

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Biomedicina

Vitória Luíza Batalhoti Brogiato

**PROTOCOLOS FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS
A TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA**

São Paulo

2022

Vitória Luíza Batalhoti Brogiato

**PROTOCOLOS FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS
A TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina da Universidade Santo
Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Biomedicina
Orientadora Prof. Me. Maria Fernanda Salomão
de Azevedo.

São Paulo

2022

B884p Brogiato, Vitória Luiza Batalhoti.

Protocolos farmacológicos em pacientes submetidos a tratamento de reprodução humana assistida / Vitória Luiza Batalhoti Brogiato. — São Paulo, 2022.

35 p.: il., color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) — Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.^a Me. Maria Fernanda Salomão de Azevedo.

1. Farmacologia. 2. Protocolos clínicos. 3. Técnicas de Reprodução Assistida. I. Azevedo, Maria Fernanda Salomão de, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Vitória Luíza Batalhoti Brogiato

**PROTÓCOLOS FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS
A TRATAMENTO DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Biomedicina. Orientadora Prof. Me. Maria Fernanda Salomão de Azevedo.

São Paulo, 12 de dezembro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Me. Maria Fernanda Salomão de Azevedo

Prof. Dra. Maysa Mariana Cruz

Prof. Dra. Mariana Cavalheiro Magri

Conceito Final: _____

Para todos aqueles que entendem,
que para chegar a um objetivo,
existem diferentes caminhos.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, a Deus, que durante todos os meus anos de estudos me permitiu ter saúde e determinação. Aos amigos e familiares, em especial minha mãe, por todo o apoio e pela ajuda, que muito contribuiu para a realização deste trabalho. A professora Mestre Maria Fernanda Salomão de Azevedo, por ter sido minha orientadora e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade. Aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando. Por fim, a toda equipe do Laboratório de Investigação Médica em Hepatologia por Vírus (LIM-47) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que me ensinou, guiou e amparou durante todo o meu processo de formação.

“Cada segundo é tempo para
mudar tudo para sempre”
- Charles Chaplin

RESUMO

O ciclo ovariano de forma natural corresponde ao desenvolvimento de folículos através do hormônio liberador de gonadotrofina, este pode ser reproduzido em laboratórios de fertilização do embrião *in vitro*, as técnicas e procedimentos recebem o nome de reprodução humana assistida, que tentam simular a maneira natural da fecundação; para que a captação oocitária ocorra existem diferentes protocolos de estimulação ovariana que visam melhorar a qualidade e quantidade oocitária [4]. Este trabalho tem como objetivo investigar as diferenças farmacológicas nos diversos protocolos de reprodução assistida. Trata-se de uma revisão bibliográfica de dados indexados nos últimos 26 anos. A ovulação é um processo que ocorre mensalmente em duas fases denominadas fase lútea onde ocorre a formação do corpo lúteo e fase folicular que se tem o crescimento do folículo e amadurecimento do ovócito, este processo é mediado por hormônios hipofisários (FSH e LH), e por hormônios esteroides (estrogênio e progestogenio) cada qual agindo em diferentes momento ao longo do ciclo ovariano com objetivos distintos. Em protocolos para estimulação ovariana são utilizados fármacos denominados análogos unido com um conjunto de técnicas médicas e biomédicas que possuem como objetivo principal a fertilização do embrião *in vitro*, os protocolos auxiliam na capacidade de aumento nos números de oócitos recuperados e de embriões disponíveis; os fármacos possuem como intuito o maior controle do ciclo ovariano e melhor observação de cada uma das fases do ciclo, atuam como agonista ou antagonista da molécula endógena, além de gonadotrofinas exógenas, e agem de maneira mais fisiológica possível. De acordo com os dados publicados no 13º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões – SisEmbrio foram realizadas 25.949 transferências de embriões e 44.705 ciclos em todo o Brasil no ano de 2019, e apontou uma média da taxa de fertilização em 76% no território Nacional, os procedimentos foram realizados em 161 serviços distintos no Brasil possuindo uma distribuição geográfica desigual ao longo do território. Conclui-se que o avanço nos protocolos vem sendo gradativamente definidos, estes devem ser aplicados de acordo com a necessidade fisiológica da paciente, os protocolos envolvendo progestinas são uma alternativa viável para o aumento da aplicabilidade dos tratamentos; é notório o aumento do número de transferências de embrião e clínicas disponíveis ao longo dos anos, ainda assim, existe um baixo investimento institucional e governamental para o aumento do alcance das pacientes aos serviços públicos.

Palavras-chave: farmacologia, protocolos clínicos, técnicas de reprodução assistida.

ABSTRACT

The ovarian cycle in a natural way represents the development of follicles through the gonadotropin-releasing hormone, this can be reproduced in vitro embryo fertilization laboratories, the techniques and procedures are called assisted human reproduction, which try to simulate the natural way of fertilization; the oocyte uptake needs different protocols of ovarian stimulation that aim to improve oocyte quality and quantity [4]. This work aims to investigate the pharmacological differences in the different assisted reproduction protocols. This is a bibliographic review of indexed data in the last 26 years. Ovulation is a process that happens monthly in two phases called the luteal phase, when occurs the formation of the corpus luteum, and the follicular phase, when the follicle grows and the oocyte matures, this process is mediated by pituitary hormones (FSH and LH), and by steroid hormones (estrogen and progestogen) each acting at different times throughout the ovarian cycle with different objectives. In protocols for ovarian stimulation, drugs called analogues are used together with a set of medical and biomedical techniques that the main objective is the fertilization of the embryo in vitro, the protocols help in the capacity to increase the number of recovered oocytes and available embryos; The drugs act improving the control of the ovarian cycle and also the observation of each phase of the cycle, they act as an agonist or antagonist of the endogenous molecule, in addition to exogenous gonadotropins, and act in the most physiological possible way. According to data published in the 13th Report of the National Embryo Production System – SisEmbrio, 25,949 embryo transfers and 44,705 cycles were carried out throughout Brazil in 2019, and showed an average fertilization rate of 76% in the national region, the procedures were performed in 161 different services in Brazil, with an uneven geographical distribution throughout the territory. It is concluded that the progress in protocols has been gradually defined, these must be applied according to the patient's physiological needs, protocols involving progestins are a viable alternative to increase the applicability of treatments; the increase in the number of embryo transfers and clinics available over the years is notorious, however, there is low institutional and government investment to increase the reach of patients to public services.

Keywords: pharmacology, guidelines as topic, reproduction techniques assisted

Lista de imagens

Imagem 1 - Resumo ciclo ovariano natural.....	17
Imagem 2 - Protocolo longo de estimulação ovariana com fármaco agonista.....	23
Imagem 3 - Protocolo curto de estimulação ovariana com fármaco agonista.....	23
Imagem 4 - Protocolo de estimulação ovariana com fármaco antagonista.....	25
Imagem 5 - Protocolo longo de estimulação ovariana com fármaco progestagêneo.....	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. CICLO NATURAL	16
4.1 HORMÔNIOS ESTERÓIDES	17
4.1.1 ESTROGÊNIOS	17
4.1.2 PROGESTOGÊNIO	18
5. REPRODUÇÃO ASSISTIDA.....	19
6. FARMACOLOGIA APLICADA	20
7. COMO O FÁRMACO É UTILIZADO NA REPRODUÇÃO ASSISTIDA.....	21
8. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA.....	22
8.1 AGONISTAS.....	22
8.2 ANTAGONISTAS.....	24
8.3 PROGESTINAS	25
10. CONCLUSÃO	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUÇÃO

É sabido que o ciclo ovariano de forma natural corresponde ao desenvolvimento de folículos através do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), responsável por estimular a hipófise a liberar o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizantes (LH), além disto, auxilia na formação do corpo lúteo através da secreção de progesterona; todos estes hormônios anteriormente citados são de grande importância por serem necessários para a gametogênese e esteroidogênese [1]. Dessa forma o folículo entra em processo de amadurecimento e produz estradiol, responsável pelo espessamento do endométrio, assim que ocorre a liberação do óvulo, ele fica disponível para fecundação nas tubas uterinas, estes óvulos precisam ser fecundados para gerar um embrião que, eventualmente, se tornará um bebê [2]. O conjunto de técnicas e procedimentos médicos e biomédicos para a fertilização do embrião *in vitro* recebe denominações variadas, tais como "reprodução assistida" (RA) e "reprodução humana assistida" (RHA); trata-se de tecnologias complexas e avançadas que buscam simular os processos vitais humanos da reprodução [3]. A estimulação ovariana controlada (COS) é um item crucial nas tecnologias de reprodução assistida (ART) por ser um tratamento farmacológico responsável por estimular o desenvolvimento dos folículos ovarianos, e mudar as práticas clínicas de ciclos monofoliculares naturais para ciclos de múltiplos folículos estimulados nos distintos tratamentos de RA, os protocolos visam a estimulação dos ovários nos ciclos e possuem como objetivo melhorar a qualidade e quantidade oocitária [4]. Para que a RHA aconteça é necessário que ocorra todo o processo de COS de maneira semelhante aos ciclos naturais, por isso são ministrados fármacos em diferentes etapas do processo para que o ciclo seja reproduzido o mais fielmente possível.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Investigar as diferenças farmacológicas nos diversos protocolos de reprodução assistida; com perspectiva do funcionamento fisiológico, aplicabilidade, e na qualidade de vida da paciente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO

- Investigar os tratamentos de reprodução assistida;
- Definir os diferentes tratamentos farmacológicos utilizados nos protocolos de reprodução assistida;
- Analisar a viabilidade e aplicabilidade dos tratamentos.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica feita a partir da análise de livros, teses de mestrado e doutorado, além de artigos científicos indexados nos últimos 30 anos nas distintas bases de dados disponíveis para acesso, sendo elas: PubMed, Scielo, Medline, além de jornais e revistas acessadas por meio da plataforma Google Acadêmico. A busca se deu por meio das palavras chaves “Terapia com fármacos”, “Reprodução assistida”, “Tratamento” e “Farmacologia”. As fontes foram analisadas por meio de Análise de Conteúdo [5]; trata-se de uma metodologia de pesquisa utilizada para descrever e fazer interpretações dos conteúdos de falas, documentos e texto; dessa forma, a análise dos artigos foi dividida em três etapas: Pré-análise, onde foram selecionados 50 artigos que correspondiam a busca; Exploração do material no qual houve a seleção, através de leitura, dos artigos mais pertinentes ao estudo; e Tratamento dos resultados obtidos através da interpretação. Dessa forma, foram selecionadas as publicações de todas as áreas do conhecimento, que resultaram em 31 artigos. A amostra do estudo foi constituída por livros, teses de mestrado e doutorado, além de artigos científicos em Português, Inglês e Espanhol, indexados nos últimos 26 anos, com publicação entre 1996 e 2022.

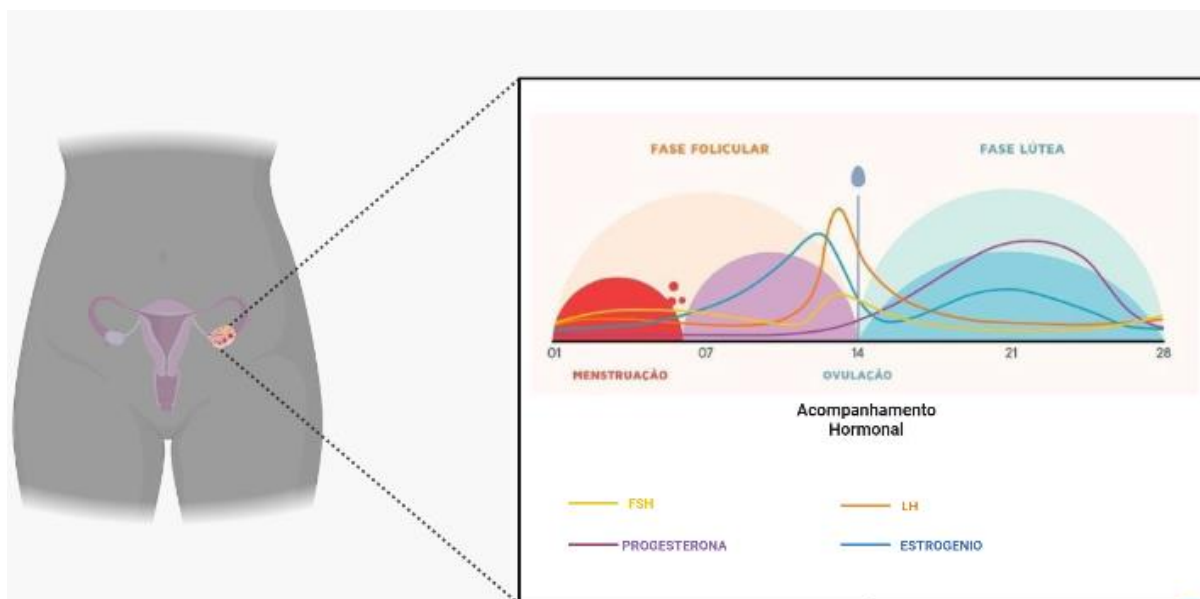
4. CICLO NATURAL

O ciclo ovariano natural ocorre mensalmente, sendo marcado pela ovulação, ou seja, a liberação do ovócito; o processo trata-se do desenvolvimento de folículos, estruturas que contém o ovócito em amadurecimento, onde, geralmente, apenas um atinge a maturidade plena [2].

O ciclo ovariano possui início na fase folicular, caracterizada pelo crescimento do folículo e amadurecimento do ovócito, esse evento ocorre a partir da liberação do GnRH, responsável por estimular a hipófise a liberar FSH e LH, hormônios que auxiliam no crescimento do folículo [1]. Conforme ocorre o crescimento das células foliculares, nota-se a produção de estradiol, este é liberado ao longo de toda fase folicular do ciclo, que em altas concentrações ativa a ação dos hormônios hipofisários, assim, mantendo os níveis de FSH e LH elevados, conforme a secreção de estradiol abaixa os níveis hormonais também caem [2]. Sucedendo a este acontecimento, vê-se o aumento do folículo pelo amadurecimento, que por decorrência da ação de FSH e do pico de LH ocorre a ruptura da parede do ovário, o que leva a liberação do ovócito secundário, esta é a chamada ovulação [1].

A próxima fase, chamada de fase lútea do ciclo ovariano, é marcada pela formação do corpo lúteo, estrutura granular que, por estímulo do LH, secreta progesterona e estradiol [6]. A progesterona e o estradiol são hormônios sexuais pertencentes a classe de hormônios esteróides derivado de colesterol, além de possuírem produção nas células granulosas, a progesterona é produzida no ovário, pelo corpo lúteo, pela placenta, e em pequena quantidade, pelo sistema nervoso e pelas adrenais [7] são hormônios essenciais para o equilíbrio do ciclo ovariano. A progesterona é considerada um progestágeno natural que possui como principal característica a capacidade de exercer efeitos gestacionais [8], sendo assim, é de grande importância no sucesso da gestação e é responsável por diversas atividades de suma importância, sendo elas: o feedback negativo para o hipotálamo com o intuito de inibir a ovulação; interromper o acúmulo endometrial; reduzir a produção do muco cervical; estimular a secreção das glândulas endometriais preparando o endométrio após a ovulação; sustentar a gravidez inicial e a manter de maneira contínua; e estimular o desenvolvimento das glândulas mamárias [7]. Se o óvulo não é fertilizado, o corpo lúteo degenera e os efeitos gestacionais caem e surgem alterações vasculares que ocasionam a isquemia do endométrio, assim, a menstruação [6].

Imagem 1 - Resumo ciclo ovariano natural



Fonte adaptada de: <https://ilen.es/hormonas-ciclo-menstrual>

4.1 HORMÔNIOS ESTERÓIDES

Os hormônios esteróides possuem efeito biológico específico, ou seja, atuam em células e tecidos que apresentam receptores a estes [9], eles são sintetizados pelo tecido endócrino a partir do colesterol, e envolvem as enzimas do citocromo P-450 que clivam a cadeia do colesterol e introduzem átomos de oxigênio [10]. São hormônios que interferem no desenvolvimento e no comportamento sexual, além de possuírem funções reprodutivas e não reprodutivas [9]. Os hormônios esteróides utilizam o mecanismo básico de ação através da ligação com os receptores hormonais, a partir de eventos dinâmicos não estáticos, que envolvem diferentes etapas e qualquer alteração gera modificação na capacidade do hormônio de produzir efeitos nos alvos [11].

4.1.1 ESTROGÊNIOS

Os estrogênios são popularmente conhecidos como hormônio da feminilidade, sendo responsável pela manutenção dos aspectos sexuais femininos, e são classificados quimicamente em naturais, semissintéticos e sintéticos [9]. Os estrogênios naturais apresentam-se de forma conjugada, ou de maneira livre em estrona, estriol e estradiol, o último sendo o mais potente deles [12], cerca de 95% do estradiol é produzido pelo próprio folículo pré-ovulatório ou pelo corpo lúteo; os estrogênios semissintéticos são

aqueles preparados com ésteres a partir da modificação nos esteróides naturais; por fim, os estrogênios sintéticos são completamente produzidos em laboratório [9].

Este hormônio é grandemente utilizado nas disfunções menstruais por insuficiência estrogênica, nas hemorragias uterinas disfuncionais, no bloqueio da ovulação, na dismenorreia, na inibição da lactação, no climatério [9], além de possuir outras características específicas com indicações. As contraindicações, variam entre hepatopatias, anemias e diabetes descompensadas [13]. Assim, os efeitos colaterais são: sangramentos genitais anormais, náuseas, ganho de peso, entre outros [13].

4.1.2 PROGESTOGÊNIO

Os progestogênios são classicamente conceituados como hormônio da gravidez, sendo responsável pelas modificações necessárias para a ocorrência e manutenção da gravidez, e são classificados quimicamente em naturais e sintéticos [9].

Os progestogênios naturais são a progesterona e a 17-hidroxiprogesterona [11], sendo a primeira com maior significância biológica, utilizada no ciclo menstrual por completo, secretada em ambas as fases do ciclo menstrual, possuindo aumento 3 dias antes da ovulação e com a luteinização das células granulosas tem-se o pico significativo [9]; os progestogênios sintéticos são derivados da 17-hidroxiprogesterona ou do 19-nortestosterona, produzidos em laboratório [11].

Existem duas isoformas do receptor de progesterona, A e B, codificadas por um único gene, que possuem atividades biológicas dos receptores distintas; o receptor de progesterona B medeia as atividades estimulatórias da progesterona; o receptor de progesterona A inibe fortemente essa ação e também é um inibidor da transcrição de outros receptores de esteróides [14].

Este hormônio é grandemente utilizado nos abortamentos, na puberdade precoce, nas disfunções menstruais, na tensão pré-menstrual, na endometriose, no climatério e associado aos estrogênios na contracepção [9]. As contraindicações, variam entre câncer de mama, câncer de endométrio, tromboembolismo agudo, hepatopatia aguda e/ou grave, cardiopatia grave e sangramento uterino sem causa diagnosticada [15]. Assim, os efeitos colaterais são: amenorréia, cefaléia, retenção de líquido, entre outros [13].

5. REPRODUÇÃO ASSISTIDA

A RA, ou RHA, é um conjunto de técnicas utilizadas por médicos e biomédicos especialistas em fertilidade que possuem como objetivo principal a fertilização do embrião *in vitro*, ou seja, fora do corpo [3]. A RH é permitida no Brasil, pelo Conselho Federal de Medicina, de forma a ajudar na gestação em mulheres com dificuldade de engravidar, auxiliando nos problemas de fecundação e reprodução humana [16]. O primeiro "bebê de proveta" nasceu na Inglaterra em 1978 e em 1984 foi tornado público o primeiro documento ético sobre a RA [3]. Com a evolução das ART os ciclos de tratamento passaram a ser de múltiplos folículos, com isso houve um aumento considerável nos números de oócitos recuperados e números de embriões disponíveis, assim permitindo um cultivo embrionário mais prolongado e a seleção dos embriões de melhor qualidade, todos esses fatores causaram ao decorrer dos anos, uma melhora nas taxas de gravidez clínica [4].

6. FARMACOLOGIA APLICADA

É de conhecimento comum que alguns fármacos correspondem às estruturas humanas, estes denominados análogos, possuem como intuito minimizar as incompatibilidades entre reações [1]. O desenvolvimento de fármacos se inicia através da síntese de novos compostos químicos que são obtidos por diferentes meios, esses compostos contêm grupamentos ativos na sua molécula, o que difere, de maneira biologicamente irrelevante, nos aspectos estruturais [17]. Aponta-se que os fármacos análogos não possuem modificação que acrescentam no mecanismo de ação, o que acarreta em pequenas diferenças no comportamento farmacocinético [10].

Com relação as vias de administração muito é estudado, já que, são de alta relevância por indicar como ocorrerá a distribuição pelo organismo, em geral, os fármacos chegam aos órgãos de destino através da corrente sanguínea, e estes, possuem diversos locais de entrada, sendo elas: intravenosa onde o medicamento é introduzido diretamente na corrente sanguínea; intramuscular através da introdução pelo músculo a medicação é difundida no local da aplicação até atingir a corrente sanguínea; oral com a captação pela mucosa gastrointestinal até a circulação após ingestão pela boca; retal onde a medicação atinge a circulação por meio da veia porta; e sublingual onde a medicação é introduzida abaixo da língua e o sangue venoso da cavidade oral chega a veia cava superior [18]. As principais desvantagens das vias intravenosa, intramuscular e oral é a passagem do fármaco pelo fígado, o que pode inativar o mesmo, isso ocorre, por exemplo, no efeito de primeira passagem, na biodisponibilidade e na eliminação pré-sistêmica, onde, frações da dose não alcançam a circulação sistêmica [17-18]. Ainda assim, são as vias de administração mais indicadas, já que, a via sublingual não é adequada para fármacos pouco hidrossolúveis [19].

Quando se trata de efeito de um fármaco, além da interferência pelas vias de administração [19] também dependem da quantidade administrada [18]. Sabe-se que a dose abaixo do limiar crítico não há efeito, assim, o aumento da dose pode causar um aumento na intensidade do efeito, obtendo-se uma relação de dose-efeito, esta relação pode variar entre indivíduos, o que mostra que para obter o mesmo efeito, devem ser necessários doses diferentes em diferentes indivíduos, o que é decorrente da farmacocinética ou farmacodinâmica de cada ser [10,17,18,19].

7. COMO O FÁRMACO É ÚTILIZADO NA REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Com base em estudos sabe-se que as técnicas de RA oferecem uma possibilidade de tratamento, estes foram desenvolvidos com finalidade terapêutica. Os fármacos administrados possuem como intuito o maior controle do ciclo ovariano, podendo observar de maneira mais específica cada uma das fases do ciclo; a escolha de qual protocolo seguir é feita de acordo com cada necessidade de cada paciente para que proporcione a melhor resposta folicular, atualmente, existem diversos protocolos e técnicas, que utilizam diferentes fármacos, estes atuam como agonista ou antagonista da molécula endógena, além de gonadotrofinas exógenas, todos agem de maneira mais fisiológica possível, para que a resposta ocorra da forma mais semelhante ao ciclo ovariano natural [1]. Com o intuito de evitar a elevação precoce de estradiol e o pico inoportuno de LH que leva a ovulação espontânea e ao término prematuro do ciclo, a supressão hipofisária vem sendo empregada, nos últimos 30 anos, utilizando inicialmente agonistas de GnRH, mais recentemente os antagonistas de GnRH e seus análogos foram introduzidos em ciclos ovarianos controlados [14].

8. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA

8.1 AGONISTAS

Os medicamentos denominados agonistas possuem ação de ocupadores dos receptores, ou seja, funcionam como o próprio hormônio, assim causando um declínio consecutivo e reversível na liberação de gonadotrofinas, sendo dependente do equilíbrio entre o GnRH endógeno e o fármaco aplicado [9].

O efeito biológico depende da eficácia com que ocorrem as etapas da transdução do sinal após a ativação do receptor, a potência de um agonista é caracterizada pela concentração na qual é obtida metade do efeito máximo [9]. Estes podem ser administrados por diferentes vias, sendo elas, via nasal, subcutânea ou por liberação controlada com a utilização (intramuscular ou subcutânea) de preparado de depósito ou implantes [9, 20].

As primeiras substâncias utilizadas para obter a inibição da ovulação em tratamento de reprodução assistida foram os agonistas de GnRH [14]. Trata-se de um fármaco com afinidade pelo receptor que afeta a proteína receptora de tal forma que causa uma alteração na função celular [8], os agonistas induzem a conformação ativa e estabilizam as conformações que ocorrem espontaneamente [10,11]; o resultado é a redução dos níveis séricos de LH (aproximadamente 70%) e de FSH (aproximadamente 30%)[8, 9, 14].

No protocolo de estimulação da ovulação, o uso dos análogos agonistas do GnRH pode ser utilizado no ciclo longo ou ciclo curto, estes serão mais discutidos na sequência.

No ciclo longo, a aplicação ocorre na metade da segunda fase do ciclo menstrual anterior ao ciclo que será estimulado, o bloqueio dos receptores de GnRH ocorre após cerca de poucos dias do uso e inicia-se a estimulação ovariana com o uso de FSH recombinante (imagem 2).

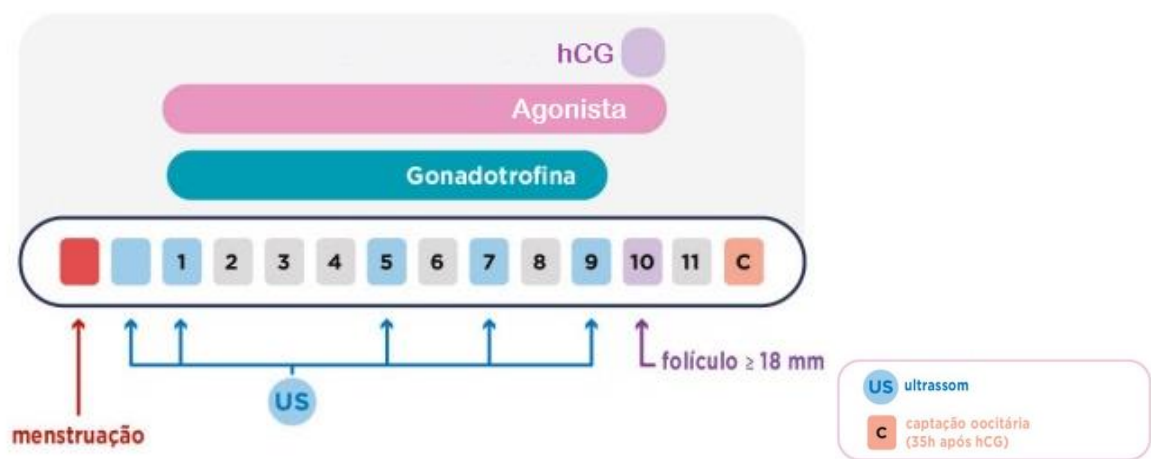
Imagem 2 – Protocolo longo de estimulação ovariana com fármaco agonista



Fonte: Adaptada de <https://ipgo.com.br/os-tratamentos-de-fertilizacao-para-mulheres-mas-responderas-protocolos-basicos-para-mulheres-maduras-com-baixa-reserva-ovariana-como-e-feito-o-passo-a-passo/>

No protocolo curto, o análogo agonista é iniciado juntamente com o FSH, de maneira que o efeito agonista nos primeiros dias de uso auxiliam na produção do FSH, durante os dias de estimulação, o análogo continua sendo usado para que exista o bloqueio da hipófise, impedindo a ovulação precoce, para desencadear a ovulação, é utilizado o hCG [20] (imagem 3).

Imagem 3 - Protocolo curto de estimulação ovariana com fármaco agonista



Fonte: Adaptada de <https://ipgo.com.br/os-tratamentos-de-fertilizacao-para-mulheres-mas-responderas-protocolos-basicos-para-mulheres-maduras-com-baixa-reserva-ovariana-como-e-feito-o-passo-a-passo/>

Com o passar dos anos estes protocolos passaram a ser menos utilizados por incluírem alto custo, gerenciamento ruim e vários efeitos colaterais, outras

desvantagens dos agonistas de GnRH incluem baixos níveis de estrogênio no organismo denominado hipoestrogenemia e a necessidade de um período prolongado de regulação negativa [14]. Isso despertou o interesse em outras alternativas médicas que foram surgindo ao longo dos anos [20].

8.2 ANTAGONISTAS

Os medicamentos denominados antagonistas reduzem os efeitos dos agonistas, atuando como anti-agonistas, são assim, antagonistas competitivos que possuem afinidade pelo receptor [9] os quais interrompem a ação natural através da competição com o receptor de GnRH, o que causa uma supressão imediata e reversível na liberação das gonadotrofinas [20], é sabido que mesmo com essa ação, sua ligação não produz alteração na função celular [9].

Os antagonistas possuem como característica o bloqueio hipofisário em poucas horas, realizando assim uma hipofisectomia química, dessa forma, os mecanismos de indução da ovulação seriam realizados exogenamente, sem a presença da ação hipofisária, o que implicaria não haver o pico de LH e nem todas reações seguintes. Normalmente os medicamentos são administrados cerca de 6 dias após o início do estímulo ovariano, com o objetivo de impedir a ovulação espontânea precoce [20], para que isso seja revertido o hCG ou agonista do GnRH deve ser ministrado [9], isso irá simular o pico de LH, desencadeando a ovulação após cerca de 36 horas do seu uso (imagem 4), sua via de administração é subcutânea por serem de uso injetável [20].

Imagem 4 - Protocolo de estimulação ovariana com fármaco antagonista



Fonte: Adaptada de <https://ipgo.com.br/os-tratamentos-de-fertilizacao-para-mulheres-mas-respondedoras-protocolos-basicos-para-mulheres-maduras-com-baixa-reserva-ovariana-como-e-feito-o-passo-a-passo/>

A secreção de gonadotrofina diminui dentro de horas após a administração do antagonista e não ocorre nenhum efeito de exacerbação [20], a descontinuação do tratamento com antagonistas de GnRH resulta em recuperação rápida e previsível do eixo pituitário-gonadal, responsável por estimular a síntese de FSH e LH [9].

Estes protocolos possuem diversas vantagens, como a flexibilidade de administração, já que pode ser aplicado a qualquer momento durante a fase folicular do ciclo de tratamento, e a supressão mais rápida da liberação de GnRH que permite regimes de tratamento mais curtos para a estimulação ovariana [20]. No entanto, os análogos GnRH têm desvantagens importantes como o alto custo, a má capacidade de gerenciamento [20], e as altas taxas de síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) assim, cabe ao médico avaliar cada caso individualmente e indicar o protocolo mais adequado [20].

8.3 PROGESTINAS

As progestinas surgiram como alternativas para os análogos do GnRH [14] e vem sendo utilizadas em protocolos de fertilização *in vitro*, principalmente para o tratamento de mulheres com histórico de abortos recorrentes, já que as progestinas possuem efeito de protetor endometrial [21] por reduzir a mitose nuclear anteriormente induzida por estrogênio, isso tem aumentando a taxa de sucesso nos ciclos, devido ao estímulo que auxilia no suporte da fase lútea [14].

9. DISCUSSÃO

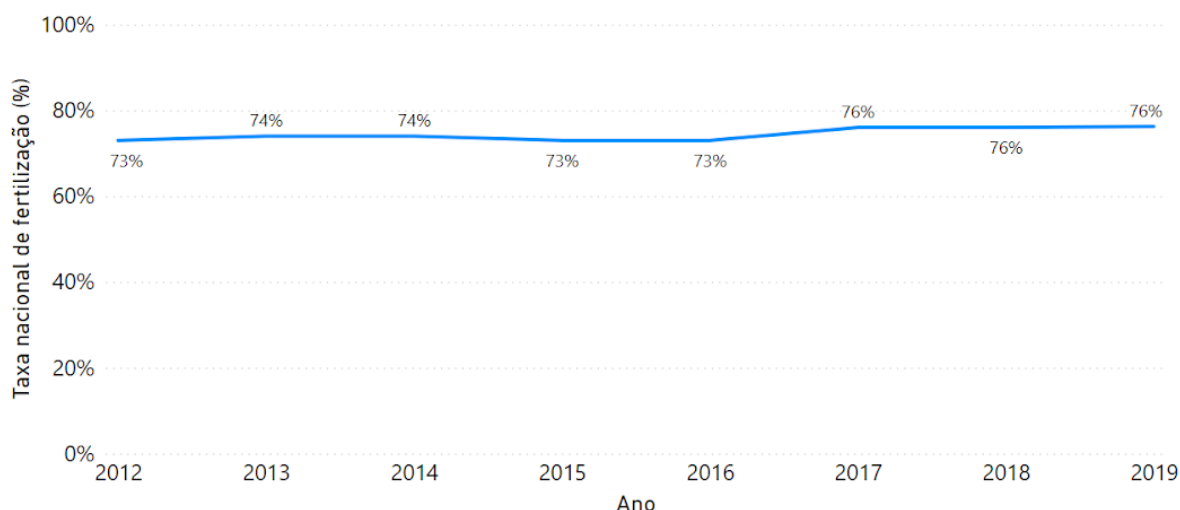
Muitos estudos vêm sendo realizados com o intuito de encontrar o melhor fármaco e o protocolo mais efetivo para as pacientes. Em um estudo de mestrado de 2012 [20] foi apresentado diferentes meta-análises que comparam os protocolos utilizados com o intuito de verificar a eficácia em taxa de gravidez e nascidos vivos; em uma destas meta-análise [24] mostrou um total de 22 ensaios clínicos randomizados que envolviam 3176 indivíduos, buscando determinar se a taxa de nascidos vivos depende ou não do tipo de análogo e/ou tipo de protocolo aplicado, como resultado apontou-se que não houve diferença significativa na probabilidade de nascidos vivos entre os agonistas de GnRH e antagonistas de GnRH, com valores de Odds Ratio em 95% com o Intervalo de Confiança entre: 0,72- 1,02. Neste mesmo estudo [20] também foi apresentado uma comparação entre protocolos longos e protocolos curtos em estimulação ovariana com agonista de GnRH e foi apontado que a taxa de gravidez era maior quando utilizado o protocolo longo com uma taxa de 13% e 23% em comparação com 14% utilizando o protocolo curto; ainda assim não houve evidência conclusiva de diferença na taxa de cancelamento do ciclo com valores de Odds Ratio de 95% e com o Intervalo de Confiança entre: 0,59 a 1,55 [25]; nesta mesma linha, outra revisão sistemática feita no ano de 2007 [26] mostrou os mesmo resultados quando comparados ambos os protocolos em estimulação ovariana com agonista de GnRH; estes resultados mostram que ao longo dos anos os protocolos longos de estimulação ovariana com agonista de GnRH são mais efetivos.

Outro estudo disponível na literatura, com mais de 2600 pacientes mostra que pacientes submetidos a protocolo curto em comparação com diferentes progestinas possuem eficácia no tratamento [14]. Indo de encontro a esta informação, um estudo [27] realizado em abril de 2014 a julho de 2019 que incluiu 304 pacientes submetidos a protocolo de estimulação ovariana com progestinas e 152 pacientes submetidos a protocolo curto de estimulação ovariana com agonista de GnRH mostrou como resultado que a estimulação ovariana com progestinas possui uma maior taxa de implantação (43,4%), maior taxa de gravidez clínica (61,8%) e maior taxa de nascidos vivos (48,4 %).

Um estudo prospectivo de 2018 [26] mostrou que a estimulação ovariana com progestina é um método viável para pacientes pobres respondedoras ovariana em comparação com os protocolos de antagonista de GnRH, este estudo incluiu 186 ciclos de pacientes, sendo, 63 ciclos com protocolos de progestinas e 123 ciclos foram

com protocolo de antagonista de GnRH, foi apontado que as taxas de oócitos MII, taxas de fertilização e taxas de bons embriões foram significativamente maiores no grupo estimulado com progestinas do que no grupo antagonista ($p < 0,05$) e quando analisado as taxas de transferência de embriões congelados-descongelados (FET), notou-se que as taxas de gravidez clínica e nascidos vivos foram significativamente maiores no grupo estimulado com progestinas do que no grupo antagonista ($p < 0,05$). De acordo com os dados publicados no 13º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões – SisEmbrio [28] foram realizadas 25.949 transferências de embriões e 44.705 ciclos em todo o Brasil no ano de 2019, e apontou uma média da taxa de fertilização em 76% no território Nacional (gráfico 1).

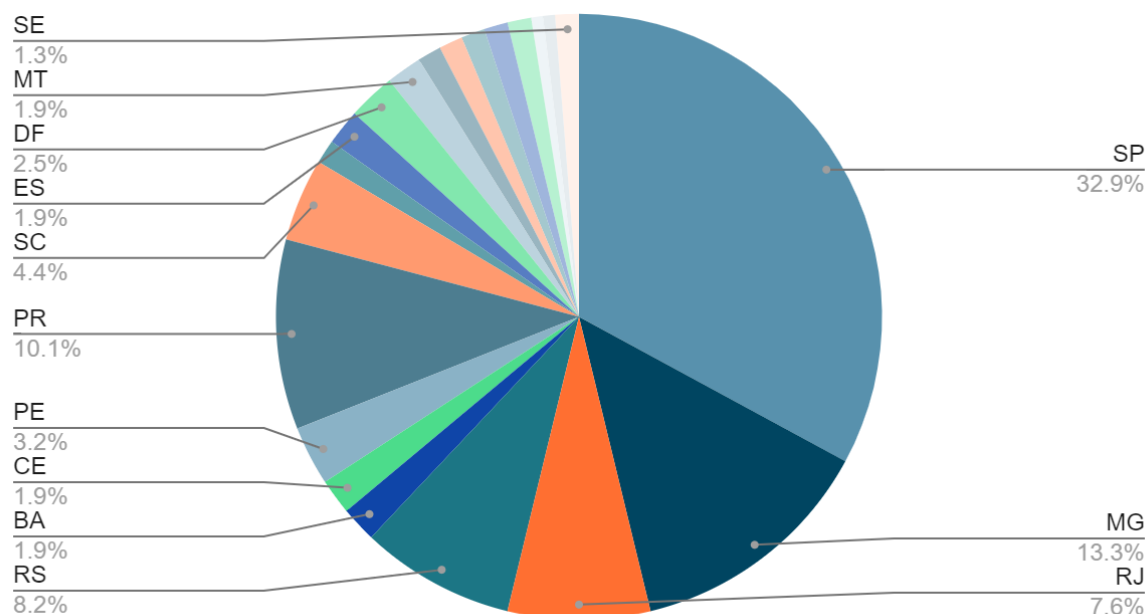
Gráfico 1 – Taxa nacional de fertilização (%) por ano.



Fonte: 13º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões – SisEmbrio

Os protocolos foram realizados em 161 serviços distintos no Brasil (gráfico 2). A distribuição das transferências, ciclos e serviços são desiguais ao longo do território, os maiores valores são encontrados no estado de São Paulo que apresenta 9.768 transferências, 21.204 ciclos e 52 clínicas disponíveis, destas, apenas 7 são de caráter público; o número de estabelecimentos disponíveis para realização de ciclos e a média na taxa de fertilização são dados como indicadores de qualidade, ou seja, um parâmetro para a eficácia das técnicas de reprodução assistida.

Gráfico 2 – Total de serviços distribuídos pelo Brasil no ano de 2019.



Fonte adaptada de: 13º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões – SisEmbrio, com autoria própria, 2022.

Como foi colocado ao longo do trabalho os custos com a estimulação ovariana são considerados significativamente relevantes e de difícil acesso, em uma pesquisa qualitativa de 2014 [29] sobre a disponibilidade dos tratamentos de RA no Brasil, singularizando, o Sistema Único de Saúde, mostrou que apenas 5% dos atendimentos são realizados no setor público, além de ressaltar a grande espera das pacientes que variava de 6 meses a 4 anos. Um outro estudo de casos qualitativos [30] apontou resultados semelhantes, além de ressaltar que a cobertura dos valores do tratamento não é completa, ou seja, as pacientes tiveram que pagar pelos medicamentos utilizados. Em uma reportagem realizada com o Professor Doutor Rui Alberto Ferriani à TV Justiça de 2021 [31], ele declarou que menos de 8% dos tratamentos de reprodução assistida disponíveis no país são representados pelo SUS; isso revela que mesmo com o passar dos anos e avanços tecnológicos a RA ainda é cenário de desigualdade social.

10. CONCLUSÃO

Através da investigação dos tratamentos de reprodução assistida conclui-se que o avanço nos protocolos vem sendo gradativamente definidos, estes devem ser aplicados de acordo com a necessidade fisiológica da paciente, os protocolos envolvendo progestinas são uma alternativa viável para o aumento da aplicabilidade dos tratamentos; é notório o aumento do número de transferências de embrião e clínicas disponíveis ao longo dos anos, ainda assim, existe um baixo investimento institucional e governamental para o aumento do alcance das pacientes aos serviços públicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arruda JT. Comparação entre dois protocolos para estimulação ovariana com agonista/antagonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) em mulheres submetidas ao primeiro ciclo de reprodução assistida. Bcufigbr [Internet]. 2013 [acesso em: 27 de maio de 2022]; Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/3814>
2. Teixeira, André Luiz da Silva et al. Influência das diferentes fases do ciclo menstrual na flexibilidade de mulheres jovens. Revista Brasileira de Medicina do Esporte [online]. 2012, v. 18, n. 6 [Acessado 18 Agosto 2022] , pp. 361-364. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1517-86922012000600002>>. Epub 14 Fev 2013. ISSN 1806-9940. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922012000600002>.
3. Corrêa, Marilena C. D. V e Loyola, Maria Andrea. Tecnologias de reprodução assistida no Brasil: opções para ampliar o acesso. Physis: Revista de Saúde Coletiva [online]. 2015, v. 25, n. 3 [Acessado 18 Agosto 2022] , pp. 753-777. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-73312015000300005>>. ISSN 1809-4481. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312015000300005>.
4. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? Human Reproduction [Internet]. 2016 [acesso em: 27 de maio de 2022]; dev316. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/31/2/370/2380206#38247463>
5. Bardin, L. (2011). Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70.
6. Martins WP. Suporte da fase lútea [Internet]. FEMINA | maio 2010 | vol 38 | nº 5. acesso em: 19 de Agosto de 2022]; Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340105888Femina_v38n5p271-6.pdf

7. Vigo F, Lubianca JN, Helena. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. *Femina* [Internet]. 2022 [acesso em: 27 de maio de 2022]; disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-604867>

8. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Human Reproduction Update* [Internet]. 2020 [acesso em: 27 de maio de 2022];27(1):48–66. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article/27/1/48/5917971?login=false>

9. Pinotti JÁ, Fonseca AM, Bagnoli VR. *Reprodução Humana*. Fundo Editorial Byk. 1996

10. Ferreira TZ. Mecanismos de ação dos hormônios. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2013. [Acessado em: 18 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2013/10/a%C3%A7ao_hormoniosTamara.pdf

11. Schwartz N, Verma A, Bivens CB, Schwartz Z, Boyan BD. Rapid steroid hormone actions via membrane receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Sep;1863(9):2289-98. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.004. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27288742.

12. Oliveira J, Peruch MH, Gonçalves S, Haas P. Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [online]. 2016, v.54, n. 2. [Acessado em: 18 de agosto de 2022]. Disponível: <http://www.rbac.org.br/artigos/padrao-hormonal-feminino-menopausa-e-terapia-de-reposicao-48n-3/>

13. Spritzer, Poli Mara e Wender, Maria Celeste Osório. Terapia hormonal na menopausa: quando não usar. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2007, v. 51, n. 7 [Acessado 30 Agosto 2022] , pp. 1058-1063. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000700006>>. Epub 17 Dez 2007. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000700006>.

14. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reproductive BioMedicine Online* [Internet]. 2019 [acesso em: 27 de maio de 2022];39(2):321–31. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(19\)30349-9/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(19)30349-9/fulltext)

15. Pardini, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2014, v. 58, n. 2 [Acessado 27 Agosto 2022], pp. 172-181. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0004-2730000003044>>. ISSN 1677-9487.

16. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. *Resolução CFM nº 2.294, de 27 de maio de 2021: normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida*. 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.294-de-27-de-maio-de-2021-325671317>>. Acesso em 01 set 2021.

17. Lullmann H, Mohr K, Hein L. *Farmacologia: texto e atlas*. 7 edição. Porto Alegre Artmed. 2017

18. Brasil. Ministério da Saúde. 2019

19. Gimenes, Fernanda Raphael Escobar et al. Medication wrong-route administrations in relation to medical prescriptions. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [online]. 2011, v. 19, n. 1 [Acessado 31 Agosto 2022], pp. 11-17. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000100003>>. Epub 11 Mar 2011. ISSN 1518-8345. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000100003>.

20. LAVORATO, Heloisa Lopes. Agonista versus antagonista do GnRH em ciclos de reprodução assistida: DNA fragmentação e apoptose das células da granulosa. 2012. 58 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/99222>>.

21. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician*. 2000 Oct 15;62(8):1839-46, 1849-50. PMID: 11057840.

22. NEWS.MED.BR, 2014. Caproato de 17-alfa hidroxiprogesterona reduz risco de parto prematuro espontâneo em artigo do American Journal of Obstetrics & Gynecology. Disponível em: <<https://www.news.med.br/p/medical-journal/524539/caproato-de-17-alfa-hidroxiprogesterona-reduz-risco-de-parto-prematuro-espontaneo-em-artigo-do-american-journal-of-obstetrics-amp-gynecology.htm>>. Acesso em: 28 set. 2022.

23. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):151-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.011. PMID: 19434887.

24. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):651-71. doi: 10.1093/humupd/dml038. Epub 2006 Aug 18. PMID: 16920869.

25. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Protocolos de agonista do hormônio liberador de gonadotrofina para supressão pituitária na reprodução assistida. *Sistema de banco de dados Cochrane Rev*. 2015 9 de novembro;(11):CD006919. doi: 10.1002/14651858.CD006919.pub4. PMID: 26558801.

26. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001299. doi: 10.1002/14651858.CD001299. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(1):CD001299. PMID: 10796763.

27. Chen C, Yu S, Yu W, Yan Z, Jin W, Si J, Li M, Cai R, Li D, Wang L, Chen Q, Kuang Y, Lyu Q, Long H. Luteinizing Hormone Suppression by Progestin-Primed Ovarian Stimulation Is Associated With Higher Implantation Rate for Patients With Polycystic Ovary Syndrome Who Underwent *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: Comparing With Short Protocol. *Front Physiol*. 2022 Feb 11;12:744968. doi: 10.3389/fphys.2021.744968. PMID: 35222055; PMCID: PMC8874211.

28. Brasil. Ministério da Saúde. 13º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões – SisEmbrio. Boletim Epidemiológico. 2019.

29. Souza MDCB. Latin America and access to Assisted Reproductive Techniques: A Brazilian perspective. JBRA Assist Reprod. 2014 Jun 27;18(2):47-51. doi: 10.5935/1518-0557.20140004. PMID: 35761726; PMCID: PMC9236648.

30. Makuch MY, Simônia de Padua K, Petta CA, Duarte Osis MJ, Bahamondes L. Inequitable access to assisted reproductive technology for the low-income Brazilian population: a qualitative study. Hum Reprod. 2011 Aug;26(8):2054-60. doi: 10.1093/humrep/der158. Epub 2011 May 25. PMID: 21613314.

31. TV Justiça – A jornada de famílias que buscam ajuda da ciência para ter filhos também foi tema de documentário produzido pelo programa Repórter Justiça, da TV Justiça. <https://www.youtube.com/watch?v=bOIXufh9rOE>