

Comparação da Estimulação Ovariana com FSH Recombinante Após Protocolo de 2^a Fase com Análogos do GnRH (I – Estradiol + Ganirelix Versus II – Nafarelin)

Comparison of Ovarian Stimulation with Recombinant FSH After 2nd Phase Protocols with GnRH Analogs (I – estradiol + Ganirelix Versus II – Nafarelin)

Franco Jr J.G.^{1,2}, Baruffi R.L.R.¹, Petersen C.G.¹, Mauri A.L.¹, Felipe V.¹, Contart P.

¹ Centro de Reprodução Humana, Fundação Maternidade Sinhá Junqueira, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade de Ribeirão Preto, (UNAERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Abstract

Introduction: The objective of this study was to compare the ovarian stimulation with recombinant FSH after the use of two protocols with analogs of the GnRH, both starting in the luteal phase: A – estradiol + ganirelix (GnRH antagonist) versus B – nafarelin (GnRH agonist).

Methods and Materials: A total of 20 patients without specific ovulatory dysfunction aged ≤ 37 , that would be submitted to ovarian stimulation, were divided in a randomized way in two groups. Group A (n=14): In the 21st day of the menstrual cycle, a dose of 4mg/day of estradiol valerato was started and continued for 14 days. If the menstruation has started in this period, the administration of recombinant FSH (Puregon, Organon) was started one day after the end of estradiol valerato in a fixed dose of 150-300 UI. In the

6th day of the administration of recombinant FSH, was started the ecografic control of the stimulus and ganirelix (Organolutran, Organon) was taken in a dose of 0.25 mg/day when the follicular diameter was ≥ 15 mm, and continued until the day of the hCG administration. Group B (n=6): In the 21st day of the menstrual cycle, a dose of 200 μ g of nafarelin acetato was taken through nasal twice a day. After 14 days of administration of the agonist, with the blockage establishment (menstruation), the administration of recombinant FSH was started in a fixed dose of 150-300 UI

Correspondência para:
Rua D. Alberto Gonçalves, 1.500 – CEP 14085-100
E-mail crh@crh.com.br

for a period of 5 days. In the 6th day of the recombinant FSH administration, the ecografic monitorization of the follicular development was started.

Results: The age (group A = 32.2 ± 2.1 ; group B = 31.8 ± 1.9) did not differ between the groups ($p=0.83$). All patients, either the group A or the group B, showed primary infertility. The number of collected oocytes was similar ($p=0.89$) between the patients of group A (10.5 ± 6.5) and the patients of group B (10.1 ± 4.6). In addition, the number of oocytes in metaphase II in the patients of group A (8.0 ± 4.6) was similar ($p = 0.85$) to those showed by the patients of group B (7.6 ± 4.2). Besides, the rate of fertilization was also similar ($p=0.51$) between the two groups (group A = $70.1 \pm 21.8\%$; group B = $77.4 \pm 22.0\%$). The number of transferred embryos to the patients of group A (2.5 ± 0.5) was similar ($p = 0.65$) to those transferred to the patients of group B (2.3 ± 1.0). If we make an analysis by the success of the procedure taken, we can verify an embryo implantation rate also similar ($p = 0.69$) between both groups (group A = 21.4% and group B = 14.2%). Finally, the pregnancy rate by embryo transfer in the patients of group A (27.2%) was similar ($p = 0.1$) to those showed in the patients of group B (33.3%).

Conclusion: By the showed data, we can conclude that both analogs of GnRH, the agonists (nafarelin) as the antogonists (ganirelix), associated to recombinant FSH in the purposed schemas, are equally efficient when they refer to the embryo implantation and pregnancy rate in an ICSI program.

Uniterms: GnRH antagonist, ganirelix, implantation, ICSI.

Introdução

Até pouco tempo atrás, os agonistas do GnRH eram as únicas drogas usadas para prevenir o pico endógeno de LH, mas, recentemente, os antagonistas do GnRH foram aprovados para uso médico e têm mostrado reduzir não somente o número de dias da estimulação ovariana, mas também o número total de ampolas utilizadas.

A ação dos antagonistas do GnRH é caracterizada pela imediata supressão da liberação das gonadotrofinas hipofisárias e por um período curto de recuperação, entre dois a quatro dias após a sua parada, em contraste com os agonistas, em que a restauração da função gonadal usualmente inicia-se com 60 dias, quando a formulação de depósito é usada. Os antagonistas do GnRH, ao contrário dos agonistas, não induzem a uma dessensibilização das células gonadotrópicas pela redução dos números de receptores de GnRH na membrana celular, mas sim pelo específico bloqueio competitivo dos receptores.

Entretanto, alguns relatos têm demonstrado que modelos utilizando antagonistas do GnRH estão associados a um ligeiro decréscimo nas taxas de implantação embrionária e gravidez comparados com esquemas que empregam os agonistas do GnRH (Gordon, 2001).

Em adição, durante a fase folicular precoce, os folículos selecionados freqüentemente mostram uma variação no tamanho, um fato possivelmente decorrente da ação precoce da elevação interciclo dos níveis de FSH. Esse fato pode explicar a redução no número de folículos maduros obtidos nas técnicas de reprodução assistida (FIV/ICSI) com esquemas de primeira fase (protocolos curtos), envolvendo os agonistas de GnRH ou mesmo os antagonistas, versus os esquemas de segunda fase (protocolo longo) (Albano *et al.*, 2000). A administração de valerato de estradiol na dose de 4 mg/dia, durante a fase lútea, efetivamente suprime a variação interciclo de FSH (de Ziegler *et al.*, 1999). Fanchin *et al.* (2001) também demonstraram que a administração de estradiol durante a fase lútea tardia (4 mg/dia) reduz o tamanho do lote folicular no 3^o dia do ciclo menstrual e aumenta a sua homogeneidade. Esse fato poderia aumentar a sincronização do lote folicular, bem como o número de folículos maduros nos protocolos que usam os antagonistas do GnRH e gonadotrofinas.

O objetivo do presente estudo foi comparar a estimulação ovariana com FSH recombinante após o uso de dois protocolos com análogos do GnRH, ambos iniciando na fase lútea: A-estradiol + ganirelix (a GnRH antagonista) versus B- nafarelin (a GnRH agonista).

Materiais e Métodos

Um total de 20 pacientes, sem disfunção ovulatória específica e com ≤ 37 anos, que seriam submetidas a estimulação ovariana, foram divididas de forma randomizada em dois grupos: Grupo A ($n = 14$): no 21^o dia do ciclo menstrual, valerato de estradiol foi iniciado na dose de 4 mg/dia e continuado por um período de 14 dias. Se a menstruação começou nesse intervalo, a administração de FSH recombinante (Puregon, Organon) foi iniciada um dia após o término do valerato de estradiol numa dose fixa de 150-300 UI por um período de 5 dias (Franco Jr *et al.*, 2000). No 6^o dia da administração do FSH recombinante, foi iniciado o controle ecográfico do estímulo (Oliveira *et al.*, 1997) e dosagens hormonais para LH, estradiol e progesterona foram realizadas. Ganirelix (Organolutran, Organon) foi administrado na dose de 0,25 mg/dia quando o diâmetro folicular era ≥ 15 mm e continuado até o dia da administração do

hCG. Dosagens hormonais para LH, estradiol e progesterona foram repetidas no dia que se iniciou o ganirelix e no dia da administração do hCG.

Grupo B (n = 6): no 21º dia do ciclo menstrual, foi iniciada a administração de acetato de nafarelin por via nasal na dose de 200 µg duas vezes ao dia, até o dia da administração do hCG (Franco Jr *et al.*, 2001). Após 14 dias do uso do agonista, com o estabelecimento do bloqueio (menstruação), a administração de FSH recombinante foi iniciada numa dose fixa de 150-300 UI por um período de 5 dias. No 6º dia da administração do FSH recombinante, foi iniciada a monitorização ecográfica do desenvolvimento folicular. Dosagens hormonais para estradiol, LH e progesterona foram realizadas no 6º dia de estímulo e no dia da administração do hCG.

Em ambos os grupos, quando no mínimo 2 folículos ≥ 17 mm de diâmetros foram observados, hCG foi administrado na dose de 5.000-10.000 IU. Os oócitos foram coletados dos folículos através de punção transvaginal guiada por ultrassom, 34-36 horas após o hCG. Após identificação no fluido folicular, os oócitos foram classificados pela maturidade. O complexo cúmulus-corona foi removido pela exposição em solução de hialuronidase tipo IV na concentração de 40 UI/ml. O procedimento de ICSI foi realizado segundo metodologia descrita por Svalander *et al.* (1995). A transferência embrionária foi rotineiramente realizada após 48-72 hs de cultura e embriões supranumerários foram congelados (Mauri *et al.*, 2001).

Os dados foram analisados pelo Student's *t* teste, Mann-Whitney and Fisher exact testes.

Resultados

A quantidade de unidades internacionais de FSH recombinante utilizada entre os grupos A (2.500 ± 431 UI) e B (2.516 ± 484 UI) foi igual (p = 0,99). As pacientes do grupo A usaram uma média de 3,8 ± 0,2 ampolas de ganirelix.

No que se refere a resposta ovariana avaliada pelo ultra-som no dia da administração do hCG, podemos constatar uma semelhança (p = 0,34) no número de folículos entre 10 e 15 mm entre os grupos A (7,2 ± 5,0) e B (9,8 ± 4,6). Por outro lado, o número de folículos ≥ 16 mm nas pacientes do grupo A (5,5 ± 2,8) também foi similar (p = 0,52) àquele apresentado nas pacientes do grupo B (4,6 ± 1,8) (**Tabela 1**).

Na avaliação hormonal da resposta ovariana, podemos observar os seguintes resultados (**Gráficos 1, 2 e 3**):

- 1) No 6º dia de estímulo, o LH das pacientes do grupo A (6,3 ± 9,2 mUI/ml) foi significativamente superior (p = 0,02) àqueles apresentados pelas pacientes do grupo B (0,5 ± 0,1 mUI/ml); o estradiol das pacientes do grupo A (579,9 ± 323 pg/ml) também foi superior (p = 0,04) ao das pacientes do grupo B (285,5 ± 153,1 pg/ml); entretanto, a progesterona nesse mesmo dia foi similar (p = 0,86) entre o grupo A (0,8 ± 0,2 ng/ml) e o grupo B (0,8 ± 0,2 ng/ml).
- 2) No dia do início do ganirelix, as pacientes do grupo A apresentavam os seguintes valores hormonais: LH 8,6 ± 17,1 mUI/ml; estradiol de 1.151,5 ± 164,9 pg/ml; progesterona de 1,2 ± 0,5 ng/ml.
- 3) No dia da administração do hCG, o LH das pacientes do grupo A (2,7 ± 3,5 mUI/ml) foi similar (p = 0,12) àquele apresentado pelas pacientes do grupo B (0,8 ± 0,4 mUI/ml); o estradiol das pacientes do grupo A (2.078,7 ± 1.055,5

Tabela 1
Resultados Clínicos e Laboratoriais

	<i>Grupo A (Ganirelix)</i>	<i>Grupo B (Nafarelin)</i>	<i>P</i>
Pacientes	14	06	
Idade	32.2 ± 2.1	31.8 ± 1.9	0.83
Nº de UI de FSH	2500 ± 484	2516 ± 484	0.99
Nº FO 10-15 mm	7.2 ± 5.0	9.8 ± 4.6	0.34
Nº FO ≥ 16 mm	5.5 ± 2.8	4.6 ± 1.8	0.52
Oócitos coletados	10.5 ± 6.5	10.1 ± 4.6	0.89
Oócitos em M II	8.0 ± 4.6	7.6 ± 4.2	0.85
Taxa de fertilização (%)	70.1 ± 21.8	77.4 ± 22.0	0.51
Embriões transferidos	2.5 ± 0.5	2.3 ± 1.0	0.65
Taxa de implantação (%)	21.4	14.2	0.69
Taxa de gestação (%)	27.2	33.3	1.0

pg/ml) também foi semelhante ($p = 0,99$) ao apresentado nas pacientes do grupo B (2.120,3 pg/ml); em adição, também não houve uma diferença ($p = 0,48$) na progesterona das pacientes do grupo A ($1,7 \pm 1,1$ ng/ml) e nas do grupo B ($1,3 \pm 0,5$ ng/ml).

A faixa etária (grupo A = $32,2 \pm 2,1$; grupo B = $31,8 \pm 1,9$) não diferiu entre os grupos ($p = 0,83$). Todas as pacientes, tanto do grupo A quanto do B, apresentavam infertilidade primária. O número de oócitos coletados foi semelhante ($p = 0,89$) entre as pacientes do grupo A ($10,5 \pm 6,5$) e as pacientes do grupo B ($10,1 \pm 4,6$). Em adição, o número de oócitos em metáfase II nas pacientes do grupo A ($8,0 \pm 4,6$) foi similar ($p = 0,85$) àqueles apresentados pelas pacientes do grupo B ($7,6 \pm 4,2$) (**Tabela 1**).

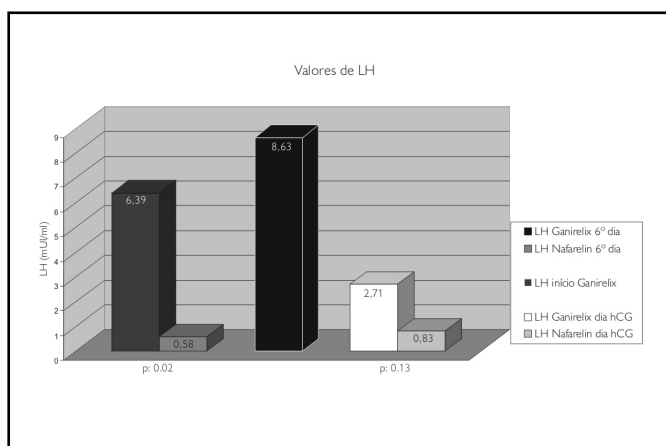


Gráfico 1 – Valores de LH.

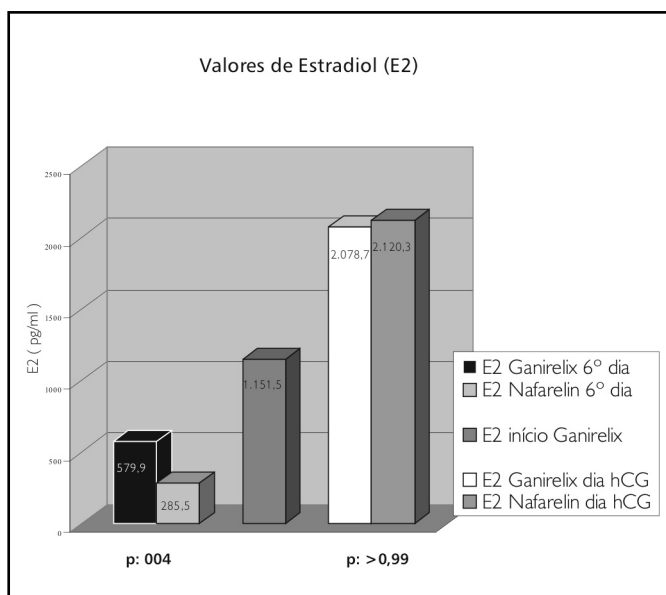


Gráfico 2 – Valores de progesterona.

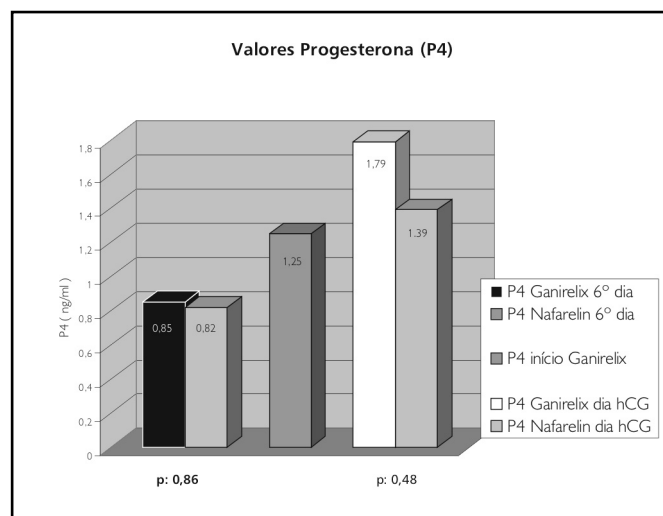


Gráfico 3 – Valores de E2.

Por outro lado, também foi similar ($p = 0,51$) a taxa de fertilização apresentada pelos dois grupos (grupo A = $70,1 \pm 21,8\%$; grupo B = $77,4 \pm 22,0\%$). O número de embriões transferidos para as pacientes do grupo A ($2,5 \pm 0,5$) foi semelhante ($p = 0,65$) àqueles transferidos para as pacientes do grupo B ($2,3 \pm 1,0$). Se formos analisar pelo sucesso do procedimento realizado, podemos verificar uma taxa de implantação embrionária também semelhante ($p = 0,69$) entre ambos os grupos (grupo A = 21,4% e grupo B = 14,2%). Finalmente, a taxa de gestação por transferência embrionária nas pacientes do grupo A (27,2%) foi similar ($p = 1,0$) àquela apresentada nas pacientes do grupo B (33,3%). Não houve nenhum aborto ou gestação ectópica nos dois grupos estudados. Entretanto, em 3 pacientes do grupo A não houve transferência embrionária, duas por não apresentarem fertilização e uma por ter todos os seus embriões congelados, por apresentar risco para síndrome da hiperestimulação ovariana.

Discussão

Na prática atual, os agonistas do GnRh são usados para suprimir as gonadotrofinas endógenas durante a estimulação ovariana. Entretanto, os agonistas inicialmente estimulam a liberação de gonadotrofinas (*flare-up*) e uma completa supressão hipofisária é somente conseguida após 2 a 3 semanas de pré-tratamento.

A introdução do antagonista do GnRH, como o ganirelix, permite um regime simples e curto de tratamento em pacientes submetidas a estimulação ovariana para reprodução assistida, desde que os antagonistas suprimam imediatamente as gonadotrofinas pelo bloqueio do receptor do GnRH e, por esse motivo, o tratamento pode ser restrito àqueles dias em

que o pico de LH provavelmente ocorreria. Em estudos em mulheres saudáveis voluntárias, submetidas à fertilização in vitro (FIV), foi observado que a supressão máxima de LH endógeno ocorreu após 4 horas da injeção de ganirelix (Oberyé *et al.*, 1999). Por outro lado, após a parada do uso do medicamento, uma rápida recuperação da função hipofisária foi observada, isto também devido a uma relativa meia-vida curta (cerca de 13 h) do ganirelix (Gordon *et al.*, 1990).

Para selecionar a dose diária mínima de ganirelix, um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, foi realizado em 333 mulheres, incluindo seis diferentes dosagens variando entre 0,00625 e 2 mg (Ganirelix dose-finding study group, 1998). O estudo revelou que uma dose diária de 0,25 mg de ganirelix previne a elevação do LH e resulta numa boa taxa de gestação (a taxa de gestação foi de 34% por punção e de 37% por transferência), por esse motivo optamos pela utilização da dosagem de 0,25 mg.

Em 2000, um estudo multicêntrico (The European Orgalutran Study group, G. Borm and B. Mannaerts) foi realizado em 730 pacientes que foram randomizadas em 2:1 (ganirelix:buserelin). Nesse estudo, a média de Unidades Internacionais (UI) de FSH recombinante usada foi de 1.500 UI e 1.800 UI para os grupos do ganirelix e buserelin, respectivamente. No nosso estudo, a quantidade de UI de FSH recombinante utilizada foi superior a 2.500 UI no grupo do ganirelix e 2.516 UI no grupo do nafarelin. Entretanto, no estudo europeu, o regime de dosagem inicial foi fixado em 150 UI diários, já no presente estudo, a dosagem inicial variou de 150-300 UI. Contudo, a quantidade de FSH recombinante necessária para o estímulo foi similar ($p = 0,99$), demonstrando uma necessidade igual de gonadotrofinas quando o estímulo é realizado com agonistas ou antagonistas.

No estudo europeu, no dia da administração do hCG, as pacientes do grupo do ganirelix apresentavam $4,9 \pm 2,6$ folículos ovarianos ≥ 17 mm, já no grupo do buserelin, $5,2 \pm 2,5$. Por outro lado, no presente estudo, encontramos no exame ultrassonográfico realizado no mesmo dia a presença de $5,5 \pm 2,8$ folículos ovarianos ≥ 16 mm nas pacientes do ganirelix e de $4,6 \pm 1,8$ no grupo nafarelin ($P = 0,52$). Houve também uma quantidade similar ($P = 0,34$) de folículos ovarianos entre 10 e 15 mm entre as pacientes que usaram ganirelix ($7,2 \pm 5,0$) e nafarelin ($9,8 \pm 4,6$), demonstrando um desenvolvimento folicular semelhante e sincrônico. Isto pode ser justificado pela introdução do valerato de estradiol na dose de 4.0 mg na fase lútea do ciclo prévio nas pacientes que usaram o antagonista, pois a administração de estradiol nesta dosagem durante a fase lútea, efetivamente, suprime a variação interciclo de FSH (de Ziegler *et al.*, 1999).

Quando comparamos o nível de estradiol no dia da administração do hCG, há uma discrepância nos resultados obtidos no estudo europeu, que detectou uma concentração plasmática menor no grupo do ganirelix de 1.190 pg/ml e de 1.700 pg/ml no grupo buserelin, o que, segundo os autores, justificaria um incidência menor (menos da metade) da síndrome da hiperestimulação ovariana no grupo do ganirelix. Os nossos resultados mostraram um nível plasmático de estradiol semelhante ($p = 0,99$) de 2.078 pg/ml para as pacientes que usaram o ganirelix, quando comparados ao das pacientes do nafarelin de 2.120 pg/ml. No que se refere à síndrome da hiperestimulação ovariana, tivemos apenas uma paciente do grupo do ganirelix que teve todos os embriões congelados como medida preventiva, devido a uma resposta ovariana exagerada.

Por outro lado, se avaliarmos os níveis hormonais no 6º dia de estímulo, notaremos uma concentração superior tanto de LH como de estradiol ($P = 0,02$ e $P = 0,04$; respectivamente) nas pacientes do grupo do ganirelix ($6,3 \pm 9,2$ mUI/ml e $579,9 \pm 323$ pg/ml; respectivamente) quando comparados aos das pacientes do grupo nafarelin ($0,5 \pm 0,1$ mUI/ml e $285,5 \pm 153,1$ pg/ml; respectivamente). Esse fato poderia justificar uma melhor foliculogênese e uma melhor qualidade oocitária, se levarmos em consideração o conceito das duas células – duas gonadotrofinas pela qual ambos, o FSH e o LH, são requeridos para uma adequada biossíntese do estradiol (Schoot *et al.*, 1992). E recentes evidências in vivo demonstram que o desenvolvimento folicular e produção do estradiol depende da concentração de LH na fase folicular (Sullivan *et al.* 1999).

O número de oócitos captados e em metáfase II foi semelhante ($P = 0,89$ e $P = 0,85$; respectivamente) entre os grupos A ($10,5 \pm 6,5$ e $8,0 \pm 4,6$; respectivamente) e grupo B ($10,1 \pm 4,6$ e $7,6 \pm 4,2$; respectivamente), resultados semelhantes aos encontrados no estudo multicêntrico europeu, que obteve uma média de 9.1 óvulos no grupo que usou ganirelix e 10.4 no grupo que usou buserelin. O número de oócitos obtidos num processo de reprodução assistida é um dos meios mais objetivos para avaliarmos uma droga utilizada no processo de estimulação ovariana, e nesse quesito os antagonistas se comportaram de maneira semelhante aos agonistas.

No estudo europeu, a taxa de fertilização foi igual em ambos os grupos (62,1%), e o mesmo número de embriões foi transferido (2,2). A taxa de implantação embrionária foi de 15,7% e 21,8%, e a taxa de gravidez por ciclo foi de 20,3% e 25,7% no grupo do ganirelix e buserelin respectivamente.

No presente estudo, encontramos resultados semelhantes àqueles obtidos neste estudo multicêntrico. Foi obtida uma taxa de fertilização similar ($P=0,51$) entre os dois grupos (A = $70,1 \pm 21,8\%$; B = $77,4 \pm 22,0\%$), o número de embriões trans-

feridos para ambos os grupos (A = $2,5 \pm 0,5$ e B = $2,3 \pm 0,5$) também foi igual (P = 0,65). Em adição, encontramos taxas de implantação embrionária e de gestação semelhantes (P = 0,69 e P = 1,0; respectivamente) nas pacientes que utilizaram ganirelix (21,4% e 27,2%, respectivamente) e nafarelin (14,2% e 33,3%, respectivamente).

Pelos presentes dados, podemos concluir que a utilização do antagonista ganirelix associado ao FSH recombinante, possui uma eficácia semelhante ao agonista nafarelin, associado ao FSH recombinante, em esquemas de estimulação para reprodução assistida. Estudos com um maior número de casos e em situações particulares, como a má resposta ovariana e/ou a síndrome dos ovários policísticos, devem ser realizados para podermos avaliar o papel exato desses antagonistas no processo de estimulação ovariana.

Resumo

Introdução: O objetivo do presente estudo foi comparar a estimulação ovariana com FSH recombinante após o uso de dois protocolos com análogos do GnRH, ambos iniciando na fase lútea: A) estradiol + ganirelix (a GnRH antagonista) versus B) nafarelin (a GnRH agonista).

Materiais e Métodos: Um total de 20 pacientes sem disfunção ovulatória específica e com ≤ 37 anos, que seriam submetidas a estimulação ovariana, foram divididas de forma randomizada em dois grupos. Grupo A (n = 14): no 21º dia do ciclo menstrual, valerato de estradiol foi iniciado na dose de 4 mg/dia e continuado por um período de 14 dias. Se a menstruação começou nesse intervalo, a administração de FSH recombinante (Puregon, Organon) foi iniciada um dia após o término do valerato de estradiol numa dose fixa de 150-300 UI. No 6º dia da administração do FSH recombinante, foi iniciado o controle ecográfico do estímulo, e o ganirelix (Organolutran, Organon) foi administrado na dose de 0,25 mg/dia, quando o diâmetro folicular era ≥ 15 mm, e continuado até o dia da administração do hCG. Grupo B (n = 6): no 21º dia do ciclo menstrual, foi iniciada a administração de acetato de nafarelin pela via nasal, na dose de 200 μ g, duas vezes ao dia até o dia da administração do hCG. Após 14 dias do uso do agonista, com o estabelecimento do bloqueio (menstruação), a administração de FSH recombinante foi iniciada numa dose fixa de 150-300 UI por um período de 5 dias. No 6º dia da administração do FSH recombinante, foi iniciada a monitorização ecográfica do desenvolvimento folicular.

Resultados: A faixa etária (grupo A = $32,2 \pm 2,1$; grupo B = $31,8 \pm 1,9$) não diferiu entre os grupos (p = 0,83). Todas as pacientes, tanto do grupo A quanto do B, apresentavam infertilidade primária. O número de oócitos coletados foi seme-

lhante (p = 0,89) entre as pacientes do grupo A ($10,5 \pm 6,5$) e as pacientes do grupo B ($10,1 \pm 4,6$). Em adição, o número de oócitos em metafase II nas pacientes do grupo A ($8,0 \pm 4,6$) foi similar (p = 0,85) àquele apresentado pelas pacientes do grupo B ($7,6 \pm 4,2$). Por outro lado, também foi similar (p = 0,51) a taxa de fertilização apresentada pelos dois grupos (grupo A = $70,1 \pm 21,8\%$; grupo B = $77,4 \pm 22,0\%$). O número de embriões transferidos para as pacientes do grupo A ($2,5 \pm 0,5$) foi semelhante (p = 0,65) àqueles transferidos para as pacientes do grupo B ($2,3 \pm 1,0$). Se analisarmos pelo sucesso do procedimento realizado, podemos verificar uma taxa de implantação embrionária também semelhante (p = 0,69) entre ambos os grupos (grupo A = 21,4% e grupo B = 14,2%). Finalmente, a taxa de gestação por transferência embrionária nas pacientes do grupo A (27,2%) foi similar (p = 1,0) àquela apresentada nas pacientes do grupo B (33,3%).

Conclusão: Pelos presentes dados, podemos concluir que ambos os análogos do GnRH, os agonistas (nafarelin) bem como os antagonistas (ganirelix), associados ao FSH recombinante nos esquemas aqui propostos, são igualmente eficazes no que se refere às taxas de implantação embrionária e gestação num programa de ICSI.

Unitermos: *antagonista do GnRH, ganirelix, implantação, ICSI.*

Referências

1. Albano C., Felberbaum R.E., Smits J., Rithmuller-Winzen H., Engel J., Diedrich K., Devroey P. – Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum. Reprod.*, 15:526-531,2000.
2. De Ziegler D., Brioschi P-AL, Benchaa C., Campana A., Ditesheim P-J, Fanchin R., Bulletti C. – Programming ovulation in the menstrual cycle by a simple innovative approach: back to the future of assisted reproduction. *Fertil. Steril.*, 72:77-82, 1999.
3. Fanchin R., Schonauer L., Cunha Filho J., Kadoch I., Cohen- Bacrie P., Frydman R. – Luteal E2 administration reduces size and improves homogeneity of selectable follicles on cycle-day 3 : bases for novel controlled ovarian hyperstimulation (COH) concepts. 57th Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine – Abstract 238, Orlando, 2001.
4. Franco Jr J.G., Baruffi R.L.R., Coelho J., Mauri A.L., Petersen C.G., Garbellini E. – A prospective and randomized study of ovarian stimulation for ICSI with recombinant FSH versus highly purified urinary FSH. *Gynecol. Endocrinol.*, 14: 5-10, 2000.
5. Franco Jr J.G., Baruffi R.L.R., Mauri A.L., Petersen C.G., Chufalfo J.E., Felipe V., Garbellini E. – Prospective randomized comparison of ovarian blockade with nafarelin versus leuprolide during ovarian stimulation with recombinant FSH in an ICSI program. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 18:593-597,2001.
6. Ganirelix dose-finding study group: A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the GnRH-antagonist ganirelix (Org37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulations with recombinant follicle stimulating hormone. *Hum. Reprod.*, 33, 3023-3031, 1998

7. Gordon N.K., Danforth D. R., Williams R. F.: A novel regimen of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus pulsatile GnRH: controlled restoration of gonadotrophin secretion and ovulation induction. *Fertil. Steril.*, 54:1140-1145, 1990.
8. Gordon K. – Gonadotropin-releasing hormone antagonists -implications for oocyte quality and uterine receptivity – *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 943: 49-54, 2001.
9. Mauri A.L., Petersen C.G., Baruffi R.L.R., Ferreira R.C., Franco Jr J.G. – Comparison of the cryopreservation of human embryos obtained after intracytoplasmic sperm injection with a slow cooling or an ultrarapid cooling procedure. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 18:257-261, 2001.
10. Oberré J J L, Mannaerts B MJ L, Huisman J A M, Timmer CJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Orgalutran): Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril*, 72:1006-1012, 1999.
11. Oliveira J.B.A., Baruffi R.L.R., Mauri A.L., Petersen C.G., Borges M.C., Franco Jr J.G.: Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum. Reprod.*, 12:2515-2518, 1997.
12. Schoot D.C., Coeling Bennink H., Mannaerts B. M. Lamberts S. W., Bouchard P., Fauser B. C.: Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in woman with isolated gonadotrophin deficiency. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 74:1471-1473, 1992.
13. Sullivan A. J., Stewarts-Akers A, Krasnow J. S., Borga S. L., Zelesnik A. J.: Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH) : a role for LH in the final stages of follicular maturation. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 84:228-232, 1999.
14. Svalander P, Forsberg A.S., Jakobsson A.H., Wikland M. – Factors of importance for the establishment of a successful program of intracytoplasmic sperm injection treatment for male infertility. *Fertil. Steril.*, 63:828-837, 1995.
15. The European Orgalutran Study Group, G. Borm and B. Mannaerts: Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant folliclestimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum. Reprod.* 15:1490-1498, 2000.