

Raquel Isabel Gonçalves de Matos

## **Regulação Farmacológica da Ovulação**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto, 2013**

## Regulação Farmacológica da Ovulação

Regulação Farmacológica da Ovulação

Raquel Isabel Gonçalves de Matos

# **Regulação Farmacológica da Ovulação**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto, 2013**

# **Regulação Farmacológica da Ovulação**

**Orientador:** Professor Doutor Eurico Monteiro

**Autora:** Raquel Isabel Gonçalves de Matos

**Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa  
por Raquel de Matos, como parte dos requisitos de  
obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas:**

---

(Raquel Isabel Gonçalves de Matos)

## Resumo

A regulação farmacológica da ovulação tema desta monografia, será abordada em dois tópicos principais: o primeiro aborda as terapias utilizadas na indução da ovulação e o segundo métodos farmacológicos utilizados na inibição da ovulação.

A indução da ovulação é dirigida às disfunções, que promovem ciclos anovulatórios, tendo a Organização Mundial da Saúde dividido as causas da anovulação em três categorias: hipogonadismo hipogonadotrófico (WHO I), hipogonadismo normogonadotrófico (WHO II) e por último, hipogonadismo hipergonadotrófico (WHO III), ao qual a indução da ovulação não é aplicável. A metodologia de indução da ovulação vai depender da causa da anovulação. Assim sendo, o WHO I irá requerer uma terapia à base de gonadotrofinas e análogos da GnRH. Quando a disfunção é causada por uma disfunção ovárica é na maior parte das vezes causada pelo síndrome do ovário policístico, traduz a variante WHO II e, neste caso a terapia de primeira linha é o citrato de clomifeno e o letrozole e, a de segunda linha gonadotrofinas e metformina

Em relação à inibição da ovulação, com a qual se pretende evitar uma gravidez, as propostas oferecidas são cada vez mais eficazes e com formulações melhoradas, de que são exemplo a substituição de etinilestradiol de algumas formulações por um estrogéneo semelhante ao estrogéneo natural, diminuindo assim os riscos associadas ao tromboembolismo conferido pelo etinilestradiol.

Contraceção estroprogestativa e contraceção apenas recorrendo a progestativos encontra-se disponível hoje no mercado, com várias vias de administração e diversos efeitos terapêuticos adicionais com o intuito de responder especificamente às necessidades individuais das mulheres.

**Palavras-chave:** indução da ovulação, inibição da ovulação, opções terapêuticas, resultados, efeitos colaterais.

## **Abstract**

This thesis' theme, pharmacological regulation of ovulation, is going to be approached in two main topics: the first covers the therapies used to induct ovulation, and the second covers the pharmacological methods used to inhibit it.

Ovulation induction is addressed to dysfunctions that promote anovulatory cycles. In this way, World Health Organization (WHO) has divided anovulation's causes in three categories: hypogonadotropic hypogonadism (WHO I), normogonadotropic hypogonadism (WHO II) and, finally, hypogonadotropic hypogonadism (WHOIII), for which the ovulation induction can't be applied. The inducing methodology depend on the cause of anovulation, therefore, WHO I requires a therapy based on gonadotrophins and GnRH analogues, and WHO II, which is normally caused by the ovarian polycystic ovary syndrome, has the citrate de clomifeno and the letrozole as first-line therapy, and gonadotriphins and metformin as second-line therapy.

Regarding to ovulation inhibition, which goal is to prevent pregnancy, more efficient proposals and improved formulations are offered, such as the substitution of the ethinylestradiol of some formulations for a estrogen more similar to the natural estrogen, lowering the risks of thromboembolism associated to the ethinylestrodiol.

Nowadays, several estroprogestative contraception and contraception with progestogens-only are available in the market. They can be administrated by several routes and can present additional therapeutic effects to respond in a more specific way to the needs of individual women.

**Key-words:** induction of ovulation, inhibition of ovulation, therapeutic options, results, side effects.

## **Agradecimentos**

Quero agradecer em primeiro lugar ao Professor Dr. Eurico Monteiro, por me ter orientado ao longo desta última etapa da minha formação académica, pelo tempo dispendido e pelos conhecimentos transmitidos.

Agradeço em especial aos meus pais, por todos os sacrifícios que passaram a fim de me darem a oportunidade de me licenciar. Além do apoio financeiro, agradeço principalmente toda a confiança e carinho que me foram transmitindo ao longo do curso.

Agradeço também o resto da minha família e amigos, em especial o meu companheiro José Carlos e a minha irmã Zélia, pela confiança em mim depositada e pela força que me transmitiram ao longo destes cinco anos.

## Índice

<b>Resumo</b> .....	I
<b>Abstract</b> .....	II
<b>Agradecimentos</b> .....	III
<b>Índice</b> .....	IV
<b>Índice de Figuras</b> .....	VI
<b>Índice de Tabelas</b> .....	VII
<b>Índice de Gráficos</b> .....	VIII
<b>Abreviaturas</b> .....	IX
<b>0. Introdução</b> .....	1
<b>I. Sistema Reprodutor Feminino</b> .....	5
<b>1. Bases Anatômicas Do Sistema Reprodutor Feminino</b> .....	5
<b>1.1. Anatomia dos Órgãos Genitais Externos</b> .....	5
<b>1.2. Anatomia dos Órgãos Genitais Internos</b> .....	6
<b>2. A Fisiologia Normal do Sistema Reprodutor Feminino</b> .....	8
<b>2.1. A Puberdade / Diferenciação</b> .....	8
<b>2.2. O Eixo Hipotalâmico - Hipofisário</b> .....	8
<b>2.2.1. O Hipotálamo</b> .....	9
<b>2.2.2. A Hipófise</b> .....	10
<b>2.2.3. A Função da Adeno-Hipófise</b> .....	10
<b>2.2.4. O Ciclo Ovário</b> .....	11
<b>2.2.5. O Ciclo Uterino</b> .....	12
<b>II. Indução da Ovulação</b> .....	15
<b>1. A Anovulação</b> .....	16
<b>1.1. A Amenorreia</b> .....	16
<b>1.1.1. Tipos de Amenorreia</b> .....	17
<b>2. Causas de Anovulação e Respective Tratamentos</b> .....	17
<b>2.1. WHO Tipo I - Hipogonadismo Hipogonadotrófico</b> .....	18
<b>2.2. Tratamento do Hipogonadismo Hipogonadotrófico</b> .....	20
<b>2.2.1. Gonadotrofinas</b> .....	20
<b>2.2.2. GnRH</b> .....	22
<b>3.1. WHO Tipo II - Hipogonadismo Normagonadotrófico</b> .....	23

3.1.1.	Síndrome do Ovário Policístico .....	24
3.2.	Tratamento do Hipogonadismo Normagonadotrófico.....	26
3.2.1.	<i>Anti-estrogénicos</i> - Citrato de Clomifeno .....	26
3.2.2.	<i>Inibidores da Aromatase</i> - Letrozole .....	27
3.2.3.	<i>Sensibilizadores de Insulina</i> - <i>Metformina</i> .....	30
3.1.	Indução da Libertação do Óvulo do Folículo – hCG .....	32
4.	Complicações Relacionadas com a Indução da Ovulação .....	32
4.1.	Síndrome da Hiperestimulação Ovariana.....	32
4.2.	Aumento do Risco de Cancro .....	34
4.3.	Gravidezes Múltiplas .....	34
4.4.	Quisto Ováricos Funcionais.....	35
III.	Inibição da Ovulação.....	37
1.	Contraceção Hormonal Combinada .....	38
1.1.	Contraceção Oral Estroprogestativa .....	38
1.2.	Contraceção Transdérmica Estroprogestativa – Adesivo .....	44
1.3.	Contraceção Vaginal Estroprogestativa – Anel Vaginal .....	45
2.	Contraceção progestativa.....	47
2.1.	Implante subcutâneo – Implanon® .....	48
2.2.	Sistema intrauterino – Mirena® .....	50
2.3.	Progestativo Injetável – Depo Provera® .....	51
2.4.	Microprogestativo Oral – “Mini-pílula” .....	52
3.	Contraceção de Emergência .....	54
IV.	Conclusão .....	56
V.	Bibliografia .....	59

## Índice de Figuras

Figura 1. Vista sagital dos órgãos pélvicos femininos. ....	7
Figura 2. O hipotálamos e a hipófise. ....	9
Figura 3. Circuitos de Feedback endócrino, que envolvem a glândula hipotalâmica-hipofisiária e órgão alvo. ....	10
Figura 4. Ciclo Menstrual: Hipotalâmico-Hipofisiário, Ovárico e Endometrial. ....	13
Figura 5. Diagnóstico e tratamento. ....	18
Figura 6. Representação de um ovário normal e de um ovário policístico. ....	24
Figura 7. Ecografia de um ovário policístico. ....	25
Figura 8. Estrutura química do Citrato de Clomifeno. ....	27
Figura 9. Estrutura bioquímica do EE. ....	38

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Genes e proteínas associadas ao hipogonadismo Hipogonadotrófico congénito. ....	19
Tabela 2. Comparação de Letrozole vs CC no tratamento de anovulação. ....	28
Tabela 3. Resultados obtidos. ....	30
Tabela 4. Estratégias para prevenir o SHO. ....	33
Tabela 5. Efeitos dos respetivos progestativos. ....	40
Tabela 6. Compostos com estrogéneo e progestativos comercializados em Portugal....	42
Tabela 7. Distribuição das gravidezes de acordo com o peso corporal. ....	44
Tabela 8. Contraceção progestativa disponível em Portugal. ....	47

## **Índice de Gráficos**

Gráfico 1 - Resultados obtidos da experiencia realizada por Katsiki.....	32
--	----

## Abreviaturas

- ACTH – Adrenocorticotrofina  
CC – Citrato de clomifeno  
CE – Contraceção de emergência  
COC – Contraceção oral combinada  
CP – Contraceptivo progestativo  
DIU – Dispositivo intrauterino  
DNG – Dienogeste  
E2 – 17  $\beta$  estradiol  
E2V – Valerato de estradiol  
E4 – Estetrol  
EE – Etinilestradiol  
ENG – Etonogestrel  
FIV – Fertilização *in vitro*  
FSH – Hormona folículo estimulante  
GH – Hormona de crescimento  
GLHS – Globulina ligadora de hormonas sexuais  
GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas  
hCG – Hormona coriônica humana  
hMG – Gonadotrofina menopáusica humana  
LH – Hormona luteinizante  
PRL – Prolactina  
rFSH - Hormona folículo estimulante recombinante  
rLH - Hormona luteinizante recombinante  
SHO – Síndrome da hiperestimulação ovariana  
SIU – Sistemas intrauterina  
SOP – Síndrome do ovário policístico  
TCB – Temperatura corporal basal  
TSH – Hormona Tireoestimulante  
WHO – World Health Organization

## 0. Introdução

O presente trabalho de carácter individual, surge no âmbito da unidade curricular pedagógica do 5ºano do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, elaborado no ano letivo de 2012/2013.

A realização desta monografia tem como objetivo o aprofundamento e a compreensão das metodologias de investigação. Permite também dar cumprimento a um momento de avaliação do mestrado, promover o enriquecimento relativamente à temática abordada e efetuar uma análise detalhada sobre o tema escolhido.

O primeiro momento para a execução da dissertação consistiu na escolha da área temática a abordar. A escolha de um tema é sempre um processo difícil, devido à elevada variedade de áreas de estudo englobadas no ramo da saúde. Porém, essa tarefa torna-se fácil após avaliar as áreas temáticas que lhe despertam maior atenção. A área relacionada com o funcionamento do sistema reprodutor e farmacologia que nele pode intervir, sempre foram temas que despertaram grande interesse para a investigador.

Assim, o tema escolhido para a dissertação foi: ***Regulação Farmacológica da Ovulação.***

A razão de escolha deste tema deveu-se também à elevada procura dos utentes frequentadores de farmácia comunitária, para o esclarecimento de dúvidas sobre o objeto deste estudo junto ao Farmacêutico, o que torna o tema de elevado interesse para o futuro profissional da investigadora.

Com esta introdução e a fim de envolver de imediato os leitores neste trabalho, realizar-se-á uma breve abordagem sobre a temática em estudo que irá incidir essencialmente na fisiologia normal da ovulação e, na capacidade farmacológica de intervir na inibição e na indução da ovulação.

Segundo Olmes (2003), a reprodução feminina é monitorizado por um delicado diálogo hormonal, que nem sempre se encontra em harmonia. Logo a regulação farmacológica

da ovulação intervém permitindo tratar problemas que tem como finalidade regular o processo da ovulação e ajustá-lo ao efeito desejado.

A ovulação é um episódio que ocorre nas mulheres uma vez por mês e tem como finalidade a libertação do óvulo maduro de um dos ovários (Shettig, 2003c). Sem esse fenómeno seria impossível a ocorrência da fertilização, que consiste na fusão de gâmetas e na realização de uma cascata de processos celulares que dará depois origem um novo organismo (Marcello *et al.*, 2013).

Um ciclo menstrual normal é monitorizado por uma série de eventos supervisionados pelo hipotálamo e hipófise, com tradução depois nos ovários e no útero (Peacock *et al.*, 2012), e divide-se em duas fases. A primeira fase corresponde à fase folicular, na qual ocorre a produção de estrogéneos que vão estimular o desenvolvimento do óvulo até que ocorra a ovulação. Após a libertação do óvulo do ovário ocorre a segunda fase, a fase lútea, onde se observa um aumento da produção de progesterona que induz o desenvolvimento da parede uterina preparando o meio adequado à manutenção e implantação do óvulo (West, 2004).

Por vezes ocorrem alterações com tradução no ciclo menstrual, decorrentes de desregulação do fenómeno da ovulação que, na maior parte das circunstâncias, têm origem no eixo hipotálamo - hipófise – ovário – endométrio (O'reilly *et al.*, 2005).

No início dos anos 50, as questões em torno da reprodução humana, centravam-se essencialmente na redução intencional da fertilidade, com o intuito de controlar a expansão do crescimento da população mundial o que suscitou várias polémicas (Olmes, 2003).

Depois, surgiu a necessidade de assegurar os direitos sexuais e reprodutivos do homem e da mulher de modo seguro e saudável. Assim nasceu e cresceu o planeamento familiar, com a finalidade de avaliar os métodos de contraceção adequados com vista a evitar gravidezes indesejadas. Assim, os casais passaram a poder programar e decidir não só o número de filhos desejados mas também a altura ideal para os ter (Saúde, 2008).

O controlo da fertilidade é sem dúvida uma das decisões mais delicadas e íntimas que um casal pode tomar. A contraceção tem que ser abordada pelos profissionais de saúde tendo em conta a situação do casal, a razão que os leva a decidir ou evitar uma conceção, cabendo aos profissionais de saúde dar informações detalhadas sobre o uso dos métodos disponíveis, seus benefícios, riscos e efeitos colaterais. Isto vai permitir aos utentes fazerem uma opção consciente do método a adotar (Grewal e Burkman, 2005).

A implantação do planeamento familiar deixou para segundo plano o problema da infertilidade, que apenas começou a ganhar maior relevo e amplitude no final do século XX, momento no qual se observou uma intensificação da procura de ajuda por parte das mulheres com dificuldade em engravidar.

Os desequilíbrios hormonais podem traduzir-se na ausência da ovulação, sendo necessário em alguns casos aplicar uma terapêutica que permita induzir este fenómeno, ajudando assim muitas mulheres a concretizar o sonho de poder vir a ser mãe (O'reilly *et al.*, 2005).

Contudo, quando se aborda a temática da infertilidade é necessário ter em atenção não só a componente ginecológica e andrológica, mas também a componente emocional, uma vez que os estados emotivos podem prejudicar a capacidade fecundante conduzindo a situações de infertilidade (Faria, 2001).

Assim, com esta monografia pretende-se dar a conhecer quais as diferentes vertentes onde a regulação da ovulação pode atuar. Abordará as situações que conduzem à indução da ovulação e, as respetivas terapias adequadas a cada situação em particular e, ainda, as propostas disponíveis no mercado a fim de inibir o processo da ovulação.

Esta tese de mestrado será então estruturada em três partes distintas. Numa primeira parte, a investigadora abordará a anatomia geral do sistema reprodutor feminino assim como a sua fisiologia básica e, com algum detalhe ainda, o ciclo ovárico, ciclo uterino e funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisiário, pontos essenciais para o entendimento do bom funcionamento do processo da ovulação.

Numa segunda parte, abordar-se-á um dos pontos principais desta tese, a indução da ovulação. Esse capítulo estará dividido em duas partes principais: as causas da anovulação e respetivo tratamento. A Organização Mundial da Saúde classifica a anovulação em três categorias, WHO I, WHO II e WHO III, às quais se irão associar as terapias farmacológicas mais adequadas. Como a terapia dirigida à indução da ovulação por si só não é suficiente para concluir numa gravidez, torna-se necessário saber o momento exato da ovulação para assim aumentar as hipóteses de conceber, recorrendo-se portanto e para esse fim a métodos de medição da temperatura basal, avaliação da consistência do muco e doseamento de LH. Neste capítulo salientar-se-á também que a indução da ovulação não apresenta apenas aspectos positivos, e sendo assim também se falará de alguns efeitos adversos provocados pelas terapias.

A última parte deste trabalho será dedicada a inibição da ovulação e será estruturada em duas partes: contraceção estroprogestativa e contraceção progestativa, com respetivos mecanismos de ação, eficácia, vantagens e desvantagens.

Seguir-se-á uma conclusão que inclui as considerações finais mais pertinentes deste estudo e, retirar as implicações fundamentais do estudo de investigação realizada.

Por último, e para finalização do trabalho apresenta-se a bibliografia utilizada que serviu de referência para a elaboração do mesmo.

## **I. Sistema Reprodutor Feminino**

A fim de compreender melhor o desenvolvimento do trabalho, a investigadora começa por fazer uma revisão de pontos básicos sobre o funcionamento de sistema reprodutor feminino e, sobre os processos envolventes deste fenómeno fisiológico, para melhor situar o leitor durante a sua leitura.

O aparelho reprodutor feminino (Figura 1.) tem como principais funções produzir óvulos, segregar hormonas sexuais, criar um terreno apropriado para a fertilização e para a implantação do ovo e, posteriormente desenvolver uma gravidez (De Graaf e Marshall, 2003).

### **1. Bases Anatómicas Do Sistema Reprodutor Feminino**

#### **1.1. Anatomia dos Órgãos Genitais Externos**

Os órgãos genitais externos têm como principal função, proteger os órgãos genitais internos do meio ambiente e dos agentes patogénicos. Fazem parte desta estrutura o púbis, os pequenos e os grandes lábios, o clitóris e a vulva.

O púbis, também designado por monte de vénus, é uma eminência triangular situada por cima do osso pélvico com o mesmo nome e é formado por tecido subcutâneo com acentuado reforço adiposo. Esta parte da parede abdominal é recoberta de pêlos púbicos a partir da puberdade (Colvin e Abdullatif, 2013)

Os pequenos lábios são pregas formadas por tecido conectivo esponjoso, desprovidas de pêlos e gordura. Adjacentes ao vestíbulo da vagina, estes possuem tecido erétil, glândulas sebáceas, terminações nervosas sensitivas e são ricos em vasos (Morre e Dalley, 2001). Os grandes lábios têm por principal função proteger órgãos internos, como a uretra e a vagina. São construídos por tecido conjuntivo laxo, tecido adiposo, músculo liso e glândulas sebáceas. Por altura da puberdade são recobertos por pêlos (Morre e Dalley, 2001) .

O clitóris situa-se na junção anterior dos pequenos lábios, tem cerca de 2 cm de comprimento, e é rico em recetores sensitivos. É uma estrutura erétil formada por corpos cavernosos. A maior parte do clitóris está embutida nos tecidos da vulva e, a glândula encontra-se exposta (Seeley *et al.*, 2001b).

## 1.2. Anatomia dos Órgãos Genitais Internos

A vagina é um órgão fibromuscular formada por uma túnica mucosa interna, uma túnica muscular média e uma túnica fibrosa externa. Com cerca de 7 a 9 cm de comprimento, estende-se desde o colo do útero até ao vestíbulo vulvar. Esta estrutura permitir a excreção do fluido menstrual a partir da puberdade, receber o órgão sexual masculino durante o ato sexual e, possibilita a saída do feto durante o parto (Moore e Dalley, 2001a). A túnica mucosa interna é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado no qual se encontram algumas glândulas que promovem um ambiente ácido ao canal vaginal (pH=4), meio este que funciona como barreira natural a entrada de organismos patogénicos e como lubrificante durante a relação sexual (De Graaf e Marshall, 2003).

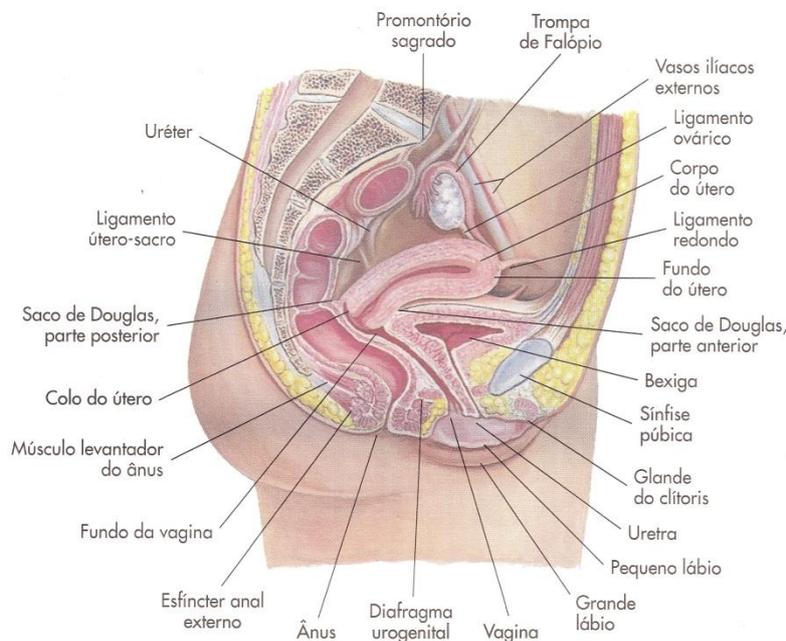
O útero é o órgão que tem por função receber o blastocisto e proporcionar-lhe os nutrientes essenciais para o seu desenvolvimento. É um órgão em forma de pera, rico em tecido muscular, com uma dimensão média que ronda os 7cm de comprimento, 5 cm de largura e 2,5 cm de diâmetro (estas dimensões dependem da fase em que a mulher se encontra). O útero divide-se em três regiões anatómicas: o cérvix ou colo, o corpo, o fundo do útero. O istmo marca a junção do colo com o corpo (Tate *et al.*, 2001).

A parede do corpo do útero divide-se em três camadas: o perimétrio ou túnica serosa; o miométrio ou túnica muscular que é o local onde se encontram a maioria dos vasos sanguíneos e nervos do útero e, por fim, o endométrio ou túnica mucosa (Moore e Dalley, 2001b).

No endométrio é ainda possível encontrar glândulas uterinas. No canal cervical também se encontram outro tipo de glândulas, as glândulas mucosas cervicais, cuja secreção atua como uma barreira à penetração de substâncias estranhas provenientes do meio externo

e, que variam de consistência ao longo do ciclo. Ao aproximar-se a ovulação, a quantidade de muco diminui bem como a sua viscosidade, facilitando a passagem dos espermatozoides para o útero (Seeley et al., 2001b).

As trompas de Falópio com 7 a 12 cm de comprimento, encontram-se localizadas em cada lado do útero e estão associadas ao ovário na sua extremidade proximal. São responsáveis pela captação do óvulo que é libertado pelo ovário, dispondo para tal de um ambiente propício. Após a concepção, as trompas transportam o ovo e fornecem-lhe nutrientes até este se implantar no útero. As trompas de Falópio estão divididas em três segmentos, o infundíbulo na parte que contacta com o ovário rodeada por fimbrias, a ampola, local onde o ovócito que foi expelido pelo ovário vai ser fertilizado pelos espermatozoides e por último, mais próximo do útero o istmo (Seeley *et al.*, 2001a).



**Figura 1. Vista sagital dos órgãos pélvicos femininos.**

Adaptado de Shettig, (2003b).

Os órgãos produtores dos gametas femininos ou óvulos e, das hormonas sexuais como os estrogéneos e a progesterona são os ovários. Estes medem cerca de 3,5 cm de comprimento, 2 cm de largura e 1 cm de espessura e estão posicionados lateralmente ao útero, sustentados pelo mesovário do ligamento largo. Os ovários são constituídos por uma camada exterior, o córtex, no qual se encontram os folículos em vários estados de

desenvolvimento e, a medula como camada interna composta essencialmente por fibras musculares e vasos sanguíneos (Anderson e Genadry, 2007)

## **2. A Fisiologia Normal do Sistema Reprodutor Feminino**

### **2.1. A Puberdade / Diferenciação**

A puberdade ocasiona na mulher um conjunto de mudanças a nível físico e psicológico. A puberdade surge entre os 10 e os 15 anos de idade, iniciando-se a primeira menstruação por volta dos 12 anos de idade (Peacock et al., 2012).

A puberdade feminina é controlada pelo sistema hormonal e pelo sistema nervoso e, inicia-se quando a primeira menstruação, ou menarca, tendo por base uma cascata de alterações hormonais, a partir do qual se inicia a vida sexual na mulher (Abetew *et al.*, 2011).

Nesta fase, os órgãos internos e externos da mulher desenvolvem-se e, inicia-se a diferenciação dos caracteres sexuais secundários, de que é exemplo a deposição de tecido adiposo nas mamas e nas ancas e, crescimento de pêlos púbicos. Estas alterações surgem devido ao aumento dos níveis de estrogéneos e progesterona libertados pelos ovários com o início da puberdade. A hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) aumenta a partir da menarca, estimulando assim a libertação de hormona luteinizante (LH) e hormona folículo estimulante (FSH) pela adeno-hipófise, glândula esta que se encontra intimamente associada ao ciclo menstrual (Seeley *et al.*, 2001c).

### **2.2. O Eixo Hipotalâmico - Hipofisário**

O bom funcionamento do ciclo reprodutivo depende fundamentalmente da ação de um complexo mecanismo, coordenado pelo eixo hipotálamo, hipófise, ovário. As hormonas libertadas por estruturas integrantes deste complexo tem por finalidade promover a ovulação, facilitar a implantação do óvulo fertilizado e, provocar a menstruação. O

sistema nervoso e o sistema endócrino funcionam em sintonia de modo a permitir respostas de acordo com as necessidades do organismo. (Beckmann *et al.*, 2006c).

### 2.2.1. O Hipotálamo

O hipotálamo encontra-se situado abaixo do tálamo, fazendo parte integrante do diencéfalo (Figura 2.). É constituído fundamentalmente por substância cinzenta que se agrupa em núcleos. Entra na composição da base do terceiro ventrículo, envolvendo o quiasma ótico (Zupan *et al.*, 2003a).

Apesar das suas pequenas dimensões, este órgão recebe informações oriundas de todas as partes do corpo, tendo como função principal regular a ação da hipófise. Este processo ocorre pela libertação de GnRH pelo hipotálamo, libertação esta que ocorre de forma pulsátil a intervalos de 70 e os 90 minutos. (Beckmann *et al.*, 2006c).

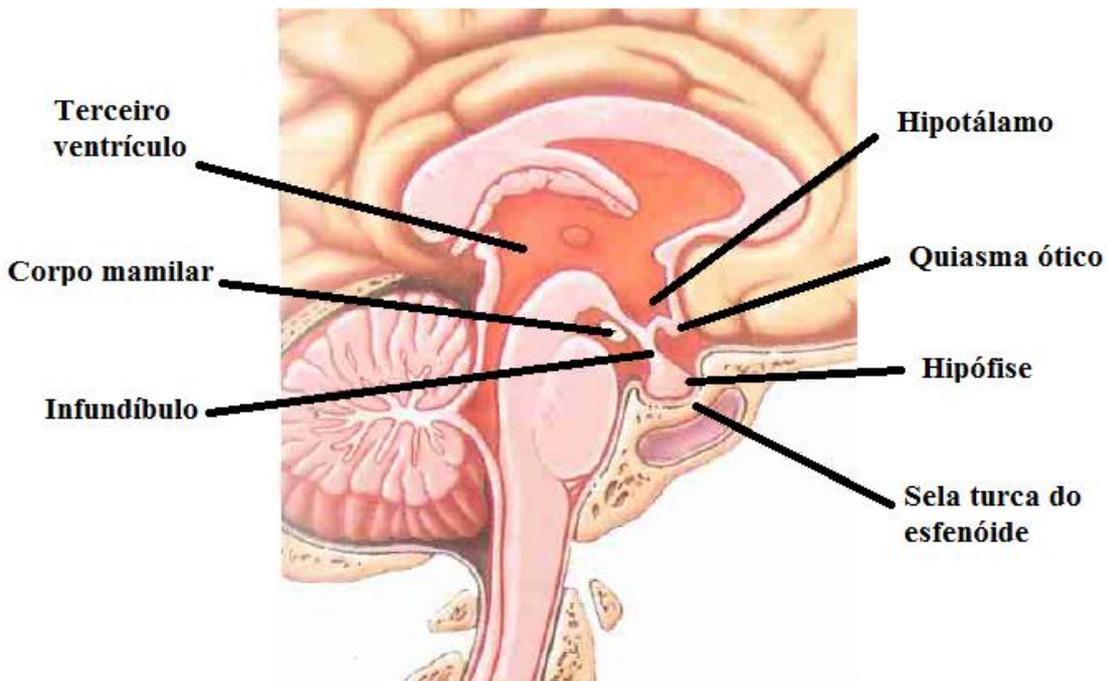


Figura 2. O hipotálamos e a hipófise.

Adaptado de Seeley *et al.*, (2003)

### 2.2.2. A Hipófise

A hipófise corresponde à continuação do infundíbulo e, encontra-se situada na sela turca do osso esfenóide (Figura 2.). Esta glândula apresenta-se dividida em duas partes com funções distintas: a neuro-hipófise ou hipófise posterior e a adeno-hipófise ou hipófise anterior. A neuro-hipófise encontra-se ligada ao hipotálamo por feixes nervosos, que provém do núcleo paraventricular e supraóptico do hipotálamo e a adeno-hipófise (Zupan *et al.*, 2003a).

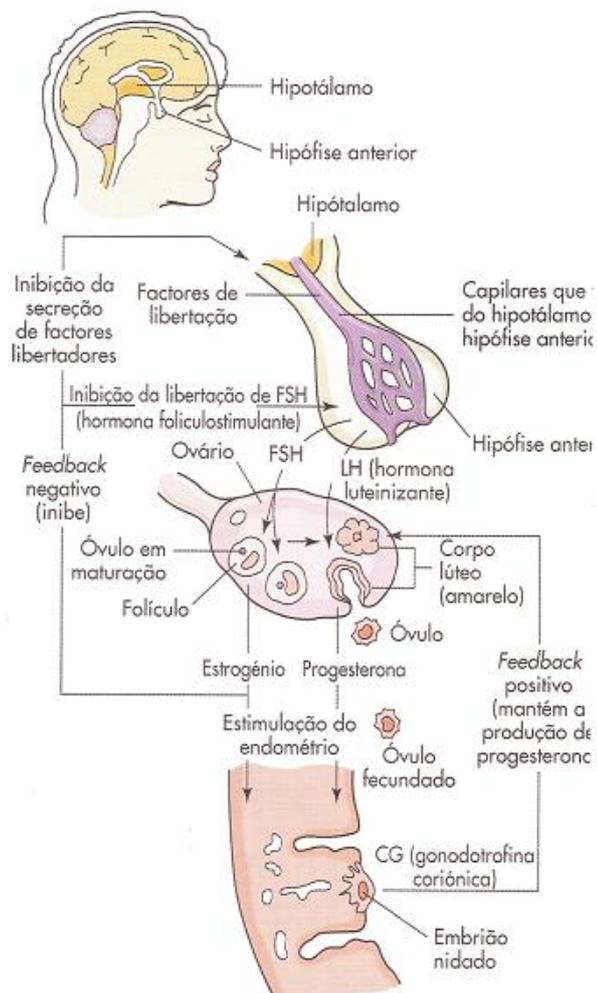
### 2.2.3. A Função da Adeno-Hipófise

A adeno-hipófise tem por função produzir diversas hormonas: a hormona de crescimento (GH), a prolactina (PRL), que é essencial para o desenvolvimento da mama e para o fenómeno da lactação, a

hormona tireoestimulante (TSH), a adrenocorticotrofina (ACTH) e gonadotrofinas que são fundamentais para o bom funcionamento do sistema reprodutor feminino (Figura 3.).

As gonadotrofinas são a hormona folículo estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH). A FSH tem por função promover o desenvolvimento dos folículos nos ovários, a fim de um deles se transformar num folículo de Graaf, maduro, contendo um óvulo maduro. A LH por sua vez estimula a formação do corpo amarelo nos ovários, no local de

ratura do folículo de Graaf, com a finalidade de produzir progesterona,



**Figura 3. Circuitos de Feedback endócrino, que envolvem a glândula hipotalâmica-hipofisiária e órgão alvo.**

Adaptado de Zupan *et al.*, (2003b)

tendo esta hormona como função proporcionar um meio adequado a implantação do óvulo fertilizado na parede do útero, devido ao aumento da circulação sanguínea do local e ao crescimento de células (Howles, 2000).

A GnRH libertada de forma pulsátil pelo hipotálamo é direcionada para a adeno-hipófise, com o intuito de promover a libertação de gonadotrofinas como o LH e o FSH. As gonadotrofinas são então lançadas na corrente sanguínea, dirigindo-se para os ovários, com o fim de estimular a produção de hormonas ováricas como os estrogéneos e a progesterona, de acordo com um mecanismo de *feedback* (Engelmann *et al.*, 1990). A libertação destas hormonas obedecem um sistema de *feedback* negativo e, à medida que os níveis de hormona atingem uma quantidade suficiente, é dada a indicação ao GnRH para cessar a sua libertação (Shettig, 2003c).

#### **2.2.4. O Ciclo Ovário**

A partir da menarca, os ovários da mulher não grávida seguem um ciclo dividido em três fases: fase folicular, fase ovular e fase lútea. Estas fases são coordenadas por uma série de hormonas como a GnRH, FSH, LH, estrogéneos e progesterona, variando as suas concentrações ao longo do ciclo ovário (Winikoff e Wymelenberg, 1997).

A fase folicular é caracterizada pelo desenvolvimento dos folículos primários sob ação da FSH. Apesar de serem vários os folículos primários a iniciarem a maturação num ciclo, apenas um folículo ou dois entram em maturação, entrando os outros em processo degenerativo. Os folículos mais maduros vão libertar estrogéneos e inibina, hormonas que tem por função inibir a ação do FSH sobre os outros folículos. Quando um folículo chega a sua maturidade total é denominado de folículo de Graaf. Isso ocorre graças a libertação de GnRH pelo hipotálamo no início de cada ciclo que, vai atuar sobre a hipófise para libertar o FSH que por sua vez, estimula as células granulosas a converter os androgéneos em estrogéneos. Quando a concentração de estrogéneos atinge uma certa quantidade, vai suprimir a libertação de FSH pela adeno-hipófise mas, por outro lado, vai promover o aumento da libertação de LH, já numa fase final da fase folicular, um a dois dias antes da ovulação (Ganong, 2007).

Quando o folículo de Graaf atinge a sua maturação máxima ocorre a libertação do ócito, sendo esta a segunda fase do ciclo ovárico, a ovulação. Nessa parte do ciclo, o aumento de LH iniciado horas antes da ovulação é responsável pelo aumento da concentração de prostaglandinas e enzimas proteolíticas na parede folicular. Estas substâncias são responsáveis pela alteração da estrutura da parede folicular, facilitando a saída do ócito por perfuração do folículo (Olive e Palter, 2007).

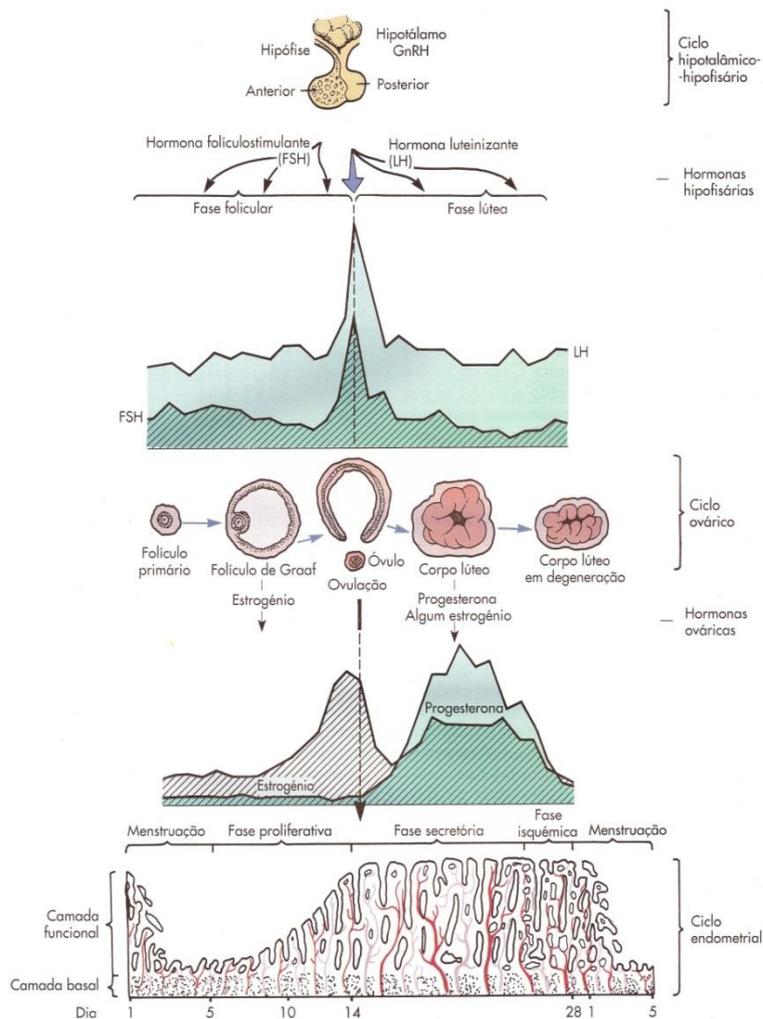
Após a ovulação, a estrutura folicular restante é transformada no principal regulador da fase lútea que, tem como objectivo principal a produção do corpo lúteo ou corpo amarelo. Nesta última fase do ciclo ovárico, os estrogéneos produzidos pelo folículo decrescem e a produção de progesterona produzida pelas células do corpo amarelo aumenta, uma vez que esta hormona vai contribuir para a fornecimento de nutrientes para a gestação. As concentrações de estrogéneo e progesterona vão ter um efeito de *feedback* negativo sobre o GnRH e consequentemente diminuição de LH e FSH, diminuindo assim a estimulação para o recrutamento de outro folículo. Caso ocorra fecundação, a placenta irá produzir gonadotrofina coriónica humana (hCG) que tem por função manter o corpo amarelo (Seeley *et al.*, 2001b).

A manutenção do corpo amarelo depende da produção de LH que é mimetizado pelo hCG quando ocorre fecundação. No entanto, quando isso não ocorre o corpo amarelo degenera. Nesta fase os níveis de estrogéneo e progesterona diminuem, fazendo com que os níveis de FSH e LH voltem a aumentar induzindo assim o desenvolvimento de um novo folículo (Olive e Palter, 2007)

### **2.2.5. O Ciclo Uterino**

O ciclo uterino ou ciclo menstrual que é regulado pelo eixo hipotálamo – hipófise – ovários, encontra-se ativo ainda no estado fetal. Na infância este eixo entra num estado de “hibernação”, voltando apenas a retomar atividade na adolescência (Figura 4.). Este sistema promove a libertação de GnRH pelo hipotálamo a partir da puberdade, atuando esta sobre a hipófise que, por sua vez vai ativar a produção de LH e FSH. As gónadas respondem ao estímulo dessas hormonas sintetizando e secretando progesterona e estrogéneos (Popat *et al.*, 2008).

O ciclo menstrual traduz o que se passa ao nível do útero de uma mulher fértil e não grávida. Em média, um ciclo menstrual tem uma duração de 28 dias, iniciando-se o ciclo no primeiro dia da menstruação. O ciclo menstrual inicia-se no 1º dia da menstruação que, é caracterizada por uma hemorragia causada pelo desprendimento do endométrio da parede do útero e, tem uma duração aproximada de 4 a 6 dias. No final da menstruação os níveis de estrogéneo aumentam, contribuindo para uma rápida proliferação da mucosa uterina que tinha sido eliminada na altura da menstruação e, inicia-se o desenvolvimento dos folículos, razão porque esta fase se designa como fase proliferativa. Quando um dos folículos chega à sua total maturidade, ocorre a ovulação (no 14º dia no caso de mulheres com ciclos de 28 dias) (Koeppen e Stanton, 2009).



**Figura 4. Ciclo Menstrual: Hipotalâmico-Hipofisiário, Ovário e Endometrial.**

Adaptado de Shettig, (2003a)

Após a ovulação os níveis de estrogéneos diminuem e aumentam os níveis de progesterona por ação do corpo lúteo. A progesterona vai induzir a proliferação de glândulas uterinas, cuja secreção confere ao útero um meio rico em nutrientes que, permitem a sustentabilidade do blastocisto no útero. Caso não ocorra fertilização os níveis de progesterona voltam a baixar e outro ciclo menstrual é iniciado (Koeppen e Stanton, 2009).

## II. Indução da Ovulação

Até o início da década de 60, os tratamentos para a ausência de ovulação eram então inexistentes. Os casais que apresentavam dificuldades em procriar procuravam soluções para a resolução do problema, porém, apenas lhes era fornecido um suporte psicológico, e ministrados conhecimentos relativos à frequência e, ao momento da relação sexual. Em certos países recorria-se também a inseminação artificial em caso de infertilidade masculina severa (Katsikis *et al.*, 2006).

A maioria dos tratamentos para a infertilidade surgiram entre 1960 e 1970. No entanto, foi já em 1958, que Gemzell anunciou a primeira indução da ovulação com sucesso, utilizando como base de tratamento o citrato de clomifeno (CC), e a primeira gravidez ocorreu em 1960 (Katsikis *et al.*, 2006).

A disfunção endócrina é uma das causas mais comuns da infertilidade feminina (Fonseca *et al.*, 2004a). Estas disfunções podem ter duas origens: fisiológica ou patológica. A infertilidade de origem fisiológica ocorre no período pré-puberal, durante a gravidez, a lactação e na pós-menopausa. A infertilidade patológica está relacionada com disfunções do sistema endócrino, geralmente ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (Halbe, 2003).

Cerca de 30% da infertilidade são causadas por distúrbios da ovulação, como por exemplo a anovulação. Os tratamentos empregues são na maioria das vezes simples e eficazes, permitindo assim aos casais um menor contato com os procedimentos médicos que tem por hábito serem morosos, dolorosos e psicologicamente devastadores. Contudo, nem todas as causas de anovulação são resolvidas com recurso a indução da ovulação, sendo por vezes necessário proceder a um tratamento cirúrgico (Hamilton-Fairley e Taylor, 2003; Katsikis *et al.*, 2006).

Segundo Balen (1998), a indução da ovulação tem por objetivo estimular o desenvolvimento de um folículo que, após fecundação dê origem a um ser vivo saudável. Na fertilização *in vitro* (FIV) o objetivo é de estimular o desenvolvimento de um grande número de folículos, com recurso a fortes doses de FSH, a fim de recolher

um grande número de óvulos para serem fecundados em laboratório. Na indução da ovulação fora do conceito de FIV, o objetivo consiste em obter dois a três folículos maduros (Le Gouez *et al.*, 2011). Assim sendo, neste capítulo a investigadora pretende abordar as técnicas farmacológicas disponíveis e mais frequentemente utilizadas na concepção de um novo ser vivo, de acordo com a causa da anovulação associada, estando essas causas descritas por categorias conferidas pela Organização Mundial da Saúde.

## **1. A Anovulação**

A anovulação consiste na ausência da ovulação em idade reprodutiva. Esta disfunção é a que melhor caracteriza a indução da ovulação, afetando cerca de 30% das mulheres inférteis e são facilmente identificadas, por períodos menstruais irregulares como sendo oligo-amenorreicas ou amenorreicas (Beckmann *et al.*, 2006a).

### **1.1. A Amenorreia**

A menstruação é um dos sinais visíveis que indica que o sistema reprodutor feminino se encontra maduro e que demonstra que ocorreu ovulação, porém nem sempre isso é verdade. Embora haja ciclo menstruais regulares a ovulação pode não ter ocorrido, chamando-se então ciclos anovulatórios. Esta situação ocorre algum tempo antes da primeira menstruação e da menopausa (Baird, 1997).

Em ginecologia, a amenorreia é um dos sintomas mais estudados, devido a sua elevada prevalência na população feminina (Baracat e De Lima, 2005). Consiste na ausência de menstruação e surge em cerca de 3 a 4% das mulheres em idade reprodutiva (Beckmann *et al.*, 2006b).

A ocorrência de um ciclo menstrual regular é coordenado pelo complexo formado pelo hipotálamo, hipófise e os ovários e, é modulado por neurotransmissores e hormonas. O hipotálamo secreta a hormona libertadora de gonadotrofina (Carel *et al.*, 2009) de forma pulsátil, a qual é libertada para a hipófise anterior, estimulando assim a libertação de hormonas gonadotróficas como a hormona folículo estimulante (FSH) e a hormona

luteinizante (LH). Estas hormonas promovem o crescimento folicular, a ovulação e a formação do corpo amarelo (Popat *et al.*, 2008). Porém, a ocorrência de alguma alteração nos componentes do eixo neuroendócrino reprodutor, pode comprometer a normal ocorrência da ovulação (Anderson e Hait, 2003).

### **1.1.1. Tipos de Amenorreia**

A amenorreia primária é definida como a ausência de menstruação até aos 13 anos de idade, quando ainda não são visíveis características sexuais secundárias ou, até aos 15 anos de idade no qual se observam características sexuais secundárias (Schillings e Mcclamrock, 2007). Deve-se ter em consideração a possível existência de criptomenorreia ou falsa amenorreia nas mulheres portadoras de amenorreia primária, pois neste caso há produção de fluxo menstrual, mas devido às anomalias canaliculares a sua exteriorização é impedida apesar de estar a ocorrer ovulação (Fonseca *et al.*, 2004b).

Quando a cessação do período menstrual surge numa mulher que já teve menstruação anteriormente é denominado de amenorreia secundária, sendo a principal causa de amenorreia secundária a gravidez (Bulusu, 1996).

## **2. Causas de Anovulação e Respectivos Tratamentos**

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization - WHO*), as causas da anovulação podem ser classificadas em três principais categorias, definidas de acordo com o local da disfunção:

**WHO Tipo I** – Hipogonadismo Hipogonadotrófico, causado por lesões que afetam a hipófise ou o hipotálamos bem como a produção de gonadotrofinas.

**WHO Tipo II** – Hipogonadismo Normagonadotrófico, situação de anovulação associada a lesões nos ovários.

**WHO Tipo III – Hipogonadismo Hipergonadotrófico**, ocorre devido a uma falha dos ovários, não sendo aplicável a indução da ovulação farmacológica. Neste caso apenas a doação de oócitos pode permitir uma gravidez (Metwally, 2010).

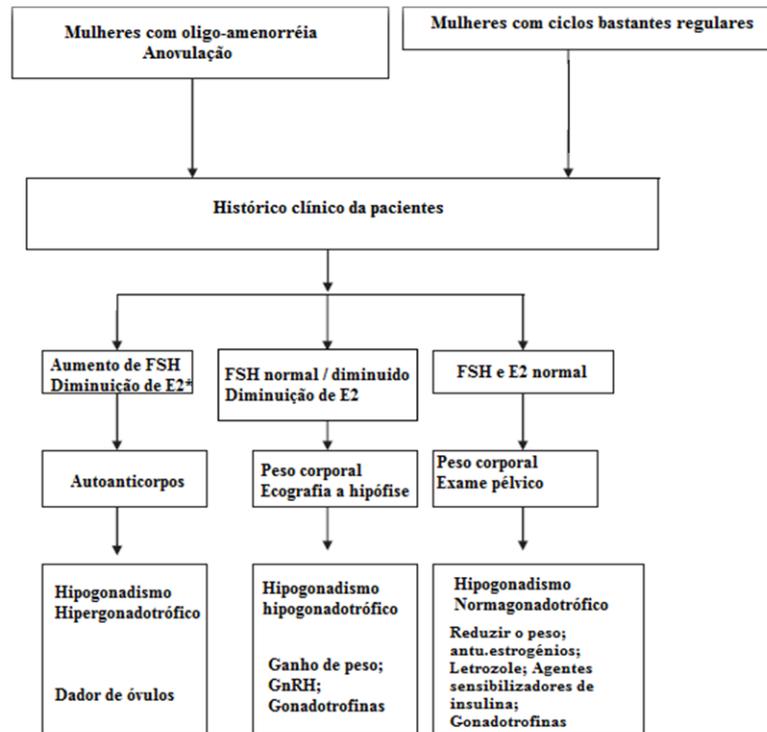


Figura 5. Diagnóstico e tratamento.

Adaptado de Li e Ng, (2012)

## 2.1. WHO Tipo I - Hipogonadismo Hipogonadotrófico

O hipogonadismo hipogonadotrófico é uma desordem ovulatória rara, que compromete a fertilidade da mulher. Os níveis séricos normais de LH e de FSH variam entre os 5 e os 20 IU/l, no entanto, numa mulher portadora de WHO Tipo I os valores de gonadotrofinas encontram-se inferiores ao normal ou são mesmo indetectáveis. Esta situação deve-se a uma falha na secreção de GnRH pelo hipotálamo, que é um passo crucial para a processo que envolve a reprodução, desencadeando assim uma serie de eventos, como uma falha da secreção das hormonas sexuais pelas gónadas. A sua origem é normalmente idiopática, no entanto, pode também surgir na forma congénital (Ghaffari *et al.*, 2013).

O hipogonadismo hipogonadotrófico congénito é caracterizado por um atraso do desenvolvimento da puberdade. É causado por uma falha da secreção de GnRH, resistência da hipófise a ação do GnRH ou por hipopituitarismo. (Dragojevic *et al.*, 2006).

A ressonância magnética de região hipotalâmica-hipofisiária encontra-se normal, demonstrando a ausência de uma causa anatómica. Em 50% a 60% dos casos, o hipogonadismo hipogonadotrófico congénito encontra-se associado a alterações olfatórias, caracterizando a síndrome de Kallmann. As mulheres apresentam queixa de amenorreia primária e desenvolvimento mamário parcial ou ausente e, a ecoografia pélvica revela volume uterino e ovariano reduzido para a idade (Tusset *et al.*, 2011).

É uma doença geneticamente heterogénica podendo ser herdado gene dominante, recessivo ou autossómico dominante (Tabela 1.). A mutação ocorrida nos genes que codificam os neuropeptídeos e proteínas envolvidas na produção, secreção e acção de GnRH, estão implicados nesta patologia (Silveira e Latronico, 2013).

**Tabela 1. Genes e proteínas associadas ao hipogonadismo Hipogonadotrófico congénito.**

Adaptado de Silveira e Latronico, (2013)

Genes	Locus	Gene Product	Function	Inheritance	Phenotype
<i>KAL-1</i>	Xp22.3	Anosmin-1	Migration of GnRH neurons	X-linked	Kallmann syndrome
<i>FGF8</i> <i>FGFR1</i>	10q25 8p11.2	Fibroblast growth factor receptor 8 and its receptor 1	Migration of GnRH neurons	Autosomal dominant	Kallmann syndrome or normosmic IHH
<i>NELF</i>	9q34.3	Nasal embryonic LHRH factor	Migration of GnRH neurons	Autosomal dominant?	Kallmann syndrome
<i>PROK2</i> <i>PROKR2</i>	3p13 20p12.3	Prokineticin-2 and its receptor	Migration of GnRH neurons	Autosomal dominant and recessive	Kallmann syndrome or normosmic IHH
<i>GNRH1</i> <i>GNRH-R</i>	8p21-11.2 4q13.2-3	GnRH and its receptor	Stimulation of gonadotropins and GnRH signaling	Autosomal recessive	Normosmic IHH
<i>KISS1</i> <i>KISS1R</i>	1q32 19p13.3	Kisspeptin and its receptor	Stimulation of GnRH secretion	Autosomal recessive	Normosmic IHH
<i>DAX1</i> or <i>NROB1</i>	X21.3-21.2	Orphan nuclear receptor	Regulation of pituitary and hypothalamic gene transcription	X-linked	Adrenal insufficiency and normosmic IHH
<i>LEP</i> <i>LEPR</i>	7q31.3 1p31	Leptin and its receptor	Modulator of GnRH secretion	Autosomal recessive	Severe obesity and normosmic IHH
<i>TAC3</i> <i>TACR3</i>	12q13-12 4q25	Neurokinin B and its receptor	Stimulation and inhibition of GnRH secretion	Autosomal recessive	Normosmic IHH
<i>WDR11</i>	10q	WD protein	Development of olfactory neurons	Autosomal dominant	Kallmann syndrome or normosmic IHH
<i>CHD7</i>	8q12.1-q12.2	Chromodomain helicase DNA-binding protein	Positive regulator of ribosomal RNA biogenesis	Autosomal dominant	Kallmann syndrome or normosmic IHH
<i>SEMA3A</i>	7p12.1	Semaphorin-3A	Axonal path finding of GnRH neurons	Autosomal dominant	Kallmann syndrome
<i>HS6ST1</i>	Xq26.2	Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1	Heparan sulfate modifier	Complex trait	Kallmann syndrome or normosmic IHH

No hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido, observa-se frequentemente hiperprolactinemia, adenomas ou tumores intracranianos. Deve-se a uma alteração funcional do eixo hipotalâmico-hipofisário que tem por consequência uma alteração dos valores das hormonas hipofisárias. As causas dessas alterações podem ser induzidas por distúrbios do eixo hipotalâmico-hipofisário como hipofisite linfocítica, sarcoidose e histiocitose, adenomas hipofisários ou outros tumores a nível do SNC e, encontra-se associada ao termo amenorreia secundária a maior parte das vezes (Silveira e Latronico, 2013).

## **2.2. Tratamento do Hipogonadismo Hipogonadotrófico**

As pacientes portadoras de hipogonadismo hipogonadotrófico, que desejam resolver a situação de infertilidade podem ser tratadas com GnRH ou gonadotrofinas extraídas da urina de uma mulher pós-menopausal, a partir da gonadotrofina menopáusica humana (HMG) ou gonadotrofinas recombinantes (Burney *et al.*, 2007).

### **2.2.1. Gonadotrofinas**

Sessenta e cinco anos após as hormonas gonadotróficas serem descobertas, foram-lhes detetadas várias aplicações clínicas no ramo do tratamento da infertilidade. A primeira preparação de gonadotrofinas viável continha uma mistura de FSH e LH de igual proporção (1:1) e uma multitude de proteínas urinárias (Huirne *et al.*, 2004).

O tratamento com gonadotrofinas está essencialmente indicado em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico, mas também em mulheres com síndrome do ovário policístico (PCOS), que já recorreram ao tratamento com CC, ao qual responderam normalmente, porém fracassaram no que concerne a gravidez (Balen, 1998).

Os indutores da ovulação a partir de gonadotrofinas podem ser conseguidos com recurso a hormona folículo estimulante (FSH) ou da hormona luteinizante (LH) extraídas da gonadotrofina humana menopausal (HMG) ou, a partir de gonadotrofinas recombinantes. As gonadotrofinas são hormonas glicoproteicas sendo o seu grau de glicosilação responsável pela sua atividade biológica (Pillon, 2012b).

O FSH, comercializado desde a década de 60 era inicialmente extraída da urina de mulheres que já se encontravam na menopausa. A partir de 1996, graças a técnicas científicas inovadoras, foi possível criar o FSH recombinante (rFSH - Gonal-F®) (Pillon, 2012b).

Na terapia com FSH, de modo a reduzir riscos de hiperestimulação e de gravidezes múltiplas associadas a uma terapia tradicional que usava como dose inicial 150IU/dia de FSH passou a recorrer ao uso da terapia “*Low-Dose Step Up*” e “*Low Dose Step Down*” (Balén, 2012).

A terapia “*Low-Dose Step Up*” iniciava o tratamento com uma dose subcutânea ou intramuscular de 50-75IU/dia de FSH que seria aumentada caso não se observasse resposta na ecografia. Neste caso aumentar-se-ia a dose para 37,5 IU/dia semanalmente até a dose máxima de 225 IU/dia. Apesar desta terapia estar associada a uma menor hiperestimulação e a um menor crescimento de folículos, esta requer um longo período de tratamento (28 a 35 dias) e gera várias complicações uma vez que é facilmente influenciado por fatores como a obesidade, a idade e a resistência a insulina (Balén, 2012).

O objectivo da terapia “*Low Dose Step Down*”, consiste em atingir rapidamente a dose certa para iniciar o desenvolvimento folicular. Quando na ecografia se observar um folículo com cerca de 10mm reduz-se a dose inicial de 150IU/dia para 112,5IU/dia, e três dias depois para 75 IU/dia. Ao comparar os dois tipos de terapia, num grupo de mulheres, foi possível verificar que “*Low Dose Step Down*” necessita de um menor tempo de tratamento e de uma menor dosagem de gonadotrofinas em relação ao tratamento com “*Low-Dose Step Up*” (Huirne *et al.*, 2004).

Este tratamento com “*Low Dose Step Down*” resulta numa taxa de ovulação de 82%, das quais 58% das que ovularam engravidam, 43% de nascimentos com um só bebé e 5% de nascimentos múltiplos (gémeos e trigémeos) (Katsikis *et al.*, 2006).

A hormona luteinizante (LH) surge com o objetivo de ir mais além do que o FSH que, em mulheres hipogonadotróficas apenas atua ao nível do desenvolvimento folicular e

não na gravidez. Até pouco era possível obter LH a partir de hMG que contém uma combinação de LH e FSH. Hoje em dia, graças ao avanço tecnológico e científico, surgiu a possibilidade de criar algo mais sofisticadas como o LH recombinante que permite um tratamento mais individualizado e eficaz. Num estudo recente, foi demonstrado que mulheres hipogonadotróficas em tratamento com uma dose de 75 IU/dia de rLH, foi possível observar o desenvolvimento folicular seguido de uma gravidez (Huirne *et al.*, 2004).

### **2.2.2. GnRH**

O processo da indução da ovulação leva ao recrutamento e ao desenvolvimento de vários folículos ováricos, contribuindo todos eles ao aumento da concentração de estradiol que tem por função influenciar a libertação de LH pela hipófise. Devido a grande quantidade de folículos desenvolvidos pela indução da ovulação, o pico de LH será atingido prematuramente, o que tem por consequência a luteinização precoce da granulosa, antes da maturação folicular estar completa. Deste modo, em associação a terapias com gonadotrofinas e, a fim de evitar ondas precoces de LH recorre-se ao uso de GnRH e seus análogos (Huirne *et al.*, 2004).

O uso de GnRH e seus análogos, agonistas e antagonistas, tem por objetivo prevenir um aumento prematuro de LH, por supressão parcial e temporária da excreção de gonadotropinas, de modo a promover a maturação total do folículo e libertar um óvulo. Este estimulador da hipófise, quando administrado de forma continuada, satura os recetores hipofisários e provoca um efeito “*down regulation*” inibidor da libertação de gonadotrofinas, podendo este efeito ser usado como mecanismo de ação. Por outro lado, é administrado por via subcutânea ou endovenosa, de forma pulsátil de 30 em 30 minutos. Observou-se com este tratamento uma taxa de ovulação e de gravidez de sucesso de 80 e de 20% respetivamente (Carvalho, 2011b).

Em 1980 surgiram os primeiros agonistas de GnRH, geralmente administrados no início de um ciclo de tratamento para FIV em simultâneo com gonadotrofinas. O GnRH promove uma ação estimuladora inicial levando ao desenvolvimento de vários folículos, mas, no fim de alguns dias, ocorre a saturação da hipófise e inibição do eixo hipotálamo-hipofisário, impedindo a libertação prematura de LH, melhorando assim o

crescimento folicular. O tratamento com agonistas de GnRH deve de ser iniciado numa fase inicial da fase folicular. Caso se deseje apenas evitar o pico prematuro de LH e não o desenvolvimento folicular, é administrado no fim da fase luteína do ciclo precedente (Huirne *et al.*, 2004).

Os antagonistas de GnRH têm por função suprimirem de forma imediata a libertação prematura de LH, por ocupação dos recetores de GnRH, sem efeito estimulador inicial, originando uma supressão imediata da libertação de gonadotrofinas, diminuindo rapidamente os níveis de LH e FSH. O cetrotrelix (Cetrotide<sup>®</sup>) e o ganirelix (Orgulatan<sup>®</sup>) são os antagonistas comercializados para esse efeito, que são tratamentos úteis quando se pretende capturar o óvulo para tratamentos de fertilização *in vitro*. Após seis e doze ciclos de tratamento obtiveram-se 80 e 93% de gravidezes respetivamente das quais 3,8% e 13,5% eram gravidezes múltiplas (Li e Ng, 2012).

No entanto, este tratamento apresenta algumas desvantagens. É um procedimento oneroso e pouco cómodo devido a dificuldade de administração, uma vez que a administração tem que ser realizada repetidamente por via endovenosa, o que requer o uso de um cateter e um mecanismo de regulação da administração (Carvalho, 2011b).

### **3.1. WHO Tipo II - Hipogonadismo Normagonadotrófico**

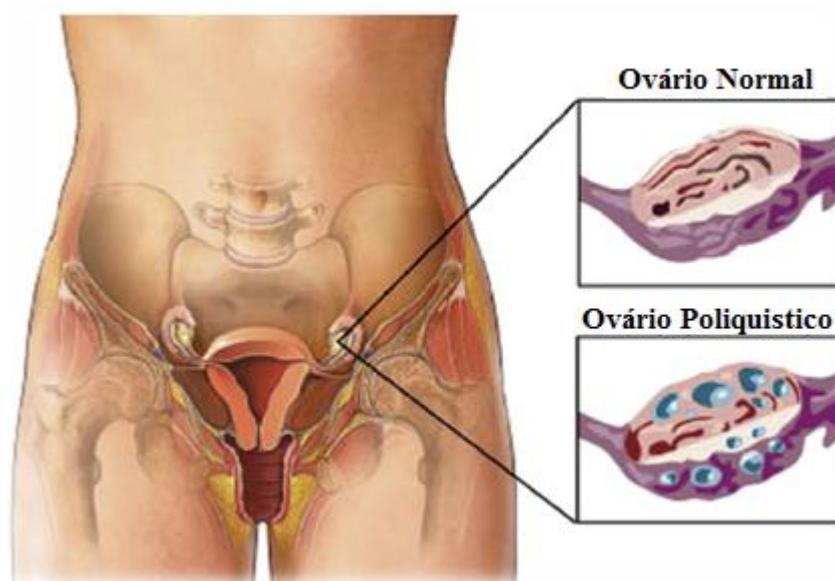
A anovulação crónica é uma das causas principais de infertilidade. A maioria destas mulheres tem ciclos menstruais irregulares, mas no entanto apresentam níveis de estradiol e de FSH normais, estando o foco da patologia localizada nas gónadas, sendo então classificadas de acordo com a Organização Mundial da Saúde de WHO II (Nyboe Andersen *et al.*, 2010).

A causa mais comum de normagonadotrofismo anovulatório é o síndrome do ovário policístico (SOP), devido ao excesso de androgéneos associado (Li e Ng, 2012).

### 3.1.1. Síndrome do Ovário Policístico

A síndrome do ovário policístico (SOP) é dos distúrbios endócrinos mais comuns identificado nas mulheres, sendo responsável por cerca de 80% das causas de WHO II, que, conseqüentemente induz à infertilidade feminina, atingindo 6 a 15% das mulheres a nível mundial (Balen, 2012).

A SOP (Figura 6.) é um distúrbio heterogêneo caracterizado por hiperandrogenismo (acne e hirsutismo), obesidade, oligoamenorreia ou amenorreia, disfunção ovulatória e infertilidade. Os níveis de concentração sérica de LH, testosterona, insulina e prolactina estão elevados e, é facilmente detetável por ecografia (Figura 7.), na qual se presencia ovários policísticos, com mais de dez quistos, com 2 a 8 mm de diâmetro devido a uma falha da resposta ao FSH, impedindo o desenvolvimento de um folículo maduro (Bhagavath e Carson, 2012).



**Figura 6. Representação de um ovário normal e de um ovário policístico.**

Adaptado de Nurse-Midwives, (2010).

As mulheres que conseguem engravidar tendem a um maior risco de vir a sofrer um aborto no primeiro trimestre da gravidez (30 a 50% das mulheres com SOP contra 10 a 15% para mulheres sem essa patologia); diabetes mellitus gestacional; hipertensão induzida pela gravidez; pré-eclâmpsia e parto prematuro (Pasquali e Gambineri, 2006).

Segundo Kamalanathan *et al.* (2013), a SOP consiste num desequilíbrio hormonal em que se observa hiperandrogenismo, sendo os androgéneos hormonas sexuais masculinas. Estes consideram que elevadas concentrações de androgéneos antagonizam os estrogéneos, aumentando os recetores de androgéneos no endométrio, o que tem por consequência um desenvolvimento anormal do endométrio, impedindo assim a implantação do ovo. Uma vez que são os esteróides que regulam a recetividade do embrião no endométrio, por controlo do gene HOXA 10, o aumento da concentração de testosterona em portadoras de SOP vai levar a desregulação da expressão do gene HOXA 10, diminuindo assim a implantação do embrião no endométrio.

As mulheres portadoras de SOP estão na maioria associadas a casos de resistência à insulina e hiperinsulinemia e, a obesidade é uma condição habitual desta patologia. Sabe-se que a hiperinsulinemia contribui para a fisiopatologia do SOP, no entanto, o seu mecanismo ainda não foi totalmente elucidado. Uma das teorias baseia-se na apoptose do blastocisto induzida pela falha da absorção da glicose, causada por uma regulação negativa do recetor IGF-binding protein-1 (IGFBP-1). A hiperglicemia induzida pela resistência a insulina ativa a caspase que é responsável pela apoptose do blastocisto (King, 2006; Kamalanathan *et al.*, 2013).



**Figura 7. Ecografia de um ovário policístico.**

Adaptado de King, (2006)

### **3.2. Tratamento do Hipogonadismo Normagonadotrófico**

#### **3.2.1. Anti-estrogénicos - Citrato de Clomifeno**

Por volta de 1960 surgiu o citrato de clomifeno (CC), um anti-estrogénio considerado terapia de primeira escolha para a indução da ovulação (Balen, 2012). O CC é amplamente prescrito e foi submetido a uma série de estudos durante estes últimos 50anos. É relativamente seguro, eficaz, económico e de fácil administração (*per os*) (Schillings e Mcclamrock, 2007).

Este tratamento é empregue em mulheres com ausência de ovulação ou, em caso de ovulação irregular devido a uma disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisiário ou, a nível ovárico, associada com níveis basais normais de estradiol endógeno. Cerca de 80% das utilizadoras de CC, são portadoras do síndrome do ovário policístico (WHO II) (Katsikis *et al.*, 2006).

O CC é composto por uma mistura desigual de dois isómeros, os sais de citrato enclomifeno e zuclomifeno. O zuclomifeno é o componente mais potente e apresenta um maior tempo de semi-vida que o enclomifeno, sendo por isso detetável no plasma cerca de um mês após a sua administração (Katsikis *et al.*, 2006).

Este anti-estrogéneo permite induzir a libertação das gonadotrofinas pela glândula hipofisária, devido à sua ligação aos recetores estrogénicos por competição com os estrogéneos endógenos que, se encontram no hipotálamo, interferindo deste modo com o mecanismo normal de feedback, ou seja, bloqueando o feedback negativo do E<sub>2</sub> (Balen, 2012). A eficácia de CC está portanto estabelecida pela sua capacidade de aumentar a produção da hormona folículo-estimulante (FSH) e, subsequente maturação folicular e ovulação (Wilkes e Murdoch, 2012).

Habitualmente, as doses prescritas variam de 50mg a 150mg de CC por dia durante 5 dias, administradas no início da fase folicular do ciclo menstrual. Considera-se o dia de início de tratamento o segundo ou o terceiro dia do ciclo. Estima-se que apenas 44% das mulheres respondem positivamente aos 50mg e, quando não se obtém resposta a uma dose de 50mg, duplica-se a dose para 100mg. Aquelas que não responderem a uma dose

de 150mg por dia, aproximadamente 20% das mulheres, são consideradas clomifeno resistente, sendo necessário considerar outros tipos de tratamentos. (Metwally, 2010; Bhagavath e Carson, 2012). Doses acima destas raramente trazem benefícios a não ser em casos de mulheres com excesso de peso (Balén, 2012).

Vários estudos publicados em relação à taxa de ovulação e de gravidez revelam que cerca de 80% das mulheres que usam CC, a ovulação ocorre corretamente, porém apenas 20% destas conseguem engravidar (Metwally, 2010). Esta discrepância deve-se ao efeito periférico conferido pelo efeito anti-estrogênio do clomifeno, particularmente a nível do endométrio e no muco cervical, provocando o seu espessamento dificultando assim a passagem do esperma através do cérvix. A baixa taxa de concepção também se deve a hipersecreção de LH que conduz a luteinização prematura do folículo produzido (Balén, 1998). O CC tem também a desvantagem de induzir suores noturnos, gravidezes múltiplas e sintomas visuais como, visão distorcida e fotossensibilidade (Schillings e Mcclamrock, 2007).

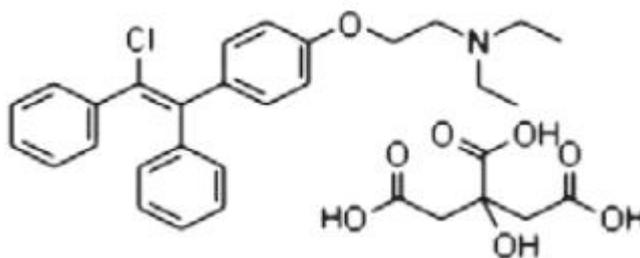


Figura 8. Estrutura química do Citrato de Clomifeno.

Adaptado de Pillon,( 2012a)

### 3.2.2. Inibidores da Aromatase - Letrozole

Os inibidores da aromatase surgiram com o intuito de corrigir os efeitos adversos provocados pelo CC, sendo de tal modo eficaz que são hoje considerados uma opção de primeira linha (Carvalho, 2011d).

O CC é o tratamento de primeira linha para a indução da ovulação, tendo uma taxa de sucesso no que diz respeito a ovulação que chega aos 75%, no entanto, a percentagem de mulheres que conseguem levar a termo uma gravidez é de apenas 10 a 20%. Estas

diferenças devem-se a depleção do recetor de estrogéneo e ao seu longo tempo de semi-vida (duas semanas), fazendo com que o estrogéneo se acumule no corpo provocando uma alteração do muco cervical assim como do desenvolvimento do endométrio, que dificultam o processo da implantação do óvulo (Begum *et al.*, 2009).

De modo a superar os efeitos adversos relacionados com o CC, um simples fármaco de administração oral, um inibidor da aromatase, como a anastrozole ou o letrozole, surgem como uma terapia mais potente, de fácil administração, baixo custo e, com poucos efeitos adversos. Estes têm por função evitar a conversão dos androgéneos em estrogéneos o que origina uma rutura do *feedback* negativo sobre o eixo hipotalâmico-hipofisiário, induzindo um aumento da secreção de LH e de FSH pela hipófise anterior o que conduz a maturação dos folículos e, proporciona um meio adequado a implantação do óvulo no endométrio (Kamath e George, 2011).

Na Tabela 2., Kamath e George (2011) reuniram três estudos que tinham por finalidade avaliar a eficácia do letrozole versus CC, no qual podemos concluir que os resultados são muito semelhantes nas duas terapias.

**Tabela 2. Comparação de Letrozole vs CC no tratamento de anovulação.**

Adaptado de Kamath e George, (2011)

Autores	Tratamento	Espessura do endométrio (mm)	Ovulação (%)	Gravidez (%)
AtayV. et al, 2006	Letrozole 2,5mg vs CC 100mg	8,4 vs 5,2	82,4 vs 63,6	21,6 vs 9,1
Bayar U. et al, 2006	Letrozole 2,5mg vs CC 100mg	8,0 vs 8,0	65,7 vs 74,7	9,1 vs 7,4
Badawy, A., 2009	Letrozole 5mg vs CC 100mg	8,1 vs 9,2	67,5 vs 70,9	15,1 vs 17,9

O letrozole tem um tempo de semi-vida curto (45h) sendo rapidamente eliminado do corpo, reduzindo assim a produção de estrogéneo sem comprometer os recetores de estrogéneos. A dose de letrozole recomendada vai depender do desenvolvimento folicular obtido no ciclo anterior. As mulheres que obtiveram um crescimento folicular entre os 14 e 16 mm são tratadas com uma dose de 2,5mg de letrozole por dia, as outras

são tratadas com 5mg de letrozole, durante cinco dias, iniciando no 3º dia do ciclo menstrual (Begum *et al.*, 2006).

Um estudo foi realizado em 147 mulheres, com idades compreendidas entre dos 18 e os 35anos de idade, sendo todas portadoras de SOP, amenorreia, oligo-amenorreia ou com sinais de hiperandrogenismo, tendo sido diagnosticada infertilidade a cerca de três anos. Foram excluídas deste estudo mulheres com história de hiperprolactinemia, endometriose, mulheres com doença pélvica inflamatória, doentes cardiovasculares ou pacientes que tomaram CC nos últimos dois meses. As 69 pacientes pertencentes ao Grupo A, realizaram o tratamento com 2,5mg letrozole, e as 78 pacientes do grupo B com 100mg de CC (Banerjee Ray *et al.*, 2012).

De acordo com o estudo realizado por Banerjee Ray *et al.* (2012), um folículo é considerado maduro quando este atinge um diâmetro de 18mm, observável por ecografia transvaginal, a maturidade do folículo pode também ser avaliada por medição dos níveis de E2, estipulando 100pg/ml como um valor indicativo de maturidade. Quando um folículo atinge 18mm é administrada uma injeção de toma única de 10000 IU de hCG a fim de promover a ovulação. No dia 21 do ciclo é determinado o nível de progesterona, que é um fator indicativo de ovulação ( $\geq 10\text{ng/ml}$ ).

A taxa de ovulação obtida nas mulheres medicadas com letrozole neste estudo foi de 86,9% (60 mulheres) e as mulheres medicadas com CC foi de 61,5% (48 mulheres). No dia 16 do ciclo menstrual o tamanho dos folículos era maior nas mulheres que foram tratadas com CC do que letrozole, entre 18-25mm para o letrozole e 17-28mm para o CC, sendo no entanto valores pouco significativos. No dia da administração de hCG, o nível de estradiol era muito superior em CC ( $817 \pm 286,70\text{pg/ml}$ ) do que no letrozole ( $444,03 \pm 85,62\text{pg/ml}$ ). O desenvolvimento do endométrio foi mais significativo no grupo de letrozole do que no grupo medicado com CC devido ao aumento da vascularização induzido pelo letrozole ( $8,72 \pm 1,41\text{mm}$  e  $8,78 \pm 1,16\text{mm}$  respetivamente). O CC tem ainda a desvantagem de provocar um espessamento irregular do endométrio em cerca de 15 a 50% das pacientes tendo efeitos desvantajosos na quantidade e qualidade do muco cervical. Por fim, 20 das mulheres do grupo A e 14 do grupo B engravidaram. Esta diferença deve-se em grande parte devido a melhor indução da ovulação e melhor espessamento do endométrio nas mulheres que são tratadas com

letrozole do que as tratadas com CC que, promove uma má circulação sanguínea durante a fase lútea (Banerjee Ray *et al.*, 2012).

Este inibidor da aromatase tem poucos efeitos adversos e permite ainda o desenvolvimento de apenas um folículo maduro, concedendo assim uma menor taxa de gravidezes múltiplas. Deste modo, considera-se que os inibidores da aromatase são uma alternativa segura e interessante em pessoas que não respondem corretamente ao CC. O letrozole é tão eficaz que o CC no que concerne a indução da ovulação, no entanto, em relação ao desenvolvimento do endométrio e a percentagem de gravidez o letrozole é superior (Begum *et al.*, 2009). Na Tabela 3. é possível observar os resultados obtidos neste estudo.

**Tabela 3. Resultados obtidos.**

Aaptado de Banerjee Ray *et al.*, ( 2012).

<b>Parâmetros</b>	<b>Letrozole</b>	<b>Citrato de Clomifeno</b>
<b>Nº de pacientes</b>	69	78
<b>Ovulação (%)</b>	86,9 (60 pacientes)	61,5 (48 pacientes)
<b>Diâmetro do folículo no dia 16 (mm)</b>	20,90±2,39	21,00±3,20
<b>Nº de folículos maduros por ciclo</b>	1,10±0,31	1,08±0,28
<b>Nível de estradiol no dia da administração de hCG (pg/ml)</b>	444,03±85,42	817±286,70
<b>Espessura do endométrio (mm)</b>	8,72±1,41	8,78±1,16
<b>Nível de progesterona no dia 21 (ng/ml)</b>	19,09±10,47	13,90±12
<b>Gravidez (%)</b>	28,9	17,9

### **3.2.3. Sensibilizadores de Insulina - Metformina**

Os sensibilizadores de insulina são principalmente utilizados em mulheres obesas ou portadoras de SOP. As mulheres com SOP são caracterizadas por serem amenorreicas, sofrerem de hiperandrogenismo e infertilidade. Apresentam também resistência a insulina e tolerância a glicose, deste modo surgem os sensibilizadores de insulina a fim de restaurar e regular a ovulação permitindo assim a fecundação (Katsiki *et al.*, 2009).

O agente sensibilizador de insulina mais utilizado é a metformina que foi inicialmente descrito por Velazquez *et al.* (1994). A dose de metformina administrada pode variar de 1500 a 2000mg por dia. Vários estudos comprovam que a utilização destes agentes em associação contribuem positivamente para a indução da ovulação em cerca de 40% das mulheres portadora de SOP (Bhagavath e Carson, 2012; Katsikis *et al.*, 2006).

O intuito desta terapia consiste em diminuir a produção de glicose pelo fígado e reduzir a hiperinsulinemia, limitando assim a disfunção ovariana e conseqüentemente aumentar a sensibilidade dos ovários ao FSH (Carvalho, 2011a).

Além dos inúmeros benefícios metabólicos produzidos pela metformina na melhoria da sensibilidade à insulina, é também usado no tratamento do hirsutismo e na diminuição da acne. O aumento da insulina tem um efeito inibitório sobre a globulina ligadora de hormonas sexuais (SHBG) o que induz ao aumento da testosterona livre, provocando com isso hiperandrogenismo. De modo a remediar isso, a metformina permite diminuir a produção de androgénios por atuação sobre as células teca do ovário ou por aumento dos níveis de SHBG (Katsiki *et al.*, 2009).

Katsiki *et al.* (2009) descrevem um estudo no qual participaram 626 mulheres com SOP, posteriormente divididas em três grupos e submetidas a receber CC com placebo, metformina com placebo e metformina com CC durante seis meses. As pacientes submetidas a metformina com placebo obtiveram uma taxa de nascimentos de 7,2%; CC mais placebo 22,5% e por último 26,8% de nascimentos em mulheres às quais foi administrado metformina com CC. De acordo com os resultados obtidos foi possível observar que o tratamento com CC é mais vantajoso em relação a percentagem de nascimentos do que o tratamento com metformina, no entanto quando se utiliza a terapia de combinação obtém-se resultados ainda mais satisfatórios do que quando usado o clomifeno em monoterapia, podendo por isso ser considerado um adjuvante da terapêutica de indução da ovulação.

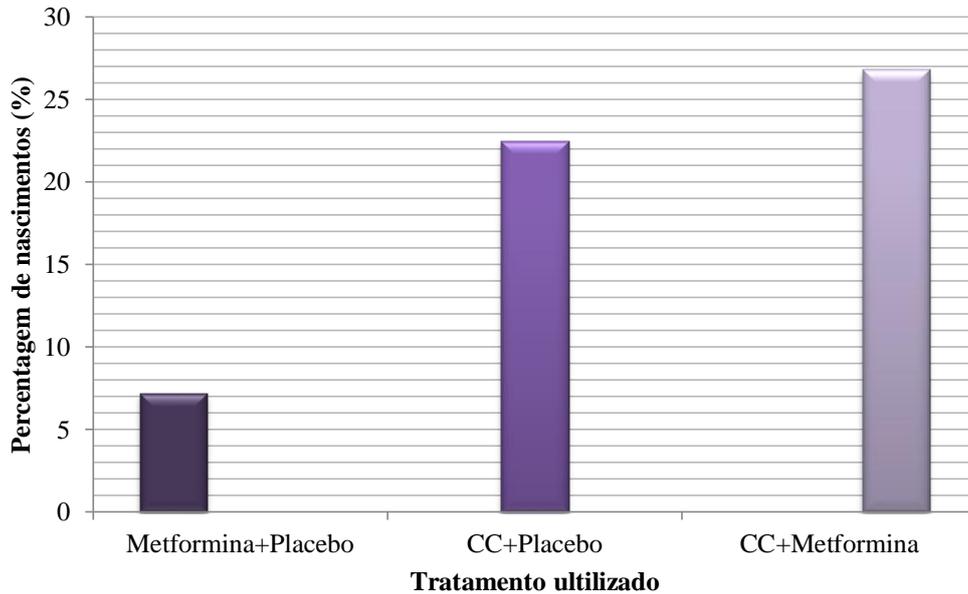


Gráfico 1 - Resultados obtidos da experiência realizada por Katsiki.

### 3.1. Indução da Liberação do Óvulo do Folículo – hCG

A hormona coriônica humana é utilizada como substituto de LH, uma vez que estes apresentam uma estrutura semelhante. A sua utilização é necessária a fim de finalizar a maturação final do folículo e, de modo provocar a ovulação em tratamentos de indução da ovulação. A hCG é produzida pela placenta humana e extraída da urina das mulheres grávidas com o intuito de estimular o corpo amarelo a produzir progesterona a fim de manter as condições adequadas do endométrio para a manutenção e crescimento do embrião (Pillon, 2012a; Bhagavath e Carson, 2012).

## 4. Complicações Relacionadas com a Indução da Ovulação

### 4.1. Síndrome da Hiperestimulação Ovariana

O síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO) é resultado de uma complicação iatrogénica da estimulação ovárica, que induz a produção exacerbada de folículos. Pode ser dividida consoante a gravidade em ligeira, moderada e severa e manifesta-se pela

formação de vários corpos amarelos no ovário e de um terceiro setor, surgindo durante a fase lútea ou no início da gravidez (Le Gouez et al., 2011).

O SHO é caracterizado por um aumento de peso por parte da mulher e anormal volume ovariano devido a formação dos corpos amarelos, o que leva a excreção excessiva de hormonas ováricas e de substâncias vasoativas (citoquinas, angiotensina...) para a corrente sanguínea. Isto conduz a um aumento da permeabilidade dos capilares. Esta retenção de fluidos pode mesmo por em risco o prognóstico vital da doente devido a uma diminuição do volume intravascular, induzindo a hipotensão, taquicardia, insuficiência renal, aumento da contagem dos leucócitos e complicações tromboembólicas severas (Chen *et al.*, 2012; Fiedler e Ezcurra, 2012).

A realização de uma ecografia em pacientes com SHO revela ovários maiores do que o normal e numerosos folículos ováricos. Além disso, nos casos mais severos de SHO é ainda possível observar fluído na cavidade abdominal (Frasure *et al.*, 2012).

Foi então diagnosticada uma ligação direta entre a SHO e a indução da ovulação por gonadotrofinas ou por CC (8% das pacientes tratadas com CC são portadoras de SHO moderado) (Le Gouez *et al.*, 2011). De modo a minimizar o risco de SHO, é necessário identificar as mulheres de risco, estipular medidas de prevenção durante o tratamento de indução ovariana ou recorrer a uma estratégia de indução de ovulação diferente (Tabela 2) (Chen *et al.*, 2012).

**Tabela 4. Estratégias para prevenir o SHO.**

Adaptado de Chen *et al.*, (2012)

<b>Identificação das mulheres de risco</b>	Mulheres jovens Baixo IMC SOP Utilizadoras de agonistas de GnRH Utilizadoras de elevadas concentrações de gonadotrofinas Níveis elevados de estrogénios Desenvolvimento de vários folículos durante o tratamento
<b>Diferentes estratégias de IO</b>	Administração de doses individuais de gonadotrofinas “ <i>low-dose step-up</i> ” Antagonistas GnRH Metformina
<b>Terapias preventivas a aplicar durante a IO</b>	Cancelar o ciclo

#### **4.2. Aumento do Risco de Cancro**

Nos últimos anos, com o aumento da incidência da infertilidade, os investigadores debruçaram-se sobre uma possível associação entre a toma de medicamentos indutores da fertilidade e a incidência de cancro nessas mulheres, como cancro dos ovários, da mama, do endométrio e da tiróide (Calderon-Margalit *et al.*, 2009).

O mecanismo envolvido neste processo é ainda pouco conhecido mas, no entanto foram desenvolvidas algumas hipóteses que permitem entender o desenvolvimento do cancro nas pacientes medicadas com indutores da ovulação. Uma dessas hipóteses baseia-se nas repetidas induções de ovulação, levando a uma desregulação das células epiteliais dos ovários. A estimulação constante dos ovários induz a multiplicação desregulada e aumentada das células. O uso de CC ou de gonadotrofinas para induzir a ovulação, são fatores implicados na etiologia do cancro. Esses medicamentos promovem o aumento de E2 e de progesterona que, são hormonas com reconhecido papel na oncogénese (Cetin *et al.*, 2008).

#### **4.3. Gravidezes Múltiplas**

Nos últimos 15 anos registou-se um aumento significativo da incidência de gravidezes múltiplas (gémeos, trigémeos). No Reino Unido, entre 1970 e 2003, estima-se que o nascimento de gémeos aumentou 50% e os trigémeos de 400% (Black e Bhattacharya, 2010).

Ser mãe em idades mais tardias é um dos fatores que contribui para essa mudança, associada à procura crescente de técnicas que contornem a problemática da infertilidade, de que são exemplos as estratégias de indução da ovulação e a fertilização *in-vitro* (FIV). Estima-se que 10 a 69% das gestações de trigémeos se devem a medicações dirigidas à indução da ovulação (Alabama, 2006).

As gravidezes múltiplas podem induzir pré-eclampsia, parto prematuro, diabetes gestacional, lombalgias permanentes, entre muitas outras complicações. Por isso, propõe-se o cancelamento de um dos folículos, quando mais de dois estão disponíveis

para serem fertilizados, ou quando o nível de E2 se encontra acima de 100pg/ml (Black e Bhattacharya, 2010; Bhagavath e Carson, 2012).

#### **4.4. Quisto Ovários Funcionais**

A presença de quistos ovários funcionais é frequentemente encontrada em doentes em tratamento com medicamentos para induzir a ovulação. Durante muitos anos os ginecologistas prescreviam contraceptivos orais combinados a fim de fazer regredir os quistos, no entanto, outros estudos consideram que estes não se resolviam com contraceptivos orais mas por vezes espontaneamente (Mackenna *et al.*, 2000).

### **5. Diagnóstico da Ovulação**

Apesar dos vários tratamentos aqui enumerados com vista a induzir a ovulação, se não se souber o momento exato deste evento a probabilidade de conceber e desenvolver uma gravidez diminui drasticamente. Deste modo, os métodos de diagnóstico da ovulação, permitem indicar o momento adequado para realizar o ato sexual, aumentando assim as hipóteses de fertilização.

Uma das técnicas mais antigas utilizadas pelos casais que desejavam conceber, é a medição da temperatura corporal basal (TCB). Diversos fatores, como as variações hormonais ao longo do ciclo são responsáveis pela alteração da TCB. Um aumento das concentrações de progesterona induz um aumento da temperatura basal, sendo este um indicador de que a ovulação já ocorreu, ou seja, no momento da ovulação a temperatura estava mais baixa. São necessários vários meses a fim de entender o funcionamento do ciclo, após o qual será possível determinar o momento exato da ovulação (Frank e White, 1996).

A consistência do muco cervical é outra técnica de diagnóstico, que também identifica qual é o momento da ovulação. A produção de estradiol por parte dos folículos em desenvolvimento no final da fase folicular, e antes da ovulação, estimula as glândulas

mucosas cervicais a produzir muco menos viscoso, facilitando assim o transporte dos espermatozoides para o útero. Deste modo, conhecer bem o seu corpo assim como as diferentes fases do seu ciclo menstrual são uma mais-valia para detetar os dias férteis do ciclo (Tanabe *et al.*, 2001).

Estes métodos tradicionais têm vindo a ser substituídos por outras técnicas mais precisas e fiáveis, como o teste de deteção de LH na urina. São testes de fácil leitura e interpretação, encontram-se hoje facilmente disponíveis no mercado e, tem a capacidade de prever a ovulação em 90% dos casos. Dão informação dos dois dias mais férteis do ciclo, ou seja, quando os valores de LH estão aumentados, o que corresponde a cerca de 24 a 36h antes da ovulação (Tiplady *et al.*, 2013). O doseamento sérico é a técnica de diagnóstico da ovulação mais fiável, no entanto apresenta o incómodo de ter que realizar recolhas sanguíneas diariamente, sendo por isso a deteção de LH na urina mais cómoda (Carvalho, 2011c).

### III. Inibição da Ovulação

Em 1960, foram introduzidos pela primeira vez no mercado os contraceptivos hormonais, de modo a fornecer aos casais a livre escolha e de modo responsável o número e a época em que desejam ter filhos. Desde aí, as propostas de contraceção oferecidas cresceram rapidamente em número, qualidade e segurança de modo a responder às necessidades específicas de cada mulher (Sitruk-Ware *et al.*, 2013).

Não existe um método ideal de contraceção uma vez que cada um apresenta alguns efeitos adversos. No entanto, de acordo com o historial clínico, condições socioeconómicas e as necessidades da paciente, é possível selecionar uma contraceção mais adequada (Araújo *et al.*, 2005).

Prevenir uma gravidez indesejada graças a utilização de um método contraceptivo, é o principal objetivo do planeamento familiar e da inibição da ovulação. O aconselhamento de uma contraceção é muito importante, a fim de evitar situações agravantes relacionadas com a realização de abortos de alto risco colocando a vida da mulher em risco (Le e Tsourounis, 2001).

Tanto nos países desenvolvidos, como nos países em desenvolvimento, apesar das inúmeras opções de contraceção disponibilizadas, sofrem ainda de uma elevada taxa de gestações não planeadas. Utilizados por cerca de 63% da população mundial, equivalente a 716 milhões de mulheres, a procura de novos métodos, mais cómodos e seguros são desenvolvidos de modo a responder a necessidade dessa população (Sitruk-Ware *et al.*, 2013).

Neste terceiro capítulo irão ser abordadas de modo simplificado as diferentes opções presentes no mercado que permitam inibir o processo da ovulação de modo seguro e eficaz. Deste modo, decidiu-se dividir este capítulo em contraceptivos estroprogestativos e contraceptivos progestativos. Serão abordadas as diferentes alternativas disponíveis em Portugal e, os respectivos mecanismos de ação (agrupados em estroprogestativos e progestativos), eficácia associada e, vantagens e desvantagens.

## 1. Contraceção Hormonal Combinada

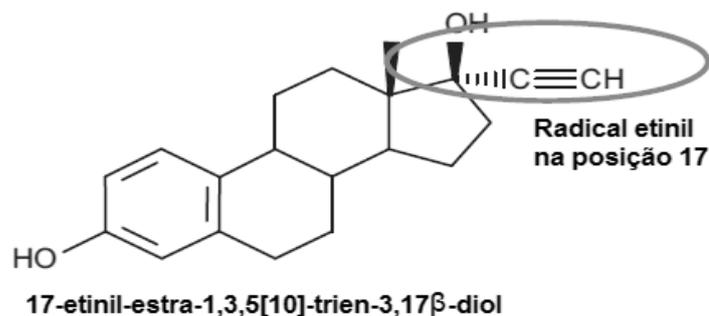
### 1.1. Contraceção Oral Estroprogestativa

A contraceção oral estroprogestativa ou contraceção oral combinada (COC) é o método de contraceção oral mais popular e mais utilizado, em parte devido a sua eficácia, facilidade de administração e benefícios para a saúde que, irão ser posteriormente analisados. Tendo como finalidade evitar uma gravidez, é imprescindível uma toma regular e correta, de modo a obter uma eficácia próxima dos 100% (Shulman, 2011).

Esta pílula anti-concepcional é formada por uma combinação de estrogéneos e progesterona. As doses destas hormonas têm vindo gradualmente a diminuir de modo a reduzir os efeitos adversos a elas associadas.

#### *Estrogéneos*

A primeira geração de COC formada continha na sua composição o mestranol como estrogéneo, o qual foi rapidamente substituído por etinilestradiol (EE) com uma dose inicial de 150µg por pílula. Após vários anos de estudo foi atribuída à componente estrogénica um risco aumentado de tromboembolismo venoso e acidentes cardiovasculares. Deste modo, ao longo dos anos foram reduzindo a dose de EE de 50 para 30 µg e por último até 15µg por comprimido (Tremollieres, 2012).



**Figura 9. Estrutura bioquímica do EE.**

Adaptado de Tremollieres, (2012).

O EE é um derivado estrogénico caracterizado pela substituição de um átomo de hidrogénio por um radical etinil na posição 17-alfa, o que lhe permite uma maior resistência a degradação intestinal e hepática. É rapidamente absorvido em apenas 2 horas pelo intestino. A presença do radical etinil interfere com a hidroxilação e na oxidação do anel aromático com o ciclo entero-hepático, aumentando o seu tempo de semi-vida a nível hepático (Sitruk-Ware e Nath, 2012).

Como os efeitos secundários da COC são fundamentalmente da responsabilidade da componente estrogénica, novas formas do estrogéneo são agora utilizadas de modo a reduzir essas desvantagens. Assim sendo, COC à base de estrogénio natural, como o 17 $\beta$  estradiol (E2), o valerato de estradiol (E2V) e o estetrol (E4) têm sido desenvolvidas de modo a responder a essas novas necessidades. O E2V encontra-se disponível em Portugal, e é a primeira pílula que contém o 17 $\beta$  estradiol na fração estrogénica e o dienogeste é a fração progestativa e, tem como nome comercial Qlaira<sup>®</sup> (Zeinalzadeh *et al.*, 2010; Varela, 2011b).

Já no passado, tinham sido realizadas tentativas de administrar E2 nas pílulas contraceptivas, porém apresentavam uma fraca biodisponibilidade oral que as tornava inativas. Com os avanços na industrial farmacêutica novas técnicas foram desenvolvidas, como a micronização e a esterificação, aumentando assim a sua biodisponibilidade permitindo a sua utilização (Fruzzetti *et al.*, 2012).

O 17 $\beta$  estradiol devido à sua rápida hidrolisação apresenta uma fraca absorção intestinal. Esta característica pode no entanto ser corrigida graças à micronização, ou pela sua administração na forma de éster, o valerato de estradiol. O E2V é metabolizado a E2 e ácido valérico, sendo assim o E2 é facilmente digerido no tubo digestivo que é posteriormente convertido em estrona e sulfato de estrona. Os efeitos terapêuticos provocados por E2V e por E2 são similares, tendo em conta que 1mg de E2V equivale a 0,76mg de E2 (Sitruk-Ware e Nath, 2012).

**Progesterona**

Os progestativos associados ao estrogéneo utilizados na COC são de origem sintética e a sua dose varia de 0,075 a 3mg, e encontram-se agrupados em três gerações:

1ª Geração de progestativos (Grupo dos estranos) – Noretisterona, Norgestrinona e Linestranol.

2ª Geração de progestativos (Grupos dos gonanos) – Norgestrel e Levonorgestrel

3ª Geração de progestativos (Grupo dos gonanos) – Desogestrel, Gestodeno e Norgestimato (Varela, 2011b).

Novas gerações de progestativos têm sido desenvolvidas com a finalidade de reduzir o efeito androgénico induzido por esse componente, como o aparecimento da acne, hirsutismo e pele oleosa, mas também em vista de aumentar o efeitos antigonadotróficos (Tabela 5.) (Característica encontrada nos de 2 e 3ª geração) (Sitruk-Ware e Nath, 2012)

Os progestativos, para além dos efeitos *progesterona-like*, apresentam efeitos estrogénicos, anti-estrogénicos, anti androgénico (reduz o efeito acneiforme e o hirsutismo), androgénico, glucocorticoide e antimineralocorticoide (conferido pela drospirenona, que são particularmente interessantes em situações de retenção hídrica e de sódico) (Varela, 2011b).

**Tabela 5. Efeitos dos respetivos progestativos.**

Adaptado de Varela,( 2011b).

<b>Tipo De Efeito</b>	<b>Progestativo</b>
<b>Estrogénico</b>	Acetato De Noretindrona
<b>Antiestrogénico</b>	Levonorgestrel
<b>Antiandrogénico</b>	Acetato De Ciproterona Acetato De Clormadinona Dienogeste
<b>Androgénico</b>	Levonorgestrel Desogestrel Gestodeno
<b>Agonista Da Progesterona</b>	Progesterona Trimegesterona
<b>Glicocorticoide</b>	Acetato De Medroxiprogesterona Acetato E Megestrol
<b>Antimineralocorticoide</b>	Drospirenona

Os COC apresentam-se normalmente sob a forma de 21 comprimidos, tomados diariamente com 7 dias de intervalo no qual surge a hemorragia. A dosagem de esteróides e progesterona pode ser igual durante os 21 dias e, estas são denominadas de pílulas monofásicas. As bifásicas ou trifásicas, variam a quantidade de hormonas de semana para semana e as pílulas necessitam de ser tomadas pela ordem correta durante 21 dias. Tanto a monofásica como as multifásicas necessitam de um período de 7 dias sem tomas antes de iniciar a embalagem seguinte. Algumas pílulas combinadas podem no entanto ser tomadas continuamente, 28 sobre 28 dias de modo a reduzir erros de toma relacionados com a paragem (Glasier, 2006).

Uma variante de pílula, por exemplo a pilula Yaz<sup>®</sup> comercializada em Portugal, apresenta na sua constituição drospirenona, ou seja, além das suas vantagens antiminerlocorticóides e anti androgénicas, é uma mais-valia para mulheres que sofram de síndrome pré-menstrual associado a depressão e irritabilidade, devido à sua formulação, 24/4, da qual 24 comprimidos são ativos e 4 são placebos, o que diminui a probabilidade de erros de toma (Varela, 2011b).

**Tabela 6. Compostos com estrogéneo e progestativos comercializados em Portugal.**

Adaptado de Pillon,( 2012b)

Composto	Nome comercial	Posologia
<b>Administração Oral</b>		
Gestodeno 0.075mg+EE 20 µg	Minigeste <sup>®</sup> Estinette <sup>®</sup>	21/28
Gestodeno 0.075mg+EE 30 µg	Gynera <sup>®</sup> Minulet <sup>®</sup> Effipien <sup>®</sup>	21/28
Gestodeno 0.06mg+EE 15 µg	Microgeste <sup>®</sup> Minesse <sup>®</sup>	21/28
Desogestrel 0,025mg+EE 40µg	Gracial <sup>®</sup>	21/28
Desogestrel 0,15mg+EE 30µg	Marvelon <sup>®</sup>	21/28
Desogestrel 0,15mg+EE20µg	Mercilon <sup>®</sup> Novynete <sup>®</sup>	21/28
Dienogeste 2mg+EE30µg	Valette <sup>®</sup>	21/28
Dienogeste 2-3mg + E2V 1-3mg	Qlaira <sup>®</sup>	26/28
Acetato de ciproterona 2mg+EE 35µg	Diane <sup>®</sup>	21/28
Drospirenona 3mg+ EE 30µg	yasmin <sup>®</sup>	21/28
Drospirenona 3mg+ EE 20µg	Yasminelle <sup>®</sup>	21/28
Drospirenona 3mg+ EE 20µg	Yaz <sup>®</sup>	24/28
Clomadinona 2mg + EE 30µg	Libeli <sup>®</sup> Belara <sup>®</sup>	21/28
Levonorgestrel 0,1mg+EE 20µg	Mirsnovs <sup>®</sup>	21/28
Levonorgestrel 0,15 mg+ EE 30µg	Microgynon <sup>®</sup>	21/28
<b>Administração Transdérmica</b>		
Norelgestromina 0,15mg + EE 20µg	Evra <sup>®</sup>	Semanal
<b>Administração Vaginal</b>		
Etonorgestrel 0,120mg+EE 15µg	NuvaRing <sup>®</sup>	Mensal

***Mecanismo de ação dos COC***

A COC atua principalmente por inibição da ovulação por ação antigonadotrófica. Os estrogéneos suprimem a secreção de FSH, impedindo assim o desenvolvimento dos folículos ovários pela hipófise e, os progestativos inibem a secreção de LH. Os

progestativos atuam também ao nível das características do muco cervical tornando-o mais viscoso, impedindo o transporte dos espermatozoides até ao útero. Estes também interferem ao nível das paredes do útero, tornando-o inadaptado à implantação do óvulo, o que permite também reduzir o volume de perdas hemáticas (Glasier, 2006).

### *Vantagens e Desvantagens*

Uma das funções dos clínicos é avaliar os riscos e os benefícios no contexto particular da doente a fim de lhe aconselhar a pílula mais indicada. Além da sua função principal de evitar uma possível gravidez, a COC apresenta diversos benefícios como reduzir a acne, atenuar a síndrome pré-menstrual e o hirsutismo, mas também diminuir a probabilidade de cancro do ovário e do endométrio em cerca de 40% (Bitzer e Simon, 2011).

No entanto, apesar dos seus benefícios, a COC está associada ao aumento do risco de episódio tromboembólicos venosos e ao risco aumentado de acidentes cardiovasculares em mulheres fumadoras, obesas, hipertensas ou diabéticas, sendo por isso contraindicado nesta classe de mulheres, sendo esta característica atribuída à ação dos estrogénios (Varela, 2011b; Shulman, 2011).

De modo a obter uma eficácia máxima dos contraceptivos hormonais combinados, assim como dos contraceptivos progestativos, abordados na segunda parte do presente trabalho, deve ter-se em atenção possíveis interações medicamentosas. As interações medicamentosas podem reduzir a eficácia dos contraceptivos por indução das enzimas hepáticas que promovem uma eliminação aumentada das hormonas, diminuindo a sua biodisponibilidade (Guillebaud, 2012a).

Alguns desses fármacos que interagem com a biodisponibilidade dos contraceptivos são:

- Rifampicina
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoina e fenobarbital
- Anti-retrovirais: lopinavir, nelfinavir, nevirapina e ritonavir (Varela, 2011c).

## 1.2. Contraceção Transdérmica Estroprogestativa – Adesivo

A contraceção transdérmica comercialmente disponível em Portugal apresenta-se sob forma de um adesivo e tem como nome comercial Evra<sup>®</sup>, mede 20cm<sup>2</sup> de área e é aplicado preferencialmente nos membros superiores, dorso ou abdómen. O seu mecanismo de ação é o mesmo que o da COC. Liberta diariamente 150µg de norelgestromina e 20µg de EE. O adesivo é aplicado semanalmente durante três semanas, com uma semana de intervalo na quarta semana. Quando se inicia esta contraceção deve de ser aplicado no primeiro dia do ciclo (Glasier, 2006).

A eficácia deste contracetivo transdérmico é muito semelhante a da contraceção oral, no entanto certos estudos demonstram uma diminuição da eficácia em mulheres com peso superior a 90 kg. Como se pode observar na Tabela 7., 5 das 15 gravidezes surgiram em mulheres com mais de 90kg (Burkman, 2007; Zieman *et al.*, 2002).

**Tabela 7. Distribuição das gravidezes de acordo com o peso corporal.**

Adaptado de Zieman *et al.*, (2002).

	<b>Intervalo de peso</b>	<b>Nº de gravidezes</b>
<b>1</b>	<52	1
<b>2</b>	52-55	2
<b>3</b>	55-<58	0
<b>4</b>	58-<60	0
<b>5</b>	60-<63	2
<b>6</b>	63-<66	0
<b>7</b>	66-<69	1
<b>8</b>	69-<74	0
<b>9</b>	74-<80	2
<b>10</b>	≥80	7
<b>Subconjunto 10a</b>	80-84	1
<b>Subconjunto 10b</b>	85-89	1
<b>Subconjunto 10c</b>	≥90	5

### *Vantagens e Desvantagens*

A contraceção transdérmica contribui para uma libertação contínua do fármaco através da pele, mantendo os níveis plasmáticos constantes. A perda de biodisponibilidade por causa do efeito de primeira passagem é devido à degradação enzimática observado nos

COC, situação essa que não se observa nos dispositivos transdérmicos, permitindo assim utilizar uma menor dose fármacos para atingir o mesmo efeito terapêutico. É um método cómodo para pessoas que têm dificuldade em deglutir e, permite a paragem imediata da ação removendo o adesivo, sendo também uma excelente opção para mulheres polimedicadas (Burkman, 2007).

Tem uma margem de segurança superior à COC, ou seja a taxa de ovulação após três dias de esquecimento é de apenas 2%, enquanto que a COC é de 20% (Varela, 2011c).

Em contrapartida nem todas as substâncias podem ser administradas por via transdérmica. Apenas moléculas de baixo peso molecular e com um balanço hidrolipídico adequado permitem ceder efetivamente os fármacos através da pele. São observadas também algumas reações alérgicas no local de aplicação e, são contraindicadas à mesma categoria de mulheres referidas na COC (Burkman, 2007).

### **1.3. Contraceção Vaginal Estroprogestativa – Anel Vaginal**

O anel vaginal disponível em Portugal é o Nuvaring<sup>®</sup>, tendo a investigadora decidido apenas se focalizar nele. É um contraceptivo estroprogestativo de administração vaginal constituído por um anel formado por um co-polímero etinil – vinil – acetato, flexível e transparente, com um diâmetro de 54mm de diâmetro e 4mm de espessura, o que facilita a sua aplicação, sendo inserido pela própria mulher na cavidade vaginal (Roumen, 2008).

O NuvaRing<sup>®</sup> tem na sua composição 2,7mg de EE e 11,7mg de etonogestrel (ENG), que é um metabolito do progestativo desogestrel. Diariamente são libertados 15µg de EE e 120µg de DNG, sendo estes absorvidos pelo epitélio vaginal. O anel vaginal é colocado no primeiro dia do ciclo, durante três semanas consecutivas, com o intervalo de uma semana e, o seu mecanismo de ação é o mesmo que o da COC, sendo neste caso realizada por via vaginal. (Shimoni e Westhoff, 2008).

### ***Eficácia***

Num estudo publicado em 2005 no qual eram avaliados os níveis de EE, 24 mulheres divididas em três grupos de oito, usavam contraceção vaginal, transdérmica e oral. No grupo de mulheres medicadas com a contraceção vaginal encontraram-se 37,1pg/ml de EE, no grupo da contraceção transdérmica 105pg/ml e, no grupo utilizador de contraceção oral era de 168 pg/ml. Ou seja, as utilizadoras de anel vaginal tiveram uma concentração de EE 3,4 vezes inferior as utilizadora de contraceção oral, reduzindo assim o risco de eventos tromboembólicos, apesar de essa característica não ter sido ainda totalmente confirmada (Shimoni e Westhoff, 2008).

### ***Vantagens e Desvantagens***

A maior vantagem deste tipo de contraceção, deve-se ao seu local de ação, uma vez que evita a absorção gastrointestinal e o efeito de primeira passagem a nível hepático. A sua taxa de inibição da ovulação, avaliada pelo diâmetro do folículo, é o método pelo qual se avalia a eficácia do fármaco, obtendo-se valores muito semelhante ao obtido com COC. É um método confortável e com uma percentagem de gravidez menor que 1%. Esta efetividade deve-se também a facilidade da posologia, reduzindo para uma vez por mês a aplicação do dispositivo, minorando assim problemas de esquecimento. Não é necessário retirar no momento da relação sexual, no entanto, se o casal assim o desejar poderá retirado-lo no período máximo de 3horas sem ocorrer qualquer perda de ação (Brache *et al.*, 2013).

Os efeitos secundários associados ao uso de Nuvaring<sup>®</sup> são muito semelhantes aos do COC, observando-se no entanto menos casos de náuseas e sensibilidade mamária. Os efeitos mais comuns são dores de cabeça, vaginites, leucorreia, desconforto durante a relação sexual e, expulsão do anel (o que acontece em apenas 4,4% dos casos) (Roumen, 2008).

## 2. Contraceção progestativa

A contraceção progestativa (CP) é considerada uma opção de segunda linha, uma vez que apenas se optaria por esta categoria caso se observa-se alguma contra-indicação da contraceção estroprogestativa, geralmente associada aos efeitos adversos cardíacos e ao nível venosos dos estrogéneos ou em período de amamentação. A CP apresenta-se sob várias formas, como sejam implantes ou em dispositivos intrauterinos, que conferem uma proteção prolongada, mas também sob a forma de “mini-pílula” ou microprogestativa. Em casos mais particulares pode ser administrado por via injetável ou macroprogestativos, não sendo este último utilizados com finalidade contracetiva, mas sim em situações de hiperestrogenismo (metrorragias disfuncionais) (Varela, 2011a).

### *Mecanismo de ação da CP*

Os CP previnem uma gravidez de acordo com mecanismo de ação característico do progestativo utilizado. Os progestativos atuam a dois níveis: periférico e central. A nível central vão suprimir a ovulação. A nível periférico vão interferir com a consistência do muco cervical aumentando sua viscosidade, e ao nível da estrutura do endométrio, exercem uma ação antiestrogénica. Como os estrogéneos são responsáveis pelas alterações ocorridas no endométrio e sua ação vai estar inibida, indo o endométrio atrofiar devido à diminuição de número de glândulas mucosas cervicais, redução da vascularização e alteração dos marcadores de implantação impedindo a nidadação. Os progestativos vão também alterar a motilidade dos cílios das trompas de Falópio de modo a dificultar a passagem do óvulo do ovário para o útero (Porter e Rees, 2002; Smith e Critchley, 2005).

**Tabela 8. Contraceção progestativa disponível em Portugal.**

Adaptado de Varela, (2011a)

<b>Tipo</b>	<b>Progestativo</b>	<b>Nome Comercial</b>	<b>Dose (mg)</b>
Microprogestativo	Desogestrel	Cerazette <sup>®</sup>	0,075
Macroprogestativo	Noretisterona	Primolut Nor <sup>®</sup>	10
Injetável	Medroxiprogesterona	Depo Provera <sup>®</sup>	150
Implante	Etonorgestrel	Implanon <sup>®</sup>	68
Sistema intrauterino (SIU)	Levonorgestrel	Mirena <sup>®</sup>	52

## 2.1. Implante subcutâneo – Implanon®

O Implanon® é um pequeno dispositivo formado por uma haste não biodegradável de etinil vinil acetato, com 4cm de comprimento e 2mm de diâmetro. É composto por 68mg de etonogestrel (ENG), que é um metabolito do desogestrel, com ação contraceptiva garantida durante três anos (Funk *et al.*, 2005).

Durante as primeiras semanas a haste liberta 60 a 70µg de ENG por dia, decrescendo para 40 a 45µg por dia. Esta dose vai continuamente reduzindo até ao final dos três anos, sem ultrapassar o limite mínimo de 30µg, uma vez que está comprovado que para uma inibição da ovulação eficaz são necessárias pelo menos 25µg de ENG (Fischer, 2008).

### *Eficácia*

A percentagem de gravidezes atribuídas durante o tratamento com Implanon® é muito semelhante ao obtido com contraceptivos orais, ou seja, uma gravidez em cem mulheres. Pensa-se que as poucas gestações documentadas tenham sido concebidas pouco antes da aplicação da haste, ou pouco tempo depois da sua remoção. Este é também um indicativo de um retorno rápido da fertilidade pouco tempo após a remoção do Implanon® (Fischer, 2008).

A fim de aumentar as probabilidades de sucesso da contraceção é importante recordar a última menstruação antes da aplicação do Implanon®. Quando é implantado nos primeiros cinco dias do ciclo, considera-se que a eficácia é imediata, caso seja introduzida depois dos cinco primeiros dias do ciclo, a eficácia reduz ligeiramente, logo deverá ser necessário recorrer a medidas adicionais a fim de evitar a uma gravidez indesejada (Fischer, 2008).

A eficácia deve também ser assegurada pela boa implantação do dispositivo, sendo para isso essencial recorrer a clínicos experientes e devidamente formados para garantir a sua correta aplicação. Apesar do Implanon® estar bem colocado, situações de migração ou

expulsão do implante são possíveis, reduzindo assim a taxa de sucesso do processo, no entanto, esses casos são raros (1:1000). As gravidezes indesejadas podem também ocorrer devido a interações medicamentosas. A toma de medicamentos que induzem as enzimas hepáticas promove a redução dos níveis de ENG uma vez que este é também metabolizado no fígado, reduzindo assim a sua atividade (Guillebaud, 2012b).

### ***Modo de aplicação e remoção***

A aplicação do Implanon<sup>®</sup> é bastante simples, sendo no entanto indispensável recorrer a profissionais especializados para a sua aplicação. O implante é introduzido sob anestesia local, subcutaneamente, no braço superior a cerca de 6-8cm do cotovelo no sulco entre o bíceps e o tríceps graças a um dispositivo descartável apropriado, sob técnica asséptica. Depois dos três anos de utilização o Implanon<sup>®</sup> é removido também com anestesia local. Em seguida efetua-se uma pequena incisão com 2 a 3 mm, e a haste é empurrada suavemente em direção a incisão e retirado com ajuda de fórceps (Funk *et al.*, 2005).

### ***Vantagens e desvantagens***

O Implanon<sup>®</sup> é um método seguro, eficaz e que permite uma contraceção de longa duração, fato vantajoso para as mulheres que não conseguiam cumprir os outros métodos de toma diária uma vez que este é de longa duração. Permitem uma rápida reversibilidade da fertilidade e, os riscos tromboembólicos são muitos reduzidos, devido a ausência dos estrogéneos (Le e Tsurounis, 2001). Pode ser utilizado por mães a amamentar sem que isso provoque algum efeito adverso ao lactante (Sitruk-Ware *et al.*, 2013).

O maior inconveniente relacionado com o uso de implante subcutâneo está associado com a irregularidade das menstruações, frequentes nos primeiros meses do tratamento, que podem consistir em menstruações prolongadas, episódios de leve sangramento intermenstrual, oligomenorreia ou amenorreia. Apesar desse efeito colateral, o número total de dias por ano com sangramento é similar ao obtido com a toma de outro contraceptivo oral. A incapacidade de prever os dias com sangramento faz deste um dos primeiros fatores pelo qual as mulheres decidem abandonar o método (Fischer, 2008).

Além das menstruações irregulares, o Implanon<sup>®</sup> promove um aumento de cerca de 1kg por ano do peso da paciente, acne (em 12% dos casos); mastodinia e diminuição da libido (Le e Tsourounis, 2001) .

## **2.2. Sistema intrauterino – Mirena<sup>®</sup>**

Os sistemas intrauterinos (SIU) são um dos métodos contraceptivos preferidos das mulheres devido a segurança, comodidade e por proporcionar uma contraceção duradoura. O Mirena<sup>®</sup> é um dos sistemas SIU disponíveis, constituído por um dispositivo intrauterino (DIU) com reservatório contendo 52 mg de levonorgestrel (LNG) que vai libertado durante o dia numa dose de 20µg através do polímero do DIU conferindo uma eficaz contraceção durante 5anos. O mecanismo de ação é o mesmo que o referido na contraceção progestativa, ou seja, actua inibindo parcialmente a ovulação devido a ausência de estrogéneos, não sendo no entanto este o seu principal modo de ação. Actua principalmente ao nível das características do muco cervical e endométrio. A alteração do endométrio induzida pelo LNG permite bloquear a ação dos estrogéneos no endométrio reduzindo a sua espessura, o que conseqüentemente permite diminuir a perda de sangue mensal e as dores associadas, fazendo deste método uma boa solução para tratar menorragias (Bhatta e Faraj, 2011; Kailasam e Cahill, 2008).

### ***Eficácia***

O Mirena<sup>®</sup> é considerado um método contraceptivo relativamente eficaz, sendo a percentagem de gravidez obtida de apenas 2% durante os 5 anos de tratamento. Este SIU é também uma opção que pode ser utilizada em segurança após o parto (Peng *et al.*, 2010).

### ***Vantagens e desvantagens***

O SIU é um método contraceptivo benéfico para mulheres que desejam resolver algumas disfunções ginecológicas como menorragia, dismenorreia, dores associadas aos focos de endometrioses, anemia e, é também uma alternativa à histerectomia em mulheres com

desordens da menstruação e intolerância aos estrogéneos. Cerca de 90% das mulheres que sofriam de menorragias observaram uma diminuição do fluxo sanguíneo menstrual significativa. A sua utilização em mães em fase de amamentação apresenta uma elevada eficácia de contraceção assim como não induz qualquer tipo de efeito adverso no desenvolvimento e crescimento da criança. É igualmente segura em mulheres que nunca tiveram filhos antes, sem risco de ocorrer perfuração do uterina (Beatty e Blumenthal, 2009).

Os efeitos secundários do SIU são mais frequentes após os primeiros meses da aplicação e diminuem com o tempo. Os efeitos secundários mais comuns estão relacionados com as alterações menstruais como dismenorreia, tensão mamária, aumento do peso e acne. A desregulação menstrual é a principal causa de abandono da contraceção. Cerca de 60% das mulheres abandonam o Mirena<sup>®</sup> antes de terminarem os 5anos. O risco de perfuração uterina em mulheres é de apenas 2,6 em 1000 aplicações. Apesar de ser aconselhado nas mulheres pós parto, é preferível que o SIU seja apenas aplicado 8semanas após o parto (Kailasam e Cahill, 2008).

### **2.3. Progestativo Injetável – Depo Provera<sup>®</sup>**

O Depo Provera<sup>®</sup> é o contracetivo injetável mais utilizado, em parte devido a sua elevada eficácia, reversibilidade do processo e por não ser exigir uma toma diária. A sua formulação é composta por 150mg de acetato de medroxyprogesterona suspenso numa solução aquosa. É administrado por via intramuscular junto do glúteo, entre o primeiro e terceiro dia do ciclo a cada três meses (Gbolade, 2002).

A contraceção injetável atua como todos os outros contracetivos à base de progestagéneos, a nível da inibição da ovulação por inibição da secreção de gonadotrofinas pela hipófise, mas também ao nível do muco cervical e endométrio. Devido à supressão de estrogéneos o endométrio atrofia, reduzindo a atividade glandular o que provoca amenorreia a 45% das mulheres após 12 meses de utilização (Gbolade, 2002).

### ***Vantagens e Desvantagens***

A contraceção injetável é recomendada a mulheres que desejam uma contraceção eficaz e em que os contraceptivos a base de estrogéneos esta desaconselhada devida aos fatores de risco a eles associados, como situações de tromboembolismo. As mulheres que não são favoráveis a contraceptivos que necessitem de toma diária, esta é uma boa opção, uma vez que só tem que renovar a aplicação de 12 em 12 semanas, sendo esta uma escolha de eleição por parte das adolescentes (Guillebaud, 2012c).

A desvantagem mais relevante da toma desta medicação deve-se a diminuição dos níveis de estrogéneos induzida pela supressão ovariana que promovem a diminuição da massa óssea após uma longa utilização. Assim sendo está contra-indicada a sua toma por períodos maiores do que dois anos. Vários estudos procuram relacionar o uso a longo prazo de Depo Provera<sup>®</sup> com a perda de densidade óssea, de que é exemplo um estudo realizado na Nova Zelândia onde descreveram que mulheres que iniciaram a toma de Depo Provera<sup>®</sup> depois dos 20anos de idade durante um período de 15anos, tinham uma densidade óssea menor do que o controlo que participou no mesmo estudo. No entanto, após interrupção do tratamento, a densidade óssea apresentou uma recuperação significativa (Gbolade, 2002). Além da perda de densidade óssea também se registou um aumento de peso em 70% dos casos de cerca de 2kg, depressão, cefaleias e diminuição da libido. As alterações do período menstrual, apesar de serem um inconveniente para grande parte das mulheres, como a amenorreia que ocorre em 45% das mulheres utilizadoras de Depo Provera<sup>®</sup> é até uma vantagem, uma vez que consideram a menstruação inconveniente e incómoda (Robinson, 2005).

#### **2.4. Microprogestativo Oral – “Mini-pílula”**

Um microprogestativo é um contraceptivo que contém uma dose de progestativo muito baixa em relação aos outros contraceptivos disponíveis no mercado. Um exemplo de microprogestativo encontrado no mercado é o desogestrel, que surge com o nome comercial de Cerazette<sup>®</sup>. Cada comprimido apresenta uma dosagem diária de 75µg de desosgetrel, com poucas propriedades androgénicas. A toma é iniciada no 1º ou 5º dia do ciclo menstrual, caso inicie depois do 5ºdia do ciclo é recomendável recorrer ao uso

de outro tipo de contraceção de segurança, e deve de ser tomado um comprimido por dia sem interrupção. Devido a sua baixa dosagem a toma da pílula tem que ser realizada com o máximo de rigor (Korver *et al.*, 2005).

O desogestrel é metabolizado a etonorgetrel que tem uma elevada afinidade para os recetores de progesterona e baixa afinidade para os recetores de androgéneos, o que permite reduzir os efeitos secundários relacionados com os progestativos e aumentar a inibição da ovulação (Faculty of Family e Reproductive Health Care, 2003).

### ***Eficácia***

Após parar a toma de Cerazette<sup>®</sup> o retorno da ovulação surge cerca de 17 dias após a toma do último comprimido. Isso sugere que a manutenção do efeito inibitório deste microprogestativo prolonga-se por cerca de 36h, logo, se a toma do comprimido ocorrer mais tarde do que o habitual a sua eficácia não é muito alterado. Isso faz da Cerazette<sup>®</sup> uma excelente alternativa a COC, tendo capacidade de inibir a ovulação em 97% dos ciclos (Korver *et al.*, 2005).

### ***Vantagens e desvantagens***

A atividade e efetividade da Cerazette<sup>®</sup> aquando da toma de Rifampicina, carbamazepina ou de outro indutor enzimático fica comprometida, pelo qual é necessário recorrer a outro método contracetivo de segurança. É desaconselhada a sua utilização em antecedentes de trombose e embolismo pulmonar, cancro da mama e patologias associadas ao fígado. É uma alternativa segura para mães a amamentar, uma vez que é isenta de estrógeneos que têm a capacidade de reduzir a qualidade do leite (Benagiano e Primiero, 2003). Em fumadoras com mais de 35anos ou mulheres que sofram de hipertensão, a Cerazette<sup>®</sup> provoca uma alteração do padrão menstrual com o *spotting*, a amenorreia, a acne, as dores de cabeça. O aumento de peso e mastodinia (Faculty of Family e Reproductive Health Care, 2003).

### 3. Contraceção de Emergência

A contraceção de emergência (CE) é definida como o uso de um método contraceptivo após uma relação sexual desprotegida a fim de prevenir uma gravidez indesejada. Apesar do vasto leque de ofertas no que diz respeito a contraceção, estimam-se as gravidezes não planeadas em 45,5 milhões no mundo, que muitas vezes terminam em abortos. A procura deste método surge devido a falta do uso de métodos contraceptivos ou falha do método habitual como rutura do preservativo e esquecimento da pílula (Gemzell-Danielsson, 2010).

A contraceção de emergência deve de ser tomada 72 horas após a relação sexual desprotegida, podendo no entanto ser estendida até 120 horas. A eficácia será tanto maior quando mais cedo for usada a CE. A probabilidade de ocorrer fertilização ocorre num período limitado durante a ciclo menstrual. A fase fértil de alto risco ocorre normalmente cinco dias antes da ovulação. A fertilização deverá ocorrer 12 a 24 horas da ovulação de modo a aumentar a probabilidade de engravidar, depois deste período o óócito entra em degeneração (Gemzell-Danielsson *et al.*, 2013).

#### ***Eficácia***

A contraceção de emergência disponível que permite inibir a ovulação é a contraceção hormonal, em comprimidos ou em dispositivos intrauterinos. Os CE em comprimidos são mais convenientes, com maior ênfase para o Levonorgestrel (LNG), estando disponíveis em Portugal o Norlevo<sup>®</sup> e Postinor<sup>®</sup>. Apresentam-se sob a forma um comprimido de 1,5mg (Norlevo<sup>®</sup> e Postinor<sup>®</sup>) ou em dois comprimidos com 0,75mg de LNG cada (Norlevo<sup>®</sup>). Estima-se que consegue reduzir em 57-93% a probabilidade de engravidar naquele ciclo (Gemzell-Danielsson, 2010).

#### ***Mecanismo de ação***

O mecanismo de ação do Norlevo<sup>®</sup> ainda não foi completamente elucidado. Testes *in vitro* indicam que o LNG não promove qualquer efeito sobre a função do esperma. A

CE afeta o desenvolvimento folicular antes de ter sido selecionado um folículo dominante e antes do aumento de LH ter iniciado, a fim de inibir o surgimento do pico de LH. Quando se administra o CE depois do pico de LH ter surgido, este já não vai atuar na inibição da ovulação, devendo então atuar por outro mecanismo de acção. A alteração que o endométrio sofre por acção do LNG faz parte desses mecanismos de acção pelo qual a CE actua. A receptividade do endométrio à implantação depende de vários fatores, relacionados com a sua histologia. Num ciclo normal o útero aumenta a sua vascularidade, glândulas endométrias e aumento da espessura do endométrio, mas pensa-se que o CE torna o meio impróprio a nidacção (Guida *et al.*, 2011).

### ***Vantagens e desvantagens***

Após a toma são frequentes náuseas, dores abdominais, fadiga, tensão mamária, vômito (se ocorrer 3 horas após a toma, devesse tomar outro comprimido), hemorragias e atraso na menstruação. É desaconselhada a administração repetida durante o mesmo ciclo devido a uma possível sobrecarga indesejável com possíveis alterações no ciclo menstrual (Young *et al.*, 2013).

#### **IV. Conclusão**

A regulação farmacológica da ovulação é um tema que aborda assuntos de maior interesse da vida de uma mulher, uma vez que o processo da ovulação é uma das bases fisiológicas fundamentais para a existência de um novo ser humano, é um sinal de vida. Nesse sentido a ciência e a investigação tem vindo a desenvolver um crescimento espantoso ao longo dos últimos anos a fim de responder às necessidades crescentes das mulheres no que diz respeito a indução e a inibição da ovulação.

Nos últimos anos a procura de soluções que respondam as questões de fertilidade tem aumentado exponencialmente. O estilo de vida das mulheres do século XXI não é o mesmo das mulheres do século passado, sendo hoje em dia muito mais ativas na sociedade, dedicadas a sua carreira profissional, o que faz com que decidam engravidar cada vez mais tarde. Essa decisão acarreta duas situações distintas. Por um lado, a escolha de engravidar cada vez mais tarde leva a mulher a procurar métodos contraceptivos eficazes e seguros, por outro lado, essa espera pode ser uma das causas que leva ao aumento da infertilidade. Contudo não são apenas as mulheres mais velhas que tem dificuldades em engravidar. Mulheres jovens são afectadas por problemas de anovulação, estando classificadas em três categorias de acordo com a WHO, estando cada categoria associada a um tipo de tratamento.

A fim de aplicar a terapia mais adequada à doente que deseja recorrer a indução da ovulação, é imprescindível determinar a causa associada a anovulação. A Organização Mundial da Saúde simplificou em três categorias as causas da anovulação, às quais se estipularam terapias padrão a utilizar para cada situação em específico.

Desse modo, após avaliar correctamente a doente, recorrendo ao doseamento dos níveis séricos hormonais, ultrassonografias e outras baterias de testes, a partir dos quais se torna possível fazer um diagnóstico preciso, é possível determinar a terapia mais adequada à situação em estudo.

As pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico apresentam lesões que afetam o hipotálamo, hipófise, assim como a produção de gonadotrofinas. Para estas mulheres

recorre-se a terapias a base de gonadotrofinas e GnRH, obtendo-se resultados muito satisfatórios em relação a percentagem de gravidezes obtidas. Por outro lado, as mulheres classificadas hipogonadismo normagonadotrófico, que é uma das principais causas de anovulação, apresenta uma causa ovariana, recorrendo-se neste caso ao CC que é o tratamento mais eficaz ou, ao Letrozole como terapia de primeira linha. Em terapia combinada a metformina é uma escolha interessante. Como estes tratamentos não são isentos de efeitos adversos, é necessário um seguimento muito exigente da paciente ao longo de todo o tratamento.

Nesse sentido as indústrias farmacêuticas trabalham em novos indutores da ovulação, como em novas preparações de GnRH, FSH e LH com perfis farmacocinéticos, farmacodinâmicos mais seguros. No intuito de obter terapias mais eficientes e evitar um contato muito prolongado com as técnicas de tratamento e com os clínicos que são muito difíceis para a mulher, as técnicas da indução da ovulação tem sido profundamente estudadas de modo a responder a esta questão. São procuradas novas alternativas mais seguras, com menos efeitos adversos e com respostas adequadas a cada individuo em particular (Huirne *et al.*, 2004).

Os avanços obtidos em matéria de contraceção permitiram hoje uma inibição da ovulação eficaz. Além da questão da contraceção, os contracetivos evoluíram de tal modo que permitem hoje responder a situações importante para a mulher como remediar problemas como a acne, o hirsutismo e regular o ciclo menstrual. Algumas das propostas disponíveis no mercado em termos de contraceção apresentam ainda na sua composição novas moléculas capazes de tratar problemas de retenção hídrica e atenuar o síndrome pré-menstrual, conferida pela pílula Yaz<sup>®</sup> que apresenta na sua composição uma nova molécula, a drospirenone.

Diversas formulações foram então desenvolvidas, assim como vários tipos de dispositivos com diferentes vias de administrações e posologias, com o intuito de facilitar a sua administração e reduzir erros associados a sua toma. A questão da contraceção é muito desenvolvida a pensar nas adolescentes, uma vez que esta faixa etária é conhecida pelas falhas na toma da contraceção. Com o intuito de mudar isso, foram estudadas formas farmacêuticas como o anel vaginal, o implante e o adesivo de

modo a solucionar essa questão, uma vez que apresentam uma forma farmacêutica que permite uma aplicação duradoura do contraceptivo evitando assim esquecimentos e com isso gravidezes indesejadas.

Os estudos de novas moléculas, como novos esteroides semelhantes aos esteroides naturais são desenvolvidos de modo a reduzir os efeitos negativos a eles associados mas, por outro lado, que mantenham sua eficácia em relação a contraceção. Além da prevenção de uma gravidez indesejada, estão em estudo projetos de contraceptivos que somem às suas capacidades inibitórias da ovulação, outras propriedades farmacológicas e preventivas, sendo maioritariamente estudadas substâncias que previnem o vírus da SIDA (Sitruk-Ware *et al.*, 2013).

## V. Bibliografia

- Abetew, D. F., *et al.* (2011). Age at menarche, menstrual characteristics, and risk of preeclampsia. *ISRN Obstet Gynecol*, 2011, pp. 472083.
- Alabama, B. (2006). Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *Fertil Steril*, 86, pp. S106-110.
- Anderson, F. D. e Hait, H. (2003). A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*, 68, pp. 89-96.
- Anderson, J. R. e Genadry, R. (2007). Anatomy and embryology. *In: Berek, J. S. (ed.) Gynecology*. 14<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 108.
- Araújo, F. F., Baracat, E. C. e Lima, G. R. (2005). Planejamento familiar. *In: Baracat, E. C. e Lima, G. R. (eds.) Ginecologia*. São Paulo, Editora Manole, pp. 315-316.
- Baird, D. T. (1997). Amenorrhoea. *Lancet*, 350, pp. 275-279.
- Balen, A. (1998). Endocrine methods of ovulation induction. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 12, pp. 521-539.
- Balen, A. H. (2012). Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, pp.
- Banerjee Ray, P., Ray, A. e Chakraborti, P. S. (2012). Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 285, pp. 873-877.
- Baracat, E. e De Lima, G. R. (2005). *Guia de medicina ambulatório e hospitalar de Ginecologia*, Tamboré.

- Beatty, M. N. e Blumenthal, P. D. (2009). The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag*, 5, pp. 561-574.
- Beckmann, C. R. B., *et al.* (2006a). Infertility. *In: Beckmann, C. R. B., et al. (eds.) Obstet gynecol.* 5<sup>a</sup> ed. Filadélfia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 387-388.
- Beckmann, C. R. B., *et al.* (2006b). Reproductive Cycle. *In: Beckmann, C. R. B., et al. (eds.) Obstet gynecol.* 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp.302-305.
- Beckmann, C. R. B., *et al.* (2006c). Reproductive Cycle. *In: Beckmann, C. R. B., et al. (eds.) Obstet gynecol.* 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 342.
- Begum, M. R., *et al.* (2009). Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*, 92, pp. 853-857.
- Begum, M. R., *et al.* (2006). Role of aromatase inhibitor in ovulation induction in patients with poor response to clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res*, 32, pp. 502-506.
- Benagiano, G. e Primiero, F. M. (2003). Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann N Y Acad Sci*, 997, pp. 163-173.
- Bhagavath, B. e Carson, S. A. (2012). Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an update. *Am J Obstet Gynecol*, 206, pp. 195-198.

- Bhatta, S. R. e Faraj, R. (2011). Restoration of fertility after removal of extrauterine mirena coil: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2011, pp. 189-195.
- Bitzer, J. e Simon, J. A. (2011). Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*, 84, pp. 342-356.
- Black, M. e Bhattacharya, S. (2010). Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15, pp. 306-312.
- Brache, V., Payan, L. J. e Faundes, A. (2013). Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception*, 87, pp. 264-272.
- Bulusu, S. (1996). Secondary amenorrhoea. *J R Soc Med*, 89, pp. 220P-221P.
- Burkman, R. T. (2007). Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *Am J Obstet Gynecol*, 197, pp. 134 e131-136.
- Burney, R. O., Schust, D. J. e Yao, M. W. M. (2007). Infertility. In: Berek, J. S. (ed.) *Gynecology*. 14ª ed. Filadélfia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1214-1215.
- Calderon-Margalit, R., et al. (2009). Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*, 169, pp. 365-375.
- Carel, J. C., et al. (2009). Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, 123, pp. e752-762.
- Carvalho, J. L. S. (2011a). Infertilidade. In: Oliveira, C. F. (ed.) *Manual de ginecologia*. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 29.
- Carvalho, J. L. S. (2011b). Infertilidade. In: Oliveira, C. F. (ed.) *Manual de ginecologia*. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 31.

- Carvalho, J. L. S. (2011c). Infertilidade. *In: Oliveira, C. F. (ed.) Manual de ginecologia.* Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 20-22.
- Carvalho, J. L. S. (2011d). Infertilidade. *In: Oliveira, C. F. (ed.) Manual de ginecologia.* 1ª ed. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 30.
- Cetin, I., Cozzi, V. e Antonazzo, P. (2008). Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta*, 29 Suppl B, pp. 169-177.
- Chen, C. D., Chen, S. U. e Yang, Y. S. (2012). Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26, pp. 817-827.
- Colvin, C. W. e Abdullatif, H. (2013). Anatomy of female puberty: The clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. *Clin Anat*, 26, pp. 115-129.
- De Graaf, V. e Marshall, K. (2003). Sistema genital feminino. *In: De Graaf, V. e Marshall, K. (eds.) Anatomia humana.* 6ª ed. São Paulo, Editora Manole, pp. 726.
- Dragojevic, S., *et al.* (2006). Pregnancy using gonadotropins and performing intrauterine insemination in a woman with hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Reprod Immunol*, 55, pp. 164-167.
- Engelmann, D. M., Reiser, S. J. e Slaykin, A. C. (1990). *O corpo humano. A reprodução*, Alfragide, Ediclub.
- Faculty of Family, P. e Reproductive health care, C. E. U. (2003). Desogestrel-only pill (Cerazette). *J Fam Plann Reprod Health Care*, 29, pp. 162-164.

- Faria, C. (2001). Aspectos psicológicos da infertilidade. *In: Canavarro, M. C. (ed.) Psicologia da gravidez e da maternidade.* Coimbra, Quarteto Editora, pp. 190 - 191.
- Fiedler, K. e Ezcurra, D. (2012). Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*, 10, pp. 32.
- Fischer, M. A. (2008). Implanon: a new contraceptive implant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 37, pp. 361-368.
- Fonseca, A. M., *et al.* (2004a). Amenorréia. *In: Fonseca, A. M., et al. (eds.) Ginecologia endócrina - manual de normas.* 1ª ed. São Paulo, Editora Roca Ltda, pp. 149-150.
- Fonseca, A. M., *et al.* (2004b). Amenorréia. *In: Fonseca, A. M., et al. (eds.) Ginecologia endócrina - manual de normas.* 1ª ed. São Paulo, Editora Roca pp. 149-150.
- Frank, E. e White, R. (1996). An updated basal body temperature method. *Contraception*, 54, pp. 319-321.
- Frasure, S. E., *et al.* (2012). Emergency ultrasound diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *J Emerg Med*, 43, pp. e129-132.
- Fruzzetti, F., Tremollieres, F. e Bitzer, J. (2012). An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol*, 28, pp. 400-408.
- Funk, S., *et al.* (2005). Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*, 71, pp. 319-326.

- Ganong, W. F. (2007). As gónadas: desenvolvimento e função do sistema reprodutor. *In: Ganong, W. F. (ed.) Fisiologia médica*. 22ª ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, pp. 388-390.
- Gbolade, B. A. (2002). Depo-Provera and bone density. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 28, pp. 7-11; quiz 11, 50.
- Gemzell-Danielsson, K. (2010). Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*, 82, pp. 404-409.
- Gemzell-Danielsson, K., Berger, C. e P, G. L. L. (2013). Emergency contraception -- mechanisms of action. *Contraception*, 87, pp. 300-308.
- Ghaffari, F., *et al.* (2013). Assisted reproductive technique outcomes in hypogonadotropic hypogonadism women. *Ann Saudi Med*, 33, pp. 235-240.
- Glasier, A. (2006). Combined hormonal contraception. *Women's Health Medicine*, 34, pp. 257-261.
- Grewal, M. e Burkman, R. T. (2005). Contraceção e planeamento familiar. *In: Decherney, A. e Nathan, L. (eds.) Obstetrícia e ginecologia - diagnóstico e tratamento*. 9ª ed. Rio de Janeiro, Mc Graw Hill, pp. 535.
- Guida, M., *et al.* (2011). Emergency contraception: an updated review. *Transl Med UniSa*, 1, pp. 271-294.
- Guillebaud, J. (2012a). Combined hormonal contraception. *In: Guillebaud, J. (ed.) Contraception today*. 7ª ed. London, Informa Healthcare, pp. 55-57.
- Guillebaud, J. (2012b). Contraceptive implants. *In: Guillebaud, J. (ed.) Contraception today*. 7ª ed. London, Informa Healthcare, pp. 107-108.

- Guillebaud, J. (2012c). Injectables. *In: Guillebaud, J. (ed.) Contraception today*. 7<sup>a</sup> ed. London, Informa Healthcare, pp. 95.
- Halbe, H. W. F., A. M.; Boratto, M. G. (2003). Indução da ovulação. *Sinopse de ginecologia e obstétrica*, 1, pp. 32-36.
- Hamilton-Fairley, D. e Taylor, A. (2003). ABC of subfertility - Anovulation. *British Medical Journal*, 327, pp. 546-549.
- Howles, C. M. (2000). Role of LH and FSH in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol*, 161, pp. 25-30.
- Huirne, J. a. F., *et al.* (2004). Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs*, 64, pp. 297-322.
- Kailasam, C. e Cahill, D. (2008). Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Patient Preference Adherence*, 2, pp. 293-302.
- Kamalanathan, S., Sahoo, J. P. e Sathyapalan, T. (2013). Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*, 17, pp. 37-43.
- Kamath, M. S. e George, K. (2011). Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reprod Biol Endocrinol*, 9, pp. 86.
- Katsiki, N., Georgiadou, E. e Hatzitolios, A. I. (2009). The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Drugs*, 69, pp. 1417-1431.
- Katsikis, I., *et al.* (2006). Anovulation and ovulation induction. *Hippokratia*, 10, pp. 120-127.

- King, J. (2006). Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health*, 51, pp. 415-422.
- Koeppen, B. M. e Stanton, B. A. (2009). Sistemas reprodutores masculino e feminino. *In: Koeppen, B. M. e Stanton, B. A. (eds.) Berne & Levy Fisiologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda., pp. 787-788.
- Korver, T., *et al.* (2005). Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception*, 71, pp. 8-13.
- Le Gouez, A., *et al.* (2011). [Ovarian hyperstimulation syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 30, pp. 353-362.
- Le, J. e Tsourounis, C. (2001). Implanon: a critical review. *Annals of Pharmacotherapy*, 35, pp. 329-336.
- Li, R. H. e Ng, E. H. (2012). Management of anovulatory infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26, pp. 757-768.
- Mackenna, A., *et al.* (2000). Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Hum Reprod*, 15, pp. 2567-2569.
- Marcello, M. R., Singaravelu, G. e Singson, A. (2013). Fertilization. *Adv Exp Med Biol*, 757, pp. 321-350.
- Metwally, M., Ledger, W. L. (2010). Induction of ovulation. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 21(2), pp. 47-51.
- Moore, K. L. e Dalley, A. F. (2001a). Pelve e perineo. *In: Moore, K. L. e Dalley, A. F. (eds.) Anatomia orientada para a clínica*. 4ª ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., pp. 327.

- Moore, K. L. e Dalley, A. F. (2001b). Pelve e perineo *In: Moore, K. L. e Dalley, A. F. (eds.) Anatomia Orientada Para a Clínica.* Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., pp. 332-333.
- Morre, K. L. e Dalley, A. F. (2001). Pelve e períneo *In: Moore, K. L. e Dalley, A. F. (eds.) Anatomia orientada para a clínica.* Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., pp. 364.
- Nurse-Midwives, A. C. O. (2010). Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health, 55*, pp. 477-478.
- Nyboe Andersen, A., *et al.* (2010). Prestimulation parameters predicting live birth in anovulatory WHO Group II patients undergoing ovulation induction with gonadotrophins. *Hum Reprod, 25*, pp. 1988-1995.
- O'reilly, B., Bottomley, C. e Rymer, J. (2005). *Ginecologia e obstetrícia*, Loures, Lusodidacta.
- Olive, D. L. e Palter, S. F. (2007). Reproductive physiology. *In: Berek, J. S. (ed.) Gynecology.* 14ª ed. Filadélfia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 172-173.
- Olmes, E. P. (2003). *Quando a cegonha não vem*, São Paulo, Carrenho Editorial.
- Pasquali, R. e Gambineri, A. (2006). Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci, 1092*, pp. 158-174.
- Peacock, A., Alvi, N. S. e Mushtaq, T. (2012). Period problems: disorders of menstruation in adolescents. *Archives of Disease in Childhood, 97*, pp. 554-560.
- Peng, F. S., *et al.* (2010). Insertion of the Mirena intrauterine system for treatment of adenomyosis-associated menorrhagia: a novel method. *Taiwan J Obstet Gynecol, 49*, pp. 160-164.

- Pillon, F. (2012a). Médicaments inducteurs de l'ovulation. *Actual Pharm*, 51, pp. 16-18.
- Pillon, F. (2012b). Médicaments inducteurs de l'ovulation. *Actual Pharm*, 512, pp. 17.
- Popat, V. B., *et al.* (2008). The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*, 1135, pp. 43-51.
- Porter, C. e Rees, M. C. (2002). Bleeding problems and progestogen-only contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 28, pp. 178-181.
- Robinson, K. (2005). Depo-Provera: new concerns--same issues? *AWHONN Lifelines*, 9, pp. 214-217.
- Roumen, F. J. (2008). Review of the combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *The Clin Risk Manag*, 4, pp. 441-451.
- Saúde, D.-G. D. (2008). *Planeamento familiar* [Em linha]. Disponível em: <<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/informacoes+uteis/gravidez+e+s exualidade/planeamentofamiliar.htm>> [Consultado em:20/05/2013].
- Schillings, W. J. e Mcclamrock, H. D. (2007). Amenorrhea. *In: Berek, J. S. (ed.) Berek & Novak's gynecology*. 14<sup>a</sup> ed. Filadélfia, Lippincott Williams & Williams, pp. 1036-1068.
- Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2001a). Reprodução e desenvolvimento. *In: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (eds.) Anatomia e fisiologia*. 3<sup>a</sup> ed. Lisboa, Lusodidacta, pp. 991.
- Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2001b). Reprodução e desenvolvimento. *In: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (eds.) Anatomia & fisiologia* 3<sup>a</sup> ed. Lisboa, Lusodidacta, pp. 993.

- Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2003). Glândulas endócrinas. *In: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (eds.) Anatomia & fisiologia. 6ª ed.* Loures, Lusociência, pp. 611.
- Seeley, R. R., Tate, P. e Stephens, T. D. (2001c). Aparelho Sexual e Reprodutor. *In: Seeley, R. R., Tate, P. e Stephens, T. D. (eds.) Anatomia & fisiologia. 3ª ed.* Loures, Lusodidacta, pp. 995-998.
- Shettig, J. (2003a). Avaliação do sistema reprodutor e sexualidade. *In: Phipps, W. J., Sands, J. K. e Marek, J. F. (eds.) Enfermagem médico-cirúrgica. 6ª ed.* Loures, Lusociência, pp. 1721.
- Shettig, J. (2003b). Avaliação do sistema reprodutor e sexualidade. *In: Phipps, W. J., Sands, J. K. e Marek, J. F. (eds.) Enfermagem médico-cirúrgica 6ª ed.* Camarate, Lusociência, pp. 1712.
- Shettig, J. (2003c). Avaliação do sistema reprodutor e sexualidade. *In: Phipps, W., Sands, K. e Mereck, J. (eds.) Enfermagem médico-cirúrgica - Volume III. 6ª ed.* Loures, Lusociência, pp. 1720-1722.
- Shimoni, N. e Westhoff, C. (2008). Review of the vaginal contraceptive ring (NuvaRing). *J Fam Plann Reprod Health Care*, 34, pp. 247-250.
- Shulman, L. P. (2011). The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 205, pp. S9-13.
- Silveira, L. F. e Latronico, A. C. (2013). Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, pp. 1781-1788.

- Sitruk-Ware, R. e Nath, A. (2012). Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27, pp. 13-24.
- Sitruk-Ware, R., Nath, A. e Mishell, D. R., Jr. (2013). Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 87, pp. 319-330.
- Smith, O. P. e Critchley, H. O. (2005). Progestogen only contraception and endometrial break through bleeding. *Angiogenesis*, 8, pp. 117-126.
- Tanabe, K., *et al.* (2001). Prediction of the potentially fertile period by urinary hormone measurements using a new home-use monitor: comparison with laboratory hormone analyses. *Hum Reprod*, 16, pp. 1619-1624.
- Tate, P., Seeley, R. R. e Stephens, T. D. (2001). Reprodução e desenvolvimento. *In:* Tate, P., Seeley, R. R. e Stephens, T. D. (eds.) *Anatomia e fisiologia*. 3ª ed. Lisboa, Lusodidacta, pp. 992.
- Tiplady, S., *et al.* (2013). Home ovulation tests and stress in women trying to conceive: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 28, pp. 138-151.
- Tremollieres, F. (2012). [Oral combined contraception: is there any difference between ethinyl-estradiol and estradiol?]. *Gynecol Obstet Fertil*, 40, pp. 109-115.
- Tusset, C., *et al.* (2011). [Clinical and molecular aspects of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 55, pp. 501-511.
- Varela, M. G. (2011a). Contracepção hormonal. *In:* Oliveira, C. F. (ed.) *Manual de ginecologia*. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 83.

- Varela, M. G. (2011b). Contraceção hormonal. *In: Oliveira, C. F. (ed.) Manual de ginecologia*. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 75-76.
- Varela, M. G. (2011c). Contraceção hormonal. *In: Oliveira, C. F. (ed.) Manual de ginecologia*. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 79-80.
- Velazquez, E. M., *et al.* (1994). Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*, 43, pp. 647-654.
- West, Z. (2004). *Fertilidade e concepção- Guia completo para engravidar*, Porto, Civilização.
- Wilkes, S. e Murdoch, A. (2012). Ovulation induction with clomifene: a primary care perspective. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 38, pp. 48-52.
- Winikoff, B. e Wymelenberg, S. (1997). *Contraception - A guide to safe and effective choices*, Washington, D.C., Joseph Henry Press.
- Young, S., Griffin, B. e Vest, K. (2013). Active-learning instruction on emergency contraception counseling. *Am J Pharm Educ*, 77, pp. 104.
- Zeinalzadeh, M., Basirat, Z. e Esmailpour, M. (2010). Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Reproductive Medicine*, 55, pp. 36-40.
- Zieman, M., *et al.* (2002). Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*, 77, pp. S13-18.

Zupan, K. M., *et al.* (2003a). Avaliação do sistema endócrino. *In*: Phipps, W. J., Sands, J. K. e Marek, J. F. (eds.) *Enfermagem-médico-cirúrgica*. 6ª ed. Loures, Lusociência, pp.

Zupan, K. M., *et al.* (2003b). Avaliação do sistema endócrino. *In*: Phipps, W. J., Sands, J. K. e Marek, J. F. (eds.) *Enfermagem médico-cirúrgica*. 6ª ed. Loures, Lusociência, pp. 1175.