui apenas, e de modo aproximado, 5% daquelas que engravidaram. Tal fato questiona sua utilização.

Não há consenso sobre o valor ideal da dosagem da progesterona para transferência embrionária.⁽²¹⁾ Porém, uma análise com mais de 4.000 ciclos demonstrou que valores >1,5ng/mL reduzem a taxa de gravidez.⁽²²⁾

As tentativas de selecionar grupos para definir o melhor valor de progesterona são comuns. Por exemplo, ciclos apenas com antagonistas de GnRH e valor de progesterona ≤1,5ng/mL obtiveram taxa de gravidez aceitável apenas para respondedores normais (6 a 18 oócitos), mas não para hiperrespondedoras (>18 oócitos).⁽²³⁾ Uma revisão sistemática e uma metanálise com mais de 60 mil ciclos concluíram que o valor alto de progesterona diminui a taxa de gravidez na transferência de embriões à frescos, mas não nos descongelados.⁽²⁴⁾

A transferência de embriões descongelados é uma prática já utilizada em muitos serviços por considerar que um endométrio hiperestimulado, típico da EOC no mesmo ciclo, afetaria a implantação embrionária.⁽²⁵⁾ Espera-se que a redução do valor de progesterona adotado de 1,7ng/mL aumente o número de transferências destes embriões, e que isto melhore os resultados positivos.

Entretanto, o novo valor de progesterona de 1,3ng/mL sugere uma reflexão sobre seu uso.

Primeiramente, ressalta-se o fato de ser um valor obtido pela análise de pacientes brasileiras, e isto poderia incentivar pesquisas nacionais sobre o tema. Porém, há contradições sobre sua adoção, conforme anteriormente citado, pois incluiu apenas e aproximadamente 5% das pacientes que engravidaram.

A mudança do valor da progesterona empiricamente adotado e baseado em populações internacionais de 1,7 para 1,3ng/dL, considerando a população nacional estudada, possibilita excluir a maioria das pacientes que não engravidariam. Assim, com custo aceitável, há uma tentativa em evitar abortos com melhora na taxa de gravidez por transferência. Adicionalmente, estimula-se a busca de novos preditores gestacionais.

A diminuição da taxa de gravidez, conforme o avançar da idade, está de acordo com a literatura e sugere a efetividade dos tratamentos.^(26,27)

Como fatores limitantes do estudo, não se avaliaram separadamente os protocolos antagonista ou agonista de GnRH e as doses de gonadotrofinas utilizadas. A falta de uma pormenorização nas avaliações é um viés. No entanto, o número expressivo de pacientes minimiza as diferenças entre os grupos.

O maior benefício desta pesquisa foi o reajuste do valor da progesterona dosado no dia do hCG, baseado nos próprios resultados, para definir a transferência embrionária no mesmo ciclo no local do estudo. Isto poderia oferecer uma melhoria dos resultados também em outros centros de reprodução humana que tratam pacientes em nosso país.

CONCLUSÃO

O valor de progesterona no dia do hormônio coriônico gonadotrófico até 1,3ng/dL difere do empiricamente adotado no local do estudo (1,7ng/dL). Apesar da baixa sensibilidade deste exame permitir questionamentos sobre sua real importância, considera-se a permanência de sua utilização, associada com a busca de novos preditores de gravidez, fundamentais para uma melhoria na taxa de gravidez por transferência única embrionária.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), (projeto 2014/11655-0) para esta pesquisa realizada.

REFERÊNCIAS

1. Wang JX, Yap YY, Matthews CD. Frozen-thawed embryo transfer: influence of clinical factors on implantation rate and risk of multiple conception. *Hum Reprod.* 2001;16(11):2316-9.
2. Hydén-Granskog C, Unkila-Kallio L, Halttunen M, Tiitinen A. Single embryo transfer is an option in frozen embryo transfer. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2935-8.
3. Fanchin R, de Ziegler D, Castracane VD, Taieb J, Olivennes F, Frydman R. Physiopathology of premature progesterone elevation. *Fertil Steril.* 1995;64(4):796-801.
4. Givens CR, Schriock ED, Dandekar PV, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotrophin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertil Steril.* 1994;62(5):1011-7.
5. Check JH, Hourani C, Choe JK, Callan C, Adelson HG. Pregnancy rates in donors versus recipients according to the serum progesterone level at the time of human chorionic gonadotropin in a shared oocyte program. *Fertil Steril.* 1994;61(2):262-4.
6. Connell MT, Patounakis G, Healy MW, DeCherney AH, Devine K, Widra E, et al. Is the effect of premature levated progesterone augmented by human chorionic gonadotropin versus gonadotropin-releasing hormone agonist trigger? *Fertil Steril.* 2016;106(3):584-9.e1.
7. Harada T, Yoshida S, Katagiri C, Takao N, Ikenari T, Toda T, et al. Reduced implantation rate associated with a subtle rise in serum progesterone concentration during the follicular phase of cycles stimulated with a combination of gonadotrophin-releasing hormone agonist and gonadotrophin. *Hum Reprod.* 1995;10(5):1060-4.
8. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1444-9.
9. Özçakir HT, Levi R, Tavmergen E, Göker EN. Premature luteinization defined as progesterone estradiol ratio >1 on hCG administration day seems to adversely affect clinical outcome in long gonadotropin-releasing hormone agonist cycles. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(2):100-4.
10. Al-Azemi M, Kyrou D, Kolibianakis EM, Humaidan P, Van Vaerenbergh I, Devroey P, et al. Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(4):381-8. Review.
11. Huang B, Li Z, Zhu L, Hu D, Liu Q, Zhu G, et al. Progesterone elevation on the day of HCG administration may affect rescue ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(1):88-93.
12. Edelstein MC, Seltman HJ, Cox BJ, Robinson SM, Shaw RA, Muasher SJ. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 1990;54(5):853-7.
13. Huang B, Ren X, Wu L, Zhu L, Xu B, Li Y, et al. Elevated progesterone levels on the day of oocyte maturation may affect top Quality Embryo IVF Cycles. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145895. eCollection 2016.
14. Kiliçdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Hacivelioglu SO, Bagis T. Premature progesterone elevation impairs implantation and live birth rates in GnRH-agonist IVF/ICSI cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(4):747-52.
15. Martinez F, Barri PN, Coroleu B, Tur R, Sorsa-Leslie T, Harris WJ, et al. Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotropin surge-attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles. *Hum Reprod.* 2002;17(3):634-40.

16. Ubaldi F, Camus M, Smitz J, Bennink HC, Van Steirteghem A, Devroey P. Premature luteinization in in vitro fertilization cycles using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH), and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril*. 1996;66(2):275-80.
17. Borman SM, Chaffin CL, Schwino KM, Stouffer RL, Zelinski-Wooten MB. Progesterone promotes oocyte maturation, but not ovulation, in nonhuman primate follicles without a gonadotropin surge. *Biol Reprod*. 2004;71(1):366-73.
18. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1321-7.e1-4.
19. Pal L, Kovacs P, Witt B, Jindal S, Santoro N, Barad D. Postthaw blastomere survival is predictive of the success of frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2004;82(4):821-6.
20. Giolo SR, Soler JM, Greenway SC, Almeida MA, de Andrade M, Seidman JG, et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):111-6.
21. Yding Andersen C, Bungum L, Nyboe Andersen A, Humaidan P. Preovulatory progesterone concentration associates significantly to follicle number and LH concentration but not to pregnancy rate. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(2):187-95.
22. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2092-100.
23. Griesinger G, Mannaerts B, Andersen CY, Witjes H, Kolibianakis EM, Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1622-8.e1-3.
24. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):433-57.
25. Kofinas JD, Mehr H, Ganguly N, Biley Y, Bochkovsky S, McCulloh D, et al. Is it the egg or the endometrium? Elevated progesterone on day of trigger is not associated with embryo ploidy nor decreased success rates in subsequent embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(9):1169-74.
26. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994;6(2):115-20. Review.
27. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Landuyt L, Van Steirteghem A, Devroey P. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1139-46.