

Utilização dos Análogos do GnRH em Medicina Reprodutiva

GnRHa in Reproductive Medicine

Ana Carolina Moreira¹, Maria Fernanda Rezende¹, José Helvécio Kalil de Souza¹, Marcos Sampaio², Selmo Geber²

¹ Hospital Mater Dei – Belo Horizonte, Minas Gerais

² ORIGEN – Centro de Medicina Reprodutiva – Belo Horizonte, Minas Gerais

Recebido: 20/02/2004

Avaliado e aceito: 01/03/2004

Introdução

O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é um decapeptídeo que foi isolado e caracterizado em 1971 (Schally *et al.*, 1971). Após ser sintetizado pelas células do hipotálamo, é liberado na circulação porto-hipofisária para que possa agir na hipófise, estimulando a liberação dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH). Estes, por sua vez, atuam nas gônadas, onde estimulam a síntese de hormônios esteróides e a gametogênese. A secreção do GnRH é pulsátil e a produção fisiológica das gonadotrofinas depende da liberação intermitente deste hormônio. Durante o período neonatal, ocorre uma ativação transitória do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com liberação do GnRH. Após esta época, a liberação cessa e só volta a ocorrer na puberdade. Paradoxalmente, quando se administra GnRH em secreção contínua ou quando se usam seus análogos ocorre uma inibição de sua secreção. Os agonistas, ao se ligarem ao receptor de GnRH, promovem uma liberação das gonadotrofinas armazenadas, levando a um efeito *flare-up* inicial. Após essa liberação, levam ao fenômeno de *down regulation* dos receptores, com interiorização e perda funcional destes. Em mulheres, as concentrações séricas do estradiol são suprimidas cerca de quatro semanas após o início do uso dos análogos e permanecem assim até o final do tratamento. Durante o tratamento, as pacientes experimentarão os

sintomas do hipoestrogenismo ocasionados pelo uso de um inibidor da secreção das gonadotrofinas, incluindo ondas de calor, sudorese, alteração da libido e do humor (inclusive depressão), ressecamento vaginal, dispareunia e diminuição da densidade óssea, entre outros. As vias de administração podem ser tanto intranasal e subcutânea diária como através de preparações de liberação lenta ou de depósito (Edwards *et al.*, 1996; Perry *et al.*, 1996).

O uso clínico dos análogos do GnRH relaciona-se à supressão reversível do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, o que é útil em uma série de patologias ginecológicas: puberdade precoce, câncer de mama, anovulação hiperandrogênica e, principalmente, na endometriose, miomatose e nos protocolos de reprodução assistida. O objetivo deste trabalho é revisar o uso dos análogos de GnRH (GnRHa) em Medicina Reprodutiva.

Puberdade Precoce

A puberdade representa a transição da infância para a idade adulta, tendo como evento principal a aquisição

Correspondência para:

Av. Contorno, 7747 – Lourdes – Belo Horizonte/MG – 30010-020

Tel.: (031) 32926363

E-mail: acfmoreira@yahoo.com

da capacidade reprodutiva. É marcada por importantes mudanças físicas, através do aparecimento dos caracteres sexuais secundários, da aceleração da velocidade de crescimento e da maturação óssea, além dos aspectos emocionais envolvidos.

A puberdade é considerada precoce quando tem início antes dos oito anos em meninas, e antes dos nove em meninos. É dita verdadeira se cursar com ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e pseudo-puberdade, quando as alterações não decorrem desta ativação. Alguns autores (Mul *et al.*, 2002) acreditam que o surgimento precoce da puberdade pode comprometer a estatura final do indivíduo, além de implicar em uma série de questões psicossociais.

Os análogos de GnRH vêm sendo utilizados no tratamento da puberdade precoce verdadeira uma vez que, ao dessensibilizar a hipófise, diminuiriam a secreção de gonadotrofinas endógenas e, conseqüentemente, de esteróides gonadais. Este uso e os reais benefícios são controversos.

Aparentemente, eles retardam o desenvolvimento puberal e desaceleram o crescimento e a maturação óssea, que volta às taxas pré-púberes (Filicori *et al.*, 1983; e Kaufmann *et al.*, Lazar *et al.*, Lethaby *et al.*, 2002). Lazar *et al.* observaram, em estudo de coorte envolvendo 26 meninas com puberdade precoce, uma diferença significativa entre a duração da puberdade naquelas tratadas com GnRHa em relação às não-tratadas ($4,7 \pm 0,4$ anos \times $2,45 \pm 0,4$ anos; $p < 0,001$), além de a menarca ter ocorrido significativamente mais tarde em meninas que fizeram uso do análogo ($12,8 \pm 0,6$ anos \times $10,8 \pm 0,5$ anos, $p < 0,001$). A redução na secreção de GH secundária à depleção estrogênica poderia também explicar a desaceleração de crescimento durante o uso dos GnRHa. Entretanto, nenhum estudo demonstrou um aumento estatisticamente significativo na estatura final, quando comparados grupos tratados e não-tratados com análogos.

O efeito colateral relacionado ao uso GnRHa para tratamento da puberdade precoce mais citado na literatura é um ganho pronunciado de peso, que pode acarretar inclusive obesidade, porém o IMC parece retornar ao original com a interrupção do tratamento. Não são citados efeitos relacionados à depleção estrogênica, tão comuns nos outros usos de análogos.

Concluindo, o potencial de crescimento e a estatura final alcançada pelas crianças parecem ser determinados em fase bem inicial da puberdade, e não são alterados com a desaceleração provocada pela supressão do eixo pelos GnRHa. É justificado o tratamento com análogos nos casos em que a precocidade sexual implica perturbações emocionais e sociais à criança e à família.

Câncer de Mama

A relação do câncer de mama com os hormônios esteróides é fato conhecido e aceito universalmente. No entanto, ainda não se reconhece o mecanismo pelo qual a ação sinérgica do estrogênio e da progesterona estimula a proliferação do câncer. O estrogênio é interiorizado na célula por difusão passiva, com ligação ao receptor nuclear. Logo, ocorre uma mudança na configuração da proteína. O complexo formado liga-se a sítios regulatórios de alguns genes que são responsáveis pela transcrição e expressão dos mesmos. O resultado é o aumento ou a redução de elementos reguladores do ciclo celular. Contudo, esse modelo ainda está para ser comprovado por completo, mas os efeitos da privação estrogênica confirmam a teoria. O emprego dos análogos de GnRH no tratamento do câncer de mama baseia-se na supressão estrogênica, não sendo, contudo, o tratamento de primeira linha. Como tratamento adjuvante, Kaufmann *et al.* (2003) mostraram, entretanto, que em pacientes com receptor positivo para estrógenos o uso de análogos de GnRH mostrou-se equivalente ao esquema quimioterápico CMF, com menos efeitos colaterais, o mesmo não ocorrendo em pacientes receptor negativo.

Anovulação Hiperandrogênica

Trata-se da condição clínica na qual ocorre aumento da atividade androgênica, independentemente dos níveis de androgênios circulantes (Redmond, 1995; Azziz, 2003). Manifesta-se por alterações no ciclo menstrual, na pele, na sensibilidade à glicose e no comportamento social. Os análogos de GnRH podem ser indicados no tratamento dessa patologia devido à ação de supressão do LH, diminuindo, assim, a produção de androgênios pelo ovário.

Miomas Uterinos

Os miomas uterinos são tumores benignos muito comuns em mulheres em idade reprodutiva, chegando a atingir cerca de 20 a 30% delas. A sintomatologia destes tumores é determinada por seu tamanho e sua localização. Os leiomiomas podem causar sintomas compressivos (como dor, constipação), sangramento uterino anormal ou disfunções reprodutivas (tais como infertilidade, perda gestacional precoce, prematuridade).

O tratamento clássico dos miomas e o único definitivo é a histerectomia, sendo que, em alguns casos, os tratamentos conservadores são indicados, mas sempre com o risco de recorrência (Buttram & Reiter, 1981). O tratamento hormonal dos miomas, seja como tratamento em longo prazo ou como adjuvante, é uma alternativa muito considerada, sendo que o primeiro uso dos agonistas de GnRH para miomas sintomáticos foi publicado por Filicori *et al.*, em 1983. A dessensibilização hipofisária, com conseqüente supressão ovariana, leva a uma redução de até 50% do volume uterino, e 85% da redução ocorrem entre o segundo e o terceiro mês de tratamento. Com a supressão do ciclo menstrual, sangramentos anormais e anemias relacionadas na maioria dos casos são controlados já no primeiro mês, principalmente se o uso dos análogos for iniciado na fase lútea do ciclo.

O mecanismo pelo qual os análogos de GnRH atuam reduzindo o tamanho dos leiomiomas dá-se através da supressão da produção tanto de estrógeno quanto de progesterona. Quanto aos estrógenos, sabe-se que são responsáveis por vasodilatação na vasculatura uterina, e estudos com Doppler dos vasos uterinos mostraram redução na velocidade do fluxo nesses vasos nas pacientes em uso dos análogos, o que explica a redução no volume desses tumores. O papel da progesterona no desenvolvimento dos miomas uterinos se dá de duas maneiras: aumentando as mutações somáticas nas células miometriais, contribuindo para a formação dos miomas, e estimulando seu crescimento durante a fase lútea. Considera-se, também, que o bloqueio progestacional causado pelos análogos de GnRH tenha uma ação adicional no estado hipoestrogênico criado por esse medicamento. Finalmente, considera-se que os análogos de GnRH tenham efeitos diretos nos miomas,

atuando nas células da granulosa, levando a uma diminuição da sensibilidade aos FSH nos folículos antrais, conseqüentemente afetando o desenvolvimento folicular e a produção estrogênica.

Quanto ao tipo de análogo a ser utilizado, Takeuchi *et al.* (2000) compararam o uso de buserelina MP, 1,8 mg, e leuprolida, 1,88 mg. A eficácia terapêutica entre eles foi semelhante, mas a leuprolida leva a uma dessensibilização mais rápida e os sintomas hipoestrogênicos são maiores nas pacientes que a utilizaram.

O tratamento das pacientes com miomas não precisa, necessariamente, ser feito com as doses habituais dos análogos de depósito. Segundo Watanabe *et al.*, (1992), pode ser utilizada metade da dose habitual desses medicamentos, com a mesma eficácia da dose total. Outro estudo (Rintala *et al.*, 1999) mostrou que o aumento do intervalo entre as doses de quatro para seis semanas mostra os mesmos efeitos. De qualquer forma, o uso prolongado de supressores da resposta ovariana leva a efeitos colaterais não desejados, tais como perda óssea e alterações cardiovasculares. A restauração parcial dos níveis estrogênicos é feita com a administração de pequenas quantidades de estrógeno e progesterona, adicionalmente aos agonistas, após três meses de terapia isolada com análogos. Entretanto, outros autores (Blumenfeld *et al.*, 1990) questionam se esse uso combinado realmente não diminuiria o crescimento desses tumores. Outra possibilidade é a restauração completa e periódica da produção endógena de estrógeno. Terapia intermitente, usando-se três meses de análogos intercalados com três meses sem tratamento, mostra aumentos mínimos no tamanho uterino durante o intervalo sem tratamento. Um outro uso dos agonistas no tratamento dos leiomiomas é um pré-tratamento com análogos três a quatro meses antes de cirurgias para retirada dos tumores. Segundo Lethaby *et al.*, (2002) ocorrem: aumento dos níveis de hemoglobina pré e pós-operatório, redução do volume uterino, redução do tempo operatório e tempo de permanência hospitalar. A cirurgia também é facilitada, e um número maior de mulheres que seriam submetidas a um procedimento abdominal pôde ser operado por via vaginal.

Endometriose

A endometriose consiste na presença de endométrio funcional e estroma fora da cavidade uterina. Várias teorias foram propostas para explicar a patogênese deste problema, tão comum na Ginecologia, que chega a afetar 6 a 44% da população feminina. A teoria mais antiga diz que a endometriose se desenvolve já no local onde a encontramos, a partir de remanescentes dos ductos de Wolf ou de Müller, e alternativamente de uma metaplasia do peritônio ou tecido ovariano. Uma segunda teoria é baseada na concepção de que o tecido endometriótico deriva de uma diferenciação de células mesenquimais. A teoria mais aceita é a teoria da implantação, baseada no transporte de células endometriais viáveis durante a menstruação, pelas tubas uterinas até a cavidade abdominal, e posterior implantação dessas células no peritônio, com conseqüente desenvolvimento de endometriose.

As pacientes apresentam uma variedade de queixas quando acometidas por esta patologia. Embora subjetivos, os sintomas incluem dismenorréia, dispareunia ou dor abdominal e/ou pélvica. Além da dor, a endometriose está muitas vezes associada à infertilidade, e essa associação é uma das situações mais difíceis de abordar em Medicina Reprodutiva, considerando-se que a prevalência de endometriose na população infértil chega de 20 a 40%.

Ao considerar o tipo de terapia, devemos observar qual o objetivo do tratamento: se é a eliminação dos focos, o alívio da dor ou a tentativa de gravidez. A cirurgia geralmente é utilizada no alívio dos sintomas, por desfazer aderências e interromper vias de transmissão da dor, além de poder eliminar os implantes endometriais. A observação de que a endometriose raramente é vista em estados hipoestrogênicos como o climatério levou ao conceito de que o tratamento medicamentoso poderia consistir na indução de uma pseudomenopausa. O danazol, derivado da etisterona, é considerado o padrão ouro no tratamento da endometriose. Seu mecanismo de ação é complexo, e envolve a inibição da esteroideogênese, a interação com os receptores de andrógenos, progestágenos e glicocorticóides, e o deslocamento das proteínas carreadoras de hormônios. Essas ações levam a um estado hipoestrogênico e

hiperandrogênico, o que não é favorável ao desenvolvimento dos implantes endometrióticos. A dose diária habitual é de 600 a 800 mg, que, no entanto, geralmente acarreta inúmeros efeitos colaterais.

A partir da década de 80, os análogos de GnRH começaram a ser utilizados como alternativa de tratamento para a endometriose (Olive & Pritts, 2001). Sua principal ação seria na criação de um estado hipogonadotrófico com a supressão ovariana. Assim, os focos endometrióticos, na ausência de estímulo hormonal contínuo, entrariam em atresia. As taxas de sucesso do tratamento estão em torno de 50%, tendo sido observada uma recorrência de aproximadamente 50%.

Os efeitos gerados por essas duas substâncias são diferentes, devido às suas propriedades farmacológicas. A queda no nível das gonadotrofinas e dos estrógenos é maior nas pacientes que usam os análogos, em comparação às que usam danazol, porém há pouca ou nenhuma diferença na eficácia das duas drogas no tratamento da endometriose. A escolha do tratamento deverá se basear, então, nos efeitos colaterais e alterações metabólicas exercidas por cada uma das drogas, ou seja, o tratamento deverá ser individualizado. Além de individualizar, podemos associar os tratamentos na tentativa de diminuir os efeitos colaterais, como proposto por Ugur *et al.* (1996). Neste estudo, em pacientes com graus avançados de endometriose foram usados análogos mensais associados com doses baixas de danazol (100 mg), obtendo-se um tratamento efetivo e baixos efeitos colaterais, sendo que os mais significativos foram os relacionados com a deficiência estrogênica.

É importante lembrar que, devido ao prolongado período de amenorréia associado a essas drogas, a supressão ovariana não está indicada como terapia para a endometriose associada com infertilidade. No caso das pacientes inférteis, elas poderão seguir os protocolos de reprodução assistida, de acordo com a individualização de cada caso, com bloqueio do eixo hipofisário com análogos de GnRH e indução da ovulação com gonadotrofinas.

Reprodução Assistida

O uso dos análogos dos hormônios liberadores das gonadotrofinas (GnRHa) representou um importante

marco para as técnicas de reprodução assistida, pois, ao inibir o pico do hormônio luteinizante (LH), diminuiu as punções de urgência, devido ao risco de rotura folicular precoce. Os protocolos utilizados podem ser: curto ou longo (Mortola *et al.*, 1989). No curto, começa-se a usar o GnRHa no início do ciclo menstrual, para estimular o efeito de *flare up* (descarga inicial de gonadotrofinas endógenas) que irá potencializar o efeito das gonadotrofinas administradas por via exógena (FSHr, hMG). Com isso, acredita-se obter uma superovulação mais potente e com menor dose de gonadotrofinas. Para este protocolo, os análogos são utilizados diariamente e interrompidos no dia da administração do hormônio da gonadotrofina coriônica (hCG) para indução da maturação oocitária (Tan *et al.*, 1992).

No protocolo longo, os análogos podem ser iniciados tanto na fase folicular precoce (\pm segundo dia do ciclo) como na fase lútea tardia (\pm 21º dia do ciclo). Neste protocolo, é fundamental que ocorra a dessensibilização hipofisária antes de se iniciar a indução da foliculogênese (Geber *et al.*, 2002).

Inúmeras vantagens estão associadas ao uso de GnRHa nos protocolos de reprodução assistida. A principal delas é a supressão do pico de LH, tanto a sua fração imunológica quanto a biologicamente ativa, prevenindo, assim, a rotura folicular antes do momento da aspiração e os efeitos indesejáveis de uma luteinização excessiva sobre a qualidade do ovócito. Uma vantagem adicional do uso combinado com gonadotrofinas exógenas seria um maior número de folículos recrutados, o que, de acordo com alguns autores, pode ser obtido usando-se protocolos longos. Uma possível explicação para este efeito é a redução da produção de andrógenos pelo ovário, salvando um número maior de folículos da atresia. É descrito ainda aumento no número e na viabilidade de embriões, e também nas taxas de gravidez (Geber *et al.*, 2003). Não está descrito aumento no risco de anormalidades cromossômicas, e a taxa de aborto é aparentemente menor ou igual.

Outras formas de utilização dos GnRHa em reprodução assistida são na melhora do sincronismo em ciclos de doação de óvulos, entre as receptoras e suas respectivas doadoras, em ciclos de transferência de embriões descongelados e preparo de endométrio em

mulheres em tratamento com útero de substituição. Nestes casos, após a confirmação do bloqueio da função hipofisária, o endométrio é preparado utilizando-se preparações estrogênicas. Tão logo se confirme a data da transferência embrionária, associa-se o uso da progesterona.

Referências

1. Azziz R. – The evaluation and management of hirsutism. *Obstet. Gynecol.*, 101(5 Pt 1):995-1007, 2003.
2. Blumenfeld Z., Thaler L., Beck D., Brandes J. M. – Treatment of uterine leiomyomata with GnRH analog (nafarelin): a clinical protocol of interrupted (on-off) treatment. *Gynecol. Endocrinol.*, 4, 31, 1990.
3. Buttram V. C., Reiter R. C. – Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil. Steril.*, 36(4):433-45, 1981.
4. Edwards R. G., Beard H., Vermeiden J. P. W. – GnRH analogues and Reproductive Medicine. *Human Reproduction*, 11 (Supp 3), 1996.
5. Filicori M., Hall D. A., Loughlin J. S., Rivier J., Vale W., Crowley W. F. Jr. – A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 15;147(6):726-7, 1983.
6. Geber S., Moreira A. C., Rezende M. F., Sampaio M. – Do GnRHa effects on the luteal phase of assisted reproduction cycles interfere with pregnancy outcome? *The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 17 (Supp1):21, 2003.
7. Geber S., Sales L., Sampaio M. A. C. – Comparison between a single dose of goserelin (depot) and multiple daily doses of leuprolide acetate for pituitary suppression in IVF treatment: A clinical endocrinological study of the ovarian response. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 19:293-298, 2002.
8. Kaufmann J. W., Sauerbrei W., Blamey R., Cuzick J., Namer M., Fogelman I., De Haes J. C., de Matteis A., Stewart A., Eiermann W., Szkolczai I., Palmer M., Schumacher M., Geberth M., Lisboa B. – Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J. Clin. Oncol.*, 20 (24):4628-35, 2002.
9. Lazar L., Lauli R., Pertzalan A., Philip M. – Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty effects the pace of puberty but not total pubertal growth of final height. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87 (5): 2090-4, 2002.
10. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M. – Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG*, 109(10):1097-108, 2002.
11. Mortola J. F., Sathanandan M., Pavlou S., Dahl K. D., Hsueh A. J., Rivier J., Vale W., Yen S. S. – Suppression of bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels by a potent gonadotropin-releasing hormone antagonist: pharmacodynamic studies. *Fertil. Steril.*, 51(6):957-63, 1989.
12. Mul D., Oostdijk W., Drop S. L. – Early puberty in girls. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 16 (1): 153-63, 2002.
13. Olive D. L., Pritts E. A. – Treatment of Endometriosis. *NEJM*, 345:266-275, 2001.

14. Perry C. M., Brogden R. N. – Goserelin: A review of its pharmacodynamics properties and therapeutic use in benign gynecological disorders. *Drugs*, 51:2, 319-46, 1996.
15. Redmon G. P. – Androgenic disorders of women: diagnostic and therapeutic decision making. *Am. J. Med.*, 98(1A):120S-129S, 1995.
16. Rintala S., Kujansuu E., Teisala K., Rantala I., Kivinen S., Tuimala R. – GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of hormone replacement therapy on cell proliferation. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 48(4):276-9, 1999.
17. Schally A. V., Arimura A., Kastin A. J. – Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science*, 173:1036-38, 1971.
18. Takeuchi H., Kobori H., Kikuchi I., Sato Y., Mitsuhashi N. – A prospective randomized study comparing endocrinological and clinical effects of two types of GnRH agonists in cases of uterine leiomyomas or endometriosis. *J. Obstet. Gynecol. Res.*, 26(5):325-31, 2000.
19. Tan S. L., Kingsland C., Campbell S., Mills C., Bradfield J., Alexander N., Yovich J., Jacobs H. S. – The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 57(4):810-4, 1992.
20. Ugur M., Senoz S., Gokmen O. – Combined use of a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose danazol in advanced stage endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 68(1-2):155-8, 1996.
21. Watanabe Y., Nozaki M., Nakamura G. – Efficacy of low-dose leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata in Japanese women. *Fertil. Steril.*, 58, 66-71, 1992.