

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHAREL EM FARMÁCIA

DAMILLY OLIVEIRA GOMES
FELIPE SOUZA ROSÁRIO

ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFICÁCIA FARMACOLÓGICA NO USO DA
GONADOTROFINA EM PROCEDIMENTOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

MOSSORÓ
2024

DAMILLY OLIVEIRA GOMES
FELIPE SOUZA ROSÁRIO

**ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFICÁCIA FARMACOLÓGICA NO USO DA
GONADOTROFINA EM PROCEDIMENTOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO***

Trabalho de conclusão de curso
apresentado a Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de
Mossoró (FACENE/RN), como
requisito obrigatório, para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Amorim
do Carmo

MOSSORÓ
2024

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

G633a Gomes, Damilly Oliveira.
Análise da segurança e eficácia farmacológica no uso da
gonadotrofina em procedimentos de fertilização in vitro. / Damilly
Oliveira Gomes; Felipe Souza Rosário. – Mossoró, 2024.

24 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Amorim do Carmo.
Artigo Científico (Graduação em Farmácia) – Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Fertilização in Vitro. 2. Gonadotrofina. 3. Estimulação Ovariana.
4. Gestação. I. Rosário, Felipe Souza. II Carmo, Bruno Amorim do.
III. Título.

CDU 615:618

DAMILLY OLIVEIRA GOMES
FELIPE SOUZA ROSÁRIO

**ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFICÁCIA FARMACOLÓGICA NO USO DA
GONADOTROFINA EM PROCEDIMENTOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO***

Artigo Científico apresentado a Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró
(FACENE/RN), como requisito obrigatório,
para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

.

Aprovada em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno Amorim do Carmo – Orientador
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Prof. Dr. Emanuell dos Santos Silva – Avaliador
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Prof. Dr. Danillo Alencar Roseno – Avaliador
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFICÁCIA FARMACOLÓGICA NO USO DA GONADOTROFINA EM PROCEDIMENTOS DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

ANALYSIS OF SAFETY AND PHARMACOLOGICAL EFFICACY IN THE USE OF GONADOTROPHIN IN *IN VITRO* FERTILIZATION PROCEDURES

**DAMILLY OLIVEIRA GOMES
FELIPE SOUZA ROSÁRIO**

RESUMO

A fertilização *in vitro* (FIV) é uma técnica essencial no tratamento da infertilidade, que consiste em estimular os ovários, realizar a coleta dos óvulos e proceder à sua fertilização em laboratório. As gonadotrofinas desempenham um papel fundamental na estimulação ovariana, maximizando as chances de sucesso da FIV. No entanto, há preocupações crescentes sobre os efeitos colaterais e riscos associados ao seu uso. Esta análise buscou compreender os benefícios e riscos das gonadotrofinas, otimizando os protocolos de tratamento e melhorando os resultados clínicos. A pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão narrativa de caráter qualitativo e descritivo da literatura. A coleta de dados aconteceu por meio de duas etapas, consistindo em pesquisas nos bancos de dados científicos (PubMed, Scopus, Web of Science, Science Direct), utilizando descritores como: "*In vitro fertilization*"; "*Human reproduction*"; "*Gonadotropins*"; "*IVF medications*"; "*Gonadotropin pharmacology*"; "*Ovarian stimulation*", e combinados entre si. A triagem dos artigos elegíveis para desenvolver a discussão da temática é um processo fundamental que envolve várias etapas. Inicialmente, é necessário definir critérios claros de inclusão e exclusão, levando em conta alguns aspectos como relevância do Tema, metodologia, diversidade de perspectivas entre outros.

Foi identificado padrões consistentes de resposta fisiológica e reprodutiva, além de potenciais fatores de risco associados ao uso prolongado. Este estudo também considerou a aplicação das gonadotrofinas no tratamento de pacientes transgêneros, fornecendo informações valiosas para profissionais de saúde e pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Fertilização *in vitro*, gonadotrofina, estimulação ovariana, gestação.

ABSTRACT

In vitro fertilization (IVF) is an essential technique in the treatment of infertility, involving ovarian stimulation, egg retrieval, and fertilization in the laboratory. Gonadotropins play a key role in ovarian stimulation, maximizing the chances of IVF success. However, there are growing concerns regarding the side effects and risks associated with their use. This analysis aimed to understand the benefits and risks of gonadotropins, optimizing treatment protocols and improving clinical outcomes. The research was conducted through a narrative, qualitative, and descriptive literature review. Data collection occurred in two stages, consisting of searches in scientific databases (PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect) using descriptors such as: "In vitro fertilization," "Human reproduction," "Gonadotropins," "IVF medications," "Gonadotropin pharmacology," and "Ovarian stimulation," combined with each other. Screening eligible articles to develop the thematic discussion is a fundamental process that involves several steps. Initially, it is essential to define clear inclusion and exclusion criteria, considering aspects such as topic relevance, methodology, and diversity of perspectives, among others. Consistent patterns of physiological and reproductive response were identified, along with potential risk factors associated with prolonged use. This study also considered the application of gonadotropins in treating transgender patients, providing valuable information for healthcare professionals and patients.

1. INTRODUÇÃO

A fertilização *in vitro* é uma técnica desenvolvida com o objetivo de superar a infertilidade e gerar uma gestação como consequência direta da intervenção. Em geral, os ovários são estimulados por uma combinação de medicamentos para fertilidade e, em seguida, um ou mais ovócitos são extraídos dos folículos ovarianos (1, 2). Após esse procedimento, a inseminação é usada para fertilizar os ovócitos. O embrião fertilizado é implantado na fase de clivagem (3 dias após a fertilização) ou na fase de blastocisto (5 dias após a fertilização) (3).

Existem diversos medicamentos empregados nas técnicas de fertilização *in vitro* (FIV), cada um com propósitos específicos durante o processo de fertilização (1). Essas intervenções farmacológicas desempenham um papel crucial na maximização das chances de sucesso desse processo. Com isso existem medicamentos que agem em cada etapa da FIV, como por exemplo na estimulação ovariana, na regulação do ciclo menstrual, na maturação de folículos, na indução da ovulação e preparação endometrial (1).

A farmacologia no hábito dos procedimentos reprodutivos tem a função de fornecer medicamentos e substâncias que ajudem a otimizar a fertilidade, a concepção e a manutenção da gravidez (4). Isso envolve estimular a ovulação, regular o ciclo menstrual, preparar o útero para a implantação do embrião, corrigir desequilíbrios hormonais, controlar a resposta ovariana durante tratamentos de FIV, prevenir abortos espontâneos e fornecer suporte durante a gravidez para garantir que o feto se desenvolva de forma saudável (5). Esses medicamentos são essenciais para casais com dificuldades de fertilidade alcançarem a gravidez desejada e a terem uma gestação bem-sucedida.

A gonadotrofina é um hormônio fundamental na endocrinologia reprodutiva, utilizado principalmente em tratamentos de fertilidade. Em mulheres, este hormônio é usado para induzir a ovulação e estimular o desenvolvimento dos folículos ovarianos, aumentando a probabilidade de gravidez. Em homens, a gonadotrofina pode ajudar no tratamento de hipogonadismo, promovendo a produção de espermatozoides e testosterona. Além disso, é importante destacar que a gonadotrofina também pode ser utilizada em protocolos de fertilidade para pacientes transgêneros, ajudando na modulação hormonal necessária para a concepção (6). Esta utilização demonstra a importância da gonadotrofina na modulação e tratamento de condições relacionadas à fertilidade, oferecendo uma abordagem mais inclusiva e personalizada. De acordo com a literatura científica, a gonadotrofina age de forma semelhante aos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), desempenhando um papel fundamental em protocolos de reprodução assistida e na terapia hormonal. Esta

utilização demonstra a importância da gonadotrofina na modulação e tratamento de condições relacionadas à fertilidade (7).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 INFERTILIDADE HUMANA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade é a incapacidade de obtenção da gestação no decorrer de um ano sem métodos contraceptivos, em um casal ativo sexualmente (8). A infertilidade afeta tanto homens quanto mulheres em proporções iguais, e suas causas são multifacetadas. Com um número crescente de casais enfrentando dificuldades para conceber, nos homens, a infertilidade pode ser atribuída a problemas como oligospermia, azoospermia, gametogênese anormal e dificuldade de fecundação dos espermatozoides, além de anomalias morfológicas ou de mobilidade, resultando em baixa qualidade espermática (8). Enquanto isso, nas mulheres, as questões podem envolver anovulação, idade avançada, obstrução das tubas uterinas e falha na nidação (9).

Atualmente existem diversos recursos disponíveis, certos tipos de infertilidade já não representam mais uma impossibilidade definitiva de conceber filhos, especialmente desde a promulgação da Lei 9.263, de 1996, que trata do planejamento familiar e estipula que o Estado é responsável por fornecer todas as medidas para prevenir ou promover a gravidez (10). Portanto, a questão da infertilidade, tornou-se uma responsabilidade estatal, devido à importância de ter filhos, seja pelo adiamento da decisão de tê-los e pelos custos dos tratamentos, ou por se tratar de uma condição causada por fatores como estresse, poluição, dieta inadequada, exposição ocupacional, entre outros (10).

Além disso, de acordo com a percepção dos especialistas em fertilidade, esse problema está se tornando cada vez mais frequente, pois os casais deixam para planejar a gravidez cada vez mais tarde (8). Dos casos de infertilidade, 40% são de infertilidade masculina, 40% são de infertilidade feminina e em 20% dos casos há indicação de que ambos possuem alguma causa de infertilidade (8).

2.1.1 Infertilidade em Pessoas Transgênero

A infertilidade em pessoas transgênero é uma área que tem recebido crescente atenção nas pesquisas sobre saúde reprodutiva. Muitos indivíduos trans enfrentam desafios únicos ao considerar a parentalidade, especialmente aqueles que iniciam tratamento hormonal ou

cirurgias de afirmação de gênero, que podem impactar a fertilidade. É fundamental que os profissionais de saúde forneçam informações claras sobre a preservação da fertilidade antes do início de qualquer intervenção médica (11). Estratégias como a criopreservação de óvulos ou espermatozoides podem ser discutidas para permitir que esses indivíduos tenham a opção de conceber no futuro (12).

2.1.2 Tratamento da Infertilidade

Diversas opções de tratamento estão disponíveis, porém a Reprodução Assistida (RA) tem sido considerada a forma mais eficaz de lidar com a infertilidade. A utilização de hiperestimulação controlada com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas em conjunto com a inseminação intrauterina tem demonstrado melhorar a fertilidade em pacientes com esses desafios (4).

Quando a ovulação é identificada como a causa da infertilidade e mudanças no estilo de vida são consideradas fundamentais para o manejo, a indução da ovulação para o coito programado é geralmente recomendada como primeira abordagem. Para isso, são frequentemente prescritos medicamentos antiestrogênicos, inibidores da aromatase ou gonadotrofinas, podendo-se adicionar, em casos específicos, drogas complementares. É importante ressaltar que o risco de gravidez múltipla aumenta com o uso desses indutores de ovulação, tornando o monitoramento ultrassonográfico da resposta um aspecto crucial para a prática clínica de qualidade (13).

2.1.3 Processo de Fertilização

O processo começa através de uma avaliação médica para identificar a causa da infertilidade ou determinar se uma das partes do casal é infértil (14). Identificada a causa da infertilidade, muitos casais buscam tratamentos alternativos, como a fertilização *in vitro*, um procedimento de reprodução assistida que envolve a coleta de espermatozoides e óvulos para criar embriões em laboratório, os quais são então transferidos para o útero (15). A FIV é direcionada principalmente para a mulher, uma vez que a maior parte do tratamento se concentra nela (16). Este método tem uma taxa de sucesso que varia de 40% a 66%, dependendo de diversos fatores (15). A evolução tecnológica da FIV tem permitido que muitas mulheres e casais realizem o sonho da parentalidade. Inicialmente restrita a mulheres com obstrução das trompas, a FIV agora é uma opção terapêutica preferencial para uma variedade de casos de infertilidade, incluindo disfunções masculinas e endometriose (17).

Durante o estágio de estimulação ovariana, os medicamentos como o citrato de clomifeno, letrozol e gonadotrofinas exógenas (FSH e LH) são administrados para estimular os ovários a produzirem vários folículos contendo óvulos. Isso aumenta a probabilidade de obter múltiplos óvulos para a fertilização. Já no processo da regulação do ciclo menstrual, o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é utilizado para regular o ciclo menstrual e controlar o momento da ovulação (18). Isso permite aos médicos cronometrar com precisão a retirada dos óvulos para a fertilização. Na maturação dos folículos os medicamentos como os antagonistas do GnRH podem ser usados para evitar a ovulação prematura, garantindo que os óvulos estejam prontos para a colheita quando necessário (19).

Partindo para o processo de indução da ovulação, os hormônios como o hCG (gonadotrofina coriônica humana) são frequentemente administrados para induzir a ovulação, facilitando a liberação dos óvulos dos folículos ovarianos para a colheita. Já na preparação endometrial após a fertilização dos óvulos em laboratório, medicamentos como os estrógenos e a progesterona podem ser prescritos para preparar o revestimento do útero (endométrio) para a implantação embrionária bem-sucedida (20). Esses medicamentos são administrados de forma personalizada, de acordo com as necessidades específicas de cada paciente, com o objetivo de otimizar as chances de sucesso do procedimento de FIV (1).

O objetivo da administração de antagonistas de GnRH durante ciclos controlados de estimulação ovariana é aumentar o início da ovulação, ele promove bloqueio competitivo dos receptores de GnRH, que leva a imediata supressão da secreção de gonadotrofinas quando administrados durante a fase folicular, podendo prevenir o aumento prematuro de LH ou mesmo interromper a sua elevação durante o período de estimulação ovariana controlada. Além disto, a recuperação da função hipofisária ocorre rapidamente após uso dos antagonistas do que em relação aos agonistas do GnRH (19). Os pacientes com uma baixa reserva ovariana representam um grupo de pacientes que apresentam dificuldades para obter sucesso em técnicas de reprodução assistida devido ao baixo número de óvulos e embriões disponíveis e à baixa taxa de gravidez (21).

É importante ressaltar que não há garantias de sucesso no tratamento, o que pode ser uma fonte significativa de estresse para os casais. Esses procedimentos alteram a rotina do casal, especialmente da mulher, devido à administração de hormônios, que pode causar mudanças de humor e sensibilidade (16).

2.1.4 Maturação de ovócitos *in vitro*

Mulheres que sofrem de síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou têm ovários multifoliculares podem se beneficiar da maturação de óvulos *in vitro* (MIV), uma vez que apresentam maior risco de desenvolver a síndrome de hiperestimulação ovariana em protocolos tradicionais de estimulação ovariana, especialmente quando são utilizadas gonadotrofinas em doses elevadas. No entanto, essa abordagem deve ser considerada apenas quando outras opções não estão disponíveis, já que os relatos de resultados reprodutivos positivos ainda são inconsistentes (22).

É crucial que as mulheres sejam bem informadas sobre os riscos e benefícios associados à MIV, além de discutirem todas as alternativas disponíveis com seus médicos. Assim, elas podem tomar decisões mais embasadas sobre seu tratamento, considerando suas circunstâncias individuais e as evidências científicas atuais (23). Por fim, mais pesquisas são necessárias para padronizar protocolos de MIV e melhorar as taxas de sucesso, para que essa técnica possa ser uma opção viável e segura para um maior número de mulheres afetadas por SOP e outras condições associadas (24).

2.2 GONADOTROFINA

As gonadotrofinas são hormônios produzidos pela glândula pituitária, sendo importante para o funcionamento dos ovários e testículos (25). Na reprodução assistida, esses hormônios são empregados para estimular os ovários a produzir óvulos em mulheres ou os testículos a produzir espermatozoides em homens, visando aumentar as chances de sucesso em tratamentos de fertilidade, como a fertilização *in vitro* (18).

No contexto da indução farmacológica da ovulação na infertilidade, as gonadotrofinas são frequentemente utilizadas, especialmente em casos de resistência aos indutores convencionais ou quando tratamentos prévios de coito programado ou inseminação intrauterina não resultaram em gravidez. Recomenda-se iniciar com doses de FSH entre 50 UI/dia e 75 UI/dia, e em caso de ausência de resposta após 14 dias, é sugerido um aumento gradual da dose diária, com um regime step-up de 12,5 UI a 37,5 UI a cada 7 dias. Embora essa abordagem possa estender a duração do tratamento até 35 dias, ela oferece a vantagem de reduzir o risco de gravidez múltipla e síndrome de hiperestimulação ovariana (26).

Evidências limitadas sugerem que a indução da ovulação com gonadotrofinas pode estar associada a maiores taxas de gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos em

comparação com o citrato de clomifeno, sem diferenças claras nas taxas de gravidez múltipla. (Bhering *et al*, 2020). No entanto, é importante destacar que o tratamento deve ser interrompido quando há mais de três folículos dominantes, a fim de evitar gestações múltiplas, e é fundamental oferecer aconselhamento contraceptivo durante o processo (27).

2.2.1 Gonadotrofinas: Biologia Molecular e Mecanismo de Ação

As gonadotrofinas, hormônios glicoproteicos como o hormônio folículo-estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH) e a gonadotrofina coriônica humana (hCG), regulam a função das gônadas e são compostas por duas subunidades: alfa (α), comum entre as gonadotrofinas, e beta (β), responsável pela especificidade funcional (28). Esses hormônios exercem sua ação ao se ligarem a receptores acoplados à proteína G (GPCR) nas células das gônadas, ativando a via de sinalização que envolve a adenilato ciclase, o aumento de AMPc e a ativação da proteína quinase A (PKA). Essa cascata regula a expressão de genes relacionados à maturação folicular, produção de esteroides sexuais e espermatogênese (29). A secreção das gonadotrofinas é controlada pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), liberado pelo hipotálamo de forma pulsátil, determinando a prevalência de FSH ou LH conforme a frequência dos pulsos (30). Adicionalmente, essas moléculas também ativam vias como MAP quinases e PI3K/Akt, ampliando sua atuação na proliferação e sobrevivência celular (30).

2.2.2 Segurança das Gonadotrofinas

Embora as gonadotrofinas sejam amplamente utilizadas na reprodução assistida, sua segurança é uma preocupação importante. Estudos têm mostrado que, quando utilizadas conforme as diretrizes clínicas, as gonadotrofinas têm um perfil de segurança aceitável. No entanto, existe o risco de síndrome de hiper estimulação ovariana (SHO), uma condição potencialmente grave que pode ocorrer quando há uma resposta excessiva à estimulação ovariana (26). O monitoramento cuidadoso durante os ciclos de tratamento, incluindo ultrassonografias regulares e avaliação dos níveis hormonais, é fundamental para minimizar esses riscos e garantir a segurança das pacientes.

2.2.3 Eficácia Farmacológica das Gonadotrofinas

A eficácia farmacológica das gonadotrofinas tem sido amplamente documentada em ensaios clínicos. Estudos demonstram que a utilização de FSH e LH em protocolos de

reprodução assistida resulta em taxas de gravidez clínica significativamente mais altas em comparação com tratamentos que não utilizam esses hormônios (31). Além disso, a personalização das doses com base na resposta individual da paciente pode otimizar ainda mais os resultados. A combinação de gonadotrofinas com outros indutores de ovulação também tem mostrado ser eficaz, aumentando as taxas de sucesso em mulheres com diferentes causas de infertilidade (4).

As gonadotrofinas são frequentemente consideradas a melhor opção no tratamento da infertilidade devido à sua capacidade de promover uma resposta ovariana robusta e controlada. Ao estimular diretamente os ovários, elas ajudam a induzir a produção de múltiplos folículos, aumentando significativamente as chances de ovulação e, conseqüentemente, de concepção (18). Além disso, a flexibilidade na dosagem e a possibilidade de personalização dos protocolos de tratamento permitem que os médicos ajustem as intervenções conforme as necessidades individuais de cada paciente, maximizando as taxas de sucesso. Estudos demonstram que, quando combinadas com outras terapias de reprodução assistida, as gonadotrofinas podem oferecer melhores resultados em comparação com abordagens que utilizam apenas indutores de ovulação menos eficazes, como o citrato de clomifeno (13). Essa eficácia, aliada à possibilidade de monitoramento cuidadoso, torna as gonadotrofinas uma escolha preferencial para muitos casais que enfrentam dificuldades para conceber (32).

2.2.4 Fatores Ambientais e Infertilidade

Além das causas biológicas, fatores ambientais têm sido associados ao aumento da infertilidade. A exposição a poluentes, produtos químicos industriais e substâncias tóxicas tem sido implicada em problemas reprodutivos tanto em homens quanto em mulheres. Estudos sugerem que poluentes como os ftalatos e o bisfenol A podem interferir na função hormonal e na qualidade dos gametas (33). Esses fatores ambientais estão se tornando cada vez mais relevantes no contexto da infertilidade, exigindo que os profissionais de saúde considerem a história de exposição dos pacientes ao abordar questões de fertilidade.

Além dos produtos químicos, outros fatores ambientais, como a poluição do ar e a exposição a pesticidas, também têm sido associados a problemas reprodutivos. A exposição a altos níveis de poluição atmosférica, por exemplo, foi correlacionada com uma diminuição nas taxas de fecundidade e um aumento na prevalência de abortos espontâneos (34). A combinação de estressores ambientais pode criar um ambiente propenso à infertilidade, pois o

corpo humano pode responder ao estresse ambiental com alterações fisiológicas que afetam a reprodução.

Diante dessa realidade, é essencial que os profissionais de saúde considerem a história de exposição dos pacientes ao abordar questões de fertilidade. Ao realizar avaliações de fertilidade, deve-se incluir uma anamnese detalhada que explore não apenas a saúde reprodutiva, mas também os possíveis fatores ambientais aos quais os pacientes possam ter estado expostos. A conscientização sobre esses riscos pode levar a mudanças no estilo de vida e intervenções preventivas que podem melhorar a saúde reprodutiva (35).

2.2.5 Avanços em Tecnologias de Reprodução Assistida

Os avanços nas tecnologias de reprodução assistida têm revolucionado o tratamento da infertilidade. Novas técnicas, como a seleção de espermatozoides por microfluídica que é uma técnica que utiliza para separar e escolher espermatozoides de maior qualidade e motilidade. O processo direciona os espermatozoides através de canais microscópicos, onde apenas os mais saudáveis e ativos conseguem atravessar barreiras específicas. Essa abordagem aumenta a eficácia dos tratamentos de fertilidade, e a vitrificação de óvulos que consiste na técnica de congelamento rápido que preserva óvulos, evitando a formação de cristais de gelo. Utilizada em tratamentos de fertilidade, permite que mulheres congelem seus óvulos para uso futuro, assegurando altas taxas de sobrevivência após o descongelamento, estão se tornando mais comuns, aumentando as taxas de sucesso dos tratamentos de fertilidade (36). A personalização do tratamento, levando em consideração as necessidades e condições específicas de cada paciente, tem mostrado resultados promissores na melhoria das chances de concepção. Além disso, a educação sobre opções de preservação da fertilidade, especialmente para mulheres que desejam adiar a maternidade, está se tornando uma parte crucial dos cuidados de saúde reprodutiva.

2.2.6 Aspectos Sociais e Culturais da Infertilidade

Os aspectos sociais e culturais também desempenham um papel importante na experiência da infertilidade. Em muitas culturas, a capacidade de ter filhos é considerada um componente central da identidade e valor pessoal, o que pode aumentar a pressão sobre os casais que enfrentam dificuldades para conceber (37). A falta de apoio social e o estigma associado à infertilidade podem agravar a ansiedade e a depressão, tornando essencial a

promoção de redes de apoio e grupos de suporte. A conscientização sobre a infertilidade e suas implicações sociais é vital para reduzir o estigma e ajudar os casais a se sentirem mais confortáveis em buscar ajuda.

2.2.7 Papel das Tecnologias de Informação na Fertilidade

As tecnologias de informação têm se mostrado uma ferramenta valiosa na educação sobre saúde reprodutiva e infertilidade. A disponibilidade de recursos online, aplicativos de monitoramento de fertilidade e comunidades virtuais oferece aos casais mais informações e suporte. Estudos indicam que o uso dessas tecnologias pode aumentar o conhecimento sobre os ciclos menstruais e a ovulação, ajudando a otimizar as tentativas de concepção (38). Além disso, essas ferramentas podem facilitar o acesso a profissionais de saúde e serviços de fertilidade, democratizando a informação e possibilitando um melhor planejamento familiar.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão narrativa foi conduzida com o objetivo de analisar a segurança e eficácia farmacológica do uso de gonadotrofinas em procedimentos de fertilização *in vitro* (FIV). Para garantir a validade científica e o rigor metodológico, as etapas a seguir foram seguidas:

4.1 Definição do Problema de Pesquisa

O problema de pesquisa que guiou esta revisão foi: "Quais são os benefícios, riscos e a eficácia do uso de gonadotrofinas em procedimentos de FIV, considerando a segurança farmacológica e os potenciais efeitos adversos associados ao uso prolongado?" A pesquisa também abordou o uso das gonadotrofinas em pacientes transgêneros que buscam procedimentos de FIV.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

4.2.1 Critérios de Inclusão:

Foram incluídos estudos clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, publicados em português e inglês, entre 2009 e 2024, que explorassem a farmacologia das gonadotrofinas, segurança e eficácia no contexto de FIV. Apenas estudos

com amostras humanas, incluindo populações de mulheres em idade reprodutiva ou pacientes transgêneros, foram considerados.

4.2.2 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões sem metodologia explícita, estudos que não abordassem a segurança ou eficácia farmacológica das gonadotrofinas e artigos duplicados.

4.3 Estratégia de Busca

A coleta de dados foi realizada nas bases *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* e *Science Direct*, utilizando descritores em inglês baseados em MeSH e DeCS, tais como: "*In vitro fertilization*"; "*Human reproduction*"; "*Gonadotropins*"; "*IVF medications*"; "*Gonadotropin pharmacology*"; "*Ovarian stimulation*". Combinações entre os descritores, utilizando operadores booleanos (AND, OR), foram aplicadas para garantir uma busca abrangente. A busca foi realizada duas vezes, em momentos distintos, para assegurar a inclusão de novos estudos publicados durante o processo de revisão.

4.4 Seleção dos Estudos

A seleção dos artigos foi dividida em três fases: Fase 1: foram revisados os títulos dos estudos recuperados na busca inicial, excluindo aqueles que claramente não abordavam o tema de interesse. Fase 2: os resumos dos artigos selecionados foram lidos para verificar se atendiam aos critérios de inclusão. Fase 3: os artigos selecionados foram lidos integralmente para a inclusão final na revisão.

4.5 Análise dos Dados

A análise dos dados foi qualitativa e descritiva, com extração de informações sobre o tipo de gonadotrofina utilizada, protocolos de estimulação ovariana, taxa de sucesso da FIV (número de embriões viáveis, gravidez clínica, nascimento vivo), além dos efeitos adversos e complicações relatados (como síndrome de hiperestimulação ovariana, alterações hormonais e riscos cardiovasculares). Dados sobre a eficácia do uso das gonadotrofinas em pacientes transgêneros, quando disponíveis, também foram incluídos. A síntese dos resultados utilizou uma abordagem temática, identificando padrões de segurança e eficácia e variáveis influentes nos resultados clínicos.

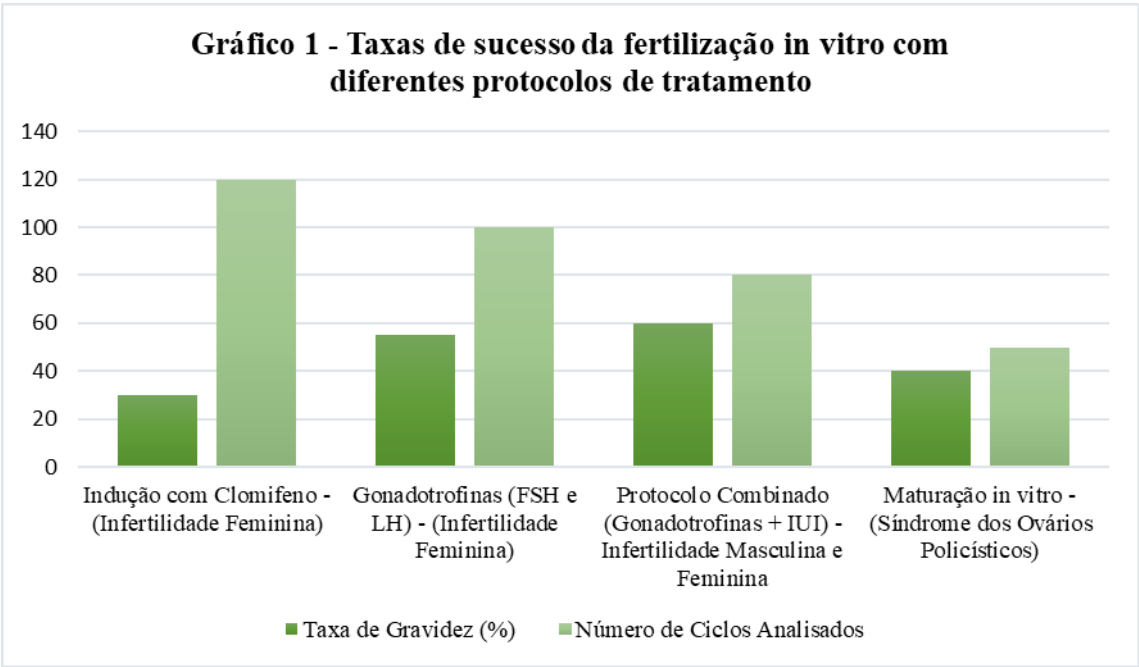
4.6 Apresentação dos Resultados

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com tabelas e gráficos que resumiram os achados mais relevantes de cada estudo incluído. Foram destacados os benefícios e riscos do uso de gonadotrofinas na FIV, com especial atenção para a segurança farmacológica. Os achados foram discutidos à luz da literatura mais recente e, sempre que possível, foram fornecidas recomendações para otimização dos protocolos de tratamento com gonadotrofinas.

4.7 Considerações Éticas

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em estudos já publicados, não houve necessidade de aprovação de um comitê de ética.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO



Fonte: dados da literatura. FSH: hormônio folículo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; IUI: inseminação intrauterina.

O gráfico apresenta as taxas de sucesso da fertilização in vitro (FIV) com diferentes protocolos de tratamento, permitindo uma análise comparativa da eficácia de cada abordagem para pacientes com variados diagnósticos de infertilidade. Cada protocolo é direcionado a necessidades específicas de tratamento e tipos de pacientes, e os resultados refletem as taxas

de gravidez obtidas em estudos recentes. Em uma análise comparativa dos protocolos, observa-se que a indução com clomifeno apresentou uma taxa de gravidez de 30% em 120 ciclos aplicados, sendo utilizada principalmente em pacientes com infertilidade feminina. Este resultado, embora positivo, é inferior a outros protocolos que utilizam gonadotrofinas. Isso indica que, apesar do clomifeno ser uma opção de tratamento menos invasivo, ele pode ter limitações em termos de eficácia em comparação com outras abordagens.

O clomifeno é amplamente utilizado como tratamento inicial devido ao seu custo mais baixo e menor invasividade. A taxa de sucesso mostrada é de 30%, o que é menor em comparação aos tratamentos com gonadotrofinas, mas ainda assim representa uma opção viável, especialmente para pacientes com um perfil de infertilidade menos complexo. Essa taxa reflete que o clomifeno pode ser útil para estimular a ovulação em pacientes com reservas ovarianas certas, mas pode não ser suficiente para pacientes com outros fatores de infertilidade.

O uso isolado de gonadotrofinas, que apresentou uma taxa de sucesso de 55%, se destaca como uma opção de maior eficácia. A combinação de FSH e LH permite um controle mais preciso sobre a maturação folicular e o crescimento dos ovócitos, resultando em melhores condições para a fertilização. Este protocolo é especialmente indicado para pacientes que não responderam especificamente ao clomifeno.

Com uma taxa de sucesso de 60%, o protocolo que combina gonadotrofinas com a inseminação intrauterina (IUI) é o mais eficaz dentre os competitivos. Esse protocolo otimiza as condições para a fertilização ao estimular a ovulação de forma controlada (por meio das gonadotrofinas) e, em seguida, colocar os espermatozoides diretamente no útero, próximo ao momento da ovulação. Essa técnica pode ser especialmente eficaz para casais com infertilidade masculina leve a moderada, onde a concentração de espermatozoides no local adequado ajuda a superar as barreiras.

Tabela 1 - Principais estudos sobre fertilização *in vitro* e uso de gonadotrofinas

Autor(s)	Título do Estudo	Tipo de Estudo	Descrição / Resultados Resumidos
Bhering et al. (39)	Eficácia das gonadotrofinas na indução da ovulação	Duplo-cego	Estudo comparativo entre gonadotrofinas e Clomifeno; taxas de gravidez maiores com gonadotrofinas.

Grynberg et al.(31)	Gonadotrofinas e sucesso na FIV: uma revisão sistemática	Revisão sistemática	Analizou dados de múltiplos ensaios; evidenciou eficácia superior das gonadotrofinas em protocolos de FIV.
Franco & Sala.(26)	Segurança das gonadotrofinas em tratamentos de infertilidade	Estudo clínico	Avaliou efeitos adversos em mulheres; concluiu que o uso adequado é seguro e eficaz.
Casarini et al. (40)	Mecanismo de ação das gonadotrofinas na reprodução humana	Estudo experimental	Detalhou o mecanismo de ação hormonal; sugeriu melhorias na personalização de tratamentos.
Amato et al. (18)	Comparação de protocolos de FIV com diferentes indutores	Duplo-cego	Comparou eficácia de Clomifeno e gonadotrofinas em ciclo de FIV; gonadotrofinas mostraram melhores resultados.
Nácul et al. (22)	Maturação <i>in vitro</i> em mulheres com SOP	Estudo clínico	Avaliou a eficácia da maturação <i>in vitro</i> ; apresentou resultados promissores, mas com variabilidade.
Santos & Ramos.(12)	Preservação da fertilidade em pessoas transgênero	Estudo observacional	Discutiu opções de preservação de gametas; sublinhou a necessidade de informação pré-tratamento.

Fonte: dados da literatura

A Tabela 1 apresenta uma síntese de estudos relevantes sobre o uso de gonadotrofinas na fertilização *in vitro* (FIV) e explora temas variados, como eficácia, segurança, mecanismos de ação e aspectos específicos do tratamento para diferentes perfis de pacientes. A discussão dos achados desses estudos contribui para uma compreensão aprofundada das restrições, benefícios e limitações dos protocolos baseados em gonadotrofinas, além de iluminar áreas emergentes como a preservação de fertilidade.

Estudos como o de Bhering *et al* (2020) (39) e Amato *et al* (2014) (18) revelam que as gonadotrofinas superam o clomifeno na indução da ovulação e na obtenção de taxas mais altas de gravidez em protocolos de FIV. Ambos os estudos foram conduzidos com um método rigoroso duplo-cego, o que aumenta a confiabilidade dos dados. Esses resultados reforçam o

papel das gonadotrofinas como uma opção preferencial para pacientes que podem se beneficiar de uma estimulação.

Grynberg *et al* (2023) (31) também oferece suporte a essa evidência por meio de uma revisão sistemática, onde, ao compilar dados de ensaios múltiplos, confirma-se a eficácia das gonadotrofinas na melhoria das taxas de sucesso do FIV. As revisões sistemáticas têm um peso científico relevante, pois consolidam dados de diferentes estudos e protegem a margem de erro individual de cada um.

Franco e Sala (2004) (26) investigou a segurança das gonadotrofinas, abordando possíveis efeitos adversos em mulheres submetidas ao tratamento. O estudo concluiu que, quando administrados de maneira adequada, as gonadotrofinas são seguras e eficazes, com riscos controláveis de hiperestimulação ovariana e outros efeitos colaterais. Esta descoberta é importante para pacientes e profissionais de saúde, pois confirma as possibilidades de uso de gonadotrofinas em um contexto seguro. Essa conclusão tem um impacto prático significativo, pois incentiva o uso de gonadotrofinas, desde que haja um monitoramento rigoroso durante o tratamento para evitar possíveis complicações.

Casarini *et al* (2016) (40) focaram no mecanismo de ação das gonadotrofinas, detalhando como essas substâncias influenciam a resposta ovariana. O estudo é um marco ao sugerir que a compreensão do mecanismo hormonal subjacente pode levar a tratamentos mais personalizados, adaptando a dosagem e o tipo de gonadotrofina ao perfil hormonal individual do paciente. Isso pode representar um avanço na personalização da FIV, tornando o tratamento mais eficaz. Esse estudo é particularmente importante para o desenvolvimento de protocolos mais eficazes e seguros, pois fornece dados sobre como diferentes pacientes respondem às gonadotrofinas com base em suas características hormonais.

Nácul *et al* (2023) (22) estudaram a maturação *in vitro* (MIV) em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP), uma condição em que o uso de gonadotrofinas deve ser cauteloso devido ao risco de hiperestimulação ovariana. A MIV mostrou-se promissora como uma alternativa segura para esses pacientes, embora os resultados ainda apresentem variabilidade. Este estudo contribui ao campo ao oferecer uma alternativa viável para um grupo específico de pacientes, expandindo as opções de FIV de forma segura para quem possui SOP.

Santos e Ramos (2010) (12) investigaram a preservação da fertilidade em pessoas transgênero, destacando a necessidade de informação adequada e opções de preservação de gametas antes de iniciar tratamentos hormonais ou cirúrgicos. Embora não esteja diretamente relacionado ao uso de gonadotrofinas, este estudo é relevante para a área de fertilização, pois

aborda a inclusão e a acessibilidade de tratamentos de fertilidade para diferentes populações. Isso sublinha a importância de práticas informativas e inclusivas no campo da reprodução assistida.

A análise da tabela reforça o valor das gonadotrofinas como uma das principais ferramentas em tratamentos de infertilidade, oferecendo uma combinação de eficácia e segurança quando bem administradas. A partir de uma variedade de estudos e abordagens, observa-se que a personalização dos protocolos de tratamento, conforme indicado nos estudos de Nácúl *et al* (2023) (22) é uma tendência crescente que promete melhorar as taxas de sucesso ao adaptar o tratamento às necessidades específicas de cada paciente. Por fim, a inclusão de estudos como o de Santos e Ramos (2010) (12) destaca que o campo da fertilização *in vitro* está se expandindo para atender à diversidade de perfis de pacientes, promovendo uma abordagem mais inclusiva e abrangente para todos aqueles que buscam tratamento.

6. CONCLUSÃO

Este estudo avaliou a segurança e a eficácia farmacológica da gonadotrofina no contexto da fertilização *in vitro* (FIV), destacando seu papel crucial na indução da ovulação e nos resultados clínicos positivos.

No entanto, também foram identificados riscos, como a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), o que reforça a importância de um controle rigoroso da dosagem e monitoramento constante das pacientes.

Embora a eficácia da gonadotrofina seja amplamente reconhecida, os resultados dependem de fatores individuais e da adequação do protocolo utilizado.

O impacto do tratamento farmacológico pode variar dependendo da condição fisiopatológica tratada. O sucesso depende da resposta ovariana da paciente.

Em resumo, o tratamento farmacológico tem um impacto mais direto na estimulação folicular em casos de infertilidade.

A pesquisa cumpriu seus objetivos, oferecendo uma análise crítica e equilibrada do uso da gonadotrofina na FIV e apontando que, apesar dos benefícios, ainda há espaço para aprimorar a personalização dos tratamentos, visando minimizar os efeitos adversos e otimizar os resultados.

7. REFERÊNCIAS

1. Rocha KNS, de Oliveira MA, da Silva FA, Silvino MES, Borgonovi BMF, Neto AB, et al. Atualizações sobre a fertilização in vitro para reprodução humana Updates on in vitro fertilization for human reproduction. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(1):3081-100.
2. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Human Reproduction Open*. 2023;2023(1):hoac057.
3. Choe J, Shanks AL. In vitro fertilization. 2020.
4. Silva CHM, Sabino SM, Cruzeiro IKDC. Manual SOGIMIG de reprodução assistida: Digitaliza Conteúdo; 2022.
5. Siqueira R, Leite SC. Jornada da Fertilidade: Guia essencial para toda tentante: Ás Editorial; 2021.
6. Santos NESAd. O papel do biomédico frente à síndrome do ovário policístico. 2024.
7. Oliveira JMd. MODULAÇÃO DA PRODUÇÃO DE GONADOTROFINAS APÓS A EXPOSIÇÃO PRÉ-PÚBERE A ISOFLAVONAS. 2020.
8. Lima APW, Lourenço JW. Infertilidade humana: comentando suas causas e consequências. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. 2016;10(5):110-24.
9. Franço MS, do Amaral Toma M. ASPECTOS CLÍNICOS, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E MEDIDAS TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. *Repositório Institucional do UNILUS*. 2024;3(1).
10. Carvalho RD. Direitos sexuais e reprodutivos: uma análise da esterilização artificial das usuárias de drogas. 2022.
11. Ainsworth AJ, Allyse M, Khan Z, editors. Fertility preservation for transgender individuals: a review. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier.
12. Santos TA, Ramos MM. Esterilidade e procriação medicamente assistida: Imprensa da Universidade de Coimbra/Coimbra University Press; 2010.
13. de Orientação M. Reprodução Humana. Rio de Janeiro. 2011.
14. Amato JLS. Por Que Alguns Casais Tem Dificuldade Para Engravidar?: Clube de Autores; 2020.
15. Kist DR. " Fertilização in vitro é recurso para realizar o sonho de muitas famílias": uma discussão sobre o tema no âmbito acadêmico. 2015.
16. dos Santos EBC, Cassino L. FERTILIZAÇÃO IN VITRO (FIV). *Revista Brasileira de Ciências da Vida*. 2018;6(2).
17. Miranda WTS. A responsabilidade civil do médico na reprodução humana asssitida. 2024.
18. Amato J. Em Busca Da Fertilidade: Lulu. com; 2014.
19. Rosan PL, Romão GS, Reis RMd, Moura MDd, Ferriani RA. Uso de antagonista de GnRH (cetorelix) em dose única para evitar ovulações prematuras em ciclos de fertilização assistida. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2003;25:563-9.
20. Câmara NCK. Abordagem da Medicina Tradicional Chinesa na infertilidade feminina de causa ovulatória. 2018.
21. Nóbrega BN. Avaliação da eficácia de uma estimulação ovariana controlada simplificada e de custo reduzido-um estudo piloto: Universidade de São Paulo; 2018.
22. Nácúl AP, Maciel G, Carvalho B. Tratamento da infertilidade. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). 2023:101-20.
23. Wilhelm LA. Mulheres em gestação de alto risco: sentimentos, práticas de cuidado e superação das dificuldades enfrentadas. 2014.
24. Silva LGdR. Análise crítica do método de produção" in vitro" e tranferência de embriões bovinos a partir de oócitos captados" in vivo" e maturados em meio comercial e meios patenteados. 2013.

25. Saraiva M, Matos M, Faustino L, Celestino J, Silva J, Figueiredo J. Hormônios hipofisários e seu papel na foliculogênese. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*. 2010;34(4):206-21.
26. Franco RC, Sala MMd. Uso da bromocriptina associado a hiperestimulação ovariana controlada em pacientes más respondedoras. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2004;26:405-10.
27. Duarte SJH. Manual de métodos contraceptivos: inclui técnica de inserção do DIU e do Implanon com anestesia local: Editora Dialética; 2024.
28. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annual review of biochemistry*. 1981;50(1):465-95.
29. Ascoli M, Fanelli F, Segaloff DL. The lutropin/choriogonadotropin receptor, a 2002 perspective. *Endocrine reviews*. 2002;23(2):141-74.
30. Knobil E, editor The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Proceedings of the 1979 Laurentian Hormone Conference*; 1980: Elsevier.
31. Grynberg M, Cedrin-Durnerin I, Raguideau F, Herquelot E, Luciani L, Porte F, et al. Comparative effectiveness of gonadotropins used for ovarian stimulation during assisted reproductive technologies (ART) in France: A real-world observational study from the French nationwide claims database (SNDS). *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2023;88:102308.
32. Alfano B. Reprodução e biopolítica: infertilidades e práticas de saúde em um serviço público no Rio de Janeiro. 2009.
33. Hammen CL, Rudolph KD, Abaied JL. Child and adolescent depression. 2014.
34. Vidal SVP, Santos TT, Diniz PA, Silva LC, dos Santos AMG, de Jesus Souza A, et al. Identificação de variantes genéticas associadas com a perda gestacional. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2023;5(5):309-28.
35. Borges MI. IMPACTO DAS POLÍTICAS DE IGUALDADE DE GÊNERO NA SAÚDE REPRODUTIVA E PERINATAL: Universidade Anhanguera (UNIDERP; 2024.
36. Oliveira BLC. Preservação da fertilidade em mulheres saudáveis: técnicas, riscos e limites legais. 2021.
37. Sampaio DR. Infertilidade: vivências, expectativas e impactos emocionais na vida conjugal. *Trabalho de Conclusão de Curso) Pró-Reitoria de Graduação, Universidade ...*; 2007.
38. Herzberger EH, Sun B, Engel O, Wolf Y, Herzberger S, Kimhy RB, et al. How effective is digital educational content in shaping fertility awareness? An interventional, cross-sectional study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2022;39(10):2335-41.
39. Bhering NBV, Aquino MLA, Kozuch A, Silva CA, da Silva IT, Arantes IM, et al. Comparação da eficácia dos medicamentos para indução de ovulação em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico resistentes ao citrato de clomifeno. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020;3(4):10826-42.
40. Casarini L, Brigante G, Simoni M, Santi D. Clinical applications of gonadotropins in the female: assisted reproduction and beyond. *Progress in molecular biology and translational science*. 2016;143:85-119.