

A INDUÇÃO DA OVULAÇÃO NA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*: UMA REVISÃO FARMACOLÓGICA

OVULATION INDUCTION IN *IN VITRO* FERTILIZATION: A PHARMACOLOGICAL REVIEW

SHEILA MARCHI¹, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO^{2*}

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; Farmacêutico; 2. Doutor pela Universidade Estadual de Maringá, Professor adjunto de Farmacologia dos cursos de Farmácia e Medicina da Faculdade Ingá.

*Rodovia PR 317, 6114, Parque Duzentos, Maringá, Paraná, Brasil. CEP:87035-510. cemtoledo@gmail.com

Recebido em 26/09/2014. Aceito para publicação em 06/10/2014

RESUMO

O presente trabalho objetiva fornecer um embasamento bibliográfico sobre os fármacos mais utilizados nas principais técnicas de fertilização *in vitro*, sendo que tal abordagem, faz-se necessária tendo em vista o intrincado sistema destinado à reprodução presente no organismo feminino. Para a sua realização foram consultados os sistemas de pesquisa on-line, MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), dos quais foram selecionados artigos e teses referenciais para a revisão bibliográfica, onde em análise crítica abordou-se a utilização e evolução dos fármacos utilizados em tratamentos de FIV mais utilizados no mercado.

PALAVRAS-CHAVE: Fertilização *in vitro*, ovulação, estimulação hormonal, tratamento de infertilidade.

ABSTRACT

The present work have a goal to leave a bibliographical base-ment about the main medicines used in *in vitro* fertilization, wherein, this approach will be needed, making in sight of vision the complex system destined to reproduction, present on the female body. To make the same, has been consulted the on-line research databases MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), who has selected referential tesis and articles for a bibliographical review, when in critical analysis, about the utilization and evolution of medicines used in FIV treatments, common used on the market.

KEYWORDS: *In vitro* fertilization, ovulation, hormonal stimulation, Infertility Treatment.

1. INTRODUÇÃO

Segundo estudos da década de 90, a infertilidade já afetava mais de 6,1 milhões de casais somente nos Estados Unidos¹, sendo que o termo aqui referido como “Infertilidade” refere-se ou a incapacidade de conceber após um ano de relações sexuais desprotegidas ou a incapacidade de levar uma gravidez a termo.

Todavia é fato que existe ampla gama de fatores aos quais podem incidir na taxa de fertilidade para ambos os sexos masculino e feminino, aos quais incluem a genética, estilo de vida, toxinas ambientais, obstrução tubária, a quantidade de sêmen baixo e qualidade e idade. Muito embora tenham-se desenvolvido fármacos específicos para o tratamento de distúrbios reprodutivos como endometriose em mulheres e oligospermia em homens e entre outros, eles provam apenas ligeiramente úteis na melhor das hipóteses.

Dado interessante a ser somado a tais fatos, é que mesmo estando sob ciclos normais de reprodução, excluindo-se o uso de inferências correlatas a métodos contraceptivos, ou alterações de ordem histoquímicas, a espécie humana possui apenas 25% de probabilidade de sucesso mensal de viabilidade reprodutiva.

Segundo Gardners (2012)² 1% das crianças geradas no mundo atualmente, adveio a vida por meio de alguma técnica de “FIV”, somando-se a tais fatos, em face das recentes descobertas concernentes à fertilização humana, tornou-se imprescindível o constante aprimoramento das técnicas e métodos envolvidos na concepção por métodos artificiais, para que haja maior probabilidade de sucesso de nascituros saudáveis.

À medida que observamos a evolução das técnicas utilizadas pela medicina, com o intuito final de produzir progênese saudável, vemos claro avanço na compreensão da funcionalidade dos hormônios nos métodos pré/pós implantação do embrião, o que nos leva a emba-

sar que os aspectos terapêuticos do tratamento da infertilidade, somente tiveram clara evolução, a partir do desenvolvimento e sintetização biotecnológica de hormônios mais eficazes.

Com a presente pesquisa, objetiva-se fornecer um referencial teórico com respeito aos fármacos associados aos tratamentos de infertilidade, especialmente aqueles que atuam na indução da ovulação ou empregados como coadjuvantes neste processo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Na revisão bibliográfica de artigos optou-se como critério inicial para seleção a consulta às bases de dados MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), por meio dos seus sistemas de busca, utilizando como descritores as palavras-chave, "Letrozol", "Gonadotrofinas", "Citrato de Clomifeno", "Corifolitropina-alfa", "Metformina", "FSHr", "FSHu", "GnRH", "Sinedafil" e "Pentoxifilina" combinadas com os termos "indutores da ovulação" e "técnicas de FIV", "fertilização *in vitro*". A pesquisa também foi realizada por meio de consulta dos mesmos descritores em inglês. A opção por esses bancos de dados justifica-se por serem conhecidos e muito utilizados por acadêmicos e profissionais da área de saúde e pelo rigor na classificação de seus periódicos.

A seleção buscou artigos, entre 1991 e 2014, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. As buscas ocorreram no período de abril a agosto de 2014, sendo que foram selecionados artigos referenciais envolvendo cada medicamento, aos quais abordavam preferencialmente as aplicações, a eficácia, bem como os efeitos colaterais de cada medicação a ser administrada nos procedimentos de fertilização *in vitro*.

Após a seleção prévia de material, realizamos comparativo correlato a cada um, plotando os dados referentes a cada medicação. Segundo sua categoria, tendo por base referencial a bibliografia encontrada, facilitando assim, a compreensão sobre os fatores intrínsecos de cada medicamento.

3. DESENVOLVIMENTO

Embora tenham se descritos meios não naturais de reprodução desde os anos 1800, foi somente no final da década de 70, que as técnicas de fertilização *in vitro* ou "Assistidas" obtiveram seus primeiros resultados, exemplo clássico deste fenômeno, foram os resultados obtidos pelo grupo de Bourn Hall, na Inglaterra, chefiado pelos pesquisadores Patrick Steptoe e Robert Edwards. Em 1976, obteve-se uma gestação ectópica após a fertiliza-

ção *in vitro* e transferência de um embrião. Já em 1978, o mesmo grupo descreveu a primeira gestação que utilizando a FIV cujo resultado foi o nascimento de uma criança do sexo feminino batizada com o nome de Louise Brown. A partir destes estudos, obteve-se uma série de desenvolvimentos subsequentes, aos quais nos levou ao desenvolvimento das técnicas atuais³.

Na América Latina os principais centros (56 do Brasil) ligados à Rede Latino-americana de Reprodução Assistida (REDLARA) reportaram em 2006 o número de 29763 ciclos com aspirações, resultando em 8662 gestações e 8462 bebês nascidos. Conforme podemos ver por tais registros, ainda há muito a ser feito no âmbito de saúde para que se desenvolvam técnicas mais seguras e eficazes de fertilização *in vitro* a esta crescente demanda de pacientes, desejosos de obter resultados positivos com respeito à concepção⁴.

Tal desenvolvimento espantoso não seria possível se não houvesse grande aumento nos conhecimentos correlatos à indução química da ovulação, o conhecimento dos diversos ciclos e processos aos quais incidem no sucesso da gravidez, ressaltando de forma cabal, que os conhecimentos como o desenvolvimento de gonadotrofinas mais eficazes nos anos 80, bem como a aplicação da biotecnologia e processos industriais em fármacos avançados e anos recentes fizeram grande diferença na popularização e eficácia da FIV⁵.

Indução da Ovulação

Dentre a gama de medicamentos utilizados nas técnicas de fertilização *in vitro*, sem sombra de dúvida se encontram os indutores da ovulação, pois se tratam de parte primordial de todo o processo, em suma em casos onde temos pacientes anovulatórias, com problemas de ordem pituitária, ou com síndrome dos ovários policísticos (SOP), anomalias das quais impedem o normal funcionamento da atividade celular uterina, bem como o correto funcionamento hormonal⁶.

Consiste no aumento da oferta de FSH aos ovários durante um certo período, o que é feito à custa do FSH endógeno (pela administração de citrato de clomifeno) ou exógeno (administração de gonadotrofinas). Os procedimentos e dosagem a serem utilizados tem correlação com a dosagem de FSH à qual os folículos são sensíveis variando de paciente para paciente, da reserva ovariana, e do fato da paciente ser ou não anovulatória crônica.

Cada folículo ovariano tem uma determinada sensibilidade ao FSH e, durante a seleção, no ciclo natural, apenas o folículo mais adaptado da coorte tem condições de se desenvolver completamente. O aumento do FSH circulante, acima do limite em que ocorre a seleção para a aplicação das técnicas de FIV, permite o desenvolvimento de vários folículos, dependendo da sensibilidade de cada um deles ao FSH.

O número total de folículos presentes no organismo feminino, no momento do nascimento, se encontra em seu ápice, sendo este drasticamente reduzindo durante o desenvolvimento e maturidade da mulher, redução esta associada à atresia folicular. Acarretando assim não somente na redução do número de folículos, bem como na redução da síntese do estradiol e da inibina⁷. Com a coorte de folículos selecionada, somente alguns folículos crescerão mediante ao estímulo do FSH, todavia, quanto maior a reserva ovariana, melhores serão as chances de obtermos sucesso na fertilização, fazendo-se de grande valia a avaliação prévia da reserva ovariana presente na paciente, geralmente realizada pelo somatório de dois fatores ligados ao FSH, sendo estes, o nível plasmático no volume circundante de sangue, bem como a idade da paciente, pois com o tempo esta hormona se torna cada vez menos presente⁸.

Estimulação hormonal

Citrato de Clomifeno: Entre os principais medicamentos indicados em casos de infertilidade inexplicada ou problemas sobretudo de ordem ovariana, se encontra o Citrato de Clomifeno⁹, ao qual estimula a liberação de hormônios necessários à indução da ovulação, hormônios tais como FSH LH e agonizantes do GnRH.

A terapia de clomifeno é geralmente realizada durante 5 dias consecutivos, coincidindo com o início do ciclo menstrual, durante 3 a 6 ciclos mensais. Têm se relatado de que há a possibilidade de demorar vários ciclos de encontrar a dose certa para estimular a ovulação, levando à uma relativa chance de insucesso nas primeiras tentativas¹⁰. Após a dose ser determinada, a paciente fará uso da droga durante pelo menos mais 3 ciclos. Se ela não engravidar após 6 ciclos, é improvável que o tratamento posterior de clomifeno será bem sucedido.

Quando administrado no início do ciclo menstrual, durante 5 dias o clomifeno eleva nível hormonal de folículo-estimulante (FSH). No próximo dia, o nível sanguíneo de FSH que voltou ao normal é um sinal de que a reserva ovariana se encontra em níveis normais, porém em contrariedade a isto, um nível de FSH elevado pode apresentar ser um sinal de baixa reserva ovariana¹¹.

Um adendo a ser acrescentado em casos de Síndrome dos ovários policísticos (SOP), onde o Clomifeno sozinho não pode ser um tratamento eficaz para a maioria das mulheres, portanto uma recomendação alternativa do uso do citrato de clomifeno, em mulheres com síndrome de ovários policísticos (SOP), sobretudo em casos de obesidade, é a realização de atividades físicas bem como ter a alimentação controlada, diminuindo assim o índice de massa corpórea (IMC) podendo ocasionar o reinício da ovulação¹².

Se isso não for bem sucedido, em alguns casos têm-se utilizado medicamentos para corrigir metabo-

lismo da insulina pode-se começar a ovulação. Quando não, é administrada uma combinação de medicamentos pode ajudar a estimular a ovulação.

Das mulheres cuja infertilidade é causada apenas pela ovulação ausente ou pouco frequente, com tratamento de clomifeno aproximadamente 80 em cada 100 mulheres vão ovular. E, normalmente, dentro de nove ciclos de tratamento, de 70 a 75 % conseguirão engravidar¹³.

Efeitos colaterais do citrato de clomifeno: Todos os medicamentos têm efeitos colaterais, todavia, muitas pessoas não os sentem, enquanto outras podem apresentar hipersensibilidade aos efeitos da medicação, sendo assim, embora os fabricantes da grande maioria dos fármacos, procurem realizar diversos testes, com os mais variados grupos de pessoas, os efeitos colaterais podem vir a aparecer de forma mais ou menos brandas em diversas situações. Segundo a principal laboratório responsável pela distribuição deste medicamento, ao qual no Brasil leva o nome comercial de "Clomid[®]", os efeitos colaterais comuns deste medicamento incluem: ondas de calor, dores de cabeça, irritabilidade, visão turva, dor abdominal, mastalgia, ganho de peso, insônia e náuseas¹⁴. Outros estudos não têm mostrado um aumento na taxa de aborto de mulheres que engravidam após a terapia de clomifeno, em contrapartida, cerca de 7 a 10 % das mulheres submetidas ao mesmo tratamento, apresentaram múltiplas gestações, sendo que grande maioria são de gêmeos, sendo rara a incidência de trigêmeos¹⁴.

Letrozol: É um inibidor da aromatase de terceira geração, cujo efeito majoritário consiste na inibição da produção de estrógeno, ao qual consequentemente irá aumentar a liberação de GnRH e a síntese pituitária hormônio folículo estimulante (FSH). Pode-se considerá-lo um Inibidor da aromatase altamente seletivo. Vários estudos têm-se verificado que é o letrozol está associado com as taxas de gravidez aceitáveis, em termos de custos eficácia, redução de efeitos colaterais e paciente conveniência, em comparação com gonadotropinas^{15,16}. O letrozol possui ação muito semelhante citrato de clomifeno. No entanto, o letrozol é rapidamente eliminado do corpo. Sendo que, ele só funciona no ciclo em que é tomado e é menos susceptível de afetar negativamente o endométrio e muco cervical¹⁷.

Assim como no clomifeno, pode-se experimentar seus efeitos de 6-8 semanas após a interrupção da medicação ambos os medicamentos são prescritos por cinco dias de cada ciclo, geralmente começando no dia três e continuando até o dia sete.

O número de comprimidos pode ser aumentado para até quatro por dia, se a dose menor não resulta na ovulação. Raramente são mais do que dois comprimidos necessários. A dose usual de letrozol é de 2,5 mg. Um comprimido por dia. De todas as mulheres tratadas com letrozol, 60% a 80% normalmente ovulam. No entanto,

apenas metade das pacientes que ovulam vão engravidar¹⁸.

Efeitos Colaterais do letrozol: Em geral, os efeitos apresentados pelo uso de Letrozol, foram pouco registrados, devido ao fato de a mesma possuir função de produção de estrógenos por indução da inibição da aromatase, os sintomas relatados do uso do medicamento foram: Ondas de calor, náusea, fadiga, alopecia e hemorragia vaginal, todavia, em grande parte do observado, os referidos efeitos foram majoritariamente encontrados em mulheres em tratamento do câncer de mama, do que nas mulheres submetidas à um tratamento de fertilidade, fato ao qual pode ser explicado pela amplitude do tratamento¹⁹. Estudos recentes indicam que, se a gravidez ocorre como resultado do tratamento de clomifeno/letrozol, não existe nenhum aumento do risco clinicamente significativo de defeitos congênitos ou aborto quando comparado a outros casais inférteis que conceberam sem tratamento clomifeno/letrozol. No entanto, as mulheres com síndrome dos ovários policísticos podem estar em maior risco de aborto durante a gravidez concebida usando qualquer um destes medicamentos²⁰.

Gonadotrofinas: de forma geral, as gonadotrofinas são utilizadas para estimular a ovulação relacionada a baixos níveis de gonadotrofinas naturais ou estrogênio (comum em mulheres com excesso de exercício ou transtornos alimentares). Pode ser uma opção quando o clomifeno sozinho ou associado mantém-se ineficaz para corrigir irregular ou nenhuma ovulação causada pela síndrome dos ovários policísticos (SOP). Para o desenvolvimento de vários folículos nos ovários²¹.

A gonadotrofina coriônica humana (HCG) é amplamente administrada por via parenteral para a indução da maturação final em vez de hormônio luteinizante, na presença de um ou mais folículos maduros. Neste caso, a ovulação acontecerá entre 38 e 40 horas após uma única injeção HCG²², onde dentro deste espaço de tempo, existem diversos procedimentos aos quais devem ser tomados para que haja sucesso na inseminação e possível gravidez, como a inseminação intra-uterina ou relação sexual.

Em geral, pacientes que se submetem à FIV, recebem HCG para desencadear o processo de ovulação, no qual posteriormente ocorrerá a recuperação de ovócitos, sendo esta realizada em cerca de 34 a 36 horas após a injeção do fármaco, poucas horas antes de quando os ovos realmente seriam liberados no ovário. Como HCG suporta o corpo lúteo, a administração de HCG é usada em certas circunstâncias, para aumentar a produção de progesterona²³.

Após o tratamento, vários óvulos são coletados e utilizados em técnicas de reprodução assistida, como a fertilização *in vitro* ou transferência intrafalopiana de gametas. Em combinação com inseminação intra-uterina para casais com infertilidade inexplicada quando clomi-

feno não funcionou⁵.

Alguns exemplos de nomes comerciais dados aos referidos hormônios são: “ Ovidrel[®], Pregnyl[®] gonadotrofina menopáusic humana (HMG) Bravelle[®], Menopur[®], Repronex[®] hormônio folículo-estimulante humana recombinante (rFSH) Follistim[®], Gonal-F[®]” aos quais possuem FSH e LH em sua formulação.

Efeitos colaterais do uso de gonadotrofinas: Os efeitos relacionados à utilização das gonadotrofinas, geralmente são relatados na forma de urticária, inchaço, irritação local, erupções cutâneas, dores de estômago ou dores pélvicas, e em casos mais severos, tonturas, hemorragias nasais, na bula do medicamento, são contidas orientações sobre a descontinuidade do mesmo em caso de prosseguimento dos sintomas²⁴.

FSH urinário altamente purificado (FSHu): A purificação mais refinada do hCG, associada à descoberta de que o LH em excesso pode prejudicar a qualidade dos oócitos, sendo necessário apenas em quantidades muito pequenas para o desenvolvimento folicular, o que levou à aplicação do FSHu na estimulação controlada dos ovários. Cada ampola de FSHu contém FSH (75 UI ou 150 UI) e menos de 1 UI de LH. A quantidade a ser administrada varia para cada paciente, e a aplicação do hCG pode ser feita com folículos de diâmetros menores²⁵. Seu método de ação é semelhante ao do hMG, no que se refere à pouca concentração de LH determinando em geral uma menor síntese de estradiol. Os resultados são, assim como para o hMG, o desenvolvimento folicular múltiplo, o crescimento endometrial, embora menor, do estradiol circulante²⁶. Sua administração, que pode ser intramuscular ou subcutânea, também é diária, a partir do segundo ou terceiro dia do ciclo, a grande maioria dos pacientes respondendo com doses que variam de 50 a 300 UI por dia. Também neste caso, controle do desenvolvimento folicular é realizado através de ultra-sonografia e dosagens plasmáticas de estradiol, variando-se a quantidade administrada conforme os dados da monitorização. O uso de FSHu permite a administração de hCG quando o maior folículo tiver diâmetro médio maior ou igual a 18 mm ao ultra-son²⁶. O medicamento está indicado nas pacientes que apresentam um nível de LH suficientemente elevado para prejudicar o desenvolvimento folicular normal, como acontece nas anovulatórias crônicas. A síndrome da hiperestimulação ovariana é o principal efeito colateral²⁷.

FSH recombinante (FSHr): Produto de síntese laboratorial, através de técnicas de recombinação genética, é apresentado em ampolas contendo 50, 100 ou 150 UI de FSH e nenhum LH. As ampolas têm menor variação na concentração e o produto recombinante parece ter maior atividade biológica que as gonadotrofinas extraídas da urina. É semelhante ao de

todas as outras gonadotrofinas. Por não possuir LH, em geral as concentrações de estradiol durante o estímulo tendem a ser menores, pois as sínteses da teca serão estimuladas apenas a custa do LH endógeno. Parecem possuir, ainda, maior atividade biológica, quando comparado às gonadotrofinas de extração urinária. Sendo produto sintético, exhibe menor variação de concentração entre as ampólas, proporcionando resposta mais uniforme ao estímulo.

Sua administração é diária, via intramuscular ou subcutânea, a partir do segundo ou terceiro dia do ciclo. As doses variam de 50 a 200 UI/dia na maioria dos pacientes; o controle ultra-sonográfico e hormonal é necessário, visando adequar a quantidade administrada conforme a resposta do paciente. Administra-se hCG quando o maior folículo tiver diâmetro médio maior ou igual a 18 mm ao ultra-som. Sua maior atividade biológica e pureza, têm levado a utilização cada vez maior em todos os processos assistidos. Está particularmente indicado nas paciente com um nível de LH elevado, e a síndrome da hiperestimulação ovariana é o seu principal efeito colateral.

Corifolitropina Alfa: É um hormônio folículo estimulante com maior duração de ação que permite sustentar o crescimento folicular múltiplo durante uma semana inteira com uma única injeção subcutânea. Assim, a dose recomendada, pode substituir os ciclos de injeções de preparação do FSH em um ciclo de tratamento de estimulação controlada do ovário. A dose de 150 mcg, uma vez por semana têm os mesmos resultados em termos de taxa folitropina beta recombinante gravidez em doses de 200 UI por dia durante uma semana. Dose 100 mcg, destinado a mulheres com menos de 67 kg, com ovócitos de recrutamento semelhantes com uma taxa estatisticamente mais baixo da gravidez, mas em menor número, em nove pontos percentagem, 25 % versus 34 %²⁸.

O mecanismo de ação da corifolitropina alfa é uma modificação da hormônio folículo estimulante (rFSH). O rFSH estimula a produção de óvulos nos ovários no péptido alfa corifolitropina (uma cadeia curta de aminoácidos).

Por conseguinte, pode-se administrar uma dose única de medicamentos para estimular a produção de ovos, em vez de injeções diárias que necessário com outros medicamentos à base de rFSH. Corifolitropina alfa é produzida por um método denominado "tecnologia de ADN recombinante": é produzida por uma célula que recebeu um gene (DNA) que lhe permite produzir um proteína, neste caso, o alfa corifolitropina²⁹.

Efeitos colaterais Corifolitropina Alfa: as reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com Corifolitropina Alfa (Elonva[®]) são hiperestimulação ovariana, dor pélvica e desconforto, dor de

cabeça, náusea, fadiga e dor de peito²⁸.

Bloqueadores da Ovulação (Agonistas e Antagonistas)

Agonistas do GnRH (GnRHa): Quando administrados, ligam-se aos receptores de GnRH da hipófise, determinando inicialmente liberação de grande quantidade de gonadotrofinas (*flare-up*), esgotando os reservatórios destes hormônios. Posteriormente, os receptores são internalizados e a hipófise se torna insensível à ação do GnRH hipotalâmico³⁰, o que reduz a síntese especialmente do LH, com o que a probabilidade de um pico endógeno deste hormônio é menor. São utilizados na estimulação controlada dos ovários para evitar o surgimento de um pico precoce daquele hormônio, lesivo ao desenvolvimento folicular e ovocitário³¹. Algumas pacientes (cerca de 20 %), estimuladas com gonadotrofinas, apresentam aumento de concentração plasmática de LH, enquanto os folículos e ovócitos ainda estão imaturos. Com isto, folículos e ovócitos sofrem alterações negativas no desenvolvimento, comprometendo o resultado final do ciclo em termos de número e qualidade dos ovócitos, às vezes levando a cancelamento do ciclo. Os GnRHa são produtos que não estimulam diretamente os ovários, sendo utilizados juntamente com as gonadotrofinas na estimulação³².

A administração pode ser feita de três formas, conhecidas como protocolos ultra curto, curto e longo. No primeiro, o agonista é administrado nos dias 1, 2 e 3 do ciclo menstrual e, seu efeito liberador de gonadotrofinas é aproveitado como iniciador do estímulo ovariano, sendo seguido por administração diária de gonadotrofina exógena. No segundo, o agonista é iniciado no primeiro dia do ciclo e administrado diariamente, até o dia anterior ao do hCG; a administração diária de gonadotrofinas é iniciada no segundo ou terceiro dias do ciclo. No terceiro, inicia-se o GnRHa entre o vigésimo e o vigésimo-quinto dia do ciclo e, no décimo-quinto dia de administração, a supressão é testada pela medida de estradiol plasmático (deve ser menor que 40 pg/ml) e pela ultra-sonografia. Atingido este estágio, inicia-se a estimulação com gonadotrofinas³³.

Efeitos colaterais dos Agonistas do GnRH (GnRHa): A supressão das gonadotrofinas faz reduzir a níveis mínimos a síntese de estradiol, como o que, na mulher, podem surgir sintomas da síndrome do climatério (fogachos, ressecamento vaginal, e outros). Além disso, os agonistas inibem a esteroidogênese ovariana, contribuindo negativamente para o crescimento folicular. Por isso, seu uso implica na administração de doses maiores de gonadotrofinas que as utilizadas nos ciclos sem agonistas³⁴.

Antagonistas do GnRH: Os antagonistas competem

com o GnRH pelos receptores de GnRH hipofisários, sua ocupação não produzindo liberação de gonadotrofinas (antagonistas puros). Desta forma, não haverá a liberação inicial de gonadotrofinas que ocorre com o uso de agonistas, e o GnRH secretado pelo hipotálamo não atuará na hipófise, ocorrendo então ausência de estímulo para secreção de gonadotrofinas (especialmente LH), enquanto durar a ocupação de receptores pelo antagonista³². São inibidores competitivos dos receptores de GnRH da hipófise e competem com o GnRH, secretados pelo hipotálamo, pela ocupação dos receptores. Sua ação é dose-dependente, e a ocupação dos receptores produz dois efeitos: 1. não é estimulante da secreção de gonadotrofinas, e 2. impede a ligação do GnRH aos seus receptores hipofisários. A ação final é a redução acentuada da síntese e liberação de gonadotrofinas (especialmente LH), pelo que o produto encontra uso na estimulação controlada dos ovários, como inibidor da liberação de LH. Sua administração é diária, a partir do sétimo dia do ciclo estimulado com gonadotrofinas³⁰.

Efeitos colaterais Antagonistas do GnRH: Como trata-se de um produto de uso relativamente recente, sendo descritas apenas reações alérgicas muito raras com seu uso. Bem como ao contrário dos agonistas, não alteram a esteroidogênese ovariana, assim sendo, permitindo a utilização de doses menores de gonadotrofinas, diminuindo ainda mais a chance de um falso positivo com respeito à seus efeitos colaterais, não foram encontradas bibliografias relevantes com respeito a maiores contra indicações do uso de tal medicação.

Outros Medicamentos que favorecem ou facilitam a FIV

Sildenafil (Viagra®): A combinação de sildenafil e de estradiol valerato, produz significativa melhora no quadro apresentado referente ao fluxo sanguíneo e da espessura endometrial nos pacientes observados pelos mesmos. Estas descobertas foram reproduzidas em um consequente ciclo de estimulação com gonadotrofina. Embora haja a necessidade da condução de ademais estudos clínicos com grupos maiores, o uso sildenafil vaginal podem ser eficazes para melhorar fluxo sanguíneo uterino, bem como potencializar tratamentos de FIV³⁵.

Pentoxifilina: Com a utilização da Pentoxifilina, é possível realizar uma otimização do sêmen colhido de um doador em técnicas de FIV, melhorando a sua motilidade, bem como, sua ação anti-oxidante impede a formação de radicais livres de oxigênio, função cuja qual diminui mortalidade dos espermatozoides, atenuando assim casos de oligoastenozoospermia³⁶. Muito embora outros estudos apontam também que o uso da referida substância à qual em outras aplicações é um vasodilatador, têm considerável relevância sobre a gravidez clínica em mulheres com distúrbios relacionados à endometri-

se, tais alegações, carecem de mais estudos comprobatórios³⁶.

Metformina: Estudos apontam que o uso da Metformina auxilia no tratamento de mulheres as quais apresentam SOP (síndrome dos ovários policísticos), essencialmente as que apresentam resistência ao Citrato de Clomifeno, suposta eficácia esta, atribuída ao fato de a mesma ser agente sensibilizador da insulina, atuando tanto na perda de peso, a qual por si só estimula uma ovulação de melhor qualidade, essencialmente quando associada a melhorias no estilo de vida³⁷.

4. CONCLUSÃO

Conforme abordado, fica-se claro que os mais recentes avanços da área médica no tratamento da infertilidade, se encontram intimamente entrelaçados com novos fármacos, novos mecanismos de ação, bem como diferentes técnicas de administração. Além desses fatores, uma melhor compreensão do funcionamento do ciclo hormonal é essencial para a que a gravidez seja levada a termo.

Outro fator contributivo, que merece ser destacado, é o constante cuidado dos laboratórios, institutos de pesquisa e médicos no que tange aos efeitos colaterais, dos quais podem ir de simples náuseas às complicações maiores, como teratogênese, além da possibilidade câncer em anos futuros. Assim, nota-se que medicamentos auxiliares no tratamento da infertilidade feminina tidos como “tradicionalis”, muitas vezes podem não apresentar a maior eficácia, carecendo de análises a respeito de formas alternativas de administração, tal como a titulação gradual ou combinados com outros fármacos. Ensaio recentes mostram que o Citrato de Clomifeno (CC), ao qual por muitos anos se manteve na vanguarda dos tratamentos de FIV, pode não ter a eficácia a qual lhe foi atribuída e possui riscos de graves efeitos colaterais em longos períodos de tratamento. Atualmente é melhor avaliado o uso de Letrozol, cujo qual apresenta menores efeitos colaterais e uma taxa ligeiramente significativa de sucesso da gestação, juntamente com menor índice de gemelaridade. Dentro deste panorama, destaca-se a evolução da biotecnologia, sobretudo com a tecnologia do ADN recombinante, cuja qual permitiu que os laboratórios pudessem ter um controle mais assertivo da dosagem distribuída, ao contrário do que observa-se na percepção dos primeiros ensaios referentes ao uso de hormônios sintetizados a partir da urina humana. Todavia, mesmo com o uso desta recente tecnologia, a incidência de múltiplas gestações e riscos referentes ao desenvolvimento de carcinogênese com neoplasia maligna, fez com que surgissem muitas pesquisas direcionadas à um uso mais consciente das técnicas de FIV, pois em grande parte, dos casos tratados, as pacientes apresentavam um quadro anovulatório, ou síndrome dos ovários policísti-

cos (SOP), as quais, por muitas vezes possuem fatores secundários que podem ser mitigados com medidas comportamentais, aumentando as chances de uma gravidez por métodos naturais, ou maior sucesso em técnicas de FIV.

Noutro giro, verifica-se que tão importante quanto os medicamentos administrados para a indução da ovulação, encontram-se seus bloqueadores, pois a partir do momento em que é feita a aspiração dos folículos pertencentes à coorte selecionada, torna-se imprescindível obter pleno controle sobre os estímulos hormonais aos quais podem tornar o ambiente para uma futura nidação de um ovócito impróprios. Neste âmbito, destacam-se os Antagonistas do GnRH, pois possuem seu efeito amplamente atrelado à competição pelos receptores do GnRH facilitando sua administração e controle, bem como, por possuírem um ciclo reduzido tornam menor a incidência de efeitos colaterais.

Por fim, pode-se concluir que as técnicas de FIV tiveram grande evolução nas últimas duas décadas, graças a evolução de ademais campos do conhecimento correlatos à área da saúde, todavia, a conscientização de que técnicas menos invasivas no que tange à administração de fármacos, bem como a plena compreensão das vias pelos quais os mesmos atuam, criam um panorama cada vez mais seguro para o tratamento de problemas de infertilidade.

REFERÊNCIAS

- [01] Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil, Steril*, 1991; 56:192-3.
- [02] Gardner ERG. The beginnings of human *in vitro* fertilization Pg 12 – in *Textbook of assisted Reproductive Techniques 4° Ed Vol 2. Clinical Perspectives* CRC Press Taylor&Francis Group. 2012. Brooklin, 6000, Brooklin Sound Parkway, NW Suit 300.
- [03] Barry D. Bavister Early history of in vitro fertilization; *Reproduction* 2002 124:181–96.
- [04] Fernando ZH, Verónica G, Juan ES. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida RLA. Lo Fontecilla 441, Santiago, Chile. Disponível em: <http://www.redlara.com>
- [05] Abdelmassih R. Aspectos Gerais da Reprodução assistida Bioética 2001; 9(2).
- [06] Guzik DS. Ovulation induction management of PCOS. *Clin Obstet Gynecol.*, 2007; 50:255–67.
- [07] Vieira RC, Barcelos IDES, Ferreira EM, Araújo MCPM, Reis RM, Ferriani RA, Navarro PAAS. Avaliação de anomalias meióticas de oócitos em pacientes com síndrome dos ovários policísticos submetidas à estimulação ovariana/Evaluation of meiotic abnormalities of oocytes from polycystic ovary syndrome patients submitted to ovarian stimulation *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(5):241-7.
- [08] Melmed S, Kleinberg D, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011; 8.
- [09] Tannys DR, Vause, MD, Anthony P. Cheung, MD. Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE SOGC Clinical Practice Guideline, 2010; 242.
- [10] Leanza V, Coco L, Grasso F, Leanza G, Zarbo G, Palumbo M. 2014 *Minerva Ginocol* – Jun, 6(3):309-12
- [11] Bhattacharya S, *et al.* (2010). Female infertility, search date October 2009. Online version of BMJ Clinical Evidence: <http://www.clinicalevidence.com>.
- [12] Gower BA, *et al* "Favorable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS" *Clinical Endocrinology* 2013.
- [13] Fritz MA, Speroff L. Induction of ovulation. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th ed.. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011; 1293–30.
- [14] Weiss NS, Braam S, König TE, Hendriks ML, Hamilton CJ, Smeenk JM, Koks CA, Kaaijk EM, Hompes PG, Lambalk CB, van der Veen F, Mol BW, van Wely M. How long should we continue clomiphene citrate in anovulatory women? *Hum Reprod.* 2014.
- [15] Soheila AM.D., Maryam ARMD, Fatemeh AR. B.Sc. Comparing of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles - *Journal of Reproductive Medicine*, 2012; 10(1):29-32.
- [16] Jee BC, Ku SY, Suh CS, Kim KC, Lee WD, Kim SH. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85:1774–7.
- [17] Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 80:1325–29.
- [18] Antonio R, Julio H, Jose L, Esperanza N, Jose. N, Rosa turo, Justo C, Migue AC, Magi F, Cristina S. Fabregues, Maria Grana-Barcia. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic – review and meta-analysis reproductive *Human Reproduction Update*, 2008; 14(6):571-82.
- [19] Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis (Letter). *Fertil Steril* 2004; 81:1158–9.
- [20] Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006; 27:170.
- [21] Cole LA. "New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin". *Reprod. Biol. Endocrinol.* (2009) 7: 8.doi: 10.1186/1477-7827-7-8.
- [22] Martins WP, Vieira AD, Figueiredo JB, Nastro CO. FSH replaced by low-dose hCG in the late follicular phase versus continued FSH for assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*; 3: CD010042, 2013.
- [23] Bayram N, Van WM, Van DVF. Fsh recombinante versus gonadotropinas urinarias o fsh recombinante para la inducción de la ovulación en la subfertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico CDSR-Revisões Sistemáticas *Cochrane Plus*, 2000, ID: CD002121_plus
- [24] Shoham Z, Patel A, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: safety and effectiveness of stepwise and low-dose

- administration of purified follicle stimulating hormone. *Fertility & Sterility*, 1991; 55:1051-1056.
- [25] Van WM, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van DVF, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*; (2):CD005354, 2011.
- [26] Gonzalez JL. Corifolitropina Alfa para la estimulación ovárica en reproducción asistida. Informe preliminar de la comisión de farmacia del Hospital Reina Sofia Córdoba. 2011.
- [27] Mónica FM, Meritxell SB. CORIFOLITROPINA: Estimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida (Informe para la Comisión de Uso Racional Intercentros e Interniveles Hospital U. Virgen de las Nieves y Hospital Clínico San Cecilio) 2011.
- [28] Li X, Kang X, Deng Q, Cai J, Wang Z. *Reprod Biol Endocrinol*; Combination of a GnRH agonist with an antagonist prevents flare-up effects and protects primordial ovarian follicles in the rat ovary from cisplatin-induced toxicity: a controlled experimental animal study. 2013; 11:16.
- [29] Chou CS, Zhu H, Shalev E, MacCalman CD, Leung PC. The effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II on the urokinase-type plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor system in human extravillous cytotrophoblasts in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec; 87(12):5594-603.
- [30] Copperman AB, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol*; 2013; 11:20.
- [31] Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay KJ Assist Reprod Genet; Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. 2014; 31(7):927-32.
- [32] Castillo JC, Garcia-Velasco J, Humaidan P. Empty follicle syndrome after GnRHa triggering versus hCG triggering in COS. *J Assist Reprod Genet*; 29(3):249-53, 2012.
- [33] Geoffrey S, Jeffrey DF. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF *Human Reproduction*, 2000; 15(4):806-9.
- [34] Manetta LA. Efeito da pentoxifilina sobre a motilidade e concentração In Vitro dos espermatozoides humanos em indivíduos inférteis com oligoastenozoospermia e astenozoospermia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [serial on the Internet]. 1998; 20(1):53-53.
- [35] Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Human reproduction*, 2000; 15(4):806-9.
- [36] Diago VJ, Pay AV, Coloma F, Costa S, Abad A, Lopez-Olmos J, Gilabert J. Endometriosis y esterilidad. *Fertilidad*, 2001; 18(1):13-19
- [37] Moreira ARS. Metformina no tratamento da infertilidade na síndrome do ovário poliquístico [Dissertação de Mestrado]. Covilhã. Universidade da Beira Interior – Ciências da Saúde, 06/2011.

