



José Pedro Correia da Silva

## **Análise do perfil de medicamentos prescritos em mulheres com problemas de fertilidade do Serviço de Reprodução Humana dos CHUC. Caracterização do seu potencial impacto na fertilidade**

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

José Pedro Correia da Silva

**Análise do perfil de medicamentos prescritos em mulheres com problemas de fertilidade do Serviço de Reprodução Humana dos CHUC. Caracterização do seu potencial impacto na fertilidade.**

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, José Pedro Correia da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011146483, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2016.

O Aluno

---

(José Pedro Correia da Silva)

# AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

À Coordenadora do Curso de Ciências Farmacêuticas.

À Orientadora Professora Doutora Ana Cristina Ribeiro Rama.

Pela amabilidade e o apoio.

Aos professores do Curso de Ciências Farmacêuticas.

A todos que direta ou indirectamente contribuíram

Para a realização desta monografia.

## ABREVIATURAS

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteróides

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

COX-1 - Ciclooxigenase-1

COX-2 - Ciclooxigenase-2

DGPI - Diagnóstico Genético Pré-Implantação

FIV - Fertilização *In Vitro*

FSH - Hormona Folículo Estimulante

GIFT - Transferência Intratubária de Gâmetas

HAART - Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV - Vírus do Papiloma Humano

ICSI - Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides

IV - Intravenosa

LH - Hormona Luteinizante

NRTI - Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo dos Nucleósidos

PCOS - Síndrome dos Ovários Poliquísticos

PMA - Procriação Medicamente Assistida

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

ZIFT - Transferência Intratubária de Zigotos

## Índice

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUÇÃO.....	5
OBJETIVOS.....	5
MÉTODOS.....	5
INFERTILIDADE FEMININA.....	6
• Técnicas de Procriação Medicamente Assistida.....	7
• Causas.....	10
ANÁLISE DOS DADOS DO SERVIÇO DE REPRODUÇÃO DO CHUC.....	15
CONCLUSÃO.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	25

## Índice de Figuras

FIGURA 1 – Inseminação Artificial.....	7
FIGURA 2 – Técnica de FIV.....	8
FIGURA 3 – Técnica de ICSI.....	8
FIGURA 4 – Diagnóstico Genético Pré-Implantação.....	9
FIGURA 5 – Diferenças entre um ovário normal e um ovário poliquístico.....	10
FIGURA 6 – Focos da Endometriose.....	11

## Resumo

A infertilidade é um problema de saúde pública que está associada a diversas causas, como endometriose, obstrução tubar, lesões do endométrio, anomalias na produção de espermatozóides, ou outras causas como as do foro psicológico, a obesidade, carência de vitaminas ou consumo excessivo de drogas.

Tratando-se de um problema do nosso quotidiano, existem um conjunto de técnicas que têm sido aplicadas no tratamento destas situações, todas elas convergindo e tendo como objetivo final a promoção da gravidez.

No entanto, em muitas situações convém fazer o levantamento da medicação crónica que os doentes associados a esta patologia estão a fazer, na medida em que algumas das causas idiopáticas que estão conectadas à infertilidade, podem ter resposta verificando os fármacos que estes doentes estão a tomar.

Nos dados recolhidos das consultas do Serviço de Reprodução Humana do CHUC foi possível verificar a presença de situações que podem ter na sua causa de infertilidade, uma direta implicação dos fármacos que estão a ser tomados pelas doentes para outras patologias, e se extrapolarmos os impactos de outros fármacos na fertilidade, encontramos relatos onde a influência de fármacos antineoplásicos, anti-inflamatórios não esteróides ou antirretrovirais pode ser prejudicial, na medida em que podem provocar alterações na ovulação, chegando mesmo a provocar toxicidade nos ovários.

Cabe por isso aos profissionais de saúde fazer um levantamento de todos os dados clínicos associados aos doentes com esta patologia, na medida em que todas as situações possam ser avaliadas e verificadas, para fazer um despiste com maior eficácia e segurança da eventual origem da infertilidade, para que o tratamento aplicado tenha a possibilidade de atingir elevadas taxas de sucesso.

**Palavras-chave:** Infertilidade, Procriação Medicamente Assistida, Reprodução Humana, Antineoplásico.

## Abstract

Infertility is a public health problem that is associated with several causes, such as endometriosis, tubal obstruction, endometrial lesions, abnormalities in sperm production, or other causes like psychological conditions, obesity, lack of vitamins or excessive consumption of drugs.

Since this is a problem of our daily lives, there are a set of techniques that have been applied in the treatment of these conditions, all converging and with the ultimate objective of promoting pregnancy.

However, in many situations it is appropriate to analyze chronic medications that patients associated with this condition are taking to the extent that some of idiopathic causes that are connected to infertility, can be answered by checking medications that these patients are taking.

From the data collected on the Human Reproduction Service of CHUC was possible to verify the presence of situations that may have in their cause of infertility, a direct implication of the medications that are being taken by the patient for other conditions. When we extrapolate the impact of other medications on fertility, there are reports where the influence of anticancer drugs, nonsteroidal anti-inflammatory or antiretroviral can be detrimental, to the extent that may cause changes in ovulation, and even induce toxicity in the ovaries.

It is therefore up to the healthcare professionals to monitor all clinical data associated with patients with this condition, since all situations can be evaluated and verified, to enhance screening with a higher efficacy and safety of possible origin of infertility, so that the applied treatment is able to achieve high success rates.

**Keywords:** Infertility, Medically Assisted Procreation, Human Reproduction, Antineoplastic agents.

## Introdução

Hoje em dia, apesar de toda a evolução que se pode acompanhar ao nível da medicina e da investigação científica, ainda podemos encontrar muitos problemas de saúde que trazem grande desconforto à população. Dentro destes problemas, encontramos aqueles que estão diretamente relacionados com os casais.

Estes problemas podem ter várias origens e afetar a vida dos casais de diferentes formas, tendo como denominador comum o condicionalismo que estes problemas acarretam. Os principais problemas concentram-se em dois grandes grupos, as doenças sexualmente transmissíveis e os problemas relacionados com a dificuldade de conceção de um novo ser.

O problema da infertilidade traduz-se na diminuição da capacidade de ter filhos devido a alterações nos sistemas reprodutores masculino e/ou feminino. Um casal é infértil quando não alcança a gravidez desejada ao fim de um ano de vida sexual contínua sem métodos contraceptivos. (1) Este problema não deve contudo confundir-se com esterilidade, uma vez que só se aplica esta mesma palavra quando a capacidade natural de gerar filhos é nula, como por exemplo quando a mulher tem obstrução das duas trompas ou o marido não possui espermatozóides na ejaculação. (2)

No caso da mulher é importante que a mesma esteja disposta a submeter-se a alguns exames uma vez que são vários os fatores que podem gerar a dificuldade de engravidar, como causas físicas, causas sexuais ou causas psicológicas.

## Objetivos

Com a presente monografia pretende-se, em primeiro lugar, fazer uma revisão da informação existente sobre a infertilidade feminina, desde as suas causas até ao seu tratamento e prevenção. Em segundo lugar ir-se-á avaliar o perfil de medicamentos prescritos em mulheres com problemas de fertilidade que recorreram ao Serviço de Reprodução Humana do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e caracterizar o seu potencial impacto na fertilidade.

## Métodos

Para o cumprimento dos objetivos propostos efetuou-se uma breve revisão da literatura referente ao assunto abordado, realizando a pesquisa em motores como a *Pubmed*, a *ClinicalTrials.gov* ou a *B-On*, utilizando como termos e palavras-chave “Infertilidade feminina”, “Prevenção” e “Causas”. Para além da pesquisa realizada nestes motores de busca,

foi importante a consulta do livro: “Esterilidade e Procriação Medicamente Assistida”, que me elucidou de forma clara e objetiva os pontos necessários a abordar no que respeita à infertilidade feminina, bem como as suas técnicas de prevenção e tratamento.

Para o cumprimento do segundo objetivo proposto foram analisados dados de mulheres com problemas de fertilidade que recorreram à consulta do Serviço de Reprodução Humana do CHUC, com o objetivo de caracterizar o perfil de medicação efetuada de forma crónica que pudesse estar a contribuir para que as tentativas de reprodução destas pessoas não fossem eficazes.

## Infertilidade Feminina

A infertilidade define-se como a incapacidade de um casal conceber um filho após um ano de relações sexuais “regulares” sem a utilização de métodos contraceptivos. Esta incapacidade reprodutiva do casal, com uma vida sexual ativa é diagnosticada após um ano se a mulher tiver idade inferior a 35 anos, sendo necessário apenas 6 meses, se a mulher tiver mais de 35 anos, isto porque à medida que a idade aumenta reduzem-se as hipóteses de engravidar e acresce o risco de um aborto. Este diagnóstico também abarca o casal que tenha na sua história médica três abortos consecutivos. (3)

Existem definidos na literatura dois tipos de infertilidade: primária, quando não há gestação anterior; e secundária, se já houve alguma gravidez, já que uma mulher pode ter sido mãe, mas esse facto não garante que uma futura gravidez seja certa. (4)

A infertilidade assume-se como um problema de saúde pública que afeta 9 a 10% da população portuguesa, segundo um estudo de caracterização levado a cabo em 2009, o que vai de encontro aos valores encontrados na população mundial. (5,6) A taxa de infertilidade masculina é similar à taxa feminina. Em média, 80% dos casos apresentam infertilidade nos dois membros do casal, sendo, geralmente, um mais grave do que o outro. A infertilidade tem aumentado nos países industrializados devido ao adiamento da idade de conceção, à existência de múltiplos parceiros sexuais, aos hábitos sedentários e de consumo excessivo de gorduras, tabaco, álcool e drogas, bem como aos químicos utilizados nos produtos alimentares e aos libertados na atmosfera. (1,7,8)

Alguns fatores do quotidiano, como o *stress* e os problemas ligados a saúde debilitada, também podem contribuir para uma maior prevalência desta patologia. (7,9)

A investigação das causas da infertilidade deve ser feita de maneira objetiva e sistemática. Os dados clínicos do casal são importantes para se chegar às possíveis causas da infertilidade. Estes podem auxiliar na seleção de quais são os exames que deverão ser

pedidos em primeiro lugar. Os antecedentes ginecológicos e pessoais (doenças sexualmente transmissíveis, cirurgias nos órgãos genitais, papeira no homem, ...) e obstétricos (partos, abortos, perdas fetais, ...), assim como a história menstrual (presença de irregularidades do ciclo) devem ser totalmente esclarecidos. A presença de hábitos (vícios), alergias, doenças sistêmicas, cirurgias anteriores e vida sexual também devem ser investigados. Uma revisão detalhada de tratamentos e procedimentos de fertilização assistida anteriores também é importante. (7,8)

Esta doença apresenta também determinadas medidas de prevenção, uma vez que a adoção de estilos de vida saudáveis contribui de forma benéfica para a diminuição dos riscos associados à infertilidade. A alimentação deve ser variada e equilibrada, observando-se que os alimentos ricos em antioxidantes melhoram o desempenho dos espermatozoides; adicionalmente deve evitar-se uma exposição prolongada a radiações que levam a lesões no nosso organismo, bem como o consumo de álcool, tabaco e drogas. (7)

## **Técnicas de Procriação Medicamente Assistida**

Algumas causas de infertilidade podem ser tratadas com sucesso por meio de procedimentos e técnicas simples, como terapia hormonal e pequenas cirurgias. Nestas situações há a utilização de fármacos indutores da ovulação (citrato de clomifeno e gonadotropinas) e a programação de relações sexuais em função do momento da ovulação. Implica uma monitorização adequada, devido ao risco elevado de hiperestimulação ovárica com desenvolvimento de múltiplos folículos e risco de gravidez múltipla. (7,8)

Porém, nos casos mais complexos, as técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA), realizadas em laboratório, são a alternativa mais indicada. De acordo com a legislação portuguesa (8), são técnicas de PMA as seguintes:

- **Inseminação artificial**

É uma técnica que habitualmente é empregue em casos de incapacidade de ejaculação, distúrbios na ovulação, alterações no muco cervical que impeçam a penetração de espermatozoides no útero e ainda endometriose. Consiste na deposição de espermatozoides, previamente recolhidos em laboratório, do parceiro ou do dador, no útero (Fig.1). Nesta técnica não é



Fig.1 - Inseminação Artificial

fundamental retirar os ovócitos do corpo da mulher, sendo apenas necessário recolher os espermatozóides. Este processo permite o encontro entre os gâmetas e que a gestação ocorra de uma forma natural. É uma técnica um pouco invasiva, com taxas de sucesso de 15% por ciclo, dependendo em muito da causa de infertilidade, da idade da mulher, da qualidade do esperma, entre outros. (7-11)

- **Fertilização *in vitro* (FIV)**

Procedimento mais utilizado e mais difundido, uma vez que permite ultrapassar muitas das causas de infertilidade quer masculinas quer femininas. A FIV reproduz, de forma artificial, o ambiente das trompas de Falópio num meio de cultura próprio, como um tubo de ensaio, colocando um número significativo de espermatozóides (cerca de 40.000) ao redor de cada ovócito a fim de obter pré-embriões que, posteriormente serão transferidos para a cavidade uterina da mulher (Fig.2). O número de embriões não deverá ultrapassar os dois até aos 35 anos da idade da mulher. Em mulheres mais velhas, ou em determinados casos particulares, poder-se-ão transferir três embriões. (7-9,11,12)

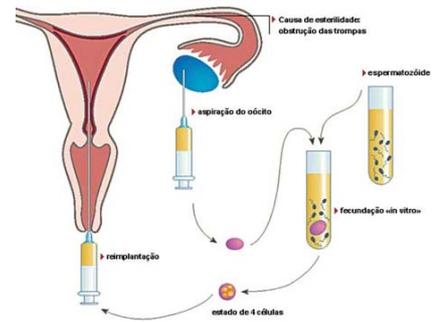


Fig.2 - Técnica de FIV

- **Injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI)**

Especialmente indicada para o tratamento da infertilidade masculina (espermatozóides com problemas de mobilidade, quantidade ou estrutura), esta técnica consiste em injetar um único espermatozóide dentro do ovócito. Os espermatozóides são obtidos por meio da colheita natural, aspiração do epidídimo ou extração dos testículos (Fig.3). Apresenta uma elevada taxa de sucesso (cerca de 70%), levando a que a sua aplicação fosse sendo generalizada de uma forma progressiva. (7,8,11)



Fig.3 - Técnica de ICSI

- **Transferência de embriões, gâmetas ou zigotos**

Os embriões obtidos após a realização de FIV ou ICSI e que não são transferidos para o útero da mulher são criopreservados e guardados em contentores de azoto líquido, a uma temperatura de  $-196^{\circ}\text{C}$ . No nosso país a lei admite três possibilidades para os embriões excedentários: a doação destes embriões a casais que não consigam obter os seus próprios embriões, a sua utilização para investigação ou a sua destruição. (7,8,11)

Para que a criopreservação possa ocorrer, os embriões são guardados no interior de um líquido crioprotetor especial, que os protege contra eventuais danos que o processo de criopreservação possa provocar. Nem todos os embriões são suscetíveis de serem criopreservados: só os que se tiverem desenvolvido normalmente e que não apresentem níveis significativos de fragmentação é que têm condições para passar pelo processo de congelamento e descongelamento. (7,8,11)

A Transferência Intratubária de Gâmetas (GIFT) consiste na captação dos óvulos da mulher, ao mesmo tempo que se capta o esperma do homem. Neste mesmo procedimento, colocam-se os gâmetas em cada uma das trompas de Falópio, permitindo que a fecundação ocorra no seu local fisiológico. Se tudo decorrer normalmente, os espermatozóides penetram num ou mais óvulos, formando-se o embrião. Este descerá das trompas até o útero, de tal forma que a conceção se produzirá integralmente no corpo da mulher. As principais indicações para a realização desta técnica são a endometriose, a infertilidade moderada ligada ao homem, e os casais com objeção moral à realização de uma FIV. (7,8,11)

Por meio da Transferência Intratubária de Zigotos (ZIFT), os gâmetas são postos em contacto, *in vitro*, em condições apropriadas para a sua fusão. O zigoto ou zigotos resultantes são transferidos para o interior das trompas uterinas. A grande diferença da ZIFT em relação ao GIFT é que, na primeira, a fecundação realiza-se fora do corpo da mulher, enquanto na segunda, o encontro do óvulo com o espermatozóide, formando o embrião, ocorre nas trompas. (7,8,11)

- **Diagnóstico genético pré-implantação (DGPI)**

Consiste num exame genético realizado antes da implantação dos embriões, sendo um avanço extraordinário do estudo da reprodução humana que traz segurança para os casais que, por

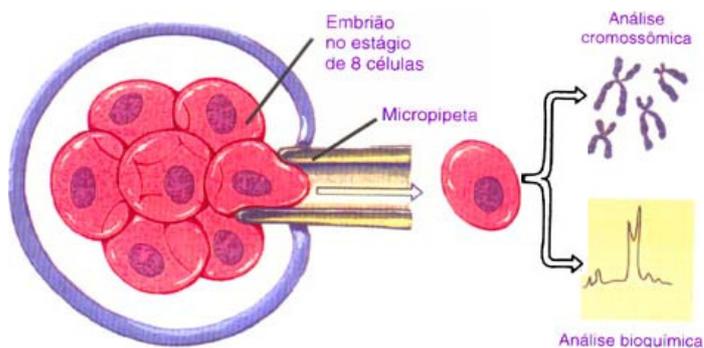


Fig.4 - Diagnóstico Genético Pré-Implantação

diversos motivos, precisam certificar-se da qualidade dos embriões que serão implantados no útero materno (Fig.4). O DGPI pode ser realizado apenas após o ciclo de reprodução assistida, que consiste na recolha e posterior fertilização do óvulo pelo espermatozóide fora do corpo da mulher. Com o DGPI, algumas células são removidas do embrião através de técnicas microcirúrgicas para a análise cromossômica ou genética. (7,13)

- **Outras técnicas laboratoriais de manipulação gamética ou embrionária equivalentes ou subsidiárias.** (8)

Apesar da sua menção na legislação, não foi possível encontrar outras técnicas utilizadas no nosso país para um possível tratamento da infertilidade para além das atrás mencionadas.

## Causas

Para analisar as causas da infertilidade feminina, a doente deve submeter-se a alguns exames, uma vez que são vários os fatores que podem gerar a dificuldade de engravidar:

- ✓ Por alterações hormonais, a mulher pode ter períodos sem menstruação (amenorreia);
- ✓ Na presença de ciclos menstruais regulares, a mulher pode não ovular, pode ovular ovócitos imaturos ou ovócitos com alterações (morfológicas e/ou genéticas);
- ✓ Vários distúrbios hormonais contribuem para a disfunção ovulatória, como excesso de prolactina, excesso dos androgénios (ovário poliquístico), ou das hormonas tiroideias (doenças da tiróide);
- ✓ Nos casos mais graves pode ocorrer insuficiência ovárica prematura, situação em que o ovário deixa de produzir folículos (mulheres <35 anos). (14)

- **Síndrome dos Ovários Poliquísticos (PCOS)**

Na PCOS, os quistos impedem a formação de ovócitos maduros ou mesmo a ovulação porque respondem aos níveis hormonais e crescem, ocupando o espaço livre necessário para o desenvolvimento do ovócito (Fig5). A PCOS engloba um amplo



Fig. 5 - Diferenças entre um ovário normal e um ovário poliquístico.

espectro de sinais e sintomas de disfunção ovárica, podendo ser diagnosticada após a exclusão de outras causas de irregularidade menstrual e hiperandrogenismo, como a hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de androgénios,

hipotireoidismo, entre outras e a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: oligo e/ou anovulação (cujas manifestações clínicas são a amenorreia, a hemorragia uterina disfuncional e a infertilidade), níveis elevados de androgénios circulantes (hiperandrogenemia) e/ou manifestações clínicas do excesso androgénico (hiperandrogenismo, caracterizado por hirsutismo, acne e alopecia) e morfologia poliquística dos ovários. A mulher com PCOS deve efetuar medicação inibidora dos androgénios, para não sofrer insuficiência do ovário. (15)

- **Endometriose**

A endometriose é uma doença congénita, em que existem focos de endométrio (epitélio que reveste a cavidade uterina) espalhados em várias regiões do corpo (as zonas mais frequentes são os ovários, as trompas e a cavidade abdominal, (Fig.6)). Nesta doença, a mulher apresenta dores muito fortes antes da menstruação, durante a menstruação ou nas relações sexuais. Não se sabe se é de causa genética ou se está ligado a fatores tóxicos ambientais (ar, alimentos). O quadro clínico

#### A endometriose

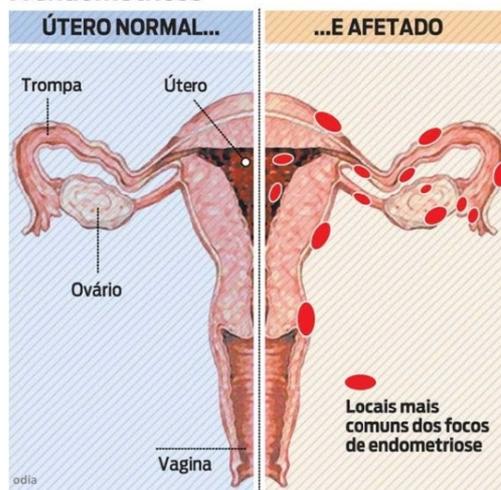


Fig. 6 - Focos da endometriose

desta patologia pode ser bastante variável, uma vez que pode ir de situações assintomáticas, até quadros mais graves como dismenorreia grave, dor ovulatória ou até lesões violáceas na vagina. No entanto, o mecanismo pelo qual a endometriose causa infertilidade ainda não é claro, mas quando a doença é avançada, a distorção anatômica pélvica, as aderências e a oclusão tubária apresentam óbvia relação com a infertilidade. (16,17)

- **Obstrução tubar**

A obstrução das trompas deve-se, geralmente, a uma infecção genital, que é assintomática. Por vezes, a infecção das trompas causa uma inflamação aguda (salpingite) seguida de dilatação das trompas, que obriga à sua remoção cirúrgica (salpingectomia). Evitam-se estas infeções com a monogamia de relação fiel e estável ou com a utilização de preservativo, no caso da existência de relação sexual fora de uma relação estável. Noutros casos, deve-se à laqueação das trompas como método anticoncetivo. (18)

- **Muco cervical incompetente**

A cavidade uterina encontra-se protegida pelo muco que reveste o colo uterino. Este muco cervical é também responsável pela limpeza e seleção dos espermatozoides. Se o

muco cervical não for competente, os espermatozoides não conseguem penetrar na cavidade uterina. Na altura da ovulação, o muco cervical é transparente, abundante e pouco espesso, facilitando a passagem dos espermatozoides para o útero. Porém, fora do período fértil, este muco atua como uma barreira e apresenta-se mais espesso e ácido. Embora o muco proteja o útero de infeções, os espermatozoides não conseguem sobreviver num ambiente ácido. Em alguns casos, as glândulas que produzem as secreções cervicais podem estar lesadas devido a uma infeção ou intervenção cirúrgica, o que poderá eventualmente causar anomalias no muco. (18)

- **Anomalias do Cariótipo**

O cariótipo é a análise dos 46 cromossomas que todos possuímos nas células do corpo. Esta análise efetua-se nos leucócitos (glóbulos brancos) obtidos por punção venosa. A alteração do número ou da estrutura dos cromossomas está associada à insuficiência prematura do ovário, disfunção ovulatória, produção de ovócitos imaturos, produção de ovócitos morfológica e/ou geneticamente anormais, anomalias do desenvolvimento embrionário, falhas da implantação, abortos de repetição e anomalias fetais. (14,19)

- **Tumores malignos**

Os tumores malignos obrigam frequentemente à remoção cirúrgica do órgão, à quimioterapia (QT) e à radioterapia (RT). Quer a QT, quer a RT (se for pélvica), são agentes esterilizantes dos ovários. No caso dos tumores malignos atingirem os órgãos genitais, pode haver necessidade de remoção cirúrgica do útero, das trompas e/ou dos ovários. (18,20)

- **Malformações Anatômicas**

Existem mulheres que nascem com malformações anatômicas congénitas dos órgãos genitais. Estas malformações são muito raras e variadas, indo desde a ausência total do órgão até variados graus de dismorfia da vagina, útero, trompas e/ou ovários. Em casos também muito raros, pode ocorrer mau desenvolvimento anatómico. (18,21)

- **Gravidez Ectópica**

Quando a implantação e a gravidez ocorre na cavidade abdominal (se o ovócito fecundado cair da trompa para a cavidade abdominal) ou na trompa de Falópio, o tratamento obriga a interrupção voluntária da gravidez e excisão da trompa afetada. Por vezes, no caso da gravidez abdominal, pode haver necessidade de remoção cirúrgica do útero. Se a gravidez ectópica for recorrente (2 consecutivas), o casal deve recorrer a PMA, utilizando a técnica da FIV para evitar novos casos. (18)

- **Abortos de repetição**

Os abortos do primeiro trimestre (até às 12 semanas de gestação) são geralmente devidos a problemas genéticos parentais. Nestes casos incluem-se a idade avançada do ovário (após os 35 anos, a taxa de erros ovocitários aumenta), as anomalias do cariótipo (erros genéticos no ovócito ou no espermatozóide que causam um desenvolvimento embrionário deficiente), as doenças da coagulação e as doenças autoimunes. (19,22,23)

- **Autoanticorpos**

As doenças autoimunes são doenças genéticas em que o sistema imunológico da pessoa “ataca” o próprio organismo. Nestes casos, as secreções uterinas contêm um excesso de anticorpos que pode impedir a implantação. Um caso particular é o da mulher com anticorpos anti-espermatozóide, em que os anticorpos bloqueiam os espermatozoides, não os deixando fecundar o ovócito. (24-26)

- **Patologia uterina**

São vários os problemas a nível uterino que podem resultar em dificuldades para a conceção, como (18):

Os fibromas, que são tumores benignos do músculo liso (miométrio) do útero e podem impedir a gravidez por ocupação de espaço e, se fizerem proeminência na cavidade uterina, dificultam a implantação e podem induzir aborto.

Os pólipos são tumores benignos do endométrio. Causam frequentemente hemorragias, impedem a implantação devido a ocuparem espaço e a desencadarem inflamação, e podem induzir aborto.

A hiperplasia benigna do endométrio por desregulação hormonal ou infeção crónica, faz com que o endométrio possa espessar de tal modo que impede a implantação ou induz aborto.

A hipoplasia do endométrio pode ser um problema caso o endométrio não cresça na altura da implantação, dificultando a ocorrência de gravidez. Deve-se a défices hormonais ou a mutações genéticas dos recetores das hormonas esteróides para a progesterona e os estrogénios.

As endometrites, infeções silenciosas do endométrio, são frequentes, sendo geralmente causadas por bactérias de transmissão sexual como o *Mycoplasma genitalium*, a *Chlamydia trachomatis* e a *Listeria monocytogenes*. Em casos menos frequentes, pode ser devida à infeção persistente pelo parasita protozoário *Toxoplasma gondii* ou pelo vírus do colo uterino – vírus do papiloma humano (HPV). Estas infeções impedem a implantação e podem causar aborto.

- **Causa desconhecida**

Cerca de 10% dos casos de infertilidade aparentam um sistema genital sem problemas, apesar de inférteis. Em muitos casos, existem anomalias genéticas dos ovócitos, para os quais não existem testes de detecção. Frequentemente, estes só se descobrem durante a fecundação *in vitro*, momento em que se podem observar os ovócitos, a fecundação e o desenvolvimento embrionário. Podem causar incapacidade de fecundação, paragem do desenvolvimento embrionário, perda da qualidade embrionária, falha de implantação, abortos de repetição ou fetos com anomalias estruturais. (18)

- **Outras causas**

A infertilidade pode ser hereditária, pelo que se deve avaliar cuidadosamente a história familiar referente a casos de infertilidade, casamentos intrafamiliares e doenças genéticas, hematológicas, respiratórias, cardiovasculares, endócrinas, autoimunes, renais, neurológicas, psiquiátricas e oncológicas. (27)

Várias substâncias químicas afetam a qualidade dos ovócitos e dos espermatozoides, podendo também atingir o desenvolvimento da placenta e do feto:

A nicotina provoca lesões no material genético dos ovócitos, tornando-os incompetentes para originar um embrião saudável. Nas fumadoras, quando o ovócito é normal e o embrião é implantado, a nicotina aumenta o risco de parto prematuro e o atraso do crescimento fetal intrauterino uma vez que causa aterosclerose e espasmo arterial. (27)

As drogas causam lesão genética dos ovócitos, anomalias fetais, parto prematuro, atraso do crescimento fetal intrauterino e síndrome de abstinência do recém-nascido. (27)

O álcool está associado a distúrbios endócrinos, à perda da função renal e hepática, à aterosclerose e à hipertensão arterial. Estas situações clínicas causam desregulação endócrina do ovário (pode, por isso, conduzir ao défice da ovulação e à diminuição da qualidade genética e morfológica dos ovócitos), perda da libido e aumento das infeções genitais. Também facilita as complicações na gravidez e no parto, levando ao aparecimento de fetos com lesões cerebrais. O etanol provoca lesões diretas no material genético dos ovócitos, tornando-os incompetentes para originar um embrião saudável. (27)

A obesidade está associada a distúrbios endócrinos (doenças da tiróide, diabetes), à perda da função renal e hepática, à aterosclerose e à hipertensão arterial. Estes causam disfunção ovulatória, diminuição da qualidade genética e morfológica dos ovócitos, lesão do endométrio, perda da libido, dispareunia (dor nas relações sexuais) e infeções genitais de repetição (diabetes, excesso de humidade nas pregas). Também facilitam as complicações na

gravidez e no parto, e condicionam fetos diabéticos e ainda situações de macrosomia fetal. Já a perda excessiva da gordura pode condicionar disfunção ovulatória e amenorreia. (27)

As radiações e a proximidade de instalações geradoras de eletricidade ou de energia radioativa causam lesões genéticas nos gâmetas, embriões e fetos. (27)

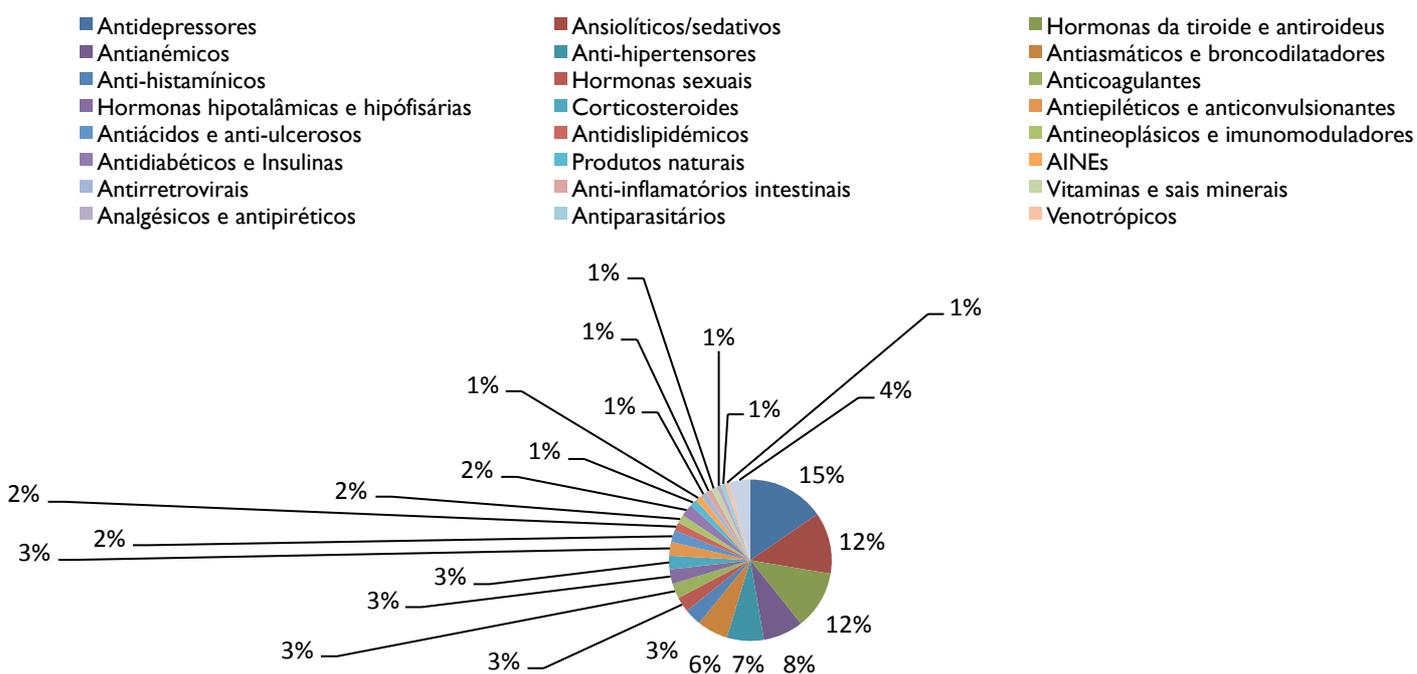
Traumatismos e acidentes podem causar infertilidade se lesarem os órgãos genitais ou causarem incapacidade para ter relações sexuais. (27)

## Análise dos dados do serviço de reprodução do CHUC

Dentro da população analisada, constituída por 3025 pessoas do sexo feminino, verificou-se que 536 tomavam medicação habitual muito variada e pertencente a vários grupos farmacoterapêuticos, pelo que se tornaram o principal objetivo de estudo. Da população constituída por 536, 35 não conseguiam conceber estando a causa ligada aos problemas verificados no seu parceiro masculino, pelo que deixaram também de integrar o campo de estudo, ficando assim com 501 pessoas para analisar. A maior parte da população em estudo (78,25%) apresenta infertilidade primária, pois não consegue conceber o primeiro filho, sendo a taxa de infertilidade secundária muito mais reduzida (21,75%), afetando apenas 109 pessoas da nossa população.

Para avaliar quais os grupos farmacológicos mais utilizados pela população estudada, foi criado o seguinte gráfico que ilustra a distribuição dos medicamentos usados e a sua respetiva alocação nos vários grupos terapêuticos:

Verificou-se que a maior parte da população integrante do estudo toma fármacos antidepressores (15%) (fluoxetina (3,33%), sertralina (2,05%), entre outros) e



ansiolíticos/sedativos (12%), sendo as benzodiazepinas a principal classe de fármacos utilizada dentro deste grupo (10,45%).

Uma grande percentagem de fármacos que também são utilizados são os que exercem ação na tiróide (12%), como a levotiroxina sódica (6,39%); anti-hipertensores (7%), como o bisoprolol (1,39%) e o propranolol (1,39%), bem como fármacos antiasmáticos (6%) e antianémicos (8%), sendo estes últimos bastante usados em situações de gravidez.

De realçar também o uso significativo de hormonas sexuais (3%), fármacos antirretrovirais (1%), e também a presença de dois casos de fármacos citotóxicos (imatinib e ciclofosfamida), e um caso onde o fármaco utilizado é um inibidor do fator de necrose tumoral alfa (adalimumab).

Apesar da base de dados conter informação sobre os vários tipos de medicação que as doentes faziam, não estão descritos outros dados que seriam de extrema relevância para uma melhor compreensão da terapêutica que está instituída a estas doentes, como a frequência de administração, o modo de administração ou a dose e duração de tratamento, entre outros dados farmacológicos relevantes.

Para além da medicação há também parâmetros que nos são dados que têm particular interesse para esta análise uma vez que de todos os casos anotados, 99 registam a particularidade das doentes terem hábitos tabágicos ou hábitos alcoólicos, ou até mesmo ambos.

Este facto, por si só, pode comprometer desde logo a taxa de sucesso de uma possível gravidez, uma vez que está descrito na literatura que o tabaco tem repercussões negativas ao nível da fertilidade interferindo na gametogénese ou na fertilização, na implantação do óvulo concebido ou na perda subclínica após a implantação. É por isso importante para a mulher que deseja engravidar parar de fumar no mínimo dois meses antes de iniciarem as tentativas. Segundo os estudos, a fertilidade da mulher é mais afetada pelo tabagismo que a do homem. (28,29)

Relativamente ao álcool, os estudos são mais controversos, uma vez que existem dados que mostram uma relação direta entre o elevado consumo de álcool e o risco de infertilidade, mas que são contrariados por outras conclusões que indicam que não há qualquer associação entre os dois parâmetros, sugerindo até, em determinados casos, que o consumo de álcool acarreta benefícios para a fertilidade feminina. No entanto, todas as recomendações relativas a este tema são de extrema cautela e por isso é necessário o desenvolvimento de novos estudos para que haja uma elucidação objetiva desta matéria. (29,30)

Relativamente à medicação e aos fármacos que são utilizados de forma crónica pelas doentes podemos retirar algumas conclusões para que a informação obtida seja útil e de particular relevância nas abordagens feitas nas consultas de reprodução assistida de forma a prestar os melhores cuidados de saúde às pessoas que sofrerem destes problemas.

Existem fármacos, pertencentes aos dados analisados, que apesar de em nada estarem relacionados com o sistema reprodutor, podem contribuir para um aumento da taxa de gravidez em mulheres com problemas de fertilidade. Habitualmente as pessoas associadas a estes problemas de saúde acompanham a infertilidade com outras patologias, como é o caso do stress, da ansiedade, da frustração, podendo mesmo atingir um estado de depressão. Verificou-se por isso num estudo, que com o uso da fluoxetina, os sintomas de depressão desapareciam, podendo desta forma facilitar a gravidez por parte do casal. No entanto provou-se igualmente que obteríamos resultados melhores recorrendo à psicoterapia em detrimento do uso de fármacos. (31,32)

Um outro exemplo dos fármacos utilizados com resultados positivos associados a esta patologia é a levotiroxina sódica, utilizada sobretudo para problemas relacionados com a tiróide. Existem alguns estudos que referem que o hipotireoidismo ou as doenças autoimunes da tiróide podem contribuir para abortos espontâneos e dessa forma contribuir para a infertilidade; desta forma se após um aborto espontâneo se verificar a presença de doenças da tiróide, realizando um tratamento com levotiroxina as taxas de gravidez melhoram consideravelmente. (33-35)

Outros fármacos com um contributo positivo para a gravidez são a bromocriptina e a cabergolina, estimulantes dos recetores dopaminérgicos, através da diminuição das lesões nos ovários e da estimulação dos ovários em doentes com PCOS, respetivamente. (36,37)

De realçar também o contributo da metformina, que tem sido utilizada para amplificar o efeito fisiológico de perda de peso que inibe a produção de glucose no fígado, aumentar a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina e diminuir a secreção de insulina. Demonstrou-se que este mesmo fármaco melhorou o hiperandrogenismo e as anomalias de secreção de gonadotrofinas em mulheres com PCOS e restaurou o ciclo menstrual e a fertilidade. (38,39)

Relativamente ao anticorpo monoclonal humano recombinante, adalimumab, é um fármaco utilizado como inibidor do fator de necrose tumoral. É obtido da imunoglobulina humana, e atua nos processos inflamatórios das doenças imunomediadas como a psoríase e a artrite reumatóide de forma mais seletiva, sendo por essa razão mais eficaz e mais seguro que os fármacos clássicos como o metotrexato. É obtido pela tecnologia de ADN recombinante. Bloqueia o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que desencadeia uma

função específica na resposta inflamatória, responsável por muitas doenças autoimunes. A nível da fertilidade foi possível verificar em dois estudos, que apesar da sua potencial ação de destruição celular, este fármaco melhora as taxas de gravidez de doentes que apresentam uma elevada percentagem de citocinas em linfócitos auxiliares Th1 e Th2, aumentando a eficácia e o sucesso da FIV. Esta situação é também comprovada com outros dados, onde nos é dada a informação que os inibidores TNF- $\alpha$  combinados com imunoglobulinas intravenosas aumentam a taxa de sucesso da FIV, reduzindo as taxas de aborto espontâneo nas mulheres jovens. É também relatado que este fármaco não aparenta causar nenhuma complicação na gravidez que resultou de um FIV. (40,41)

Para além destes, foi possível encontrar breves referências a outros fármacos, pertencentes a vários grupos terapêuticos que exercem repercussões positivas ao nível da fertilidade. Por isso é de extrema importância informar as pessoas da nossa população que tomam estes tipos de fármacos, nomeadamente no que se refere à possibilidade dos mesmos exercerem uma ação benéfica ao nível da fertilidade.

No entanto, o principal objetivo do estudo traduz-se pela análise de fármacos que eventualmente possam estar a exercer uma ação negativa nas pessoas no que respeita à fertilidade e às tentativas de gravidez das mesmas. Conjugando os dados analisados, com as informações descritas na literatura, verificou-se que os fármacos em causa se encontravam no grande grupo dos fármacos antineoplásicos e imunomoduladores, sendo estes o imatinib, onde a informação é mais diversa e contraditória, e a ciclofosfamida, que tem bases sólidas e concretas sobre o efeito nefasto deste fármaco para o organismo a nível do sistema reprodutor.

O imatinib é um inibidor da tirosina-cinase do cromossoma Filadélfia (BCR-abl) e está indicado para o tratamento da leucemia mielóide crónica. Tem ainda sido utilizado no tratamento de tumores do estroma gastrintestinal metastáticos e/ou irressecáveis, em doentes adultos com síndrome mielodisplásica/doenças mieloproliferativas e em doentes com leucemia linfoblástica aguda positiva. Contudo, ao nível do sistema reprodutor foi possível verificar que este fármaco está associado a situações de insuficiência ovárica prematura. Por esse facto, este é um fármaco a ter em atenção e que deve estar debaixo do nosso foco. No entanto, as opiniões divergem, pois há também quem defenda que não existe uma relação direta entre os casos verificados de insuficiência ovárica e o imatinib, visto que se trataram de situações raras. Há ainda quem vá mais longe e defenda que durante o tratamento oncológico, para que a fertilidade possa ser mantida aquando do uso de um fármaco citotóxico como a cisplatina, o tratamento adjuvante com imatinib, ajuda à

manutenção da possibilidade de concepção, uma vez que este protege os folículos primários da morte celular induzida pela cisplatina. (42,43)

Já a ciclofosfamida é vulgarmente utilizada no tratamento da leucemia linfocítica crónica, de linfomas e de tumores sólidos. Pode ser administrada por via oral ou por via intravenosa (IV) e para se tornar ativa necessita de metabolização hepática. Este fármaco, no entanto, tem repercussões em mulheres com patologias reumatológicas uma vez que pode levar a graves efeitos ao nível da fertilidade e da menopausa. Mesmo em mulheres mais novas, a ciclofosfamida pode levar a que estas atinjam a menopausa em idade muito jovem, e leva a que estas mulheres se tornem também inférteis. A ciclofosfamida causa infertilidade devido à toxicidade que exerce nos ovários, causando um progressivo e irreversível dano nos ovócitos de forma proporcional à dose utilizada. Com uma dose extremamente alta e uma longa duração, o número de ovócitos reduz drasticamente, resultando em falha ovárica primária e menopausa prematura. A ciclofosfamida e os seus metabolitos tóxicos interferem com os sistemas antioxidantes intracelulares, que desempenham um papel fundamental na desintoxicação das espécies oxidantes reativas. O aumento da produção de radicais livres de oxigénio e a diminuição da produção de antioxidantes aumentam os sinais de apoptose nos folículos antrais. (44,45)

Assim sendo, é importante que estas informações sejam apresentadas às doentes que tomam estes fármacos na medida em que os mesmos podem estar diretamente implicados nas suas incapacidades de reprodução.

Depois de um escrutínio sucinto, mas conciso dos dados que me foram fornecidos, tomei por liberdade e com o espírito crítico que um profissional de saúde se deve caracterizar, extrapolar a minha pesquisa para fármacos e medicamentos que não estavam incluídos na tabela analisada, para que desta forma haja uma melhor informação futura dos doentes que realizarem consultas de reprodução, bem como para prevenir e detetar de forma breve e rápida, determinados casos que nos possam surgir associados a estes medicamentos.

Foi perceptível que fármacos associados ao tratamento neoplásico, bem como o próprio tratamento do cancro, como a QT e a RT, podem ter como sequelas e efeitos secundários a destruição e a incapacidade de conceber por parte destas pessoas. Uma das maiores consequências devastadoras no tratamento do cancro são as lesões nos ovários, resultando numa diminuição do seu potencial, dependendo a extensão das lesões de vários fatores como a idade, o regime quimioterapêutico e a dose de radiação que o organismo recebe. Estes mesmos fármacos podem ser ainda responsáveis por danos no sistema reprodutor

feminino ao nível dos estromas e dos folículos ováricos. (46-50) Um bom exemplo desta situação é a cisplatina, fármaco citotóxico, utilizado em várias neoplasias, como por exemplo, dos testículos, ovários, garganta, bexiga, entre outros, mas que causa infertilidade nas mulheres devido à toxicidade que exerce nos folículos primordiais, uma vez que estes não tendo a capacidade de se regenerar, a lesão causada neste local, leva a situações de infertilidade e insuficiência dos ovários. (51)

Numa abordagem clínica da situação podemos verificar que o impacto nos ovários dos tratamentos usando fármacos citotóxicos varia de nenhum até vários níveis de dano, tendo como resultado uma redução na fertilidade das pessoas. O grau de lesão dos ovários e como consequência a sua redução da fertilidade depende das características do fármaco, da dose recebida e da idade do doente aquando do início do tratamento. (46-50)

Existem várias classes de fármacos quimioterapêuticos, estando agrupados pelo seu modo de ação.

Os agentes alquilantes têm efeitos extremamente graves nos ovários e são responsáveis pelas maiores taxas de falha destes. Os compostos à base de platina mostraram que conseguem induzir lesões de ADN nos ovários, acarretando um risco médio de amenorreia a si associado. Os efeitos genéticos nos ovócitos resultam em maior mortalidade embrionária e aneuploidia. (49)

Os antibióticos antraciclínicos, como a doxorrubicina, têm clinicamente um pequeno a médio impacto ao nível da fertilidade, podendo induzir *stress* oxidativo nos ovários e registar alguns casos de amenorreia, sendo estes muito mais frequentes em mulheres com uma idade já avançada. (49)

Os alcalóides da vinca induzem aneuploidia, principalmente devido à vinblastina, mas no entanto as informações para estes fármacos estão muito limitadas ao nível dos estudos em animais. Ao que parece, os anti-metabolitos, como o metotrexato, apresentam indicações que não interferem com a fertilidade, uma vez que foi comprovado que este mesmo fármaco não está associado a um aumento de amenorreia por parte das pessoas que o usam, bem como é extremamente usado nos tratamentos da gravidez ectópica sem se verificarem efeitos secundários ao nível da fertilidade. (49)

Na literatura, os dados apresentados são controversos no que respeita aos efeitos secundários do paclitaxel ou do docetaxel nos ovários, uma vez que há estudos que dizem que existe um risco muito pequeno de se verificarem situações de amenorreia aquando do uso destes, sendo esta informação contrariada pela documentação que cita um aumento da toxicidade ao nível das gonadas com altos níveis de Hormonas Folículo Estimulantes (FSH), e um aumento da incidência de amenorreias. (49)

Por fim, as terapias biologicamente direcionadas são relativamente recentes nos tratamentos das neoplasias e derivam dos organismos de seres vivos. Estes agentes foram desenvolvidos para atuarem contra moléculas específicas que são expressas por tumores, como o tamoxifeno, ou por exercem uma ação no sistema imunitário, como o rituximab. A sua ação nos ovários é ainda escassa e inconclusiva, mas como foram desenhados para atuarem em células específicas, não serão de esperar efeitos tóxicos, exceto apenas em casos indiretos, aquando da sua co-administração com outros fármacos antineoplásicos, numa terapia adjuvante. (49)

É de todo importante referir que não são apenas a pessoas que estão sujeitas aos tratamentos com estes fármacos que estão em risco a nível dos problemas de reprodução, uma vez que também os profissionais que preparam e manipulam estes mesmos fármacos, ou que trabalham numa área onde estes fármacos são usados, estão expostos a estes agentes na medida em que correm riscos aquando de uma contaminação, ou contacto direto com os mesmos.

Para além dos fármacos antineoplásicos, existem ainda outros que acarretam influências negativas para a fertilidade, como é o caso dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), uma vez que estes têm uma ação na ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), que por sua vez estão envolvidas na ovulação e na implantação. Existem por isso determinados casos reportados que descrevem infertilidade transitória após o tratamento com determinados AINEs como a indometacina, diclofenac, piroxicam e o naproxeno. Os estudos realizados tanto em animais como nos homens mostraram que estes mesmos fármacos podem inibir a rutura do folículo luteinizado e que desta forma estamos perante uma situação de infertilidade temporária. No entanto, não se observaram alterações nos níveis da hormona luteinizante (LH) ou nos níveis séricos da progesterona. (52-54)

Para terminar, fazer referência ainda aos antirretrovirais, como a zidovudina que é um inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleósidos (NRTI), utilizada na terapêutica de HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), considerada de eleição para combate ao vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estes NRTIs são conhecidas toxinas para as mitocôndrias, pois através da inibição do ADN polimerase há uma diminuição dos polipeptídeos envolvidos no transporte de eletrões, havendo desta forma uma depleção de ADN mitocondrial. Numa base celular, a mitocôndria tem um papel central determinante no desenvolvimento das competências nos ovócitos e na pré-implantação de embriões. Por isso de uma forma indireta, estes fármacos podem ter um impacto negativo na fertilidade, diminuindo assim as taxas de fertilidade. (55)

Assim sendo, é possível elaborar uma pequena tabela que explica de forma resumida, mas clara as possíveis influências que determinados fármacos podem ter ao nível do sistema reprodutor, mais precisamente ao nível da fertilidade feminina:

	<b>Fármacos</b>	<b>Efeitos/Repercussões</b>	<b>Observações</b>
<b>Possível Benefício</b>	Fluoxetina, Sertralina. Levotiroxina Sódica. Cabergolina, Bromocriptina. Metformina.	Com o uso de fármacos antidepressores, os problemas de stress e depressão associados à fertilidade poderão desaparecer, facilitando a gravidez. O hipotiroidismo contribuiu muitas vezes para a ocorrência de abortos espontâneos, podendo esta causa de infertilidade ser atenuada com o levotiroxina. Os estimulantes dos recetores dopaminérgicos podem diminuir as lesões dos ovários e estimular os mesmos em doentes com PCOS. A metformina melhora o hiperandrogenismo e as anomalias de secreção de gonadotrofinas em mulheres com PCOS e restaura o ciclo menstrual e a fertilidade.	É importante ter em atenção os fármacos, bem como os parâmetros relacionados com a terapêutica como a dose, a via e a frequência de administração, e a própria duração do tratamento.
<b>A Evitar</b>	Imatinib, Ciclofosfamida, Cisplatina, Doxorrubicina, Vinblastina, Vincristina, Paclitaxel, Docetaxel, Rituximab, Tamoxifeno. AINEs.	Os fármacos utilizados no tratamento do cancro podem acarretar problemas ao nível do sistema reprodutor, uma vez que estes estão associados a situações de insuficiência ovárica prematura, a lesões irreversíveis dos ovários, a danos irreversíveis dos folículos, bem como a situações de aneuploidia e amenorreia. Os AINEs podem inibir a rutura do folículo luteinizado, podendo resultar numa situação de infertilidade temporária.	As lesões nos ovários resultantes do tratamento para o cancro dependem não só do fármaco, mas também da idade da pessoa que efetua o tratamento, do regime quimioterapêutico, e da dose de radiação que o organismo recebe.
<b>Sem Influência</b>	Antianémicos.	-----	Fármacos muito utilizados durante uma gravidez, que não acarretam problemas aquando do seu uso no período de gestação.
<b>Informação desconhecida</b>	Anti-hipertensores, Anticoagulantes, Antiasmáticos, Antihistamínicos.	-----	Proceder a novos estudos e investigações para determinar possíveis efeitos adversos destes fármacos ao nível da fertilidade.
<b>Nota: Ter atenção aos hábitos alimentares, alcoólicos e tabágicos dos doentes.</b>			

## Conclusão

A infertilidade foi considerada pela Organização Mundial de Saúde como um importante problema de saúde pública, em todo o Mundo. O seu impacto para o casal e para a sociedade é significativo e as técnicas de PMA têm sido a solução para muitos que não conseguem conceber os seus filhos. Esta patologia tem a si associado diversas causas, podendo a sua origem estar relacionada com fatores femininos, masculinos ou mistos, como são exemplo as causas idiopáticas.

A prova de que esta patologia se trata de um problema atual e preocupante, é demonstrada pela quantidade alargada de pessoas que recorre ao Serviço de Reprodução Humana dos CHUC, procurando ajuda e uma possível resolução num assunto que tem a sua complexidade e sensibilidade.

Da análise efetuada aos dados das mulheres que andam a fazer consultas neste mesmo serviço é possível concluir que, em grande parte, os fármacos que estas mulheres tomam não têm informações para possíveis repercussões ou impactos negativos na fertilidade das mesmas, uma vez que os dados na literatura para um grande conjunto de famílias terapêuticas (anti-hipertensores, antilipídicos, entre outros) são escassos ou até mesmo nulos, sendo desta forma necessário a sua investigação e desenvolvimento, para um melhor esclarecimento não só ao nível dos profissionais de saúde, bem como para que haja uma melhor educação e elucidação da temática para as pessoas que recorrem a este tipo de consultas. Para além deste ponto, a recolha de informação precisa de ser aprimorada e é necessário proceder a um questionário mais criterioso e detalhado no que respeita à medicação tomada por parte das doentes, na medida em que para além do medicamento, se possa ter mais informações relativamente à frequência, via de administração, dose tomada, entre outras de caráter relevante e informativo sobre a medicação. Apesar dos condicionalismos verificados, foi possível averiguar que poderão existir duas situações onde os fármacos tomados poderão ter uma influência negativa ao nível do sistema reprodutor, já que tanto para o imatinib, como para a ciclofosfamida, existem situações reportadas que demonstram as ações prejudiciais que estes fármacos podem exercer ao nível dos ovários. As conclusões, não são no entanto definitivas, pois o grau de lesão dos ovários e como consequência a sua redução da fertilidade depende não só das características do fármaco, como também da dose recebida e da idade do doente aquando do início do tratamento, dados esses a que não foi possível aceder.

No entanto, existe um conjunto de fármacos com informação bem descrita do quão prejudicial podem ser em situações de reprodução e fertilidade, e cabe a nós, profissionais

de saúde, fazer a elucidação de tais situações, esclarecer as possíveis consequências associadas às mesmas, e ajudar em todas as medidas em prol dos doentes e da sua saúde.

Para mim, como aluno do Curso de Ciências Farmacêuticas, a execução desta monografia foi gratificante, tendo em conta todos os conhecimentos e experiências que pude adquirir com pesquisa bibliográfica e atualização de conhecimentos.

## Bibliografia

- (1) [www.apfertilidade.org/Infertilidade](http://www.apfertilidade.org/Infertilidade) [Acedido a 15 de abril de 2016]
- (2) LERIDON, H. - **A new estimate of permanent sterility by age: Sterility defined as the inability to conceive.** Population Studies, Vol. 62, nº1 (2008), 15-24
- (3) WARDLE, P.; CAHILL, D. – **Compreender a infertilidade.** Porto: Porto Editora, 2009. ISBN 978-972-0-35115-9
- (4) ANTUNES, R.N.A. – **A imagem corporal na infertilidade: a infertilidade no feminino.** Universidade do Porto, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, 2013. [Acedido a 2 de maio de 2016]. Disponível na Internet: [https://sigarra.up.pt/flup/pt/pub\\_geral.show\\_file?pi\\_gdoc\\_id=583305](https://sigarra.up.pt/flup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=583305)
- (5) BOIVIN, J., BUNTING L., COLLINS J.A., NYGREN K.G. - **International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potencial need and demand for infertility medical care.** Human Reproduction. Vol. 22(6) (2007), 1506-1512.
- (6) CARVALHO, J.L.S., SANTOS, A. – **Estudo AFRODITE: Caracterização da Infertilidade em Portugal.** 2009 [Acedido a 2 de maio de 2016]. Disponível na Internet: <http://static.publico.pt/docs/sociedade/AfroditeInfertilidade.pdf>
- (7) SANTOS, T.A.; RAMOS, M.M. – **Esterilidade e procriação medicamente assistida.** Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2010. ISBN 9789892600277
- (8) PORTUGAL. Direção-Geral da Saúde – **Saúde Reprodutiva: Infertilidade, Cuidados de Saúde Hospitalares.** Lisboa: DGS, 2011. ISBN 978-972-675-194-6
- (9) O'FLYNN, N. – **Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline.** Br J Gen Pract. Vol. 64(618) (2014), 50-51.
- (10) SCHWARTZ D., MAYAUX M.J. – **Female Fecundity as a Function of Age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands.** Federation CECOS. N Engl J Med. Vol. 306 (7) (1982), 404-406
- (11) AVELAR, E.P. – **Responsabilidade civil médica em face das técnicas de reprodução humana assistida.** São Paulo, 2008. [Acedido a 4 de maio de 2016]. Disponível na Internet: <http://docplayer.com.br/4882525-Responsabilidade-civil-medica-em-face-das-tecnicas-de-reproducao-humana-assistida.html>
- (12) HUMAN FERTILISATION EMBRYOLOGY AUTHORITY – **Fertility treatment in 2013: trends and figures.** [Acedido a 4 de maio de 2016]. Disponível na Internet: [http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA\\_Fertility\\_Trends\\_and\\_Figures\\_2013.pdf](http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Fertility_Trends_and_Figures_2013.pdf)
- (13) AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE – **Use of preimplantation genetic diagnosis for serious adult onset conditions: a committee opinion.** Fertility and Sterility. Vol.100, nº1 (2013), 54-57.

- (14) [http://www.apfertilidade.org/Infertilidade\\_Causas\\_Femininas.html](http://www.apfertilidade.org/Infertilidade_Causas_Femininas.html) [Acedido a 17 de maio de 2016]
- (15) SILVA, R.C., PARDINI, D.P., KATER, C.E. – **Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina.** Arq Bras Endocrinol Metab. Vol.50, nº2 (2006), 281-290.
- (16) CROSER, A.M.L.V., VIEIRA, C.H.F., SAMAMA, M., MARTINHAGO, C.D., UENO, J. – **Tratamento da endometriose associada à infertilidade – revisão da literatura.** Femina. Vol.38 nº5 (2010), 251-256.
- (17) NÁCUL, A.P., SPRITZER, P.M. – **Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose.** Rev Bras Ginecol Obstet. Vol. 32(6) (2010), 298-307.
- (18) RIZK, B.R.M.B.; GARCIA-VELASCO, J.A.; SALLAM, H.N.; MAKRIGIANNAKIS, A. – **Infertility and Assisted Reproduction.** New York: Cambridge University Press, 2008. ISBN 9780511547287
- (19) SUGIURA-OGASAWARA, M., OZAKI, Y., KATANO, K., SUZUMORI, N., KITAORI, T., MIZUTANI, E. – **Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage.** Hum Reprod. Vol. 27 (8) (2012), 2297-2303.
- (20) LOSCALZO, M.J., CLARK, K.L. - **The Psychosocial Context of Cancer-Related Infertility.** Cancer Treat Res. Vol. 138 (2007), 180-190
- (21) ABRAO, M.S., MUZII, L., MARANA, R. – **Anatomical causes of female infertility and their management.** Int J Gynaecol Obstet. Vol.123 (2) (2013), S18-S24.
- (22) JOKIMAA, V., OKSJOKI, S., KUJARI, H., VUORIO, E., ANTTILA, L. – **Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages.** Mol Hum Reprod. Vol. 8 (12) (2002), 1111-1116.
- (23) RAI, R., REGAN, L. – **Recurrent miscarriage.** Lancet. Vol. 368 (2006), 601-611.
- (24) ANTUNES, A., GOMES, C., MALHEIRO, M., PAIS, M.S., ROSETE, V. -**Síndrome antifosfolípido revisitado a propósito de dois casos clínicos.** Ata Reum Port. Vol. 28 (2003), 107-113.
- (25) ZINIL, A., FAHMYL, N., BELZILE, E., CIAMPI, A., AL-HATHAL, N., KOTB, A. - **Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis.** Hum Reprod. Vol. 26 (6) (2011), 1288-1295.
- (26) TOUBI, E. - **The fourth Israel-Italy Meeting: Updates in Rheumatology and Autoimmunity.** IMAJ. Vol. 18 (2016), 137-138.

- (27) [http://www.apfertilidade.org/Infertilidade\\_Outras\\_Causas.html#text2](http://www.apfertilidade.org/Infertilidade_Outras_Causas.html#text2) [Acedido a 17 de maio de 2016]
- (28) MELLO, P.R.B., PINTO, G.R., BOTELHO, C. – **Influência do tabagismo na fertilidade, gestação e lactação.** *Jornal de Pediatria.* Vol. 77, nº4 (2001), 257-264.
- (29) SADEU, J.C., HUGHES, C.L., AGARWAL, S., FOSTER, W.G. - **Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: Reproductive health consequences and clinical implications.** *Crit Rev Toxicol.* Vol. 40 (7) (2010), 633-652.
- (30) BURGO, C.L., GEA, A., IRALA, J., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.A., CHAVARRO, J.E., TOLEDO, E. - **Alcohol and Difficulty Conceiving in the SUN Cohort: A Nested Case-Control Study.** *Nutrients.* Vol.7 (2015), 1167-1178.
- (31) FARAMARZIA, M., KHEIRKHAHB, F. ESMAELZADEHC, S., ALIPOURD, A., HJIAHMADIE, M., RAHNAMA, J. - **Is psychotherapy a reliable alternative to pharmacotherapy to promote the mental health of infertile women? A randomized clinical trial.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* Vol.141 (2008), 49-53.
- (32) FARAMARZI, M., ALIPOR, A., ESMAELZADEH, S., KHEIRKHAH, F., POLADI, K., PASH, H. - **Treatment of depression and anxiety in infertile women: Cognitive behavioral therapy versus fluoxetine.** *Journal of Affective Disorders.* Vol.108 (2008), 159-164.
- (33) YOSHIOKA, W., AMINO, N., IDE, A., KANG, S., KUDO, T., NISHIHARA, E., ITO, M., NAKAMURA, H., MIYAUCHI, A. - **Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility.** *Endocrine Journal.* Vol.62 (1) (2015), 87-92.
- (34) BARTÁKOVA, J., POTLUKOVA, E., ROGALEWICZ, V., FAIT, T., SCHONDORFOVA, D., TELICKA, Z., KRATKY, J., JISKRA, J. - **Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate.** *BMC Pregnancy and Childbirth.* Vol. 13:217 (2013).
- (35) REVELLI, A., CASANO, S., PIANE, L.D., GRASSI, G., GENNARELLI, G., GUIDETTI, D., MASSOBRIO, M. - **A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments.** *Reproductive Biology and Endocrinology.* Vol. 7:137 (2009).

- (36) KUMAZAWA, T., NAKAJIMA, A., ISHIGURO, T., JIUXIN, Z., TANAHARU, T., NISHITANI, H., INOUE, Y., HARADA, S., HAYASAKA, I., TAGAWA, Y. - **Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity 15 Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of bromocriptine in female rats.** J. Toxicol. Sci. Vol. 34 (2009), SP157-SP165
- (37) PAPALEO, E., DOLDI, N., DE SANTIS, L., MARELLI, G., MARSIGLIO, E., ROFENA, S., FERRARI, A. - **Cabergoline influences ovarian stimulation in hyperprolactinaemic patients with polycystic ovary syndrome.** Human Reproduction. Vol. 16, n° 11 (2001), 2263-2266
- (38) TANG, T., LORD, J.M., NORMAN, R.J., YASMIN, E., BALEN, A.H. - **Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility.** Cochrane Database Syst Rev. (2012)
- (39) AYAZ, A., ALWAN, Y., FAROOQ, M.U. - **Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS).** Journal of Medicine and Life. Vol. 6, n° 2 (2013), 198-201.
- (40) WINGER, E.E., REED, J.L., ASHOUSH, S., EL-TOUKHY, T., AHUJA, S., TARANISSI, M. - **Birth defect rates in women using Adalimumab (Humira®) to treat immunologic-based infertility in IVF patients.** Am J Reprod Immunol. Vol. 66(3) (2011), 237-241.
- (41) WINGER, E.E., REED, J.L., ASHOUSH, S., AHUJA, S., EL-TOUKHY, T., TARANISSI, M. - **Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF.** Am J Reprod Immunol. Vol. 61(2) (2009), 113-120.
- (42) MALOZOWSKI, S., NELSON, L., CALIS, K.A. - **More on Ovarian Insufficiency with Imatinib.** The New England Journal of Medicine. Vol.358 (24) (2008), 2648-2649.
- (43) WOODRUFF, T.K. - **Preserving fertility during cancer treatment.** Nat Med. Vol.15 (10) (2009), 1124-1125.
- (44) HARWARD, L.E., MITCHELL, K., PIEPER, C., COPLAND, S., CRISCIONE-SCHREIBER, L.G., CLOWSE, M.E.B. - **The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease.** Lupus. Vol. 22 (2013), 81-86.

- (45) KHEDR, N.F. - **Protective effect of mirtazapine and hesperidin on cyclophosphamide-induced oxidative damage and infertility in rat ovaries.** *Experimental Biology and Medicine.* Vol.240 (2015), 1682-1689.
- (46) MEIROW, D., BIEDERMAN, H., ANDERSON, R.A., WALLACE, W.H.B. - **Toxicity of Chemotherapy and Radiation on Female Reproduction.** *Clinical Obstetrics and Gynecology.* Vol.53, n°4 (2010), 727-739.
- (47) RONESS, H., KASHI, O., MEIROW, M.D. - **Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage.** *Fertility and Sterility.* Vol.105, n°1 (2016), 20-29.
- (48) STROUD, J.S., MUTCH, D., RADER, J., POWELL, M., THAKER, P.H., GRIGSBY, P.W. - **Effects of cancer treatment on ovarian function.** *Fertility and Sterility.* Vol. 92, n° 2 (2009), 417-427.
- (49) RONESS, H., KALICH-PHILOSOPH, L., MEIROW, D. - **Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents.** *Hum Reprod.* Vol. 20 (5) (2014), 759-774.
- (50) VASSILAKOPOULOU, M., BOOSTANDOOST, E., PAPAXOINIS, G., DE LA MOTTE ROUGE, T., KHAYAT, D., PSYRRI, A. - **Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions.** *Crit Rev Oncol Hematol.* Vol.97 (2016), 328-334.
- (51) ALTUNER, D., GULABOGLU, M., YAPCA, O.E., CETIN, N. - **The Effect of Mirtazapine on Cisplatin-Induced Oxidative Damage and Infertility in Rat Ovaries.** *The Scientific World Journal.* Vol. 2013 (2013).
- (52) JANSSEN, N.M., GENTA, M.S. - **The Effects of Immunosuppressive and Anti-inflammatory Medications on Fertility, Pregnancy, and Lactation.** *Arch Intern Med.* Vol. 160 (2000), 610-619.
- (53) SCHRAGER, S., FALLERONI, J., EDGOOSE J. - **Evaluation and Treatment of Endometriosis.** *Am Fam Physician.* Vol. 87 (2) (2013), 107-113.
- (54) ØSTENSEN, M., KHAMASHTA, M., LOCKSHIN, M., PARKE, A., BRUCATO, A., CARP, H., DORIA, A., RAI, R., MERONI, P., CETIN, I., DERKSEN, R., BRANCH, W., MOTTA, M., GORDON, C., RUIZ-IRASTORZA, G., SPINILLO, A., FRIEDMAN, D., CIMAZ, R., CZEIZEL, A., PIETTE, J.C., CERVERA, R., LEVY, R.A., CLEMENTI, M., DE CAROLIS, S., PETRI, M., SHOENFELD, Y., FADEN, D., VALESINI, G., TINCANI, A. - **Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction.** *Arthritis Research & Therapy.* Vol. 8, n°3, 209-227.

- (55) KUSHNIR, V.A., LEWIS, W. - **Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals.** Fertil Steril. Vol.96 (3) (2011), 546-553.