

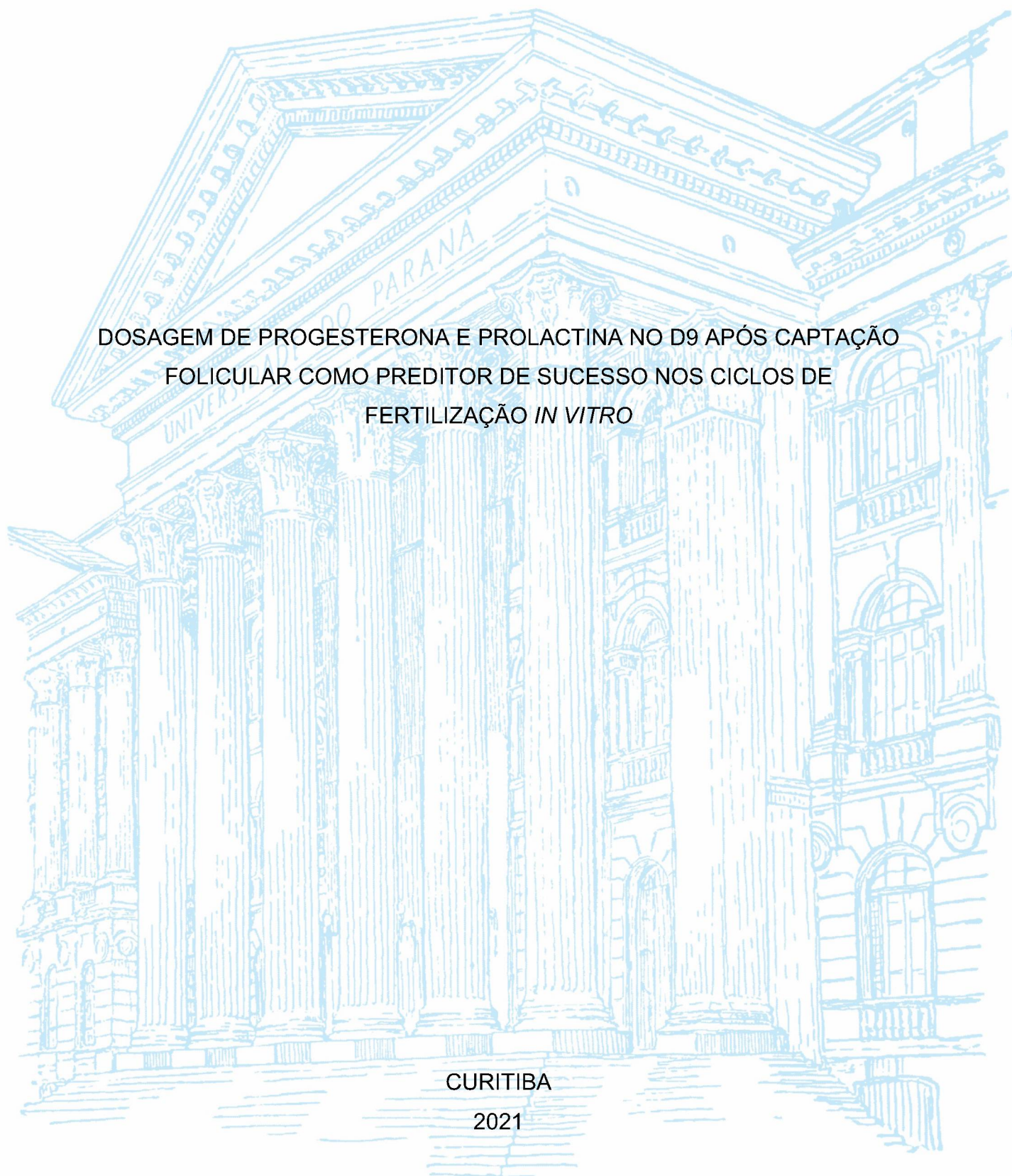
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

PAULINA ALEJANDRA SANTANDER PÉREZ

DOSAGEM DE PROGESTERONA E PROLACTINA NO D9 APÓS CAPTAÇÃO
FOLICULAR COMO PREDITOR DE SUCESSO NOS CICLOS DE
FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

CURITIBA

2021



PAULINA ALEJANDRA SANTANDER PÉREZ

DOSAGEM DE PROGESTERONA E PROLACTINA NO D9 APÓS CAPTAÇÃO
FOLICULAR COMO PREDITOR DE SUCESSO NOS CICLOS DE
FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Junior

Coorientador: Prof. Dr. Renato Nisihara

CURITIBA

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

P232 Santander Pérez, Paulina Alejandra

Dosagem de progesterona e prolactina no D9 após captação folicular como preditor de sucesso nos ciclos de fertilização in vitro [recurso eletrônico] / Paulina Alejandra Santander Pérez. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Junior

Coorientador: Prof. Dr. Renato Nisihara

1. Progesterona. 2. Fertilização in vitro. 3. Gravidez. 4. Prolactina.
I. Kulak Junior, Jaime. II. Nisihara, Renato. III. Programa Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WQ 208



TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **PAULINA ALEJANDRA SANTANDER PÉREZ** intitulada: **DOSAGEM DE PROGESTERONA E PROLACTINA NO D9 APÓS CAPTAÇÃO FOLICULAR COMO PREDITOR DE SUCESSO NOS CICLOS DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO**, sob orientação do Prof. Dr. JAIME KULAK JUNIOR, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Junho de 2021.

Assinatura Eletrônica

22/06/2021 14:34:19.0

JAIME KULAK JUNIOR

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

16/06/2021 16:51:24.0

ALVARO PIGATTO CESCHIN

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

22/06/2021 23:08:54.0

ANDRE HADYME MIYAGUE

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho:

Ao meu esposo Sérgio, que desde o dia 04.04.04, sempre me apoiou. Juntos vencemos a distância do Paraná ao Piauí. Obrigada, Chico, meu companheiro de jornada até a eternidade.

Aos filhos que a vida me deu, Luiz e João. Vocês nasceram para mim com 13 e 10 anos de idade, permitiram que fôssemos família e me deram o mais lindo presente, a vontade da maternidade. Gabriel e Ana vieram completar essa grande, barulhenta, e animada família, que é a razão do meu viver.

Ao meu irmão, Enrique, por me cobrar os primeiros lugares na faculdade e me incentivar desde sempre a atingir o meu melhor. Não chegaria tão longe se não fosse você.

Ao meu pai, Hernán, pela sua coragem em atravessar uma cordilheira atrás do melhor para sua família munido apenas de sonhos e uma mala vermelha.

À minha mãe, Maria Paulina, professora de escola primária que enfrentou as dificuldades de um país estrangeiro e sempre confiou no poder da educação, insistindo que o melhor legado que poderia nos deixar era uma boa base escolar.

A educação muda vidas.

AGRADECIMENTOS

À UFPR, que me recebeu após tantos anos para realizar o sonho de concluir um Mestrado.

Aos casais que nos procuram buscando a realização de um sonho, e que permitem que façamos parte de um pedacinho de suas histórias.

Ao Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara, pelos ensinamentos em estatística e visão geral de um trabalho científico. Sua dedicação, conhecimento e generosidade fizeram toda a diferença.

Ao Prof. Dr. Jaime Kulak, pelo acolhimento durante todo este período de aprendizado.

À Prof. Dr. Maria da Graça Bicalho, que me abrigou no Departamento de Genética e teve a bondade de me ajudar sempre que precisei.

Ao Dr. Carlos Batista, que contribuiu fornecendo dados das pacientes de Ponta Grossa e região.

À Lucileine Keico, embriologista dedicada que esclareceu dados técnicos importantes e auxilia na formação dos mais lindos embriões.

À Dra. Alessandra Ferreira, do laboratório LANAC, que abriu as portas de seu serviço e com sua generosidade explicou mais de uma vez como são as rotinas laboratoriais. Quis a vida que nos tornássemos parentes, mas a admiração pela qualidade de seu trabalho vem de longa data.

Aos amigos de mestrado que fiz nesta etapa da vida. Vê-los às sextas era um alento na semana. E em especial à minha amiga Ana Amélia Ramos, radiologista dedicada que resolveu sair de sua zona de conforto e se emaranhar na Tocoginecologia para defender sua tese. Sem você eu não teria a gana necessária.

À toda a equipe da Clínica Felicità, onde o trabalho foi sediado. Vocês contribuíram para que eu pudesse realizar esta etapa de minha vida acadêmica.

E finalmente, ao Dr. Álvaro Pigatto Ceschin, que me abriu as portas de seu serviço. Sou muito grata pelo caminho trilhado e pelos desafios que surgiram nele. Meu obrigada pelos ensinamentos e acolhida, nessa estrada da infertilidade!

“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo.”

Nelson Mandela

RESUMO

INTRODUÇÃO: A fertilização *in vitro* (FIV) é um tratamento de alta complexidade que sofre interferência das dosagens hormonais. Progesterona e prolactina, caso alterados, comprometem o sucesso dos ciclos de fertilização. As etapas do tratamento são monitoradas por ultrassonografia e avaliações hormonais séricas, muitas delas com pontos de corte já bem estabelecidos em publicações. Nos tratamentos a fresco, valores de progesterona acima de 1,5 ng/ml no dia do *trigger* oocitário sugerem congelamento do embrião e cancelamento da transferência, devido à luteinização precoce do endométrio. Em ciclos de embriões congelados, valores de progesterona abaixo de 10 ng/ml ou acima de 20 ng/ml no dia 04 de administração de P4 tem pior prognóstico, sendo então cancelados. Dessa forma, os pontos de corte da progesterona orientam a conduta. Também é sabido que a prolactina elevada ao início do tratamento tem correlação com embriões de pior qualidade. Entretanto, a literatura das dosagens hormonais se torna escassa após a transferência embrionária. Assim, existe a necessidade de maiores informações dessas dosagens no período entre a transferência do embrião e o teste de gravidez.

OBJETIVOS: Avaliar se as dosagens de progesterona e prolactina realizadas no dia 09 após captação folicular são úteis nos tratamentos de fertilização *in vitro*. Avaliar se existe um ponto de corte de progesterona e prolactina sérica que possa antecipar se a paciente engravidou, antes da realização do teste de gravidez.

MATERIAL E MÉTODO: Estudo de coorte, observacional e retrospectivo. Foram analisados, 330 ciclos de 293 pacientes submetidas a fertilização *in vitro* com transferência de embriões a fresco, entre janeiro de 2013 a dezembro de 2019 em clínica privada de Curitiba, e que realizaram seus exames em laboratórios que usam quimiluminescência para suas análises.

RESULTADOS: Valores séricos de progesterona acima de 32,1 ng/mL foram correlacionados com gravidez. Nos ciclos com uso de antagonista de GnRH houve gravidez quando P4 acima de 32,6 ng/mL. Quando foi usado antagonista de GnRH e progesterona intramuscular, encontramos maior número de gestações quando a P4 foi acima de 37,8 ng/mL. Ciclos sem nenhum tipo de bloqueio hipofisário e P4 acima de 38,7ng/mL tiveram maior correspondência com gravidez. A prolactina não se mostrou relevante em nenhum dos cenários analisados.

CONCLUSÃO: A avaliação da progesterona por quimiluminescência, realizada no dia 09 após a captação folicular, mostrou-se útil no ciclo de tratamento de fertilização *in vitro*. Os valores encontrados dependeram do tipo de bloqueio hipofisário e suplementação de fase lútea que foi administrado. A dosagem de prolactina não mostrou relevância.

Descritores: Progesterona. Prolactina. Fertilização *in Vitro*. Gravidez. FIV. ICSI

ABSTRACT

INTRODUCTION: In vitro fertilization (IVF) is a complex treatment that is affected by hormonal dosages. Progesterone and prolactin, if altered, compromise the success of fertilization cycles. The treatment stages are monitored by ultrasound and serum hormonal assessments, many of them with well established cut-off points in publications. Progesterone values above 1.5 ng / ml on the day of the oocyte trigger suggest freeze-all whit cancellation of the transfer, due to the early luteinization of the endometrium. In cycles whit frozen embryos, progesterone values below 10 ng / ml or above 20 ng / ml on day 4 of P4 administration have a worse prognosis and are canceled. In this situation, the progesterone cut-off points guide the conduct. It is also known that high prolactin at the beginning of treatment has a correlation with poor quality embryos. There are few publications on hormonal dosages after embryo transfer. Thus, there is a need for more information on these dosages in the period between the embryo transfer and the pregnancy test. **OBJECTIVES:** To evaluate whether progesterone and prolactin measurements performed on the 9th day after follicular retrieval are useful in IVF treatments. Assess whether there is a cut-off point for progesterone and serum prolactin that can anticipate whether the patient has become pregnant before the pregnancy test is performed. **MATERIAL AND METHOD:** Cohort, observational and retrospective study. 330 cycles of 293 patients who underwent in vitro fertilization with fresh embryo transfer between January 2013 and December 2019 at a private clinic in Curitiba were analyzed and who performed their examinations in laboratories that use chemiluminescence for their analysis. **RESULTS:** Serum progesterone values above 32.1 ng / mL were correlated with pregnancy. In cycles usng GnRH antagonist, pregnancy occurred when P4 was above 32.6 ng / mL. When GnRH antagonist and intramuscular progesterone were used, we found a higher number of pregnancies when P4 was above 37.8 ng / mL. Cycles without any type of pituitary block and P4 above 38.7ng / mL had a greater correspondence with pregnancy. Prolactin was not relevant in any of the scenarios analyzed. **CONCLUSION:** The evaluation of progesterone by chemiluminescence, performed on the 9th day after follicular uptake, proved to be useful in the IVF treatment cycle. The values found depended on the type of pituitary block and luteal phase supplementation that was administered. The prolactin dosage was not relevant.

Keywords: Progesterone. Prolactin. In vitro fertilization. Pregnancy. IVF. ICSI

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DOS CICLOS DESTA AMOSTRA..	29
FIGURA 2 - LABORATÓRIOS DO ESTUDO.....	40
FIGURA 3 – CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE VALORES DA AVALIAÇÃO SÉRICA DE PROGESTERONA E GESTAÇÃO	41
FIGURA 4 - CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE GESTAÇÃO E DOSAGEM SÉRICA DE P4 EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA INDEPENDENTE DA PROGESTERONA DE SUPORTE DE FASE LÚTEA.....	45
FIGURA 5 - CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE GESTAÇÃO E DOSAGEM SÉRICA DE P4 EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA E PROGESTERONA INJETÁVEL.....	46
FIGURA 6 - CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE GESTAÇÃO E DOSAGEM SÉRICA DE P4 EM CICLOS SEM NENHUM BLOQUEIO	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA DA AMOSTRA EM GERAL ENTRE GRÁVIDAS E NÃO GRÁVIDAS	41
TABELA 2 - VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE AGONISTA.....	42
TABELA 3 - VALORES DE PROGESTERONA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE AGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA.....	43
TABELA 4 - VALORES DE PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE AGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA.....	43
TABELA 5 - VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA.....	44
TABELA 6 - VALORES DE PROGESTERONA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA.....	45
TABELA 7- VALORES DE PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA ..	46
TABELA 8 - VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS SEM NENHUM BLOQUEIO HIPOFISÁRIO	47
TABELA 9 - VALORES DE PROGESTERONA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS	

COM NENHUM BLOQUEIO HIPOFISÁRIO, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA	48
TABELA 10 - VALORES DE PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM NENHUM BLOQUEIO HIPOFISÁRIO, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA.....	49
TABELA 11 - ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	49
TABELA 12 - ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS.....	50
TABELA 13 - ANÁLISE MULTIVARIADA.....	50
TABELA 14 - TAXA DE GRAVIDEZ E DESFECHO GESTACIONAL.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1- IDADE DAS PACIENTES	33
GRÁFICO 2 - CAUSAS DE INFERTILIDADE	34
GRÁFICO 3 - TIPO DE BLOQUEIO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO	34
GRÁFICO 4 - INDUTORES DE OVULAÇÃO.....	35
GRÁFICO 5 - ENDOMÉTRIO NO DIA DO TRIGGER	36
GRÁFICO 6 – QUALIDADE EMBRIONÁRIA NO DIA DA TRANSFERÊNCIA	37
GRÁFICO 7 - DIA DA TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA	37
GRÁFICO 8 - NÚMERO DE EMBRIÕES TRANSFERIDOS.....	38
GRÁFICO 9 - TIPOS E DOSES DE PROGESTERONA UTILIZADAS NO SUPORTE DE FASE LÚTEA	39

LISTA DE SIGLAS

ASRM	– American Society for Reproductive Medicine
Beta-HCG	– Fração beta do hormônio gonadotrófico coriônico
CEP	– Comitê de ética em pesquisa
E2	– Estradiol
FIV	– Fertilização <i>in vitro</i>
GnRH	– Hormônio liberador de gonadotrofina
IC	- Intervalo de confiança
ICSI	– Injeção intracitoplasmática de espermatozoides
LH	– Hormônio Luteinizante
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OR	- Odds ratio
PRL	– Prolactina
P4	– Progesterona
RA	– Reprodução Assistida
SisEmbrio	– Sistema Nacional de Produção de Embriões
TEC	- Transferência de embriões congelados

LISTA DE SÍMBOLOS

pg/ml	– picogramas por mililitro
°C	– graus Celsius
%	– por cento
μm	– micrômetro
O ₂	– oxigênio
CO ₂	– gás carbônico
kDa	– quilodalton
ng/ml	– nanogramas por mililitro
mUI/ml	– miliunidades internacionais por mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	JUSTIFICATIVA	17
1.2	OBJETIVOS	18
1.2.1	OBJETIVO GERAL	18
1.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	A INFERTILIDADE	19
2.2	A FERTILIZAÇÃO <i>IN VITRO</i>	20
2.3	A NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO HORMONAL	22
2.4	AVALIAÇÃO DA PROGESTERONA E PROLACTINA NA FIV	23
2.5	AS DOSAGENS HORMONAIS	25
2.6	O DIAGNÓSTICO DA GESTAÇÃO	27
3	MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1	ASPECTOS ÉTICOS	28
3.2	CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA	28
3.3	DELINEAMENTO DO ESTUDO	30
3.4	OBTENÇÃO DOS DADOS	30
3.5	ANÁLISE DOS DADOS	31
3.5.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.5.2	CÁLCULO AMOSTRAL	32
4	RESULTADOS	33
4.1	AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PROGESTERONA, PROLACTINA E GESTAÇÃO	40

4.2	AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPO DE BLOQUEIO E GESTAÇÃO	41
4.2.1	RESULTADOS PARA BLOQUEIO AGONISTA	42
4.2.2.	RESULTADOS PARA BLOQUEIO ANTAGONISTA	44
4.2.3	RESULTADOS PARA NENHUM BLOQUEIO	47
4.3	AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS AO RESULTADO	49
4.3.1	ANÁLISE UNIVARIADA	49
4.3.2	ANÁLISE MULTIVARIADA	50
4.4	DESFECHO GESTACIONAL	51
5	DISCUSSÃO	53
5.1	PERSPECTIVAS FUTURAS	60
6	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	67
	ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	68

1 INTRODUÇÃO

A fertilização *in vitro* (FIV) é um tratamento de alta complexidade, onde são utilizadas diversas medicações hormonais. Inclui estimulação ovariana, captação oocitária, fertilização no laboratório de *in vitro* e transferência do embrião ao útero da paciente (TAYLOR; PAL; SELI, 2020). Além de um embrião de boa qualidade, a cavidade endometrial deve estar receptiva, permitindo a implantação. Nessa última etapa do tratamento há necessidade de suporte de fase lútea (GRIESINGER; BLOCKEEL; TOURNAYE, 2018). O uso de progesterona (P4) exógena é importante nessa etapa, durante a espera pela confirmação da gravidez (ELGINDY et al., 2018).

No ciclo menstrual, a produção de progesterona inicia após a ovulação, estimulando a secreção proteica nas células endometriais e tornando o ambiente propício à fixação embrionária (DRAKOPOULOS et al., 2019). Sua dosagem deve ser interpretada de acordo com a etapa do período menstrual em que foi coletada (TAYLOR; PAL; SELI, 2020). Já nos tratamentos de fertilização *in vitro*, formam-se diversos *corpora lutea* após a captação folicular, porém sem a mesma eficácia do ciclo natural, tornando necessária a suplementação de progesterona (FATEMI, 2009a). Sem esse suporte, o endométrio não conseguiria manter o padrão ideal para propiciar a gestação (DRAKOPOULOS et al., 2019).

Outro hormônio importante é a prolactina (PRL), produzida pela hipófise anterior. Sua principal função é promover a lactação. Na hiperprolactinemia encontramos amenorréia ou oligomenorréia como causas de infertilidade (MAJUMDAR; MANGAL, 2013). Também desempenha um papel na implantação e manutenção da gravidez. Ao contrário da progesterona, seus valores séricos não dependem de um dia específico para serem analisados (TAYLOR; PAL; SELI, 2020). Níveis elevados podem inibir a proliferação de células da granulosa e do corpo lúteo, levando a insuficiência da fase lútea, com dificuldades na implantação embrionária (KAMEL et al., 2018). Nos abortos de repetição há diminuição na expressão da prolactina e de seus receptores a nível endometrial, sugerindo a relevância deste hormônio também na manutenção da gravidez (KIM et al., 2018).

Diversos estudos avaliam a relevância da dosagem sérica de progesterona nos ciclos de fertilização *in vitro*, com valores bem estabelecidos para o dia da

definição da coleta oocitária. (LAWRENZ et al., 2018). Esse parâmetro é utilizado para avaliar luteinização precoce do endométrio, evento que pode levar a taxas menores de sucesso. Assim, pode-se optar por congelar e transferir os embriões em um outro ciclo (PANAINO et al., 2017). A dosagem sérica hormonal e suas repercussões também têm sido estudadas no início do ciclo, na fase folicular (KOLIBIANAKIS et al., 2008). Outros relatos após a coleta oocitária, no D4 (dia quatro) ou D5 (dia cinco) da evolução embrionária *in vitro*, têm sido utilizados como prognóstico de sucesso, tanto em transferência a fresco (THOMSEN et al., 2018) como de embriões congelados (GAGGIOTTI-MARRE et al., 2018). Entretanto, não temos referências de valores para a progesterona quando o embrião já foi transferido para o útero, antes da dosagem do beta-HCG (fração beta da gonadotrofina coriônica humana), no D9 após a captação oocitária.

A mesma situação ocorre com a prolactina. Estudos descrevem este hormônio em ciclos de fertilização *in vitro*, com avaliações realizadas antes da captação e da transferência embrionária. Na hiperprolactinemia, há piora na qualidade embrionária, além de abortos recorrentes (KIM et al., 2018). Entretanto, apesar da sua importância no tratamento de fertilização *in vitro*, não há valores de referência para estes dois hormônios entre a transferência embrionária e o teste de gravidez. A busca por esse marcador seria relevante no cuidado das pacientes enquanto esperamos pela confirmação do sucesso no tratamento, traduzido pelo beta-HCG positivo.

1.1 JUSTIFICATIVA

Dosagens hormonais são rotineiras nas etapas da fertilização *in vitro*. Há estudos sobre a dosagem sérica de progesterona e suas repercussões no início da fase folicular e no último dia de medicações da estimulação oocitária. Também temos estudos correlacionando taxas de sucesso com dosagens de progesterona no dia 4 após a fertilização, antes da transferência de blastocistos. Porém, não temos pesquisas estabelecendo pontos de corte para a progesterona entre a transferência embrionária e o teste de gravidez, e qual sua relação com o sucesso em gestar.

A mesma situação ocorre com a prolactina. Em ciclos naturais sua elevação se relaciona a abortos recorrentes, por interferir no funcionamento do corpo lúteo.

Na fertilização *in vitro*, o aumento antes da coleta de óvulos está relacionado com pior qualidade embrionária. Entretanto, não há valores de referência estabelecidos entre a transferência do embrião e o teste de gravidez, que possam prever o sucesso ou não em engravidar naquele ciclo.

O dia escolhido para esta dosagem hormonal foi o dia 09 após a coleta oocitária (D9). A definição da data foi aleatória, motivada pela necessidade de um contato frequente durante as etapas da fertilização *in vitro*. Por tratar-se de um tratamento tão desafiador, a monitoração hormonal constante permitiu ofertar um acolhimento contínuo, estendido aos dias de espera pelo resultado do procedimento. Assim, no centro onde o estudo foi realizado, optou-se por realizar essa dosagem sérica nessa data para manter uma sequência no atendimento.

Como é um tratamento muito oneroso, tanto pelos custos financeiros quanto pela expectativa de sucesso na busca pela gravidez, quanto mais informações tivermos para melhorar os índices de sucesso, melhor poderemos atender esse público-alvo.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se as dosagens de progesterona e prolactina realizadas no dia 09 após captação folicular são uteis para prever o sucesso no tratamento de fertilização *in vitro*.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 - Avaliar se existe um valor de progesterona sérica que possa antecipar se a paciente engravidou, coletado no dia 09 após captação folicular, antes da realização do teste de gravidez.

2 - Avaliar se existe um valor de prolactina sérica que possa antecipar se a paciente engravidou, coletado no dia 09 após captação folicular, antes da realização do teste de gravidez.

2 REVISÃO DA LITERATURA

As dosagens hormonais são uma constante no universo da reprodução assistida. Sua relevância aparece na investigação da infertilidade e durante as diversas etapas do tratamento. Entretanto, poucos estudos são realizados sobre dosagens hormonais após a transferência embrionária. A avaliação de hormônios que podem interferir na fixação embrionária, como progesterona e prolactina, tornam-se relevantes neste tratamento.

2.1 A INFERTILIDADE

A infertilidade é a falha em conseguir uma gestação bem-sucedida após 12 meses ou mais de relações sexuais sem nenhum tipo de método anticoncepcional (COMMITTEE; SOCIETY, 2008). Em todo o mundo, 186 milhões de pessoas sofrem com a infertilidade, correspondendo entre 8 e 12% da população mundial em idade reprodutiva (INHORN; PATRIZIO, 2015). Essa porcentagem de casais enfrentando a infertilidade difere em cada continente. Nos países em desenvolvimento, onde entra o Brasil, a taxa é de cerca de 20%. Nos países desenvolvidos do mundo ocidental 14% dos casais tem que lidar com o problema. Na Ásia, Oriente Médio e certas regiões da África, Europa Central e Oriental, o problema atinge 30% da população em idade reprodutiva (VANDER BORGHT; WYNS, 2018).

Considerando os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população do Brasil está estimada em 211.000.000 de pessoas em junho de 2020. Destes, 51,7% são mulheres, totalizando 109.000.000 de habitantes. Neste universo, 22,3%, ou seja, 22.750.000 de indivíduos encontram-se em idade reprodutiva, entre 15 e 44 anos de idade. Considerando que a incidência de infertilidade é de 15%, estima-se um montante de 3.400.000 de pessoas afetadas na população brasileira. (“IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística”, 2020)

O desejo de ser pai / mãe é um dos mais universais da vida adulta. A maioria das pessoas fazem planos de vida que incluem crianças (BOIVIN et al., 2007). Nos países nórdicos, 95% dos adultos pensam em gerar filhos (LAMPIC et al., 2006). A infertilidade leva a uma sensação de perda, falha e exclusão da sociedade (RUTSTEIN SO, 2004). A busca pelo filho pode ser árdua, seja pelas dificuldades da infertilidade em si, ou pelo acesso aos profissionais habilitados a tratar estes

pacientes, ou mesmo pelo custo financeiro do tratamento (INHORN; PATRIZIO, 2015).

2.2 A FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

O procedimento de fertilização *in vitro* começa com a estimulação oocitária. Podem ser usadas medicações como citrato de clomifeno, inibidores de aromatase, gonadotropinas de origem urinária ou recombinante, e bloqueio hipofisário com análogos, antagonistas de GnRH, ou com progesterona (WANG et al., 2019a). O desenvolvimento folicular é monitorado por ultrassonografia. Quando os folículos atingem entre 18 e 22 mm, organiza-se a captação folicular, realizada por via vaginal (TAYLOR; PAL; SELI, 2020). Trinta e seis horas antes da captação, é administrado o HCG, medicamento que simula a ação do pico de LH levando à maturação do oócito, assim como ocorre nos ciclos naturais. Esta etapa é o chamado gatilho, ou *trigger* oocitário, e desencadeia a maturação final dos óvulos dentro do folículo (TAYLOR; PAL; SELI, 2020).

Os oócitos são coletados com a paciente sedada, em posição ginecológica, por via vaginal, guiado por ecografia. Uma vez coletados os oócitos, o procedimento continua em laboratório por FIV convencional ou injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI). Na FIV convencional, uma gota de sêmen preparado, contendo 250.000 a 500.000 espermatozoides móveis por mililitro, é colocado em uma placa de Petri sobre o óvulo. Na ICSI, o trabalho ocorre com uso de microscópio invertido com aumento de 400 vezes, com a injeção de um espermatozóide por óvulo que tenha sido obtido. Esse dia, da fertilização, é chamado de D0 (dia zero) (BALABAN, B, 2014). O material permanece em incubadora.

Após 18 horas, é avaliado se a fertilização ocorreu, pela presença do pronúcleo masculino e feminino. Esse é o chamado dia um (D1). Os embriões seguem evoluindo até dia 2 ou 3 pós fertilização (D2 ou D3) e então classificados em A, B, C, D. Importante frisar que não existe uma classificação única. A primeira que surgiu foi a de Lucinda Veeck (VEECK, L.; ZANINOVIAE, 1999), considerada por muitos a mais fácil de seguir, por ter menos itens para sua análise. Em 2011, uma nova padronização da classificação embrionária foi proposta em reunião do grupo Alpha Scientists ("The Istanbul consensus", 2011). Porém, apesar de mais

antiga, a orientação proposta por Veeck continua sendo a mais utilizada pelos embriologistas.

A classificação de Veeck segue:

- concordância com o dia de evolução *in vitro*, com 2 a 4 células no D2; e 6 a 8 células no D3. Os que estão compatíveis são classificados como A ou B, e os discordantes, C ou D;
- fragmentação das células, medida em porcentagem, sendo o ideal até 10% na categoria A; 10 - 25% na categoria B; 25 – 35% na categoria C, e acima de 35% na D;
- simetria entre as células formadas, sendo classificado como A ou B nos simétricos e C ou D nos assimétricos.

Os embriões categoria A são os de ótima qualidade. Os categoria B, boa qualidade. Categoria C são os embriões com qualidade prejudicada, e os classificados como D não devem ser transferidos (VEECK, L.; ZANINOVIAE, 1999).

Embriões que atingem o estágio de blastocisto, nos dias D5 a D7 de sua evolução em laboratório, seguem outra classificação, a de Gardner (GARDNER, D.K. AND SCHOOLCRAFT, 1999).. Nesta, são considerados:

- grau de expansão do blastocele, dado em números de 1 a 6;
- classificação da massa celular interna, dado em letras de A a D;
- classificação do trofotoderma, dado em letras de A a D.

Os embriões que atingem a etapa de blastocisto com alto grau de qualidade apresentam um grau de expansão elevado (4 ou acima), uma classificação de massa celular interna grau A ou B, e uma classificação de trofotoderma A ou B, ou seja, 4 AA, 4BB ou acima (VOLOVSKY, 2020).

O acompanhamento do ciclo é feito baseado no dia zero (D0), data da captação oocitária e fertilização. A decisão sobre em qual estágio de evolução embrionária será feita a transferência passa por critérios como número de oócitos obtidos, faixa etária da paciente, causa da infertilidade, ciclos anteriores a que esta paciente foi submetida, e experiência do laboratório em conseguir blastocistos de boa qualidade. O estágio embrionário em que será feita a transferência não é o mesmo para todos os ciclos (BALABAN, B, 2014).

A transferência embrionária é realizada conforme orientação da Associação Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM). É realizada uma simulação da

colocação do embrião previamente ao ciclo de FIV. No dia da transferência, a paciente é submetida a ecografia por via abdominal, enquanto está em posição ginecológica no centro cirúrgico. O médico higieniza suas mãos e utiliza luvas não talcadas para colocação do espéculo vaginal. É feita higiene da cavidade vaginal com gaze embebida em solução salina ou meio de cultura. O muco do canal endocervical deve ser removido (PENZIAS et al., 2017).

São usados dois cateteres para o procedimento. Um externo, rígido, que dá firmeza à passagem pelo orifício cervical interno, e um cateter interno, mais maleável (*soft*), que contém uma gota de meio de cultura contendo o embrião, servindo como um meio de transporte (PENZIAS et al., 2017). A gota deve ser colocada no terço médio ou superior da cavidade endometrial, no máximo a um centímetro do fundo uterino. O cateter é então removido, e retorna ao laboratório para checar se há embriões retidos nele. Caso haja, o procedimento é repetido (PENZIAS et al., 2017).

A paciente então é retirada da posição ginecológica e permanece em repouso entre 15 e 30 minutos, sendo então liberada. Presença de sangue ou muco no cateter, uso de pinças de Pozzi para retificar o colo uterino, ou de velas para dilatação do orifício cervical externo ou interno, podem diminuir as chances de sucesso.

2.3 A NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO HORMONAL

Os ciclos de FIV habitualmente ocorrem com uso de indutores. Como nem todo oócito forma embrião de boa qualidade, ao fertilizarmos mais óvulos podemos ter um maior número de embriões e selecionar o mais adequado para transferência. Entretanto, as medicações elevam as concentrações séricas de estradiol (E2). Nos ciclos naturais seu valor oscila em torno de 180 pg/ml. Em um ciclo de fertilização, esse valor pode aumentar dez vezes ou mais (DRAKOPOULOS et al., 2019). Esse acréscimo também aumenta a curva endógena do LH, levando à ovulação antes da coleta oocitária, comprometendo o tratamento. O bloqueio da hipófise evita essa situação. Pode ser feito com uso diário de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) por cerca de 21 dias, ou com uso de antagonistas do GnRH por três a cinco dias (LAMBALK, et al., 2017). Mais recentemente, a diidrogesterona

tem sido usada para bloqueio nos casos de congelamento oocitário (GURBUZ; GODE, 2020).

Apesar da formação de diversos corpos lúteos decorrentes da hiperestimulação, estes não são eficazes para realizarem a suplementação de fase lútea. Assim, praticamente todos os protocolos de tratamento preconizam complementar a segunda fase do ciclo menstrual com progesterona exógena (LETH-MOLLER, K, 2014).

Algumas hipóteses foram formuladas para o defeito da fase lútea. A mais aceita afirma que mulheres com boa reserva ovariana tem aumento da progesterona na fase folicular tardia, relacionado à estimulação ovariana. A formação de múltiplos corpos lúteos levaria ao aumento da atividade dos hormônios esteróides (ADDA-HERZOG et al., 2018). Sabe-se também que quando os níveis esteroidais estão elevados, a curva de LH cai, pela retroalimentação negativa na hipófise. Com isso, a fase lútea torna-se curta, diminuindo as possibilidades de gestação. Por essa razão é necessária a suplementação de progesterona nos ciclos de FIV (Van der Linden et al. 2015).

Existem diversas maneiras de suplementação, com medicações via vaginal, oral, injetável intramuscular ou subcutâneo. O início da medicação é no dia da coleta oocitária. Assim, independente do dia de transferência embrionária, todas as pacientes iniciam o uso da progesterona no mesmo momento. Uma meta-análise recente mostrou que a suplementação com progesterona intramuscular está correlacionada com melhores taxas de sucesso que a medicação por via vaginal, apesar das dificuldades de aplicação dessa via (MOHAMMED et al., 2019). A medicação intramuscular é oleosa, de aplicação diária. Pode ser dolorosa, e um efeito colateral raro, porém importante, é a pneumonia intersticial eosinofílica. As concentrações plasmáticas ocorrem 08 horas após a administração e permanecem elevadas por 24 horas. Atingem 50 ng/ml aplicando 01 ml ao dia (KHAN et al., 2008)

2.4 AVALIAÇÃO DA PROGESTERONA E PROLACTINA NA FIV

Devido a sua relevância, a progesterona tem sido foco de estudos em diversas etapas dos ciclos de fertilização. No dia da administração do HCG, níveis de progesterona acima de 1,5 ng/ml sugere luteinização precoce do endométrio, com diminuição nas taxas de gravidez. Essa informação permite uma mudança de

protocolo, com congelamento dos embriões obtidos e transferência em um segundo momento (PANAINO et al., 2017). A janela de implantação endometrial fica prejudicada com o aumento da progesterona, levando a uma assincronia entre o endométrio e o embrião (YOUNIS, 2019).

Outro momento do ciclo onde a progesterona tem sido avaliada, é no dia 4 após a coleta oocitária (D4). Um estudo com transferência de embriões congelados (TEC) realizado em ciclo natural, ou seja, sem suplementação de estrogênio ou progesterona, mostrou melhores taxas de gravidez quando temos valores de P4 superiores a 10 ng/ml no D4 (GAGGIOTTI-MARRE et al., 2020). Esse grupo também mostrou maior taxa de gravidez com progesterona acima de 10 ng/ml no D4 nos ciclos com preparo artificial do endométrio. Nesse estudo, foi usado estrogênio exógeno e suplementação de progesterona na dose de 600 mg por via vaginal (GAGGIOTTI-MARRE et al., 2018). Já na TEC em ciclos artificiais de preparo de endométrio, quando foi usado 200 mg de progesterona por via vaginal como suplementação, não houve melhora para a dosagem de progesterona de 10ng/ml sugeridos pelo estudo anterior em D4 (VOLOVSKY, 2020).

Um aumento muito expressivo também pode ser prejudicial para obtermos a gestação. Valores de P4 acima de 20ng/ml no dia D5 em ciclos artificiais com uso de progesterona injetável, estão relacionados a piores taxas de gestação (KOFINAS et al., 2015). Por outro lado, pesquisas realizadas no D11 após a captação folicular, não mostraram diferenças entre mulheres que gestaram ou não (VICDAN; ZEKI ISIK, 2001).

O outro hormônio foco de nosso estudo é a prolactina. É parte importante do eixo hipotálamo-hipofisário. Estresse, sono, gravidez, estímulo de parede torácica por trauma ou dor podem aumentar os valores da prolactina, inibindo a proliferação de células da granulosa, causando insuficiência da fase lútea e aumentando a probabilidade de abortamento (KAMEL et al., 2018). Na fertilização *in vitro*, níveis normais levam a melhores taxas de fertilização e clivagem embrionária. Já a hiperprolactinemia transitória tem um efeito negativo nos resultados. Inibe a liberação do GnRH e diminui o LH. Também diminui o estradiol na fase folicular média, interrompendo o feedback positivo de estrogênio necessário para a ovulação. (KAMEL et al., 2018). Esse aumento transitório ocorre após a coleta oocitária e dura poucos dias, diminuindo antes da transferência dos embriões

(BOYERS SP et al, 1987). Em mulheres normoprolactinêmicas, essa variação não interfere no sucesso do tratamento (KAMEL et al., 2018).

2.5 AS DOSAGENS HORMONAIS

A maneira de dosar hormônios é importante na interpretação dos estudos. Os imunoenaios utilizados com esse fim são testes bioquímicos para análise da concentração de substâncias como as biomoléculas de sangue, soro ou urina. Fazem o processamento de anticorpos ou antígenos de alta sensibilidade e especificidade. Há diversos tipos de técnicas, incluindo imunoenaios por fluorescência, espectrometria, eletroquímica, ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), quimiluminescência e eletroquimiluminescência. (BEITOLLAHI, H., 2018).

Devido à estrutura similar entre os hormônios esteroidais, os imunoenaios podem ser suscetíveis à reatividade cruzada entre si. A espectrofotometria de massa de cromatografia líquida (ID-LC-MS/MS) apresenta maior especificidade entre os métodos utilizados. Permite determinar diversos componentes simultaneamente, a partir de uma única amostra (BÜTTLER et al., 2014). Apesar dessas vantagens, não é o método mais usado pelo seu custo elevado.

A quimiluminescência é um tipo de reação química, que gera energia luminosa. Durante a reação química, os reagentes se transformam em estados intermediários eletronicamente excitados, e ao passarem para um estado de menor excitação, liberam a energia absorvida na forma de luz. Hormônios, drogas e microrganismos podem ser identificados por testes colorimétricos. Esses métodos usam anticorpos ligados a um marcador luminescente (cromógeno), que permitem então a medição desses valores (WILD D., 2013).

A eletroquimiluminescência utiliza a emissão de luz através da aplicação de potenciais de oxidação ou redução a um eletrodo imerso em soluções que emitem radiação. Utiliza micropartículas revestidas de estreptavidina, anticorpo monoclonal específico biotinilado e um anticorpo monoclonal específico para cada análise que será realizada. Essa mistura é fixada magneticamente na superfície do eletrodo e o que não se fixar é então removido. Por fim, há uma aplicação de corrente elétrica no eletrodo que induz uma emissão quimiluminescente, medida por um fotomultiplicador. A seguir, são medidos os valores dos hormônios naquela amostra

(WILD D., 2013). A quimiluminescência e a eletroquimiluminescência apresentam alta sensibilidade e custo benefício relevante, sendo os mais usados atualmente (BEITOLLAHI; H., 2018)

Os exames são feitos em plataformas automatizadas de imunoenaios, que fornecem resultados rápidos. Todos os sistemas são vulneráveis aos efeitos da calibração, temperatura, variabilidade dos reagentes, preparação e processamento da amostra. Para diminuir esse viés os sistemas são automatizados, com mínimo processamento manual. O preparo e processamento da amostra também podem interferir na aferição (PATTON et al., 2014), bem como o horário de coleta (GAGGIOTTI-MARRE et al., 2018).

Algumas questões técnicas podem dificultar a interpretação dos resultados. Apesar das semelhanças nas metodologias de ensaio, os limiares da progesterona, por exemplo, são muito variáveis, sendo essa uma característica desse hormônio (PATTON et al., 2014). A dosagem da P4 pode ser influenciada pela sua fração livre circulante, variável entre 2 e 10%. Mas como esse percentual livre permanece constante durante todo o ciclo menstrual, não interfere na aferição final (WANG et al., 2019b).

A prolactina começou sendo aferida por radioimunoensaio. Atualmente sua detecção tem sido baseada na quimiluminescência e eletroquimiluminescência (HU et al., 2018). Apresenta diferentes formas moleculares na circulação (WHITEHEAD et al., 2015), e os *kits* de laboratório reconhecem melhor as formas de alto peso molecular. Esse reconhecimento é sempre equivalente em porcentagem, levando a resultados de prolactina semelhantes, independente do ensaio utilizado (VELOZA; PRAZERES, 2011). Tal dado sugere uma estabilidade em sua dosagem, diminuindo um possível viés.

Diferentes metodologias levarão a diferentes resultados, apesar de aferirem o mesmo parâmetro hormonal. Assim, não é possível comparar amostras analisadas por técnicas distintas, pois essas diferenças podem levar a resultados heterogêneos (LAWRENZ et al., 2018). Neste trabalho as dosagens hormonais foram realizadas no mesmo laboratório, ou em outros que usam a mesma tecnologia.

2.6 O DIAGNÓSTICO DA GESTAÇÃO

A gravidez é diagnosticada após o atraso menstrual pela anamnese, exame físico e exames complementares. (FREITAS, 2003). O beta-HCG produzido após a implantação é secretado pelo sinciciotrofoblasto, representando o desenvolvimento do embrião. Os níveis séricos podem se detectados no primeiro dia do atraso menstrual, e duplicam a cada 48 horas na maioria das gestações em desenvolvimento normal (GRIN et al., 2019).

Cerca de 70% das gestações são perdidas antes do nascimento, sendo que 25 a 50% terminam como gestação bioquímica. Esta é uma perda muito precoce, quando temos um teste de gravidez positivo, mas sem evolução a uma gestação clínica. A maior parte das gestações bioquímicas não são reconhecidas nas gravidezes espontâneas, pois o ciclo menstrual não é significativamente alterado e isso acaba não chamando a atenção da paciente. Entretanto, naquelas realizando tratamentos de reprodução assistida, o diagnóstico acontece em cerca de 20% dos ciclos. Isso ocorre pois os níveis de beta-HCG são ativamente monitorados nesse tipo de tratamento (ZANETTI et al., 2019).

O saco gestacional pode ser detectado no ultrassom transvaginal com 4 a 5 semanas. Pela via abdominal, o diagnóstico pode ser dado após 6 semanas de atraso menstrual. Já o embrião, com batimento cardioembrionário, é visualizado com 5 a 6 semanas pela via transvaginal, ou 6 a 7 semanas pela via abdominal (FREITAS, 2003).

A progesterona e a prolactina não fazem parte do diagnóstico de gestação. São aferições realizadas para ajustes durante o processo de fertilização *in vitro*. Relatos na literatura associam a dosagem de progesterona a melhores taxas de sucesso (KOFINAS et al., 2015) (VOLOVSKY, 2020). Poucos estudos dosam o hormônio entre a transferência embrionária e o teste de gravidez.

O objetivo deste trabalho é avaliar se há associação entre os valores encontrados desses hormônios na fase lútea e a possibilidade de gestação nesse ciclo de tratamento. Nesse contexto, é mister encontrar um ponto de corte desses valores hormonais para então podermos traçar possibilidades de acompanhamento desses casos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê Ética e Pesquisa (CEP) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná – SCS/UFPR em 02 de outubro de 2018, sob o número 95410518.6.0000.0102 (ANEXO 1).

O estudo tem desenho de coorte retrospectivo e dessa forma, o termo de consentimento livre esclarecido foi dispensado pelo CEP.

3.2 CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA

Para constituir a amostra deste estudo, foram revisados 675 ciclos de fertilização *in vitro* com transferência de embrião a fresco, realizados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2019. Foram incluídos na análise os ciclos de FIV com uso de oócitos a fresco e transferência embrionária no mesmo ciclo de estimulação ovariana.

Após aplicar os critérios de inclusão, foram mantidos no estudo 330 ciclos de FIV, realizados em 293 pacientes. Estas realizaram coletas de sangue no dia 09 após a coleta oocitária. Os ciclos foram selecionados entre pacientes atendidos em um centro privado de reprodução humana assistida localizado em Curitiba, Paraná.

Os critérios de inclusão foram:

- Ciclos de fertilização com óvulos da própria paciente e com transferência embrionária a fresco;
- Pacientes com endométrio trilaminar, com espessura entre 7 e 13mm;
- Qualidade embrionária com ao menos um embrião categoria A ou B segundo os critérios de Lucinda Veeck e/ou blastocistos de boa qualidade, seguindo critérios de Gardner;
- Embriões com número de células condizente com o dia esperado de sua evolução laboratorial;
- Transferência embrionária fácil, sem intercorrências;

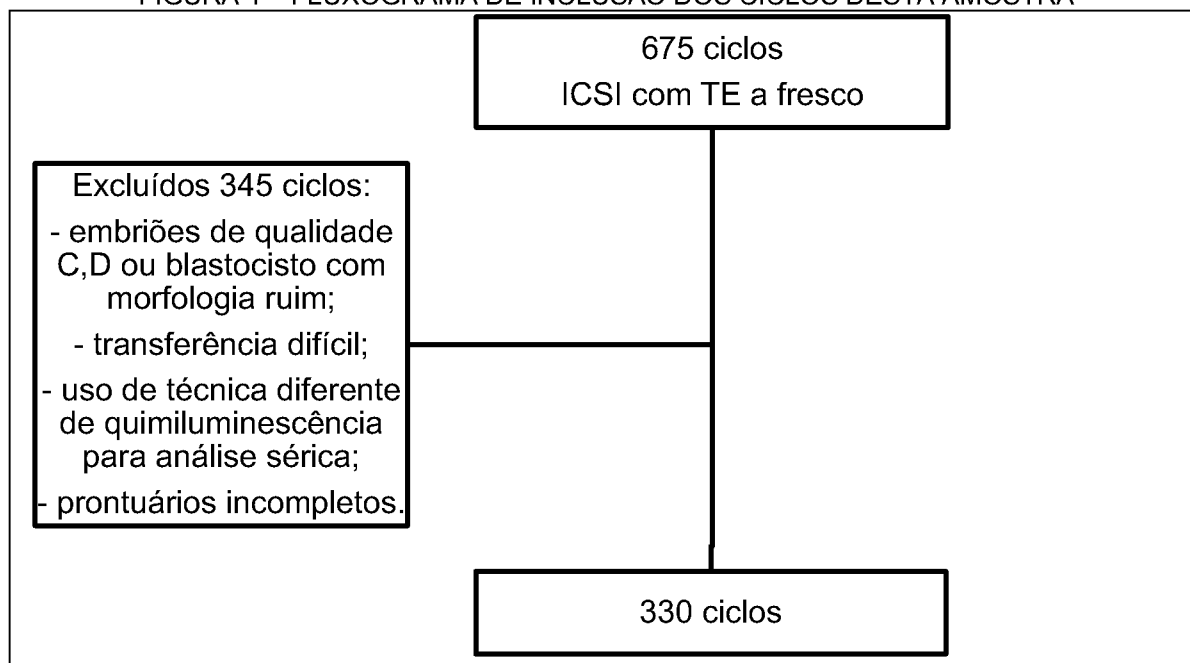
- Dosagens hormonais de progesterona e prolactina realizados no D9 após captação folicular, em laboratório de apoio que use a técnica de quimiluminescência;
- Ciclos com prontuários completos, apresentando as avaliações séricas de progesterona, prolactina e beta-HCG, bem como desfecho gestacional.

Os critérios de exclusão foram:

- Prontuários com dados incompletos;
- Transferência com embriões categoria C ou D, ou blastocistos de má qualidade;
- Intercorrências durante a transferência embrionária, como presença de sangue e/ou muco no cateter interno ou externo, necessidade de uso de Pozzi, obturador, ou quando o embrião ficou retido no cateter.

A figura 1 mostra o fluxograma de inclusão dos ciclos considerados nesta amostra.

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DOS CICLOS DESTA AMOSTRA



*TE: transferência embrionária
 ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoides
 FONTE: O autor

3.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte, observacional, retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes submetidas a ciclos de fertilização e transferência embrionária no mesmo ciclo, em clínica privada de infertilidade de Curitiba, Paraná, entre janeiro de 2013 e dezembro de 2019.

Os dados foram retirados do sistema de prontuário eletrônico da Risc Sistemas em Saúde, utilizado na rotina da referida clínica. A seguir foram colocados em planilha Microsoft® Excel para Mac. Esse instrumento para coleta de dados foi preenchido apenas pela pesquisadora, sendo garantido o sigilo das pacientes ao retirar o nome destas das listagens. Os dados foram armazenados em HD externo e não foram mantidos em arquivos digitais na internet.

3.4 OBTENÇÃO DOS DADOS

O instrumento de coleta de dados foi elaborado pela pesquisadora especificamente para os propósitos desta pesquisa, com base nos conhecimentos atuais das variáveis mais promissoras em obtermos sucesso na gestação por fertilização *in vitro*. O instrumento de coleta de dados pode ser visualizado no apêndice 1.

Foram obtidos os seguintes dados: idade; procedimento; causa da infertilidade; origem do sêmen; tipo de bloqueio hipofisário-hipotalâmico utilizado; tipo de indutor de ovulação; espessura endometrial no dia da programação da captação folicular; classificação embrionária; dia da transferência embrionária; número de embriões transferidos; valor de progesterona e de prolactina medidos em nanograma por mililitro (ng/ml) e coletados no 9º dia após a aspiração folicular (D9); tipo e dose de progesterona utilizada; se houve ou não gestação; valores obtidos dos betas; desfecho da gravidez considerando nascimentos a termo, prematuros, abortamentos, peso e semanas ao nascer.

Os valores encontrados de progesterona e prolactina coletados no 9º dia (D9) após a aspiração folicular foram distribuídos por média \pm desvio padrão e mediana, e medidos em ng/ml. Em algumas tabelas foi incluído o intervalo interquartil.

A idade das pacientes foi descrita conforme a média encontrada. Foram relatados os ciclos de ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozóide) com coleta de sêmen por masturbação ou punção masculina para obtenção dos espermatozoides. As causas de infertilidade foram divididas em fator tubário, endometriose, falência ovariana, esterilidade sem causa aparente, fator masculino, policistose ovariana, e a combinação de eventos em alguns casais. A origem do espermatozóide foi rastreada entre uso de material do parceiro da paciente ou uso de sêmen de doador.

O tipo de bloqueio hipotalâmico-hipofisário foi separado por uso de agonista, antagonista, ou sem bloqueio nenhum. As medicações indutoras de ovulação também foram relatadas para o resultado descritivo da pesquisa.

A espessura endometrial admitida para esta casuística foi entre 07 e 13 mm. Quando a medida foi registrada em prontuário com valores decimais, estes foram arredondados. Valores com a casa decimal entre 0,1 e 0,5 foram arredondados para o número inteiro imediatamente inferior. Quando a casa decimal estava entre 0,6 e 0,9, o valor foi arredondado para o número inteiro imediatamente superior. Embriões categoria A e B segundo a classificação de Lucinda Veek, e blastocistos expandidos, em eclosão ou em fase inicial, foram incluídos nesta pesquisa.

Foi descrito se a transferência ocorreu no D2, D3, D5 ou se houve dupla transferência, onde um embrião foi transferido em D2 ou D3 e o outro em blastocisto. Também consta o número de embriões transferidos por ciclo. Por fim, separamos também quem gestou ou não e os dados de desfecho da gravidez.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram utilizados para buscar pontos de corte e analogia entre os exames laboratoriais e o sucesso ou não em obter a gestação. Essa análise nos permitiu isolar a relevância ou não das dosagens hormonais desta pesquisa.

3.5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e máximos, intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação de

dois grupos, em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, dependendo da condição de normalidade da variável. Variáveis categóricas foram analisadas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. A condição de normalidade de variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA. Os gráficos foram criados com o programa computacional GraphPad Prism for mac OS, version 8.4.3 (471), June 10, 2020, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com.

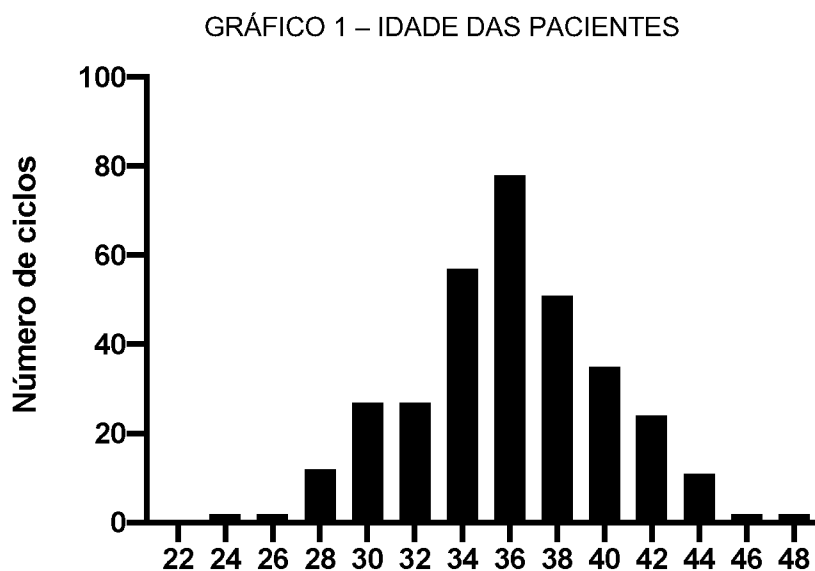
3.5.2 CÁLCULO AMOSTRAL

Considerando que o tamanho da população brasileira é de 211.000.000 de pessoas em 2020, 99.850.000 homens e mulheres estão em idade reprodutiva, entre 15 e 44 anos de idade. Como a incidência de infertilidade é de 15%, estima-se que 14.900.00 pessoas são afetadas pela infertilidade no Brasil.

Com base nestes números, o cálculo amostral considerou um tamanho de amostra de 267 pacientes para um intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 06%. O tamanho da amostra de 330 pacientes é compatível com o cálculo amostral sugerido.

4 RESULTADOS

A idade média encontrada entre as 330 pacientes foi de $35,5 \pm 4,1$ anos. A paciente mais jovem neste grupo tinha 23 anos, e a idade mais avançada foi de 48 anos. O gráfico 1 mostra essa distribuição por faixa etária.

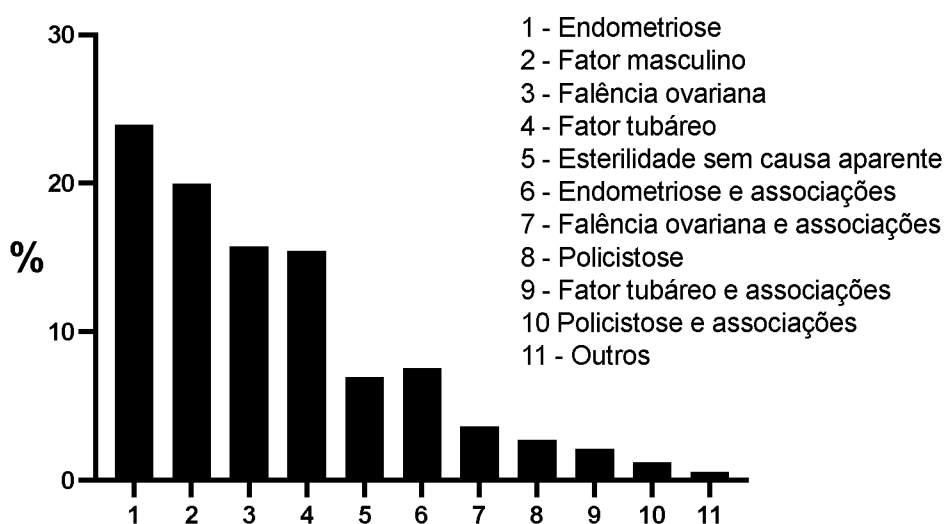


Fonte: O autor (2020)

A coleta seminal foi realizada por masturbação ou por punção testicular ou de epidídimo. Em 95,8% a obtenção dos espermatozóides foi por coleta manual. Em 4,2% foi necessária punção testicular para obtenção dos gametas masculinos.

Diversas causas de infertilidade foram encontradas. Isoladamente a mais vista foi a endometriose, com 23,9%, seguida do fator masculino em 20%, falência ovariana em 15,7% e fator tubário, com 15,4%. Em 6,9% não houve diagnóstico e tivemos esterilidade sem causa aparente, e em 2,7% tivemos policistose ovariana. Também encontramos a combinação de fatores. A endometriose associada a outros fatores como fator masculino, falência ovariana, fator tubário e hemiútero foi observada em 7,6% dos ciclos. Falência ovariana associada a fator masculino ou fator tubário foi visto em 3,6% dos casos. Fator tubário juntamente com fator masculino, adenomiose ou policistose foi responsável por 2,1% da casuística. Policistose associado a fator masculino ocorreu em 1,2%. Um grupo com quadros isolados de abortamento de repetição e vaginismo ocorreu em 0,6% dos casos. O gráfico 2 descreve os achados.

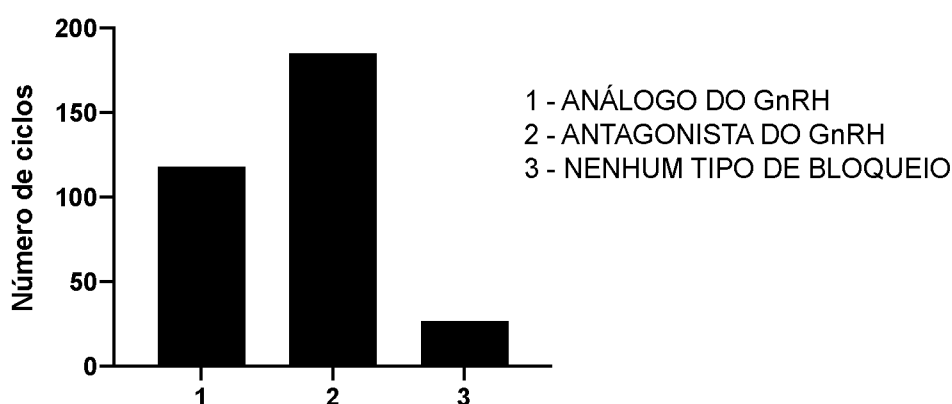
GRÁFICO 2 – CAUSAS DE INFERTILIDADE (N = 330)



Fonte: O autor (2020)

O gráfico 3 informa se o bloqueio hipotalâmico-hipofisário foi com análogos de GnRH ou com antagonistas. Em alguns ciclos não houve bloqueio, quando o tratamento proposto era de baixa complexidade, porém a resposta foi acima do esperado, indicando necessidade de mudança de procedimento. Assim, encontramos uso de análogo em 118 ciclos (35,8%); antagonista em 185 ciclos (56,1%); nenhum tipo de bloqueio em 27 ciclos (8,2%).

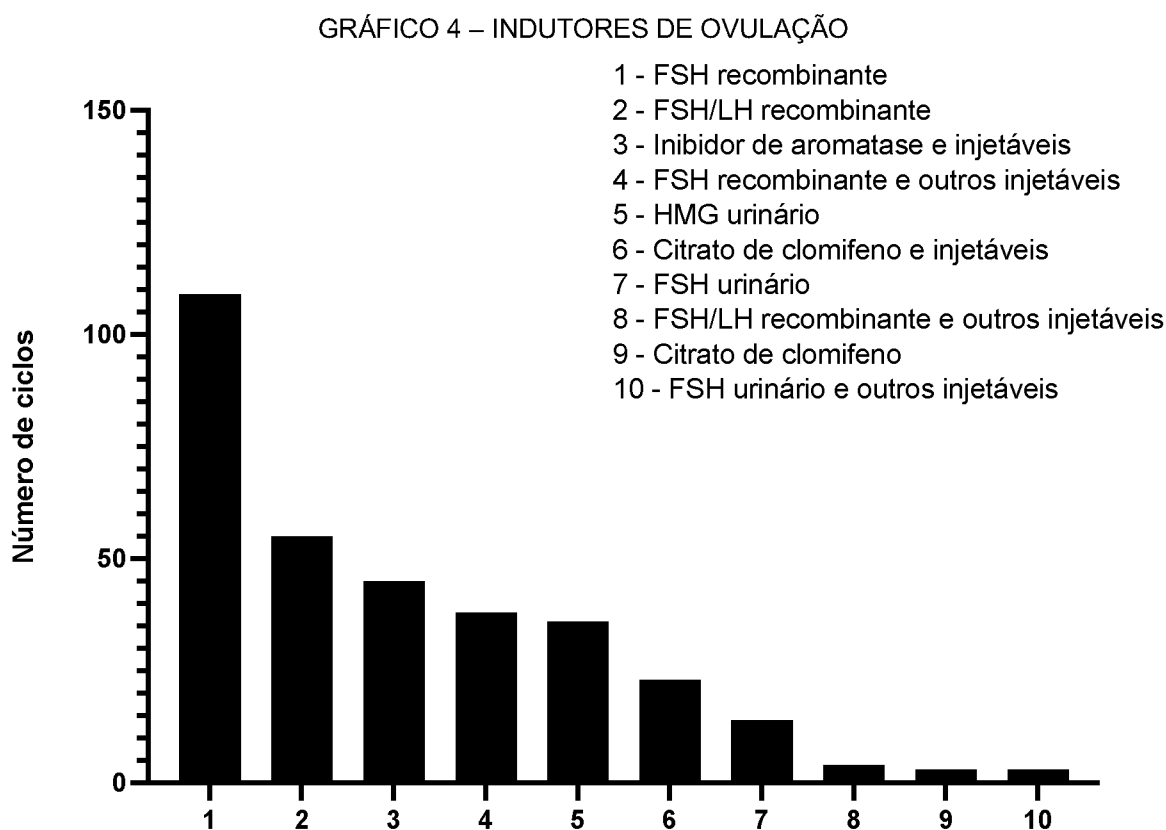
GRÁFICO 3 – TIPO DE BLOQUEIO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO (N=330)



Fonte: O autor (2020)

As opções medicamentosas são diversas para indução de ovulação. Nesta casuística, a maior parte dos ciclos foram realizados com FSH recombinante. Também foi encontrado o uso de FSH/LH recombinante, HMG urinário, FSH urinário, inibidor da aromatase e citrato de clomifeno, além da combinação desses

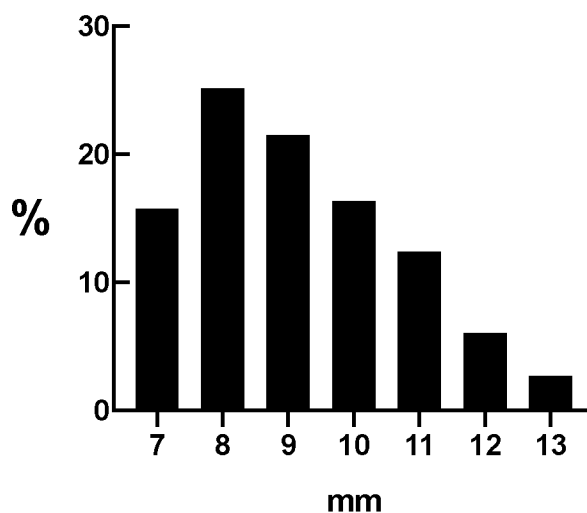
indutores. As medicações utilizadas na indução da ovulação estão descritas no gráfico 4.



Fonte: O autor (2020)

Nota: FSH – Hormônio foliculo estimulante; LH – Hormônio luteinizante; HMG – Gonadotropina menopáusica humana

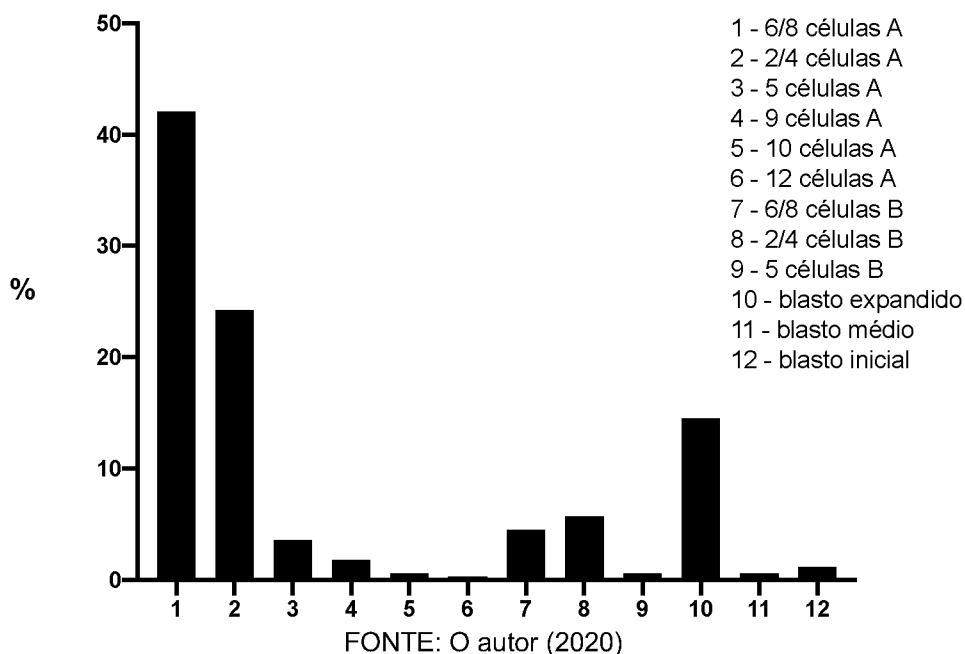
A espessura endometrial foi avaliada por ecografia durante todo o controle de ovulação. As medidas encontradas no dia do gatilho (ou *trigger*), quando é administrado o hCG 36 horas antes da coleta oocitária, estão descritas no gráfico 5. A média observada foi de $9,1 \pm 1,6$ mm. Encontramos ciclos com endométrio entre 7 e 13 mm.

GRÁFICO 5 – ENDOMÉTRIO NO DIA DO *TRIGGER*

FONTE: O autor (2020)

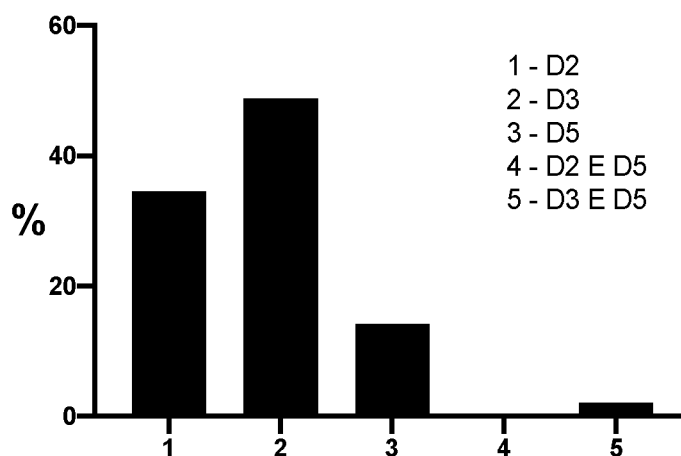
A qualidade embrionária foi analisada considerando o melhor embrião transferido em cada ciclo. Assim, em 42,5% foi transferido pelo menos um embrião de seis a oito células, com padrão A. Também encontramos qualidade A com duas a quatro células em 24,9%; cinco células em 3,9%; nove células em 1,8%; dez células em 0,6%; doze células em 0,3% dos ciclos. Qualidade padrão B com seis a oito células foi vista em 4,2% dos ciclos; duas a quatro células em 5,4%; cinco células em 0,6%. Entre os blastocistos transferidos, 14% eram expandidos. Em 0,6% foram observados blastocistos médios e 1,2 % os blastocistos eram iniciais. O gráfico 6 ilustra o quadro.

GRÁFICO 6 – QUALIDADE EMBRIONÁRIA NO DIA DA TRANSFERÊNCIA



Quase metade das transferências embrionárias (48,8%) foi realizada no terceiro dia de evolução no laboratório de fertilização *in vitro*, chamado de D3. Em 34,5% foi realizada no segundo dia de evolução (D2). Para 14,2% dos ciclos a transferência foi feita em blastocisto (D5). Em 2,4% dos ciclos foi realizada uma dupla transferência, com a colocação de um embrião no D2 ou D3, e o outro sendo transferido em D5. O gráfico 7 traz as informações.

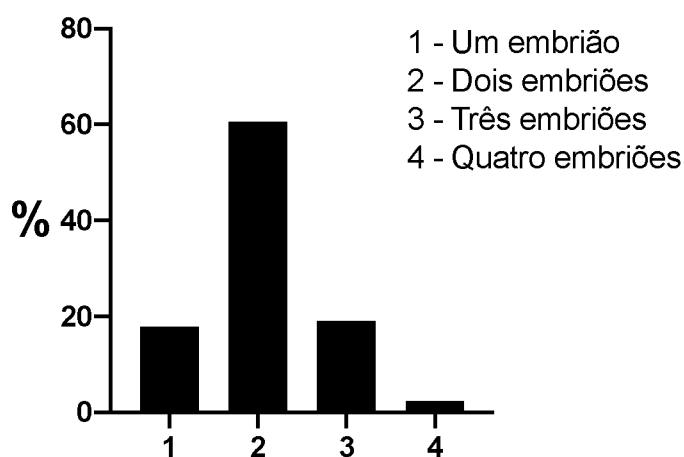
GRÁFICO 7 – DIA DA TRANSFERÊNCIA EMBRIONÁRIA



NOTA: D2 – segundo dia de evolução embrionária em laboratório
 D3 – terceiro dia de evolução embrionária em laboratório
 D5 – quinto dia de evolução embrionária em laboratório

Foram transferidos de um a quatro embriões por ciclo, respeitando a faixa etária da paciente. Em 61,8% dos ciclos, houve transferência uterina de dois embriões. Apenas um embrião foi transferido em 17,6% dos ciclos. Três embriões foram implantados em 18,2%, e em 2,4% foram colocados quatro, conforme descrito no gráfico 8.

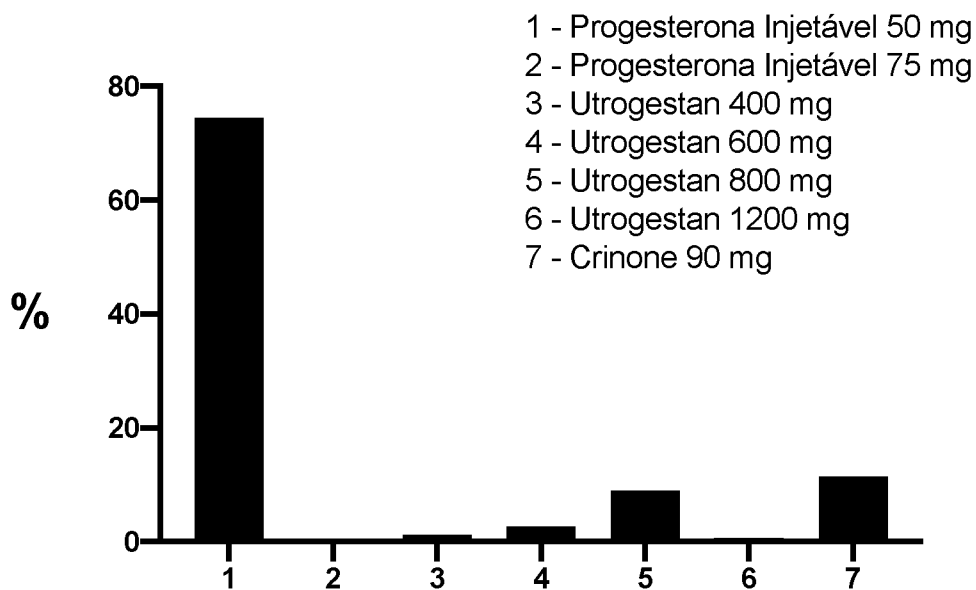
GRÁFICO 8 – NÚMERO DE EMBRIÕES TRANSFERIDOS



FONTE: O autor (2020)

Para suporte de fase lútea foram utilizados três tipos de progesterona. Uma delas é de uso intramuscular, sendo administrada em 73,9% dos ciclos. Também foram utilizadas medicações por via vaginal. Os tipos e doses utilizadas estão descritas no gráfico 9.

GRÁFICO 9 – TIPOS E DOSES DE PROGESTERONA UTILIZADAS NO SUPORTE DE FASE LÚTEA

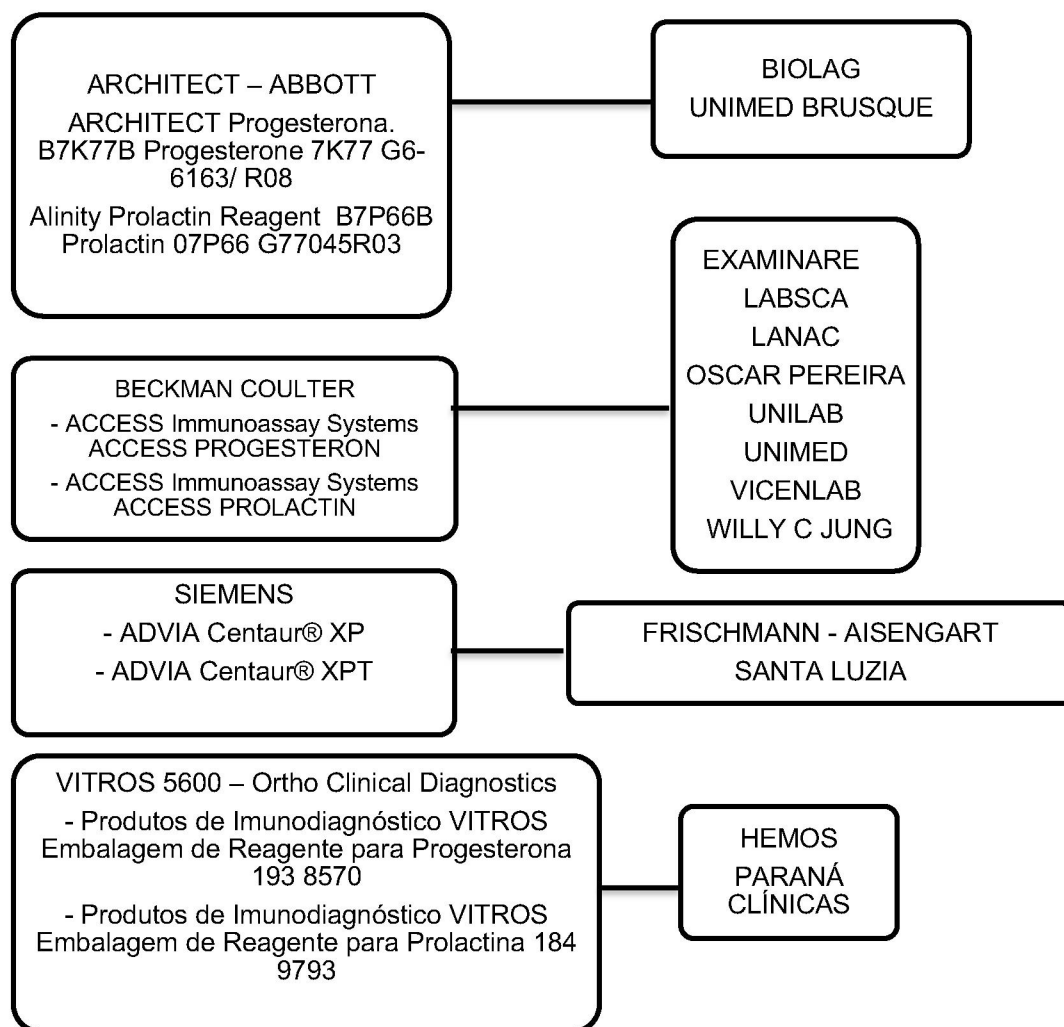


Fonte: O autor (2020)

Nota: mg – miligrama

Para as dosagens séricas hormonais, escolhemos a quimiluminescência, utilizada pelo laboratório de análises clínicas que dá suporte à clínica. Quando a coleta foi feita em outros serviços, pesquisamos se utilizavam a mesma técnica. Foram usados tubos de soro com gel separador Vacuette-Greiner. O laboratório da Unimed, em Curitiba e Ponta Grossa, utilizava eletroquimiluminescência com aparelhos da Roche - Linha Cobas E-411®, porém entre junho de 2016 e dezembro de 2019 aderiram ao método de quimiluminescência, fazendo então parte do presente estudo. Os laboratórios do estudo que usam quimiluminescência, seus equipamentos e kits de análise de progesterona e prolactina, estão na figura 2.

FIGURA 2 – LABORATÓRIOS DO ESTUDO



Fonte: O autor (2020)

4.1 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PROGESTERONA, PROLACTINA E GESTAÇÃO

Observamos os valores de progesterona e prolactina dos 330 ciclos desta casuística. A tabela 1 contém os valores separados entre grávidas e não grávidas. Encontramos diferença significativa na avaliação da progesterona, ao vermos os valores nas pacientes que gestaram. A prolactina não mostrou diferença.

TABELA 1 – VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA DA AMOSTRA EM GERAL ENTRE GRÁVIDAS E NÃO GRÁVIDAS (N = 330)

VARIÁVEL (ng/ml)	GRÁVIDA (N = 154)	NÃO GRÁVIDA (N = 176)	P
P4	32,1 (19,7 – 46)	26,2 (17,4 – 39,8)	0,013
PRL	20,7 (15,5 – 34,7)	21,3 (14,2 – 30,8)	0,303

Descrito por mediana e IIQ (1º quartil – 3º quartil)

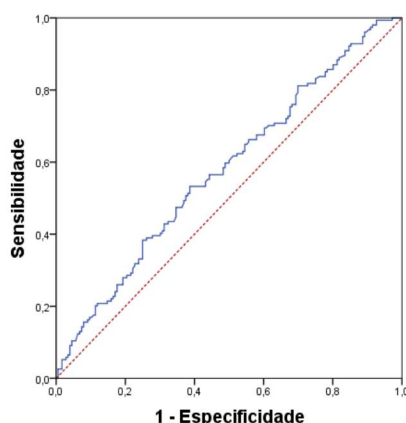
*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 – progesterona; PRL – prolactina; ng/ml – nanograma/mililitro; mg - miligrama

A figura 3 mostra a curva de característica de operação do receptor (Curva ROC - *Receiver Operating Characteristic*) da progesterona, correlacionando sucesso em obter a gravidez, independente do tipo de medicação utilizada para bloqueio hipofisário ou suporte de fase lútea. A área abaixo da curva foi de 0,569 ($p=0,0138$). O ponto mais à esquerda da curva foi compatível com o valor de 30,5 ng/ml, e mostrou sensibilidade de 53,2% e especificidade de 61,4%, para o diagnóstico de gestação.

FIGURA 3 – CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE VALORES DA AVALIAÇÃO SÉRICA DE PROGESTERONA E GESTAÇÃO



Fonte: O autor (2020)

4.2 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE TIPO DE BLOQUEIO E GESTAÇÃO

Para cada uma das variáveis que atenderam a condição de normalidade, testou-se a hipótese nula de que as médias são iguais para casos que gestam e casos que não gestam, versus a hipótese alternativa de médias diferentes.

Para as demais variáveis quantitativas, testou-se a hipótese nula de que os resultados são iguais para casos que gestam e casos que não gestam, versus a hipótese alternativa de resultados diferentes.

Para cada uma das variáveis categóricas, testou-se a hipótese nula de que as probabilidades de gestar são iguais para todas as classificações da variável, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes.

Nas tabelas abaixo são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis e os valores de p dos testes estatísticos, estratificada por tipo de bloqueio.

4.2.1 RESULTADOS PARA BLOQUEIO AGONISTA

Nos bloqueios por agonista, comparamos valores encontrados de progesterona e prolactina entre ciclos que gestaram e não gestaram. Variáveis como idade, espessura endometrial e número de embriões transferidos também foram considerados. Os dados estão descritos na tabela 2.

Não houve diferença estatística na variável idade, número de embriões transferidos ou espessura endometrial. Tampouco houve correlação entre valores de progesterona, prolactina e gravidez.

TABELA 02 – VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE AGONISTA (N=118)

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	GESTOU		P*
		SIM (N=62)	NÃO (N=56)	
Idade (anos)		34,3 ± 3,5	35,4 ± 3,6	0,123
Espessura endometrial (mm)		9,5 ± 1,6	9,9 ± 1,5	0,126
Número de embriões	1 ou 2	50 (80,6)	41 (73,2)	
	3 ou 4	12 (19,4)	15 (26,8)	0,385
P4 ng/ml		29,3 (19 – 43,2)	31,1 (18,4 – 44,9)	0,998
PRL ng/ml		24,7 (16,9 - 35,4)	28,5 (19,2 – 35,9)	0,724

Resultados descritos por mediana e IIQ (1º quartil – 3º quartil) ou frequência (percentual)

*Teste t para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher (variáveis categóricas); p<0,05

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 - progesterona; PRL- prolactina; ng/ml – nanograma por mililitro.

A seguir separamos esse grupo de acordo com o tipo de progesterona utilizada para suporte de fase lútea. Não houve diferença significativa na dosagem hormonal de P4 entre as que gestaram ou não, independente do tipo de medicação que foi administrada.

Os dados foram descritos na tabela 3.

TABELA 03 – VALORES DE PROGESTERONA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE AGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA (N=118)

VARIÁVEL	TIPO DE P4 UTILIZADA	GESTOU		P*		
		SIM (N=62)	NÃO (N=56)			
		N	N			
P4 ng/ml	Progesterone Injection USP®	31 (22 – 44,3)	51	36,6 (21 – 48,5)	42	0,378
	Utrogestan®	25,2 (16 – 45)	6	17,0 (10,3 – 21,9)	5	0,429
	Crinone®	11,5 (11,2 – 15,30)	5	18,1 (5,5 – 19,9)	9	1

Resultados descritos por mediana e IIQ (1º quartil – 3º quartil)

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 - progesterona; ng/ml – nanograma por mililitro.

Avaliando a prolactina, tampouco houve associação com gravidez quando a medicação de escolha foi a progesterona injetável ou Utrogestan®. Porém, nas usuárias de Crinone®, houve associação com gravidez quando os valores de PRL atingiram 37,80 ng/ml. Os dados foram dispostos na tabela 4.

TABELA 04 – VALORES DE PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE AGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA (N=118)

VARIÁVEL	TIPO DE P4 UTILIZADA	GESTOU		P*		
		SIM (N=62)	NÃO (N=56)			
		N	N			
PRL ng/ml	Progesterone Injection USP®	22 (16 – 36,4)	51	27,90 (18 – 36)	42	0,374
	Utrogestan®	24,4 (19,9 - 40,4)	6	18,3 (11 – 28,4)	5	0,428
	Crinone®	37,80 (25,5 – 51,2)	5	18 (13,7 – 25,6)	9	0,029

Resultados descritos por mediana e IIQ (1º quartil – 3º quartil)

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: PRL - prolactina; ng/ml – nanograma por mililitro.

4.2.2. RESULTADOS PARA BLOQUEIO ANTAGONISTA

Neste grupo, considerando as variáveis idade, espessura endometrial e número de embriões, houve diferença significativa apenas na idade das pacientes. A diferença entre as dosagens de progesterona nas gestantes e não gestantes também se mostrou relevante. A mediana de progesterona nas grávidas foi de 32,6 ng/ml, enquanto nas não grávidas foi de 26,6 ng/ml. Os dados estão na tabela 5.

TABELA 05 – VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA (N = 185)

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	GESTOU		P*
		SIM (N = 84)	NÃO (N = 101)	
Idade (anos)		34,8 ± 4,0	36,49 ± 4,3	0,008
Espessura endometrial		9,0 ± 1,7	8,8 ± 1,4	0,519
Número embriões	1 ou 2	66 (78,8)	83 (82,2)	0,579
	3 ou 4	18 (21,4)	18 (17,8)	
P4 ng/ml		32,6 (19,7 – 55,38)	26,6 (16,8 – 41)	0,021
PRL ng/ml		20,2 (14,30 – 33,2)	20,10 (13,8 – 29,6)	0,395

Resultados descritos por mediana e IIQ (1º quartil – 3º quartil) ou por frequência (percentual)

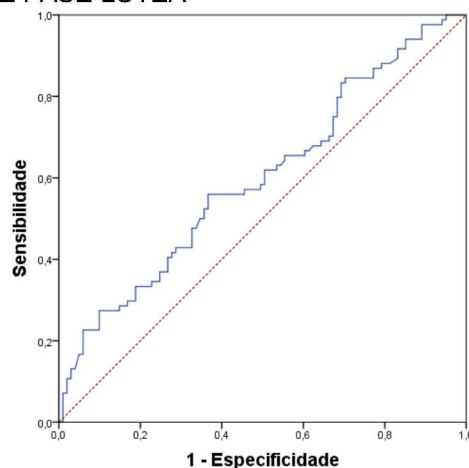
*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 - progesterona; PRL- prolactina; ng/ml – nanograma / mililitro

A figura 4 mostra a curva ROC de dosagem de progesterona e gestação, nos ciclos com antagonista, independente do tipo de P4 utilizada. A área abaixo da curva foi de 0,599 ($p = 0,021$). O ponto mais à esquerda da curva foi no valor 30,5ng/ml de P4, e mostrou sensibilidade de 56,0% e especificidade de 63,4%, considerando o diagnóstico de gestação.

FIGURA 4 – CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE GESTAÇÃO E DOSAGEM SÉRICA DE P4 EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA INDEPENDENTE DA PROGESTERONA DE SUPORTE DE FASE LÚTEA



Fonte: O autor (2020)

Foi feita então análise pelo tipo de progesterona utilizada, descrito na tabela 6. Houve significância na combinação de uso de antagonista com progesterona injetável. Valores de progesterona acima de 37,8 ng/ml mostraram associação com gravidez.

TABELA 06 – VALORES DE PROGESTERONA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA (N=185)

VARIÁVEL	TIPO DE P4 UTILIZADA	GESTOU		P*
		SIM (N=84)	NÃO (N=101)	
		N	N	
P4 ng/ml	Progesterone Injection USP®	37,8 (24,7 – 58,7) 64	29,8 (21,2 – 44,9) 75	0,021
	Utrogestan®	16,6 (14,5 – 19,7) 13	16,8 (11,7 – 25,8) 16	0,948
	Crinone®	19,8 (12,2 – 58,7) 7	13,0 (8,2 – 22) 10	0,109

Resultados descritos por mediana e IIQ (1º quartil – 3º quartil)

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 - progesterona; ng/ml – nanograma por mililitro.

Avaliando a prolactina nos três possíveis cenários de acordo com a progesterona utilizada, não observamos diferenças entre gestantes e não gestantes, como mostra a tabela 7.

TABELA 07 – VALORES DE PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA (N=185)

VARIÁVEL	TIPO DE P4 UTILIZADA	GESTOU		P*
		SIM (N=84)	NÃO (N=101)	
		N	N	
PRL ng/ml	Progesterone Injection USP®	21,6 (14,9 – 36,1) 64	20,3 (14 – 31) 75	0,350
	Utrogestan®	25,6 (10,4 – 28,5) 13	21,0 (13,6 – 24,5) 16	0,503
	Crinone®	15,0 (9,1 – 17,9) 7	14,2 (9,4 – 26,3) 10	0,536

Resultados descritos por mediana e IIQ (1º quartil – 3º quartil)

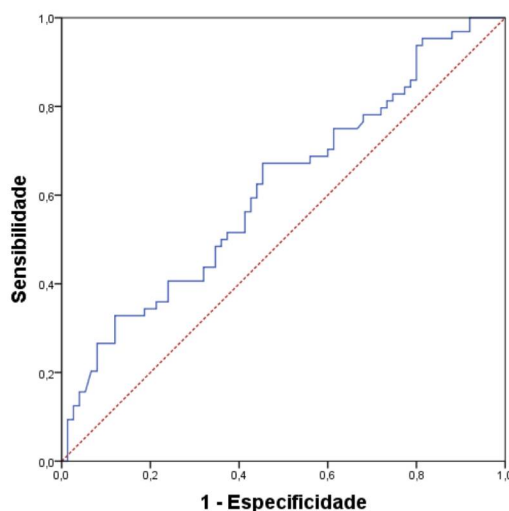
*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: PRL- prolactina; ng/ml – nanograma por mililitro.

A figura 5 mostra a curva ROC da progesterona, mostrando sucesso em gestar, quando medida em ciclos com uso de antagonista e progesterona injetável. A área abaixo da curva foi de 0,614 ($p = 0,021$). O ponto mais à esquerda da curva mostrou sensibilidade de 67,2% e especificidade de 54,7% para o valor de 30,5 ng/ml de progesterona.

FIGURA 5 – CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE GESTAÇÃO E DOSAGEM SÉRICA DE P4 EM CICLOS COM USO DE ANTAGONISTA E PROGESTERONA INJETAVEL



Fonte: O autor (2020)

4.2.3 RESULTADOS PARA NENHUM BLOQUEIO

Para os ciclos sem nenhum tipo de bloqueio hipofisário, foram analisados os valores de progesterona e prolactina, e sua provável correlação ou não com gravidez. Também foram analisadas variáveis como idade, espessura endometrial e número de embriões transferidos. Os dados estão descritos na tabela 8.

Houve significância estatística na avaliação entre ciclos sem nenhum tipo de bloqueio e dosagem de progesterona. Valores de 38,7 ng/ml foram encontrados nas pacientes que gestaram. Nos ciclos sem gestação os valores encontrados foram de 22,62 ng/ml.

TABELA 08 – VALORES DE PROGESTERONA E PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS SEM NENHUM BLOQUEIO HIPOFISÁRIO (N = 27)

VARIÁVEL	CLASSIFI CAÇÃO	GESTOU		P*
		SIM (N = 8)	NÃO (N = 19)	
Idade (anos)		36,5 ± 3,9	37,7 ± 5,6	0,256
Espessura do endométrio		8,3 ± 1,4	8,5 ± 1,0	0,626
Número embriões	1 ou 2	7 (87,5)	15 (78,9)	0,2729
	3 ou 4	1 (12,5)	4 (21,1)	
P4 ng/ml		38,7 (31,6 – 50,3)	22,6 (14,1 – 28,1)	0,004
PRL ng/ml		17,6 (16 – 19,4)	20,0 (14,3 – 25,2)	0,584

Resultados descritos por mediana (1º quartil – 3º quartil) ou por frequência (percentual

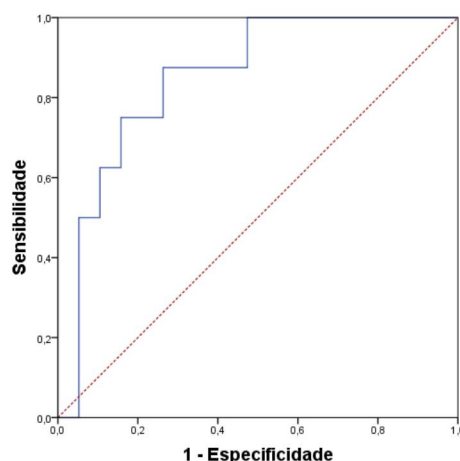
*Teste t para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher (variáveis categóricas); p<0,05

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 - progesterona; PRL- prolactina; ng/ml – nanograma / mililitro

A figura 6 traz a curva ROC da progesterona obtida em ciclos sem nenhum tipo de bloqueio. A área abaixo da curva foi de 0,849 (p = 0,009). O ponto mais à esquerda da curva mostrou sensibilidade de 87,5% e especificidade de 73,7% para o valor de 26,7 ng/ml de progesterona.

FIGURA 6 – CURVA ROC DE ASSOCIAÇÃO ENTRE GESTAÇÃO E DOSAGEM SÉRICA DE P4 EM CICLOS SEM NENHUM BLOQUEIO



Fonte: O autor (2020)

As dosagens de progesterona foram analisadas nos ciclos sem nenhum bloqueio de acordo com o tipo de progesterona utilizada. Os dados foram descritos na tabela 9. Não houve diferença significativa entre ciclos com ou sem gestação, considerando as dosagens e os tipos de progesterona utilizados.

TABELA 09 - VALORES DE PROGESTERONA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM NENHUM BLOQUEIO HIPOFISÁRIO, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA (N = 27)

VARIÁVEL	TIPO DE P4 UTILIZADA	GESTOU		P*
		SIM (N=8)	NÃO (N=19)	
		N	N	
Progesterone				
P4 ng/ml	Injection	50,3 (34,1 – 65,6) 4	25,8 (14,1 – 37,8) 11	0,104
	USP®			
	Utrogestan®	27,0 1	20,5 (17,4 – 25,4) 4	-
	Crinone®	37,9 (36,2 – 39,5) 3	18,1 (9,7 – 26,3) 4	-

Resultados descritos por mediana (1º quartil – 3º quartil)

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 - progesterona; ng/ml – nanograma / mililitro

As dosagens de prolactina também foram analisadas nesse cenário e os dados estão na tabela 10. Não houve diferença significativa entre ciclos com ou sem gestação, nas pacientes sem nenhum tipo de bloqueio hipofisário, independente do tipo de progesterona.

TABELA 10 - VALORES DE PROLACTINA ENCONTRADOS ENTRE PACIENTES QUE GESTARAM E NÃO GESTARAM EM CICLOS COM NENHUM BLOQUEIO HIPOFISÁRIO, DE ACORDO À PROGESTERONA UTILIZADA (N = 27)

VARIÁVEL	TIPO DE P4 UTILIZADA	GESTOU		P*
		SIM (N=8)	NÃO (N=19)	
Progesterone				
PRL ng/ml	Injection	17,6 (17 – 19,3) 4	21,8 (18,3 – 25,2) 11	0,177
	USP®			
	Utrogestan®	18,0 1	16,1 (14,5 – 20,4) 4	-
	Crinone®	15,4 (14,9 – 29,4) 3	21,5 (13,5 – 28,7) 4	0,4161

Resultados descritos por mediana (1º quartil – 3º quartil)

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Fonte: O autor (2020)

Nota: PRL- prolactina; ng/ml – nanograma / mililitro

4.3 AVALIAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS AO RESULTADO

Os dados mais relevantes foram submetidos a um modelo de regressão logística, como uma ferramenta para interpretar os resultados obtidos de forma mais aprofundada.

4.3.1 ANÁLISE UNIVARIADA

A análise univariada contempla variáveis quantitativas e qualitativas, também ditas categóricas. As quantitativas aqui estudadas foram idade, espessura endometrial, valores de progesterona e prolactina entre as pacientes que gestaram ou não. Os dados estão descritos na tabela 11. Encontramos significância na idade e níveis de progesterona ao compararmos grávidas e não grávidas, ao considerarmos todas as pacientes, independente do tipo de bloqueio hipofisário ou progesterona utilizada.

TABELA 11 – ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

Variável	Gestou		p*	OR (IC95%)
	Sim	Não		
Idade (anos)	34,7 ± 3,8	36,2 ± 4,3	0,001	0,91 (0,86 – 0,96)
Espessura endometrial (mm)	9,1 ± 1,6	9,1 ± 1,5	0,828	1,00 (0,88 – 1,15)
P4 (ng/ml)	31,9 (19,5 - 46,1)	26,2 (17,2 - 40,2)	0,021	1,01 (1,002 – 1,02)
PRL (ng/ml)	20,7 (15,6 - 34,8)	21,3 (14,2 - 30,9)	0,266	1,01 (0,99 – 1,02)

Resultado descrito por média ± desvio padrão ou mediana (1º quartil – 3º quartil)

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, p<0,05

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 – progesterona; PRL- prolactina; ng/ml – nanograma / mililitro; mm - milímetros

As variáveis categóricas avaliadas foram os três tipos de bloqueios hipofisários, número de embriões transferidos e as três progesteronas utilizadas. Encontramos significância entre o tipo de bloqueio e gestação no uso de agonista e nos ciclos sem nenhum bloqueio. Os dados estão na tabela 12.

TABELA 12 – ANÁLISE UNIVARIADA DAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

Variável	Classificação	n	Gestou n (%)	p*	OR (IC95%)
Bloqueio	NENHUM	27	8 (29,6%)	0,127	1,97 (0,82 – 4,74)
	ANTAGONISTA	188	87 (46,3%)		
	AGONISTA	115	59 (51,3%)		
Número de embriões	1 ou 2	262	123 (47%)	0,841	0,95 (0,55 – 1,62)
	3 ou 4	68	31 (45,6%)		
Tipo de progesterona	CRINONE	38	15 (39,5%)	0,648	1,23 (0,51 – 2,95)
	UTROGESTAN	45	20 (44,4%)		
	PROGESTERONE	247	119 (48,2%)		

Resultado descrito por média ± desvio padrão ou mediana (1º quartil – 3º quartil)

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, p<0,05

Fonte: O autor (2020)

Nota: P4 – progesterona; PRL- prolactina; ng/ml – nanograma / mililitro; mm - milímetros

4.3.2 ANÁLISE MULTIVARIADA

A análise multivariada permitiu correlacionar alguns dados do estudo entre si. Foram incluídas como variáveis explicativas as que apresentaram significância estatística na análise univariada: idade, progesterona e tipo de bloqueio hipofisário. Os dados estão na tabela 13.

TABELA 13– ANÁLISE MULTIVARIADA

Variável	Classificação	p*	OR (IC95%)
Idade (anos)		0,002	0,91 (0,86 – 0,97)
P4 ng/ml		0,027	1,01 (1,001 – 1,02)
	NENHUM		
Bloqueio	ANTAGONISTA	0,204	1,79 (0,73 – 4,42)
	AGONISTA	0,087	2,25 (0,73 – 4,42)

*Descrito por odds ratio com intervalo de confiança de 95%

OR – odds ratio

IC – Intervalo de confiança

Fonte: O autor (2020)

4.4 DESFECHO GESTACIONAL

Houve gestação em 154 ciclos, correspondente a 46,6% dos tratamentos. Em 176 ciclos, (53,3%) o beta foi negativo. Entre as que engravidaram, 51,9% chegaram a termo. Prematuros foram responsáveis por 13,7%, e em 20,2% houve abortamento. Nas 31 pacientes que abortaram, 26 (83,9%) usaram progesterona injetável; 4 (12,9%) usou progesterona natural micronizada e 1 (3,2%) usou Crinone®.

Para 12,4% a gravidez foi bioquímica. Três outros casos, correspondentes a 0,6% cada, evoluíram para óbito materno por rotura de aneurisma, sem correlação com a gravidez; uma gestação foi ectópica e outra em andamento até o final de 2021. Em sete casos tivemos os dados de semanas ao nascimento, porém não tivemos acesso a peso ao nascer (cinco partos a termo e dois prematuros). Assim, no grupo das gestantes a termo e prematuros, composto por 101 pacientes, os dados referentes ao peso foram descritos sem esses sete casos relatados.

As gestações chegaram a 38 semanas e 2800 gramas de peso na mediana dos casos. As taxas de gravidez estão descritas na tabela 14.

TABELA 14 - TAXA DE GRAVIDEZ E DESFECHO GESTACIONAL

VARIÁVEL	N	CLASSIFICAÇÃO	N (%)
Gravidez	330	Não	176 (53,3)
		Sim	154 (46,6)
Desfecho da gravidez	154	A termo	80 (51,9)
		Aborto	31 (20,2)
		Bioquímica	19 (12,4)
		Prematuro	21 (13,7)
		Ectópica	1 (0,6)
		Óbito materno**	1 (0,6)
		Em andamento	1 (0,6)
Semanas ao nascimento nas gestações a termo e prematuros	101	Semanas	38 (23 – 41) semanas
Peso ao nascimento nas gestações a termo e prematuros	94	Peso	2800 (990 – 4240) gramas
*Excluídos sete casos sem dados de desfecho			
*Descrito por frequência (percentual) e por mediana (mínimo – máximo)			
**Por rotura de aneurisma cerebral			
Fonte: O autor (2020)			

5 DISCUSSÃO

Na reprodução assistida, encontramos vasta literatura citando a importância das dosagens hormonais. Dados como a dosagem de progesterona no dia do *trigger* oocitário orientam a sequência de tratamento. Valores acima de 1,5 ng/ml indicam que o endométrio está luteinizado. Esse resultado sugere que teremos melhores chances de sucesso congelando os embriões ou oócitos e organizando uma transferência em outro ciclo, postura esta já bem difundida nos tratamentos de medicina reprodutiva, denominada de *freeze-all* (PANAINO et al., 2017). Outros autores estudaram a progesterona no D4 de ciclos de transferência de embriões congelados. Houve melhora das taxas de gravidez quando a P4 atinge valores de 10 ng/ml de acordo com o tipo de suporte de fase lútea utilizada (GAGGIOTTI-MARRE et al., 2020).

Entre o dia da transferência embrionária e o teste de gravidez, a literatura se torna escassa. Fica claro que existe um equilíbrio entre a dosagem hormonal sérica, o momento do ciclo, o tipo de bloqueio e de progesterona administrado. Considerando que estes hormônios são tão relevantes para a nidação tanto em ciclos naturais quanto artificiais, surge a questão: existe um ponto de corte nessas dosagens após a transferência embrionária que possa estar relacionado a melhores taxas de sucesso?

Neste trabalho, a média de faixa etária foi de 35,5 anos, com desvio padrão de 4,1 anos. Quase totalidade de nossa amostra foi composta de ICSI com coleta de sêmen por masturbação. Menos de 5% correspondeu a ciclos de punção testicular.

Entre as causas de infertilidade, isoladamente, a mais encontrada foi endometriose, presente em quase 25% dos ciclos. A combinação dessa doença com outros fatores esteve presente em 6,7%. A prevalência da doença é de 10% na população em geral (ZIEGLER et al., 2016). A maior incidência pode ser explicada pelo enfoque em laparoscopia do serviço onde foi realizada a coleta de dados. Assim, observamos um número maior que o usual de casos de endometriose. Também encontramos insuficiência ovariana, isolada ou combinada a outros fatores em 1/5 dos casos. Fator masculino foi encontrado em 20% desta amostra.

Mais da metade dos ciclos foi conduzido com uso de antagonista para bloqueio hipofisário. Entre 2013 e 2017 os casos foram igualmente distribuídos entre agonistas e antagonistas. Isso é explicado pela tendência mundial de uso de antagonistas desde 2018, quando esse medicamento começou a ser mais usado no serviço em questão. Como não precisa ser administrado desde o ciclo anterior, como o agonista, apresenta maior facilidade para início dos ciclos de fertilização *in vitro*. Apresenta bastante eficácia na policistose ovariana, assim como na reserva ovariana diminuída, situação cada vez mais diagnosticada nas clínicas de infertilidade (AL-INANY et al., 2016).

Considerando todo o período do estudo, o agonista foi administrado em um terço dos ciclos. Seu uso é sugerido na reserva ovariana adequada, endometriose, faixa etária favorável. Como a endometriose foi encontrada isolada ou em associação com outra patologia em um terço dos ciclos, seu uso está compatível com a realidade do centro onde foi feita a pesquisa.

Em alguns casos não foi realizado nenhum tipo de bloqueio hipotalâmico. Isto ocorreu na baixa complexidade com hiperestímulo. Também ocorreu em pacientes que já iriam dar sequência para fertilização *in vitro*, mas estavam com evolução acima do ideal para aplicação de qualquer tipo de bloqueio quando retornaram para ecografia, mantendo o tratamento sem essa medicação. A porcentagem de pacientes que passaram por essa situação foi de 8,2%.

Quanto aos indutores de ovulação, observamos um terço dos ciclos usando FSH recombinante. Demais situações envolveram uso isolado de citrato de clomifeno, FSH/LH recombinante, HMG urinário, e a combinação entre essas medicações e inibidores de aromatase ou LH recombinante, com até três medicações sendo usadas em alguns casos.

A espessura média do endométrio foi de 9,1 mm, próximo ao observado por outros autores (KASIUS et al., 2014). Em nossa pesquisa, consideramos o intervalo entre 7 e 13 mm de espessura. Não há um consenso sobre o máximo de espessura endometrial. Alguns autores consideram até 12 mm (WANG et al., 2018), enquanto outros consideram 15 mm (SHAODI et al., 2020).

Na maior parte dos ciclos foi transferido ao menos um embrião categoria A, com 72,6% sendo classificados desta forma. Entre os blastocistos, 14% eram expandidos, sendo esta a melhor classificação em D5. Quanto ao dia de

transferência, 48,8% dos embriões estavam em D3. Em cerca de 15% a transferência ocorreu na fase de blastocisto.

Em 61,8% houve transferência de dois embriões. Esse número respeitou a orientação do Conselho Federal de Medicina (CFM), que regulamenta quantos embriões podem ser transferidos, conforme idade da paciente. A resolução No. 2283 de 27 de novembro de 2020, vigente à época do estudo, estipula que mulheres até 35 anos de idade podem transferir até dois embriões; 36 a 39 anos até três embriões; e mulheres acima de 40 anos até quatro embriões.

Como suporte de fase lútea, três medicações foram utilizadas. Duas por via vaginal, e uma intramuscular. Em 3/4 dos casos foi usada progesterona intramuscular. Essa via de acesso leva a uma dependência da paciente de outra pessoa que aplique o medicamento, usualmente o parceiro. O produto, oleoso, torna a administração desconfortável quando realizada sempre no mesmo local. Existe um risco, pequeno porém descrito, de pneumonia eosinofílica aguda em usuárias da medicação após ciclo de fertilização *in vitro* (KHAN et al., 2008). Entretanto, a preferência por esta via no centro onde foi realizada a pesquisa se deve à observação, no decorrer da prática clínica, de raros casos de sangramento via vaginal no período entre a transferência embrionária e o teste de gravidez. Como um sangramento nessa época praticamente inviabilizaria o sucesso do tratamento, tornou-se comum este medicamento no instituto em questão. Uma vez obtida a gravidez, a progesterona intramuscular é substituída pelo produto via vaginal, e mantida em doses cada vez menores até o término das 12 semanas de gestação,

Entre os métodos disponíveis para dosagem sérica hormonal, temos o método Elisa, a quimiluminescência, eletroquimiluminescência ou espectrofotometria de massa de cromatografia líquida. A quimiluminescência é a técnica utilizada pelo laboratório de análises clínicas que dá suporte à clínica, sendo então escolhida para o estudo. Quando a coleta foi feita em outros serviços, avaliamos se usavam os mesmos tubos de soro com gel separador Vacuette® do laboratório de suporte em Curitiba, e se utilizavam a mesma técnica, questionando os laboratórios por e-mail. Percebemos que esta tecnologia está presente em muitos laboratórios, tanto em Curitiba quanto em cidades próximas, o que permitiu mantermos um número de ciclos adequado para esta pesquisa.

Os equipamentos laboratoriais utilizados são da Siemens®, Beckman Coulter®, Ortho Clinical Diagnosis - modelo Vitros 5600®, Abbott – modelo Architect®. No laboratório que analisa a maior parte das amostras no centro onde foi realizado o estudo, os equipamentos são calibrados diariamente antes da primeira análise do dia. Os kits de análise são próprios de cada fabricante e específicos para cada aparelho.

Para as avaliações hormonais, observamos que os valores encontrados foram bastante amplos, variando entre uma unidade e uma centena em muitas das análises. Por essa razão, foram descritos por mediana e intervalo interquartil.

Os dados com relevância estatística foram colocados em curvas ROC (*receive operator characteristic*). Essas curvas são uma representação gráfica que ilustra a relação entre sensibilidade e especificidade de um teste diagnóstico quantitativo. Quanto maior a área abaixo da curva, mais fidedigno é esse resultado, e melhor é a probabilidade de o teste classificar corretamente aqueles com ou sem uma alteração. O ponto mais próximo do canto superior esquerdo do diagrama é o que otimiza sensibilidade ao invés da especificidade (METZ, 1978). Assim, a curva ROC permite determinar pontos de corte. Valores acima dele determinam que o evento tem maiores chances de ocorrer, e abaixo, chances menores (OGŁUSZKA et al., 2019)

Quando analisamos as dosagens séricas de P4 e PRL entre grávidas e não grávidas, independente do tipo de progesterona ou de bloqueio realizado, encontramos evidências associando gestação a valores de progesterona acima de 32,1 ng/ml, com $p = 0,013$. Na avaliação de prolactina não houve correlação. A curva ROC mostrou sensibilidade de 53,2% e especificidade de 61,4% para dosagens de progesterona de 30,5 ng/ml.

Ao relacionarmos uso de agonista e dosagem sérica de P4 e PRL, não houve correlação com gravidez, mesmo separando os dados pelo tipo de progesterona utilizada. Apesar de observarmos valores de 25,2 ng/ml nas gestantes que usaram Utrogestan® e engravidaram, e 17 ng/ml neste grupo que não gestou, a diferença não foi considerada significativa, provavelmente pela amostra ser pequena. Um achado curioso, na contramão da hipótese que rege esta pesquisa, foi o fato das usuárias de progesterona injetável com valores séricos mais elevados de P4 estarem relacionados a não gestar. Este fato confirma o estudo de Kofinas

sobre aumentos muito expressivos na progesterona poderem estar relacionados a piores taxas de sucesso (KOFINAS et al., 2015). Entretanto, nos demais subgrupos isto não ocorreu

Avaliando a prolactina, a única combinação com significância estatística foi entre agonista e uso de Crinone®. Nesse cenário, prolactina acima de 37,80 ng/ml está correlacionada com gestação. Porém, este resultado não deve ser considerado para toda a população, por ser um "N" pequeno. No subgrupo dos agonistas, não encontramos diferenças estatísticas significativas na avaliação da prolactina em nenhuma outra combinação analisada.

Nas que usaram antagonista, a faixa etária mostrou significância entre gestar ou não. A idade da mulher é um dos principais critérios que influenciam na probabilidade de concepção espontânea. O declínio da fertilidade inicia entre 25-30 anos e gradativamente se acentua, até o término da reserva ovariana e da vida reprodutiva da mulher (VANDER BORGHT; WYNS, 2018).

Houve mais ciclos com gestação quando a P4 atingiu valores acima de 32,6 ng/ml no grupo que usou antagonistas. A curva ROC mostrou sensibilidade de 56,0% e especificidade de 63,4%, para dosagens de progesterona de 30,5 ng/ml.

Ao separarmos pelo tipo de progesterona utilizado, a relevância foi maior nas usuárias de progesterona injetável. Nesse grupo, P4 de 37,8 ng/ml levou a maior probabilidade de gestação. Nas usuárias de Crinone®, as gestantes tiveram dosagem de P4 de 19,8 ng/ml versus 13,0 ng/ml nas não gestantes, porém a diferença não foi considerada significativa. A curva ROC mostrou sensibilidade de 67,2% e especificidade de 54,7%, com boa área acima da curva, para valores de progesterona de 30,5 ng/ml. Observamos que, ao interpretar antagonistas e valores séricos de P4; e antagonistas, tipo de progesterona utilizada e valores séricos de P4, as curvas ROC são muito similares, provavelmente pelo "N" maior estar no subgrupo de antagonista e uso de medicação injetável, o que torna esses dois grupos bastante homogêneos. Para a dosagem de prolactina, continuou não havendo relevância.

Nas pacientes sem nenhum tipo de bloqueio, as gestantes estavam no grupo de valores séricos acima de 38,7 ng/ml. Aqui, a curva ROC mostrou seu melhor desempenho, com sensibilidade de 87,5% e especificidade de 73,7% para o valor de 26,7 ng/ml de progesterona. Os valores não foram significativos

separando pelos diversos tipos de progesterona, e tampouco para a avaliação de prolactina.

A forma de ação do bloqueio hipofisário influencia na progesterona. O agonista permanece bloqueando o eixo hipotalâmico por até 10 dias após sua última aplicação. O antagonista mantém tal bloqueio por 24 horas, em média (FATEMI, 2009b). Quando não há nenhum tipo de bloqueio, a regulação ocorre pelos próprios hormônios esteroidais que o ovário desta paciente liberou. Assim, o tipo de bloqueio que está sendo usado tem um papel relevante nos resultados das dosagens séricas de progesterona. Neste estudo não encontramos resultados significativos nos ciclos com o uso de agonista de GnRH, mas foram relevantes nos ciclos com uso de antagonista e nos sem bloqueio algum.

Apesar de termos um “N” pequeno de gestantes usuárias de Utrogestan® e Crinone®, vale salientar que as dosagens encontradas nos cenários estudados, independente do bloqueio, foram em torno de 11,5 – 30,5 ng/ml, valores abaixo dos 38 ng/ml observados com a progesterona injetável. Estes valores sugerem que encontraremos dosagens séricas menores com as medicações via vaginal, indicando que, para interpretar valores de progesterona, devemos ter em mente a via de administração que está sendo usada nessa suplementação de fase lútea.

O aplicador pré-carregado (Crinone®8%) libera 1,125 gramas de gel, equivalente a 90 mg por aplicação. Na literatura, comparando com 90 mg de progesterona intramuscular, a concentração sérica máxima foi de $14,87 \pm 6,32$ ng/ml versus $53,76 \pm 14,9$ ng/ml (POULY et al., 1996), confirmando que teremos uma concentração sérica menor na via vaginal que na intramuscular, mesmo administrando doses equivalentes. Já a progesterona natural micronizada 200 mg (Utrogestan®) tem níveis séricos de acordo a sua forma de administração. Na literatura os valores encontrados por via vaginal são de $8,26 + 4,09$ ng/ml ao administrar o produto uma vez ao dia. Acima de 200 mg/dia as concentrações se aproximam das fisiologicamente descritas no primeiro trimestre de gestação (POULY et al., 1996). Nesta casuística o Utrogestan® foi administrado por via vaginal, na dose de 800 mg/dia na maioria dos ciclos que utilizaram esta medicação (64,6%). Apesar da literatura sugerir que os valores séricos nas usuárias de Utrogestan® são menores, provavelmente se aproximaram dos demais pela dose mais elevada administrada às pacientes.

A análise univariada observa se existe associação de uma variável isolada ao desfecho pesquisado. Ao pesquisar as variáveis quantitativas, a idade e a progesterona mostraram significância. Observando as variáveis categóricas, encontramos significância entre bloqueio com agonista e sem bloqueio algum. A chance de gestar em usuárias de agonista foi 2,63 vezes maior do que nas sem nenhum tipo de bloqueio. Na literatura encontramos taxas de gestação com leve tendência a melhora nos ciclos com agonista em relação aos com antagonista (LAMBALK et al., 2017), porém não temos relatos comparando ciclos de agonistas com outros sem bloqueio algum. Dessa forma, apesar de ciclos com agonista estarem relacionados a melhores taxas de sucesso, não pudemos confrontar se esse dado se repete, na mesma proporção, e em outras combinações.

A análise multivariada inclui as variáveis que tiveram relevâncias na pesquisa univariada – idade, progesterona, e tipo de bloqueio. A idade, independentemente do valor da progesterona e do tipo de bloqueio, está significativamente associada à probabilidade de gestar. A odds ratio permitiu ver que a cada ano a mais de idade, há uma redução de 09% na chance em gestar, como descrito na literatura (VANDER BORGHT; WYNS, 2018).

Já no caso da progesterona, ajustando-se para idade e tipo de bloqueio, houve significância ($p=0,027$). O valor de odds ratio de 1,01 indica que, para cada unidade a mais de progesterona, temos um aumento de 01% na probabilidade de gestar. Esse aumento pode ser considerado pequeno, principalmente quando tantas outras variáveis são relevantes, como qualidade embrionária. Entretanto, em um tratamento tão detalhado, cada evento que promova melhores taxas de sucesso deve ser considerado como relevante.

O exame realizado a seguir foi o teste de gravidez. Observamos beta positivo em 46,6% dos casos. Destas pacientes, pouco mais da metade chegou a termo. Os casos de prematuridade (13,7%) estão compatíveis com a literatura. Uma meta-análise de 2018 avaliou o risco de parto prematuro em gestações de feto único obtidos por fertilização *in vitro*. Nesse estudo, o autor considerou uma taxa de prematuridade de 10% nas gestações após tratamentos de reprodução assistida (CAVORETTO et al., 2018). As taxas de abortamento encontradas no estudo também foram compatíveis com a literatura (LIU et al., 2017).

Uma limitação do presente estudo é seu desenho retrospectivo observacional. Em função dessa característica, não houve um registro específico para analisar se as pacientes utilizaram ou não suas medicações. Porém observamos na prática diária uma grande motivação das pacientes para uso correto dos medicamentos, visto que o investimento emocional é grande na busca pelo sonho da maternidade, o que as motiva a seguirem seus tratamentos à risca. Também temos condições de analisar indiretamente a administração dos remédios, ao observarmos o padrão de resposta ovariano durante as ultrassonografias de controle de ovulação.

5.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Uma vez que sejam estabelecidos esses diversos pontos de corte, naturalmente outras perguntas começam a surgir. É possível, caso tenhamos um valor abaixo da referência, aumentarmos a dose da suplementação de progesterona e com isso melhorarmos o prognóstico da paciente, neste mesmo ciclo? É factível intensificar a suplementação de fase lútea com a intenção de obter a gravidez? Caso não haja gestação no presente momento, podemos reavaliar a forma da suplementação de progesterona para uma tentativa futura? Desta forma, poderemos saber se o ajuste de medicações na fase lútea pode corroborar para aumentarmos as taxas de sucesso dos tratamentos de fertilização *in vitro*.

5 CONCLUSÕES

Diante dos dados obtidos neste estudo, observou-se que a avaliação da progesterona por quimiluminescência, realizada no dia 09 após a captação folicular, mostrou-se útil em prever sucesso no ciclo de tratamento de fertilização *in vitro*.

Em relação aos valores de progesterona sérica coletados no dia 09 que possam antecipar se a paciente gestou, antes da realização do teste de gravidez, encontramos maior correlação se P4 acima de 32,1 ng/ml. Esse valor depende do tipo de bloqueio hipofisário e suplementação de fase lútea que está sendo administrado.

A dosagem sérica de prolactina, realizada por quimiluminescência, coletada no D9 após a captação folicular, não mostrou relevância em nenhum dos cenários avaliados.

REFERÊNCIAS

- ADDA-HERZOG, E. et al. Premature progesterone elevation in controlled ovarian stimulation: to make a long story short. *Fertility and Sterility*, v. 109, n. 4, p. 563–570, 2018.
- AL-INANY, H. et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 5, p. 143, 2016.
- BALABAN, B; SAKKAS, D.; GARDNER, D. Laboratory Procedures for Human *In Vitro* Fertilization. *Seminars in Reproductive Medicine*, v. 32, n. 4, p. 272–282, 2014.
- BEITOLLAHI, H.; NEKOOEI, S.; TORKZADEH-MAHANI, M. Amperometric immunosensor for prolactin hormone measurement using antibodies loaded on a nano-Au monolayer modified ionic liquid carbon paste electrode. *Talanta*, v. 188, n. February, p. 701–707, 2018.
- BOIVIN, J. et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*, v. 22, n. 10, p. 2800, 2007.
- BOYERS SP, LAVY G, RUSSELL JB, POLAN ML, D. A. Serum prolactin response to embryo transfer during human in vitro fertilization and embryo transfer. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, v. 4, n. 5, p. 269–72, 1987.
- BÜTTLER, R. M. et al. Simultaneous measurement of testosterone, androstenedione and dehydroepiandrosterone (DHEA) in serum and plasma using isotope-dilution 2-dimension ultra high performance liquid-chromatography tandem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS). *Clinica Chimica Acta*, v. 438, p. 157–159, 2014.
- CAVORETTO, P. et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, v. 51, n. 1, p. 43-53, 2018.
- COCKS, ED, et al. Prolactinoma through the female life cycle. *Endocrine*, v. 59, n. 1, p. 16-29. doi:10.1007/s12020-017-1438-7, 2018
- COMMITTEE, P.; SOCIETY, A. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, v. 90, n. 5 SUPPL., p. 60, 2008.
- DRAKOPOULOS, P. et al. The role of progesterone elevation in IVF. *Reproductive Biology*, v. 19, n. 1, p. 1–5, 2019.
- ELGINDY, E. A. et al. Towards an optimal luteal support modality in agonist triggered cycles: a randomized clinical trial. *Human Reproduction*, v. 33, n. 6, p. 1079–1086, 2018.
- FATEMI, H. M. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know?

Reproductive biomedicine online, v. 19 Suppl 4, p. 4331, 2009.

FREITAS, F. ET AL. Rotinas em obstetrícia. 4a. Edição ed. [s.l.] Artmed, 2003.25-26; 210-211.

GAGGIOTTI-MARRE, S. et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecological Endocrinology*, v. 0, n. 0, p. 1–4, 2018.

GAGGIOTTI-MARRE, S. et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Human reproduction (Oxford, England)*, v. 35, jun. 2020.

GARDNER, D.K. AND SCHOOLCRAFT, W. *In Vitro Culture of Human Blastocyst*. Parthenon ed. [s.l.] In *Towards Reproductive Certainty: Fertility and Genetics Beyond*, 1999.

GRIESINGER, G.; BLOCKEEL, C.; TOURNAYE, H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh *in vitro* fertilization cycles: a new standard? *Fertil Steril*, v. 109, n. 5, p. 756–762, 2018.

GRIN, L. et al. Trends in primeval β -hCG level increment after fresh and frozen-thawed IVF embryo transfer cycles. *Gynecological Endocrinology*, v. 35, n. 3, p. 261–266, 2019.

GURBUZ, A. S.; GODE, F. Dydrogesterone-primed ovarian stimulation is an effective alternative to gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for freeze-all cycles in polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 46, n. 8, p. 1403–1411, 2020.

HU, Y. et al. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 56, n. 5, p. 838–842, 2018.

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das unidades da federação. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock>. Acesso em: 20 jun. 2020.

INHORN, M. C.; PATRIZIO, P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*, v. 21, n. 4, p. 411–426, 2015.

IOANNIDIS, G. et al. Day 14 maternal serum progesterone levels predict pregnancy outcome in IVF/ICSI treatment cycles: A prospective study. *Human Reproduction*, v. 20, n. 3, p. 741–746, 2005.

KAMEL, A. et al. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: A prospective observational study.

BMC Pregnancy and Childbirth, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

KASIUS, A. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, v. 20, n. 4, p. 530–541, 2014.

KHAN, A. M. et al. Acute eosinophilic pneumonia with intramuscular progesterone after *in vitro* fertilization. *Fertility and Sterility*, v. 90, n. 4, 2008.

KIM, J. J. et al. Prolactin receptor gene polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 38, n. 2, p. 261–264, 2018.

KOFINAS, J. D. et al. Serum progesterone levels greater than 20 ng / dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. p. 1395–1399, 2015.

KOLIBIANAKIS, E. M. et al. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, v. 23, n. 6, p. 1346–1354, 2008.

KU, C. W. et al. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: A prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 18, n. 1, p. 4–9, 2018.

LAMBALK, C. B. et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human Reproduction Update*, v. 23, n. 5, p. 560–579, 2017.

LAMPIC, C. et al. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Human Reproduction*, v. 21, n. 2, p. 558–564, 2006.

LAWRENZ, B. et al. Inter-Assay variation and reproducibility of progesterone measurements during ovarian stimulation for IVF. *PLoS ONE*, v. 13, n. 11, 2018.

LETH-MOLLER, K.; HAMMER JAGD, S.; HUMAIDAN, P. The Luteal Phase after GnRH α Trigger-Understanding An Enigma. *Int J Fertil Steril*, v. 8, n. 3, p. 227–234, 2014.

LIU, Y. et al. DNA methyltransferase 3A promoter polymorphism is associated with the risk of human spontaneous abortion after assisted reproduction techniques and natural conception. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, v. 34, n. 2, p. 245–252, 2017.

MAJUMDAR, A.; MANGAL, N. S. Hyperprolactinemia. *Journal of Human Reproductive Sciences*, v. 6, n. 3, p. 168–175, 2013.

METZ, C.E. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*, v. 8,

p. 283-298, 1978.

MOHAMMED, A. et al. Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh *in vitro* fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, v. 112, n. 3, p. 491-502.e3, 2019.

PANAINO, T. R. et al. High progesterone levels in the beginning of ICSI antagonist cycles and clinical pregnancy: Still a concern? *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, v. 21, n. 1, p. 11–14, 2017.

PATTON, P. E. et al. Precision of progesterone measurements with the use of automated immunoassay analyzers and the impact on clinical decisions for *in vitro* fertilization. *Fertility and Sterility*, v. 101, n. 6, p. 1629–1636, 2014.

PENZIAS, A. et al. ASRM standard embryo transfer protocol template: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v. 107, n. 4, p. 897–900, 2017.

POULY, J. L. et al. Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Human Reproduction*, v. 11, n. 10, p. 2085–2089, 1996.

RUTSTEIN, SO.; SHAH, IH. Comparative Reports n. 9 about infertility / childlessness. DHS Comparative Reports, 2004.

SCHOCK, H. et al. Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: A longitudinal study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2016.

SHAODI, Z. et al. Analysis of endometrial thickness threshold and optimal thickness interval in cleavage embryo hormone replacement freeze-thawed embryo transfer (HRT-FET). *Gynecological Endocrinology*, v. 0, n. 0, p. 1–5, 2020.

TAYLOR, H.; PAL, L.; SELI, E. Assisted Reproductive Technologies. In: Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020 Chapter 28, 2889-3048.

The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human reproduction (Oxford, England)*, v. 26, n. 6, p. 1270–1283, jun. 2011.

THOMSEN, L. H. et al. The impact of luteal serum progesterone levels on live birth rates — a prospective study of 602 IVF / ICSI cycles. v. 33, n. 8, p. 1506–1516, 2018.

VAN DER LINDEN, M. et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2015, n. 7, 2015.

VANDER BORGHT, M.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, v. 62, n. February, p. 2–10, 2018.

VEECK, L.; ZANINOVIAE, N. An Atlas of Human Gametes and Conceptuses: An

Illustrated Reference for Assisted Reproductive Technology. 1. ed. [s.l.] CRC Press, 1999.

VELOZA, A.; PRAZERES, S. Prolactina e o laboratório. *Acta Medica Portuguesa*, v. 24, n. SUPPL.4, p. 1029–1034, 2011.

VICDAN, K.; ZEKI ISIK, A. Luteal phase hormonal profile in prediction of pregnancy outcome after assisted reproduction. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, v. 96, n. 1, p. 98–101, 2001.

VOLOVSKY, M. Do serum progesterone levels on day of embryo transfer influence pregnancy outcomes in artificial frozen-thaw cycles ? *J Assist Reprod Genet.*, v. 37, n. 5, p. 1129-1135, 2020.

WANG, R. et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 9, 2019.

WANG, Y. et al. Ideal embryo transfer position and endometrial thickness in IVF embryo transfer treatment. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 143, n. 3, p. 282–288, 2018.

WANG, Y. et al. Measurement of serum progesterone by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry : a candidate reference method and its application to evaluating immunoassays. *Anal Bioanal Chem*, v. 411, p. 2363–2371, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01676-7>

WHITEHEAD, S. J. et al. Reference ranges for serum total and monomeric prolactin for the current generation Abbott Architect assay. v. 52, n. 1, p. 61–66, 2015.

WILD D. Imunoassay Product Technology. In: *The Immunoassay Handbook*. 4th Edition. Oxford, 2013. 509-617.

YOUNIS, J. S. The role of progesterone / estradiol ratio in exploring the mechanism of late follicular progesterone elevation in low ovarian reserve women. *Medical Hypotheses*, v. 125, n. September 2018, p. 126–128, 2019.

ZIEGLER, D. DE et al. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertility and Sterility*, v. 105, n. 4, p. 844–854, 2016.

APÊNDICE 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Salvamento Automático 1 082020 FINAL MINHA ANÁLISE GRAPH PRISM 330 CASOS

Página Inicial Inserir Desenhar Layout da Página Fórmulas Dados Revisão Exibir Conte-me Compartilhar Comentários

Calibri 11 Personalizado

Formato x % 00 00

Formato Condicional Formatar como Tabela Estilos de Célula

Inserir Excluir Classificar e Filtrar Localizar e Selecionar

J7 X ✓ ✕ AGONISTA

	A	B	C	J	L	M	N	O	P	Q	U	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	
1	DATA	PA	IDADE	BLOQUEIO	INDUTOR	INDUTOR	ENDOMÉTRIO	EMBR IAO	EMBR IAO	EMBR IAO	No EM	1a PROG	1a PRL ng/ml	LAB	TIPO DE PROGE	TIPO DE PROGE	DOS	DOS	MUDOU PARA /ACRE	P4?	P4	QUAL
2	jan-13	2	35	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	10	4A	2	3	2	26	18	PONTA GRO CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
3	jan-13	3	28	NENHUM	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	7	7A	1	1	2	18,4	13,83	EXAMINARE UTROGESTA	3	400 mg	2	SIM	UTROGESTA 400 mg			
4	jan-13	6	27	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	7	8A	1	1	2	45,4	41,39	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
5	fev-13	9	31	ANTAGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	12	8A	1	1	2	59,1	20,69	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
6	fev-13	10	30	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, FSH/LH RECOMBINANTE	5	10	8A	1	1	2	59	19,8	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	fev-13	11	40	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, FSH/LH RECOMBINANTE	5	10	4A	2	3	3	51,5	14,76	WILLY J JUN PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	fev-13	14	31	NENHUM	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	9	8A	1	1	2	36,2	14,92	LABFA CRINONE	2	90 mg	90	SIM	PROGESTER 50 mg			
9	fev-13	15	38	ANTAGONISTA	HMG URINÁRIO	17	13	5A	3	5	3	31,91	28,5	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	fev-13	17	38	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	11	4A	2	3	3	37,5	33,8	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	mar-13	19	32	ANTAGONISTA	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	8	8A	1	1	2	34,3	17,62	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
12	mar-13	20	35	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, FSH/LH RECOMBINANTE	7	8	8A	1	1	2	37,3	16,03	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
13	abr-13	23	25	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	8	7A	1	1	2	19,8	51,2	LANAC PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	PROGESTER 75 mg			
14	abr-13	24	48	NENHUM	FSH/LH RECOMBINANTE	5	8	3B	8	4	2	28,1	21,8	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
15	abr-13	27	41	NENHUM	FSH/LH RECOMBINANTE	15	10	2A	2	1	1	21	50,49	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
16	abr-13	28	30	NENHUM	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	8	7B	7	2	1	7,17	25,2	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
17	abr-13	29	27	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	11	4A	1	1	2	133,5	18,8	OSCAR PERE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
18	abr-13	30	42	ANTAGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	11	8A	1	1	2	5,59	22,9	LABFA CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	abr-13	31	35	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, FSH/LH RECOMBINANTE	5	11	4A	2	3	1	31,8	16	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
20	abr-13	34	33	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, FSH/LH RECOMBINANTE	5	9	2A	2	3	1	44,3	13,1	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	PROGESTER 75 mg			
21	mai-13	35	39	AGONISTA	HMG URINÁRIO	17	8	8A	1	1	3	19,3	51,2	LABAN CRINONE	2	90 mg	90	SIM	UTROGESTA 800 mg			
22	mai-13	36	36	NENHUM	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	8	4B	8	4	2	74,1	16,6	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	PROGESTER 75 mg			
23	mai-13	37	38	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, HMG URINÁRIO	10	11	4B	8	5	3	18,25	34,52	HERMES PAF CRINONE	2	90 mg	90	SIM	UTROGESTA 400 mg			
24	mai-13	38	41	NENHUM	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	9	5A	3	5	2	37,9	15,4	HEMOS CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	mai-13	39	36	NENHUM	FSH/LH RECOMBINANTE	15	10	8A	1	1	2	25,8	36,4	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
26	mai-13	45	34	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE	7	7	8A	1	1	2	46	30	PONTA GRO PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
27	mai-13	46	30	ANTAGONISTA	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	10	4A	2	3	2	12,2	9,98	EXAMINARE CRINONE	2	90 mg	90	SIM	CRINONE 90 mg			
28	jun-13	59	29	ANTAGONISTA	HMG URINÁRIO	17	12	8A	1	1	2	20,4	37	ALVARO PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
29	jun-13	60	30	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, FSH/LH RECOMBINANTE	5	8	12	8A	1	2	18,1	13,9	EXAMINARE CRINONE	2	90 mg	90	SIM	PROGESTER 75 mg			
30	jun-13	61	42	NENHUM	CITRATO DE CLOMIFENO, HMG URINÁRIO	6	8	7B	7	2	4	26,3	28,7	EXAMINARE CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
31	jun-13	62	42	NENHUM	FSH RECOMBINANTE	7	8	4A	2	3	3	26,3	28,7	EXAMINARE CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
32	jun-13	63	34	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE, FSH/LH RECOMBINANTE	5	9	4B	8	4	2	15,7	77,5	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	PROGESTER 75 mg			
33	jul-13	66	30	AGONISTA	FSH RECOMBINANTE	5	9	8A	1	1	2	39,6	36,34	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

TODOS DADOS COLETADOS LEGENDAS +

Pronto

Salvamento Automático 1 082020 FINAL MINHA ANÁLISE GRAPH PRISM 330 CASOS

Página Inicial Inserir Desenhar Layout da Página Fórmulas Dados Revisão Exibir Conte-me Compartilhar Comentários

Calibri (Corpo) 11 Geral

Formato x % 00 00

Formato Condicional Formatar como Tabela Estilos de Célula

Inserir Excluir Classificar e Filtrar Localizar e Selecionar

AS18 X ✓ ✕ NÃO GESTOU

	A	B	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT
1	DATA	PA	1a PROG	1a PRL ng/ml	LAB	TIPO DE PROGE	TIPO DE PROGE	DOS	DOS	MUDOU PARA /ACRE	P4?	P4	QUAL	PARA PRL QU	GEST OU?	1o BETA	2o BETA	2a PRO	2a PRL	LAB	DESECHO DA	SEMANAS AO	PESO AO NASCIM	PESO AO NASCIM	O
2	jan-13	2	26	18	PONTA GRO CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
3	jan-13	3	18,4	13,83	EXAMINARE UTROGESTA	3	400 mg	2	SIM	UTROGESTA 400 mg	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
4	jan-13	6	45,4	41,39	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
5	fev-13	9	59,1	20,69	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	236	2472	140,5	41,9	SEM DADOS A TERMO	38 SEMANAS	3580	3580	FE	
6	fev-13	10	59	19,8	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
7	fev-13	11	51,5	14,76	WILLY J JUN PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
8	fev-13	14	36,2	14,92	LABFA CRINONE	2	90 mg	90	SIM	PROGESTER 50 mg	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	42	618	18	10,54	LABFA BIOQUÍMICA	BIOQUÍMICA	BIOQUÍMICA	BIOQUÍMICA	M	
9	fev-13	15	31,91	28,5	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	326,8	7065	77	19	SEM DADOS A TERMO	38 SEMANAS	3333	3333	M	
10	fev-13	17	37,5	33,8	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
11	mar-13	19	34,3	17,62	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	476	9321	59,1	25,14	LABFA A TERMO	37 SEMANAS	2800	2800	FE	
12	mar-13	20	37,3	16,03	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	258	3674	122	48,45	LABFA PREMATURO	35 SEMANAS	2065	2065	S	
13	abr-13	23	19,8	51,2	LANAC PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	PROGESTER 75 mg	PARLODI 2 COMP	751,4	2301	39,1	4,5	LANAC A TERMO	39 SEMANAS	3190	3190	90					
14	abr-13	24	28,1	21,8	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
15	abr-13	27	21	50,49	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	NÃO	NÃO	PARLODI 2 COMP	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEM DADOS	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU		
16	abr-13	28	7,17	25,2	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	SEM DADOS	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU		
17	abr-13	29	133,5	18,8	OSCAR PERE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	550,9	4313	154,67	27,1	OSCAR PERE PREMATURO	31 SEMANAS	1740/1325	1740	GE	
18	abr-13	30	5,59	22,9	LABFA CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
19	abr-13	31	31,8	16	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
20	abr-13	34	44,3	13,1	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	PROGESTER 75 mg	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	216,2	44401,4	98,8	23,8	EXAMINARE A TERMO	38 SEMANAS	SEM DADOS	SEM DADOS	M	
21	mai-13	35	19,3	51,2	LABAN CRINONE	2	90 mg	90	SIM	UTROGESTA 800 mg	PARLODI 2 COMP	257	5631	178	18,1	SEM DADOS A TERMO	39 SEMANAS	3460	3460	FE					
22	mai-13	36	74,1	16,6	LABFA PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	PROGESTER 75 mg	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	239	2177	102,4	38,14	LABFA A TERMO	39 SEMANAS	3060	3060	FE	
23	mai-13	37	18,25	34,52	HERMES PAF CRINONE	2	90 mg	90	SIM	UTROGESTA 400 mg	PARLODI 2 COMP	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
24	mai-13	38	37,9	15,4	HEMOS CRINONE	2	90 mg	90	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	596,77	11614	56	35,3	HEMOS A TERMO	41 SEMANAS	2550	2550		
25	mai-13	39	25,8	36,4	EXAMINARE PROGESTER	1	50 mg	50	SIM	NÃO	NÃO	PARLODI 2 COMP	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
26	mai-13	45	46	30	PONTA GRO PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	NÃO GESTOU	
27	mai-13	46	12,2	9,98	EXAMINARE CRINONE	2	90 mg	90	SIM	CRINONE 90 mg	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	20,97	0	0	0	NEGATIVO	BIOQUÍMICA	BIOQUÍMICA	BIOQUÍMICA	BIOQUÍMICA	GE
28	jun-13	59	20,4	37	ALVARO PROGESTER	1	50 mg	50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	208	2681	24,42	29,8	ALVARO A TERMO	37 SEMANAS	3060	3060	IN	
29	jun-13	60	18,1	13,9	EXAMINARE CRINONE	2	90 mg	90	SIM	PROGESTER 75 mg	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO										

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dosagem de progesterona e prolactina coletada antes do beta-HCG como preditor de sucesso nos ciclos de fertilização in vitro

Pesquisador: Jaime Kulak Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 95410518.6.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.932.466

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado "Dosagem de progesterona e prolactina coletada antes do beta-HCG como preditor de sucesso nos ciclos de fertilização in vitro", sob a responsabilidade do Prof. Dr. Jaime Kulak Junior do Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia, e colaboradora Paulina Santander (discente do curso de mestrado).

Trata-se de estudo de coorte, observacional, retrospectivo, a ser realizado nas dependências de Clínica Felicitá Instituto de Fertilidade. Serão avaliados os prontuários e registros médicos de mulheres, submetidas a ciclos de fertilização in vitro a fresco, com faixa etária entre 25-35 anos de idade, de qualquer cor e raça (classificação do IBGE), etnia, orientação sexual e identidade de gênero, classes e grupos sociais. O período de realização da pesquisa será entre outubro de 2018 e março de 2020. Serão coletados dados dos prontuários referentes às dosagens hormonais dos ciclos de fertilização in vitro a fresco, ou seja, sem congelamento de material. A intenção inicial é planilhar dados de 250 pacientes, que fizeram seu tratamento entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017, com uso de óvulos próprios, e incluindo as pacientes que tenham usado sêmen de doador. Os dados obtidos serão colocados em planilha Libre Office Calc, e protegidos por senha. As informações obtidas serão avaliadas com o auxílio do programa computacional SPSS V.20.0, e os resultados expressos através de porcentagem, média, desvio padrão e as variáveis comparadas pelo teste do qui-quadrado.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Têneo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.090-240

Telefone: (41)3360-7269

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.932.495

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar se existe um valor de dosagem sérica de progesterona ou prolactina (ou ambas) que possa estar correlacionado com sucesso no tratamento de fertilização in vitro, antes da realização do teste de gravidez, quando ela é dosada na semana entre a coleta de óvulos e a dosagem do beta-HCG.

Objetivos Específicos:

- Avaliar se existe um ponto de corte de progesterona sérica que possa prever se a paciente engravidou, antes da realização do beta-HCG;
- Avaliar se existe um ponto de corte de prolactina sérica que possa prever se a paciente engravidou, antes da realização do beta-HCG;
- Determinar se é relevante pesquisar a progesterona e prolactina séricas na semana entre a coleta de oócitos e a realização do teste de beta-HCG nos ciclos de fertilização in vitro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos benefícios, os pesquisadores ressaltam que "os tratamentos de fertilização in vitro são bastante dispendiosos, tanto de tempo do casal quanto financeiramente, além de toda a expectativa inerente a essa busca pela gestação nos casais inférteis. Dessa forma, o conhecimento sobre possíveis fatores que possam nortear sobre o sucesso ou não do tratamento de fertilização in vitro poderia fornecer subsídios para o correto acompanhamento desses casais durante essa etapa do tratamento."

Quanto aos riscos, destacam que "Como se trata de um estudo de coorte, retrospectivo, com análise de dados de prontuário, não temos os riscos observados em ensaios clínicos, como exposição de pacientes a determinadas medicações ou procedimentos cirúrgicos. Entretanto, existe o risco de perda de dados das pacientes, bem como perda de privacidade. Por essa razão, optamos por manter os dados armazenados em HD externo próprio da pesquisadora, bem como em outros dois pendrives, sem outros arquivos nestes, para evitar mescla destas informações com outras que por ventura pudessem estar armazenadas nesta mesma mídia ou outro arquivo pessoal."

Como medidas de minimização e proteção do participante da pesquisa, os pesquisadores afirmam que "no nosso modelo de estudo, retrospectivo, consideramos que um dos maiores riscos encontrados pode ser a perda de privacidade, com os consequentes constrangimentos que a situação possa por ventura causar. Para evitarmos esta situação, os dados serão planilhados e não

Endereço: Rua Pedro Camargo, 285 - Tênis

Bairro: Alto da Glória

CEP: 81.050-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7269

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.932-466

conterão o nome das pacientes. Estas serão identificadas por números, em sequência ordinal, impossibilitando sua identificação. Outra medida de proteção de dados é referente ao armazenamento. Os dados serão mantidos em HD externo e dois pendrives, não sendo mantidos em nenhum sistema de nuvem. Essas informações serão compartilhadas apenas entre os dois pesquisadores. Os dados não serão encaminhados por e-mail. Tampouco serão impressos. *.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa apresentado para a análise desse Comitê de Ética em Pesquisa encontra-se bem redigido e aponta contribuições para a área de reprodução humana pela técnica de fertilização in vitro.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados devidamente assinados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações de adequação do projeto de pesquisa foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1171982.pdf	27/09/2018 21:50:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Modelo_para_o_CEP_projeto2.doc	27/09/2018 21:50:01	Jaime Kulak Junior	Aceito

Endereço: Rua Pedro Conango, 295 - Térreo
Bairro: Alto da Glória CEP: 83.033-240
UF: PR Município: CURITIBA
Telefons: (41)3360-7269 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.932-466

Outros	carta_resposta_ao_parecer_consustan ciado_emitido_em_29_08.docx	25/09/2018 23:46:54	Jaime Kulak Junior	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	08/08/2018 09:16:07	Jaime Kulak Junior	Aceito
Outros	planilha_dados_mestrado.xlsx	06/08/2018 18:00:38	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	solicitacao_de_acesso_ao_dados_de_ prontuario_de_paciente.pdf	06/08/2018 17:53:32	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_confidencialidade.pdf	06/08/2018 14:42:12	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_para_utilizacao de_dados_de_arquivo.pdf	06/08/2018 14:41:57	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_para_inicio_da pesquisa.pdf	06/08/2018 14:41:41	Jaime Kulak Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_do_TCLE.pdf	06/08/2018 14:37:48	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	oficio_do_pesquisador.pdf	06/08/2018 14:37:33	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_uso_especifico_de_mate rial_e_ou_dados_coletados.pdf	06/08/2018 14:37:13	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_tomar_publicos_os_resu ltados.pdf	06/08/2018 14:36:55	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração do Patrocinador	declaracao_de_responsabilidades_no_p rojeto.pdf	06/08/2018 14:36:44	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	concordancia_da_instituicao_coparticipa nte.pdf	06/08/2018 14:36:15	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	check_list.pdf	06/08/2018 14:34:49	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	autorizacao_para_manipulacao_de_dad os.pdf	06/08/2018 14:34:25	Jaime Kulak Junior	Aceito
Outros	Ata_Paulina.pdf	06/08/2018 14:34:05	Jaime Kulak Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	analise_do_merito_cientifico.pdf	06/08/2018 14:33:36	Jaime Kulak Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Modelo_para_o_CEP.doc	06/08/2018 14:10:00	Jaime Kulak Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Pedro Camargo, 285 - Têrreo
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.050-240
UF: PR Município: CURITIBA
Telefons: (41)3360-7269 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Processo: 2.932-466

CURITIBA, 02 de Outubro de 2018

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 295 - Têmpo
Bairro: Alto da Glória
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7299

CEP: 80.090-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br