



FERTILITY<sup>®</sup>  
MEDICAL GROUP

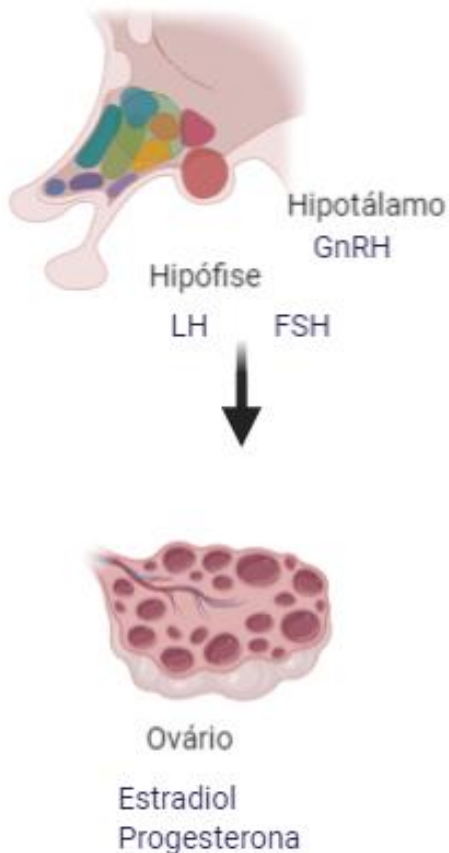
PRECEPTORIA EM  
REPRODUÇÃO  
HUMANA ASSISTIDA

# Indução de Ovulação

Dr. Assumpto Iaconelli Jr.  
[assumpto@fertility.com.br](mailto:assumpto@fertility.com.br)  
[@dr\\_assumpto\\_iaconelli](https://www.instagram.com/dr_assumpto_iaconelli)

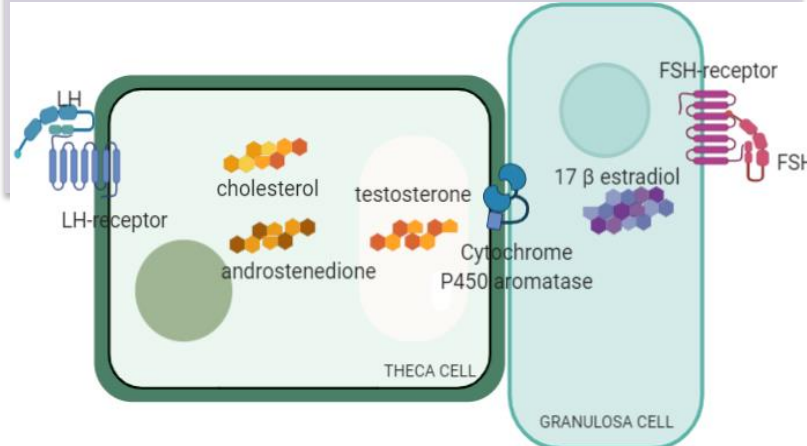
# CICLO NATURAL

## Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal



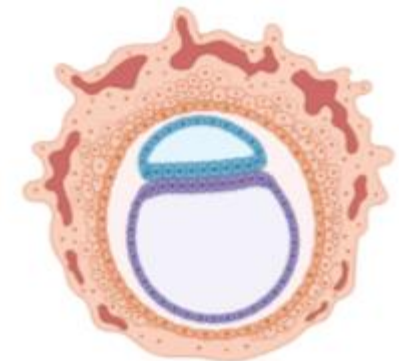
### Gonadotrofinas hipofisárias:

- glicoproteínas (subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ )
- adenohipófise
- padrão de pulsatilidade variável
- receptores células da granulosa e teca



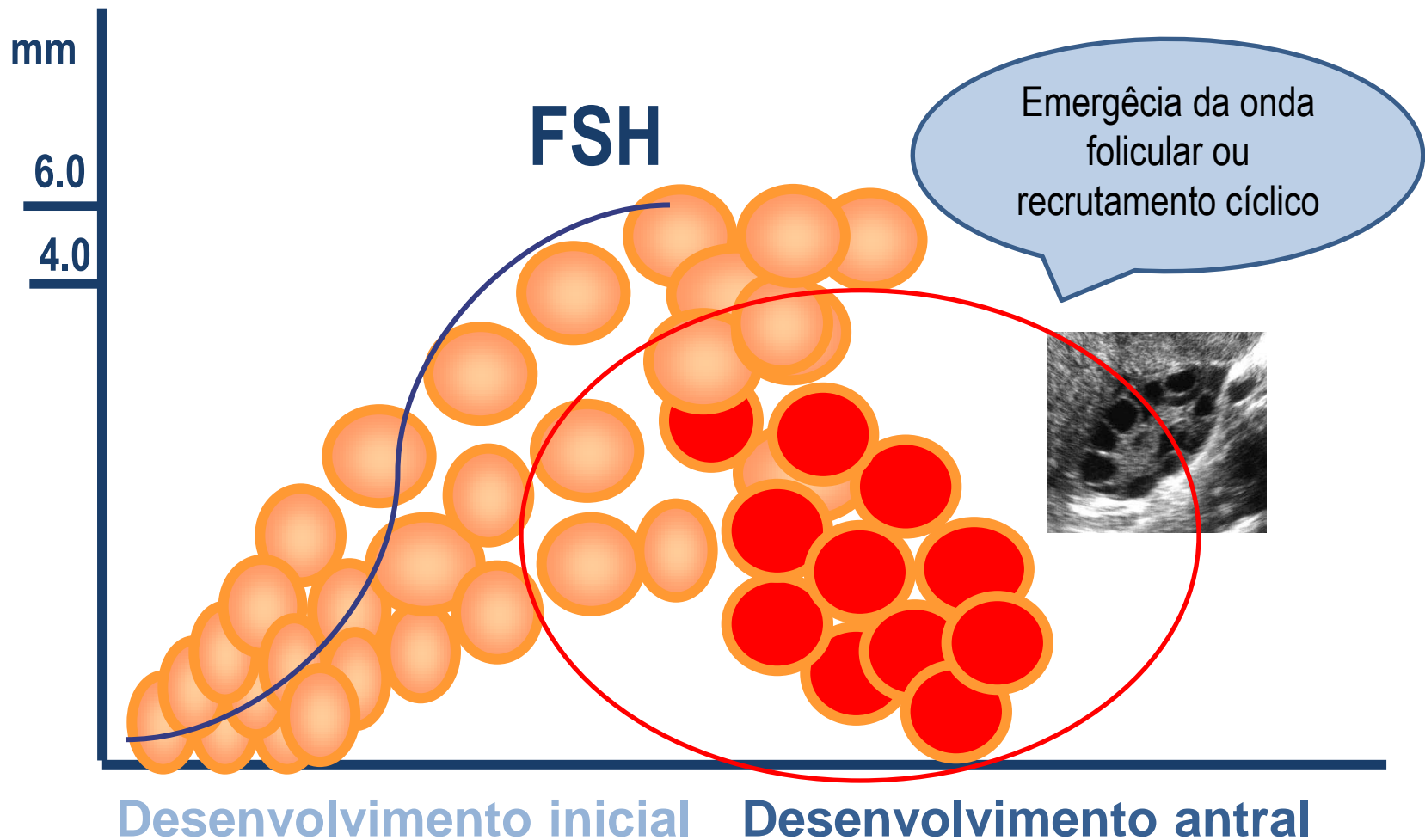
### Gonadotrofina Coriônica

- tecido trofoblástico



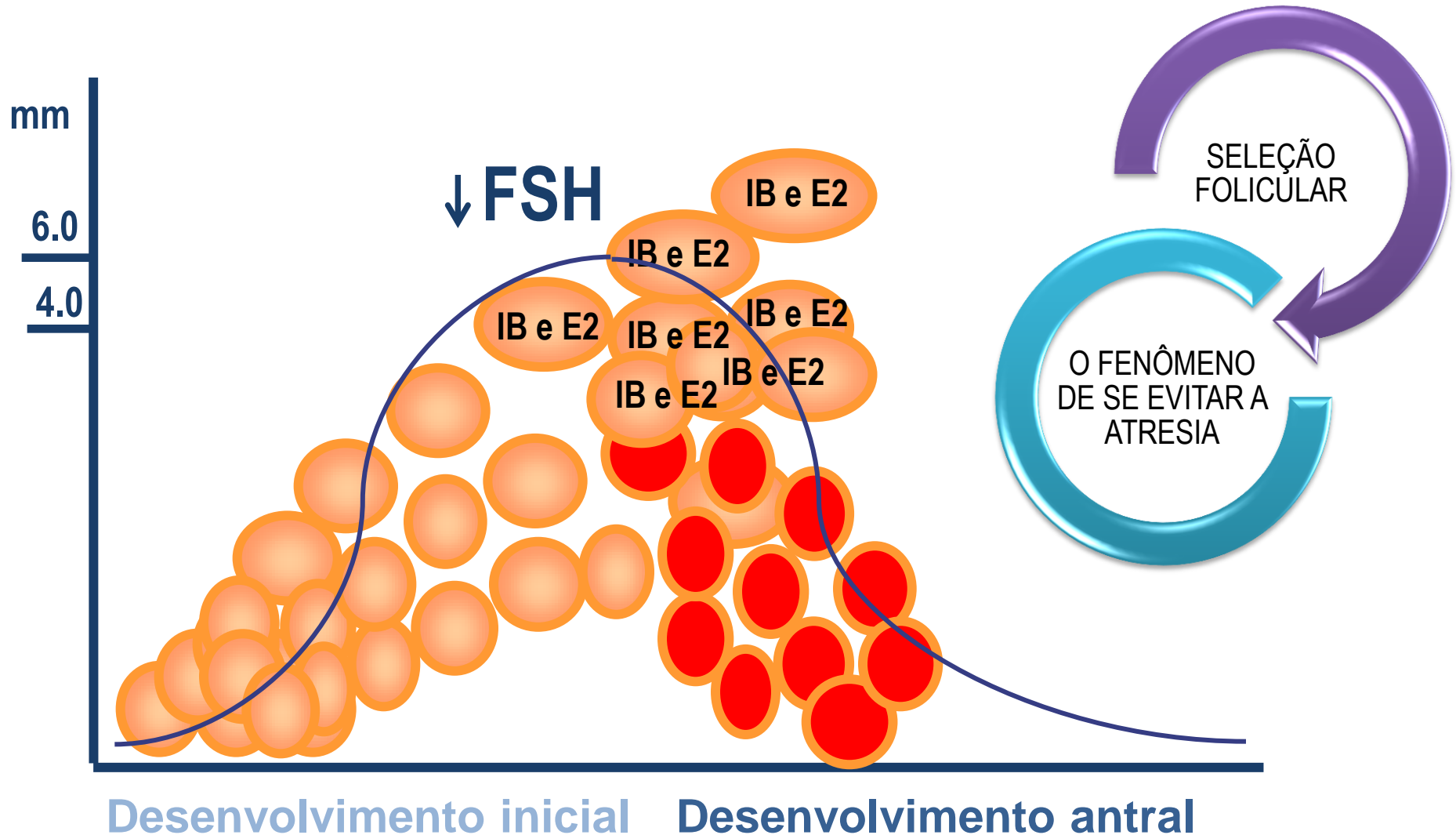
# Recrutamento da onda folicular

- Crescimento sincrônico de um grupo de 4-14 folículos antrais  $\geq 4\text{mm}$  de diâmetro, em resposta ao aumento na concentração de FSH

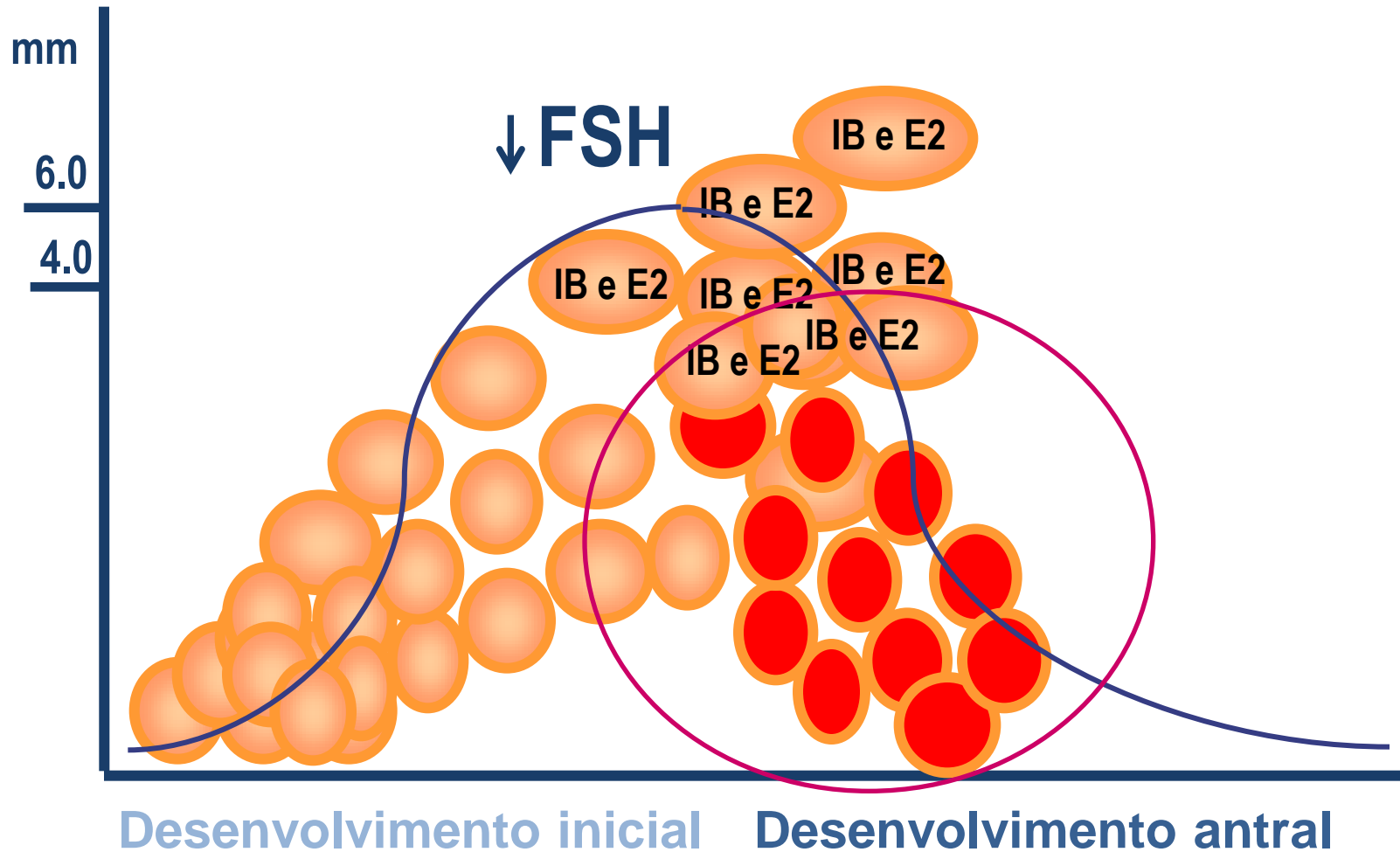


# Seleção folicular

- Processo pelo qual um único folículo (dominante) é selecionado de uma coorte de folículos recrutados



# Ciclo induzido



# Estimulação ovariana controlada

Indução do crescimento folicular

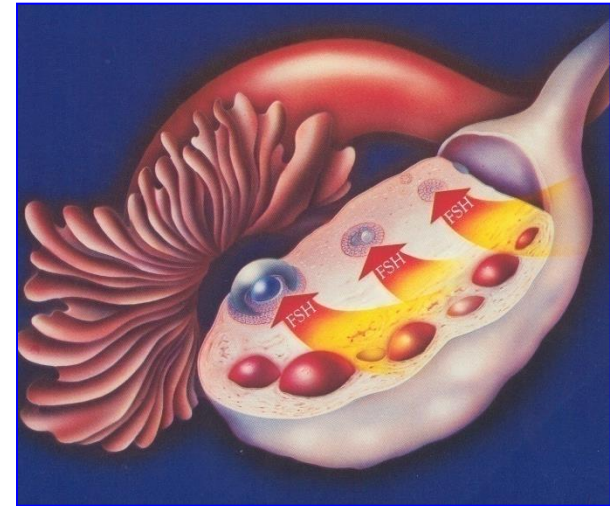
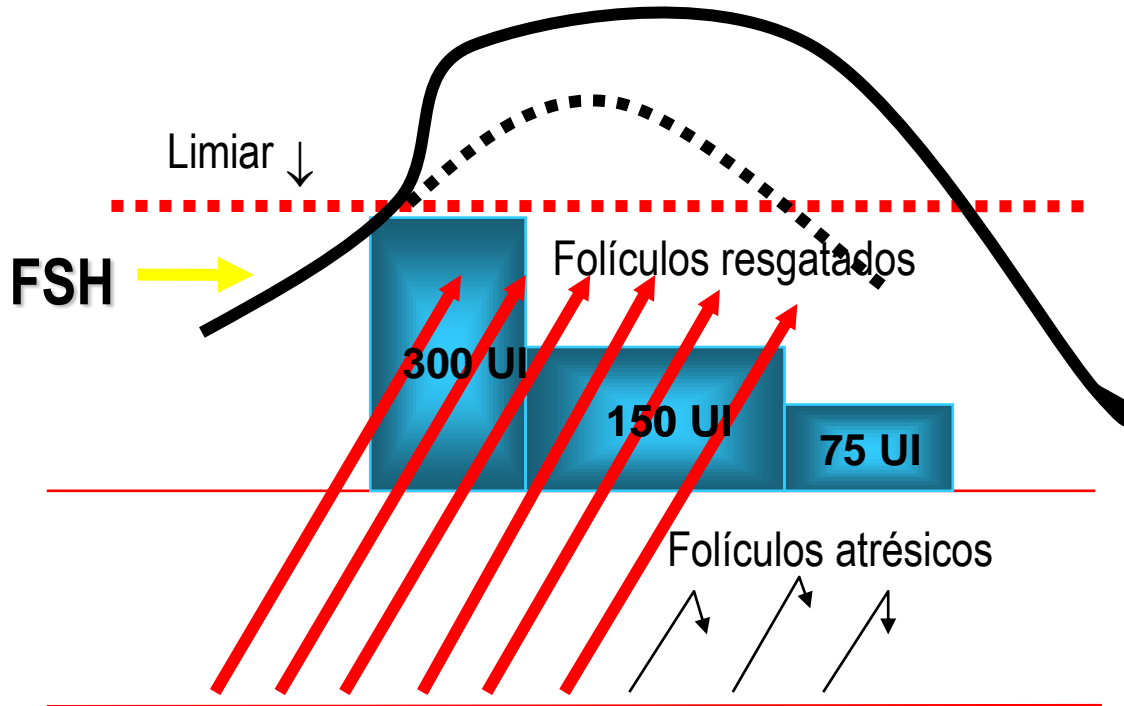
Bloqueio hipofisário

Indução da maturação oocitária

Suporte de fase Lútea

# Ciclo induzido

Dias do ciclo 27 28 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12



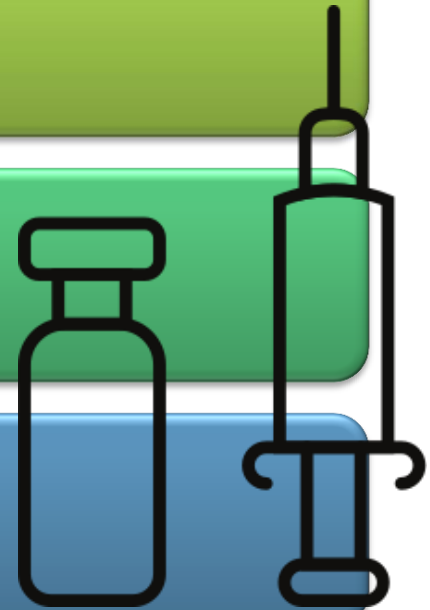
# Indutores do desenvolvimento folicular

Citrato de clomifeno

Inibidores da aromatase

Gonadotrofinas urinárias

Gonadotrofinas recombinantes





# Citrato de clomifeno

Empregado desde 1960 para tratamento de anovulação em mulheres inférteis

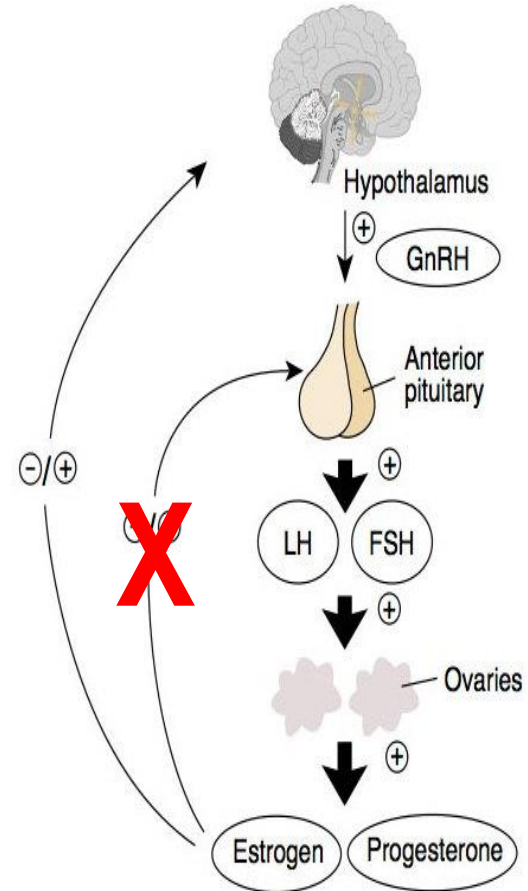
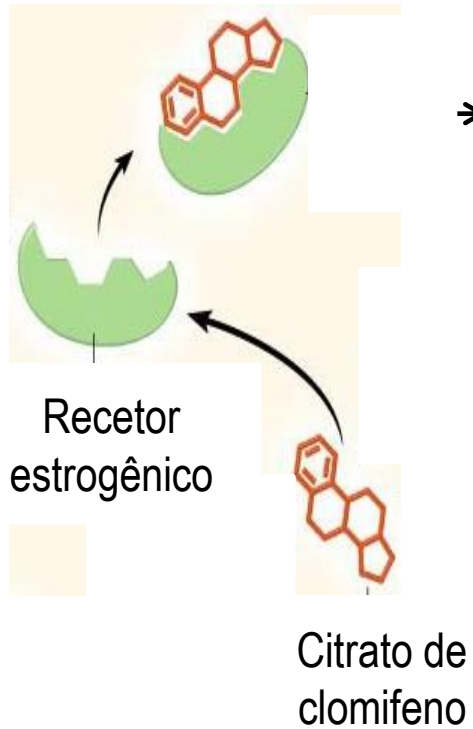
Modulador do receptor estrogênico

Efeito agonista e antagonista do estrógeno

Efeito agonista: mulheres com níveis muito baixos de estrógeno

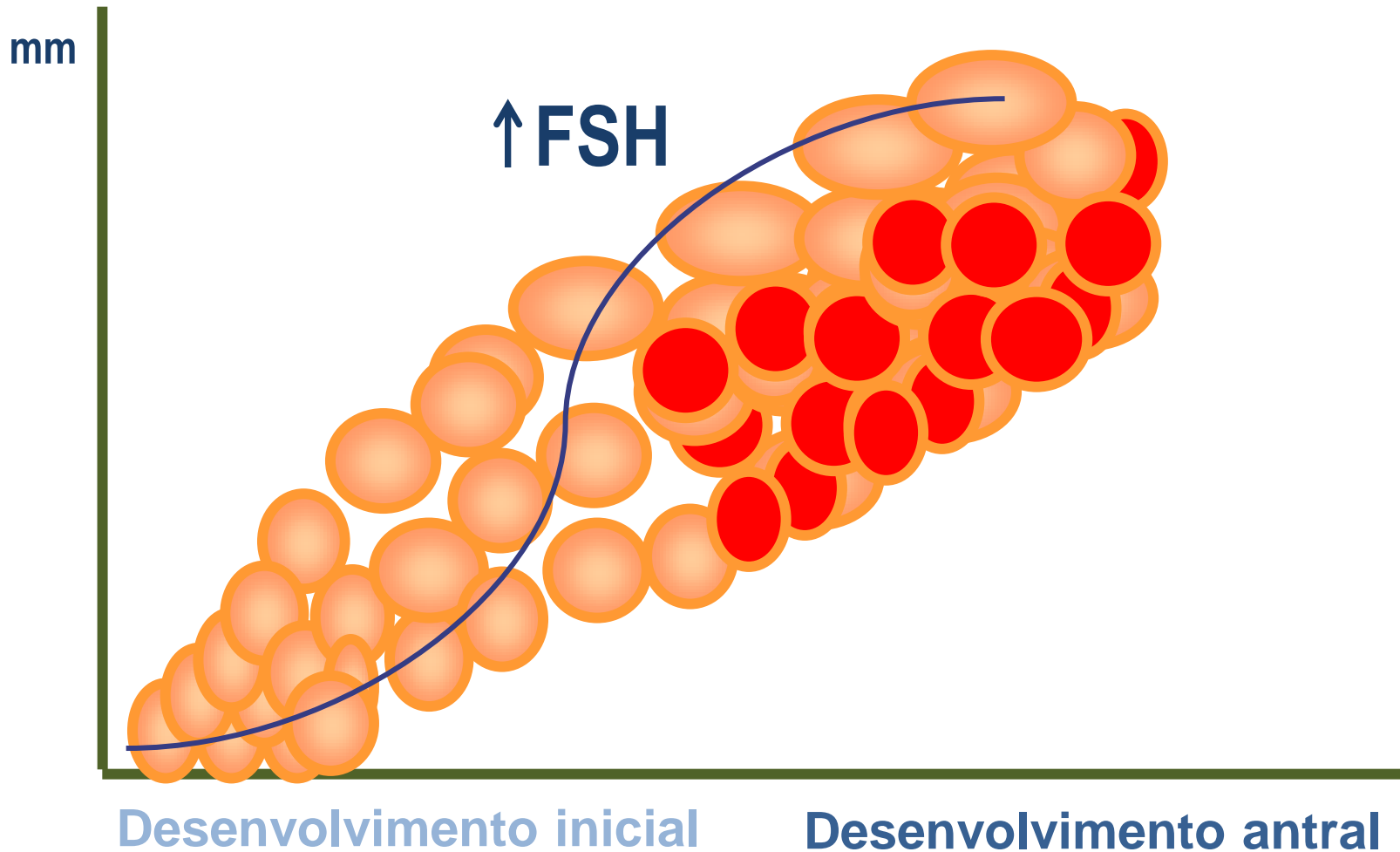
Efeito antagonista prevalece

# Citrato de clomifeno

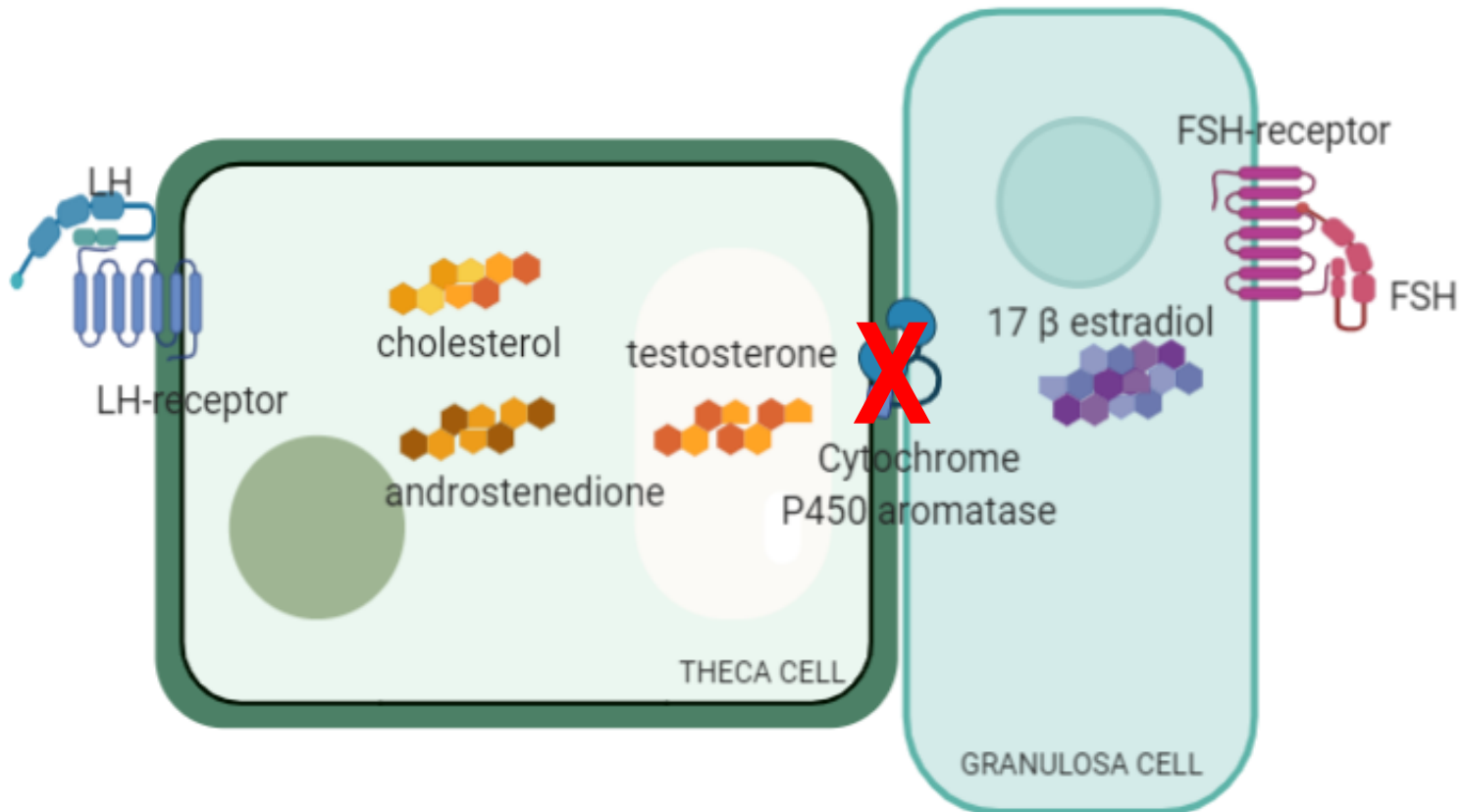


**+ FSH**

# Citrato de clomifeno



# Inibidores da aromatase



# Inibidores da aromatase

Redução dos níveis de estrógenos à concentrações quase indetectáveis

Tratamento de pacientes com câncer de mama

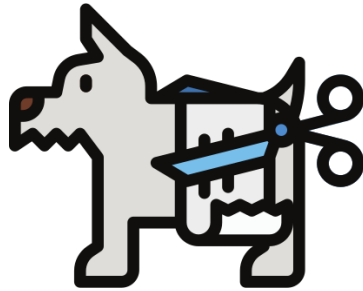
Efeito anti-estrogênico

+ FSH

Uso para tratamentos de pacientes inférteis

# Gonadotrofinas

- Crowe et al, 1910: descobriu que havia relação entre órgãos reprodutivos e a glândula pituitária através de experimentos em cachorros.



- Smith, 1926; Zondek, 1926: desenvolvimento de caracteres sexuais e formação de folículos ovarianos em ratas imaturas transplantadas com hipófise de animais adultos

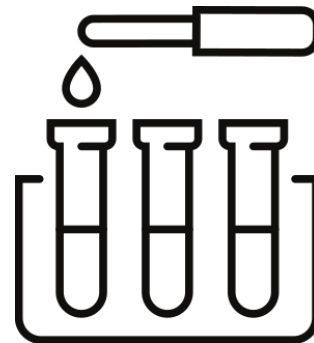


# Gonadotrofinas

- Ascheim and Zondek, 1927: Isolaram gonadotrofina de urina de mulheres grávidas

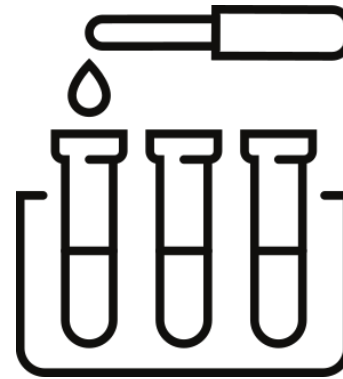
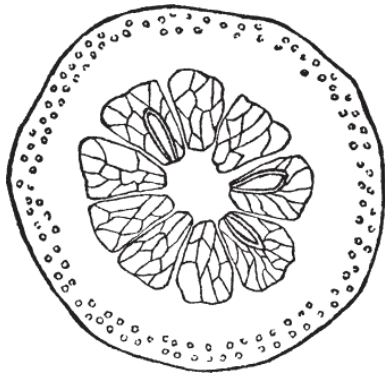


- 1930: uso clínico de gonadotrofina extraída de hipófise de suíno na Alemanha



# Gonadotrofinas

- Seegar-Jones et al, 1943: descoberta da origem placentária do hCG através da produção in vitro de cultura de tecido placentário



- 1962: Folistiman: FSH derivado de hipófise de suíno altamente purificada, foi introduzida no mercado alemão



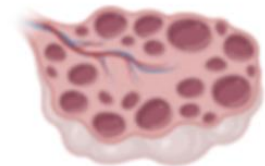


# Gonadotrofinas



- 1941: two-step protocol – estimulação ovariana com gonadotrofinas (PMSG) associado à indução da ovulação com hCG

- 1941: descrita a síndrome de hiperestímulo ovariano



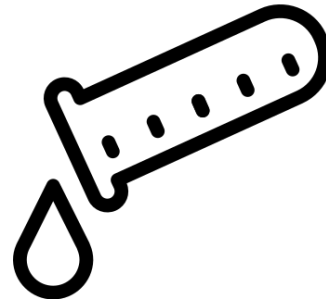
Ovário

- Carl Gemzell , 1958 – extração de gonadotrofinas de hipófise humana (liofilização)

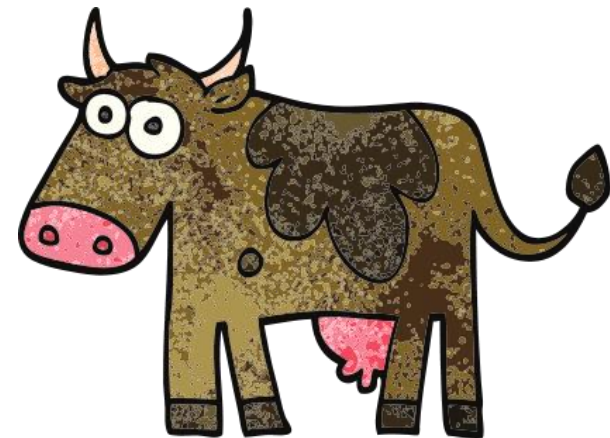


# Gonadotrofinas

- 1958-1988: aumento da demanda por hPG, limitado pela disponibilidade dos reservatórios de hipófise humana



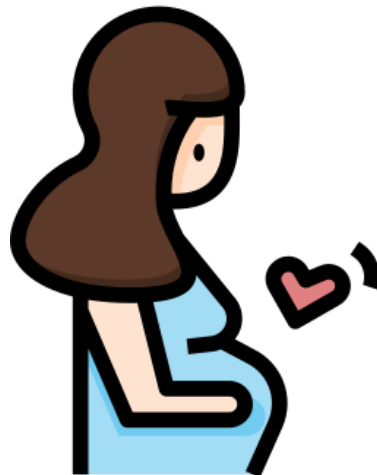
- Cochius et al., 1990; Dumble and Klein, 1992: associação entre casos de Doença de Cretzfeuld – Jacob (doença da vaca louca) e uso de hPG ou GH hipofisário (Austrália, França e Reino Unido)



# Gonadotrofina urinária - hMG

Pergonal 25, Serono - registrado na Itália em 1950

1 unidade: quantidade capaz de levar a estro  
ratas pré-púberes de 28 dias de vida



Lunenfeld et al, 1962: primeira gravidez após  
indução em paciente hipogonadotrófica

# Gonadotrofina urinária - hMG

Pergonal 75: registrado em Israel (1963) e Itália (1965)



75UI FSH e 75UI LH +proteínas contaminantes

## Gonadotrofina urinária purificada – FSH-u

- Eshkol and Lunenfeld, 1967: imunocoluna com anticorpos policlonais anti-LH
- Metrodin - 150UI de FSH e 1 UI de LH/ mg proteína



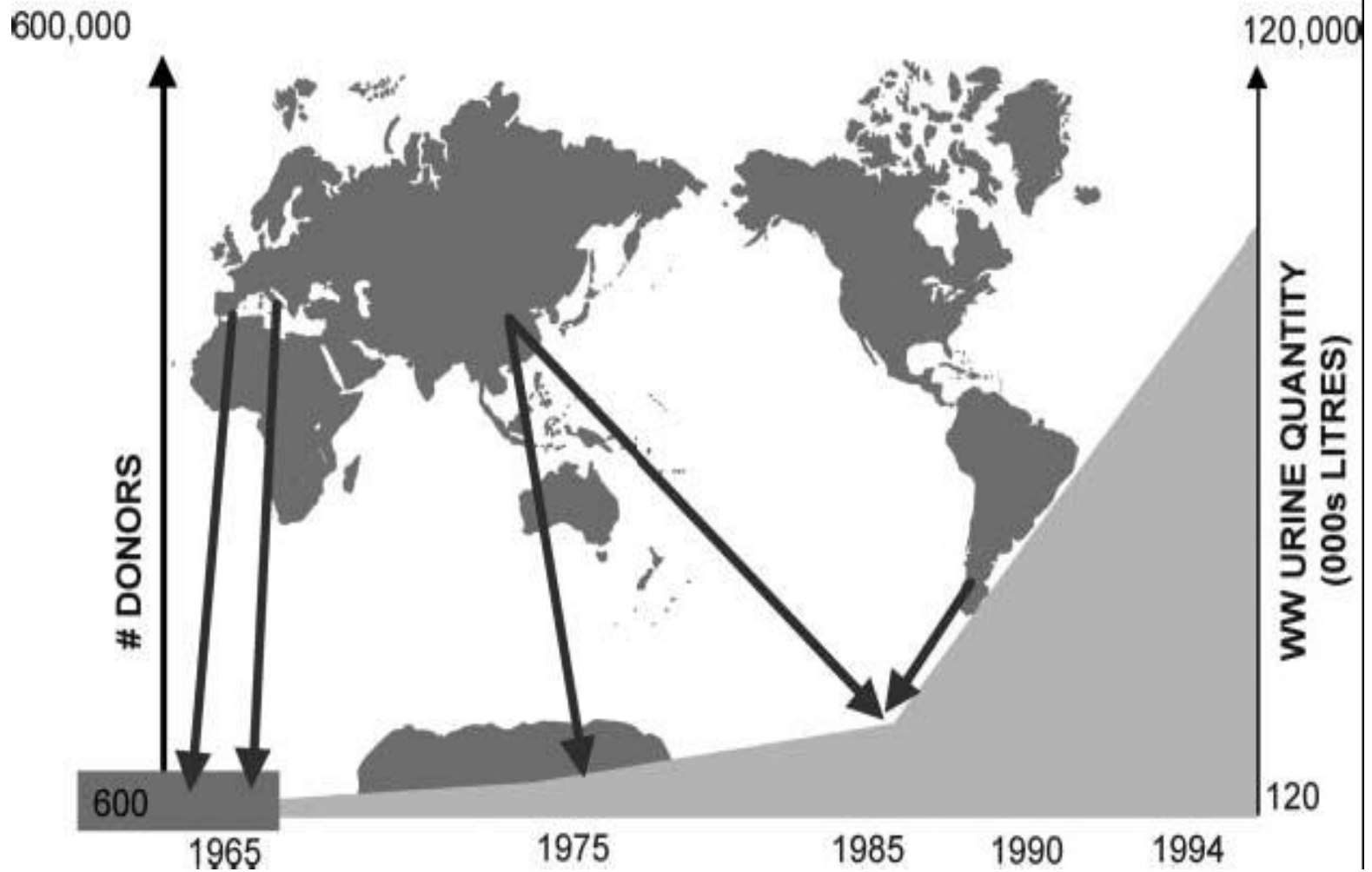
## Gonadotrofina urinária purificada – FSH-HP

- Anticorpo monoclonal altamente específico para FSH
- Metrodin-HP- FSH puro, com < 0,1UI de atividade LH e <5% proteínas urinárias



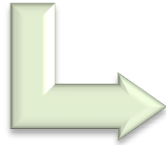
# Gonadotrofinas

THE POTENTIAL NEED FOR URINE AS  
DEMAND FOR GONADOTROPHINS INCREASES

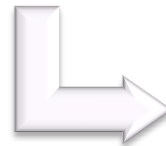


Gonadotrofinas

Farmacodinâmica



Farmacineética



Fisiopatologia

Protocolos  
baixa dose

Protocolos  
particularizados

Respostas mais  
previsíveis

Maior  
segurança

# Gonadotrofinas

Falta de controle/regulamentação

Dificuldade de identificação da fonte doadora

Problemas relacionados à qualidade do transporte.

Processo de descontaminação pode promover desnaturação das proteínas

Contaminação cruzada

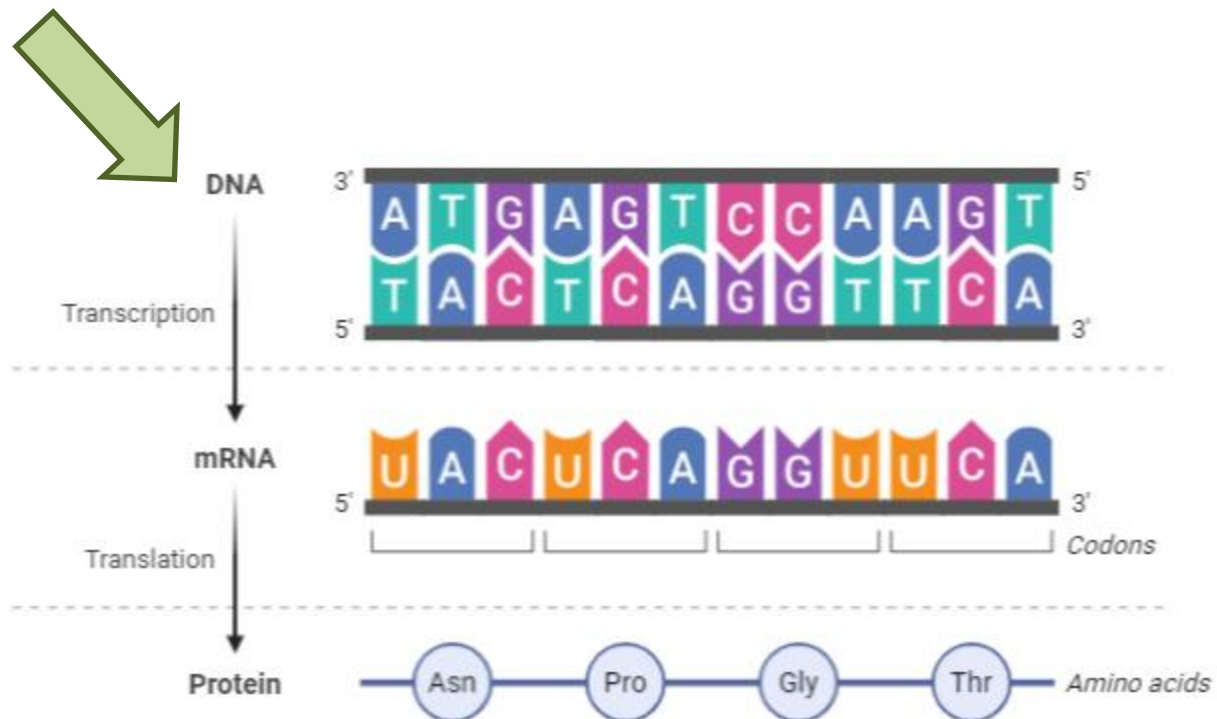
Controle de qualidade deficiente em certas regiões

Fontes doadoras limitadas

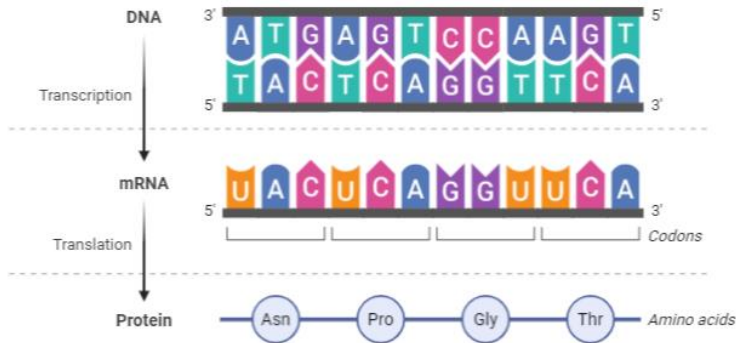


# Tecnologia do DNA Recombinante

- Manipular material genético de uma célula de modo a produzir a proteína desejada



# Tecnologia do DNA Recombinante



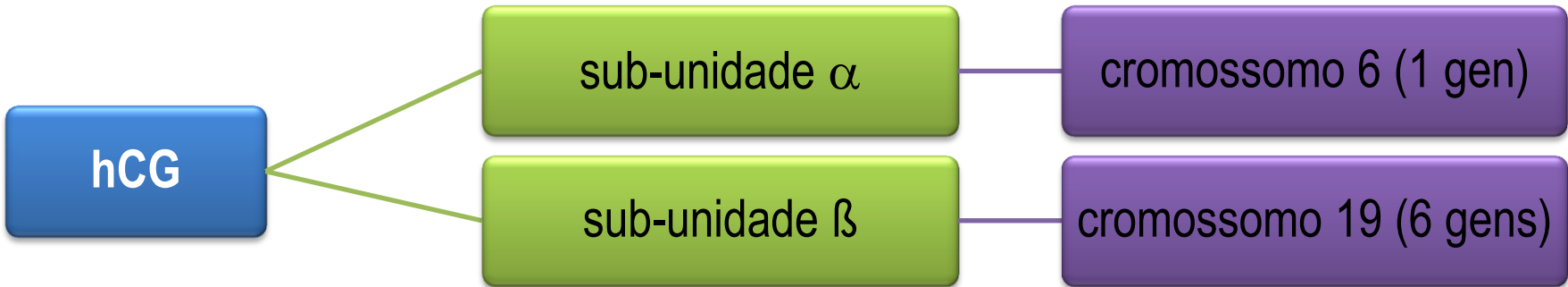
**BANCO DE CÉLULAS  
MESTRE**  
("master cell bank")

- Células idênticas clonadas e criopreservadas

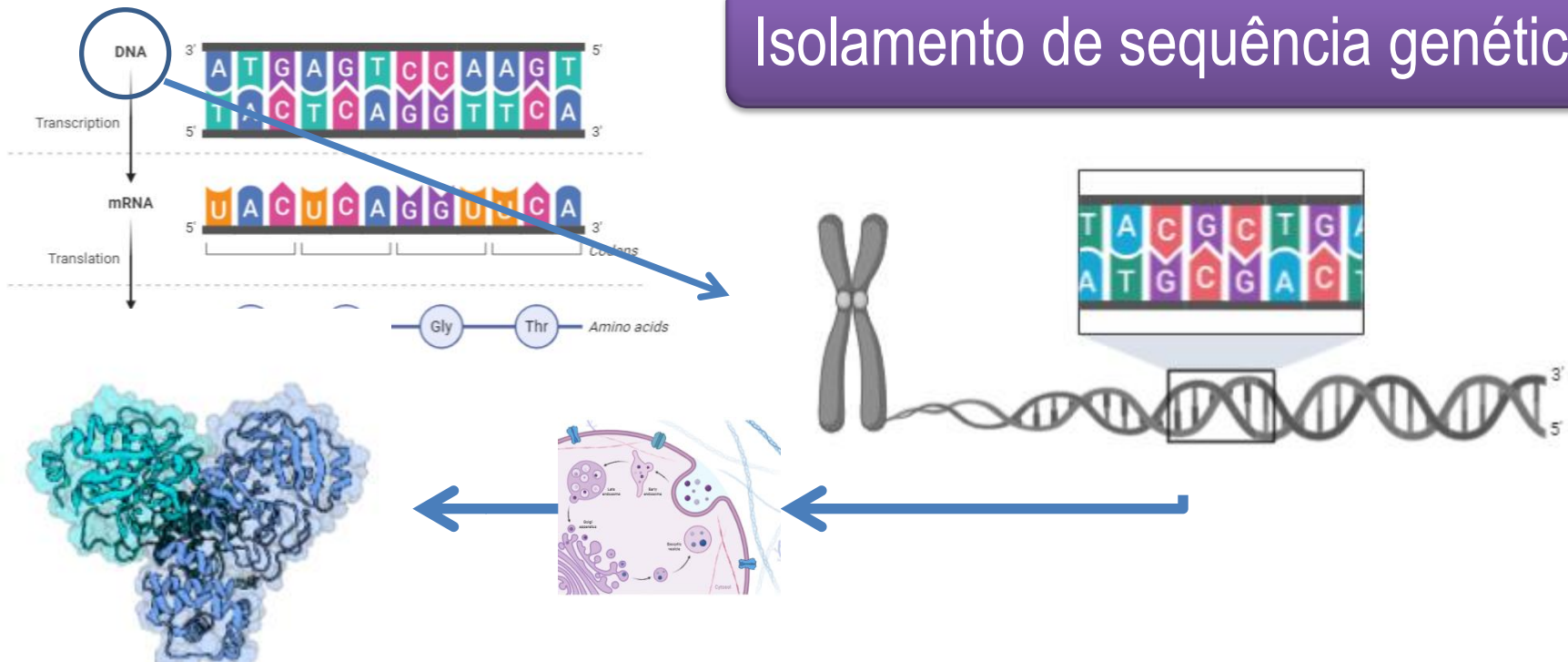
**BANCO DE CÉLULAS DE  
TRABALHO**  
("working cell bank")

- Expansão das células mestre com utilização para a produção hormonal

# Tecnologia do DNA Recombinante



## Isolamento de sequência genética



# Drogas recombinantes vs Urinárias

## Gonadotrofinas exógenas

Menotropinas  
(hMG)  
IM/SC

Menogon,  
Menopur

Pergonal,  
Humegon

Merional

Urofolitropinas  
(FSH-u )  
SC

Metrodin

Urofolitropinas  
Altamente  
Purificadas (FSH-  
HPu)  
SC

Metrodin HP

Fostimon

Bravelle

Folitropinas  
(FSHr)  
SC

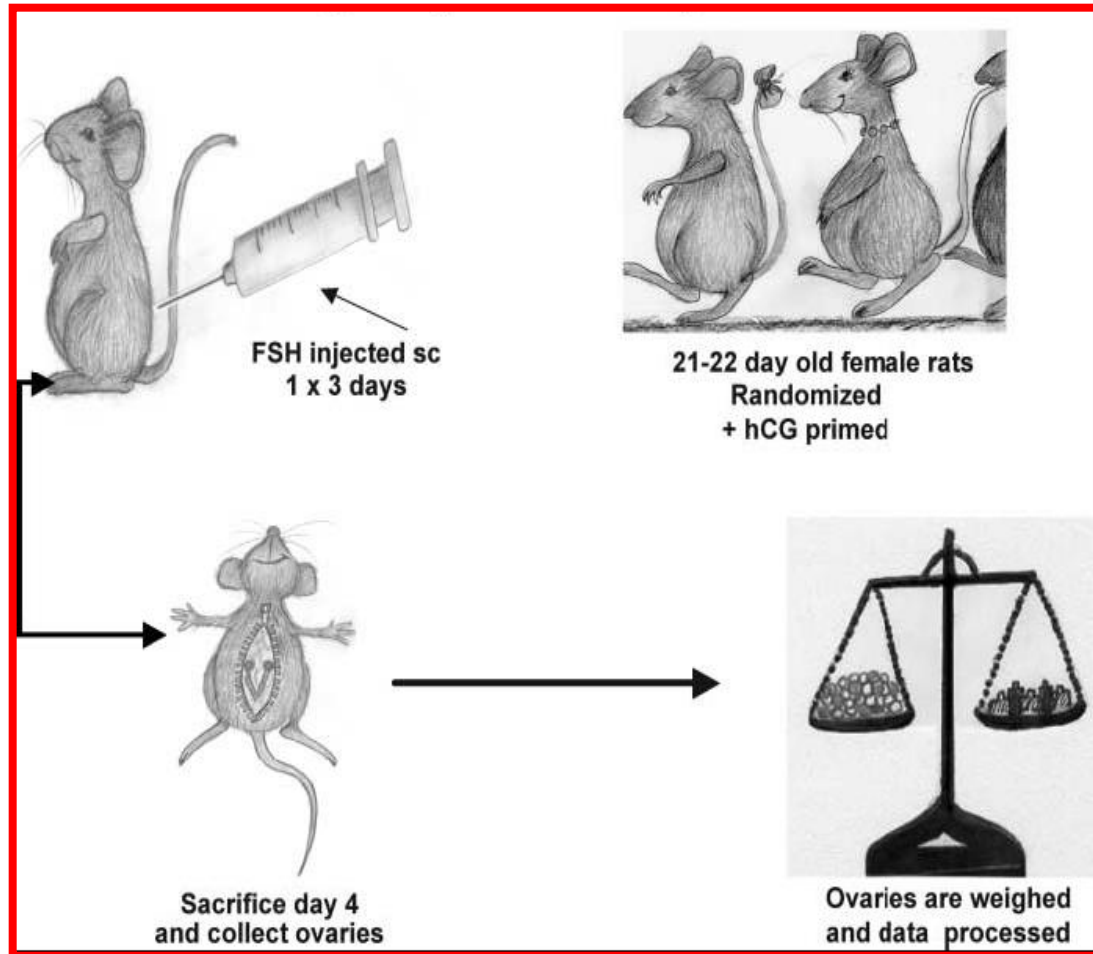
Folitropina alfa  
( Gonal-F)

Folitropina beta  
(Puregon)

# Drogas recombinantes vs Urinárias

Ano	Preparação	Fonte de FSH	FSH Spec. Act. (FSH IU/mg)	Proteínas não FSH
1960s	hMG	Urine	75-150	>95%
1980s	u-FSH	Urine	100-150	>95%
1994	u-FSH-HP	Urine	~9000	<1%
1995	r-FSH	CHO cells	10000	None
2002	r-FSH (FbM)	CHO cells	13500	None

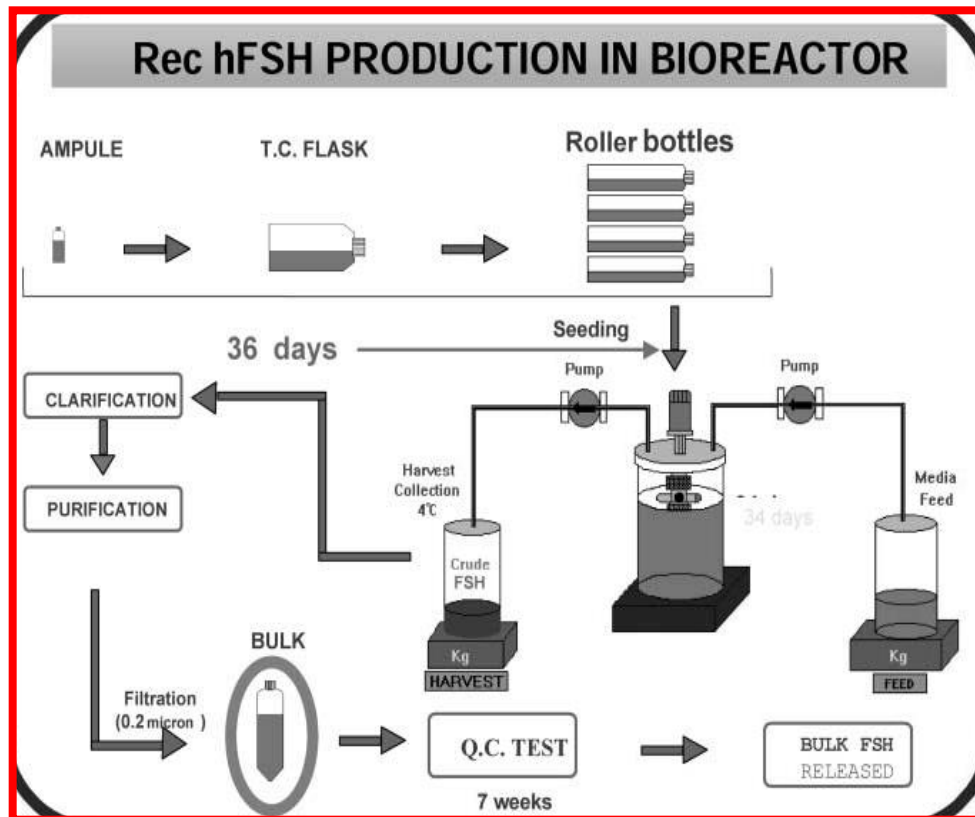
# Steelman–Pohley bioassay – International Units



Variabilidade da dose de até 20%

# Tecnologia do DNA Recombinante

- FSH quantificado pela quantidade de proteína real (fill-by-mass)
- Maior segurança : pureza e “*batch-to-batch consistency*”



Variabilidade da dose de até 2%

# Drogas Recombinantes vs Urinárias

## SEGURANÇA

efeitos colaterais

transmissibilidade  
de doenças

risco de SHO

## EFICÁCIA

resposta folicular /  
estrogênica

qualidade oocitária

taxas de gestação  
/implantação

taxas de gestação  
ongoing

## CUSTO-BENEFÍCIO

tx de gestação  
/ciclo iniciado

tx de  
gestação/oocito

tx gestação  
cumulativa  
(congelamento)



# Drogas recombinantes vs Urinárias

## SEGURANÇA

Pureza x impureza

Risco de  
imunogenicidade

- reações locais
- interferência na implantação e risco de abortamento

Bioatividade/consistência do produto

- previsibilidade da resposta folicular / risco SHO

# Drogas recombinantes vs Urinárias

## SEGURANÇA

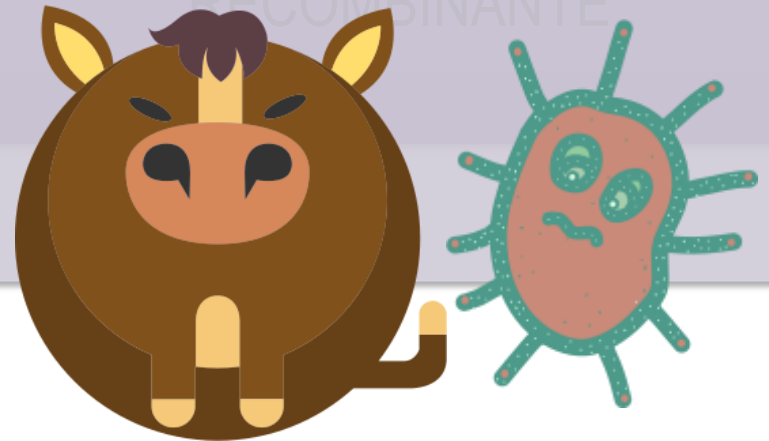
### Transmissão de doenças

#### URINÁRIAS

- Dça Creutzfeld Jakob (encefalopatia espongiforme)-*prions*. Portador assintomático (42 casos descritos- extrato de hipófise de cadáveres)



- Transmissão de vírus animal ??



# Drogas recombinantes vs Urinárias

EFICÁCIA

Biodisponibilidade

FSH-r: isoformas mais básicas, maior afinidade pelo receptor

- *Clearance* mais rápido → menor meia-vida

FSH-u: diferentes isoformas, predomínio das ácidas

- Isoformas mais ácidas estão relacionadas a maior meia-vida e melhor maturação folicular e maiores níveis E2

# Drogas recombinantes vs Urinárias

## EFICÁCIA

### Componente LH

Fundamental para produção estrogênica na fase folicular média

#### Níveis de LH elevados

- piores taxas de fertilização, implantação e gravidez
- desenvolvimento embrionário prejudicado
- maiores taxas de abortamento

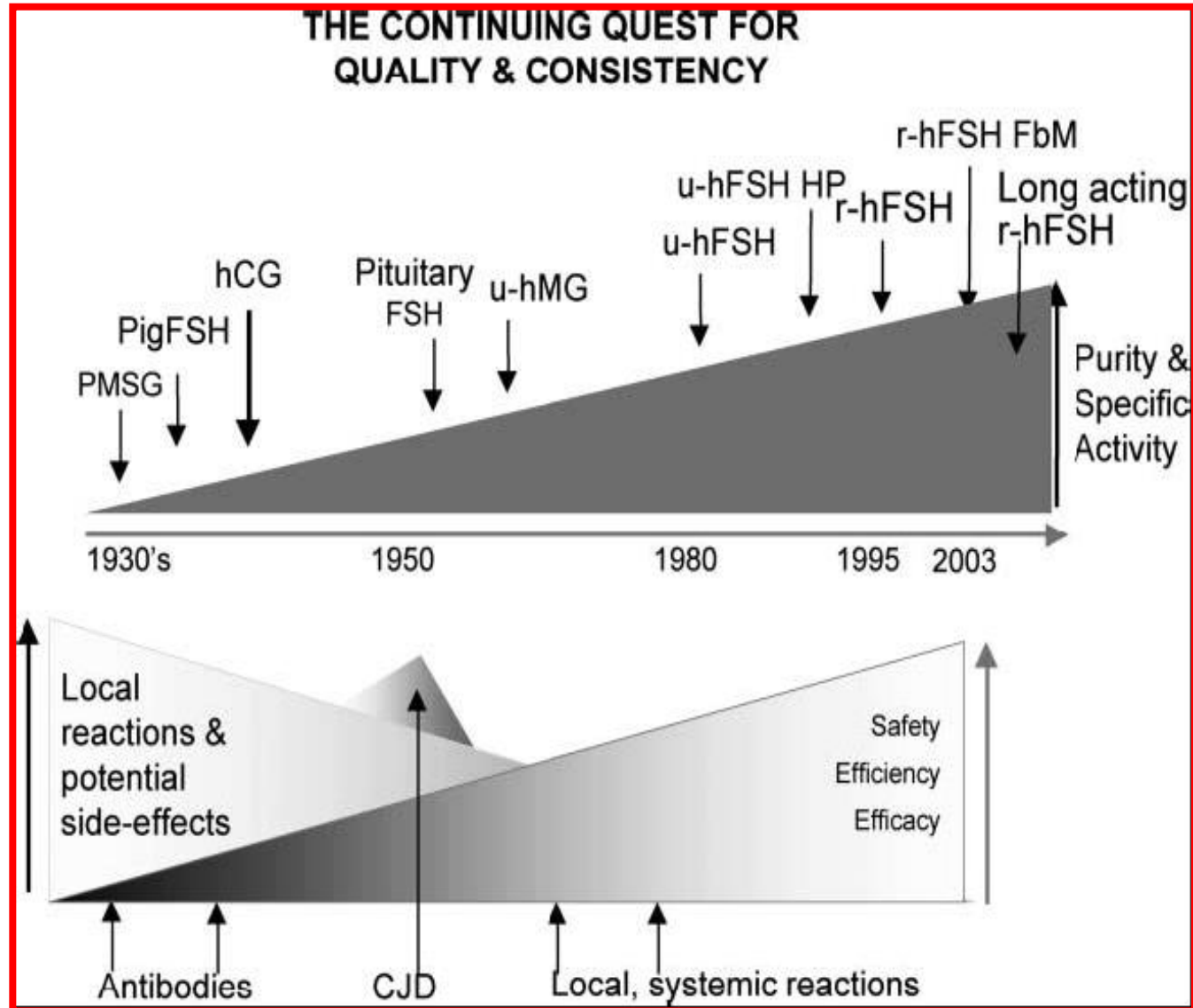
#### supressão hipofisária profunda

- desenvolvimento folicular + , porém com bx nível estrogênico
- maior tx abortamento e menor tx de gestação *ongoing*

#### SOP

- > benefício com uso de FSH-r
- Hipog.hipogonadotrófico: > benefício com uso de HMG

# Drogas recombinantes vs Urinárias



Quando utilizar FSH

Quando você tiver segurança (SHO)

Adaptar ao protocolo adequado

Escolher o seu protocolo

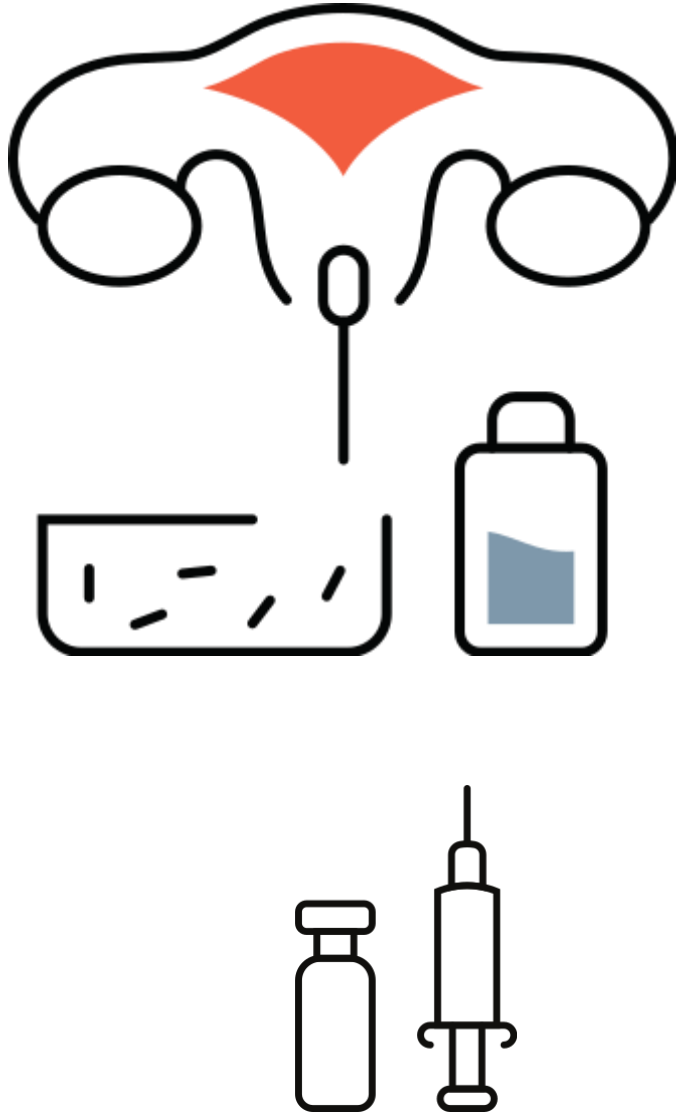
Saber quanto custa

Saber como administrar (via e manipulação)

Saber como variar a dose (Ex:Antagonista)

Saber o quanto prescrever

# Inseminação Intra-uterina



Sem indução ?

Indução com CC ou Letrozole ?

Uso Gonadotrofina ?

## Gonadotrofinas

Gonadotrofina menopausal urinária (Menogon)

Gonadotrofina menopausal urinária Altamente Purificado (Merional, Menopur)

FSH urinário (Urofolitropina) altamente purificado (Fostimon)

FSH-r (Alfafolitropina ou Betafolitropina) Gonal F ou Puregon



FE  
PHAR

**Menogon<sup>®</sup>** 75U.I.(i.m.)

Gonadotrofina Menopausal

Uso adulto

Contém 5 ampolas de pó liofilizado e 5 ampolas de diluente

**FERRING**

PHARMACEUTICALS



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Merional<sup>®</sup> 75 U.I.**

gonadotrofina menopáusic humana (HMG) altamente purificada

Liófilo injetável

USO ADULTO



(11) 5593-2222

SEMPRE SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**Merional<sup>®</sup> 150 U.I.**

gonadotrofina menopáusic humana (HMG) altamente purificada

Liófilo injetável

USO ADULTO



SAR  
medicamentos especiais  
(11) 5593-2222

SEMPRE SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

# Menopur<sup>®</sup> 75 U.I.

Gonadotrofina menopáusica  
humana (LH/FSH)  
Altamente Purificada

Solução Injetável para administração SC/IM

Contém: 5 frascos de pó liofilizado com  
75 U.I. de Gonadotrofina Menopáusica  
Humana (LH/FSH) Altamente Purificada  
por frasco e 5 ampolas com 1 ml de  
diluyente.

**FERRING**

PHARMACEUTICALS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



# Fostimon<sup>®</sup> 75 U.I.

Urofolitrofina Humana (FSH) Altamente Purificada

Liófilo injetável



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

# Fostimon<sup>®</sup> 150 U.I.

Urofolitrofina Humana (FSH) Altamente Purificada

Liófilo injetável



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA















# FIV

## Escolha do protocolo

- Bloqueio e indução

## Antagonista :

- Cetrotide(Acetato de Cetrorelix) ou Orgalutran(Ganirelix)

## Agonista:

- Longo Depot :Lupron3,75 mg (Acetato de Leuprolida), Zoladex 3,6 mg ou 10,8 mg (Acetato de Gosserelina), Gonapeptyl
- Depot/Daily (Acetato de Triptorrelin), Neodecapeptyl (Acetato de Triptorrelin)
- Longo diário :Lupron Kit, Synarel(Acetato de Nafarelina)
- Curto ou Ultra-curto (Lupron Kit)

FIV

Gonadotrofina

- urinária ou recombinante

Uso do Luveris

- LH-r Alfa Lutropina

Uso do Pergoveris

- FSH-r + LH-r

# FSH -r vs Urinário

Human Reproduction vol.15 no.6 pp.1231-1234, 2000

## Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in intrauterine insemination with husbands' spermatozoa



**r.j.rodriiguez-escudero**

Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital De Cruces, País Vasco University, Baracaldo, Vizcaya, Spain

	150 UI FSH-r	150 UI FSH-u
Gestação	18,12%	15,48%
Gestação cumulativa	69,6%	61%

Pergoveris

150UI FSH-r + 75UI LH-r

Combo?

Quando usar

Preço?

Trabalhos

Qual paciente?

Qual o embasamento científico?

# LH Recombinante

Disponível no mercado desde 1993

Filicori,2003

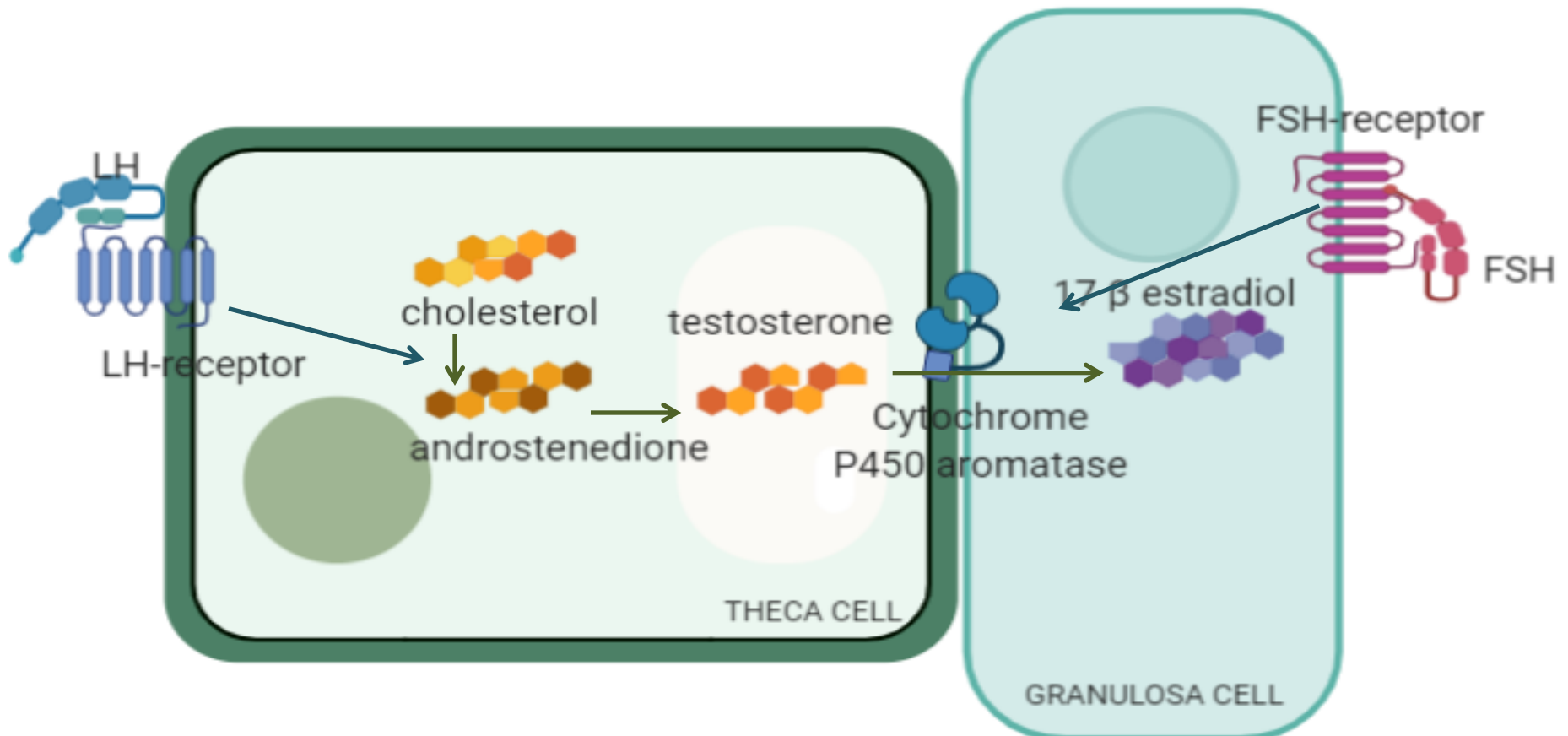
- receptores de LH nas células granulosa na fase folicular média
- LH age no processo de dominância

Fair et al,2003

- ação no processo final de maturação oocitária e desenvolvimento embrionário inicial

# LH Recombinante

## Teoria duas células duas gonadotrofinas





## LH Recombinante

Ciclos induzidos com bloqueio hipofisário: níveis LH entre 0,5-2,5UI/l

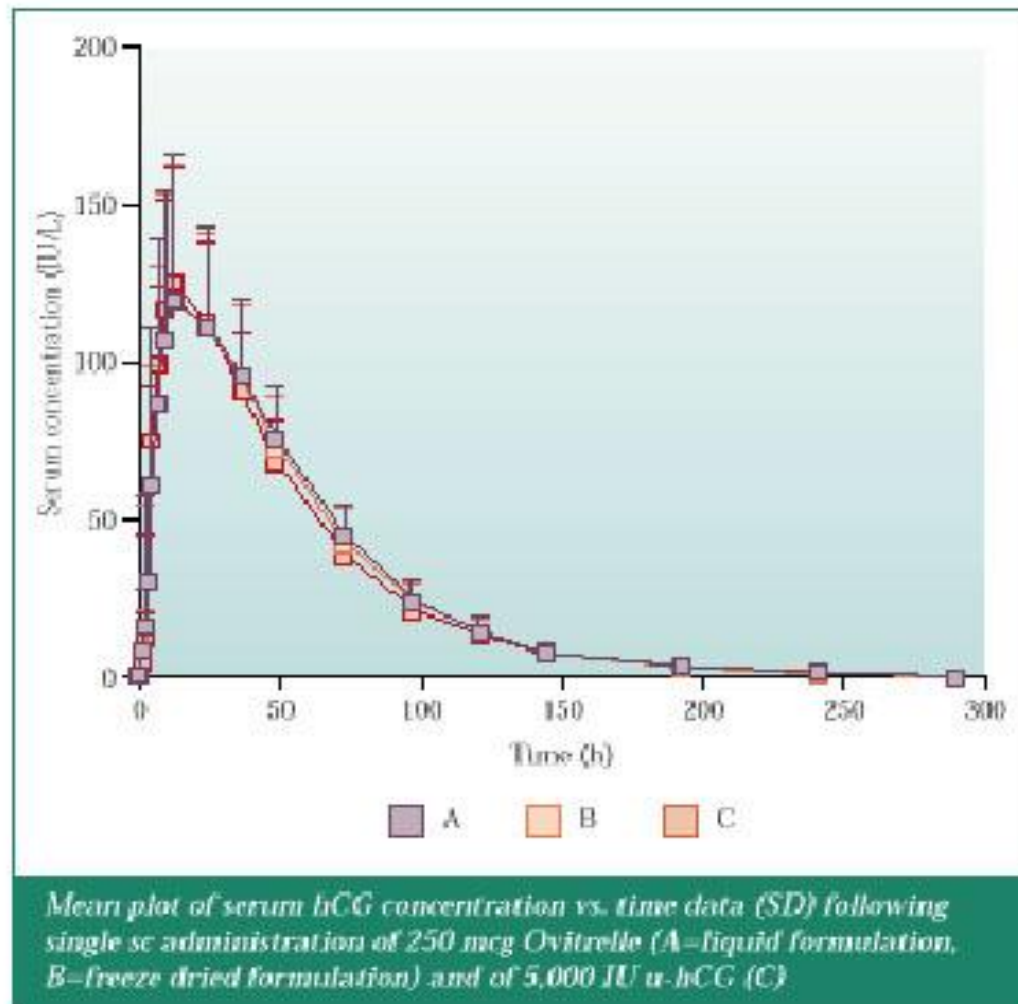
Exposição de níveis elevados de FSH aumenta a expressão de receptores LH permitindo produção estrogênica adequada

Bloqueio hipofisário profundo com níveis extremamente baixos de LH trazem

3RCTs comparando FSH-r x FSH-r+LH-r:

- iguais resultados em termos de resposta hormonal, ovariana ou taxas de gestação

# VIDREL<sup>®</sup> 250 µg coriogonadotropina alfa



(Data on file, Serono International)

## hCG recombinante

### Vantagens

- Estrutura idêntica à célula humana
- Lotes idênticos (sem variação na quantidade hormonal)
- Dosagem de massa e não de UI
- Melhor tolerabilidade
- Administração sc
- Níveis superiores P4 na fase lútea (IO / FIV)
- Melhores resultados (?)

# hCG recombinante vs hCG urinário

FERTILITY AND STERILITY®  
 VOL. 76, NO. 1, JULY 2001  
 Copyright ©2001 American Society for Reproductive Medicine  
 Published by Elsevier Science Inc.  
 Printed on acid-free paper in U.S.A.

**Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel<sup>®</sup>) to urinary hCG (Profasi<sup>®</sup>) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization–embryo transfer**

*Peter Chang, Ph.D.,<sup>a</sup> Susan Kenley, Ph.D.,<sup>a</sup> Tammy Burns,<sup>a</sup> Geoff Denton, B.S.,<sup>a</sup> Karen Currie, M.P.H.,<sup>a</sup> Gary DeVane, M.D.,<sup>b</sup> Louis O'Dea, M.B., B.Ch., B.A.O.,<sup>a</sup> and The U.S. Multicenter Study 7927 Investigator Group*

275 pacientes

Ovidrel 250 µg (n=94)

Ovidrel 500 µg (n=89)

Profasi 10.000 UI (n=92)

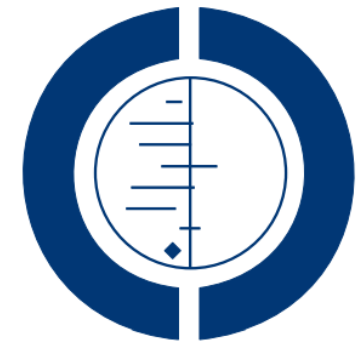
	Ovidrel 250 µg	Ovidrel 500 µg	Profasi 10.000
Oócitos recuperados	13,6;	14,6	13,7

Taxas de gestação comparáveis

- > n° 2 PN e embriões clivados
- > incidência de efeitos adversos (SHO e PE)

# Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles (Review)

Youssef MAFM, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

hCG Urinário é utilizado há mais de 30 anos como trigger.

rhCG e rLH surgiram após

Uma revisão de 14 estudos controlados randomizados envolvendo 2306 mulheres infértis indicam que não há diferença nos resultados entre as diferentes formas de hCG.

A Cochrane apoia o uso do hCG urinário para maturação oocitária porque é barato, efetivo e mais disponível

# GONADOTROFINAS



## O que saber?



- Medicamento (UI, Via, envasamento, efeito colateral, caixa, nome,...)
- Preço
- Sucesso
- Diferentes protocolos
- Suporte de LH
- Mercado
- Como adequar o protocolo a paciente
- Futuro das drogas
- Pobre respondedora ?