

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Progesterona elevada no final da estimulação ovariana controlada: relação com resposta folicular e produção de progesterona por folículo em ciclos de FIV/ICSI

Letícia Kortz Motta Lima

Porto Alegre, 2025

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Progesterona elevada no final da estimulação ovariana controlada: relação com resposta folicular e produção de progesterona por folículo em ciclos de FIV/ICSI

Letícia Kortz Motta Lima

Orientador(a): Prof. Dr. João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2025

CIP - Catalogação na Publicação

Kortz Motta Lima, Letícia

Progesterona elevada no final da estimulação ovariana controlada: relação com resposta folicular e produção de progesterona por folículo em ciclos de FIV/ICSI / Letícia Kortz Motta Lima. -- 2025.

95 f.

Orientador: João Sabino Lahorgue da Cunha Filho.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. fertilização in vitro. 2. estimulação ovariana controlada. 3. elevação precoce da progesterona. I. Sabino Lahorgue da Cunha Filho, João, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, Prof. Dr. João Sabino Lahorgue da Cunha Filho, pelo privilégio de aprender sob sua orientação. Sua paciência, disponibilidade e profundo conhecimento foram fundamentais para a construção deste trabalho. À Dra. Vanessa Genro, pela colaboração indispensável em todas as etapas da pesquisa. Expresso minha profunda gratidão às Professoras Poli Mara Spritzer e Tayane Fighera, que, ainda na iniciação científica, foram essenciais para minha formação acadêmica e despertaram em mim o interesse pela pesquisa. Aos Professores e preceptores do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, deixo meu sincero reconhecimento. Cada um contribuiu de maneira decisiva para minha formação, fornecendo as bases que sustentam todo o meu percurso profissional. Agradeço também aos chefes e preceptores da Especialização em Reprodução Humana do Hospital da Mulher de São Paulo, cujos ensinamentos ao longo deste ano foram fundamentais para meu crescimento. Por fim, agradeço à minha família, ao meu namorado Lucas, e aos meus amigos, pelo apoio constante, compreensão e incentivo ao longo de toda esta jornada.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Estratégia de busca na literatura.....	18
2.2 Mapa conceitual.....	20
2.3. Fisiologia Reprodutiva e Bases Endócrinas do Ciclo Ovulatório.....	21
2.4. Estimulação Ovariana Controlada (EOC).....	23
2.5. Elevação da progesterona (EP) na fase folicular tardia.....	24
2.6. Estratégias Clínicas Frente à EP.....	28
2.7. Marcadores de Reserva e Resposta Ovariana.....	31
3 JUSTIFICATIVA.....	34
4 HIPÓTESES.....	35
4.1 Hipótese nula.....	35
4.2 Hipótese alternativa.....	35
5 OBJETIVOS.....	36
5.1 Principal.....	36
5.2 Secundários.....	36
6 MÉTODOS.....	37
6.1 Desenho do Estudo.....	37
6.2 Contexto.....	37
6.3 Participantes.....	37
6.4 Variáveis.....	38
6.5 Fonte de Dados.....	38
6.6 Viés.....	39
6.7 Tamanho do Estudo.....	39
6.8 Variáveis Quantitativas.....	39
6.9 Métodos Estatísticos.....	39
7 REFERÊNCIAS.....	41
8 ARTIGO EM INGLÊS.....	50
9 CONCLUSÕES.....	79
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
11 PERSPECTIVAS.....	82
12 ANEXOS.....	84
12.1 Anexo 1. Parecer Consubstanciado do CEP.....	84

12.2 Anexo 2. Comprovante de Submissão à Revista.....	88
13 APÊNDICES.....	90
13.1 Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	90

LISTA DE ABREVIATURAS

FIV – fertilização *in vitro*

ICSI – injeção intracitoplasmática de espermatozoides

EOC – estimulação ovariana controlada

EP – elevação precoce da progesterona

FSH – hormônio folículo-estimulante

LH – hormônio luteinizante

GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas

P4 – progesterona

E2 – estradiol

AMH – hormônio antimulleriano

LHR – receptor de LH

3 β -HSD – 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase

StAR – proteína reguladora aguda da esteroidogênese

CFA – contagem de folículos antrais

FORT – Follicular Output Rate

PFI – Progesterone-to-Follicle Index (índice progesterona-por-folículo)

MII – oócitos em metáfase II (maduros)

Protocolos / drogas

rFSH – FSH recombinante

rLH – LH recombinante

hp-hMG – gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada

SHO – síndrome de hiperestimulação ovariana

IQR – intervalo interquartil (interquartile range)

ΔP – variação da progesterona

OSI – Índice de Sensibilidade Ovariana

ORR – Taxa de Recuperação de Oócitos

FOI – Índice Folículo-Oócito

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de busca na literatura.	14
Figura 2. Mapa conceitual.	14

RESUMO

Introdução:

A elevação precoce da progesterona (EP) na fase folicular tardia é um fenômeno comum em ciclos de estimulação ovariana controlada e está associada a menores taxas de implantação em transferências a fresco. Diversos marcadores têm sido propostos para compreender os determinantes da EP, incluindo o índice progesterona-por-folículo (PFI), que expressa a produção de progesterona em base individual por folículo. Paralelamente, o Follicular Output Rate (FORT), indicador funcional de responsividade folicular ao FSH, tem ganhado destaque como medida da eficiência da estimulação. No entanto, a relação entre FORT, progesterona absoluta e progesterona por folículo permanece pouco elucidada, e não se sabe se a EP resulta predominantemente do número total de folículos ou de hiperprodução ao nível folicular individual. Essa lacuna dificulta a interpretação clínica da progesterona no dia do gatilho.

Objetivo:

Investigar se o FORT apresenta associação mais estreita com o PFI do que com os níveis absolutos de progesterona no dia do gatilho em ciclos de FIV/ICSI estimulados com antagonista de GnRH.

Método:

Estudo de coorte prospectiva, conduzido em centro único, incluindo 269 ciclos de FIV/ICSI realizados entre janeiro de 2023 e dezembro de 2024. Mulheres com até 44 anos foram elegíveis. O FORT foi calculado pela razão entre folículos pré-ovulatórios (16–22 mm) no dia do gatilho e contagem de folículos antrais (3–8 mm) no início do ciclo. O PFI foi definido pela divisão da progesterona sérica pelo número de folículos ≥ 16 mm. As pacientes foram estratificadas por nível de progesterona ($\leq 1,5$ vs $> 1,5$ ng/mL), por resposta ovariana (< 5 vs ≥ 5 folículos) e por quartis de FORT. Realizaram-se comparações entre grupos, correlações de Spearman e modelos multivariados para identificar preditores de progesterona e de PFI.

Resultados:

Ciclos com FORT baixo apresentaram valores de PFI mais que duas vezes superiores aos ciclos com FORT elevado, além de necessitarem maior quantidade de gonadotrofina por folículo. Apesar de exibirem progesterona absoluta mais alta, ciclos de alta resposta ovariana demonstraram PFI menor e menor consumo de gonadotrofina por folículo. Observou-se correlação inversa entre FORT e PFI ($\rho \approx -0.44$; $p < 0.001$). No modelo multivariado, estradiol e tipo de gonadotrofina foram preditores independentes dos níveis de progesterona, enquanto o FORT não se associou à progesterona absoluta. Progesterona $> 1,5$ ng/mL relacionou-se a AMH mais elevado e maior duração da estimulação.

Conclusão:

Ciclos com FORT baixo tendem a apresentar produção desproporcionalmente alta de progesterona por folículo, mesmo quando os níveis séricos absolutos de progesterona são normais. A integração entre FORT e PFI pode aprimorar a interpretação clínica da progesterona no dia do gatilho, permitindo distinguir elevações decorrentes de hiperprodução folicular individual daquela atribuída apenas ao maior volume folicular total.

Palavras-chave: Progesterona, Estimulação Ovariana, Resposta Ovariana, Fertilização *in Vitro*

ABSTRACT

Background:

Premature progesterone elevation (PPE) in the late follicular phase is a common finding during controlled ovarian stimulation and is associated with reduced implantation rates in fresh embryo transfers. Several markers have been proposed to elucidate the determinants of PPE, including the progesterone-to-follicle index (PFI), which quantifies progesterone output on a per-follicle basis. The Follicular Output Rate (FORT), a functional indicator of follicular responsiveness to FSH, has also gained relevance as a measure of stimulation efficiency. However, the relationship among FORT, absolute progesterone levels, and per-follicle progesterone production remains poorly understood, and it is unclear whether PPE arises predominantly from the total number of follicles or from disproportionate steroidogenic activity at the individual follicular level. This knowledge gap complicates the clinical interpretation of trigger-day progesterone.

Aim:

To investigate whether FORT is more closely associated with PFI than with absolute serum progesterone levels on the trigger day in GnRH-antagonist IVF/ICSI cycles.

Methods:

This prospective single-centre cohort study included 269 IVF/ICSI cycles performed between January 2023 and December 2024. Eligible participants were women aged ≤ 44 years. FORT was calculated as the ratio of preovulatory follicles (16–22 mm) on the trigger day to the antral follicle count (3–8 mm) at baseline. PFI was defined as serum progesterone divided by the number of follicles ≥ 16 mm. Patients were stratified by progesterone level (≤ 1.5 vs > 1.5 ng/mL), ovarian response (< 5 vs ≥ 5 follicles), and FORT quartiles. Group comparisons, Spearman correlations, and multivariable models were performed to identify predictors of progesterone and PFI.

Results:

Low-FORT cycles showed PFI values more than twice those of high-FORT cycles and required higher gonadotrophin consumption per follicle. Although high-response cycles exhibited higher absolute progesterone levels, they demonstrated lower PFI and lower gonadotrophin dose per follicle. A negative correlation was observed

between FORT and PFI ($\rho \approx -0.44$; $p < 0.001$). In multivariable analysis, oestradiol and gonadotrophin type were independent predictors of progesterone levels, while FORT was not associated with absolute progesterone. Progesterone >1.5 ng/mL was associated with higher AMH and longer stimulation duration.

Conclusion:

Low-FORT cycles tend to exhibit disproportionately elevated progesterone production per follicle, even when absolute serum progesterone remains within normal range. Integrating FORT and PFI may enhance the clinical interpretation of trigger-day progesterone, distinguishing elevations driven by individual follicular overproduction from those attributable solely to increased follicular volume.

Keywords: Progesterone; Ovarian Stimulation; Ovarian Response; *In Vitro* Fertilization;

1 INTRODUÇÃO

A reprodução assistida é tradicionalmente dividida em procedimentos de baixa e de alta complexidade. Os tratamentos de alta complexidade, como a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), compreendem a estimulação ovariana controlada (EOC), a coleta de oócitos, a fertilização em ambiente laboratorial, o cultivo e/ou a criopreservação de embriões e, posteriormente, a transferência embrionária intra uterina (Santoro and Polotsky 2025). O objetivo final é alcançar a implantação bem-sucedida, a gestação e, idealmente, o nascimento de uma criança saudável (Dyer et al. 2025), sendo a idade materna o principal fator que influencia o sucesso clínico, devido à diminuição da qualidade e quantidade dos oócitos com o passar dos anos (Orvieto et al. 2021).

A EOC envolve uma sequência coordenada de etapas, que englobam o recrutamento folicular, o crescimento e amadurecimento progressivo dos folículos, a indução da maturação oocitária final e, por último, a punção para coleta dos oócitos, sendo um processo dinâmico e multifatorial (Ovarian Stimulation et al. 2020). Avaliar a eficiência do ciclo exclusivamente pelo número de oócitos totais ou maduros (MII) simplifica em excesso essa complexidade, podendo ocultar falhas em etapas específicas e limitar a compreensão das variações individuais na resposta ovariana (Sunkara et al. 2025). Nesse contexto, torna-se relevante investigar marcadores funcionais da resposta ovariana e fatores hormonais associados a desfechos subótimos.

Em ciclos ovulatórios naturais, a progesterona (P4) atinge seus níveis mais elevados apenas na fase lútea, após a ovulação, quando a luteinização das células da granulosa passa a sustentar o preparo endometrial para a implantação. Já nos ciclos estimulados, a administração de gonadotrofinas exógenas leva à exposição a níveis supra fisiológicos de hormônio folículo estimulante (FSH), favorecendo o desenvolvimento de múltiplos folículos pré-ovulatórios e alterando o padrão endócrino fisiológico. Nessa situação, pode ocorrer elevação precoce da

progesterona (EP) na fase folicular tardia, antes da administração do gatilho ovulatório, mesmo em presença de adequada supressão hipofisária com análogos de GnRH (Bosch et al. 2010; Legro et al. 1993).

A frequência da EP em ciclos de fertilização *in vitro* apresenta grande variação na literatura, influenciada pelo protocolo de estimulação adotado, pelo tipo de gonadotrofina administrada e pelo ponto de corte considerado para caracterizar esse aumento. Estudos descrevem prevalências que oscilam aproximadamente entre 5% e 38%, dependendo da população avaliada e da estratégia de bloqueio hipofisário utilizada (Edelstein et al. 1990; Ubaldi et al. 1996). O limiar mais empregado para definir a EP é o valor sérico $\geq 1,5$ ng/mL, uma vez que concentrações acima desse patamar têm sido consistentemente associadas a piores desfechos clínicos, sobretudo em ciclos com transferência embrionária a fresco — embora ainda não exista consenso absoluto sobre o ponto de corte ideal (Venetis et al. 2013).

Embora amplamente estudado, o mecanismo exato desse fenômeno ainda é controverso. A fisiopatologia da EP durante a estimulação ovariana controlada parece decorrer, principalmente, da intensa exposição das células da granulosa a níveis supra fisiológicos e prolongados de gonadotrofinas exógenas (Fleming and Jenkins 2010). Esse ambiente hormonal favorece uma amplificação da expressão de receptores de hormônio luteinizante (LH) nas células da granulosa dos múltiplos folículos recrutados, antecipando sua sensibilidade ao LH endógeno ou à atividade luteotrófica presente em algumas preparações de gonadotrofinas (Friis Wang et al. 2019). Como consequência, essas células passam a sintetizar quantidades crescentes de P4 ainda na fase folicular tardia, antes da administração do gatilho para a maturação final oocitária.

Diversos estudos demonstram que níveis séricos de P4 acima de 1,5 ng/mL no dia do gatilho da ovulação estavam associados a menores taxas de gestação e de nascidos vivos, com uma relação inversa entre P4 e sucesso reprodutivo (Venetis et al. 2013; G. Griesinger et al. 2013; Bosch et al. 2010; Bu et al. 2014). O impacto adverso parece, portanto, predominantemente relacionado ao ambiente endometrial, o que é reforçado pelo fato de que tal efeito não se observa em transferências de embriões congelados (Racca et al. 2021; Xu et al. 2012). Com base nesses

achados, as Diretrizes da ESHRE sobre Estimulação Ovariana de 2025 (ESHRE Guideline group on Ovarian stimulation for IVF/ICSI 2025) recomendam a dosagem da P4 no dia do gatilho da ovulação e o adiamento da transferência embrionária a fresco em casos de elevação, uma vez que os resultados de transferências congeladas são comparáveis aos de ciclos sem aumento hormonal.

Apesar disso, os fatores associados ao surgimento da EP permanecem pouco definidos, com resultados muitas vezes discordantes quanto ao papel da idade, AMH (hormônio antimulleriano), CFA (contagem de folículos antrais), dose de gonadotrofinas, tipo de gonadotrofina, estradiol (E2) sérico, duração do estímulo e resposta ovariana global. Ademais, indicadores funcionais como o Follicular Output Rate (FORT) têm sido propostos como medidas adicionais da sensibilidade folicular ao FSH (Genro et al. 2011), mas sua relação com a EP ainda não foi esclarecida.

Apesar do avanço no entendimento da fisiopatologia da EP, ainda persiste incerteza sobre o papel relativo do número de folículos recrutados — o volume de resposta — frente à atividade esteroideogênica individual de cada folículo. A hipótese tradicional sustenta que níveis elevados de P4 decorreriam principalmente de uma maior coorte folicular (Yding Andersen et al. 2011). Entretanto, evidências recentes demonstram que a produção hormonal por folículo, e não apenas o número de folículos desenvolvidos, pode desempenhar papel determinante na gênese da elevação precoce da P4, especialmente em contextos de superexposição folicular ao FSH (Oktem et al. 2017; Friis Wang et al. 2019; Bosch et al. 2024).

Nesse cenário, o Follicular Output Rate (FORT) representa um marcador funcional da eficiência do recrutamento folicular (Genro et al. 2011), enquanto o Progesterone-to-Follicle Index (PFI) reflete a produção de P4 por unidade folicular (Shufaro et al. 2015). No entanto, a interação entre FORT, P4 sérica total e PFI permanece pouco esclarecida, e esses indicadores nunca foram analisados de maneira integrada em ciclos com protocolo antagonista de GnRH. Assim, o presente estudo busca investigar como a dinâmica do recrutamento folicular (FORT) se relaciona com a P4 total no dia do gatilho e com a produção hormonal ajustada por folículo (PFI). Ao integrar esses parâmetros, pretende-se aprofundar a compreensão dos mecanismos que levam ao aumento de P4 na fase folicular tardia e aprimorar a

interpretação clínica da progesterona no contexto da estimulação ovariana moderna (Venetis et al. 2013; Orvieto et al. 2021).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia de busca na literatura

A busca de artigos para a revisão da literatura ocorreu durante o mês de julho, agosto, setembro e outubro de 2023 nas bases de dados PubMed, LILACS e EMBASE. Inicialmente, foi elaborada uma estratégia de busca no PubMed, utilizando descritores em inglês combinados por operadores booleanos, e, em seguida, essa estratégia foi adaptada para as demais bases de dados.

Foram utilizados os seguintes marcadores booleanos no PubMed:

("premature progesterone elevation"[tiab]

OR "preovulatory progesterone"[tiab]

OR "progesterone elevation"[tiab]

OR "progesterone-to-follicle index"[tiab]

OR "progesterone to follicle index"[tiab]

OR "follicular output rate"[tiab]

OR FORT[tiab])

AND

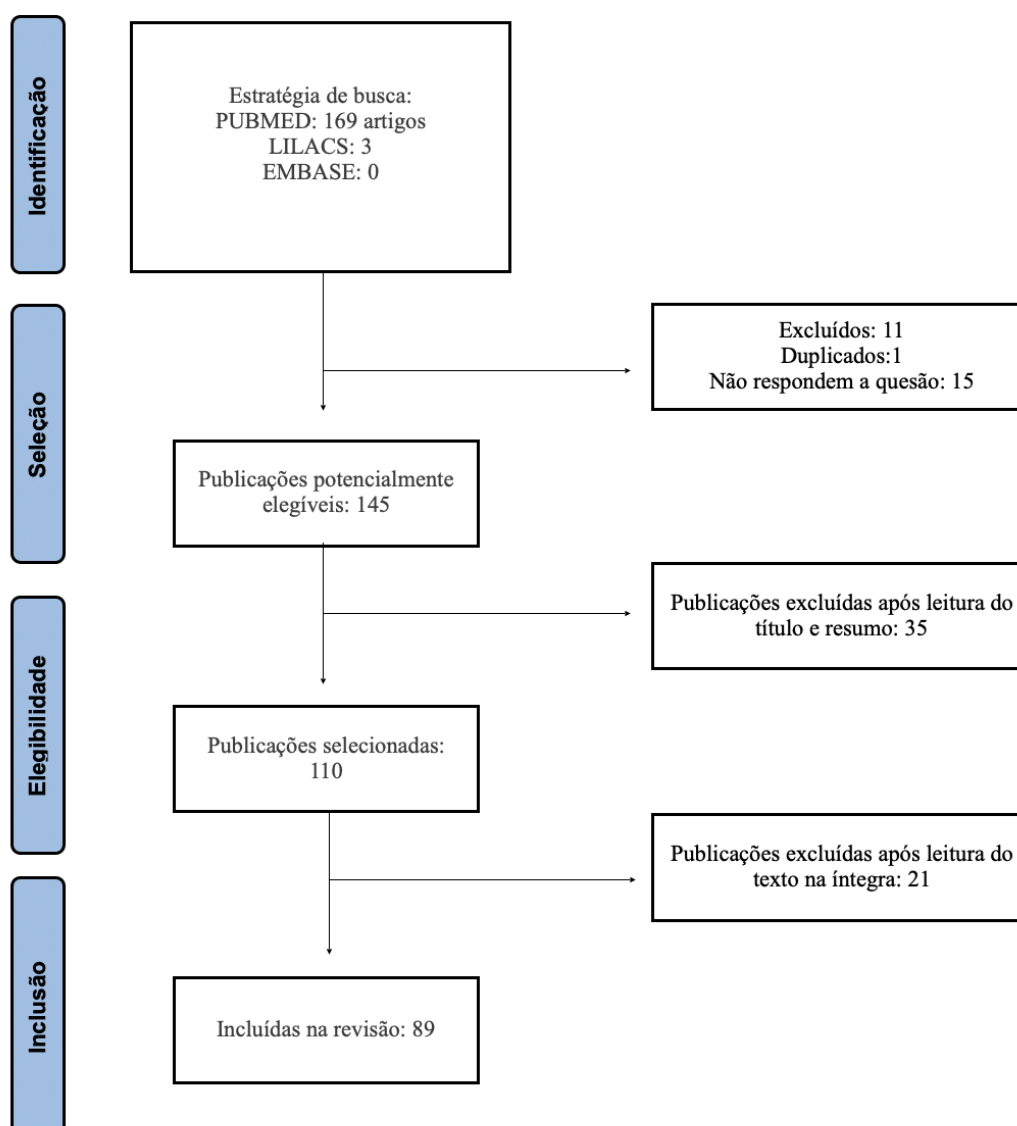
(IVF[tiab]

OR "in vitro fertilization"[tiab]

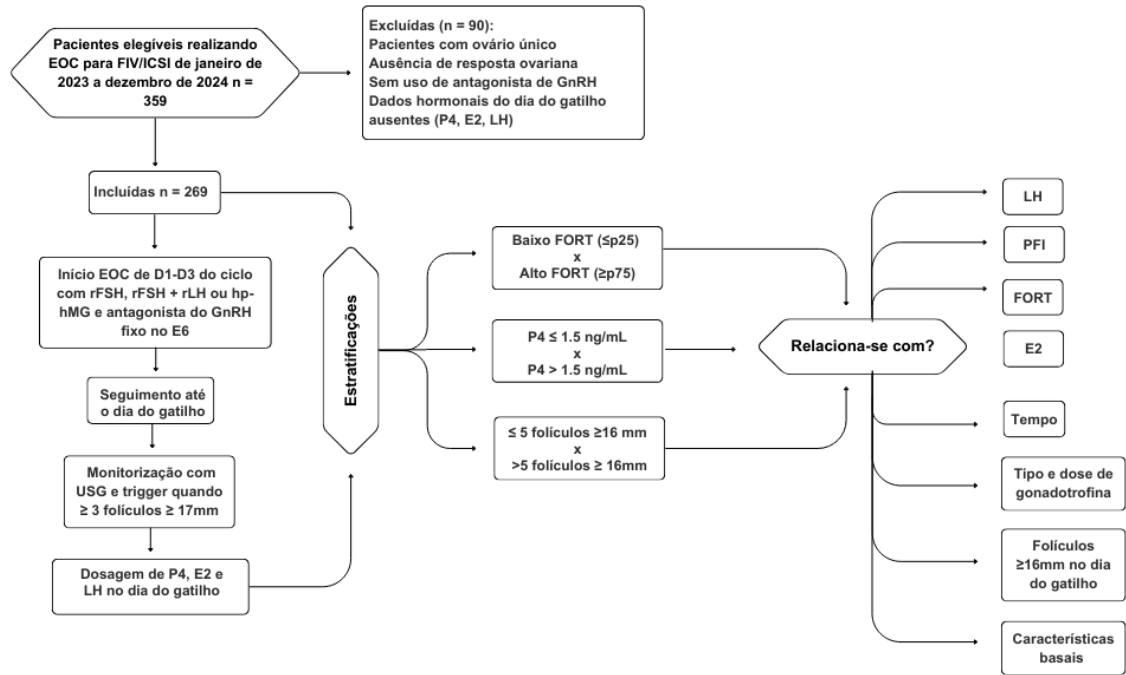
OR ICSI[tiab])

Essa busca identificou 169 registros na base PubMed. A mesma combinação de termos foi adaptada para LILACS e EMBASE, respeitando a sintaxe específica de cada base. Após a remoção de duplicatas e a leitura de títulos e resumos, foram selecionados 89 os artigos considerados mais relevantes para compor a revisão da literatura. Em outubro e novembro de 2025 foi realizada nova busca.

Figura 1. Fluxograma da revisão sistematizada.



2.2 Mapa conceitual



Fonte: elaboração própria.

O mapa conceitual apresentado resume de forma estruturada o delineamento metodológico do estudo, desde a seleção das participantes até as análises investigadas. O fluxograma inicia com os 359 ciclos elegíveis de pacientes submetidas à estimulação ovariana controlada para FIV/ICSI entre janeiro de 2023 e dezembro de 2024, dos quais 90 foram excluídos durante o seguimento por critérios pré-definidos (ovário único, ausência de resposta, ausência de antagonista de GnRH ou falta de dosagens hormonais no dia do gatilho), resultando em 269 ciclos incluídos na análise final. O diagrama também ilustra o protocolo de estimulação, iniciado entre os dias 1 e 3 do ciclo com FSH recombinante (rFSH), FSH + LH recombinantes (rFSH + rLH) ou gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada (hp-hMG), associado a antagonista de GnRH fixo a partir do dia 6 do estímulo (E6), com monitorização ultrassonográfica até a indicação do gatilho quando três ou mais folículos atingiam ≥ 17 mm. No dia do gatilho, eram mensurados

P4, E2 e LH. A partir desses dados, as pacientes foram estratificadas segundo três eixos analíticos principais: nível de P4 ($\leq 1,5$ vs $> 1,5$ ng/mL), eficiência de resposta folicular (FORT $\leq p25$ vs $\geq p75$) e resposta ovariana global (< 5 vs ≥ 5 folículos ≥ 16 mm). Finalmente, o diagrama organiza as variáveis investigadas quanto à sua associação com P4 e com a produção de P4 por folículo (PFI), incluindo LH, E2, duração da estimulação, tipo e dose de gonadotrofina, número de folículos ≥ 16 mm e características basais. Assim, o mapa sintetiza visualmente a lógica analítica do estudo e a integração entre estratificações, desfechos e preditores.

2.3. Fisiologia Reprodutiva e Bases Endócrinas do Ciclo Ovulatório

2.3.1. Dinâmica folicular no ciclo natural

Durante um ciclo ovulatório espontâneo, o crescimento folicular tem início ainda no final do ciclo anterior. A regressão do corpo lúteo leva à queda dos níveis de esteroides e de inibina A, permitindo a retomada da secreção pulsátil de GnRH e o consequente aumento de FSH (Groome 1996; Welt et al. 2003). Esse processo marca o início da fase folicular inicial, que se estende do primeiro dia de sangramento menstrual até a ovulação do folículo dominante (Reed and Carr 2000).

A fase folicular tardia corresponde ao período de crescimento acelerado e maturação do folículo dominante, acompanhado de elevação progressiva das concentrações séricas de E2. Essa fase se prolonga até o surgimento do pico de LH, geralmente nos últimos cinco a sete dias que antecedem a ovulação (Faust et al. 2019). A seguir, instala-se a fase lútea, com duração aproximada de 14 dias, caracterizada pela luteinização das células da granulosa e pela secreção de P4, eventos fundamentais para o preparo endometrial e a implantação embrionária (Reed and Carr 2000).

2.3.2. Regulação pelas gonadotrofinas (FSH e LH)

A foliculogênese é regulada de forma coordenada pelas gonadotrofinas FSH e LH. O FSH atua predominantemente sobre as células da granulosa, estimulando sua proliferação e a conversão de andrógenos em estrógenos por meio da atividade da aromatase. À medida que as concentrações de E2 e de inibina B aumentam, ocorre uma redução gradual dos níveis de FSH, levando à seleção do folículo dominante e

a criação de um ambiente intraovariano relativamente mais androgênico nos folículos não dominantes (Reed and Carr 2000; Tsafiri and Knobil 1994; Welt et al. 1997). O incremento do número total de receptores de FSH reflete principalmente a multiplicação das células da granulosa, e não um aumento do número de receptores por célula (Gilchrist 2004).

Sob a influência crescente do E2, as células da granulosa tornam-se mais sensíveis à estimulação gonadotrófica, e o FSH passa a induzir a expressão de receptores de LH nas células (LHR), favorecendo a produção de pequenas quantidades de P4 e 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) (Andersen and Ezcurra 2014; Young and McNeilly 2010). Esses esteroides, por sua vez, contribuem para potencializar a liberação de LH por meio de mecanismos de retroalimentação positiva (Jeppesen et al. 2012).

Na teoria das duas células e duas gonadotrofinas, o LH que atua via LHR nas células da teca impulsiona predominantemente a via androgênica ($\Delta 5$), que depende da atividade do CYP17A1, promovendo a síntese de androstenediona, que é convertida em estrona e E2 nas células da granulosa (Ryan and Petro 1966; Ryan et al. 1968). Em um ciclo menstrual fisiológico, a produção de P4 é mínima durante a fase folicular e aumenta de forma acentuada após a ovulação, sob estímulo do LH, refletindo a luteinização das células da granulosa no corpo lúteo (Reed and Carr 2000).

2.3.3. Esteroidogênese ovariana

A esteroidogênese ovariana tem início com a conversão do colesterol em pregnenolona pela enzima P450_{scc}, a partir da qual o metabolismo pode seguir duas vias principais: a via $\Delta 4$, que culmina na formação de P4, e a via $\Delta 5$, responsável pela síntese de precursores androgênicos posteriormente aromatizados em estrógenos pelas células da granulosa (Andersen and Ezcurra 2014; Young and McNeilly 2010). Além do ovário, a P4 também é produzida nas glândulas adrenais, sobretudo na fase folicular inicial, como intermediário na síntese de cortisol, aldosterona e andrógenos; entretanto, sua principal função como hormônio final, no contexto reprodutivo, está relacionada ao corpo lúteo (Miller 2008).

Pequenas quantidades de P4 podem ser secretadas ainda na fase folicular pela ação do FSH sobre a 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) (Kolatorova et al. 2022; Cable and Grider 2025), mas níveis mais expressivos só são observados após o pico de LH, quando ocorre a conversão completa das células da granulosa em células luteínicas e o início da secreção significativa de P4 (Peluso 2013).

2.4. Estimulação Ovariana Controlada (EOC)

2.4.1. Fundamentos e objetivos da EOC

Com base nesses princípios fisiológicos, os protocolos de EOC envolvem, de forma integrada, quatro grandes etapas: a estimulação ovariana controlada, a punção folicular e coleta dos oócitos, a fertilização dos gametas em ambiente laboratorial com subsequente cultivo embrionário e, por fim, a transferência intrauterina dos embriões formados (Santoro and Polotsky 2025; Orvieto et al. 2021). O seu objetivo principal é obter um número adequado de oócitos maduros (MII), maximizando o potencial de formação de embriões viáveis e, conseqüentemente, as chances de gestação por ciclo de tratamento.

Na FIV, o óvulo é colocado em contato com vários espermatozoides para que a fertilização ocorra de forma espontânea em laboratório. Já na ICSI, um único espermatozoide é selecionado e injetado diretamente no óvulo, técnica especialmente útil em casos de fator masculino grave (Santoro and Polotsky 2025).

2.4.2. Protocolos de supressão hipofisária

Nos ciclos de EOC, a administração de gonadotrofinas exógenas é acompanhada de monitorização ultrassonográfica seriada, para acompanhar o número de folículos em crescimento e seus diâmetros. Para evitar o pico prematuro de LH e, conseqüentemente, a ovulação ou luteinização inadequada dos folículos, é necessária a supressão hipofisária por meio de análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), ou, mais recentemente, por progestágenos orais.

O bloqueio pituitário pode ser feito com análogos agonistas ou antagonistas do GnRH. Atualmente, os protocolos com antagonista são preferidos, pois apresentam eficácia comparável aos protocolos longos com agonista na prevenção

do surgimento do pico de LH, sem diferença nas taxas de gestação ou nascidos vivos, porém com risco significativamente menor de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), especialmente nas formas moderada e grave (Liu et al. 2023).

Existem dois protocolos para o uso do antagonista, sendo o fixo geralmente iniciado no quinto ou sexto dia e o flexível é iniciado usualmente quando há pelo menos um folículo com diâmetro de 12 a 14mm (Al-Inany et al. 2016; Luo et al. 2021). Entretanto, foi demonstrado que o protocolo flexível está associado à menor taxa de gestação em curso quando comparado ao protocolo fixo (Venetis et al. 2023). Portanto, conforme as Diretrizes da ESHRE (2025), o protocolo fixo é provavelmente preferido ao protocolo flexível, dado o desempenho clínico superior observado.

Progestágenos orais têm se consolidado como alternativa eficaz ao antagonista de GnRH para prevenção do pico prematuro de LH, com desfechos reprodutivos semelhantes, porém às custas da necessidade de estratégia de freeze-all em razão da dessincronização endometrial, (Glujovsky et al. 2023; Qin et al. 2025; Wan et al. 2024; Chen et al. 2019). Contudo, o uso de progestágenos inviabiliza a transferência a fresco, uma vez que promove dessincronização do desenvolvimento endometrial, sendo uma ótima alternativa quando se realiza a estratégia de freeze-all, nos quais todos os embriões são criopreservados para transferência em ciclo posterior.

2.5. Elevação da progesterona (EP) na fase folicular tardia

2.5.1. Definição e prevalência

A EP na fase folicular tardia é um achado frequente durante a estimulação ovariana controlada e resulta de uma interação entre características da paciente, intensidade da resposta folicular e o tipo de estímulo hormonal empregado. O desenvolvimento endometrial induzido por exposição sequencial ao E2 e P4 é essencial para possibilitar que ocorra uma gestação. Em ciclos ovarianos induzidos, o aumento da P4 pode acontecer antes da administração do hCG, mesmo em vigência de baixos níveis circulantes de LH devido a supressão da função hipofisária com o uso dos análogos do GnRH (Bosch et al. 2010; Legro et al. 1993). Demonstrou-se que existe um aumento na P4 sérica na fase folicular tardia em até

35-38% dos ciclos utilizando agonistas e antagonistas do GnRH (Ubaldi et al. 1996; Venetis et al. 2013; Bosch et al. 2003). Entretanto, o mecanismo pelo qual isso ocorre e a e os fatores associados com essa elevação ainda são alvo de debate.

2.5.2. Fisiopatologia da EP

Durante a EOC, a administração de gonadotrofinas exógenas gera níveis supra fisiológicos de FSH devido ao crescimento de múltiplos folículos pré-ovulatórios, alterando o padrão hormonal natural, podendo alterar o desenvolvimento endometrial e potencialmente deslocar ou estreitar a janela de implantação (Bourgain and Devroey 2003). Um estudo experimental que mimetizou a superestimulação ovariana com FSH recombinante em células da granulosa humanas mostrou que o FSH não aumenta de forma relevante a expressão de CYP17A1 nessas células. Esses achados sustentam a teoria das duas células: o FSH atua principalmente sobre a granulosa, sem induzir a maquinaria enzimática necessária para a síntese de andrógenos via CYP17A1, reforçando a ideia de que a granulosa humana não adquire capacidade androgênica significativa em resposta ao FSH (Oktem et al. 2017)

Por outro lado, esse estudo demonstrou que a super estimulação gonadotrófica exerce um efeito marcante sobre outras enzimas da esteroidogênese, em especial a 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β -HSD) e a StAR (proteína reguladora aguda esteroidogênica), que atua principalmente no transporte de colesterol (Miller 2025).

Os autores observaram que a exposição prolongada a níveis supranormais de FSH aumenta de maneira clara a expressão e a atividade da 3 β -HSD nas células da granulosa, promovendo a conversão de pregnenolona em P4 em um padrão dose-dependente. A combinação de produção aumentada P4 (via 3 β -HSD estimulada pelo FSH) com a incapacidade de metabolizá-la pela via do CYP17A1 configura o mecanismo central proposto para explicar a elevação prematura de P4

na fase folicular tardia em ciclos de FIV, de forma independente ao LH (Oktem et al. 2017).

Em um estudo recente, nos ciclos com rFSH (que carece de atividade LH), a rota $\Delta 4$ foi a mais ativada, comprovada pela conversão de pregnenolona em P4, aumentada no grupo rFSH. Por outro lado, nos ciclos com hp-hMG (que contém atividade LH fornecida pelo hCG), a esteroidogênese foi desviada para a rota $\Delta 5$ (androgênica), resultando em um consumo maior de pregnenolona para a produção de andrógenos e E2, e, conseqüentemente, levando a níveis séricos de P4 mais baixos. Nesse contexto, embora a produção inicial de P4 (parte da rota $\Delta 4$) ocorra, ela é relativamente menor em comparação com o rFSH, porque a rota $\Delta 5$ compete pelos precursores de pregnenolona. Além disso, os dois grupos tiveram recrutamento semelhante de folículos e rendimento de oócitos e, apesar disso, o grupo de rFSH apresentou P4 sérica significativamente mais alta, provando que o fator chave é a regulação da via esteroidogênica, e não a magnitude do recrutamento (Bosch et al. 2024).

Alguns autores propõem que o maior nível de P4 observado com rFSH decorre simplesmente do maior número de folículos recrutados por esse tipo de estimulação, em comparação ao hp-hMG (Yding Andersen et al. 2011). Entretanto, um estudo recente refutou essa hipótese ao estimar a contribuição de P4 por mililitro de volume folicular. Os valores foram significativamente superiores no grupo tratado com rFSH, demonstrando que o aumento sérico de P4 não pode ser explicado apenas por uma maior resposta ovariana (Bosch et al. 2024).

Há ainda uma hipótese complementar, centrada na eficiência da estimulação, que descreve uma relação inversa entre o consumo de FSH por folículo e a produção de P4 por unidade folicular. Em ciclos com poucos folículos recrutados, cada folículo recebe uma carga muito maior de FSH, caracterizando baixa eficiência da estimulação. Essa exposição suprafisiológica individual intensifica a expressão de receptores de LH nas células da granulosa, tornando os folículos hiper-responsivos ao estímulo do *trigger* e levando a uma secreção desproporcional de P4 por folículo. Assim, a hiperprodução de P4 reflete uma ativação exacerbada da rota $\Delta 4$ em nível celular, independentemente do número total de folículos desenvolvidos. Em resumo, o estudo sugere que um recrutamento maior

(estimulação mais eficiente em volume total) pode levar a uma menor P4 por folículo em comparação com uma baixa resposta, mas a rota $\Delta 4$ continua sendo a via predominante de síntese hormonal na ausência de atividade LH (Friis Wang et al. 2019).

2.5.3 Impacto da EP nos desfechos clínicos

Evidências consistentes, incluindo uma meta-análise com mais de 55.000 ciclos de FIV, demonstram que níveis séricos de P4 acima de 1,5 ng/mL no dia do gatilho da ovulação estão associados a menores taxas de gestação e de nascidos vivos, com uma relação inversa entre P4 e sucesso reprodutivo (Venetis et al. 2013; Bosch et al., n.d.; G. Griesinger et al. 2013), (Bu et al. 2014)(Venetis et al. 2013; Bosch et al., n.d.; G. Griesinger et al. 2013). Essa associação negativa foi consistente entre diferentes populações de pacientes e desenhos de estudo, independentemente da resposta ovariana. O mecanismo predominante atribuído a esse efeito é o comprometimento da receptividade endometrial: a EP acelera a maturação histológica, induz transformação secretora prematura, desloca a janela de implantação e provoca importante desregulação da expressão gênica endometrial, incluindo alterações epigenéticas e redução de moléculas de adesão celular (Labarta et al. 2011). No entanto, não há evidências de que o aumento da P4 sérica afete o desenvolvimento do oócito ou do embrião, já que as concentrações no fluido folicular são significativamente mais altas que as circulantes (Schneyer 2000). A maior parte das evidências indica que a qualidade oocitária e embrionária intrínseca não é substancialmente prejudicada, como demonstrado em modelos de doação de oócitos e em ciclos com congelamento e transferência subsequente. Nesses contextos, as taxas de implantação e gestação permanecem comparáveis mesmo quando os embriões se originam de ciclos com P4 elevada (Racca et al. 2021; Xu et al. 2012).

2.5.4 Fatores associados com a elevação da EP

Ciclos com maior recrutamento folicular tendem a apresentar níveis mais altos de P4, já que o valor sérico reflete a soma da produção de múltiplos folículos. Assim, tanto o número de folículos quanto a CFA e indicadores de reserva ovariana relacionam-se positivamente à concentração de P4 no dia do *trigger* (Bu et al. 2014;

Georg Griesinger et al. 2013; Oktem et al. 2017). Como descrito na seção de fisiopatologia, a exposição suprafisiológica ao FSH aumenta a atividade da 3β -HSD e da StAR, favorecendo a produção excessiva de P4 na via $\Delta 4$, motivo pelo qual as estratégias preventivas se concentram em reduzir a intensidade do estímulo por folículo (Oktem et al. 2017). Esse efeito é mais pronunciado em protocolos baseados em rFSH, que fornecem mínima atividade LH, enquanto preparações com atividade LH equilibrada, como o hp-hMG, tendem a desviar o fluxo esteroidogênico para a via androgênica, reduzindo a magnitude da elevação de P4 (Bosch et al. 2024).

A dose acumulada de FSH, a quantidade de FSH por folículo, os níveis de E2, a duração da estimulação, valores basais mais altos de P4 e a idade mais jovem também se associam, em alguns estudos, a concentrações maiores no dia da indução da maturação final (Georg Griesinger et al. 2013; Labarta et al. 2011). Embora o aumento de P4 normalmente acompanhe respostas ovarianas robustas, ciclos de baixa resposta podem apresentar valores de P4 total aparentemente normais, mas com produção desproporcional por folículo, refletida por PFI elevado, o que representa o cenário fisiologicamente mais preocupante para a sincronização endometrial e para o potencial impacto nos resultados clínicos (Shufaro et al. 2015).

2.6. Estratégias Clínicas Frente à EP

2.6.1. Transferência a fresco vs. ciclo congelado

A principal recomendação clínica frente à detecção de P4 elevada no dia do *trigger* (disparo da maturação final) é evitar a transferência a fresco para contornar a assincronia embrião-endométrio. O congelamento de embriões e a transferência deles em um ciclo posterior é uma das estratégias mais utilizadas para evitar a transferência de embriões para um endométrio não receptivo, (Devroey and Adriaensen 2011; Zhu et al. 2018; Racca et al. 2021; Labarta et al. 2011). O método de congelamento lento mostrou bons resultados no início, porém rapidamente foi substituído pela vitrificação, que provou ser um processo mais rápido, barato, efetivo e mais seguro em relação ao congelamento lento (Vajta and Nagy 2006).

Transferências de embriões congelados, quando comparadas com transferências de embriões a fresco, mostraram benefícios em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (Chen et al. 2016), principalmente por menor

incidência de síndrome do hiperestímulo ovariano (Devroey et al. 2011). Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados mostram pouca ou nenhuma diferença em taxa cumulativa de nascidos vivos entre a estratégia de congelamento universal e a transferência a fresco (Stormlund et al. 2020; Maheshwari et al. 2022; Zaat et al. 2021). Assim, até o momento, não há evidências suficientes para recomendar congelamento universal fora de situações específicas, como alto risco de SHO ou comprometimento da receptividade endometrial (Vuong et al. 2018).

2.6.2 Estratégias durante a EOC

A prevenção da EP requer estratégias direcionadas a reduzir a intensidade do estímulo folicular pelo FSH, já que a hiperprodução de P4 decorre principalmente do excesso de sinalização nas células da granulosa (Oktem et al. 2017). A seleção da gonadotrofina é um dos pilares dessa abordagem: enquanto o rFSH tende a gerar níveis mais altos de P4 na fase folicular tardia, preparações contendo atividade LH, como o hp-hMG, desviam a esteroidogênese para a via androgênica, atenuando o acúmulo de P4 (Bosch et al. 2024). Outra estratégia é adotar doses mais conservadoras de FSH, evitando exposição excessiva por folículo e reduzindo a superexpressão de receptores de LH, além de permitir ajustes graduais ao longo do ciclo (Lee et al. 2020; Lawrenz and Fatemi 2017). Protocolos de step-down, embora menos explorados no contexto específico da EP, historicamente têm sido utilizados para diminuir a carga estrogênica em respondedoras altas e podem ter efeito indireto na modulação da P4 (Kalakota et al. 2022). A escolha do gatilho final também pode contribuir: abordagens como o *dual trigger* (agonista do GnRH e hCG), apesar de não ser recomendado rotineiramente, têm sido empregadas para melhorar a maturação oocitária e otimizar o rendimento em respondedoras pobres (Yung et al. 2022).

Em paralelo, métodos diagnósticos mais refinados têm sido propostos para individualizar a tomada de decisão, reconhecendo que o valor absoluto da P4 é limitado. A avaliação da variação da P4 ao longo da estimulação (ΔP) e a razão entre medidas sucessivas podem oferecer melhor discriminação de risco em respondedoras normais (Lee et al. 2020). Além disso, índices baseados no número de folículos, especialmente o PFI, permitem distinguir situações em que a P4 elevada representa verdadeira superprodução por folículo (alto PFI) daqueles em

que reflete apenas o efeito volumétrico de múltiplos folículos (baixo PFI) (Shufaro et al. 2015). Nesse cenário, a integração de métricas como FORT, PFI e ΔP fornece uma avaliação mais fisiológica do risco de EP, permitindo decidir com maior precisão quando um *freeze-all* é indicado, já que o impacto negativo da P4 elevada recai majoritariamente sobre a receptividade endometrial, e não sobre a qualidade oocitária e embrionária (Kalakota et al. 2022).

2.6.3 Impacto da maturação oocitária final na EP

A fase de maturação oocitária final, desencadeada por hCG ou por agonista de GnRH, intensifica a resposta das células da granulosa previamente expostas a FSH, que já apresentam elevada expressão de receptores de LH (Bosch et al. 2024). Esse estímulo súbito leva a um aumento rápido e acentuado da produção de P4, com elevação sérica detectável poucas horas após o *trigger* e atingindo valores supra fisiológicos em torno de 24–36 horas (Coughlan et al. 2022; Andersen et al. 2020; Friis Wang et al. 2019). Nos ciclos estimulados, a elevação antes do *trigger* da P4 decorre sobretudo do número de folículos recrutados e da intensidade do estímulo com FSH, refletindo hiperatividade esteroidogênica das células da granulosa. Após o *trigger*, especialmente quando realizado com hCG, a produção de P4 aumenta de forma ainda mais abrupta, podendo antecipar a maturação endometrial e reduzir a sincronia com o embrião em ciclos a fresco (Lawrenz and Fatemi 2017; Friis Wang et al. 2019).

Nesse cenário, o uso de antagonista de GnRH para supressão hipofisária oferece maior segurança, pois permite substituir o hCG por agonista no desencadeamento final, reduzindo significativamente o risco de síndrome de hiperestímulo ovariano, risco que permanece elevado quando o *trigger* deve obrigatoriamente ser feito com hCG, como ocorre em protocolos com agonista para bloqueio devido ao efeito de *flare-up* inicial (Ovarian Stimulation et al. 2020). Porém, quando se visa transferência a fresco, o *trigger* com agonista isolado não é recomendado por estar associado a menores taxas de gestação (Casper 2015; Engmann et al. 2016).

2.6.4. Recomendações de diretrizes internacionais

De acordo com a diretriz da Sociedade Europeia de Reprodução Humana (ESHRE Guideline group on Ovarian stimulation for IVF/ICSI 2025) recomenda-se, de forma condicional, a dosagem de P4 sérica no dia do gatilho final de maturação oocitária em ciclos com intenção de realizar transferência a fresco. A diretriz afirma que, quando a P4 se encontra elevada nesse dia, a paciente deve ser orientada sobre a possibilidade de menores taxas de gestação em andamento e de nascido vivo. Ao mesmo tempo, a diretriz de 2025 não estabelece um ponto de corte único e fixo de P4 para todos os cenários, reforçando que a interpretação deve ser individualizada e contextualizada dentro do perfil de resposta e dos demais parâmetros do ciclo.

Além disso, a diretriz reforça que permanece controverso se as taxas de gestação em pacientes com elevação da P4 teriam relação com o estágio do embrião transferido. Uma metanálise e revisão sistemática publicada em 2024 avaliou transferências embrionárias realizadas em ciclos com EP em que o embrião foi transferido no estágio de blastocisto e não se observou redução nas taxas de gestação (Lim et al. 2024). No entanto, a diretriz ressalta que este estudo foi baseado em estudos retrospectivos e mantém a opinião de que as taxas de gestação possivelmente são menores independente do estágio do embrião transferido. Essas recomendações reforçam a necessidade de interpretar a P4 não de forma isolada, mas à luz do contexto folicular e da resposta à estimulação, cenário em que índices como PFI e FORT podem oferecer avaliação mais refinada.

2.7. Marcadores de Reserva e Resposta Ovariana

2.7.1. Reserva ovariana

O hormônio antimulleriano é produzido pelas células da granulosa dos folículos em crescimento e tem forte correlação com o número de folículos antrais e pré-antrais, sendo, portanto, um marcador de reserva ovariana. Mulheres com reserva ovariana baixa são mais propensas a serem más respondedoras à indução da ovulação (Fleming et al. 2013; La Marca et al. 2012), enquanto mulheres com reserva ovariana mais alta estão sob maior risco de desenvolver a síndrome da hiperestimulação ovariana (Fleming et al. 2013; La Marca et al. 2012; Broer et al. 2011).

Da mesma maneira, a reserva ovariana pode ser medida pela contagem de folículos antrais, que consiste na contabilização dos folículos de 3 a 8mm de diâmetro no início do ciclo menstrual (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2020). Esses folículos são considerados potencialmente recrutáveis na estimulação com gonadotrofinas, sendo fundamental para previsão da resposta à estimulação e individualização do manejo em reprodução assistida. Acredita-se que o hormônio antimülleriano e a contagem de folículos antrais estejam positivamente relacionados ao aumento da P4. Duas metanálises corroboram com esta hipótese já que um maior número de óvulos capturados foi observado em mulheres com EP quando comparado com mulheres sem elevação deste hormônio (Venetis et al. 2007; Kolibianakis et al. 2012).

2.7.2 FORT e PFI

O FORT, proposto em 2011, representa um marcador funcional da resposta ovariana, calculado pela proporção de folículos antrais que atingem o estágio pré-ovulatório após a estimulação. Diferentemente de marcadores estáticos, como AMH e contagem de folículos antrais (CFA), o FORT reflete a sensibilidade funcional dos folículos ao FSH. Estudos indicam que altos valores de FORT associam-se a melhores desfechos reprodutivos (Gallot et al. 2012), enquanto o AMH mostra correlação inversa, sugerindo papel inibitório sobre o recrutamento folicular (Genro et al. 2011). O índice progesterona-por-folículo (PFI), definido como a P4 sérica dividida pelo número de folículos intermediários, quantifica a produção de P4 por folículo e demonstrou desempenho preditivo superior ao da P4 absoluta para o sucesso da FIV. Esse índice expressa a produção de P4 em base “por folículo” e ajuda a discernir se a EP decorre de uma produção aumentada por folículo individual ou apenas do maior número de folículos recrutados (Shufaro et al. 2015).

A relação entre o FORT, a P4 e a PFI permanece pouco elucidada. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre os níveis séricos de P4 no dia do gatilho da ovulação, a sua produção individual por folículo e o FORT em ciclos de FIV/ICSI. Compreender essa relação pode auxiliar na elucidação dos

mecanismos envolvidos na EP contribuir para o aprimoramento da personalização dos protocolos de estimulação ovariana.

2.7.3 Marcadores de resposta ovariana

A resposta ovariana à estimulação não pode ser avaliada apenas pela contagem total ou pelo número de oócitos maduros, pois esse enfoque tende a mascarar falhas em etapas específicas do processo e não capta a variabilidade individual na dinâmica de recrutamento e crescimento folicular (Sunkara et al. 2025). Diversos indicadores têm sido propostos para avaliar a resposta ovariana na estimulação, incluindo o Índice de Sensibilidade Ovariana (OSI), a Taxa de Recuperação de Oócitos (ORR) e o Índice Folículo-Oócito (FOI), cada um refletindo dimensões distintas do processo.

O OSI estima a dose de gonadotrofinas necessária para gerar o número final de oócitos, enquanto a ORR integra a resposta ao gatilho e a eficiência da punção. O FOI relaciona o número total de oócitos recuperados à contagem de folículos antrais basal. Apesar de úteis, esses indicadores avaliam predominantemente o resultado final, sem capturar a dinâmica intermediária do recrutamento folicular. Nesse contexto, FORT se destaca como o marcador funcional mais informativo, pois quantifica a proporção de folículos antrais que atingem o estágio pré-ovulatório sob estímulo do FSH, refletindo diretamente a sensibilidade e a eficiência da resposta folicular. Por conectar o potencial ovariano inicial ao desempenho final, o FORT oferece uma avaliação mais fisiológica da EOC e maior capacidade de explicar fenômenos como a elevação precoce da progesterona (Sunkara et al. 2025).

3 JUSTIFICATIVA

As técnicas de reprodução assistida são amplamente utilizadas como tratamento de casais inférteis que desejam gestar. O sucesso destes procedimentos não depende só da qualidade oocitária, como também está fortemente relacionado com a qualidade endometrial. Sabe-se que durante a estimulação ovariana controlada a elevação antecipada da progesterona leva a alterações endometriais precoces, que causam assincronia entre o embrião e o endométrio, tendo como consequência a perda da janela de implantação embrionária. Fatores associados à elevação prematura desse hormônio ainda não estão completamente esclarecidos, e principalmente, a sua relação com o FORT e com o PFI.

4 HIPÓTESES

4.1 Hipótese nula

O FORT não está associado à progesterona ou ao índice progesterona por folículo.

4.2 Hipótese alternativa

O FORT está associado positivamente à progesterona e inversamente ao índice de progesterona por folículo.

5 OBJETIVOS

5.1 Principal

Avaliar a associação entre FORT, índice progesterona-por-folículo (PFI), e P4 sérica no dia do gatilho para a maturação oocitária final, determinando como a eficiência de recrutamento folicular influencia na dinâmica da progesterona.

5.2 Secundários

I. Identificar preditores independentes de P4 elevada ($>1,5$ ng/mL) e determinantes da P4 sérica, avaliando sua relação com variáveis clínicas, parâmetros hormonais, características da estimulação ovariana e marcadores de resposta folicular.

II. Investigar o impacto das características da estimulação ovariana (tipo de gonadotrofina, dose total de gonadotrofina e duração da estimulação) sobre os níveis de P4 e PFI

III. Examinar o comportamento do PFI em diferentes cenários de resposta ovariana, comparando ciclos com <5 versus ≥ 5 folículos ≥ 16 mm.

IV. Avaliar se níveis elevados de PFI podem ocorrer mesmo com P4 total normal, explorando a utilidade clínica do PFI na interpretação individualizada da P4 no dia do gatilho.

6 MÉTODOS

6.1 Desenho do Estudo

Estudo de coorte prospectivo.

6.2 Contexto

Conduzido em uma clínica privada de infertilidade em Porto Alegre, Brasil, no período de janeiro de 2023 a dezembro de 2024. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 77597024.1.0000.5327) e registrado na Plataforma Brasil.

6.3 Participantes

Durante o período do estudo, foram acompanhados prospectivamente 359 ciclos consecutivos de FIV/ICSI com protocolo de antagonista de GnRH em 359 mulheres. Os critérios de inclusão foram: idade \leq 44 anos e utilização de gonadotrofinas para estimulação ovariana.

Foram excluídas as pacientes com ovário único, que tiveram ausência de resposta à estimulação, que não realizaram supressão hipofisária com antagonista de GnRH e aqueles sem dados hormonais no dia do gatilho, resultando em uma amostra final de 269 ciclos incluídos na análise. As indicações para FIV incluíram infertilidade sem causa aparente, endometriose, reserva ovariana diminuída, fatores múltiplos de infertilidade, anovulação, fator tubário, fator masculino e outras causas.

Nesta coorte, o seguimento limitou-se à fase de estimulação ovariana controlada, até o dia do gatilho ovulatório, quando foram avaliados os níveis séricos de P4, LH e E2, bem como a contagem folicular. A captação de oócitos e os desfechos gestacionais não foram analisados no presente estudo. Todas as participantes foram recrutadas consecutivamente nesse intervalo, e os dados clínicos, laboratoriais e de estimulação ovariana foram coletados de forma prospectiva durante o acompanhamento dos ciclos de FIV/ICSI. O consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todas as mulheres antes da inclusão no estudo.

6.4 Variáveis

As variáveis avaliadas incluíram características clínicas e demográficas (idade, IMC, AMH, causa e tipo de infertilidade), contagem de folículos antrais de 3–8 mm (CFA) basal, P4, E2 e LH no dia do gatilho, número de folículos ≥ 16 mm no dia do gatilho, dose total de gonadotrofinas, dose de gonadotrofina por folículo, duração da estimulação e tipo de gonadotrofina utilizada.

Foram também utilizados índices derivados, como o FORT (Follicular Output Rate) definido como a razão entre o número de folículos pré-ovulatórios de 16–22 mm no dia do gatilho e o número de folículos antrais de 3–8 mm na avaliação basal, multiplicada por 100, refletindo a eficiência da resposta ovariana (Genro et al. 2011). O PFI no nosso estudo foi definido como a concentração sérica de P4 no dia do gatilho dividida pelo número de folículos ≥ 16 mm (≥ 14 mm no estudo original) (Shufaro et al. 2015).

Os desfechos principais do estudo foram os níveis de P4 no dia do gatilho (como variável contínua e categórica, por exemplo P4 $> 1,5$ ng/mL ou $\leq 1,5$ ng/mL), e o valor do PFI e do FORT. O FORT também foi analisado tanto como variável contínua quanto categorizado em grupos (FORT baixo e FORT alto, com base em quartis), para permitir comparações de PFI e de parâmetros hormonais e de estimulação entre perfis distintos de resposta ovariana.

6.5 Fonte de Dados

Os dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos foram obtidos a partir da coleta prospectiva dos dados, obtidos via prontuário eletrônico da paciente. As avaliações hormonais (P4, E2 e LH) no dia do gatilho foram realizadas em laboratório único e realizadas pelo método de eletroquimioluminescência. As medidas ultrassonográficas (CFA basal, número e diâmetros dos folículos ao longo da estimulação e no dia do gatilho) foram efetuadas por profissionais experientes do mesmo serviço, empregando o mesmo equipamento e protocolo de exame, o que garante a comparabilidade das mensurações entre todas as participantes e grupos de estudo.

6.6 Viés

Para reduzir o viés de seleção, foram incluídos de forma consecutiva todos os ciclos de FIV/ICSI com protocolo de antagonista de GnRH que atenderam aos critérios de inclusão durante o período do estudo. O desenho prospectivo, com definição prévia das variáveis e padronização da coleta, contribuiu para minimizar o viés de informação.

As avaliações laboratoriais e ultrassonográficas foram realizadas segundo a rotina assistencial do centro, por equipe treinada e utilizando protocolos uniformes, reduzindo a variabilidade de mensuração entre pacientes. A exclusão de ciclos sem dados hormonais no dia do gatilho visou evitar vieses decorrentes de dados faltantes diferenciais

6.7 Tamanho do Estudo

O tamanho amostral foi calculado com o software WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows), considerando o PFI como desfecho principal. Admitiu-se nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%, estimando-se uma diferença mínima clinicamente relevante de 0,3 unidades de PFI entre grupos (média de 0,6 no grupo de referência e 0,3 no grupo comparador), com desvio-padrão comum de 0,7. Com acréscimo de 20% para compensar possíveis perdas ou exclusões, o tamanho mínimo necessário foi estimado em 172 mulheres.

6.8 Variáveis Quantitativas

As variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal à inspeção gráfica e por testes de normalidade, sendo, portanto, descritas como mediana e intervalo interquartil (IQR).

6.9 Métodos Estatísticos

A verificação da normalidade foi realizada por meio do teste de Shapiro–Wilk. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. As análises estatísticas incluíram a comparação de variáveis contínuas entre grupos por meio do teste de Mann–Whitney U, devido à distribuição não normal dos dados.

Variáveis categóricas (por exemplo, presença de P4 >1,5 ng/mL) foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado.

As correlações entre variáveis contínuas, como FORT, PFI e níveis hormonais, foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Spearman (ρ), com construção de intervalos de confiança de 95%. Variáveis com relevância clínica e/ou associação significativa na análise univariada foram incluídas em modelos de regressão linear múltipla para identificar preditores independentes da concentração de P4 e do PFI. Modelos de regressão logística foram empregados para investigar fatores associados à presença de EP (P4 > 1,5 ng/mL). Em ambos os modelos, o tipo de gonadotrofina utilizada (rFSH, rFSH + rLH ou hp-hMG) foi incluído como variável categórica.

O FORT também foi utilizado para estratificar as pacientes em grupos (por exemplo, FORT baixo vs FORT alto), e o PFI foi comparado entre esses estratos por meio do teste de Mann–Whitney U. Todas as análises foram bicaudais, adotando-se nível de significância de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software JASP, versão 0.95.4. Todos os testes foram bicaudais, e adotou-se nível de significância de $p < 0,05$.

7 REFERÊNCIAS

- Al-Inany, Hesham G., Mohamed A. Youssef, Reuben Olugbenga Ayeleke, Julie Brown, Wai Sun Lam, and Frank J. Broekmans. 2016. "Gonadotrophin-Releasing Hormone Antagonists for Assisted Reproductive Technology." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (8): CD001750. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001750.pub4>.
- Andersen, Anders Nyboe, Paul Devroey, and Joan-Carles Arce. 2006. "Clinical Outcome Following Stimulation with Highly Purified hMG or Recombinant FSH in Patients Undergoing IVF: A Randomized Assessor-Blind Controlled Trial." *Human Reproduction (Oxford, England)* 21 (12): 3217–3227. <https://doi.org/10.1093/humrep/del284>.
- Andersen, Claus Yding, Thomas Kelsey, Linn Salto Mamsen, and Lan Ngoc Vuong. 2020. "Shortcomings of an Unphysiological Triggering of Oocyte Maturation Using Human Chorionic Gonadotropin." *Fertility and Sterility* 114 (2): 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.022>.
- Andersen, Claus Y., and Diego Ezcurra. 2014. "Human Steroidogenesis: Implications for Controlled Ovarian Stimulation with Exogenous Gonadotropins." *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E* 12 (1): 128. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-128>.
- Bosch, E., E. Labarta, J. Crespo, et al. 2010. "Circulating Progesterone Levels and Ongoing Pregnancy Rates in Controlled Ovarian Stimulation Cycles for in Vitro Fertilization: Analysis of over 4000 Cycles." *Human Reproduction* 25 (8): 2092–2100. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq125>.
- Bosch, E., E. Labarta, J. Crespo, et al. n.d. *Circulating Progesterone Levels and Ongoing Pregnancy Rates in Controlled Ovarian Stimulation Cycles for in Vitro Fertilization: Analysis of over 4000 Cycles*.
- Bosch, Ernesto, Pilar Alama, Josep Lluís Romero, Marta Mari, Elena Labarta, and Antonio Pellicer. 2024. "Serum Progesterone Is Lower in Ovarian Stimulation with Highly Purified HMG Compared to Recombinant FSH Owing to a Different Regulation of Follicular Steroidogenesis: A Randomized Controlled Trial." *Obstetrical & Gynecological Survey* 79 (5): 278–279. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0001023608.76803.23>.
- Bosch, Ernesto, Iván Valencia, Ernesto Escudero, et al. 2003. "Premature Luteinization during Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Cycles and Its Relationship with in Vitro Fertilization Outcome." *Fertility and Sterility* 80 (6): 1444–1449. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.07.002>.
- Bosdou, Julia K., Christos A. Venetis, Leonidas Zepiridis, Katerina Chatzimeletiou,

- Grigorios Grimbizis, and Efstratios M. Kolibianakis. 2025. "Can We Estimate the Minimum Number of Oocytes Retrieved Based on Follicle Diameter on Trigger Day? A Cohort Study." *Reproductive Biomedicine Online* 51 (4): 105046. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2025.105046>.
- Bourgain, Claire, and Paul Devroey. 2003. "The Endometrium in Stimulated Cycles for IVF." *Human Reproduction Update* 9 (6): 515–522. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg045>.
- Broer, S. L., M. Dólleman, B. C. Opmeer, B. C. Fauser, B. W. Mol, and F. J. M. Broekmans. 2011. "AMH and AFC as Predictors of Excessive Response in Controlled Ovarian Hyperstimulation: A Meta-Analysis." *Human Reproduction Update* 17 (1): 46–54. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq034>.
- Bu, Zhiqin, Feifei Zhao, Keyan Wang, et al. 2014. "Serum Progesterone Elevation Adversely Affects Cumulative Live Birth Rate in Different Ovarian Responders during in Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Large Retrospective Study." *PloS One* 9 (6): e100011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100011>.
- Cable, Jessie K., and Michael H. Grider. 2025. "Physiology, Progesterone." In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558960/>.
- Casper, Robert F. 2015. "Basic Understanding of Gonadotropin-Releasing Hormone-Agonist Triggering." *Fertility and Sterility* 103 (4): 867–869. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.129>.
- Chen, Jing, Lin Chen, and Weimin Liu. 2025. "Recombinant FSH Induced Progesterone via Partially Regulating Let-7 Expression in Human and Mouse Granulosa Cells." *Reproduction* 169 (3). <https://doi.org/10.1530/REP-24-0074>.
- Chen, Q., W. Chai, Y. Wang, et al. 2019. "Progestin vs. Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist for the Prevention of Premature Luteinizing Hormone Surges in Poor Responders Undergoing in Vitro Fertilization Treatment: A Randomized Controlled Trial." *Frontiers in Endocrinology* 10.
- Chen, Zi-Jiang, Yuhua Shi, Yun Sun, et al. 2016. "Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome." *The New England Journal of Medicine* 375 (6): 523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513873>.
- Coughlan, Carol, R. Vitorino, L. Melado, et al. 2022. "Evolution of Serum Progesterone Levels in the Very Early Luteal Phase of Stimulated IVF/ICSI Cycles Post hCG Trigger: A Proof of Concept Study." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 39 (5): 1095–1104. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02474-4>.
- Devroey, P., and P. Adriaensen. 2011. "OHSS Free Clinic." *Facts, Views & Vision in ObGyn* 3 (1): 43–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753847>.
- Devroey, Paul, Nikolaos P. Polyzos, and Christophe Blockeel. 2011. "An OHSS-Free Clinic by Segmentation of IVF Treatment." *Human Reproduction* 26 (10): 2593–2597. <https://doi.org/10.1093/humrep/der251>.

- Dyer, Silke, Georgina M. Chambers, Seung Chik Jwa, et al. 2025. "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies World Report: Assisted Reproductive Technology, 2019." *Fertility and Sterility* 124 (4): 679–693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.06.003>.
- Edelstein, M. C., H. J. Seltman, B. J. Cox, S. M. Robinson, R. A. Shaw, and S. J. Muasher. 1990. "Progesterone Levels on the Day of Human Chorionic Gonadotropin Administration in Cycles with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Suppression Are Not Predictive of Pregnancy Outcome." *Fertility and Sterility* 54 (5): 853–857. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)53945-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53945-4).
- Engmann, Lawrence, Claudio Benadiva, and Peter Humaidan. 2016. "GnRH Agonist Trigger for the Induction of Oocyte Maturation in GnRH Antagonist IVF Cycles: A SWOT Analysis." *Reproductive Biomedicine Online* 32 (3): 274–285. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.007>.
- ESHRE Guideline group on Ovarian stimulation for IVF/ICSI. 2025. *ESHRE Guideline on Ovarian Stimulation for IVF/ICSI Update 2025*. European Society of Human Reproduction and Embryology. https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COS/2025/2025_REVIEW-REPORT_OS-guideline.pdf.
- Faust, Louis, Dani Bradley, Erin Landau, et al. 2019. "Findings from a Mobile Application-Based Cohort Are Consistent with Established Knowledge of the Menstrual Cycle, Fertile Window, and Conception." *Fertility and Sterility* 112 (3): 450–457.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.008>.
- Fleming, R., F. Broekmans, C. Calhaz-Jorge, et al. 2013. "Can Anti-Müllerian Hormone Concentrations Be Used to Determine Gonadotrophin Dose and Treatment Protocol for Ovarian Stimulation?" *Reproductive Biomedicine Online* 26 (5): 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.027>.
- Fleming, Richard, and Julian Jenkins. 2010. "The Source and Implications of Progesterone Rise during the Follicular Phase of Assisted Reproduction Cycles." *Reproductive Biomedicine Online* 21 (4): 446–449. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.05.018>.
- Friis Wang, N., S. O. Skouby, P. Humaidan, and C. Y. Andersen. 2019. "Response to Ovulation Trigger Is Correlated to Late Follicular Phase Progesterone Levels: A Hypothesis Explaining Reduced Reproductive Outcomes Caused by Increased Late Follicular Progesterone Rise." *Human Reproduction (Oxford, England)* 34 (5): 942–948. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez023>.
- Gallot, V., A. L. Berwanger da Silva, V. Genro, M. Grynberg, N. Frydman, and R. Fanchin. 2012. "Antral Follicle Responsiveness to Follicle-Stimulating Hormone Administration Assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) May Predict in Vitro Fertilization-Embryo Transfer Outcome." *Human Reproduction (Oxford, England)* 27 (4): 1066–1072. <https://doi.org/10.1093/humrep/der479>.
- Genro, V. K., M. Grynberg, J. B. Scheffer, I. Roux, R. Frydman, and R. Fanchin. 2011. "Serum Anti-Müllerian Hormone Levels Are Negatively Related to

- Follicular Output RaTe (FORT) in Normo-Cycling Women Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 26 (3): 671–677. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq361>.
- Gilchrist, R. B. 2004. “Molecular Basis of Oocyte-Granulosa Cell Cooperation during Follicular Development.” *Reproduction*.
- Glujovsky, Demián, Romina Pesce, Mariana Miguens, Carlos Sueldo, and Agustín Ciapponi. 2023. “Progesterone for Prevention of Luteinising Hormone (LH) Surge in Women Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation as Part of an Assisted Reproductive Technology (ART) Cycle.” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (11): CD013827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013827.pub2>.
- González-Foruria, I., I. Rodríguez, F. Martínez, et al. 2019. “Clinically Significant Intra-Day Variability of Serum Progesterone Levels during the Final Day of Oocyte Maturation: A Prospective Study with Repeated Measurements.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 34 (8): 1551–1558. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez091>.
- Griesinger, Georg, Bernadette Mannaerts, Claus Yding Andersen, Han Witjes, Efstratios M. Kolibianakis, and Keith Gordon. 2013. “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.” *Fertility and Sterility* 100 (6): 1622–8.e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.045>.
- Griesinger, G., B. Mannaerts, C. Y. Andersen, H. Witjes, E. M. Kolibianakis, and K. Gordon. 2013. “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* 100: 1622–1628.
- Groome, N. P. 1996. “Measurement of Dimeric Inhibin B throughout the Human Menstrual Cycle.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (4): 1401–1405. <https://doi.org/10.1210/jc.81.4.1401>.
- Jeppesen, J. V., S. G. Kristensen, M. E. Nielsen, et al. 2012. “Yding Andersen C: LH-Receptor Gene Expression in Human Granulosa and Cumulus Cells from Antral and Preovulatory Follicles.” *J Clin Endocrinol Metab* 97: E1524–E1531.
- Jirge, Padma Rekha, Madhuri Milind Patil, Rohit Gutgutia, et al. 2022. “Ovarian Stimulation in Assisted Reproductive Technology Cycles for Varied Patient Profiles: An Indian Perspective.” *Journal of Human Reproductive Sciences* 15 (2): 112–125. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_59_22.
- Kalakota, Nischelle R., Lea C. George, Sara S. Morelli, Nataki C. Douglas, and Andy V. Babwah. 2022. “Towards an Improved Understanding of the Effects of Elevated Progesterone Levels on Human Endometrial Receptivity and Oocyte/embryo Quality during Assisted Reproductive Technologies.” *Cells*

- (Basel, Switzerland) 11 (9): 1405. <https://doi.org/10.3390/cells11091405>.
- Kolatorova, Lucie, Jana Vitku, Josef Suchopar, Martin Hill, and Antonin Parizek. 2022. "Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine." *International Journal of Molecular Sciences* 23 (14): 7989. <https://doi.org/10.3390/ijms23147989>.
- Kolibianakis, E. M., C. A. Venetis, and J. Bontis. 2012. "Significantly Lower Pregnancy Rates in the Presence of Progesterone Elevation in Patients Treated with GnRH Antagonists and Gonadotrophins: A Systematic Review and" *Current*. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpb/2012/00000013/00000003/art00011>.
- Labarta, E., J. A. Martínez-Conejero, P. Alamá, et al. 2011. "Endometrial Receptivity Is Affected in Women with High Circulating Progesterone Levels at the End of the Follicular Phase: A Functional Genomics Analysis." *Human Reproduction (Oxford, England)* 26 (7): 1813–1825. <https://doi.org/10.1093/humrep/der126>.
- La Marca, Antonio, Cindy Argento, Giovanna Sighinolfi, et al. 2012. "Possibilities and Limits of Ovarian Reserve Testing in ART." *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13 (3): 398–408. <https://doi.org/10.2174/138920112799361972>.
- Lawrenz, Barbara, Carol Coughlan, Laura Melado, et al. 2021. "Step-down of FSH-Dosage during Ovarian Stimulation - Basic Lessons to Be Learnt from a Randomized Controlled Trial." *Frontiers in Endocrinology* 12 (April): 661707. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.661707>.
- Lawrenz, Barbara, Jianmin Long, Dominic Stoop, Irine Missou, and Human Fatemi. 2018. "Impact of Stimulation Duration and Gonadotropin Type on the Incidence of Premature Progesterone Elevation - a Retrospective Analysis of the Ensure Data." *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 34 (12): 1044–1047. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1480710>.
- Lawrenz, B., F. Beligotti, N. Engelmann, D. Gates, and H. M. Fatemi. 2016. "Impact of Gonadotropin Type on Progesterone Elevation during Ovarian Stimulation in GnRH Antagonist Cycles." *Human Reproduction (Oxford, England)* 31 (11): 2554–2560. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew213>.
- Lawrenz, B., and H. M. Fatemi. 2017. "Effect of Progesterone Elevation in Follicular Phase of IVF-Cycles on the Endometrial Receptivity." *Reproductive Biomedicine Online* 34 (4): 422–428. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.011>.
- Lee, Chun-I, Hsiu-Hui Chen, Chun-Chia Huang, Pin-Yao Lin, Tsung-Hsien Lee, and Maw-Sheng Lee. 2020. "Early Progesterone Change Associated with Pregnancy Outcome after Fresh Embryo Transfer in Assisted Reproduction Technology Cycles with Progesterone Level of >1.5 Ng/ml on Human Chorionic Gonadotropin Trigger Day." *Frontiers in Endocrinology* 11 (September): 653. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00653>.
- Legro, R. S., B. A. Ary, R. J. Paulson, F. Z. Stanczyk, and M. V. Sauer. 1993.

- “Premature Luteinization as Detected by Elevated Serum Progesterone Is Associated with a Higher Pregnancy Rate in Donor Oocyte in-Vitro Fertilization.” *Human Reproduction* 8 (9): 1506–1511.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138288>.
- Lim, Yee Cherng, Mukhri Hamdan, Abha Maheshwari, and Ying Cheong. 2024. “Progesterone Level in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Scientific Reports* 14 (1): 30826.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-81539-z>.
- Lindeberg, M., K. Carlström, O. Ritvos, and O. Hovatta. 2007. “Gonadotrophin Stimulation of Non-Luteinized Granulosa Cells Increases Steroid Production and the Expression of Enzymes Involved in Estrogen and Progesterone Synthesis.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 22 (2): 401–406.
<https://doi.org/10.1093/humrep/del408>.
- Liu, Chenhong, Tian Tian, Yanru Lou, et al. 2023. “Live Birth Rate of Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist versus Luteal Phase Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Protocol in IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Expert Reviews in Molecular Medicine* 26 (e2): e2.
<https://doi.org/10.1017/erm.2023.25>.
- Luo, Xiu, Li Pei, Fujie Li, Chunli Li, Guoning Huang, and Hong Ye. 2021. “Fixed versus Flexible Antagonist Protocol in Women with Predicted High Ovarian Response except PCOS: A Randomized Controlled Trial.” *BMC Pregnancy and Childbirth* 21 (1): 348. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03833-2>.
- Maheshwari, Abha, Jennifer L. Bell, Priya Bhide, et al. 2022. “Elective Freezing of Embryos versus Fresh Embryo Transfer in IVF: A Multicentre Randomized Controlled Trial in the UK (E-Freeze).” *Human Reproduction* 37 (3): 476–487.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deab279>.
- Miller, Walter L. 2008. “Steroidogenic Enzymes.” *Endocrine Development* 13: 1–18.
<https://doi.org/10.1159/000134751>.
- Miller, Walter L. 2025. “Thirty Years of StAR Gazing. Expanding the Universe of the Steroidogenic Acute Regulatory Protein.” *The Journal of Endocrinology* 264 (3).
<https://doi.org/10.1530/JOE-24-0310>.
- Mochtar, Monique H., Nora A. Danhof, Reuben Olugbenga Ayeleke, Fulco Van der Veen, and Madelon van Wely. 2017. “Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) and Recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH) for Ovarian Stimulation in IVF/ICSI Cycles.” *The Cochrane Library* 2017 (5).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd005070.pub3>.
- Oktem, Ozgur, Nazli Akin, Gamze Bildik, et al. 2017. “FSH Stimulation Promotes Progesterone Synthesis and Output from Human Granulosa Cells without Luteinization.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 32 (3): 643–652.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex010>.
- Orvieto, Raoul, Christos A. Venetis, Human M. Fatemi, et al. 2021. “Optimising Follicular Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase

Support during Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus.” *Frontiers in Endocrinology* 12 (May): 675670. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.675670>.

Ovarian Stimulation, The Eshre Guideline Group On, Ernesto Bosch, Simone Broer, et al. 2020. “ESHRE Guideline: Ovarian Stimulation for IVF/ICSI.” *Human Reproduction Open* 2020 (2): hoaa009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa009>.

Peluso, John J. 2013. “Progesterone Receptor Membrane Component 1 and Its Role in Ovarian Follicle Growth.” *Frontiers in Neuroscience* 7 (June): 99. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00099>.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2020. “Testing and Interpreting Measures of Ovarian Reserve: A Committee Opinion.” *Fertility and Sterility* 114 (6): 1151–1157. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>.

Qin, Xi, Li Fan, Yuxing Luo, et al. 2025. “Progesterone-Primed Ovarian Stimulation (PPOS) in Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy: A Retrospective Study and Meta-Analysis.” *Archives of Gynecology and Obstetrics* 311 (4): 1181–1193. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07918-z>.

Racca, A., V. S. Vanni, E. Somigliana, et al. 2021. “Is a Freeze-All Policy the Optimal Solution to Circumvent the Effect of Late Follicular Elevated Progesterone? A Multicentric Matched-Control Retrospective Study Analysing Cumulative Live Birth Rate in 942 Non-Elective Freeze-All Cycles.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 36 (9): 2463–2472. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab160>.

Reed, B. G., and B. R. Carr. 2000. *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation*. K. R. Feingold and S. F. Ahmed. MDText.com, Inc.

Ryan, K. J., and Z. Petro. 1966. “Steroid Biosynthesis by Human Ovarian Granulosa and Thecal Cells.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 26 (1): 46–52. <https://doi.org/10.1210/jcem-26-1-46>.

Ryan, K. J., Z. Petro, and J. Kaiser. 1968. “Steroid Formation by Isolated and Recombined Ovarian Granulosa and Thecal Cells.” *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 28 (3): 355–358.

Santoro, Nanette, and Alex J. Polotsky. 2025. “Infertility Evaluation and Treatment.” *The New England Journal of Medicine* 392 (11): 1111–1119. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2311150>.

Schneyer, A. L. 2000. “Dynamic Changes in the Intrafollicular Inhibin/activin/follistatin Axis during Human Follicular Development: Relationship to Circulating Hormone Concentrations.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85 (9): 3319–3330. <https://doi.org/10.1210/jc.85.9.3319>.

Shufaro, Yoel, Onit Sapir, Galia Oron, et al. 2015. “Progesterone-to-Follicle Index Is Better Correlated with in Vitro Fertilization Cycle Outcome than Blood Progesterone Level.” *Fertility and Sterility* 103 (3): 669–74.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.026>.

- Stormlund, Sacha, Negjyp Sopa, Anne Zedeler, et al. 2020. "Freeze-All versus Fresh Blastocyst Transfer Strategy during in Vitro Fertilisation in Women with Regular Menstrual Cycles: Multicentre Randomised Controlled Trial." *BMJ* 370 (August): m2519. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2519>.
- Sunkara, Sesh K., Juan-Enrique Schwarze, Raoul Orvieto, et al. 2025. "Expert Opinion on Refined and Extended Key Performance Indicators for Individualized Ovarian Stimulation for Assisted Reproductive Technology." *Fertility and Sterility* 123 (4): 653–664. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.10.001>.
- Tsafiriri, A. E., and J. D. Knobil. 1994. "Local Nonsteroidal Regulators of Ovarian Function." In *The Physiology of Reproduction*. Raven; New York.
- Ubaldi, F., M. Camus, J. Smitz, H. C. Bennink, A. Van Steirteghem, and P. Devroey. 1996. "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." *Fertility and Sterility* 66 (2): 275–280. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58453-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58453-2).
- Vajta, Gábor, and Zsolt Péter Nagy. 2006. "Are Programmable Freezers Still Needed in the Embryo Laboratory? Review on Vitrification." *Reproductive Biomedicine Online* 12 (6): 779–796. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61091-7](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61091-7).
- Venetis, C. A., E. M. Kolibianakis, J. K. Bosdou, and B. C. Tarlatzis. 2013. "Progesterone Elevation and Probability of Pregnancy after IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis of over 60 000 Cycles." *Human Reproduction Update* 19 (5): 433–457. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt014>.
- Venetis, C. A., E. M. Kolibianakis, E. Papanikolaou, J. Bontis, P. Devroey, and B. C. Tarlatzis. 2007. "Is Progesterone Elevation on the Day of Human Chorionic Gonadotrophin Administration Associated with the Probability of Pregnancy in in Vitro Fertilization? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Human Reproduction Update* 13 (4): 343–355. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm007>.
- Venetis, C. A., A. Storr, S. J. Chua, et al. 2023. "What Is the Optimal GnRH Antagonist Protocol for Ovarian Stimulation during ART Treatment? A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Human Reproduction Update* 29 (3): 307–326. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac040>.
- Vuong, Lan N., Vinh Q. Dang, Tuong M. Ho, et al. 2018. "IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries." *The New England Journal of Medicine* 378 (2): 137–147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703768>.
- Wan, Lili, Furui Chen, Dongsheng Xiong, et al. 2024. "Comparison of Aneuploidy for Patients of Different Ages Treated with Progestin-Primed Ovarian Stimulation or GnRH Antagonist Protocols." *Reproductive Biomedicine Online* 49 (5): 104349. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104349>.
- Welt, C. K., K. A. Martin, A. E. Taylor, et al. 1997. "Frequency Modulation of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) during the Luteal-Follicular Transition:

- Evidence for FSH Control of Inhibin B in Normal Women." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (8): 2645–2652. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.8.4138>.
- Welt, Corrine K., Yanira L. Pagan, Patricia C. Smith, Kimberly B. Rado, and Janet E. Hall. 2003. "Control of Follicle-Stimulating Hormone by Estradiol and the Inhibins: Critical Role of Estradiol at the Hypothalamus during the Luteal-Follicular Transition." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (4): 1766–1771. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021516>.
- Xu, Bei, Zhou Li, Hanwang Zhang, et al. 2012. "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." *Fertility and Sterility* 97 (6): 1321–7.e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.014>.
- Xu, Hongmei, Jianwei Huo, Wujian Huang, Guoyong Chen, Lingyun He, and Yun Liu. 2025. "Effect of Gonadotropin Dose Reduction during Controlled Ovarian Hyperstimulation on Progesterone Levels and Embryo Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI-ET with GnRH-A Protocol." *Gynecologic and Obstetric Investigation*, June 24, 1–6. <https://doi.org/10.1159/000546691>.
- Yding Andersen, Claus, Leif Bungum, Anders Nyboe Andersen, and Peter Humaidan. 2011. "Preovulatory Progesterone Concentration Associates Significantly to Follicle Number and LH Concentration but Not to Pregnancy Rate." *Reproductive Biomedicine Online* 23 (2): 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.04.003>.
- Young, J. M., and A. S. McNeilly. 2010. "Theca: The Forgotten Cell of the Ovarian Follicle." *Reproduction* 140 (4): 489–504. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0094>.
- Yung, Yuval, Adva Aizer, Sarah Tieb, et al. 2022. "The in-Vitro Effect of Gonadotropins' Type and Combination on Granulosa Cells Gene Expressions." *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E* 20 (1): 144. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01017-x>.
- Zaat, Tjitske, Miriam Zagers, Femke Mol, Mariëtte Goddijn, Madelon van Wely, and Sebastiaan Mastenbroek. 2021. "Fresh versus Frozen Embryo Transfers in Assisted Reproduction." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2): CD011184. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3>.
- Zhu, Qianqian, Qiuju Chen, Li Wang, et al. 2018. "Live Birth Rates in the First Complete IVF Cycle among 20 687 Women Using a Freeze-All Strategy." *Human Reproduction* 33 (5): 924–929. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey044>.

8 ARTIGO EM INGLÊS

1. Title page

Title: Progesterone-to-Follicle Index: Analysis of Predictive Factors During Controlled Ovarian Stimulation

Running title: Progesterone-to-Follicle in Ovarian Stimulation

Authors: Letícia Kortz Motta Lima^{1*}; Vanessa Krebs Genro^{2,3}; Luiza da Silva Rodrigues³; Bruna Campos Galgaro³; João Sabino Lahorgue da Cunha Filho^{1,2,3}

Affiliations

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Department of Obstetrics and Gynaecology, Rua Ramiro Barcelos, 2400, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil

³ Insemine Human Reproduction Centre, Avenida Plínio Brasil Milano, 162, Porto Alegre, RS, 90520-000, Brazil

ORCID IDs

Letícia Kortz Motta Lima: <https://orcid.org/0000-0003-4228-1747>

Vanessa Krebs Genro: <https://orcid.org/0000-0002-1306-8798>

Bruna Campos Galgaro: <https://orcid.org/0000-0002-5731-126X>

Luiza da Silva Rodrigues

João Sabino Lahorgue da Cunha Filho: <https://orcid.org/0000-0002-0535-8963>

2. Abstract

Study question:

In GnRH-antagonist IVF/ICSI cycles, is the follicular output rate (FORT) more closely associated with the progesterone-to-follicle index (PFI) than serum progesterone levels on the trigger day?

Summary answer:

Low-FORT cycles showed higher PFI and required more gonadotrophin per follicle, whereas high-FORT cycles exhibited lower PFI despite higher absolute progesterone. These patterns indicate that cycles may have disproportionate progesterone production at the per-follicle level.

What is known already:

Premature progesterone elevation (PPE) is associated with reduced implantation in fresh transfers. PFI has been proposed to quantify progesterone exposure per follicle, though its relationship with FORT remains unclear.

Study design, size, duration:

Prospective single-centre cohort of 269 GnRH-antagonist IVF/ICSI cycles (January 2023–December 2024).

Participants/materials, setting, methods:

Women ≤ 44 years undergoing ovarian stimulation were included. FORT was calculated as preovulatory follicles (16–22 mm) divided by baseline AFC (3–8 mm). PFI was defined as serum progesterone divided by follicles ≥ 16 mm. Patients were stratified by progesterone (≤ 1.5 vs > 1.5 ng/mL), ovarian response (< 5 vs ≥ 5 follicles)

and FORT quartiles. Group comparisons, Spearman correlations and multivariable models were performed.

Main results and the role of chance:

Low-FORT cycles had PFI values more than twice those of high-FORT cycles. High-response cycles showed higher progesterone but lower PFI and lower gonadotrophin dose per follicle. FORT correlated inversely with PFI ($\rho \approx -0.44$; $p < 0.001$). In multivariable analysis, oestradiol and gonadotrophin type predicted progesterone levels, whereas FORT did not. Progesterone >1.5 ng/mL was associated with higher AMH and longer stimulation.

Limitations, reasons for caution:

Cohort design, single-centre setting, modified PFI definition and absence of pregnancy outcomes limit generalisability and preclude prognostic conclusions.

Wider implications of the findings:

High PFI may arise despite normal P4, particularly in low-FORT cycles. Integrating FORT and PFI may refine the interpretation of progesterone on the trigger day.

Study funding/competing interest(s):

This study was partially funded by CAPES (Finance Code 001). No additional external funding was received. No conflicts of interest.

Trial registration number: Not applicable.

3. Key words: Follicular Output Rate (FORT), progesterone, progesterone-to-follicle index (PFI), ovarian stimulation, premature progesterone elevation, trigger day, IVF

9 CONCLUSÕES

1. Características basais

- Entre os 269 ciclos analisados, 19,7% apresentaram progesterona elevada (>1,5 ng/mL).
- O grupo com P4 elevada incluía mulheres mais jovens e com AMH e AFC mais altos.
- Esses ciclos apresentaram maior número de folículos ≥ 16 mm, níveis mais altos de E2 e níveis mais baixos de LH no dia do hCG.
- Não houve diferenças significativas quanto a IMC, tipo de infertilidade, tipo de gonadotrofina ou FORT.

2. Determinantes de progesterona (modelos multivariados)

- No modelo linear, apenas o estradiol no dia do gatilho foi preditor independente de P4.
- No modelo logístico, AMH e duração da estimulação foram preditores de P4 > 1,5 ng/mL.
- FORT e dose total de gonadotrofina não se associaram de forma independente à P4.

3. Relações entre FORT, P4, PFI e resposta ovariana

- O quartil inferior de FORT ($\leq 25^{\circ}$ percentil) apresentou menor número de folículos e maior dose de gonadotrofina por folículo.
- O quartil superior de FORT ($\geq 75^{\circ}$ percentil) apresentou maior resposta folicular e níveis mais elevados de estradiol.
- O PFI foi significativamente mais alto em ciclos com FORT baixo, indicando maior progesterona por folículo.

- Apesar de valores absolutos de P4 mais elevados em FORT alto, o PFI permaneceu maior nos ciclos de FORT baixo após ajuste pelo número de folículos.
- Houve correlação moderada e negativa entre FORT e PFI ($\rho = -0,44$). No modelo multivariado, FORT manteve associação independente com PFI.
- Ciclos com ≥ 5 folículos tiveram maior P4 absoluta, maiores AFC e AMH e FORT mais elevado.
- Ciclos com < 5 folículos apresentaram PFI mais alto, maior exposição a FSH por folículo e menor eficiência de estimulação, apesar da dose total semelhante.

4. Tipo de gonadotrofina

- rFSH esteve associado aos maiores níveis absolutos de P4.
- rFSH + rLH apresentou níveis menores de P4.
- hp-hMG mostrou tendência a menor P4, sem diferença estatística (amostra reduzida).

O tipo de gonadotrofina não foi preditor independente de PFI.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo demonstram que a progesterona total no dia do gatilho não é adequadamente explicada pelo número de folículos nem pela eficiência de recrutamento folicular (FORT), sendo influenciada de forma independente apenas pelos níveis de estradiol e, em menor grau, pelo tipo de gonadotrofina utilizada. Em contraste, a produção de progesterona por folículo (PFI) mostrou-se fortemente associada ao FORT, indicando que ciclos com menor eficiência de recrutamento apresentam hiperprodução intrafolicular de progesterona, mesmo quando a P4 sérica absoluta permanece dentro de valores considerados normais. Esses achados sugerem que a avaliação isolada da P4 total pode ser insuficiente para caracterizar risco de avanço endometrial e que índices baseados em folículo, como FORT e PFI, oferecem maior capacidade interpretativa ao contextualizar a progesterona no dia do gatilho.

Embora o estudo apresente limitações, especialmente a ausência de desfechos reprodutivos, o caráter de centro único e o uso de uma definição modificada de PFI, os resultados convergem com evidências atuais que apontam para a importância de avaliar a intensidade do estímulo folicular e a eficiência do recrutamento ao interpretar a progesterona no dia do gatilho. Em conjunto, os dados desta dissertação sustentam a hipótese de que a elevação precoce da progesterona é majoritariamente modulada pela intensidade do estímulo por folículo e por mecanismos intrafoliculares de esteroidogênese, e não apenas pela quantidade total de folículos desenvolvidos.

11 PERSPECTIVAS

Os resultados deste estudo apontam para novas direções de investigação que podem aprimorar a compreensão da dinâmica folicular e das determinantes da elevação da progesterona no final da estimulação ovariana. Pesquisas futuras devem aprofundar a avaliação dos mecanismos celulares e moleculares que ligam a exposição relativa de gonadotrofina por folículo à esteroidogênese intrafolicular, especialmente quanto à regulação da expressão de LHR, do fluxo pela via $\Delta 4$ e da consequente elevação do PFI. A incorporação de análises de fluido folicular poderia esclarecer de forma mais abrangente como diferentes padrões de responsividade folicular se traduzem em variações no PFI, independentemente dos níveis absolutos de P4.

Outro eixo relevante de investigação diz respeito ao papel do tipo de gonadotrofina. Estudos sugerem que preparações contendo atividade de LH, em especial o hp-hMG, podem modular a via esteroidogênica, reduzindo a conversão de pregnenolona em progesterona e desviando o fluxo para a produção de andrógenos (Bosch et al. 2024). No presente estudo, embora diferenças tenham sido observadas entre os esquemas rFSH, rFSH+rLH e hp-hMG, algumas comparações foram limitadas pelo tamanho reduzido dos subgrupos. Assim, investigações com maior poder estatístico são necessárias para determinar se o tipo de gonadotrofina altera de maneira consistente o PFI, se interage com o FORT na determinação da progesterona final e se pode ser utilizado de forma estratégica para mitigar hiperprodução de progesterona por folículo, sobretudo em ciclos de baixo FORT.

Do ponto de vista clínico, pesquisas futuras devem avaliar se a modulação individualizada da dose de gonadotrofina, especialmente em mulheres com baixo FORT, pode reduzir tanto a hiperestimulação intrafolicular quanto o risco de avanço endometrial, possivelmente diminuindo a necessidade de freeze-all em determinados cenários. Além disso, estudos voltados a desfechos reprodutivos, como taxa de implantação, taxa de nascidos vivos e resultados cumulativos, são

essenciais para testar se a integração entre FORT, PFI e tipo de gonadotrofina oferece maior acurácia prognóstica do que a progesterona absoluta isoladamente.

Por fim, a combinação entre marcadores funcionais de recrutamento (FORT), índices hormonais proporcionais (PFI), parâmetros séricos absolutos e características do protocolo de estimulação pode futuramente compor modelos individualizados de manejo da estimulação ovariana. A validação desses algoritmos poderá permitir intervenções mais precisas para evitar congelamento embrionário inadvertido em alguns cenários, melhorar a sincronização endometrial e otimizar a personalização das estratégias de reprodução assistida.

12 ANEXOS

12.1 Anexo 1. Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Elevação da Progesterona no Final da Indução da Ovulação em ciclos controlados para Fertilização in vitro: fatores associados e preditivos

Pesquisador: joao sabino lahorgue da cunha filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 77597024.1.0000.5327

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.122.387

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2414988_E1.pdf de 12/09/2024.

A estimulação ovariana é definida como um tratamento farmacológico para induzir o desenvolvimento dos folículos ovarianos com o intuito de obter múltiplos oócitos na aspiração folicular. A elevação prematura da progesterona, um fenômeno resultante da ação das gonadotrofinas exógenas sobre as gônadas durante a indução da ovulação, provavelmente leva a uma alteração da cascata de transformações secretórias do endométrio, que está associada a uma diminuição da probabilidade de gestação após a transferência de embriões frescos em mulheres submetidas a indução da ovulação para a fertilização in vitro. Entretanto, os fatores preditivos associados à elevação precoce da progesterona ainda não estão completamente esclarecidos. O objetivo primário do estudo é determinar os fatores associados à elevação da progesterona sérica na fase folicular no final da indução da ovulação. Os objetivos secundários são relacionar os achados com idade, hormônio antimulleriano (HAM), número de folículos antrais (AFC), qualidade embrionária, tempo de indução da ovulação, resposta ovariana e com o tipo de protocolo de estimulação ovariana e com a dose de gonadotrofinas utilizada. Será realizado um estudo de coorte prospectivo com pacientes com

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 7.122.387

indicação de fertilização in vitro do Centro de Reprodução Humana Insemine em Porto Alegre. As pacientes (n=250) farão parte de uma coorte não selecionada, representando pacientes do dia-a-dia de uma clínica de Reprodução Humana. Serão avaliados fatores demográficos e endocrinológicos (dosagens séricas de LH, estradiol e progesterona no dia da prescrição da medicação utilizada para maturação oocitária final. O desfecho primário será determinar fatores relacionados com aumento da progesterona no final da indução da ovulação.

Serão incluídas na pesquisa 269 pacientes com indicação de FIV/ICSI que foram submetidas a diferentes protocolos para indução da ovulação em uma clínica privada em Porto Alegre (Clínica de Reprodução Humana Insemine).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo é determinar os fatores associados à elevação precoce da progesterona sérica no final da indução da ovulação.

Os objetivos secundários são relacionar os achados com a causa da infertilidade, nível basal de estradiol, progesterona, hormônio luteinizante (LH), antimulleriano (HAM) e hormônio folículo estimulante (FSH); tipo e dose da gonadotrofina utilizada, idade, contagem de folículos antrais basal, tempo de indução da ovulação, qualidade embrionária, método de fertilização (FIV ou ICSI), taxa de fertilização e resposta ovariana à indução da ovulação (medido pelo FORT).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As pacientes receberão explicação detalhada da pesquisa e, caso aceitem participar do estudo, irão assinar o termo de consentimento para uso de dados pessoalmente ou por via telefônica. A coleta de dados secundários será o único procedimento que não ocorreria caso a paciente não participasse da pesquisa, dado que as coletas de amostras de sangue fazem parte da prática diária dos procedimentos de indução da ovulação e FIV. Os dados serão armazenados nos computadores da Clínica Insemine e não haverá retenção de amostras de sangue para armazenamento em banco. Não há possíveis repercussões diagnósticas e/ou prognósticas para

Endereço: Av. Protásio Alves, n° 211, Portão 4, Bloco C, 5° andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA**

Continuação do Parecer: 7.122.387

o indivíduo ou familiares, decorrentes dos procedimentos e resultados do estudo. Os pesquisadores se comprometem a preservar a privacidade dos participantes do estudo cujos dados serão coletados em prontuário ou base de dados, assim como informações institucionais ou material biológico armazenado. Concordam igualmente, que estes materiais ou informações serão utilizados única e exclusivamente para execução do presente projeto e que os resultados serão divulgados sem a identificação dos participantes. Potenciais riscos: os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são que embora os pesquisadores se comprometam com o sigilo dos dados das pacientes, existe um mínimo risco de quebra de privacidade. Além disso, há o risco de causar constrangimento ou estresse nas pacientes durante o recrutamento para o projeto de pesquisa.

Benefícios:

Não há benefício imediato para as participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 1 submetida na PB em 12/09/2024.

Justificativa:

O estudo seria inicialmente prospectivo, porém, de acordo com o cálculo amostral precisaremos de 269 pacientes. Desta maneira, gostaríamos de alterar o delineamento para ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO e solicitar permissão para aplicação de termo por via telefônica ou pessoalmente. A via telefônica seria particularmente útil para pacientes que já finalizaram seus tratamentos. Segue o projeto modificado em anexo, com as partes alteradas em vermelho e com o novo TCLE anexado bem como com o roteiro da ligação telefônica. Aguardo o parecer. Obrigado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídos os seguintes documentos:

TCLE via telefônica

Roteiro de Ligação telefônica

Recomendações:

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 7.122.387

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda 1 submetida na PB em 12/09/2024 aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_241498_8_E1.pdf	12/09/2024 09:23:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLESETEMBRO.docx	12/09/2024 09:23:20	joao sabino lahorgue da cunha filho	Aceito
Outros	EMENDA.pdf	04/09/2024 14:41:27	joao sabino lahorgue da cunha filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJSETMOD.pdf	04/09/2024 14:34:22	joao sabino lahorgue da cunha filho	Aceito
Outros	ParecerCEP08MARCO.docx	08/03/2024 12:55:09	joao sabino lahorgue da cunha filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle05demarco.docx	05/03/2024 06:01:18	joao sabino lahorgue da cunha filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	05demarco.docx	05/03/2024 06:00:54	joao sabino lahorgue da cunha filho	Aceito
Folha de Rosto	folhaassinada.pdf	02/01/2024 20:36:13	joao sabino lahorgue da cunha filho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Protásio Alves, nº 211, Portão 4, Bloco C, 5º andar
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.410-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

12.2 Anexo 2. Comprovante de Submissão à Revista



Draft Manuscript For Review. Reviewers should submit their review at <http://mc.manuscriptcentral.com/humrep>

Progesterone-to-Follicle Index: Analysis of Predictive Factors During Controlled Ovarian Stimulation

Journal:	<i>Human Reproduction</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Lima, Letícia; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Obstetrics and Gynaecology Genro, Vanessa; Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Insemine Human Reproduction Centre da Silva Rodrigues, Luiza; Insemine Human Reproduction Centre Campos Galgaro, Bruna; Insemine Human Reproduction Centre Cunha-Filho, Joao; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Department of Obstetrics and Gynaecology; Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Insemine Human Reproduction Centre
Keywords:	Follicular Output Rate (FORT), PROGESTERONE, progesterone-to-follicle index (PFI), OVARIAN STIMULATION, premature progesterone elevation, trigger day, IVF, Follicular Output Rate (FORT) progesterone progesterone-to-follicle index (PFI) ovarian stimulation premature progesterone eleva
Subject Section:	Reproductive endocrinology

03/12/2025, 05:47

ScholarOne Manuscripts

 Human Reproduction Home Author Review

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Human Reproduction

Manuscript ID

HUMREP-25-1966

Title

Progesterone-to-Follicle Index: Analysis of Predictive Factors During Controlled Ovarian Stimulation

Authors

Lima, Leticia

Genro, Vanessa

da Silva Rodrigues, Luiza

Campos Galgaro, Bruna

Cunha-Filho, Joao

Date Submitted

03-Dec-2025

13 APÊNDICES

13.1 Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

PARTICIPANTE (PESSOALMENTE)

Título do Projeto: Fatores associados com a elevação da Progesterona no Final da Indução da Ovulação em ciclos controlados para Fertilização *in vitro*:

CAAE: 77597024.1.0000.5327

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar e determinar os fatores associados à elevação de um hormônio (progesterona sérica) no final da indução da ovulação. A elevação deste hormônio pode prejudicar o desenvolvimento do endométrio (tecido que reveste a parte interna do útero) e pode fazer com que o embrião não possa ser transferido para o útero da paciente logo após o término daquele ciclo de indução. Os fatores que estão relacionados com este aumento não são bem conhecidos e o nosso objetivo com esta pesquisa é determinar quais fatores estão relacionados com o aumento da progesterona no final da indução da ovulação. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá que o seu prontuário seja acessado e que seus dados sejam analisados pelos pesquisadores. A escolha do esquema da indução da ovulação será feita pelo médico assistente, sem qualquer relação com esta pesquisa. A coleta de informações do seu prontuário seria o único procedimento que não ocorreria caso você não participasse da pesquisa, visto que as coletas de amostras de sangue fazem parte da prática diária dos procedimentos de indução da ovulação e fertilização *in vitro*. As coletas de sangue e exames serão realizados no Centro de Reprodução Humana Insemine. Os dados serão armazenados nos computadores da Clínica Insemine. Não haverá retenção de amostras de sangue para armazenamento em banco.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são os relacionados à coleta de sangue, que se restringem ao desconforto no

momento da coleta e a pequenos acidentes de punção, sendo que os exames seriam coletados rotineiramente nos procedimentos de reprodução assistida mesmo que você não participasse do estudo. Embora os pesquisadores se comprometam com o sigilo dos dados das pacientes, existe um mínimo risco de quebra de privacidade. Além disso, há o risco de causar constrangimento ou estresse nas pacientes durante o recrutamento para o projeto de pesquisa.

Não existem benefícios diretos para você com a participação na pesquisa, contudo esperamos que futuramente os resultados deste estudo sejam usados em benefício de outras pessoas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável João Sabino Lahorgue da Cunha Filho, pelo telefone (51) 3331-1388, com o pesquisador Letícia Kortz Motta Lima, pelo telefone (51) 99998-0542, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 3359-6246 ou Av. Protásio Alves, 211 -

Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

TCLE – PARTICIPANTE (TELEFONE)

Título do Projeto: Fatores associados com a elevação da Progesterona no Final da Indução da Ovulação em ciclos controlados para Fertilização *in vitro*:

CAAE: 77597024.1.0000.5327

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar e determinar os fatores associados à elevação de um hormônio (progesterona sérica) no final da indução da ovulação. A elevação deste hormônio pode prejudicar o desenvolvimento do endométrio (tecido que reveste a parte interna do útero) e pode fazer com que o embrião não possa ser transferido para o útero da paciente logo após o término daquele ciclo de indução. Os fatores que estão relacionados com este aumento não são bem conhecidos e o nosso objetivo com esta pesquisa é determinar quais fatores estão relacionados com o aumento da progesterona no final da indução da ovulação. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite, sua participação na pesquisa envolverá que o seu prontuário seja acessado e que seus dados sejam analisados pelos pesquisadores. A coleta de informações do seu prontuário seria o único procedimento que não ocorreria caso você não participasse da pesquisa. Os dados serão armazenados nos computadores da Clínica Insemine. Não haverá retenção de amostras de sangue para armazenamento em banco. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são os relacionados ao mínimo risco de quebra de sigilo. Embora os pesquisadores se comprometam com o sigilo dos dados das pacientes, existe um mínimo risco de quebra de privacidade. Além disso, há o risco de causar constrangimento ou estresse nas pacientes durante o recrutamento para o projeto de pesquisa.

Não existem benefícios diretos para você com a participação na pesquisa, contudo esperamos que futuramente os resultados deste estudo sejam usados em benefício de outras pessoas.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar

seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável João Sabino Lahorgue da Cunha Filho, pelo telefone (51) 3331-1388, com o pesquisador Letícia Kortz Motta Lima, pelo telefone (51) 99998-0542, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 3359-6246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este Termo foi enviado aos participantes por meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro eletrônico (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo.

ROTEIRO DE LIGAÇÃO TELEFÔNICA

Nº do projeto CAAE: 77597024.1.0000.5327

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é Letícia Kortz Motta Lima, sou pesquisador do projeto que está sendo realizado pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com pacientes da Clínica Insemine, intitulado "Fatores associados com a elevação da Progesterona no Final da Indução da Ovulação em ciclos controlados para Fertilização *in vitro*".

Poderia falar com o Sr/ a Sra [Inserir o nome do paciente/potencial participante]

O Objetivo do projeto é investigar e determinar os fatores associados à elevação de um hormônio (progesterona sérica) no final da indução da ovulação. A elevação deste hormônio pode prejudicar o desenvolvimento do endométrio (tecido que reveste a parte interna do útero) e pode fazer com que o embrião não possa ser transferido para o útero da paciente logo após o término daquele ciclo de indução. Estou ligando para convidar a senhora a participar desta pesquisa, pois verificamos que você realizou acompanhamento na Clínica de Reprodução Humana Insemine em Porto Alegre.

Se tiver interesse em participar, você concordará com o acesso ao seu prontuário da clínica para coletar informações clínicas como peso, idade, índice de massa corporal, doenças prévias, tipo e dose das medicações que você utilizou no processo de indução e para verificar os seus exames coletados durante o processo de estimulação ovariana. Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento.

Se estiver de acordo, perguntar em qual contato de preferência gostaria de receber o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas.

Contato para envio do TCLE (email/Whatsapp/mensagem):

Você gostaria de participar: () Sim

() Não

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntar se a pessoa possui mais alguma dúvida e ressaltar que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo enviado.

Pesquisador responsável: Letícia Kortz Motta Lima

Contato disponibilizado: 51999980542

Observação: Este roteiro é apenas um guia para o diálogo, sendo que os pesquisadores tomarão todo o cuidado para evitar qualquer constrangimento, bem como responderão perguntas ou dúvidas adicionais que se apresentem durante a ligação.

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

Participante:

Dia da ligação:

Hora da ligação:

Gravação da ligação () Sim () Não

Pesquisador que realizou a ligação:

Assinatura do Pesquisador: