

## CLOMIFÊNIO E CICLOFENIL

### I. INTRODUÇÃO

O tratamento da esterilidade e da infertilidade constitui um dos capítulos mais importantes da reprodução humana, pois, além de manipular com o distúrbio ovulatório propriamente dito, também se depara com uma extensa e intrincada problemática do casal que deseja e não consegue conceber sua prole.

Na última década surgiram duas drogas que abriram novas perspectivas na indução da ovulação e obtenção da gestação: o citrato de clomifene, utilizado pela primeira vez, com tal finalidade, por Greenblat, em 1961, e o ciclofenil, em 1965, com os trabalhos de Persson.

### II. CITRATO DE CLOMIFENE

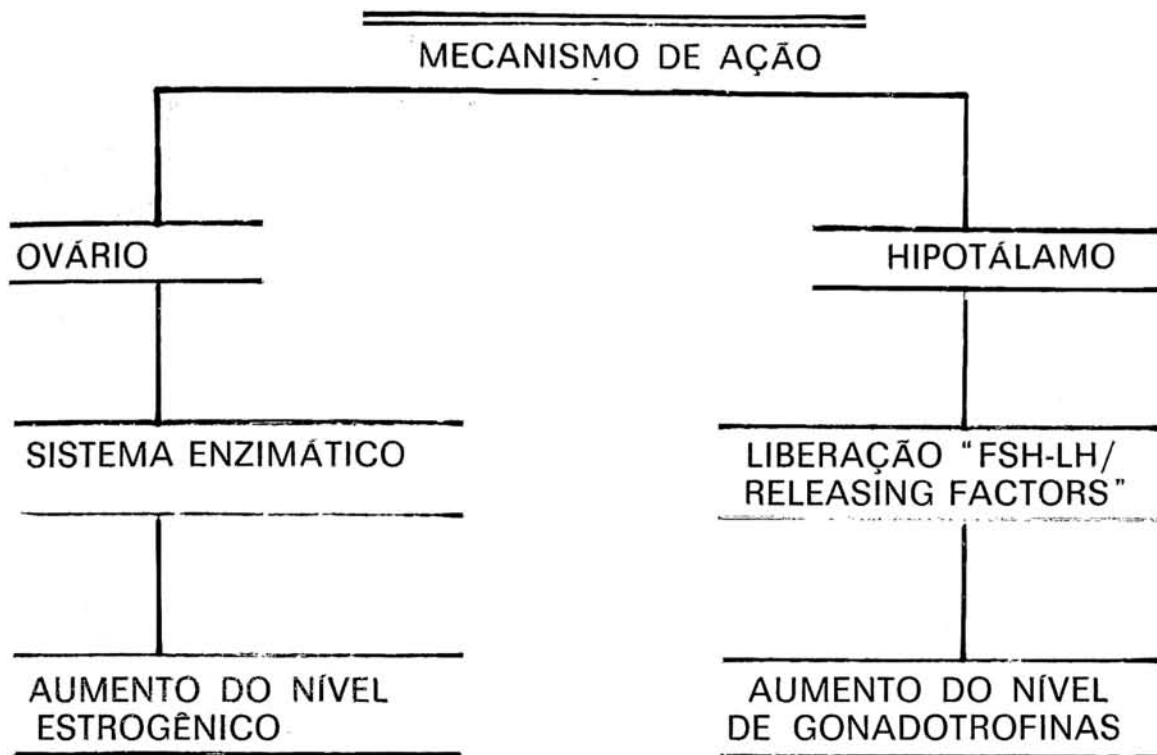
O citrato de clomifene é um agente não esteróide, ativo por via oral remotamente relacionado com dietilestilbestrol. Sua denominação química corresponde ao citrato dihidrogenado de 2-[p-(2-cloro-1,2-difenil-vinil)-fenoxi] trietilamino. É apresentado em drágeas de 50 mg, com denominação de CLOMID em nosso meio.

#### 1) Mecanismo de ação:

Apesar de não totalmente esclarecido o mecanismo de ação do citrato de clomifene na indução da ovulação, vários fatos parecem estabelecidos.

A semelhança estrutural com o dietilestilbestrol é, provavelmente, a chave do seu mecanismo de ação. Esta semelhança lhe permite ser captado pelos receptores hipotalâmicos sensíveis aos estrógenos (Speroff e col., 1975). Não sendo, entretanto, um verdadeiro estrógeno, a mensagem transmitida é falseada, deixando o hipotálamo de perceber o verdadeiro nível estrogênico endógeno circulante, ativando-se a retroação negativa entre as gonadotrofinas e os estrógenos, com o aumento dos níveis séricos de FSH/LH, estimulando o desenvolvimento do aparelho folicular ovariano. Na vigência da administração do citrato de clomifene existe um aumento das foliculotrofinas (FSH e LH), semelhante ao aumento do início de um ciclo menstrual normal, que ocorre ainda durante o período menstrual.

Existem autores (Tyler, 1960; Smith,



1966) que acreditam na ação direta da droga na esteroidogênese ovariana, agindo no "local" da 19-hidroxilase, levando a dehidroepiandrosterona até estrona e estradiol.

O citrato de clomifene não possui efeitos progestagênicos, androgênicos ou antiandrogênicos. Também não atua sobre a função tireoidiana ou adrenal.

Na espécie humana não há relato de efeito teratogênico da droga, evitando-se, evidentemente, seu uso durante a gestação. Em ratas e coelhas, dependendo da dose e do tempo de utilização, quando administrado no período da organogênese aumenta significativamente o número de malformações; em doses extremamente elevadas é letal.

Na literatura encontram-se referências à ação estrogênica do citrato de clomifene, melhorando "ondas de calor" e baixando o nível de gonadotrofinas em mulheres com hipoestrogenismo, e referências ao aumento e taxa dos estrógenos endógenos, como manutenção dos níveis gonadotróficos.

## 2) Indicações

O fenômeno ovulatório não inclui so-

mente a postura ovular, mas é formado por uma tríade: desenvolvimento adequado do aparelho folicular ovariano na primeira fase do ciclo, culminando em um folículo de Graaf que efetua a postura ovular e se luteiniza a seguir, transformando-se em um corpo lúteo que possua um período de duração e de secreção hormonal que seja compatível com a fecundação, nidação e desenvolvimento inicial da gestação.

**.OVULAÇÃO = DESENVOLVIMENTO FOLICULAR + POSTURA OVULAR + CORPO LÚTEO SUFICIENTE**

O fenômeno clínico da anovulia geralmente acompanha-se da falta de postura ovular e ausência da fase lútea do ciclo. Entretanto, a esterilidade ou infertilidade pode estar calcada em qualquer ponto da tríade ovulatória.

O citrato de clomifene tem sua indicação principal nos ciclos anovulatórios, tentando-se desenvolver um aparelho folicular que precede a postura ovular e a formação de um corpo lúteo suficiente. As amenorréias secundárias, a síndrome de Stein-Leventhal, a amenorréia psicogê-

nica, a amenorréia pós-uso de contraceptivos orais, incluem-se nesses casos.

A insuficiência lútea também constitui indicação da droga, no sentido de iniciar-se a formação de um corpo lúteo suficiente na primeira fase do ciclo, ou seja, desenvolver-se devidamente o aparelho folicular ovariano. Os melhores resultados são obtidos quando o nível estrogênico é normal ou discretamente diminuído. A citologia esfoliativa hormonal seriada, a biópsia do endométrio, a dosagem urinária de estrógenos, e o estudo do muco cervical, podem-nos fornecer idéia sobre o estado estrogênico da paciente. Níveis estrogênicos baixos não contra-indicam o uso do citrato de clomifene, mas a margem de sucesso terapêutico é reduzida.

Nos quadros agudos da hemorragia uterina disfuncional o uso da droga não está indicado, podendo ser utilizada nos esquemas terapêuticos de manutenção, principalmente na vigência de quadros hemorrágicos disfuncionais com hiperplasia endometrial.

Quando o quadro clínico nos mostra falha primária da função hipofisária ou ovariana, evidentemente o emprego da droga resulta ineficaz, assim como quando a anovulia é de causa tireoidiana ou adrenal.

Nas pacientes com distúrbios hepáticos devemos evitar seu emprego, levando em consideração que a eliminação é feita através das vias biliares. Na presença de cistos ovarianos também não está indicado seu uso, pois existe tendência à formação de cistos tecafoliculares do ovário pelo simples emprego da droga. No sentido de controlar os efeitos ovarianos do citrato de clomifene temos o parâmetro clínico dor, e o exame periódico dos órgãos genitais internos, através do toque bimanual, antes do início de cada novo ciclo da medicação. Os quadros do abdômen agudo pélvico, geralmente frustos, são raros, principalmente nas dosagens recomendadas. A simples suspensão da medicação reconduz novamente o ovário às suas dimensões primitivas, com o desaparecimento das formações císticas.

### 3) Dosagem

Os esquemas de tratamento divergem de acordo com os diferentes autores. Em nosso meio, Nakamura (1972) preconiza a dose inicial de 100 mg diárias (2 drágeas de 50 mg) do 5.º ao 10.º dia do ciclo. Há pacientes, entretanto, que com esquema de 50 mg diários já mostram resposta favorável. O início da medicação pode ser transportado para o 2.º dia do ciclo, também por 5 dias. Nas amenorréias de longa duração, caso a menstruação não ocorra após 30 dias, um novo ciclo deve ser iniciado.

No uso do citrato de clomifene devem-se ter sempre presentes os seguintes preceitos:

- 1 Não ultrapassar a dose diária de 200 mg;
2. Não medicar por mais de 10 dias em cada ciclo;
3. Em um ciclo não exceder 1.000 mg;
4. O insucesso terapêutico aumenta, significativamente, após 6 meses de medicação.

Quando não só o ciclo ovulatório, que pode ser detectado pela temperatura basal, é a meta do tratamento, mas a gestação é o almejado, outras drogas podem ser administradas simultaneamente: estrógenos conjugados em baixas dosagens (0,3 mg/dia/20 dias) e progestagênios na segunda fase do ciclo a partir do 18.º dia. Estes esquemas têm por base abranger toda a tríade do fenômeno ovulação, no sentido de permitir não só a concepção, mas a nidação e o desenvolvimento do ovo nidado.

Entre as possíveis causas de fracasso no uso do citrato de clomifene devemos lembrar, ao lado do hipopituitarismo e da insuficiência ovariana já comentados, dosagens excessivamente baixas, síndrome de hiperestimulação repetida e fatores psicogênicos.

O aspecto macrocópico dos ovários, a laparoscopia ou a pneumopelvegrafia, parecem ter relação com o sucesso do tratamento. Ovários pequenos e retraídos

oferecem o pior resultado terapêutico. Os grandes ovários policísticos respondem melhor que ovários de tamanho normal e superfície externa lisa. Pacientes portadoras da síndrome de Stein-Leventhal que inicialmente não responderam ao uso da droga, o fazem melhor após a ooforectomia parcial bilateral.

#### 4) **Uso do citrato de clomifene na infertilidade masculina**

Juhgck e col. (1964), Thompson e col. (1965) e Pujol-Amat e col. (1967) procuraram verificar a eficiência da droga na espermatogênese humana. Registraram o aumento do número de espermatozoides, assim como a melhora da morfologia e mobilidade dos mesmos, sem, entretanto, resultados positivos no que tange a gestação.

### III. **CICLOFENIL**

O ciclofenil é um agente não esteróide, com estrutura química semelhante ao estilbeno e triethiphenol. Sua denominação química corresponde ao diacetato de 4,4'-(ciclohexilideno-metileno)-difenoil. É encontrado em comprimidos de 200 mg, com a denominação de FERTODUR, em nosso meio.

#### 1) **Mecanismo de ação**

O ciclofenil constitui-se em uma droga antiestrogênica que, agindo a nível hipotalâmico, permite a liberação do "releasing factor" FSH-LH, produzindo aumento das gonadotrofinas, principalmente do LH, levando ao fenômeno da ovulação.

As primeiras experimentações clínicas com a droga datam de 1965, por Persson, e, até hoje, muitas facetas do seu mecanismo de ação ainda permanecem obscuras. Em nosso meio, Nakamura e Pereira (1974) foram os primeiros autores a publicar seus resultados clínicos.

#### 2) **Indicações**

A principal indicação do ciclofenil é a

anovulia, podendo ser utilizada inclusive em pacientes com níveis estrôgenicos inferiores ao normal, com resultados terapêuticos positivos.

As perspectivas de sucesso são desfavoráveis quando nos deparamos com portadoras de hipopituitarismo, amenorréia primária ou secundária de longa duração. Nos casos de amenorréia pós-uso de anticoncepcionais orais, de curta duração, a resposta se torna mais favorável.

Os resultados clínicos que os diferentes autores apresentam em relação à obtenção da ovulação mostram percentagens significativamente superiores em relação a gestações. O tempo de tratamento influi de modo acentuado, melhorando estatisticamente o prognóstico após 3 meses de medicação.

Não existem, praticamente, referências a efeitos colaterais do produto, assim como contra-indica-se seu uso apenas nas portadoras de hepatopatias. Apesar de não demonstrado o efeito teratogênico na espécie humana, deve-se ter o cuidado de não administrá-lo na vigência de gestação.

#### 3) **Dosagem**

A dose preconizada é de 600 mg diários (3 comprimidos de 200 mg) ao dia, do 5.º ao 9.º dia do ciclo. O controle do resultado obtido pode ser realizado através da temperatura basal, muco cervical e, eventualmente, biópsia endometrial, a partir do 3.º ciclo, no final da fase lútea.

Pacientes com tratamentos anteriores insatisfatórios com diferentes indutores da ovulação (citrato de clomifene, estrógenos, gonadotrofinas), podem responder satisfatoriamente ao ciclofenil. Em 18 pacientes tratadas (Nakamura e col., 1974) por mais de 6 meses, obtiveram-se percentagens de 26% de gravidez e 52% de ciclos ovulatórios. Os resultados foram nitidamente superiores no segundo trimestre de tratamento em relação ao primeiro trimestre. A literatura mundial sobre o uso clínico do ciclofenil, escassa até o momento, mostra resultados bastante semelhantes (Persson, 1965; Hellinger e col..

1967; Hayashi e col., 1968; Cohn e col., 1968; Sato e col., 1969).

Evidentemente, o fato de o produto ter sido introduzido comercialmente no Brasil

em 1975, proporcionará novos ensaios clínicos, e maior experiência nacional sobre os seus benefícios no capítulo da reprodução humana.

## BIBLIOGRAFIA

COHEN, J. — Notes préliminaires sur le traitement des amenorrhées et des insuffisances luteales par le Bis (P-acetoxypheñil) cyclohexilene-methanol (F 6066) — Gynec. Obst. (Paris) 66:1, 1967.

FERREIRA, C. A. & ZALMON, I. — Correção de distúrbios ovulatórios induzida pelo clomifene — Revista Ginec. Obst. 122:33, 1968.

FERRARI, A. N. & RUS-SOWCKY, M. — Indução da ovulação com citrato de clomifene — Rev. Ass. Med. Brasil, 16:321, 1970.

HELLINGA, G. & LANGEDJK, H. J. M. — Induction of menstruation and ovulation and pregnancy with Sexovit F 6066 — Acta. Endocr. Suppl. 119:222, 1967.

LIMA, G. R. — Funções e disfunções endócrinas em

Ginecologia e Obstetrícia, Ed. Manole, São Paulo, 1975.

LLUSIÁ, J. B. — Endocrinologia de la mujer, Ed. Científica — Medica, Barcelona, 1966.

NAKAMURA, M. S. — Emprego terapêutico do clomifene — In Ginecologia Endócrina — 1972, Ed. Halbe, H. W., Berlimed, São Paulo, 1972.

NAKAMURA, M. S. & PEREIRA, D. H. M. — Indução de ovulação pelo cyclofenil (estudo experimental) — Ed. Centro de Planejamento Familiar, 1974.

PERSSON, B. H. — Clinical effects of Bis (P-Acetoxyphenil) — ciclo hexilidene-methane (coumpound F 6066) in menstural disords — Acta. Soc. Med. Upselien 70:71, 1965.

PERSSON, B. H. — Clinical effects of Bis (P-Acetoxyphenil) in menstural disords — Ibid 70, 1965.

SATO & col. — Induction of ovulation with Sexovid (Compound F 6066) and its mode of action — Fertil. Steril. 20:965, 1969.

SPEROFF, L.; GLASS, R. H. & KASE, N. G. — Endocrinology And Infertility, Ed. Willians & Wilkins C., Baltimore, 1975.

ZALMON, I.; CARVALHO, G. & FERREIRA, C. A. — Indução à ovulação por meio de uma nova droga: "Citrato de Clomifene — O Hospital 67:1249, 1965.

ZARATE, A.; HERNANDEZ-AYUP, S. & RIOS-MONTEL, A. — Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. Fertil. Steril. 22:188, 1971.



**"A FARMACIA MAIS COMPLETA E ANTIGA DO BRASIL"**

**FUNDADA EM 1858**

MANIPULAÇÃO DE RECEITAS

SAIS E PRODUTOS QUÍMICOS

PRODUTOS FARMACÊUTICOS

PLANTAS MEDICINAIS

FERFUMARIA

Rua São Bento, 220 — Tel.: 35-0414, 239-2157 — São Paulo



# Tetrex 500

(Fosfato complexo de tetraciclina)

uma constante de comodidade,  
eficácia e tolerância.

Uma cápsula cada 12 horas



LABORTERAPICA BRISTOL S.A. Ind. Quim. e Farm. - R. Carlos Gomes, 924 (Sto. Amaro) - S.P.