



Centro Universitário de Brasília – UniCEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde

JÚLIA MARQUES VELOSO

**ESTIMULAÇÃO OVARIANA SOB SUPRESSÃO HIPOFISÁRIA COM
PROGESTAGÊNIOS – ESTADO DA ARTE**

BRASÍLIA

2024

JÚLIA MARQUES VELOSO

**ESTIMULAÇÃO OVARIANA SOB SUPRESSÃO HIPOFISÁRIA COM
PROGESTAGÊNIOS – ESTADO DA ARTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do
Centro Universitário de Brasília - UniCEUB para
obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Ramalho

BRASÍLIA

2024

JÚLIA MARQUES VELOSO

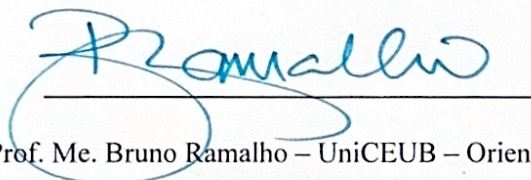
**ESTIMULAÇÃO OVARIANA SOB SUPRESSÃO HIPOFISÁRIA COM
PROGESTAGÊNIOS – ESTADO DA ARTE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do
Centro Universitário de Brasília - UniCEUB para
obtenção do grau de bacharel em Medicina.

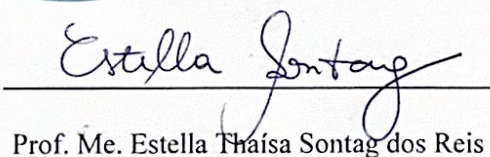
Orientador: Prof. Dr. Bruno Ramalho

Brasília, 19 de novembro de 2024

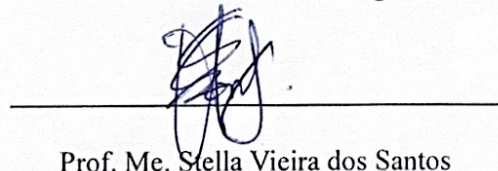
BANCA EXAMINADORA



Prof. Me. Bruno Ramalho – UniCEUB – Orientador



Prof. Me. Estella Tháisa Sontag dos Reis



Prof. Me. Stella Vicira dos Santos

Estimulação ovariana sob supressão hipofisária com progestagênios – estado da arte

Progestin-primed ovarian stimulation – state of the art

RESUMO

Esta revisão compara os resultados de ciclos de reprodução assistida que utilizam diferentes progestagênios e análogos de GnRH, focando na eficácia da supressão do pico de LH em mulheres com resposta ovariana normal. A pesquisa seguiu diretrizes PRISMA, revisando 188 estudos no PubMed até maio de 2024, dos quais 41 atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos incluídos, em sua maioria retrospectivos e alguns ensaios clínicos randomizados, mostraram que não há diferenças significativas entre a estimulação ovariana com progestagênio (PPOS) e protocolos convencionais na coleta e maturidade dos oócitos. Alguns estudos, no entanto, relataram melhores taxas de blastocistos e gravidez com protocolos convencionais em certas populações. As taxas de nascidos vivos não mostraram vantagens estatísticas para nenhum dos métodos, mas o PPOS, especialmente com acetato de medroxiprogesterona (MPA), se destacou pela conveniência da administração oral. A conclusão sugere o PPOS como uma alternativa viável, com eficácia reprodutiva semelhante aos protocolos convencionais, e enfatiza a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para otimizar o PPOS e personalizar estratégias baseadas em perfis de pacientes.

Palavras-chave: Estimulação ovariana com progestagênio. Reprodução assistida. Supressão do pico de LH. Fertilização in vitro.

ABSTRACT

This review compares the outcomes of assisted reproductive cycles using different progestins and GnRH analogs, focusing on the efficacy of LH surge suppression in women with normal ovarian response. Following PRISMA guidelines, a literature search was conducted in PubMed up to May 2024, from which 41 studies met the inclusion criteria out of 188 initially screened. The selected studies, mostly retrospective cohorts and some randomized clinical trials, showed no significant differences between progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) and conventional protocols in terms of oocyte retrieval and maturity. However, some studies reported better blastocyst and pregnancy rates with conventional protocols in certain patient populations. Live birth rates did not show statistical advantages for any method, but PPOS, particularly with medroxyprogesterone acetate (MPA), stood out for its convenience due to oral administration. The conclusion suggests that PPOS is a viable alternative with similar reproductive effectiveness to conventional protocols and highlights the need for further randomized clinical trials to optimize PPOS and tailor strategies based on patient profiles.

Keywords: Progestin-primed ovarian stimulation. Assisted reproduction. LH surge suppression. In vitro fertilization.

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade afeta cerca de 17,5% da população adulta mundial (WHO, 2023), e as tecnologias de reprodução assistida (ART) tornaram seu tratamento mais eficaz (CHOE e SHANKS, 2023). Iniciada há mais de 45 anos como uma intervenção terapêutica para casais inférteis com fator tubário irreversível, a fertilização in vitro (FIV) agora é amplamente aplicada a uma variedade de causas, incluindo endometriose, fator masculino e infertilidade inexplicada (ATA et al., 2020).

Os agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) são amplamente utilizados para suprimir a atividade hipofisária e prevenir o pico prematuro do hormônio luteinizante (LH) em protocolos de estimulação ovariana controlada (COS) nas ART (HUANG et al., 2020). No entanto, o número de injeções, os sintomas de hipoestrogenismo, o alto custo e, especificamente para agonistas, o maior risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) podem resultar em uma carga física e emocional excessiva, tornando esses protocolos pouco amigáveis para os pacientes (WANG et al., 2023).

Nos últimos anos, os progestagênios têm sido utilizados como uma alternativa oral aos análogos de GnRH para suprimir o pico prematuro de LH em mulheres submetidas a ART. A estimulação ovariana com progestagênio (PPOS) foi proposta por Kuang et al. (2015), utilizando o acetato de medroxiprogesterona (MPA) como molécula piloto. Até o momento, vários progestagênios foram testados para o mesmo propósito, a saber, progesterona micronizada, didrogesterona, acetato de clormadinona e acetato de noretisterona.

O objetivo desta revisão sistemática foi comparar a segurança e eficácia do PPOS com os protocolos que utilizam análogos de GnRH, incluindo os desfechos gestacionais e neonatais.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MÉTODOS

Este estudo seguiu o documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE, et al., 2021). Foi realizada uma busca abrangente na literatura usando a base de dados PubMed para artigos originais relevantes envolvendo humanos e publicados em inglês antes de 31 de maio de 2024, com a combinação dos seguintes termos: "progestin-primed ovarian stimulation", "progesterone-primed ovarian stimulation", "patient-friendly ovarian stimulation", "patient-friendly" E "fertility preservation", "patient-friendly" E "progestin", "patient-friendly" E "progesterone". Dois ou mais autores selecionaram os artigos de acordo com critérios de inclusão preestabelecidos, com base nos títulos e resumos, e segundo a disponibilidade do texto completo.

Estudos que definiram especificamente sua população de pacientes como hiporrespondedoras ou hiper-respondedoras foram excluídos. Além disso, estudos envolvendo pacientes com doenças ovarianas, cirurgias ovarianas prévias, doenças genéticas e câncer atenderam aos critérios de exclusão.

Os dados de cada artigo elegível foram extraídos pelos revisores (JMV, LEB, PCC, MPP e ISO) conforme os desfechos de interesse, a saber: duração da estimulação ovariana, resposta folicular, oócitos coletados, oócitos maduros coletados, taxa de fertilização, taxa de blastocistos, taxa de implantação, taxa de gravidez química, taxa de gravidez clínica, taxa de abortos, taxa de nascidos vivos e taxa de anomalias congênitas.

Os níveis de evidência foram classificados por dois autores (JMV e LEB) de acordo com os critérios do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* de 2009. Qualquer discordância entre os dois autores foi resolvida por um terceiro autor (BRC).

2.2 RESULTADOS

Foram identificados um total de 188 registros na busca inicial. Após a exclusão de 19 duplicatas e 8 artigos inacessíveis, a triagem individual dos restantes resultou em 41 estudos elegíveis para esta revisão, incluindo vinte e oito estudos de coorte retrospectivos, sete ensaios clínicos randomizados (RCT), três estudos de coorte prospectivos, dois estudos de caso-controle retrospectivos e um estudo de caso-controle prospectivo. O processo de seleção dos estudos está resumido na Figura 1. As populações, intervenções, desfechos e avaliações de qualidade estão resumidos na Tabela 1.

A maioria dos estudos (78%) utilizou medroxiprogesterona (MPA) como progestagênio no protocolo PPOS. Outras apresentações observadas neste protocolo foram didrogesterona (DYG), acetato de noretisterona (NETA), acetato de clormadinona (CMA) e progesterona micronizada. Guo et al. (2019) compararam diferentes protocolos com PPOS, usando MPA 10mg ou progesterona micronizada 0.2g (nível de evidência 2b). Wen et al. (2018) compararam os resultados dos protocolos usando MPA 10mg, MPA 4mg ou triptorrelina 100µg (nível de evidência 1b). Liu et al. (2018) conduziram um ensaio clínico randomizado com o protocolo PPOS usando MPA 10mg, comparando grupos com ou sem suplementação de CMA 50mg (nível de evidência 1b).

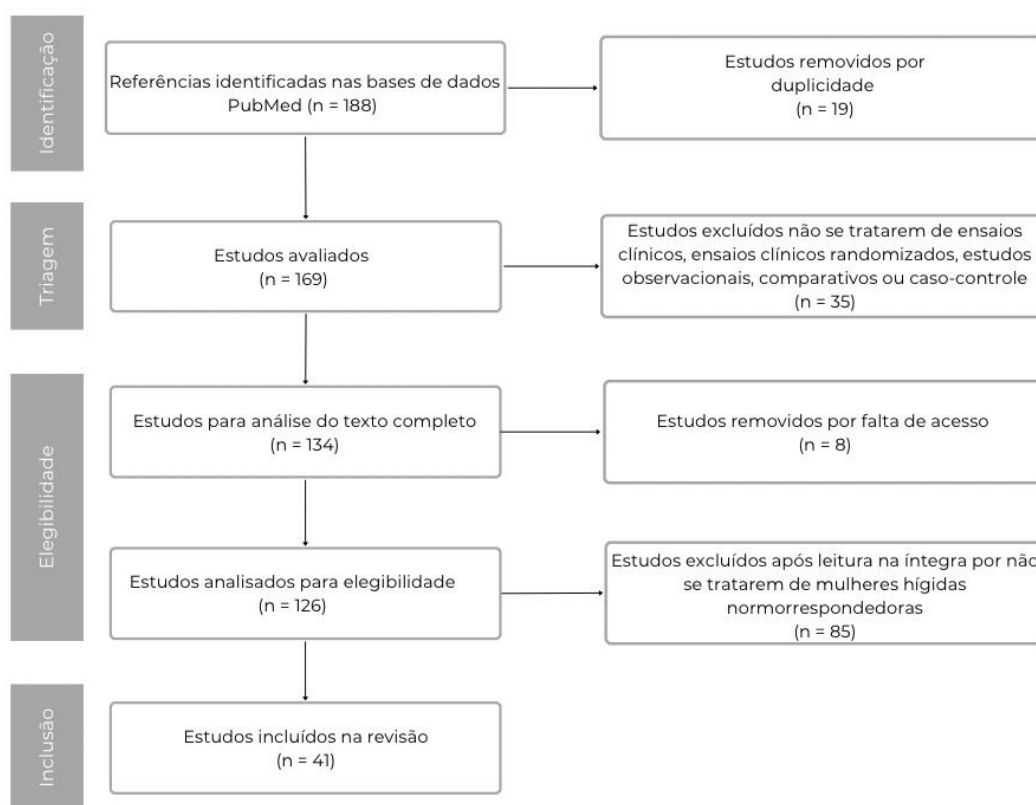


Imagem 1 – Fluxograma PRISMA

Muitos estudos não encontraram superioridade em relação ao número de oócitos coletados/número de oócitos maduros coletados ao comparar o protocolo PPOS e protocolos convencionais de estimulação ovariana. No RCT desenvolvido por Xi et al. (2020), MPA e

microesferas de acetato de leuprorrelina foram comparados. Este estudo não mostrou superioridade em relação ao número de oócitos coletados ($11,8 \pm 6,5$ / $11,3 \pm 5,6$, respectivamente (NS)) e número de oócitos maduros coletados ($10,3 \pm 5,8$ / $10,1 \pm 5,2$, respectivamente (NS)) (nível de evidência 2b).

Por outro lado, em sua coorte retrospectiva, Long et al. (2021) compararam MPA com acetato de cetrorelax, mostrando que o regime PPOS reduziu significativamente o número de folículos com diâmetros maiores que 10 mm no dia do gatilho e, conseqüentemente, reduziu o número de oócitos coletados e oócitos MII em comparação com o protocolo controle (folículos: $11,7 \pm 0,3$ vs $11,0 \pm 0,2$, ($p < 0,05$); oócitos coletados: $10,6 \pm 0,3$ vs $9,1 \pm 0,2$, ($p < 0,001$); oócitos MII: $8,7 \pm 0,2$ vs $7,5 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) (nível de evidência 2b).

Um único estudo encontrou um valor de p significativo ao comparar as taxas de fertilização. Wang et al. (2023) conduziram uma coorte retrospectiva comparando DYG/triptorrelina acetato/acetato de ganirelix. As taxas de fertilização encontradas entre os protocolos foram 76,74%/68,37%/72,28%, respectivamente ($p = 0,000$) (nível de evidência 2b).

Em relação à taxa de blastocistos, três estudos que compararam PPOS com um protocolo convencional observaram superioridade neste desfecho ao usar o protocolo convencional. Chai et al. (2022) compararam o PPOS com o protocolo convencional de análogo de GnRH e encontraram um valor de 14,3%/18,3%, respectivamente ($p = 0,01$) (nível de evidência 2b). Wang et al. (2018) compararam progesterona micronizada/triptorrelina e observaram uma taxa de blastocistos de 7,9%/14,8%, respectivamente ($p < 0,001$) (nível de evidência 2b). Por outro lado, Chen et al. (2022) compararam MPA/acetato de ganirelix e encontraram 28,4%/13,6%, respectivamente ($p < 0,001$) (nível de evidência 2b). Guo et al. (2019) compararam MPA/progesterona micronizada e observaram 32,9%/49,4%, respectivamente ($p < 0,001$) (nível de evidência 2b).

Em termos gerais, não houve superioridade estatística ao comparar as taxas de gravidez química e clínica entre os protocolos estudados. Em um RCT, Giles et al. (2021) compararam dois protocolos usando MPA ou Acetato de ganirelix. Em relação à gravidez química, foi observada uma taxa de 72,5% e 66,0%, respectivamente, com valor de p NS. No mesmo estudo, para a gravidez clínica, foi encontrada uma taxa de 64,5% e 57,8%, respectivamente, com valor de p NS (nível de evidência 1b). Nie et al. (2024) conduziram um estudo com 18.593 pacientes, comparando os desfechos com base na faixa etária das mulheres incluídas no estudo. O protocolo PPOS foi aplicado com o uso de DYG, MPA ou progesterona micronizada. Os grupos foram divididos em mulheres com < 30 anos, 30-34 anos, 35-39 anos, 40-44 anos e ≥ 45 anos. Neste estudo, foram observadas taxas de gravidez química de 61,45%, 57,38%, 52,66%, 35,84% e 11,94%, respectivamente, com $p < 0,001$ (nível de evidência 2b).

Dezenove estudos analisaram a taxa de aborto como um desfecho. Apenas um deles observou superioridade ao comparar os grupos estudados. No estudo de Yu et al. (2019), no grupo MPA, foi encontrada uma taxa de aborto de 18,2%, enquanto no grupo Citrato de Clomifeno (CC) a taxa foi de 100,0%, $p < 0,000$ (nível de evidência 2b). Vaiarelli et al. (2024) compararam NETA com acetato de cetrorelax ou acetato de ganirelix. No primeiro grupo, a taxa de aborto foi de 8,0%, enquanto no segundo grupo foi de 10,6%, com valor de p NS (nível de evidência 3b).

Tu et al. (2022) produziram uma coorte retrospectiva com o protocolo PPOS (MPA ou DYG) e protocolo de estimulação leve (CC ou letrozol). O primeiro grupo teve uma taxa de nascidos vivos de 16,9%, enquanto o segundo teve uma taxa de 15,3%, com valor de p NS. No ensaio controlado prospectivo de Iwami et al., DYG foi comparado com acetato de ganirelix. O primeiro apresentou uma taxa de aborto de 40,0%, enquanto o segundo apresentou uma taxa de 38,1%, com valor de p NS (nível de evidência 2b). O estudo retrospectivo de Yu et al. (2019) comparou MPA com CC. No primeiro grupo, a taxa de nascidos vivos foi de 22,5%, enquanto no segundo grupo foi observada uma taxa de nascidos vivos de 0,0% (nível de evidência 2b).

2.3 DISCUSSÃO

O PPOS foi inicialmente proposto por Kuang et al. em 2015, com o objetivo de comparar os desfechos de gravidez em mulheres submetidas a FIV/ICSI com transferência de embriões congelados para evitar picos prematuros de hormônio luteinizante, e, desde então, muitos estudos foram realizados para avaliar a comparação entre PPOS e protocolos convencionais (qualquer protocolo COS com GnRH). Em nossa pesquisa, a principal progesterona utilizada foi a medroxiprogesterona (MPA), sendo outras apresentações observadas a didrogesterona (DYG), progesterona micronizada, acetato de noretisterona (NETA) e acetato de clormadinona (CMA).

2.3.1 Duração da estimulação ovariana e contagem de folículos antrais

Embora alguns estudos tenham mostrado uma maior duração da estimulação ovariana no grupo PPOS, como Tu et al. (2022) (nível de evidência 2b) e Wang et al. (2023) (nível de evidência 2b), que destacaram que, embora os progestagênios fossem eficazes na prevenção da ovulação prematura em ciclos de PGT-A, a supressão dos níveis de LH no dia do gatilho de hCG foi mais fraca no grupo PPOS em comparação com os grupos com agonista e antagonista de GnRH, sugerindo que, embora o PPOS possa servir como uma alternativa viável aos análogos de GnRH para prevenir picos prematuros de LH durante a estimulação ovariana, seu efeito supressor sobre o LH pode não ser tão forte quanto os agonistas/antagonistas de GnRH. A maioria dos estudos revisados não mostrou diferenças consistentes na duração da estimulação ovariana entre os protocolos de análogo de GnRH e o PPOS. No RCT realizado por Xi et al. (2020) (nível de evidência 1b), a duração da estimulação ovariana foi comparável entre os grupos que usavam PPOS com acetato de medroxiprogesterona (MPA) e os que usavam microesferas de acetato de leuprorrelina. A contagem de folículos antrais (AFC) também permaneceu semelhante entre os vários protocolos, sugerindo que o PPOS pode suprimir efetivamente o pico de LH sem afetar a duração da estimulação ovariana ou a AFC. Este é um achado significativo, pois a duração da estimulação afeta a adesão e o conforto do paciente, especialmente quando estão envolvidos medicamentos orais. Portanto, o PPOS oferece uma opção amigável para o paciente sem efeito prejudicial no tempo de estimulação ou na contagem de folículos antrais.

2.3.2 Oócitos coletados e oócitos maduros coletados

Ao comparar o número de oócitos coletados e oócitos maduros coletados, a maioria dos estudos não encontrou diferenças significativas entre o PPOS e os protocolos convencionais com análogos de GnRH. Por exemplo, Xi et al. relataram resultados semelhantes entre MPA e acetato de acetato de leuprorrelina em termos de oócitos coletados e maduros (nível de evidência 1b), assim como Guo et al. (2019) e Chen et al. (2022), que não encontraram diferença significativa no número de oócitos coletados ou maduros entre os protocolos PPOS e os de análogo de GnRH (nível de evidência 2b). No entanto, alguns estudos demonstraram uma vantagem estatística para os antagonistas de GnRH. Long et al. (2021) observaram um maior número de oócitos coletados e maduros no grupo com análogos de GnRH em comparação com o protocolo PPOS, sugerindo que o uso de certos progestagênios, como a MPA, pode reduzir a resposta ovariana em algumas populações de pacientes (nível de evidência 2b). Essa variabilidade pode refletir diferenças nas características dos pacientes ou nos progestagênios específicos utilizados. Da mesma forma, Wen et al. (2018) relataram uma redução significativa no número de oócitos coletados e maduros no grupo PPOS em comparação com o protocolo de antagonista de GnRH (MPA 10 mg vs. triptorrelina). Este estudo destacou que o uso de MPA no protocolo PPOS foi associado a menos oócitos maduros, sugerindo que a escolha do

progestagênio pode impactar a maturação dos oócitos (nível de evidência 1b). Outro estudo de Shibasaki et al. (2023) comparou PPOS usando CMA com antagonistas de GnRH e encontrou uma redução significativa nos oócitos maduros (MII) no grupo PPOS (nível de evidência 2b).

2.3.3 Taxa de fertilização, taxa de blastocisto e taxa de implantação

As taxas de fertilização, blastocisto e implantação são extremamente importantes quando consideramos a eficácia de um método de estimulação, sendo consideradas importantes marcadores de viabilidade e qualidade embrionária. Ao analisar as taxas de fertilização de perto, Wang et al. (2023) relataram uma diferença significativa entre os protocolos DYG, acetato de triptorelina e acetato de ganirelix, com DYG apresentando a maior taxa (nível de evidência 2b). Os demais estudos não mostraram resultados significativos. De acordo com os resultados agrupados do estudo, em termos de taxas de blastocistos, foram encontrados resultados menos consistentes. A maioria dos estudos não mostrou diferença significativa; entretanto, entre os que apresentaram resultados, eles não foram consistentes. Pai et al. (2023), Chai et al. (2022) e Wang et al. (2018) mostraram que a taxa de blastocistos no protocolo convencional foi superior (nível de evidência 2b), embora Chen et al. (2022) tenha observado benefício no uso do PPOS (MPA) em comparação com o protocolo de antagonista de GnRH (nível de evidência 2b). Além disso, Guo et al. (2019) foi capaz de comparar dois métodos de PPOS e mostrou que a taxa de blastulação no grupo de progesterona micronizada foi significativamente maior do que no grupo de MPA (nível de evidência 2b).

Quanto às taxas de implantação, intimamente ligadas à qualidade do blastocisto, Nie et al. (2024) demonstraram tendências semelhantes e mostraram uma taxa decrescente significativa com a idade (nível de evidência 2b). Shen et al. (2020) evidenciaram aumento da taxa de implantação no protocolo PPOS, com um período relativamente mais longo para atingir altas taxas de oócitos maduros (nível de evidência 2b). No entanto, as taxas de implantação não foram significativamente diferentes entre os protocolos na maioria dos estudos, indicando que, apesar das diferenças nos desfechos intermediários, o sucesso final da implantação pode ser comparável.

2.3.4 Taxas de gravidez química e clínica

As taxas de gravidez química e clínica são essenciais para avaliar o sucesso do tratamento de indivíduos inférteis. Nos estudos revisados, não foi encontrada uma superioridade estatística consistente entre os protocolos PPOS e convencionais nesses desfechos. Giles et al. (2021) não encontraram diferença significativa nas taxas de gravidez química ou clínica entre os protocolos de MPA e Acetato de ganirelix (nível de evidência 1b).

De maneira semelhante, Nie et al. (2024), em um estudo de coorte amplo, relataram que não houve superioridade geral de um protocolo sobre o outro. No entanto, a análise indicou um declínio notável nas taxas de gravidez química com o aumento da idade materna, destacando a necessidade de abordagens personalizadas com base nos perfis individuais dos pacientes (nível de evidência 2b). Esses achados sugerem que, embora a escolha do protocolo possa influenciar outros desfechos intermediários, as taxas de gravidez finais permanecem relativamente inalteradas pelo tipo de protocolo.

2.3.5. Taxa de nascidos vivos, taxa de anomalias congênitas e taxa de abortos

As taxas de nascidos vivos e de abortos são as medidas finais de sucesso no tratamento de infertilidade. A maioria dos estudos não encontrou diferença significativa entre esses desfechos. A coorte retrospectiva de Tu et al. (2022) comparou o protocolo PPOS (MPA ou DYG) com o protocolo de estimulação leve (CC ou letrozol) e não encontrou diferença

significativa nas taxas de nascidos vivos entre eles (nível de evidência 2b). Yu et al. (2019), no entanto, observaram uma diferença marcante nas taxas de nascidos vivos entre MPA e CC, com o primeiro apresentando uma taxa de nascidos vivos de 22,5% em comparação a 0,0% no grupo CC, sugerindo uma superioridade no método PPOS (nível de evidência 2b). No estudo de Giles et al. (2021), não foi encontrado aumento nos desfechos neonatais adversos ou nas malformações congênitas com o uso do método PPOS (nível de evidência 2b).

As taxas de aborto foram relatadas em 19 estudos, mas apenas Yu et al. (2019) encontraram uma diferença estatisticamente significativa, com o grupo MPA apresentando uma taxa de aborto menor em comparação ao grupo CC (nível de evidência 2b). Esses achados sugerem que, embora os protocolos PPOS não superem consistentemente os protocolos convencionais, certas combinações de progestagênios podem oferecer vantagens em termos de taxas de nascidos vivos e de aborto.

3 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática avaliou a segurança e a eficácia do bloqueio do pico de LH com progestagênios (PPOS) em comparação aos protocolos convencionais de análogos de GnRH, em ciclos de FIV/ICSI. Os estudos revisados demonstraram semelhança estatística entre os protocolos PPOS e de análogos de GnRH quanto aos desfechos reprodutivos principais, como número de oócitos recuperados, taxas de fertilização, gravidez clínica e nascidos vivos. Alguns estudos sugerem possíveis benefícios de protocolos PPOS, como menores taxas de aborto e maior número de oócitos maduros em populações específicas de pacientes, tais como mulheres com mais de 40 anos ou pacientes com baixa reserva ovariana. Esses achados destacam que, embora o PPOS possa ser uma alternativa segura, eficaz, de baixo custo e confortável aos protocolos convencionais, mais pesquisas, especialmente estudos bem desenhados, são necessárias para otimizar as estratégias de PPOS e personalizar abordagens com base nos perfis individuais das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Infertility prevalence estimates, 1990–2021.** Geneva: World Health Organization; 2023.
2. CHOE, J.; SHANKS, A. L. **In Vitro Fertilization. StatPearls.** Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
3. ATA, B. et al. **Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses.** Human Reproduction Update, 2020.
4. HUANG, C. Y. et al. **Validating the Use of Corifollitropin Alfa in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol on Normal and High Responders by Comparing with Conventional Antagonist Protocol: A Retrospective Study.** Life, v. 10, n. 6, p. 90–0, 21 jun. 2020.
5. WANG, L. et al. **Analysis of euploidy rates in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles with progestin-primed versus GnRH agonist/antagonist protocol.** European Journal of Medical Research [Internet]. 2023 Jan 16; 28(1).
6. KUANG, Y. et al. **Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization.** Fertility and Sterility, v. 104, n. 1, p. 62–70.e3, 2015.
7. PAGE, M. J. et al. **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** BMJ, v. 372, p. n71, 2021.
8. GUO, Y. et al. **Different progestin-primed ovarian stimulation protocols in infertile women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an analysis of 1188 cycles.** Archives of Gynecology and Obstetrics, v. 299, n. 4, p. 1201–12, 9 mar. 2019.
9. WEN, X. et al. **Lipidomic Components Alterations of Human Follicular Fluid Reveal the Relevance of Improving Clinical Outcomes in Women Using Progestin-Primed Ovarian Stimulation Compared to Short-Term Protocol.** Medical Science Monitor, v. 24, p. 3357–65, 21 mai. 2018.
10. LIU, Y. et al. **Progestin-primed ovarian stimulation with or without clomiphene citrate supplementation in normal ovulatory women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A prospective randomized controlled trial.** Clinical Endocrinology, v. 88, n. 3, p. 442–52, 1 mar. 2018.
11. XI, Q. et al. **Comparison Between PPOS and GnRHa-Long Protocol in Clinical Outcome with the First IVF/ICSI Cycle: A Randomized Clinical Trial.** Clinical Epidemiology, v. 12, p. 261–72, mar. 2020.
12. LONG, H. et al. **Progesterone affects clinic oocyte yields by coordinating with follicle stimulating hormone via PI3K/AKT and MAPK pathways.** Journal of Advanced Research, v. 33, p. 189–99, 1 nov. 2021.

13. CHAI, W. et al. **Comparable Pregnancy Loss and Neonatal Birthweights in Frozen Embryo Transfer Cycles Using Vitrified Embryos from Progesterin-Primed Ovarian Stimulation and GnRH Analogue Protocols: A Retrospective Cohort Study.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 20, p. 6151–1, 19 out. 2022.
14. WANG, N. et al. **Comparison of neonatal outcomes and live-birth defects after progesterin-primed ovarian stimulation versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization.** *Medicine*, v. 97, n. 34, e11906, ago. 2018.
15. CHEN, H. et al. **Comparison of the cumulative live birth rates after 1 in vitro fertilization cycle in women using gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol vs. progesterin-primed ovarian stimulation: a propensity score-matched study.** *Fertility and Sterility*, v. 118, n. 4, p. 701–12, 1 out. 2022.
16. GILÉS, J. et al. **Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial.** *Fertility and Sterility*, v. 116, n. 2, p. 404–12, 1 ago. 2021.
17. NIE, Y. et al. **The cumulative live birth rates of 18,593 women with progesterin-primed ovarian stimulation-related protocols and frozen-thawed transfer cycles.** *Human Reproduction Open*, v. 2023, p. 1–14, 21 dez. 2023.
18. YU, C. M. et al. **Progesterin-primed ovarian stimulation improves the outcomes of IVF/ICSI cycles in infertile women with diminished ovarian reserve.** *Journal of the Chinese Medical Association*, v. 82, n. 11, p. 845–8, nov. 2019.
19. VAIARELLI, A. et al. **Oocyte competence is comparable between progesterin primed ovarian stimulation with Norethisterone acetate (NETA-PPOS) and GnRH-antagonist protocols: A matched case-control study in PGT-A cycles.** *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2024 May 10]; 294(38171151):4–10.
20. TU, X. et al. **Progesterin-Primed Ovarian Stimulation Versus Mild Stimulation Protocol in Advanced Age Women With Diminished Ovarian Reserve Undergoing Their First In Vitro Fertilization Cycle: A Retrospective Cohort Study.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 24 jan. 2022.
21. SHIBASAKI, S. et al. **Chlormadinone acetate in progesterin-primed ovarian stimulation does not negatively affect clinical results.** *Reproductive Medicine and Biology*, v. 22, n. 1, 1 jan. 2023.
22. PAI, A. H. Y. et al. **Progesterin Primed Ovarian Stimulation (PPOS) protocol yields lower euploidy rate in older patients undergoing IVF.** *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 21, n. 1, 8 ago. 2023.
23. SHEN, X. et al. **Effect of Switching from a Progesterin-Primed Ovarian Stimulation Protocol to a Modified Ultra-Long Protocol Among Women Who Had 1 Progesterin-Primed Ovarian Stimulation (PPOS) Failure Verses Those Who Had 2 PPOS Failures.** *Medical Science Monitor*, v. 26, 17 jan. 2020.
24. KHURANA, R. K. et al. **Comparing Progesterone Primed Ovarian Stimulation (PPOS) to GnRH Antagonist Protocol in Oocyte Donation Cycles.** *Journal of Human Reproductive Sciences* [Internet]. 2022;15(3):278–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36341015/>

25. VIDAL, M. D. M. et al. **Ovarian response and embryo ploidy following oral micronized progesterone-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol.** A prospective study with repeated ovarian stimulation cycles. *Human Reproduction*, v. 39, n. 5, p. 1098–104, 18 mar. 2024.
26. DONG, J. et al. **The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation:** a randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 124, n. 7, p. 1048–55, 22 mai. 2017.
27. DURDAĞ, G. D. et al. **The efficacy of dydrogesterone use to suppress premature luteinizing hormone surge on cycle outcomes in controlled ovarian stimulation.** *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, v. 22, n. 4, p. 293–9, 30 dez. 2020.
28. HUANG, C. Y. et al. **An extremely patient-friendly and efficient stimulation protocol for assisted reproductive technology in normal and high responders.** *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E* [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2023 Sep 4]; 16:18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836459/>
29. HUANG, T. C. et al. **A novel GnRH-antagonist protocol by switching to medroxyprogesterone acetate for preventing premature luteinizing hormone surges in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization:** A randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*, v. 103, n. 6, p. 1643–50.e1, 1 jun. 2015.
30. LA MARCA, A. et al. **Comparison of euploidy rates of blastocysts in women treated with progestins or GnRH antagonist to prevent the luteinizing hormone surge during ovarian stimulation.** *Human Reproduction*, v. 35, n. 6, p. 1325–1331, 12 maio 2020.
31. HUANG, J. et al. **A Higher Estradiol Rise After Dual Trigger in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Is Associated With a Lower Oocyte and Mature Oocyte Yield in Normal Responders.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, 9 out. 2019.
32. SHEN, X. et al. **Optimal Ovulation Trigger–Oocyte Pickup Interval in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol: A Retrospective Study Using Propensity Score Matching.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, 15 out. 2019.
33. DU, M.; ZHANG, J.; REN, B.; GUAN, Y. **Comparison of the neonatal outcomes of progestin-primed ovarian stimulation and flexible GnRH antagonist protocols: a propensity score–matched cohort study.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 16 jun. 2023.
34. LI, X. et al. **Granulosa cells apoptosis and follicular fluid hormones:** comparison of progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocols. *Gynecological Endocrinology*, v. 37, n. 7, p. 609–613, 23 out. 2020.
35. IWAMI, N. et al. **New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology.** *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 298, n. 3, p. 663–671, 1 ago. 2018.
36. YU, S. et al. **New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF:** a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, v. 33, n. 2, p. 229–237, 1 fev. 2018.
37. ZHOU, R. et al. **Comparison of cumulative live birth rates between progestin-primed ovarian stimulation protocol and gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in different populations.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 18 abr. 2023.

38. YILDIZ, Ş. et al. **Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology.** *Fertility and Sterility*, v. 112, n. 4, p. 677–683, 1 out. 2019.
39. KALAFAT, E. et al. **The Comparison of Fixed and Flexible Progestin Primed Ovarian Stimulation on Mature Oocyte Yield in Women at Risk of Premature Ovarian Insufficiency.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 3 fev. 2022.
40. LIN, Y. et al. **Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate Supplementation May Be More Feasible for Young Women with Diminished Ovarian Reserve Compared with Standard Progestin-Primed Ovarian Stimulation: A Retrospective Study.** *Drug Design, Development and Therapy*, v. 15, p. 5087–5097, dez. 2021.
41. PENG, Q. et al. **Progestin-primed ovarian stimulation vs mild stimulation in women with advanced age above 40: a retrospective cohort study.** *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 17, n. 1, 9 nov. 2019.
42. KALAFAT, E. et al. **Outcomes of a GnRH Agonist Trigger Following a GnRH Antagonist or Flexible Progestin-Primed Ovarian Stimulation Cycle.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 19 mai. 2022.
43. CAETANO, J. P. J. et al. **Progestin-Primed Ovarian Stimulation is a non-inferior alternative to the GnRH Antagonist Protocol in patients undergoing assisted reproductive techniques: a retrospective study.** *JBRA Assisted Reproduction*, v. 26, n. 1, 1 jan. 2022.
44. TURKGELDI, E. et al. **Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve.** *Human Fertility*, p. 1–7, 16 jul. 2020.
45. HUANG, J. et al. **Anti-müllerian Hormone for the Prediction of Ovarian Response in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for IVF.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, 28 mai. 2019.
46. XU, S. et al. **Comparison the effects of progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol and GnRH-a long protocol in patients with normal ovarian reserve function.** *Gynecological Endocrinology*, v. 39, n. 1, 26 mai. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37236243/>>. Acesso em: [data de acesso].

ANEXOS

Tabela 1 – Resumo dos dados encontrados na pesquisa.

Author, year, country	Type of study	Level of evidence	Participants	N	Protocol	Duration of stimulation (days)	Antral follicle count (AFC)	Oocytes retrieved (n)	MII oocytes retrieved (n)	Fertilization rate (%)	Blastocysts rate (%)	Implantation rate (%)	Biochemical pregnancy rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Miscarriage rate (%)	Live birth rate (%)	Congenital anomalies (%)
1 Huang, J. et al, 2018, China	Retrospective cohort study	2b	21-45 years old, normal ovarian response, no female conditions affecting fertility	2.888	MPA (10mg) → magnitude of E2 increase <10.0% / 10.0-19.9% / 20.0-29.9% / 30.0-39.9% / ≥40.0%	8.9±1.3 / 8.9±1.4 / 8.7±1.2 / 8.8±1.3 / 8.7±1.4 (p=0.007)	9.6±2.2 / 10.4±4.7 / 10.5±4.7 / 11.1±4.9 / 12.1±6.0 (p<0.001)	8.4±3.5 / 8.6±3.5 / 7.3±3.2 / 7.1±3.3 / 7.4±3.5 / 7.3±3.0 / 8.3±3.3 (NS)	7.0±3.0 (NS)	78.7±21.6 / 77.6±23.7 / 79.2±23.1 / 77.2±22.7 / 77.9±23.0 (NS)	-	-	-	-	-	-	-
2 Huang, T. et al, 2020, Taiwan	Retrospective cohort study	2b	< 38 years old	401	Cetrorelix (0.25mg) / Cetrorelix (0.25mg) → switch to MPA (10mg)	10.5±1.2 / 10.6±1.1 (NS)	-	18.9±5.9 / 17.0±6.4 (NS)	-	79.4±15.2 / 80.7±17.3 (NS)	-	31.9 / 33.8 (NS)	-	56.6 / 59.2 (NS)	-	49.8 / 50.5 (NS)	-
3 Huang, C. et al, 2018, Taiwan	Retrospective cohort study	4	≤ 40 years old, normal ovarian response, no female conditions affecting fertility	45	MPA (5mg)	9.4±1.4	19.5±11.7	13.7±7.8	-	79.0±17.61	-	-	-	-	-	-	-
4 Wang, L. et al, 2023, China	Retrospective cohort study	2b	≥ 38 years old, recurrent miscarriage, repeated implantation failure	608	DYG (20mg) / Triptorelin acetate (1.25mg or 1.88mg) / Ganirelix (0.25mg)	8(7-9) / 11.5(10-13) / 9(8-9) (p = 0.000)	436(29) / 144(10) / 119(11(6-17) (NS)	7(4-12) / 12(7-15) / 8(5-13) (p = 0.000)	6(3-10) / 9(6-12) / 6(4-11) (p = 0.000)	76.7±1.68 / 72.28 (p = 0.000)	43.63 / 45.59 / 44.49 (NS)	51.72 / 57.95 / 55.15 (NS)	70.69 / 69.23 / 69.77 (NS)	51.72 / 57.95 / 55.15 (NS)	7.29 / 9.43 / 12.66 (NS)	43.1 / 45.45 / 39.23 (NS)	-
5 Huang, J. et al, 2018, China	Retrospective cohort study	2b	Regular cycle regardless of age	264	MPA (4 or 10mg)	9 (8-10)	9 (7-13)	9.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-10.0)	-	-	33.8	55.0	49.4	45.516	-	-
6 Shibasaki, S. et al, 2023, Japan	Retrospective cohort study	2b	< 40 years old, normal responders	788	CMA (2mg) / Relugolix (40 mg)	9 (8-10) / 9 (8-10) (NS)	2.4 (1.5-3.3) / 2.5 (1.7-3.5) (NS)	9.0 (5.0-12.0) / 9.0 (7.0-13.0) (NS)	-	NF = 71.2 / 72.4 (NS) / CSI = 80.1 / 81.7 (NS)	63.5 / 66.1 (NS)	-	-	50.0 / 59.1 (NS)	12.5 / 18.8 (NS)	22.5 / 30.6 (NS)	0.0 / 0.9 (NS)
7 Chai, W. et al, 2022, China	Retrospective cohort study	2b	< 44 years old, normal ovarian reserve	5.744	MPA (10mg) or DYG (20mg) or Micronized Progesterone (0.2g) / Conventional treatment analogue protocol	-	-	-	-	-	14.3 / 18.3 (p = 0.01)	-	-	-	19.2 / 18.4 (NS)	80.8 / 81.6 (NS)	2.6 / 1.9 (NS)
8 Khurana, R. et al, 2022, India	Prospective cohort study	2b	18-35 years old, normal appearing ovaries, AFC > 10	130	MPA (10mg) / Cetrorelix (0.25mg)	9.96±1.17 / 9.97±0.95 (NS)	19.64±4.97 / 17.86±5.32 (NS)	13.11±4.66 / 15.00±6.47 (NS)	10.25±3.23 / 10.14±4.04 (NS)	-	-	-	-	-	-	-	-
9 Xi, Q. et al, 2020, China	Randomized controlled trial	1b	≤ 42 years old, > 5 AFC, FSH < 10 U/L	257	MPA (4mg) / Leuprorelin Acetate Microspheres (3.75mg)	9.1±1.3 / 11.9±2.3 (p = 0.00)	12.3 ± 4.6 / 11.7 ± 5.0 (NS)	11.6±6.5 / 11.3±5.6 (NS)	10.3±5.8 / 10.1±5.2 (NS)	77.3 / 79.8 (NS)	-	38.0 / 39.2 (NS)	59.1 / 62.0 (NS)	56.5 / 57.0 (NS)	4.6 / 8.7 (NS)	-	-

NS = not significant; MPA = medroxyprogesterone; E2 = estradiol; LH = luteinizing hormone; VF/CSI = in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; FSH = follicle-stimulating hormone; AFC = antral follicle count; BMI = body mass index; DYG = dydrogesterone; CMA = Chormadronne acetate; AMH = anti-mullerian hormone; FET = frozen embryo transfer; PCOS = polycystic ovary syndrome; COH = controlled ovarian stimulation; DOR = diminished ovarian response; CC = clomiphene citrate; CPDS = CC-paired ovarian stimulation.

Author, year, country	Type of study	Level of evidence	Participants	N	Protocol	Duration of stimulation (days)	Antral follicle count (AFC)	Oocytes retrieved (n)	MI oocytes retrieved (n)	Fertilization rate (%)	Blastocysts rate (%)	Implantation rate (%)	Biochemical pregnancy rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Miscarriage rate (%)	Live birth rate (%)	Congenital anomalies (%)	
10	Yildiz S. et al. 2019, Cyprus	Retrospective cohort study	2b	Donors age 20-35 years old	87 (donors) / 191 (recipients)	MPA (10mg) / Cetorelix (0.25mg)	11 (10-11) / 11 (10-11) (NS)	40 (30-50) / 45 (35-50) (NS)	-	24 (17-34) / 21 (15-29) (p < 0.01)	-	42 (30-55) / 45 (30-60) (NS)	44 / 42 (NS)	77.9 / 77.1 (NS)	63.9 / 62.9 (NS)	-	50.0 / 48.6 (NS)	-
11	Zhou, R. et al. 2023, China	Retrospective cohort study	2b	≤ 40 years old, PGT cycles	498	MPA (10mg) / Ganirelix (0.25 mg)	9.63 ± 1.37 / 9.99 ± 1.35 (p = 0.006)	12.20±4.69 / 12.70±4.95 (NS)	15.67 ± 7.00 / 16.35 ± 7.61 (NS)	12.73 ± 6.15 / 13.03 ± 6.26 (NS)	-	46.2 / 47.5 (NS)	-	-	-	-	28.4 / 40.7 (p=0.004)	-
12	La Marca A. et al. 2020, Italy	Prospective case-control study	3b	No exclusion criteria	196	MPA (10mg) / Ganirelix (0.25mg)	11.8 (11-12.5) / 11 (10.5-11.5) (-)	11.9 (9-25.5) / 13.4 (9-23) (-)	-	9.5 (5.8-13) / 9.5 (5.5-12.3) (-)	-	-	-	-	-	-	-	-
13	Wang, N. et al. 2016, China	Retrospective cohort study	2b	Reported maternal diseases were excluded	1,589	Microinized Progesterone (100mg) / Triptorelin acetate (0.1 mg)	-	-	-	-	7.9 / 14.8 (P<0.001)	-	8.9 / 7.5 (NS)	78.8 / 81.0 (NS)	-	75.6 / 76.3 (NS)	1.52 / 1.63 (NS)	
14	Chen, H. et al. 2022, China	Retrospective cohort study	2b	20-50 years old	6,520	MPA (10mg) / Ganirelix (0.25 mg)	-	12 (6-20) / 13 (8-20)	-	-	28.4 / 13.6 (p < 0.001)	28.9 / 29.7 (NS)	44.1 / 45.2 (NS)	36.8 / 37.2 (NS)	18.1 / 17.3 (NS)	30.2 / 30.8 (NS)	-	
15	Du, M. et al. 2023, China	Retrospective cohort study	2b	20-42 years old	4,023	MPA (6mg) / GnRH antagonist (0.25mg)	9.5±1.6 / 9.7±1.9 (NS)	10.7±4.2 / 10.2±4.5 (NS)	8.4 ± 4.3 / 8.3 ± 4.7 (NS)	-	-	52.3 / 54.9 (-)	-	-	-	-	-	0.09 / 0.06 (NS)
16	Xu, S. et al. 2023, China	Retrospective cohort study	2b	Healthy women, normal ovarian function	2,013	MPA (10mg) / Triptorelin acetate (3.75mg)	10.05±1.48 / 11.90±1.85 (p < 0.001)	8.24±4.03 / 8.17±1.81 (NS)	8.03±2.86 / 9.47±2.64 (p=0.001)	-	88.71 / 88.95 (NS)	-	-	-	57.3 / 60.6 (NS)	8.2 / 8.8 (NS)	-	-
17	Guo, Y. et al. 2019, China	Retrospective cohort study	2b	Regular menstrual cycles over the previous 3-month period	1,188	MPA (10 mg) / Microinized Progesterone (0.2g)	8.20 ± 2.52 / 8.41 ± 2.11 (NS)	7.05 ± 5.38 / 6.88 ± 5.04 (NS)	5.13±4.58 / 5.10±4.89 (NS)	-	-	32.9% / 49.4% (p < 0.001)	21.5% / 22.6% (NS)	36.4 / 34.3 (NS)	32.5 / 31.4 (NS)	21.1 / 21.9 (NS)	-	-
18	Shen, X. et al. 2020, China	Retrospective cohort study	2b	24-42 years old, AFC > 5, FSH < 10 mIU/ml, previous PPOS failures in normoresponsive patients with poor-quality embryos	239	1 PPOS failure Continue PPOS protocol (MPA 10mg) / Switch to ultra-long protocol (Leuprolerin acetate 3.75mg)	9.6 ± 1.8 / 11.6 ± 3.1 (p < 0.01) / 9.4 ± 2.3 / 11.5 ± 2.5 (p < 0.01)	14.3 ± 4.9 / 14.6 ± 4.9 (NS) / 12.3 ± 5.8 / 11.1 ± 4.3 (NS)	12.2±6.1 / 11.1±5.8 (NS) / 9.7±6.1 / 8.4±5.0 (NS)	10.5±5.5 / 9.1±4.9 (NS) / 7.3±5.5 / 6.8±4.5 (NS)	-	37.1% / 32.3% (NS) / 20.2% (NS)	52.3% / 49.1% (NS) / 33.3% (NS)	50.8% / 47.3% (NS) / 30.1% (NS)	9.4% / 7.7% (NS) / 10.5% (NS)	-	-	-

NS = not significant; MPA = medroxyprogesterone; E2 = estradiol; LH = luteinizing hormone; W/ICSI = in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; FSH = follicle-stimulating hormone; AFC = antral follicle count; BMI = body mass index; DVG = dydrogesterone; CMA = Chlormadinone acetate; AMH = anti-müllerian hormone; FET = frozen embryo transfer; PPOS = polycystic ovary syndrome; COH = controlled ovarian stimulation; DOR = diminished ovarian response; CC = clomiphene citrate; CPOS = CC-preserved ovarian stimulation.

NS = not significant; MPA = medroxyprogesterone; E2 = oestradiol; LH = luteinising hormone; IVF/ICSI = in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; FSH = follicle-stimulating hormone; AFC = antral follicle count; BMI = body mass index; DYG = dydrogesterone; CMA = Chlormadione acetate; AMH = anti-müllerian hormone; FET = frozen embryo transfer; PPOS = polycyclic ovary syndrome; COH = controlled ovarian stimulation; DOR = diminished ovarian response; CC = clomiphene citrate; CPOS = CC-primed ovarian stimulation.

Author, year, country	Type of study	Level of evidence	Participants	N	Protocol	Duration of stimulation (days)	Antral follicle count (AFC)	Oocytes retrieved (n)	Mil oocytes retrieved (n)	Fertilization rate (%)	Blastocysts rate (%)	Implantation rate (%)	Biochemical pregnancy rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Miscarriage rate (%)	Live birth rate (%)	Congenital anomalies (%)
19 Turkgedi, E. et al, 2020, Turkey	Retrospective cohort study	2b	> 37 years old, AMH < 1.5 ng/mL, AFC < 10	81	MPA (10mg) / Cetorelix (0.25mg)	8 (6-9) / 8 (7-10) (NS)	7 (4-9) / 4 (2-7) (NS)	-	3 (2-5) / 4 (2-6) (NS)	-	-	-	-	-	-	-	-
20 Li, X. et al, 2021, China	Prospective cohort study	2b	≤ 42 years old, regular menstrual cycles over the previous 3-month period, AFC > 3, FSH ≤ 10 IU/L	63	MPA (10mg) / Cetorelix (0.25mg)	-	9.64 ± 4.31 / 10.31 ± 7.46 (NS)	5.88 ± 2.48 / 6.86 ± 3.72 (NS)	4.84 ± 2.60 / 5.78 ± 3.52 (NS)	70.75 / 70.50 (NS)	-	-	-	-	-	-	-
21 Wen X. et al, 2018, China	Randomized controlled trial	1b	≤ 35 years old, FSH 10 IU/mL, AFC ≤ 5, normal BMI, regular menstrual cycles	93	MPA (4mg) / MPA (10 mg) / Triptorelin acetate (100µg)	-	9.9 ± 2.8 / 11.8 ± 4.1 / 10.1 ± 3.3 (NS)	14.1 ± 13.8 / 14.6 ± 26.1 / 11.5 ± 9.9 (NS)	10.8 ± 0.7 / 10.9 ± 0.4 / 9.2 ± 0.9 (NS)	10.8 ± 0.7 / 10.9 ± 0.4 / 9.2 ± 0.9 (NS)	-	-	57.56 / 48 (NS)	50 / 50 / 42 (NS)	-	-	-
22 Giles, J. et al, 2021, Spain	Randomized controlled trial	1b	18-35 years old, normal ovarian reserve, regular menstrual cycles	318	MPA (10mg) / Ganirelix (0.25mg)	10.0 ± 1.5 / 10.1 ± 1.3 (NS)	26.9 ± 8.1 / 26.3 ± 6.4 (NS)	21.4 ± 11.7 / 21.2 ± 9.2 (NS)	16.7 ± 9.9 / 16.9 ± 7.7 (NS)	81.1 / 82.7 (NS)	-	68.1 / 62.0 (NS)	72.5 / 66.0 (NS)	64.5 / 57.8 (NS)	9.2 / 9.3 (NS)	55.1 / 48.5 (NS)	-
23 Yu, S. et al, 2018, China	Randomized controlled trial	1b	< 36 years old, normal ovarian reserve	520	MPA (10mg) / DYG (20mg)	8.7 ± 1.1 / 8.5 ± 1.1 (NS)	-	11.1 ± 5.8 / 10.8 ± 6.3 (NS)	9.7 ± 5.5 / 9.4 ± 5.5 (NS)	72.0 ± 24.4 / 75.1 ± 22.0 (NS)	-	45.9 / 40.0 (NS)	65.1 / 62.7 (NS)	62.3 / 57.6 (NS)	9.8 / 6.4 (NS)	-	-
24 Iwami, N. et al, 2018, Japan	Randomized controlled trial	2b	< 41 years old, AMH > 1.0 ng/mL	251	DYG (20mg) / Ganirelix (0.25mg)	14.74 ± 1.99 / 14.11 ± 1.73 (p=0.0076)	9.50 ± 5.24 / 9.54 ± 5.59 (NS)	-	8.53 ± 5.39 / 8.71 ± 4.27 (NS)	IVF: 61.5 / 68.1 (NS) / CSI: 77.8 / 81.8 (NS)	-	-	19.0 / 13.9 (NS)	52.8 / 49.5 (NS)	24.3 / 23.0 (NS)	40.0 / 38.1 (NS)	-
25 Valarelli, A. et al, 2024, Italy	Retrospective matched case-control study	3b	35-42 years old	267	Norethisterone acetate (NETA) (10mg) / Cetorelix or Ganirelix (0.25mg)	11.1 ± 1.9 / 11.2 ± 1.9 (NS)	9.1 ± 6.5 / 8.6 ± 5.9	-	6.8 ± 5.6 / 6.2 ± 4.1 (NS)	71.3 ± 27.1 / 68.9 ± 24.7 (NS)	38.4 ± 27.6 / 32.7 ± 22.5 (NS)	-	47.5 / 52.3 (NS)	-	8.0 / 10.6 (NS)	37.7 / 39.3 (NS)	-
26 Shen, X. et al, 2019, China	Retrospective cohort study	2b	< 40 years old, first IVF/ICSI cycle using PPOS, basal FSH < 10 mIU/mL, AFC > 5	7,258	MPA (10mg) → 3 groups equally divided by OPU interval: group 1: 35.6 ≤ time < 36.4 / group 2: 36.4 ≤ time < 37.1 / group 3: 37.1 ≤ time ≤ 37.8	9.07 ± 1.23 / 9.02 ± 1.25 / 9.13 ± 1.45 (NS)	13.13 ± 5.26 / 12.8 ± 4.63 / 13.04 ± 4.80 (NS)	12.02 ± 6.61 / 12.06 ± 6.83 / 11.76 ± 6.58 (NS)	9.80 ± 5.80 / 10.06 ± 5.87 / 8.86 ± 5.68 (NS)	-	-	29.61% / 34.17% / 34.37% (p=0.003)	-	-	-	39.57% / 43.56% / 42.06% (NS)	-
27 Kalliat, E. et al, 2022, Turkey	Retrospective cohort study	2b	Decreased ovarian reserve, human chorionic gonadotropin (hCG) trigger	224	MPA (10mg) / Cetorelix (250mg)	9.0 (8.0 - 9.0) / 10.0 (8.0 - 10.0) (p < 0.001)	11.0 (8.0 - 16.0) / 25.0 (18.0 - 30.0) / 20.0 (14.0 - 27.0) (NS)	25.0 (18.0 - 30.0) / 19.0 (14.0 - 23.0) / 14.0 (10.0 - 18.0) (p < 0.001)	19.0 (14.0 - 23.0) / 14.0 (10.0 - 18.0) (NS)	75 (60.3-80.0) / 53.8 (35.0 - 77.3) / 53.8 (36.0 - 66.8) (NS)	-	-	-	-	-	62.1% / 56.0% (NS) / cumulative ongoing pregnancy or livebirth	-

NS = not significant; MPA = medroxyprogesterone; E2 = estradiol; LH = luteinizing hormone; IVF/ICSI = in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; FSH = follicle-stimulating hormone; AFC = antral follicle count; BMI = body mass index; DYG = dydrogesterone; CMA = Chlormadinone acetate; AMH = anti-müllerian hormone; FEI = frozen embryo transfer; PCOS = polycystic ovary syndrome; COH = controlled ovarian stimulation; DOR = diminished ovarian response; CC = clomiphene citrate; CPOS = CC-primed ovarian stimulation.

Author, year, country	Type of study	Level of evidence	Participants	N	Protocol	Duration of stimulation (days)	Antral follicle count (AFC)	Oocytes retrieved (n)	MII oocytes retrieved (n)	Fertilization rate (%)	Blastocysts rate (%)	Implantation rate (%)	Biochemical pregnancy rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Miscarriage rate (%)	Live birth rate (%)	Congenital anomalies (%)
Vidal, M. et al., 2024, Spain	Prospective cohort study	2b	38-40 years old, low ovarian reserve were excluded	44	Microtoned Progesterone (200mg) / Ganirelix (0.25mg)	9.36 (1.51) / 9.8 (1.47) (NS)	-	-	9.09 (6.12) / 7.34 (4.15) (p=0.011)	-	2.91 (2.11) / 2.84 (2.12) (NS)	-	-	-	-	-	-
Long, H. et al., 2021, China	Retrospective cohort study	2b	25-38 years old, BMI 16-26 kg/m ² , AFC > 3 on menstrual cycle day 3; basal FSH ≤ 10 IU/L	1,200	MPA (4-10mg) / Cetorelix (0.125-0.25mg)	-	9.9 ± 4.0 / 9.6 ± 3.3 (NS)	10.6 ± 0.3 / 9.1 ± 0.2 (p < 0.001)	8.7 ± 0.2 / 7.5 ± 0.2 (p < 0.001)	-	-	-	-	-	-	-	-
Pai, A. et al., 2023, Taiwan	Retrospective cohort study	2b	Advanced maternal age, recurrent miscarriage, recurrent IVF failure, or severe male infertility, or personal request	128	MPA (10mg) or DVG (10mg) / Cetorelix (0.25mg)	-	-	12.2 ± 6.3 / 12.0 ± 8.9 (NS)	-	79.0 ± 5.3 / 76.4 ± 2.6 (NS)	53.8 ± 4.5 / 63.5 ± 2.5 (p=0.042)	38.7% / 38.8% (NS)	55% / 53% (NS)	40% / 41.7% (NS)	5% / 8.3% (NS)	35% / 33.3% (NS)	-
Yu, C. et al., 2019, China	Retrospective cohort study	2b	DOR diagnosis AND failure of CPOS during last IVF cycle, resulting in a switch to PPOS	50	MPA (6mg) / CC (50mg)	9.5 ± 0.44 / 9.34 ± 0.46 (NS)	3.17 ± 0.30 / 2.23 ± 0.17 (p=0.005)	3.48 ± 0.30 / 2.39 ± 0.18 (p=0.002)	3.33 ± 0.30 / 2.27 ± 0.17 (p=0.002)	-	-	17.7% / 10.8% (NS)	-	27.5% / 18.0% (NS)	18.2% / 100.0% (p<0.000)	22.5% / 0.0% (p=0.0016)	-
Cadaro, J. et al., 2022, Brazil	Retrospective cohort study	2b	≤ 42-year old	222	MPA (10mg) or DVG (10mg) / Cetorelix or Ganirelix	10.09 ± 1.00 / 10.00 ± 1.00 (NS)	16 ± 9.75 / 19 ± 13.25 (p<0.001)	-	9.00 ± 6.00 / 11.00 ± 8.00 (p=0.009)	80.00 ± 30.83 / 80.00 ± 20.88 (NS)	55.60 ± 38.64 / 50.00 ± 41.79 (NS)	-	-	58.4% / 54.9% (NS)	-	-	-
Peng, Q. et al., 2019, China	Retrospective cohort study	2b	≥ 40 years old	169	DVG (20mg) / CC (100mg)	8.49 ± 2.03 / 9.06 ± 2.05 (NS)	7.09 ± 3.29 / 8.23 ± 3.17 (p=0.039)	3.72 ± 2.76 / 3.57 ± 2.77 (NS)	2.87 ± 2.20 / 3.08 ± 2.38 (NS)	77.36 ± 30.74 / 79.05 ± 31.50 (NS)	16.7% / 32.1% (I)	-	-	16.7% / 12.5% (NS)	-	-	-
Tu, X. et al., 2022, China	Retrospective cohort study	2b	≥ 35 years old, DOR, first IVF/ICSI procedure	739	MPA (10mg) or DVG (20mg) / CC (50-100mg) or Letrozole (2.5-5mg)	9 (10-7) / 6 (8-4) (p<0.001)	-	3 (6-2) / 2 (4-1) (p<0.001)	-	65.6% / 67.6% (NS)	-	17.9% / 20.1% (NS)	-	21.3% / 19.2% (NS)	34.8% / 46.7% (NS)	16.9% / 15.3% (NS)	-
Liu, Y. et al., 2021, China	Retrospective cohort study	2b	DOR	364	5-15 y.o. HMG (150-225IU) + MPA (10mg) + CC (100mg) / HMG (150-225IU) + MPA (10mg) ≥ 35 y.o. HMG (150-225IU) + MPA (10mg) + CC (100mg) / HMG (150-225IU) + MPA (10mg)	9.32 ± 2.45 / 9.90 ± 3.75 (NS) / 9.71 ± 2.28 / 10.06 ± 3.06 (NS)	4.34 ± 2.29 / 3.20 ± 1.57 (p=0.001) / 3.51 ± 1.89 / 3.28 ± 1.55 (NS)	5.10 ± 2.72 / 4.44 ± 3.97 (NS) / 4.23 ± 2.64 / 3.50 ± 2.16 (p=0.034)	-	-	-	29.8% / 41.0% (NS) / 21.8% / 17.6% (NS)	-	44.6% / 54.3% (NS) / 35.9% / 28.1% (NS)	12.0% / 5.3% (NS) / 36.4% / 25.0% (NS)	30.3% / 51.4% (NS) / 21.7% / 17.5% (NS)	-
Liu, Y. et al., 2018, China	Randomized controlled study	1b	22-40 years old, regular menstrual cycle over the 3 months period prior to the study, AFC > 3 on menstrual cycle day 3; basal FSH < 10 IU/L	320	HMG (150IU) + MPA (10mg) + CC (50mg) / HMG (150IU) + MPA (10mg)	8.78 ± 1.18 / 9.39 ± 1.58 (p<0.001)	-	10.03 ± 5.97 / 10.34 ± 7.52 (NS)	8.71 ± 5.28 / 8.9 ± 6.59 (NS)	0.69 ± 0.23 / 0.71 ± 0.24 (NS)	-	41.5% / 43.1% (NS)	-	68.8% / 66.9% (NS)	9.1% / 15% (NS)	60.6% / 53.1% (NS) ongoing pregnancy rate (miscarriage rate birth + ongoing pregnancy)	-

NS = not significant; MPA = medroxyprogesterone; E2 = estradiol; LH = luteinizing hormone; IVF/ICSI = in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; FSH = follicle-stimulating hormone; AFC = antral follicle count; BMI = body mass index; DVG = dydrogesterone; CMA = chlormadinone acetate; AMH = anti-müllerian hormone; FET = frozen embryo transfer; PCOS = polycystic ovary syndrome; COH = controlled ovarian stimulation; DOR = diminished ovarian response; CC = domiphen citrate; CPOS = CC-primed ovarian stimulation.

Author, year, country	Type of study	Level of evidence	Participants	N	Protocol	Duration of stimulation (days)	Antral follicle count (AFC)	Oocytes retrieved (n)	MI oocytes retrieved (n)	Fertilization rate (%)	Blastocysts rate (%)	Implantation rate (%)	Biochemical pregnancy rate (%)	Clinical pregnancy rate (%)	Miscarriage rate (%)	Live birth rate (%)	Congenital anomalies (%)
37 Kafrit, E. et al. 2022, Turkey	Retrospective cohort study	2b	Regular menstrual cycles, oligo/anovulatory, diminished ovarian reserve, or at high-risk of premature ovarian insufficiency	90	Fixed PPOS MPA (10mg) / Flexible PPOS MPA (10mg)	8 (7-9) / 8 (7-10) (NS)	4.0 (2.25 - 5.0) / 4.0 (2.0 - 7.0) (NS)	0 (0.0) / 0 (0.0)	4.0 (2.25 - 5.0) / 4.0 (2.0 - 7.0) (NS)	-	-	-	-	-	-	-	-
38 Nie, Y. et al. 2024, China	Retrospective cohort study	2b	Purely PPOS-related protocols	18593	DYG (20mg) or MPA (10mg) or Micronized Progesterone (100mg) Group 1 1-30 Group 2 30-34 Group 3 35-39 Group 4 40-44 Group 5 345	-	14.47 (7.10) / 14.73 (8.25) / 12.16 (6.52) / 9.73 (5.72) / 6.68 (4.24) / 4.61 (3.11) (p<0.001)	14.73 (8.25) / 12.14 (7.49) / 9.14 (6.15) / 5.76 (4.50) / 3.92 (3.08) (p<0.001)	-	-	-	66.11 / 62.12 / 57.30 / 41.05 / 14.55 (p<0.001)	-	61.45 / 57.38 / 52.66 / 35.84 / 11.94 (p<0.001)	-	51.83 / 47.88 / 41.16 / 22.83 / 6.34 (p<0.001)	-
39 Durkin, G. et al. 2021, Turkey	Retrospective case-control study	3b	23-41 years old	105	DYG (2 x 20mg) / Cetovoxil (0.25mg)	10 (8-11) / 9 (8-11) (NS)	-	8 (2-12) / 8 (2-13) (NS)	6 (1-10) / 7 (1-11) (NS)	-	-	-	-	-	-	-	-
40 Dong, J. et al. 2017, China	Randomized controlled trial	1b	20-40 years old, BMI 18-25	300	MPA (10mg) / MPA (4mg)	8.9 ± 1.2 / 8.9 ± 1.5 (NS)	9.97 ± 3.69 / 9.59 ± 3.09 (NS)	9.8 ± 6.3 / 9.6 ± 5.9 (NS)	-	-	-	30.9% / 30.1% (NS)	-	46.0% / 43.7% (NS)	12.6% / 5.6% (NS)	38.6% / 37.7% (NS)	-
41 Huang, C. et al. 2020, Taiwan	Retrospective cohort Study	2b	≤40 years old included. Pre-ovulation and post-ovulation response were excluded	110	MPA (5mg) / Cetovoxil (0.25mg)	9 (8-15) / 9 (6-13) (NS)	-	12 (1-43) / 13 (2-39) (NS)	-	83.33% / 73.87% (NS)	-	-	-	55.56% / 58.33% (NS)	-	51.85% / 54.17% (NS)	-

NS = not significant; MPA = medroxyprogesterone; E2 = estradiol; LH = luteinizing hormone; IVF/CSI = in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection; FSH = follicle-stimulating hormone; AFC = antral follicle count; BMI = body mass index; DYG = dydrogesterone; CMA = Chormadnone acetate; AMH = anti-mullerian hormone; FET = frozen embryo transfer; PCOS = polycystic ovary syndrome; COH = controlled ovarian stimulation; DOR = diminished ovarian response; CC = clomiphene citrate; CPOS = CC-priomed ovarian stimulation.