

Resumo

Introdução: O presente trabalho teve como objectivo a comparação de dois protocolos de hiperestimulação ovárica, com o uso dos Agonistas ou Antagonistas da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH), avaliando resultados laboratoriais e clínicos, a fim de contribuir para uma opção terapêutica adequada. A investigação foi alargada à identificação dos factores que afectam de forma significativa a ocorrência de gravidez e a resposta ovárica das pacientes.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo, que envolveu pacientes de um Centro de Génética que se submeteram aos dois protocolos de estimulação ovárica, com uso de Agonista (n=203) relativos ao ano de 2002 e ciclos com Antagonista (n=177), de 2004, sendo estas as práticas correntes nos anos em causa. Foi descrita a amostra global em estudo (que inclui os ciclos ICSI, FIV e FIV-D), assim como cada uma das sub-amostras para as diferentes técnicas. A comparação de proporções foi efectuada através do teste de χ^2 de Pearson (com a correcção de Yates para a continuidade), ou através do Teste Exacto de Fisher. A magnitude das associações foi medida pelo cálculo de *Odds Ratio* e respectivo intervalo de confiança. No caso particular das amostras de pequena dimensão foram determinados os intervalos de confiança para as diferenças entre proporções com base num método alternativo. Para análise das variáveis quantitativas foram utilizados os testes *t* e de Mann-Whitney, conforme apropriado. Na análise multivariável, efectuada aos ciclos ICSI, foi utilizado o método da Regressão Logística e da Regressão Linear Múltipla (tendo sido testada a modelação das variáveis contínuas pelo método dos polinómios fraccionais). Correlações foram avaliadas pelo coeficiente de Pearson. Todos os testes utilizados foram bilaterais e valores de prova inferiores a 0.05 foram considerados como indicando significância estatística.

Resultados: Na globalidade da amostra, o grupo Antagonista apresentou menor duração de tratamento com rFSH, menor dose de rFSH administrada, número superior de ovócitos obtidos, maduros e fecundados, bem como de embriões obtidos e de qualidade. No grupo Agonista verificou-se maior espessura do endométrio, e melhores taxas de fertilização e implantação. As taxas de gravidez são idênticas em ambos os protocolos de tratamento, à excepção da taxa de gravidez clínica, superior no grupo Agonista. A ocorrência do síndrome de hiperestimulação ovárica foi semelhante em ambos os grupos. Nas sub-amostras dos ciclos ICSI e FIV, o grupo Antagonista apresentou menor duração de tratamento com rFSH, número superior quer de ovócitos obtidos e maduros, quer de embriões de qualidade. No grupo Agonista verificou-se melhor taxa de fertilização. Na sub-amostra dos ciclos FIV, o grupo Antagonista apresentou menor dose de rFSH administrada, o grupo Agonista maior espessura do endométrio e melhores taxas de fertilização. Nos ciclos de FIV-D apenas foi encontrada diferença relativamente à duração de tratamento com rFSH, menor no grupo Antagonista. As taxas de gravidez são idênticas em ambos os protocolos de tratamento, para as três sub-amostras.

A ocorrência de gravidez relacionou-se de forma independente e positiva com o aumento da espessura do endométrio e a utilização do protocolo com uso de Agonista, e de forma negativa com a idade e número de tentativas anteriores de tratamento. Após ajuste para a idade, concluiu-se que o número de ovócitos obtidos se associa de forma positiva e independente com o nível de estradiol no dia da HCG e a utilização do protocolo Antagonista, e de forma negativa com a dose total de rFSH administrada. O

número de embriões de qualidade obtidos associou-se de forma positiva com o nível de estradiol no dia da HCG e com o uso do protocolo Antagonista, e negativamente com a idade e o nível basal de FSH.

Conclusão: Quando comparado com o grupo Agonista, o protocolo Antagonista é mais curto e cómodo para a paciente, sendo igualmente seguro relativamente à ocorrência de casos de síndrome de hiperestimulação ovárica. Contudo, apesar das pacientes sujeitas ao protocolo Antagonista terem uma maior probabilidade de obter mais ovócitos e mais embriões de qualidade, as que seguem o Agonista têm uma maior probabilidade de engravidar. Todavia, nem só o protocolo afecta os resultados, e factores como a idade, o FSH basal, o nível de estradiol no dia da HCG, o número de tentativas, a espessura do endométrio e a dose de rFSH devem também ser analisados quando se pretende optar por uma terapêutica e avaliar as possibilidades de sucesso num tratamento de medicina reprodutiva.

Abstract

Introduction: The aim of the present study was to compare two ovarian stimulation protocols, with the Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonists or Antagonists, and assessing the laboratorial and clinical outcomes, to provide a proper therapy option. The analysis was extended to identify significant predictors of clinical pregnancy and ovarian response.

Materials and Methods: retrospective study involving patients from a Genetic Center who underwent the ovarian stimulation protocols. The Agonist cycles (n=203) were performed in 2002, and the Antagonist cycles (n=177) in 2004, being these the current practices in those years.

The global sample (that includes ICSI, IVF and IVF-D cycles) was described, as well as the samples for the different techniques. Proportions were compared with χ^2 tests (with Yates's continuity correction), or Fisher's exact test. The magnitude of the associations was measured by Odds Ratio and respective confidence interval. In the particular case of small samples confidence intervals for the differences between proportions were calculated by using an alternative method. The t-test and Mann Whitney test were used to compare quantitative variables, as appropriate. In multivariable analysis, performed in ICSI cycles, Multiple Logistic Regression and Multiple Regression Models were used (testing continuous variable modelling by fractional polynomial method). Correlation was assessed by the Pearson's correlation coefficients. All statistical tests were two-tailed and a p value lower than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: In the global sample the Antagonist group exhibited lower length of stimulation with rFSH, as well as lower rFSH dose administered, higher number of retrieved, matured and fertilized oocytes, as well as the number of embryos and quality embryos. The Agonist group presented a thicker endometrium and better fertilization and implantation rates. The pregnancy rates were similar in both protocols except the clinical pregnancy rate, higher in the Agonist group. The incidence of Ovarian Hyperstimulation Syndrome was identical in both groups. In ICSI and FIV cycles, the Antagonist group presented lower duration of treatment with rFSH, higher number of retrieved and matured oocytes and quality embryos. Agonist group exhibited a better fertilization rate. In IVF cycles the Antagonist group presented lower rFSH dose administered and the

Agonist shown a thicker endometrium and higher fertilization rate. In IVF cycles only in duration of rFSH treatment, lower in Antagonist protocol, were found differences. The pregnancy rates were similar in both groups for the three techniques.

Clinical pregnancy has shown a positive and independent correlation with the increase of endometrial thickness and with the use of Agonist protocol, and a negative correlation with age and number of previous attempts. After adjusting for age, the number of retrieved oocytes shown a positive and independent correlation with both estradiol concentration on day of HCG and with the use of Antagonist protocol, and a negative correlation with the rFSH dose administered. The number of quality embryos was positively associated with both estradiol concentration on day of HCG and the use of Antagonist protocol, and negatively associated with age and basal FSH levels.

Conclusion: Compared to Agonist protocol, the Antagonist is shorter, more comfortable and equally safe relating to the incidence of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. The patients from Antagonist group are more likely to get more oocytes and quality embryos, despite those from Agonist group are more likely to get pregnant. Nevertheless, not only the protocol affects the outcomes but also factors as age, basal FSH, estradiol concentration on day of HCG, number of attempts, endometrium thickness and rFSH dose should be analysed when the purpose is to choose a therapy and assess the chance of success in reproductive medicine treatment.