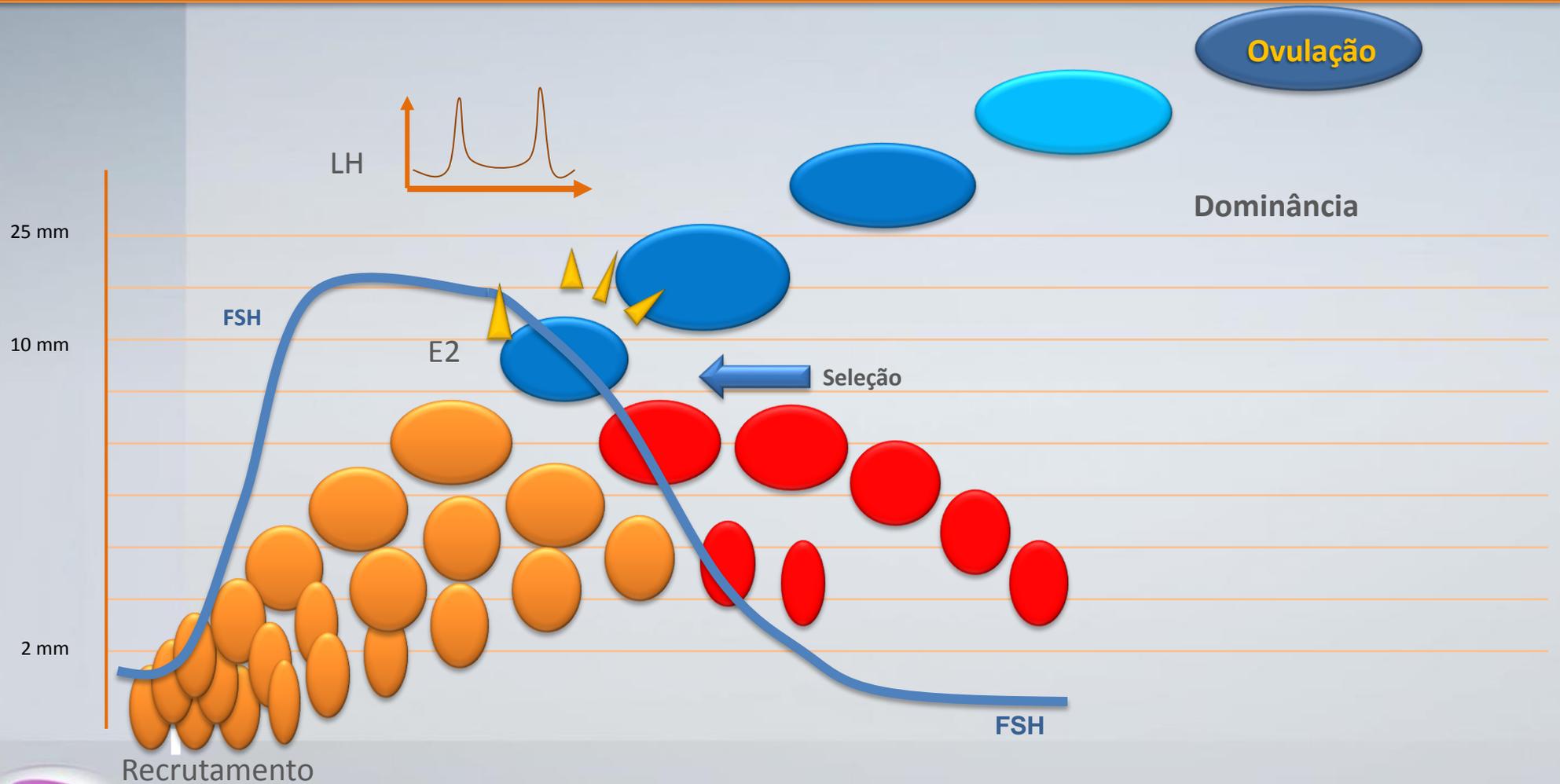




# Bases da estimulação ovariana em Reprodução Assistida

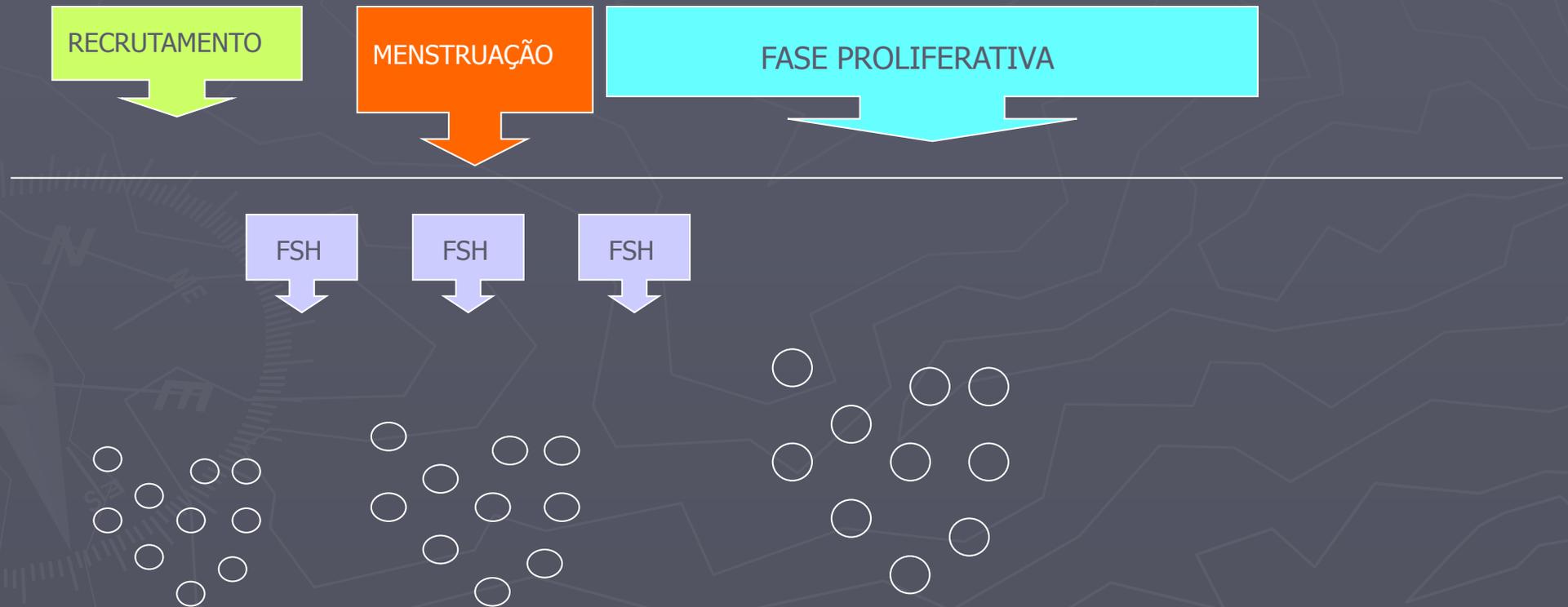
*Edson Borges Jr.*

# Corte de crescimento folicular



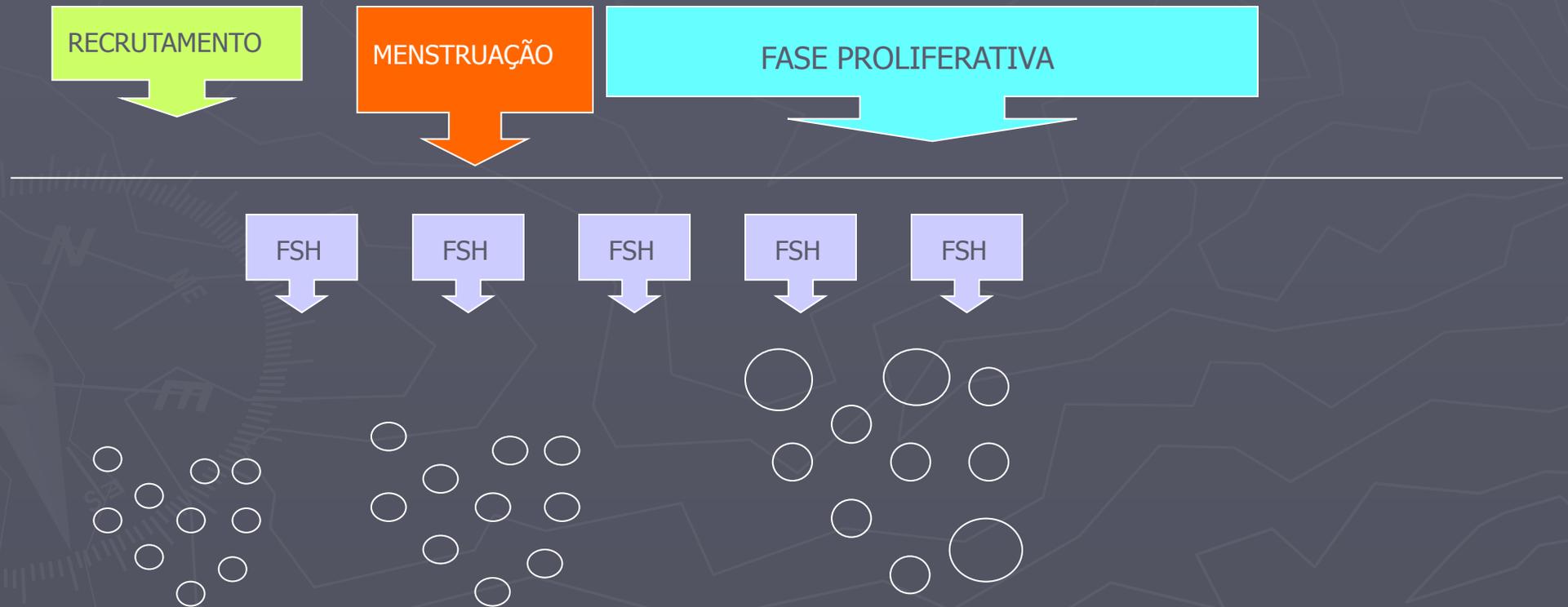
# Ovulação normal

## ► Fisiologia desenvolvimento folicular



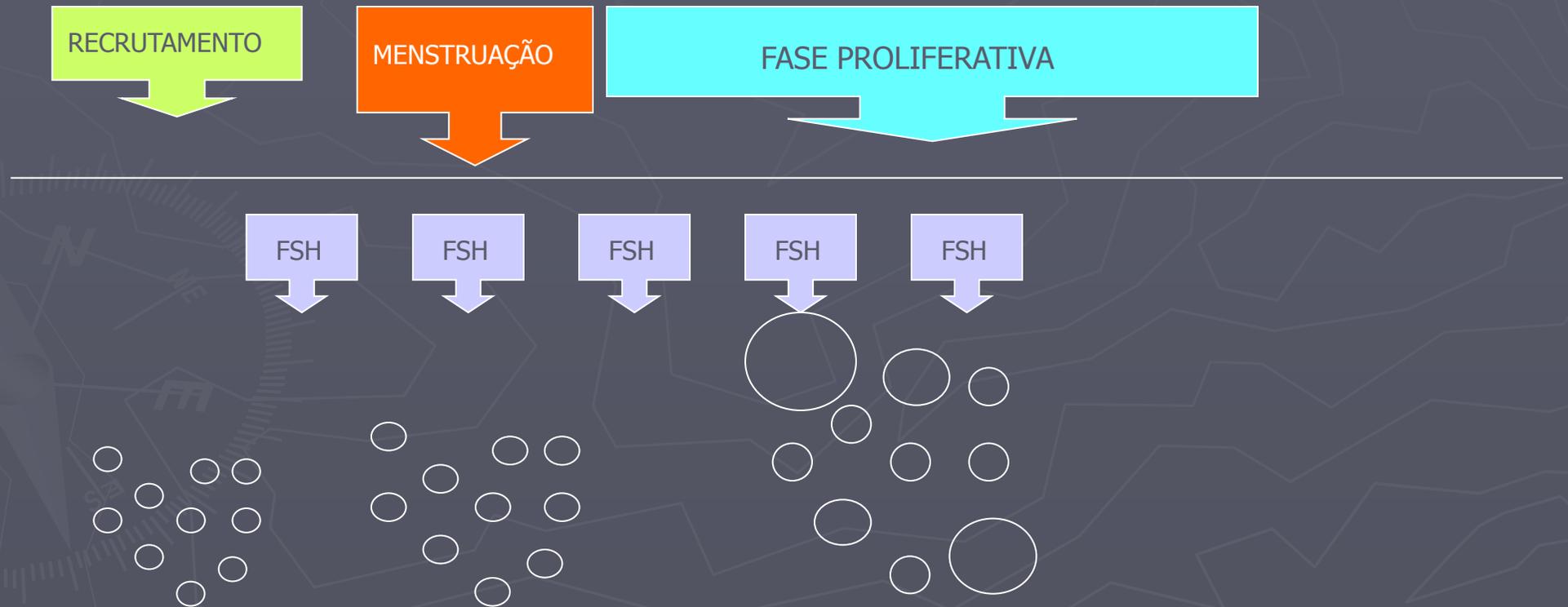
# Ovulação normal

## ► Fisiologia desenvolvimento folicular



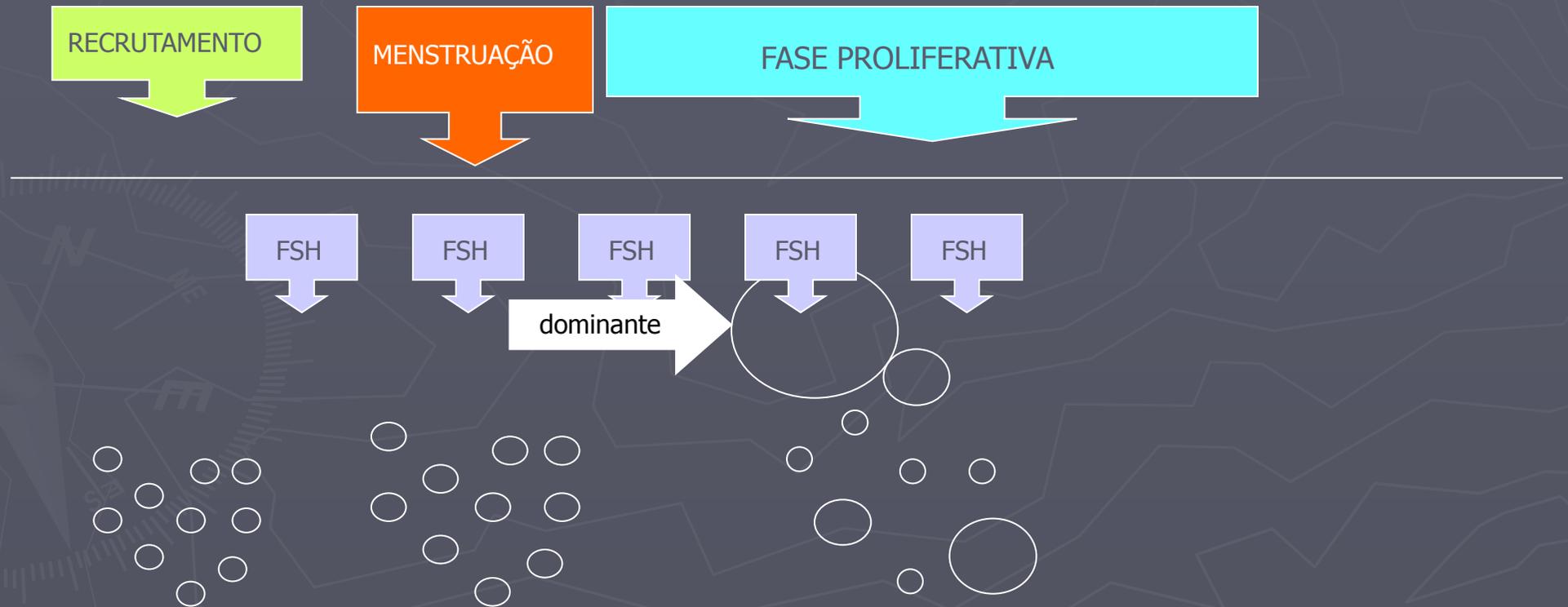
# Ovulação normal

## ► Fisiologia desenvolvimento folicular



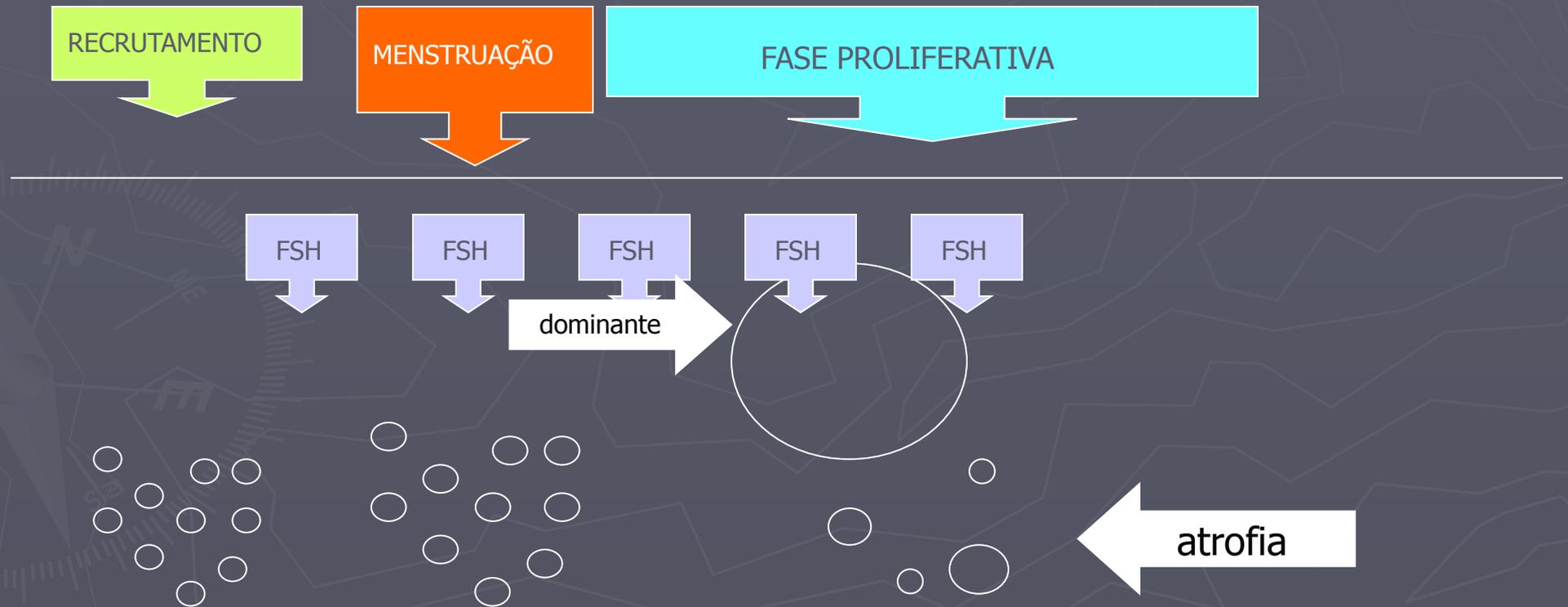
# Ovulação normal

## ► Fisiologia desenvolvimento folicular



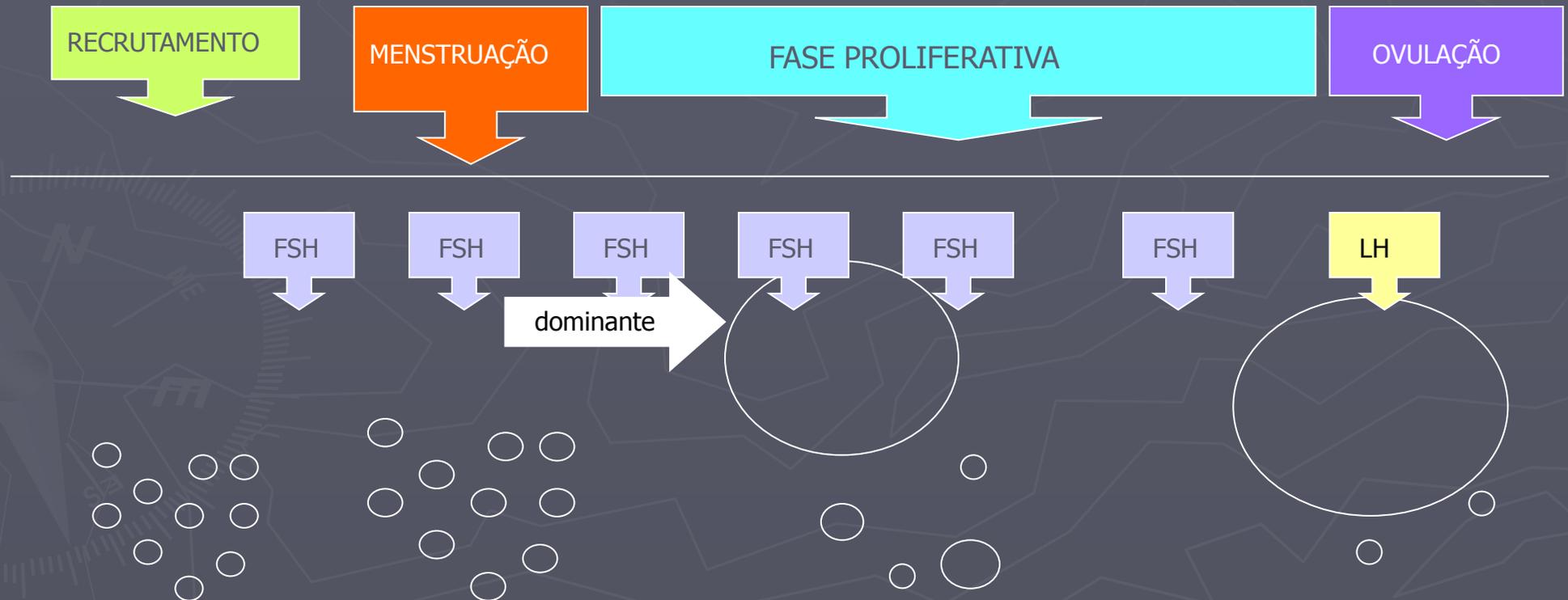
# Ovulação normal

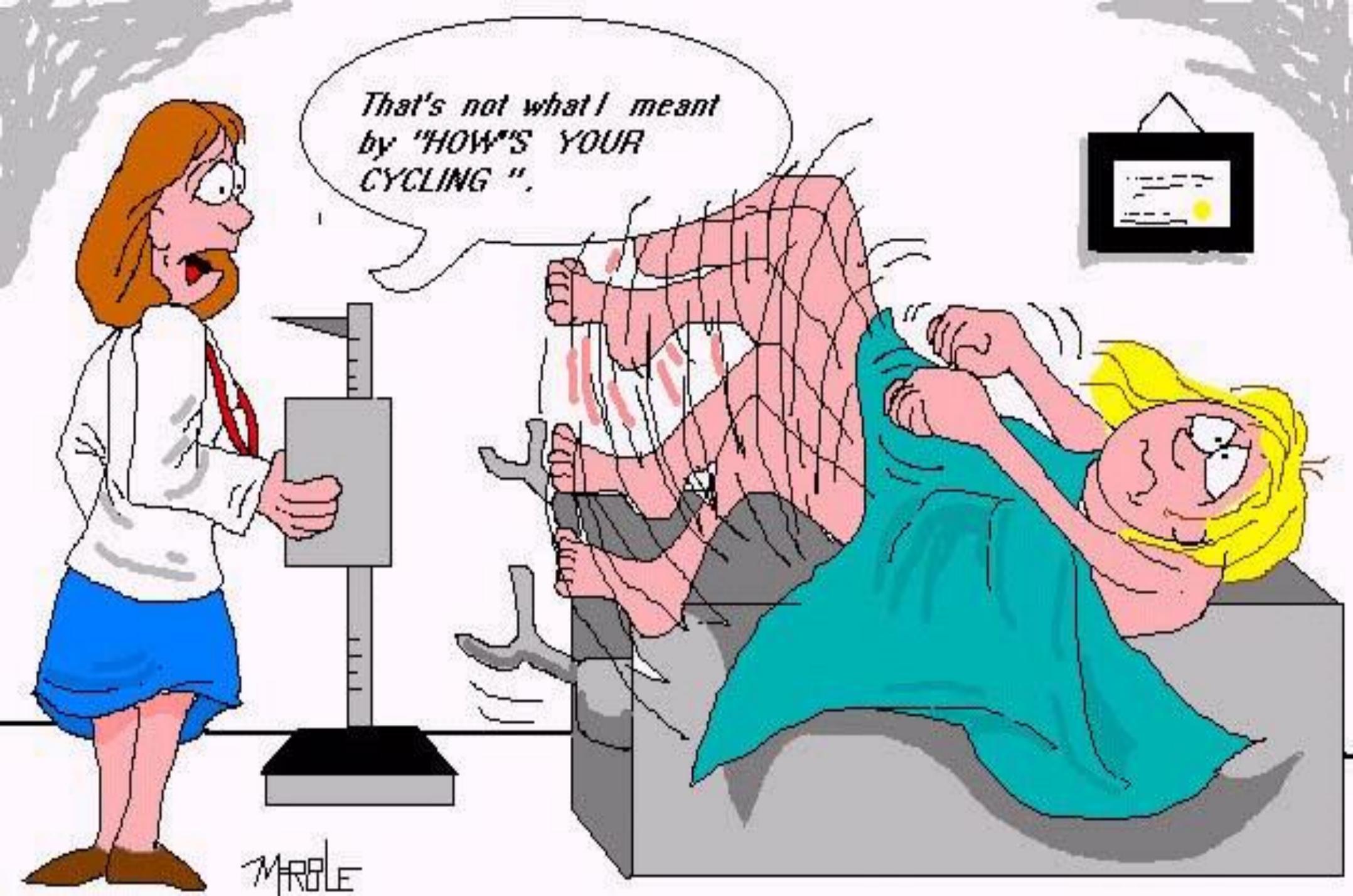
## ► Fisiologia desenvolvimento folicular



# Ovulação normal

## ► Fisiologia desenvolvimento folicular

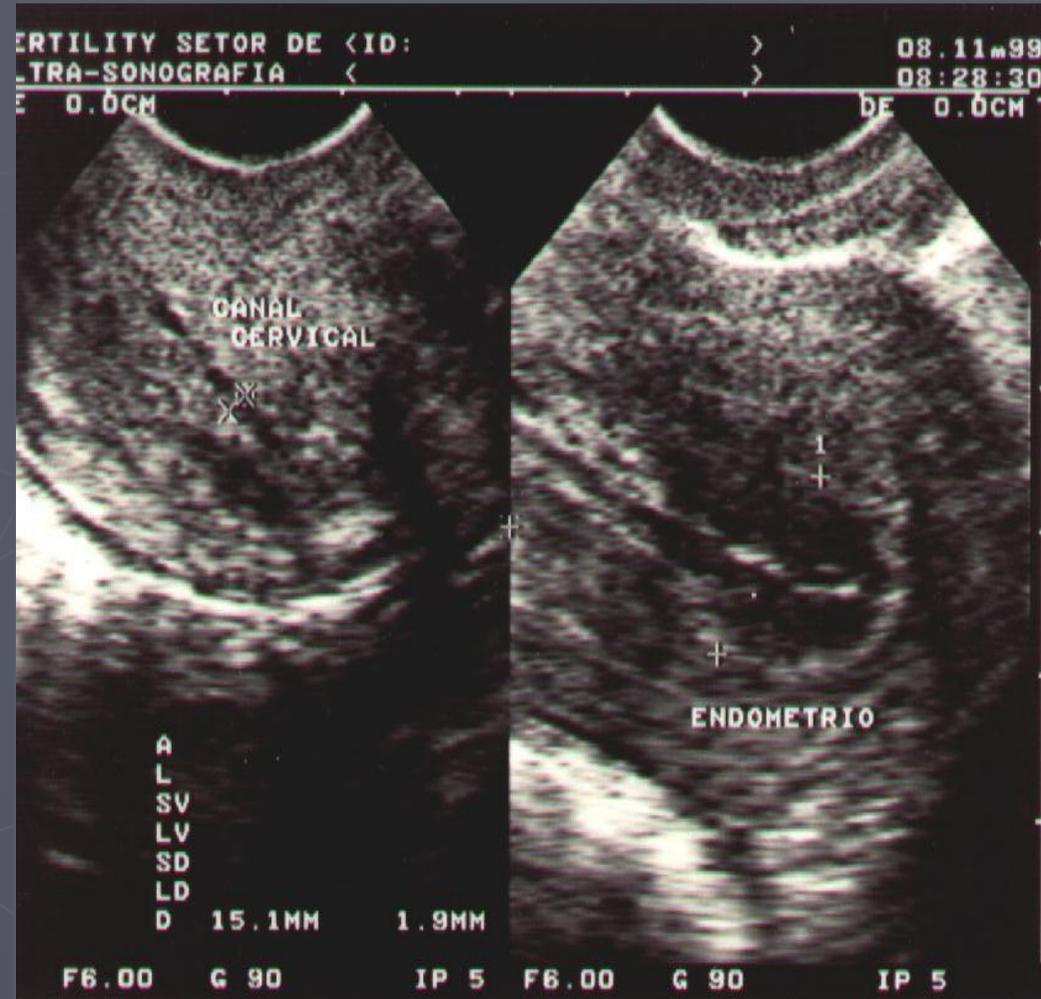
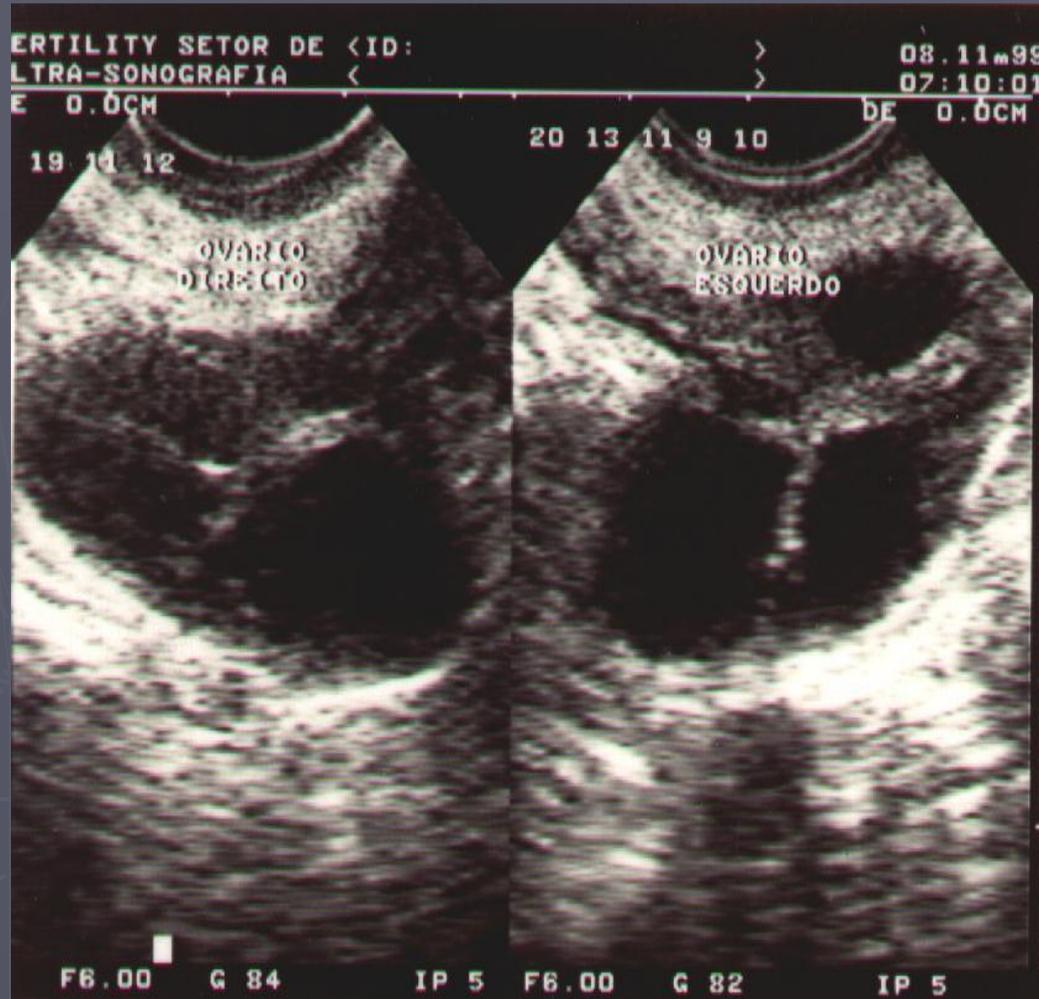




*That's not what I meant  
by "HOW'S YOUR  
CYCLING".*

MARBLE

# Monitorização ultrassonográfica



# Indução da Ovulação

- ▶ Desenvolvimento folicular induzido



# Indução da Ovulação

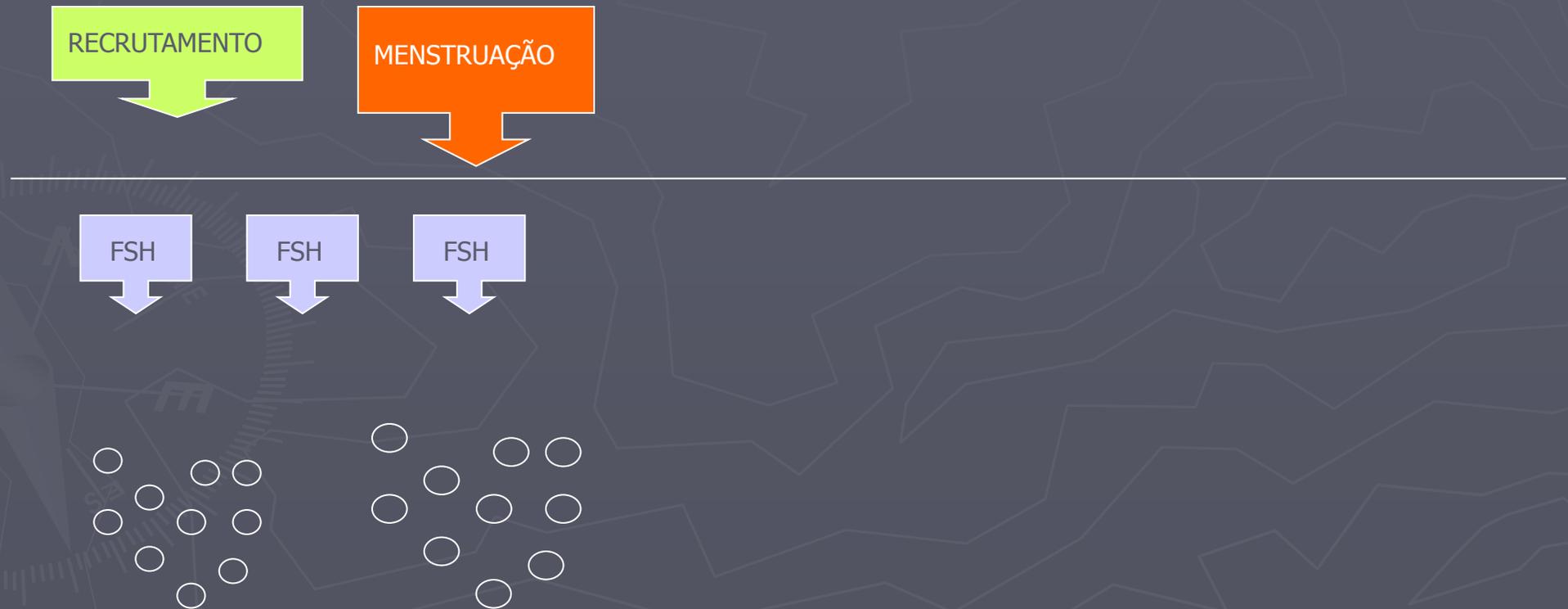
## ► Desenvolvimento folicular induzido

RECRUTAMENTO



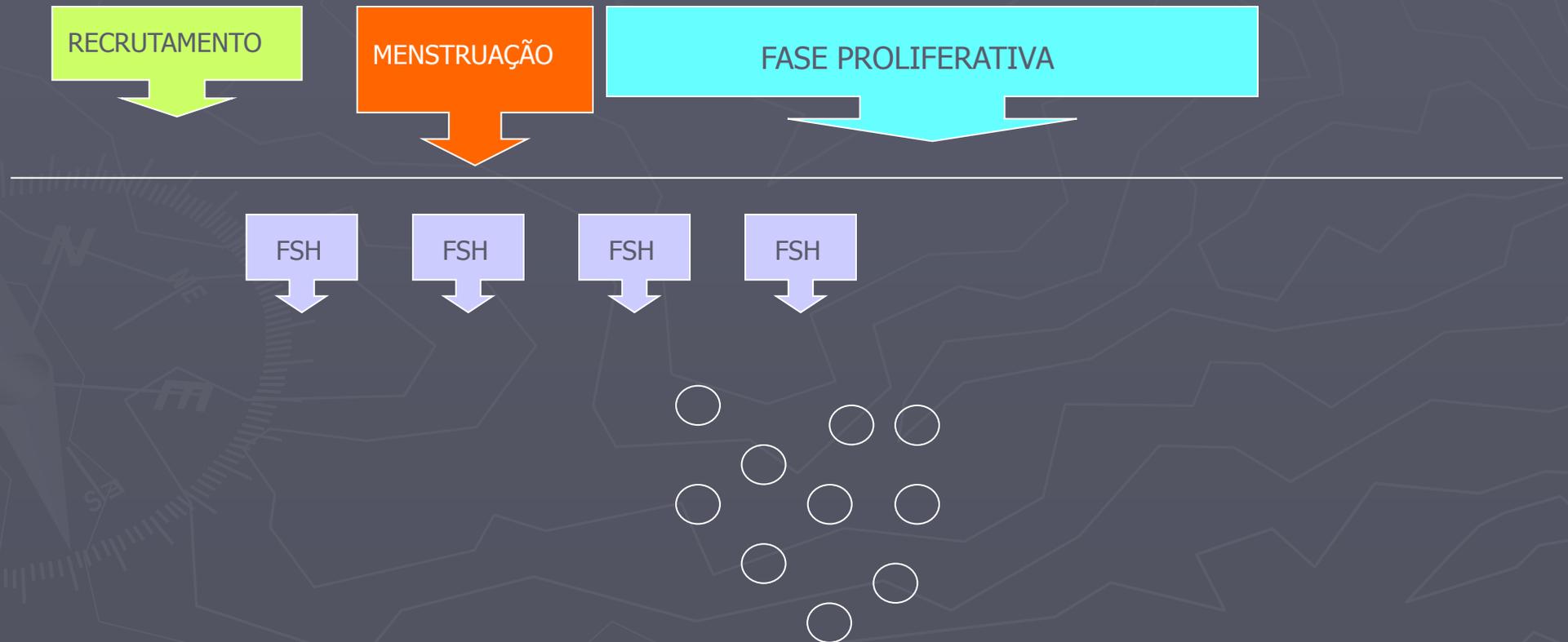
# Indução da Ovulação

## ► Desenvolvimento folicular induzido



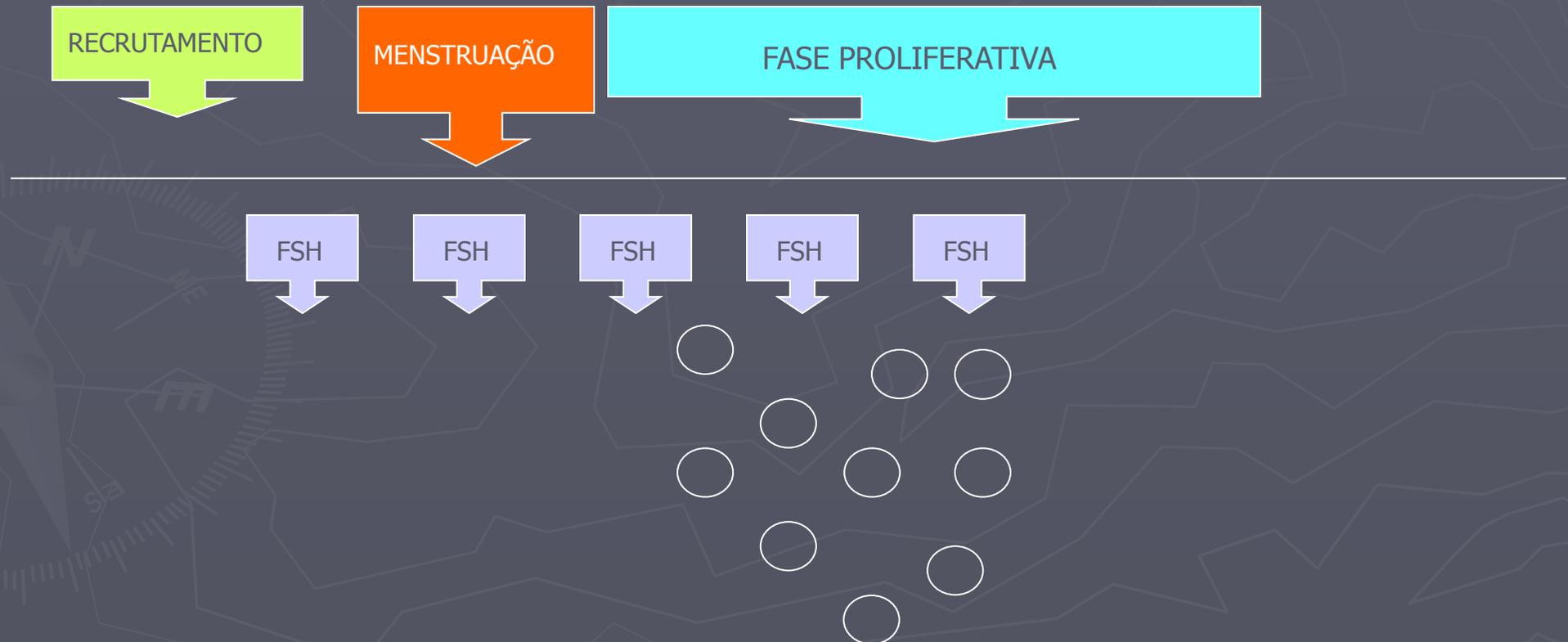
# Indução da Ovulação

## ► Desenvolvimento folicular induzido



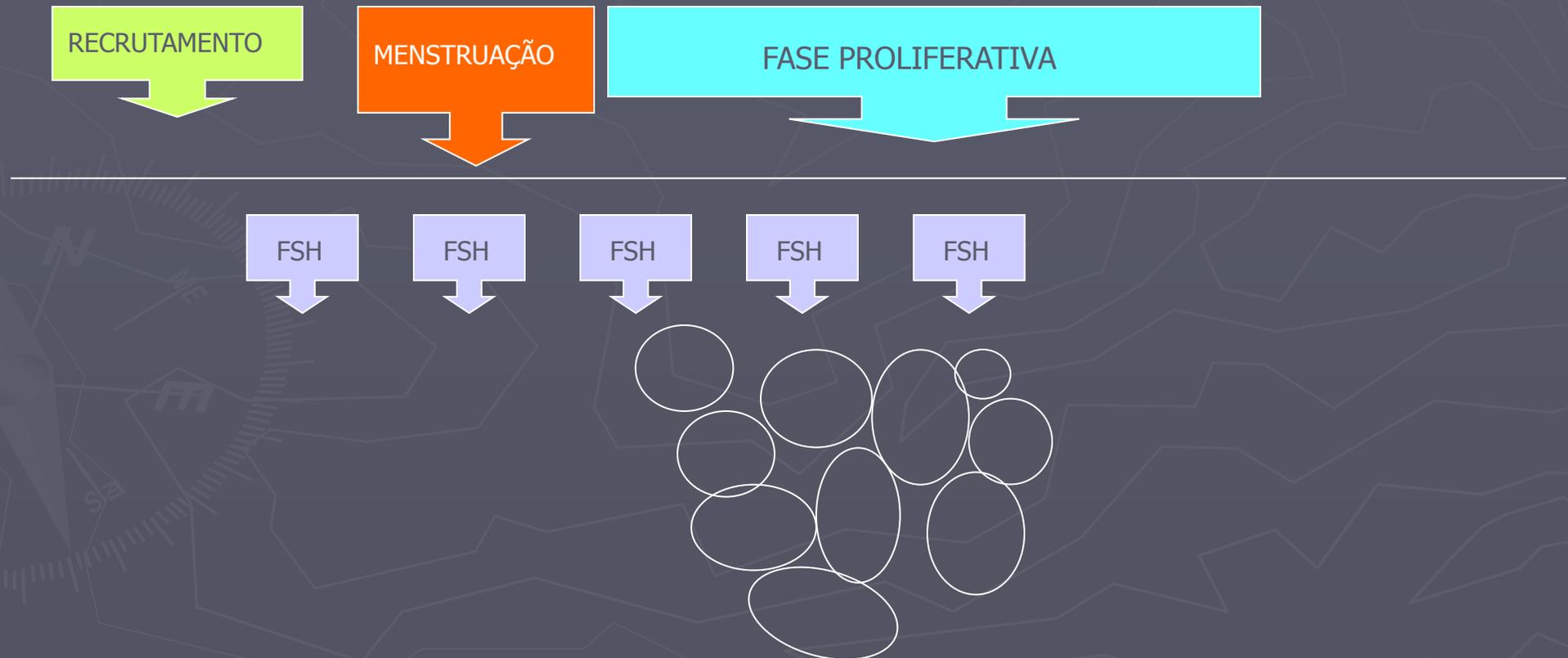
# Indução da Ovulação

## ► Desenvolvimento folicular induzido



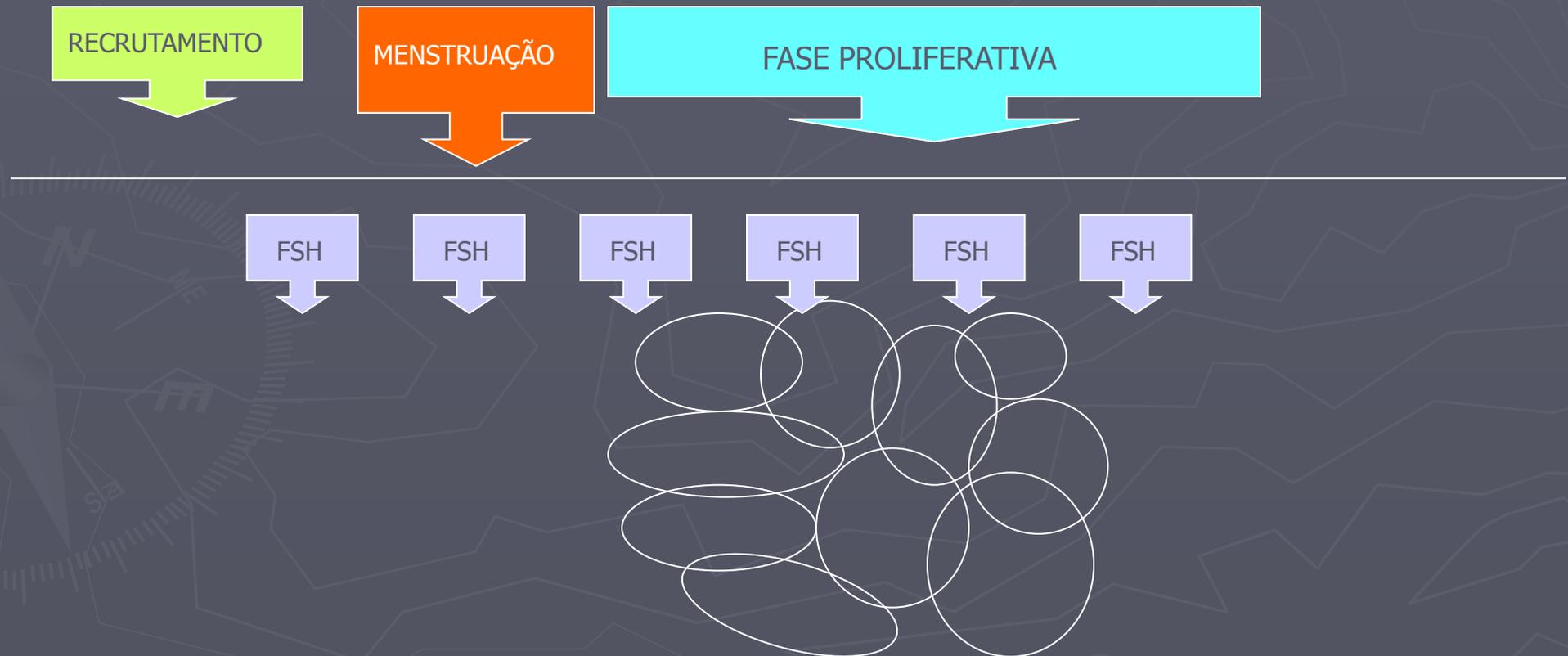
# Indução da Ovulação

## ► Desenvolvimento folicular induzido



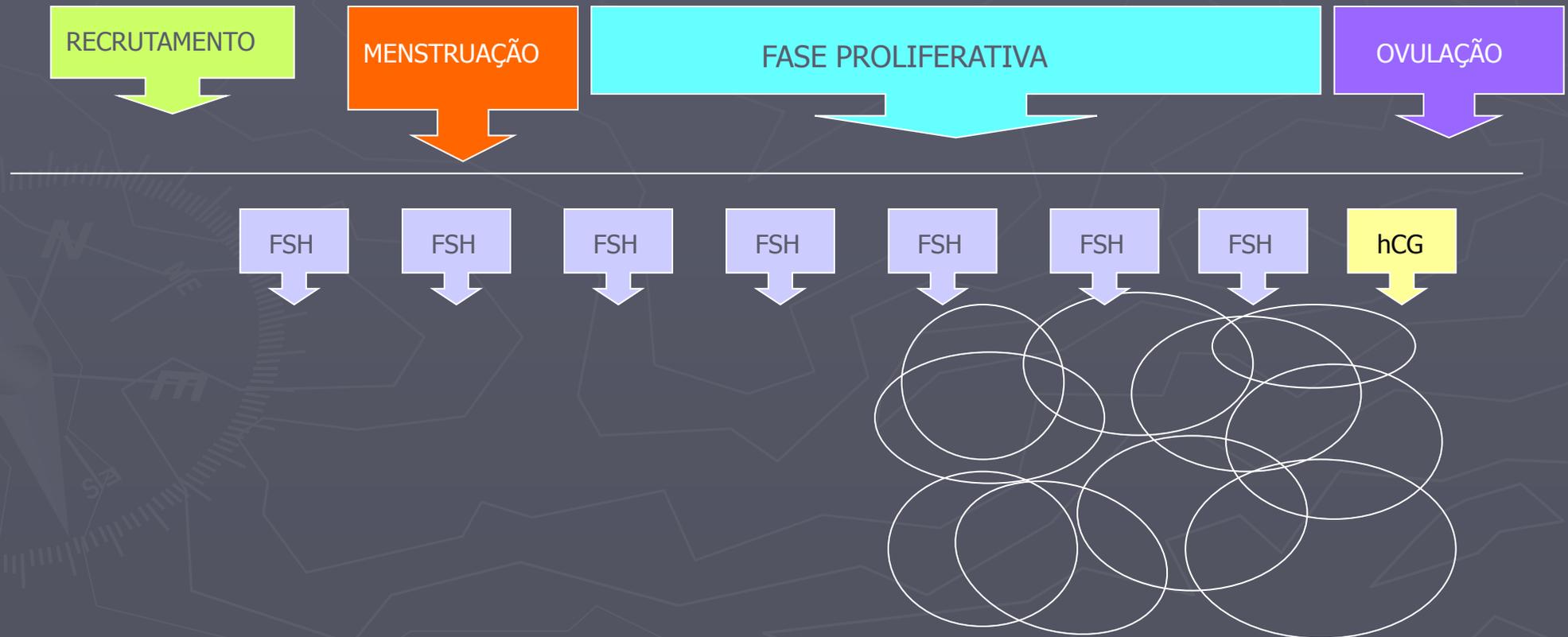
# Indução da Ovulação

## ► Desenvolvimento folicular induzido



# Indução da Ovulação

## ► Desenvolvimento folicular induzido



# *Indução da Ovulação*

## Protocolos

### Gonadotrofinas endógenas:

Citrato de Clomifeno  
Citrato de Tamoxifeno  
Inibidores da Aromatase

### Gonadotrofinas Exógenas:

Menotropinas  
Urofolitropinas  
Folitropinas

# Citrato de Clomifeno

*Serofene, Clomid, Indux*

Indicação: Ciclos anovulatórios

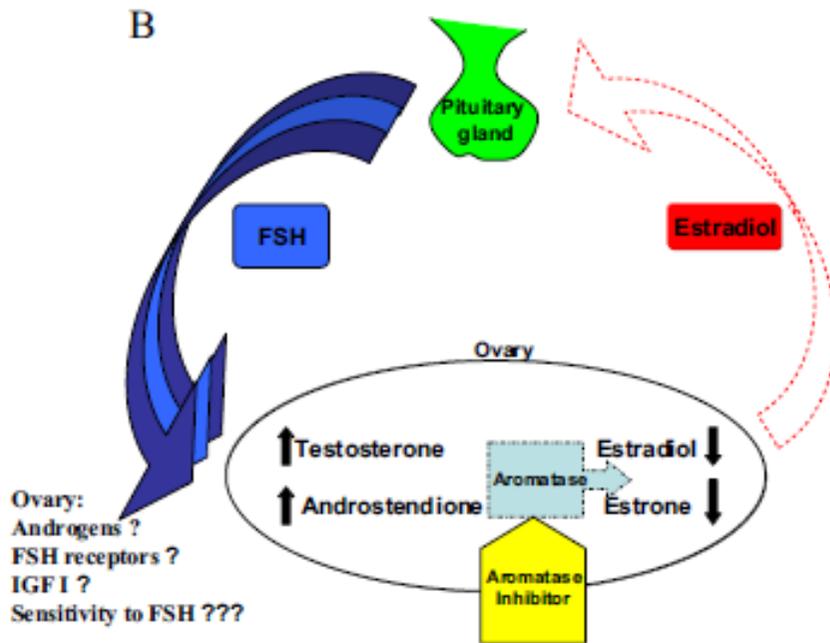
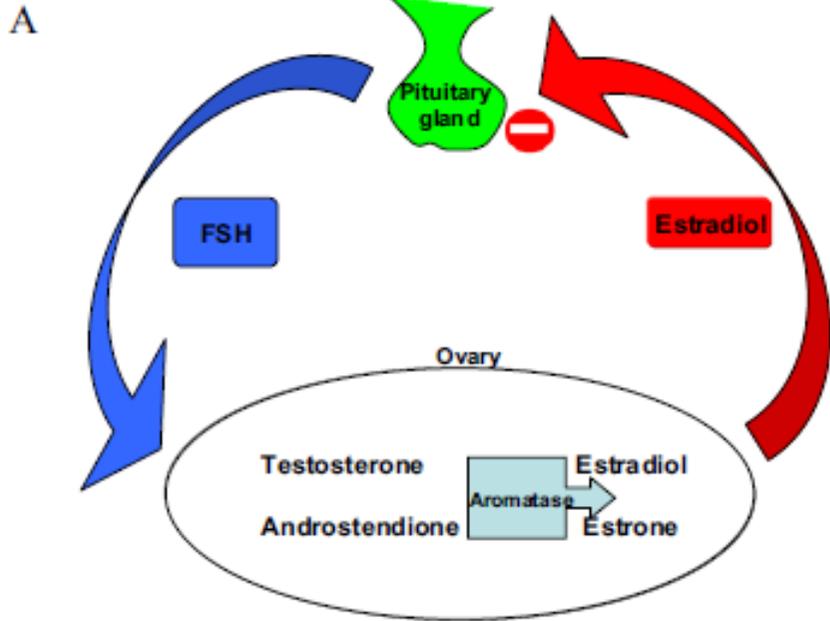
- Desde 1965 o fármaco mais usado nas indução da ovulação
- Em SOP desde 1967 – Considerado primeira linha
- Mecanismo de ação: estrutura semelhante ao estrógeno, unindo-se a seus receptores. Torna o eixo hipotálamo-hipófise insensível à retroalimentação negativa do estrógeno, aumentando a produção de GnRH e, conseqüentemente, os níveis circulantes de LH e FSH

**Dose:** 50 a 150 mg /dia por 5 dias, iniciando do 2º ao 5º. (alt. 3º ao 7º ou 5º ao 9º)



# Citrato de Clomifeno

- Desvantagens:
  - Ação anti-estrogênica no útero, levando a antagonismo do estrógeno no endométrio e muco cervical (Rogers *et al.*, 1986)
  - Menos folículos que com gonadotrofinas (Lopata, 1983)
  - 14 – 25% de abortamento (Dickey *et al.* 1996)
  - Tem sido sugerido aumento no risco de malformação fetal (Reefhuis *et al.*, 2011)
- Vantagens:
  - Via oral
  - Barato
  - Poucos efeitos colaterais



## MODERN TRENDS

Edward E. Wallach, M.D.  
Associate Editor

### A new era in ovulation induction

Hananel Holzer, M.D.,<sup>a</sup> Robert Casper, M.D.,<sup>b</sup> and Togas Tulandi, M.D., M.H.C.M.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec; and <sup>b</sup> University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

278

Holzer et al. A new era in ovulation induction

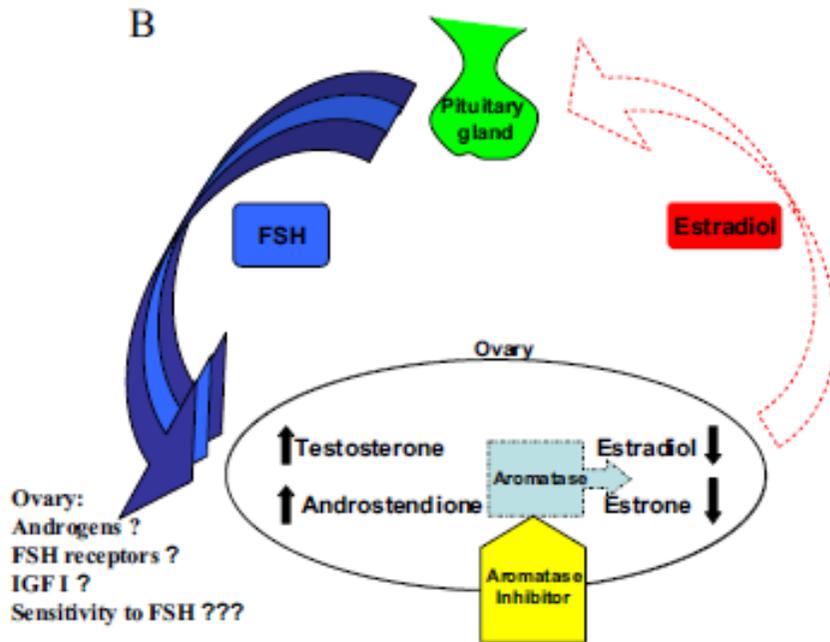
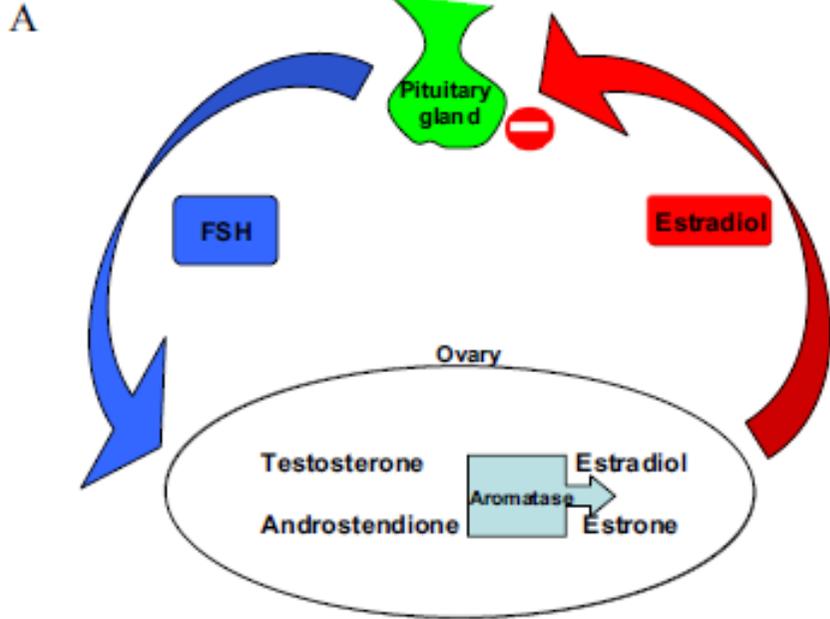
Vol. 85, No. 2, February 2006

### *Letrozole / Anastrozole*

Inibe a conversão de andrógenos em estrógenos

*TT – E2*

*Androstenediona - estrona*



## MODERN TRENDS

Edward E. Wallach, M.D.  
Associate Editor

### A new era in ovulation induction

Hananel Holzer, M.D.,<sup>a</sup> Robert Casper, M.D.,<sup>b</sup> and Togas Tulandi, M.D., M.H.C.M.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec; and <sup>b</sup> University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

278

Holzer et al. A new era in ovulation induction

Vol. 85, No. 2, February 2006

## Vantagens sobre CC:

- Meia vida 45 hs (CC= 14 dias)
- Não depleta receptores E2
- Não altera endométrio

# ***Gonadotropinas***

- Recombinantes

**FSHr** – Puregon: folitropina beta / Gonal F: folitropina alfa

**LHr** – Luveris / Pergoveris: lutrofina alfa

(150 UI FSHr + 75 UI LHr)

**Depósito:** ELONVA: coriofolitropina (100 – 150 mcg)

- Urinários

FSHp: urofolitropina – Bravelle / Fostimon

HMGp: Menotropina altamente purificada - Menopur / Merional



# FSH recombinante

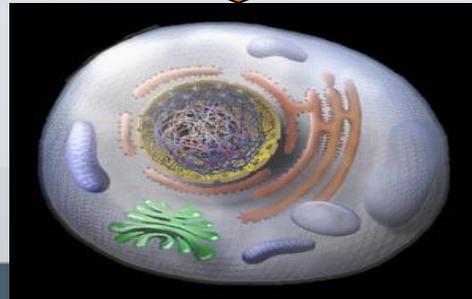
- **Vantagens:**

- pureza
- modo de ação e farmacocinética conhecidos
- ausente na circulação no momento da implantação

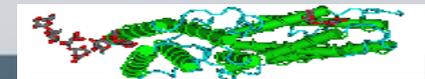
- **Desvantagens:**

- alto custo
- administração parenteral
- necessidade de monitorização mais específica

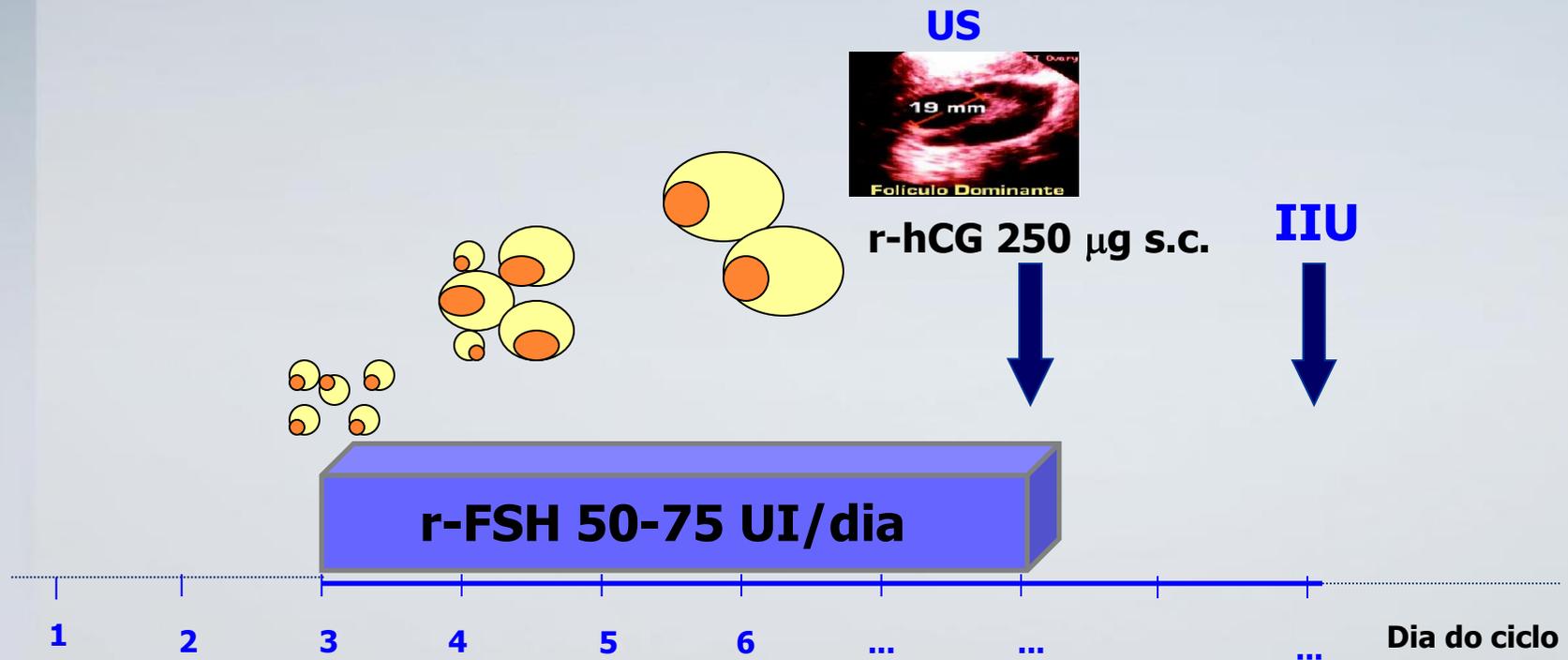
DNA



Proteína = r-FSH

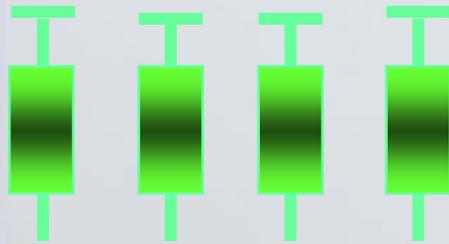


# Indução da Ovulação em Baixa Complexidade



# INSEMINAÇÃO INTRA - UTERINA

 = 50-75 UI



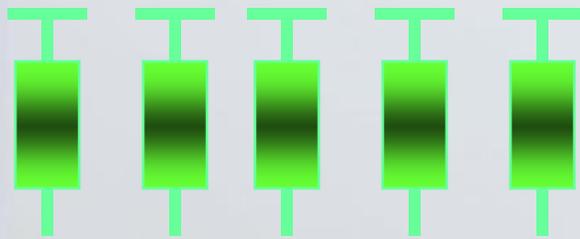
*menstruação*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14



# INSEMINAÇÃO INTRA - UTERINA

 = 50-75 UI

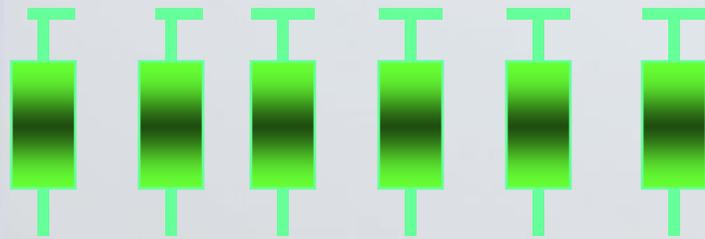


1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14



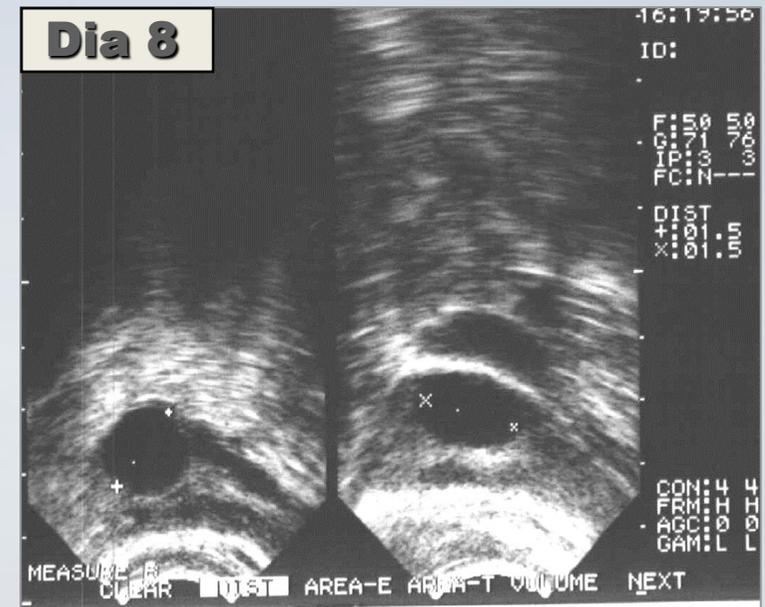
# INSEMINAÇÃO INTRA - UTERINA

 = 50-75 UI



menstruação

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14



# INSEMINAÇÃO INTRA - UTERINA

 = 50-75 UI

**hCG** 



*menstruação*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

0.0CM

DE 0.0CM



P  
L  
SV  
LV  
SD  
LD

D 40.2MM 29.3MM 30.9MM 20.2MM

F6.00 G 68 IP 5 F6.00 G 68 IP 5

# Monitorização USG 3 D

6989-EW  
9766-08-04-22-1

RIC 6-9/GYN  
0.3/ 5.8cm / 72Hz

University of Nottingham  
22.04.2008 08:12:19

SonoAVC  
Ovary:    
Total Amount: 31

Nr	d(V)	dx	dy	dz	m-d	V
1	22.2	45.6	30.2	12.9	29.9	5.72
2	21.0	27.7	25.1	16.4	23.0	4.87
3	19.2	25.6	18.3	16.2	20.0	3.71
4	18.8	26.7	22.2	13.1	20.7	3.50
5	18.8	24.6	22.1	13.4	20.0	3.46
6	18.6	26.0	20.3	14.2	20.1	3.35
7	17.3	29.4	18.0	12.6	20.0	2.73
8	16.3	20.3	18.5	12.5	17.1	2.27
9	16.1	21.8	16.3	13.0	17.0	2.17
10	15.9	21.8	16.1	12.8	16.9	2.10

Diameters in mm. Volume in cm<sup>3</sup>

Ref. Image:      
Init:     
Display:  Filled  Boundary

Edit Mode:   Cut  Merge

Ref Slice: Front  Back

Rotation X:  Rotation Y:  Rotation Z:   
Magn: 1.00  
Th. Low 80  
Growth: mid    
Separation: mid

# ***INSEMINAÇÃO INTRA - UTERINA***

Quando fazer suporte da fase lútea?

***Sempre !!***

⇒ *Suspeita de déficit progesterônico nos ciclos anteriores*

⇒ *mulheres* { *> 35 anos*  
*irregularidade menstrual*

# *Indução da Ovulação em Alta Complexidade*

- Uso de gonadotropinas em altas doses
- Bloqueio pituitário
- Controle ultrassonográfico e hormonal mais rigorosos

# *Análogo do GnRH*

## ➤ *Agonistas*

- **Leuprolide:** Lupron
- **Luprorrelina:** Lorelin
- **Nafarelina:** Synarel
- **Triptorrelina:** Gonapeptyl

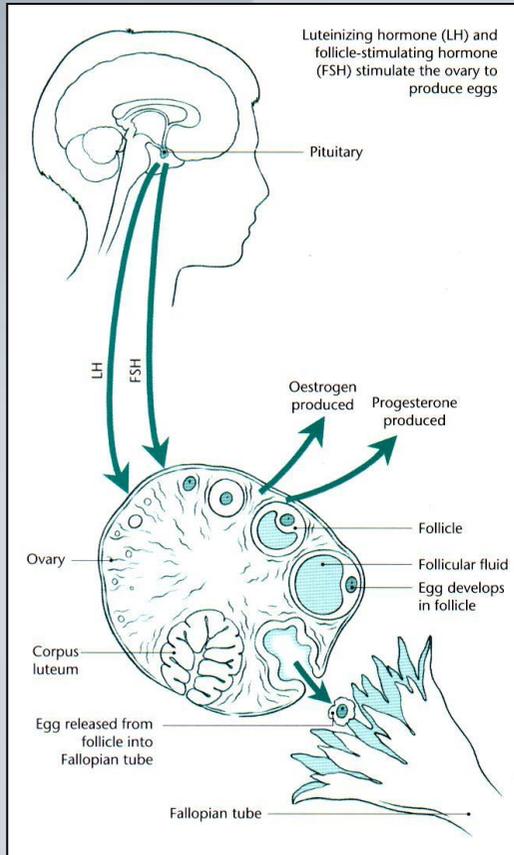
## ➤ *Antagonistas*

- **Cetrorrelina:** Cetrotide
- **Ganirrelina:** Orgalutran

# Análogo do GnRH

## GnRH AGONISTA

## GnRH ANTAGONISTA



“FLARE-UP”

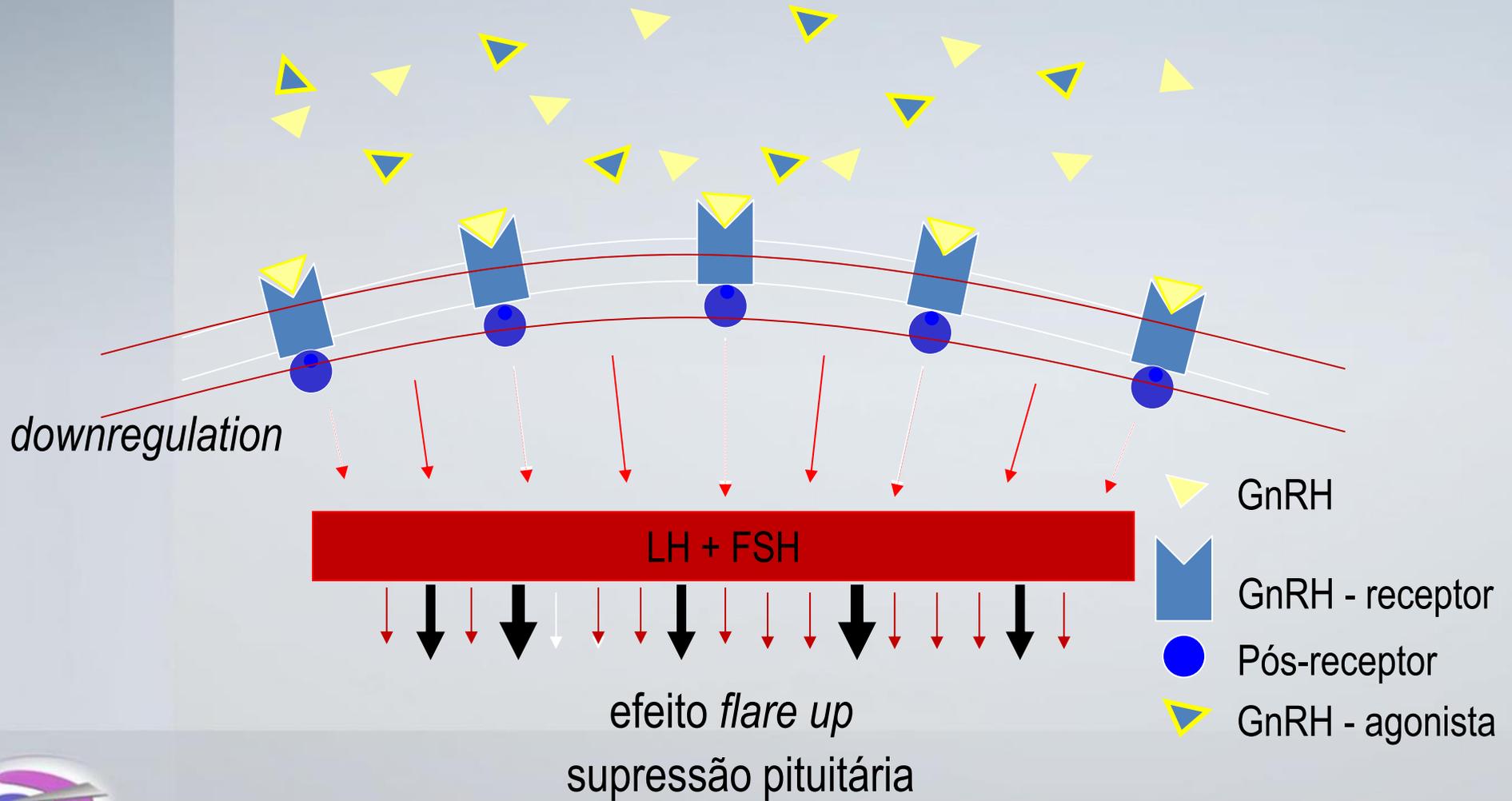
“DOWN-REGULATION”

DESSENSIBILIZAÇÃO

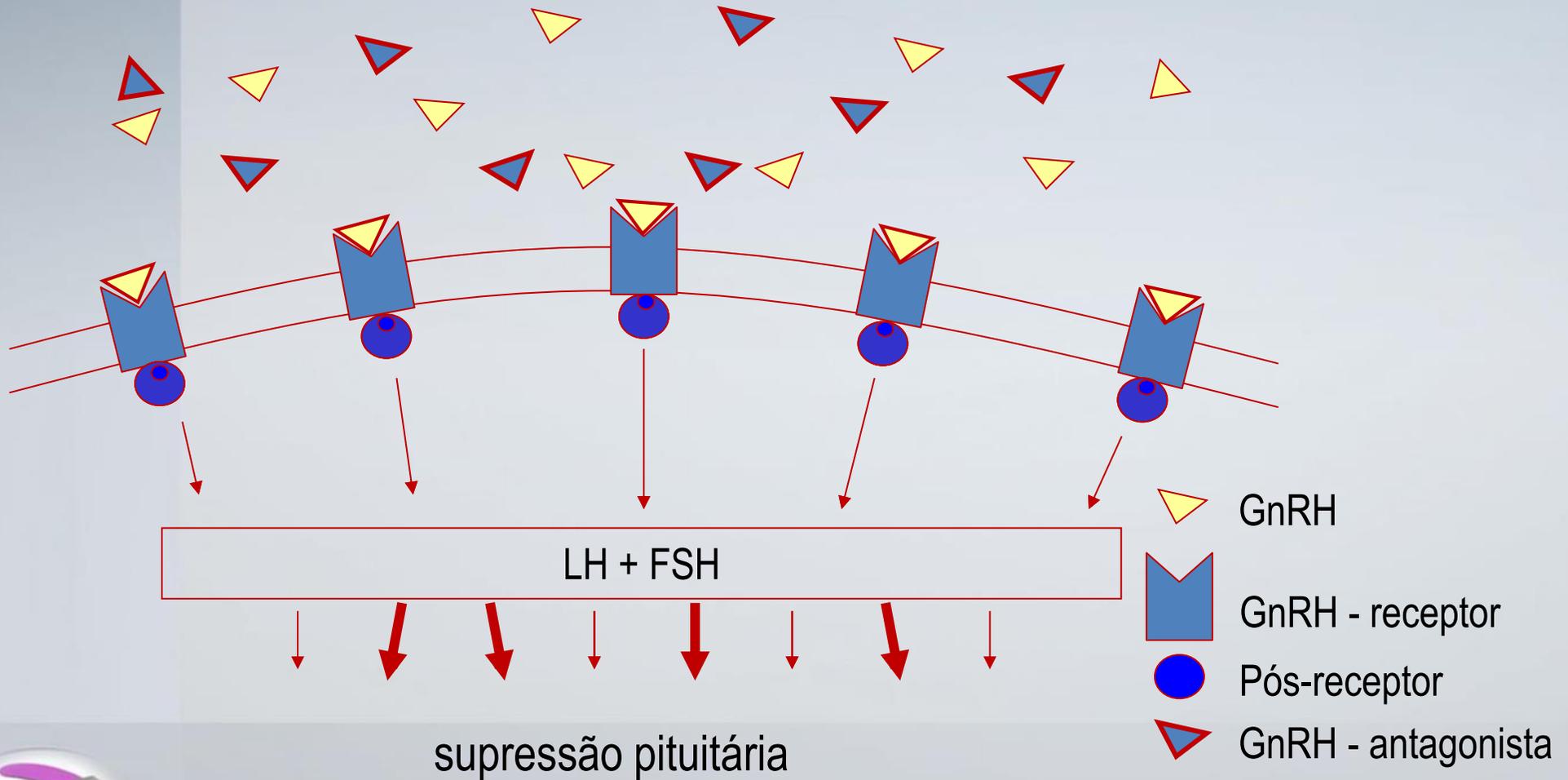
BLOQUEIO

**HIPOGONADISMO REVERSÍVEL**

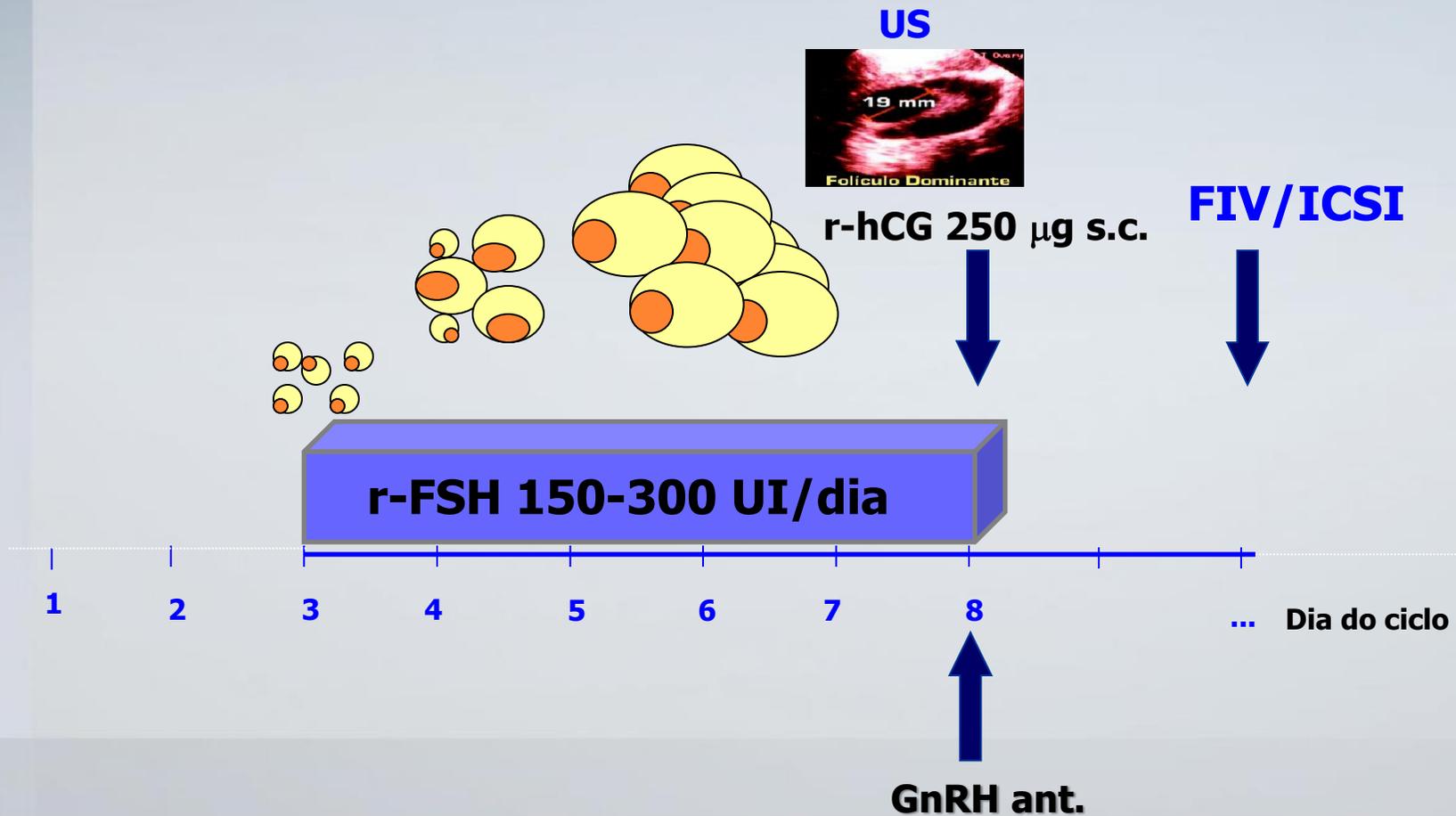
# GnRH agonista



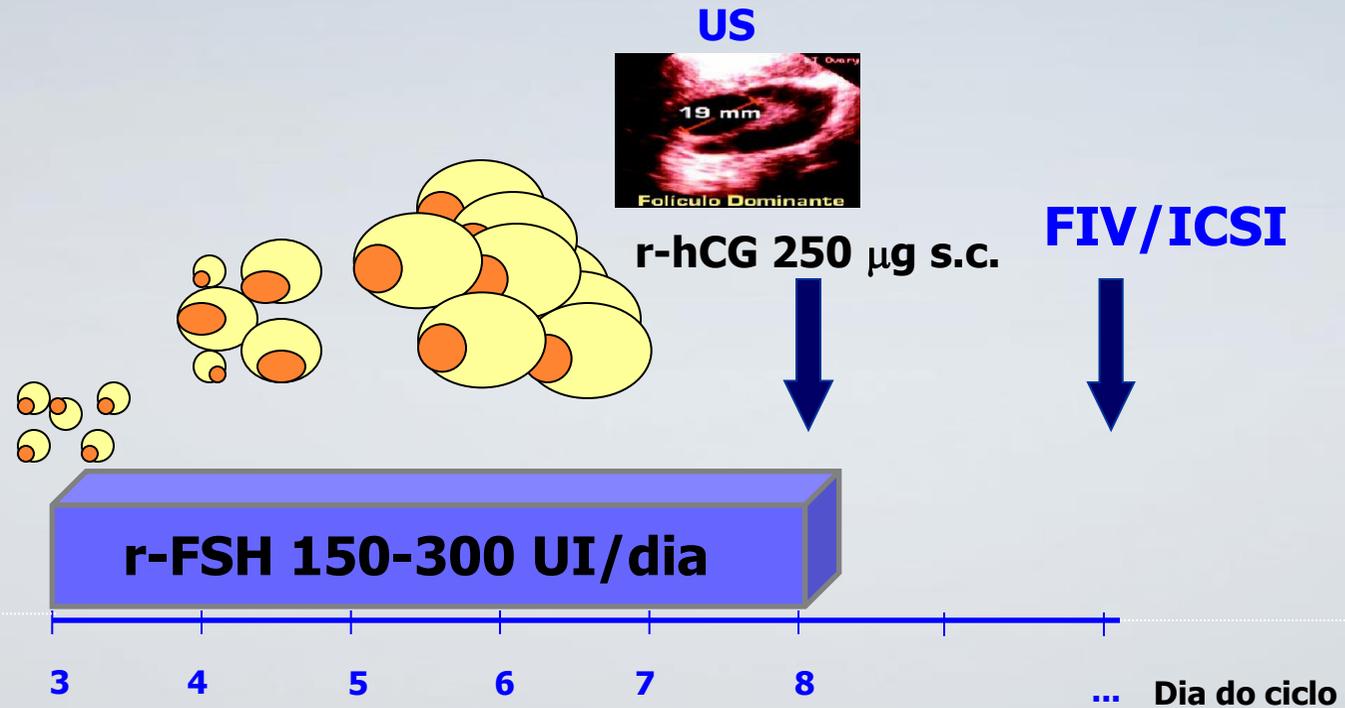
# GnRH antagonista



# Indução da Ovulação em Alta Complexidade



# Indução da Ovulação em Alta Complexidade



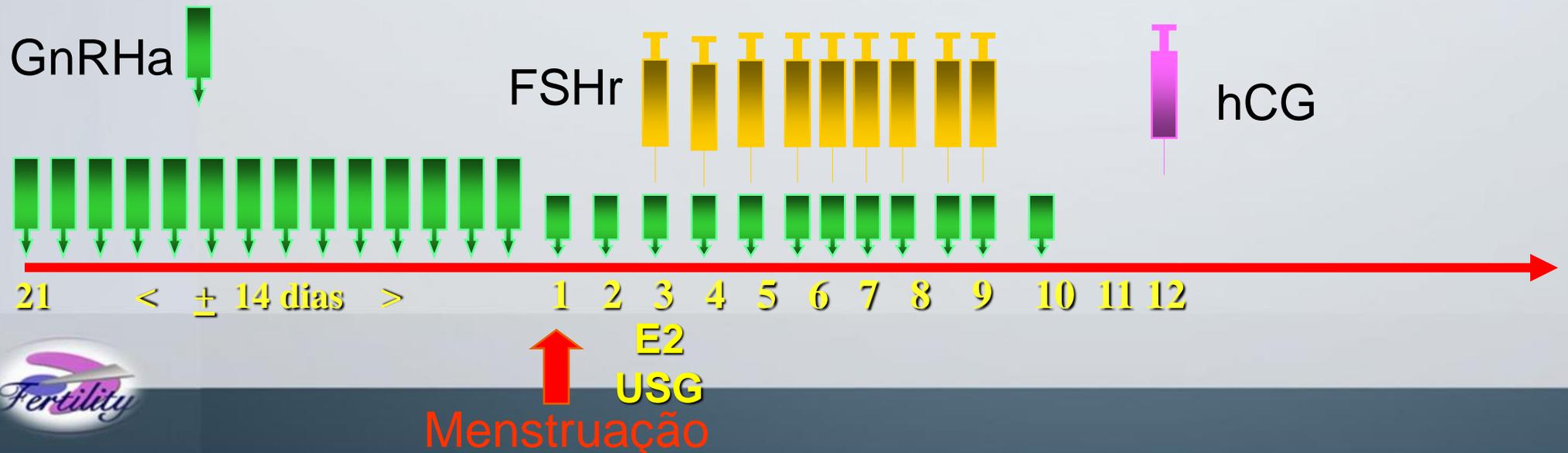
GnRH agonista



# GnRH análogo agonista

## ★ *Protocolo longo*

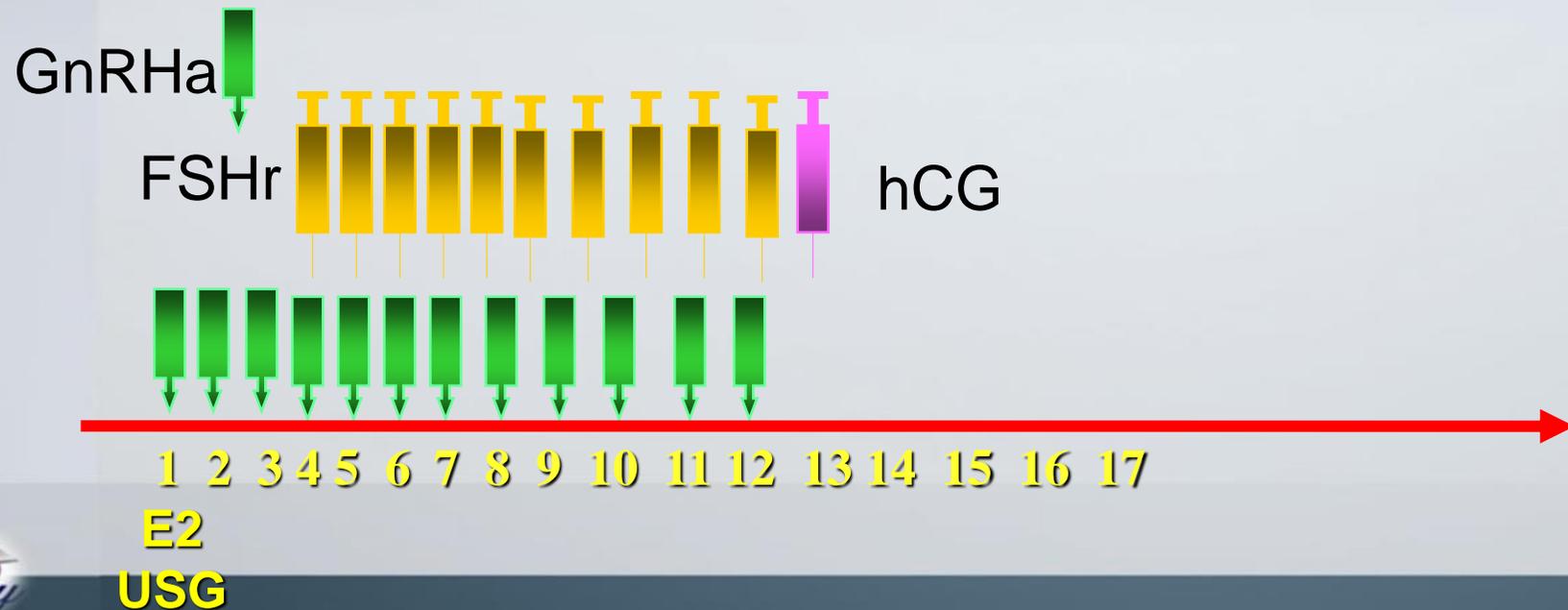
- Bloqueio hipofisário: (50 - 1000  $\mu\text{g/d}$ )
- Gonadotrofinas : início após o bloqueio (E2 < 50pg/ml, ausência de folículos > 10mm ao USG basal, endométrio fino)
- 21° dia -10 a 12 dias
  - redução à metade da dose
  - início das gonadotrofinas



# GnRH análogo agonista

## ★ *Protocolo curto*

- início na fase folicular precoce
- efeito *flare-up* inicial
- bloqueio hipofisário +



# GnRH análogo agonista

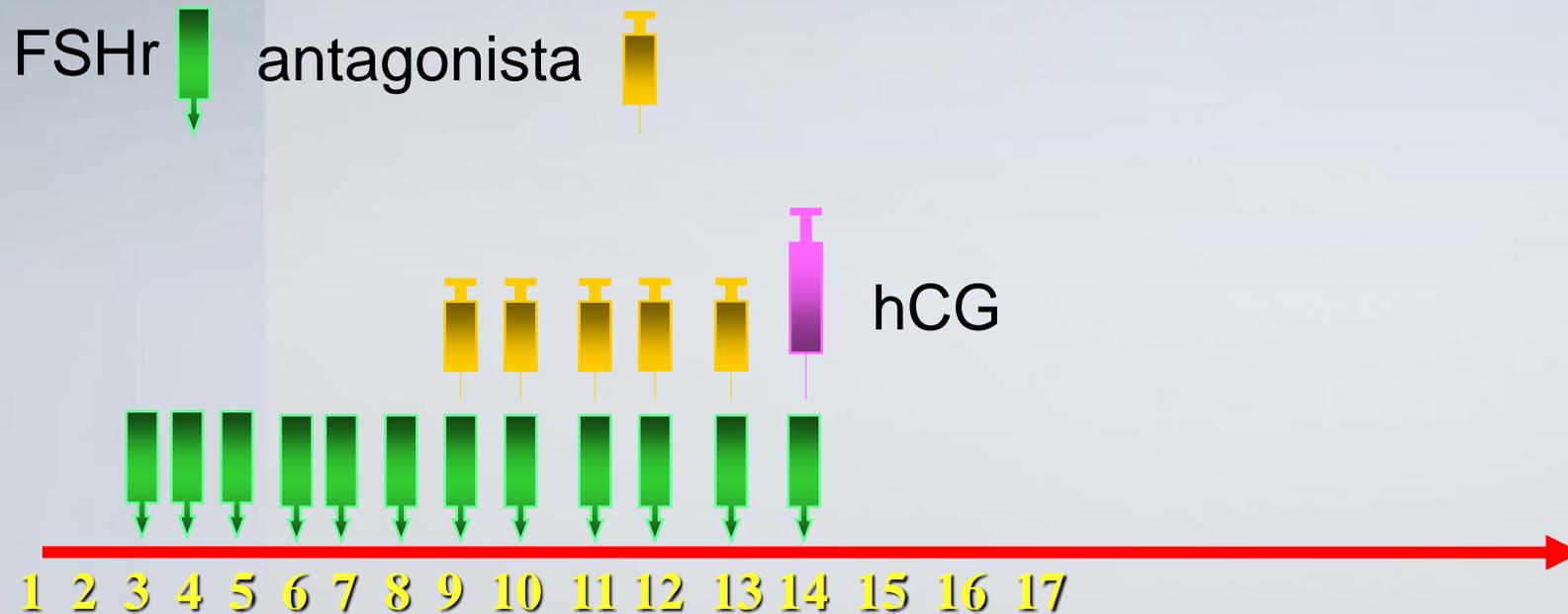
## ★ Protocolo ultra - curto

- Efeito *flare-up* inicial
- Bloqueio hipofisário ausente
- 3-6% de pico prematuro de LH



# GnRH análogo antagonista

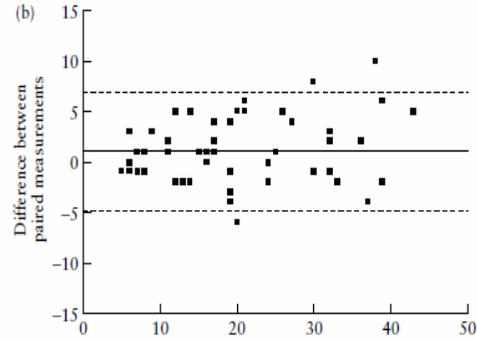
❖ Dose múltipla 0,25 mg/d



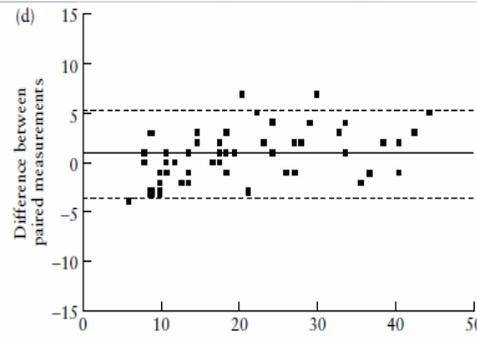


# Both now have reduced technical variability

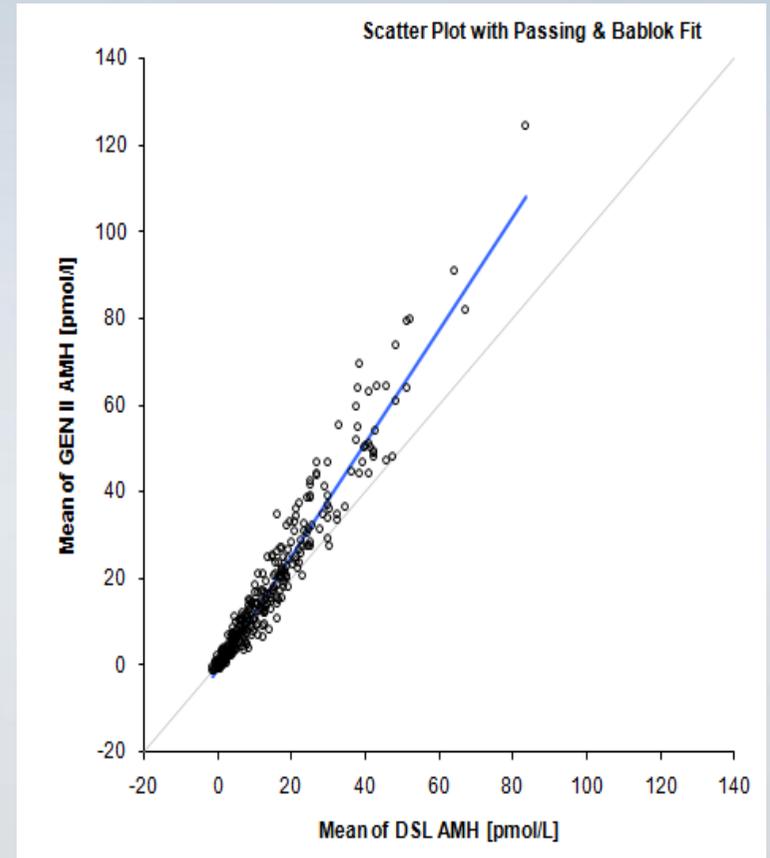
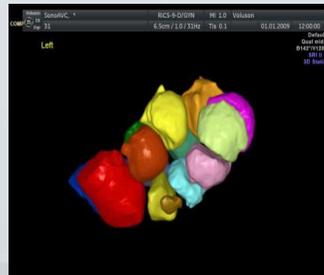
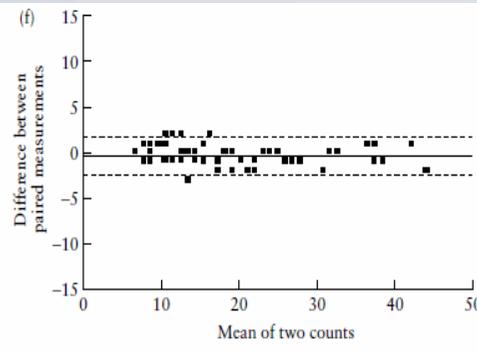
2D



3D

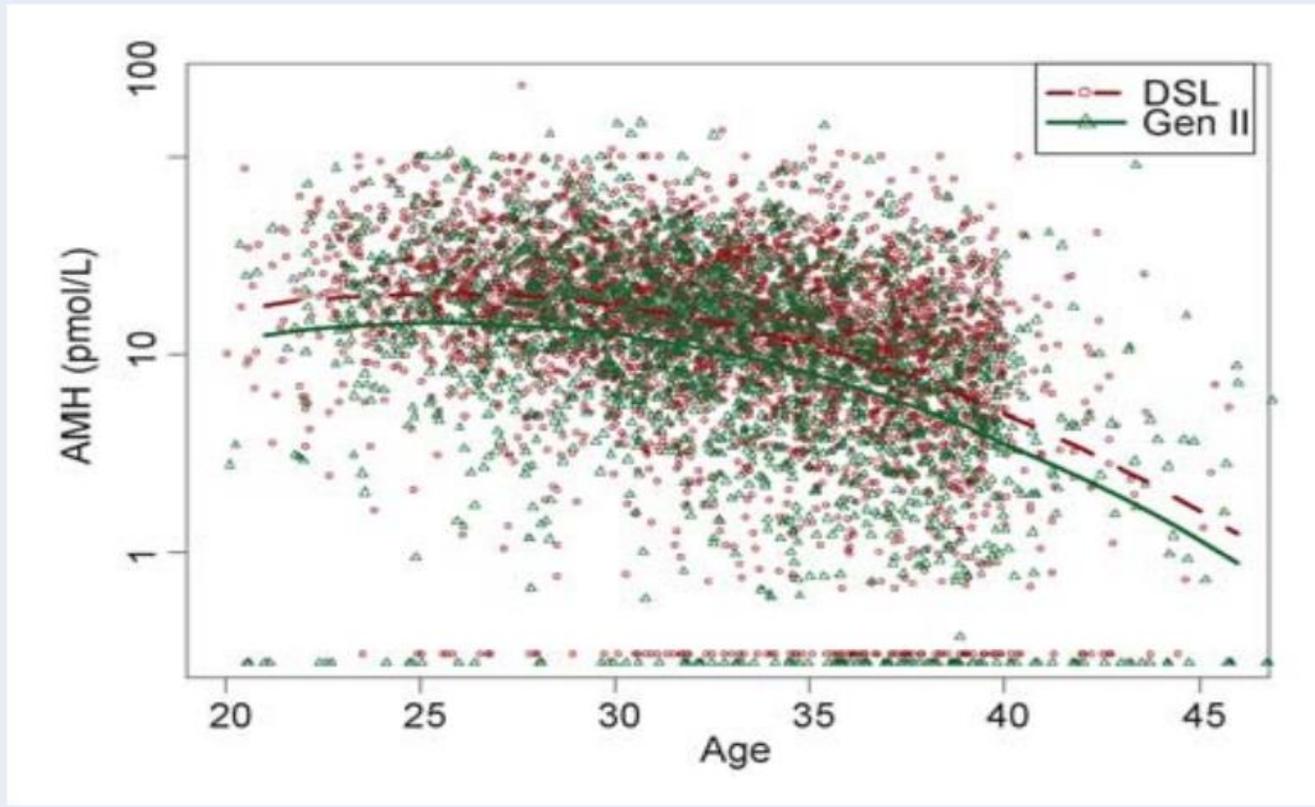


3D  
automated



Deb S et al *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009  
 Van Disseldorp et al *Hum Repro* 2009  
 Wallace et al *Ann Clin Biochem* 2011

# ***Both now have reduced technical variability***

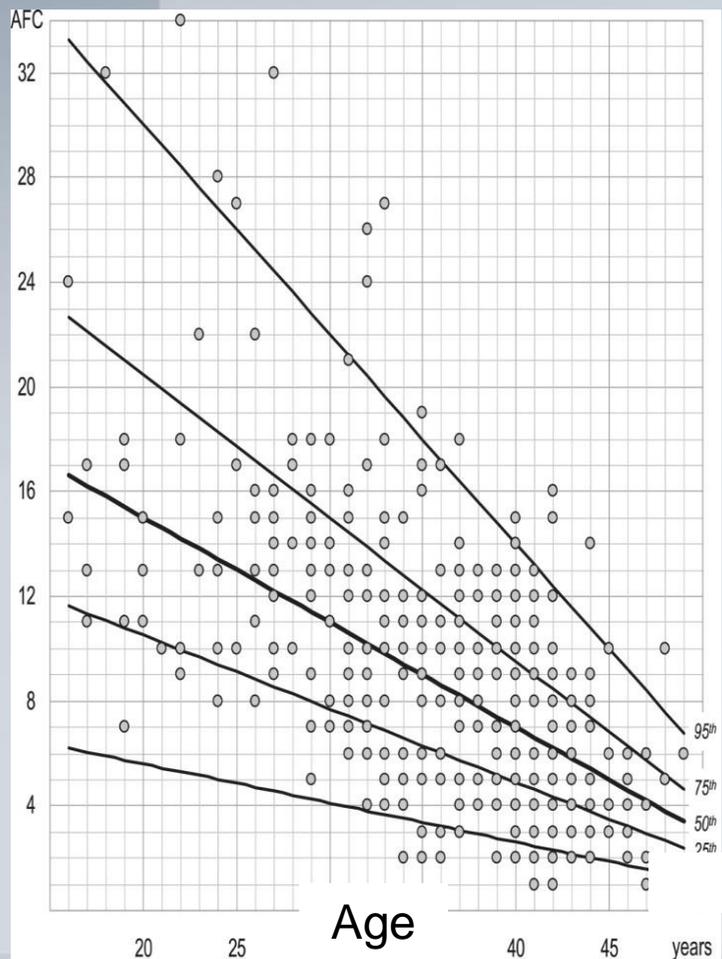


Rustamov O, et al. *Hum Reprod* 2014

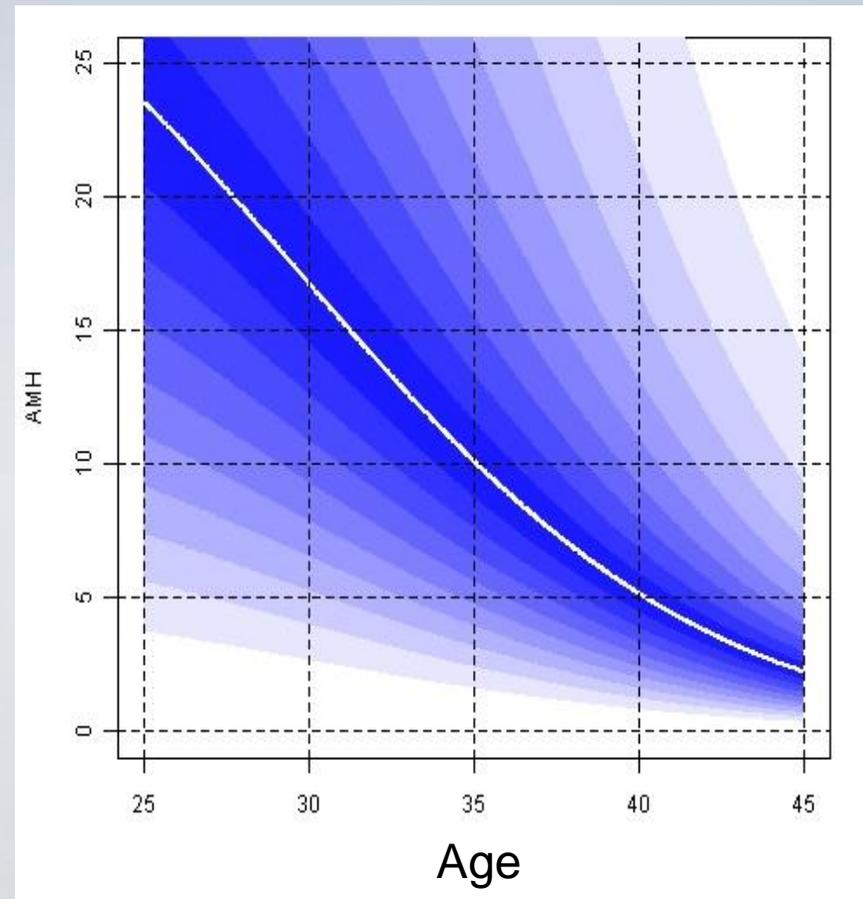


# Both decline with age

AFC



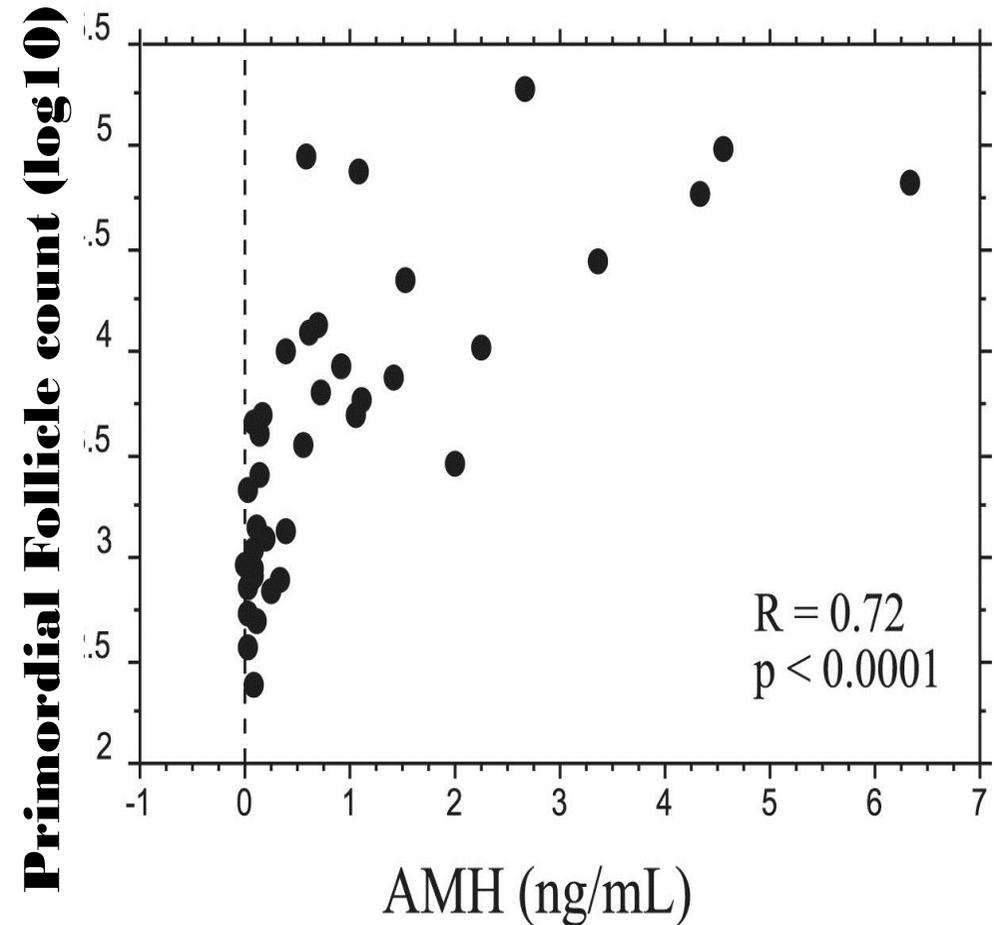
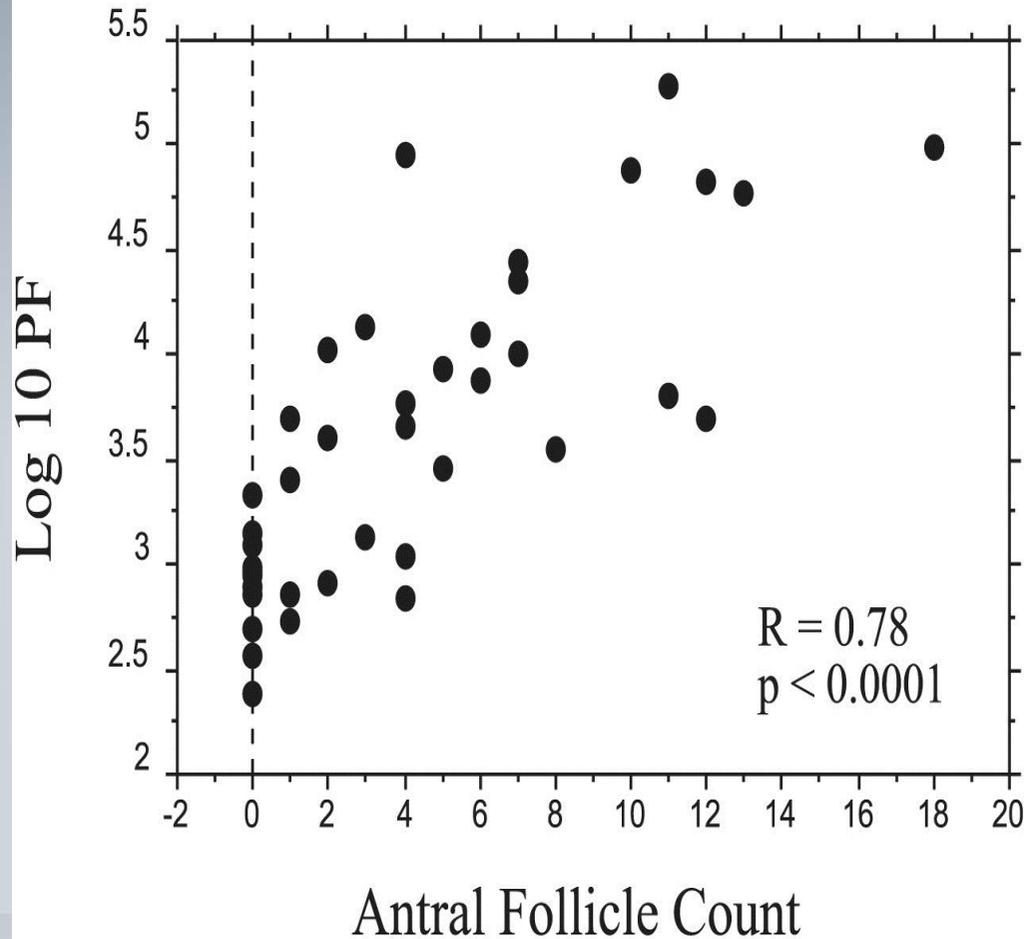
AMH



La Marca et al *Fertil Steril* 2011  
Nelson et al *Fertil Steril* 2010

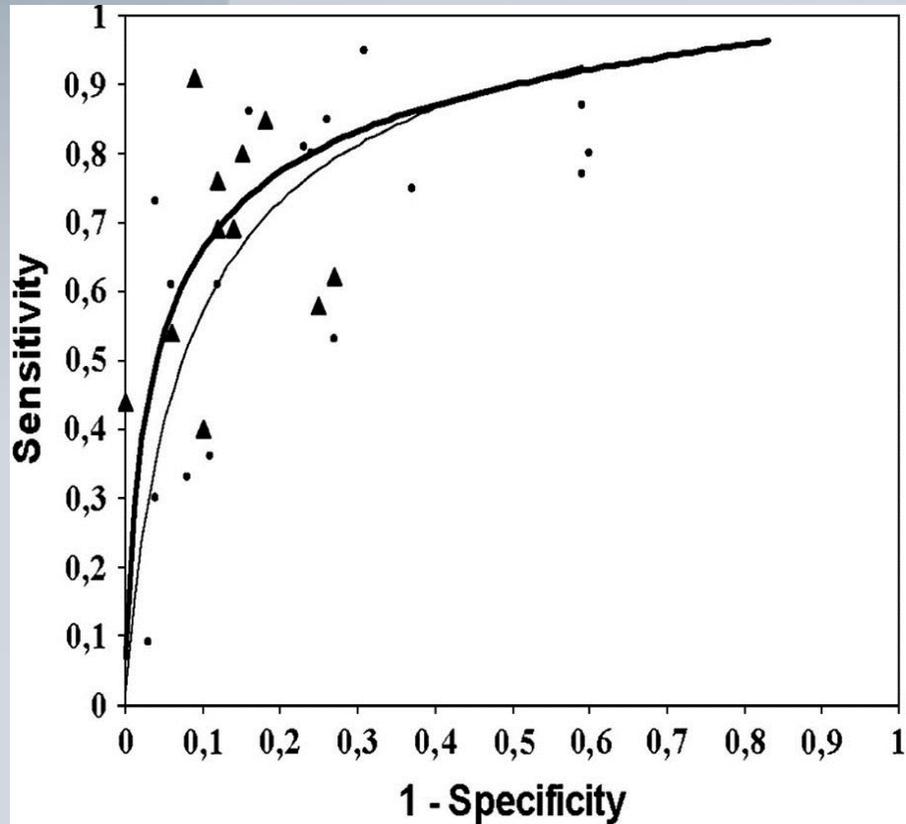


# Both reflect the ovarian reserve

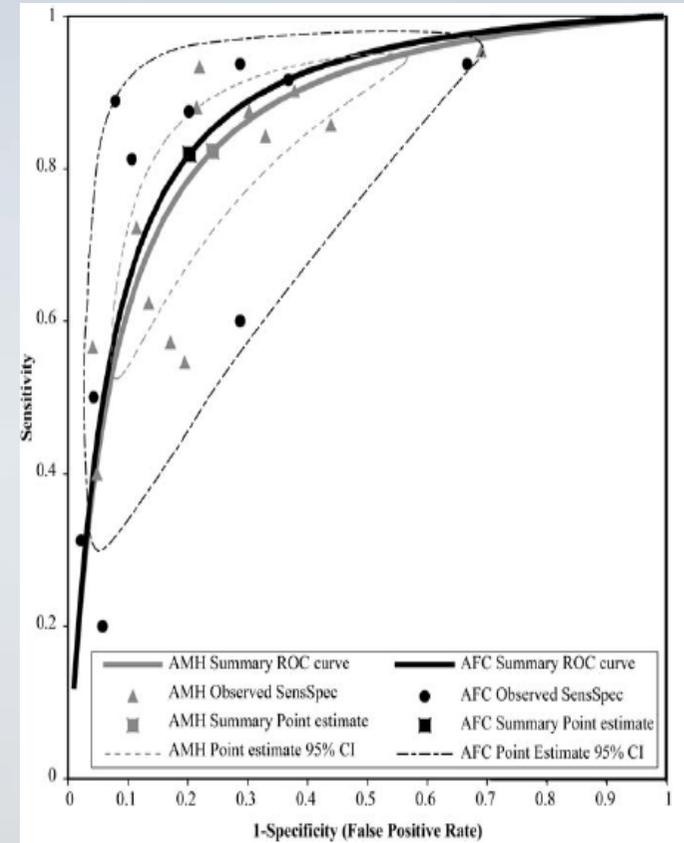


# Both predict extremes of ovarian response

Poor



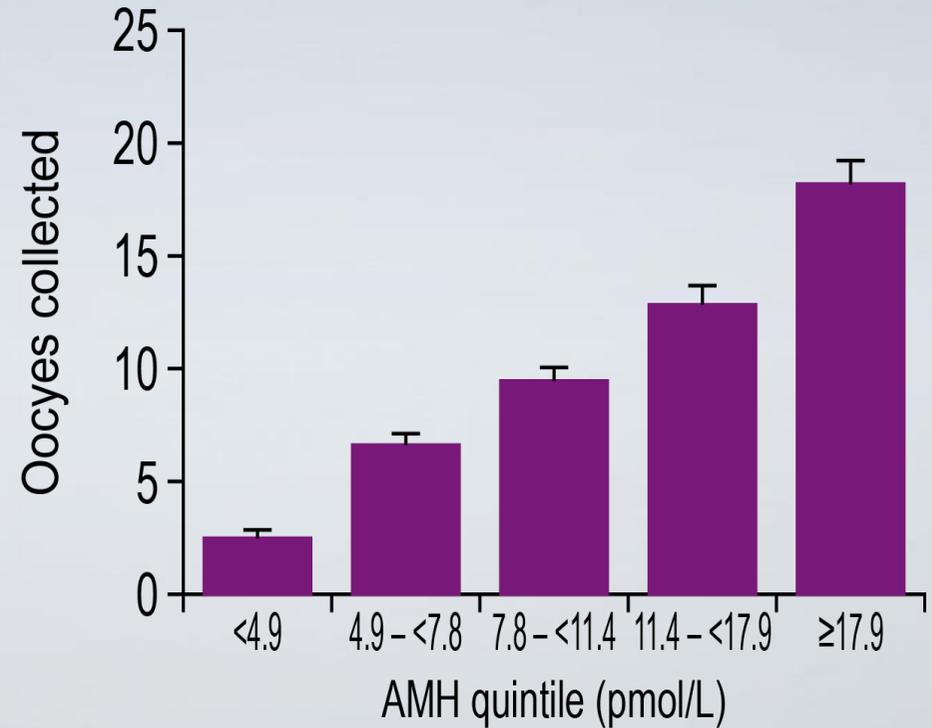
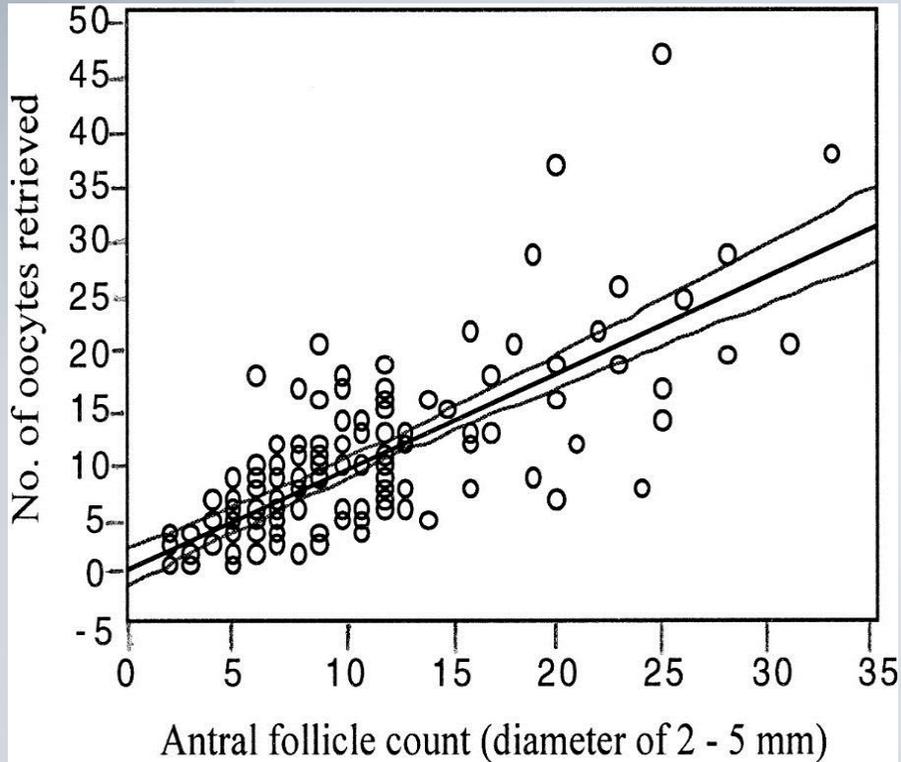
Excessive



Broer et al *Fertil Steril* 2008

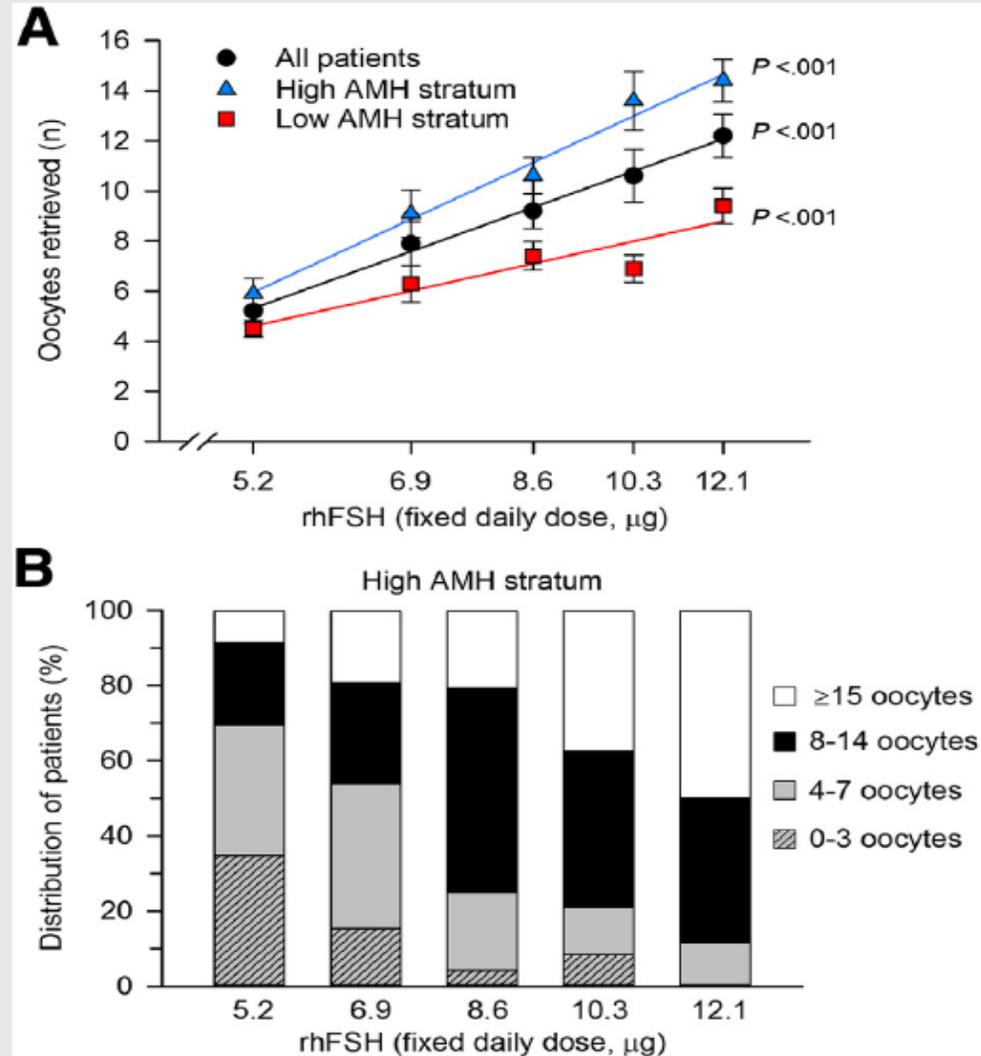
Broer et al *Hum Reprod Update* 2011

# Both predict oocyte yield

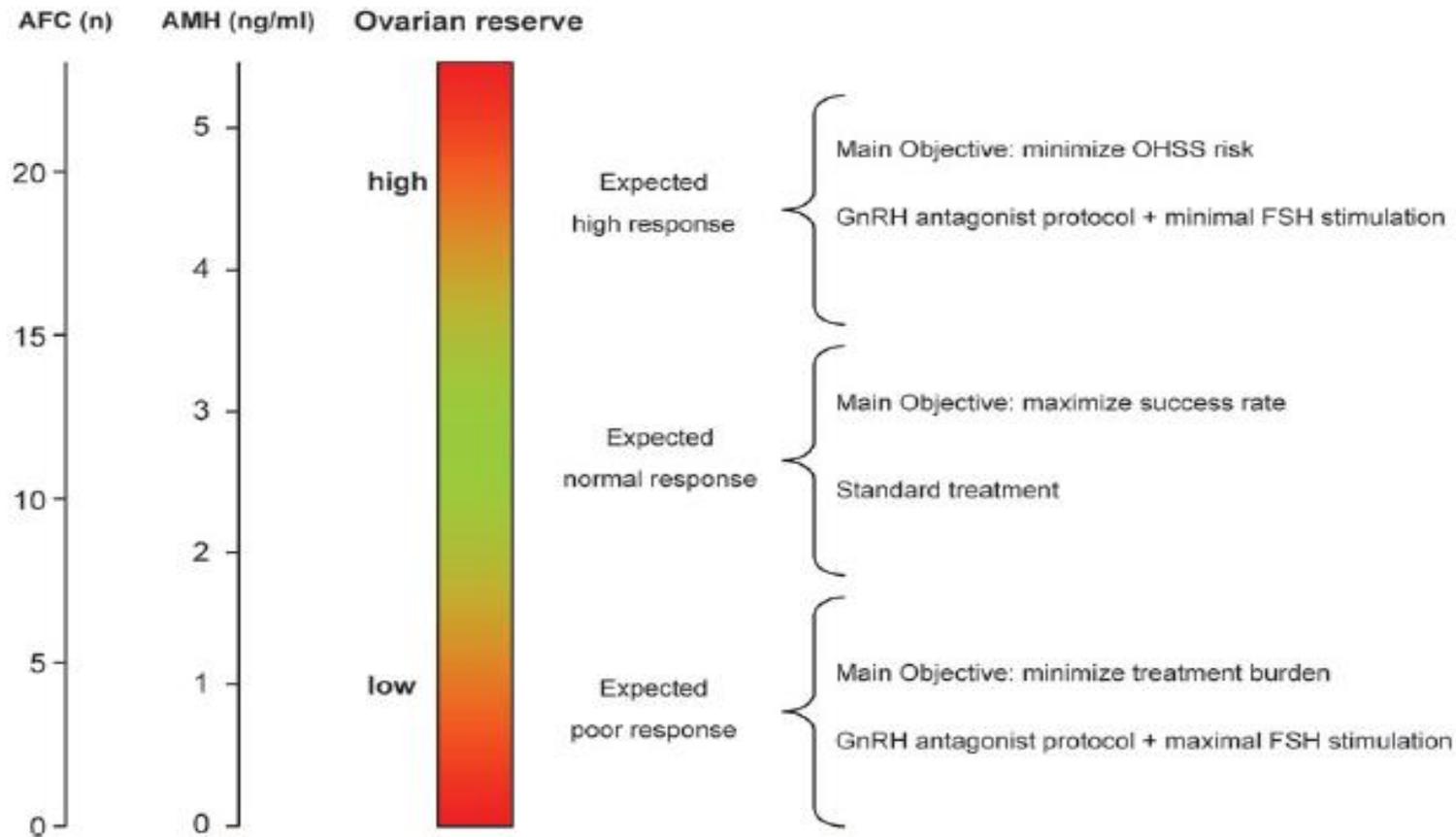


Chang et al *Fertil Steril* 1998  
Nelson et al *Hum Reprod* 2007

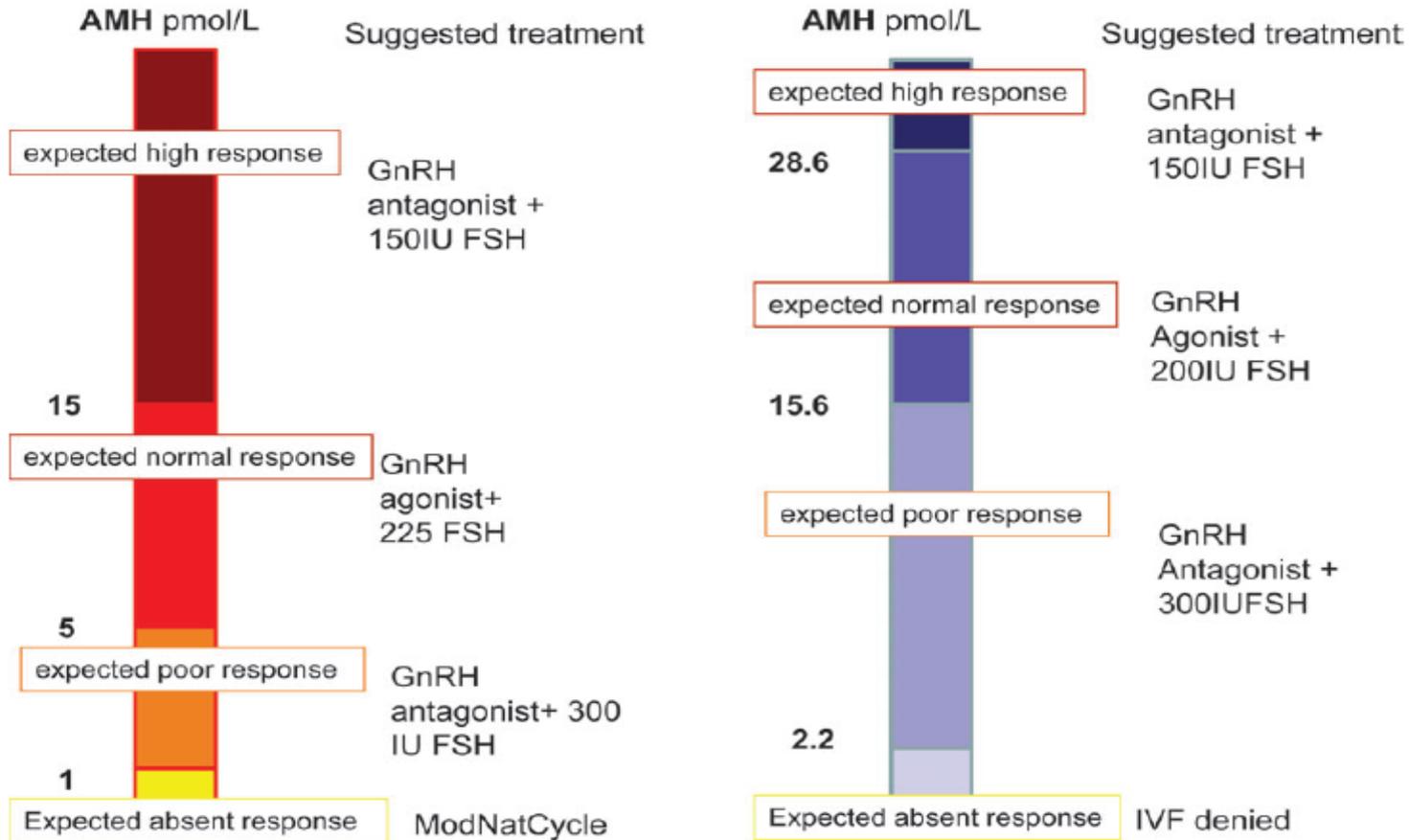
# AMH predict oocyte yield according rFSH dose



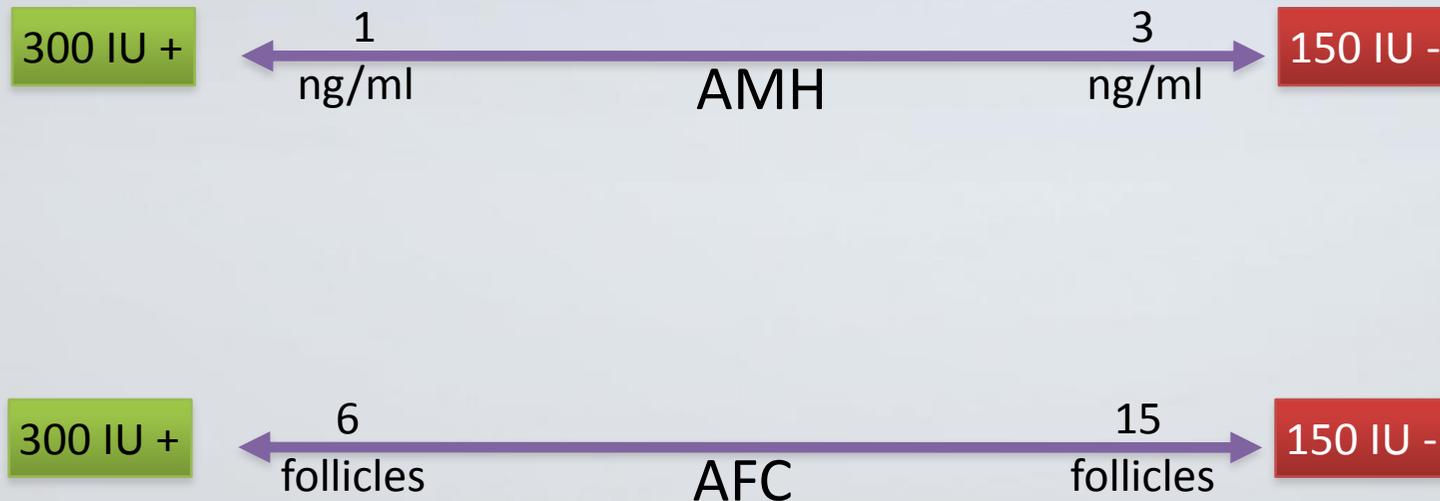
# Individualizing the treatment



# Individualizing the treatment



# *Now what about a pragmatic decision on dosing*



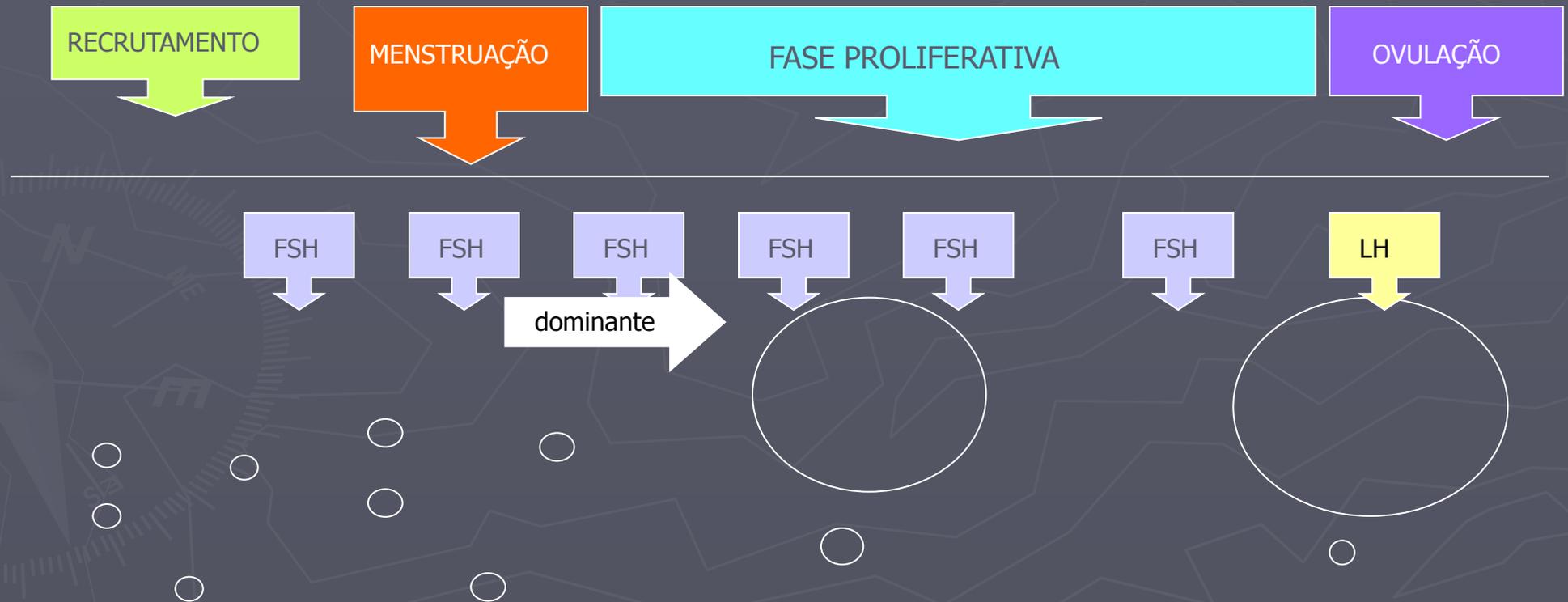
# ***Agonist triggering in Antagonist cycles***

➤ ***GnRHa trigger: luteal LH-like/LH rescue protocol – more physiologic***

1. Leuprolide acetate 1,0 – 2,0 mg
2. Triptorelin 0,2 mg
3. Buserelin 0,5 mg

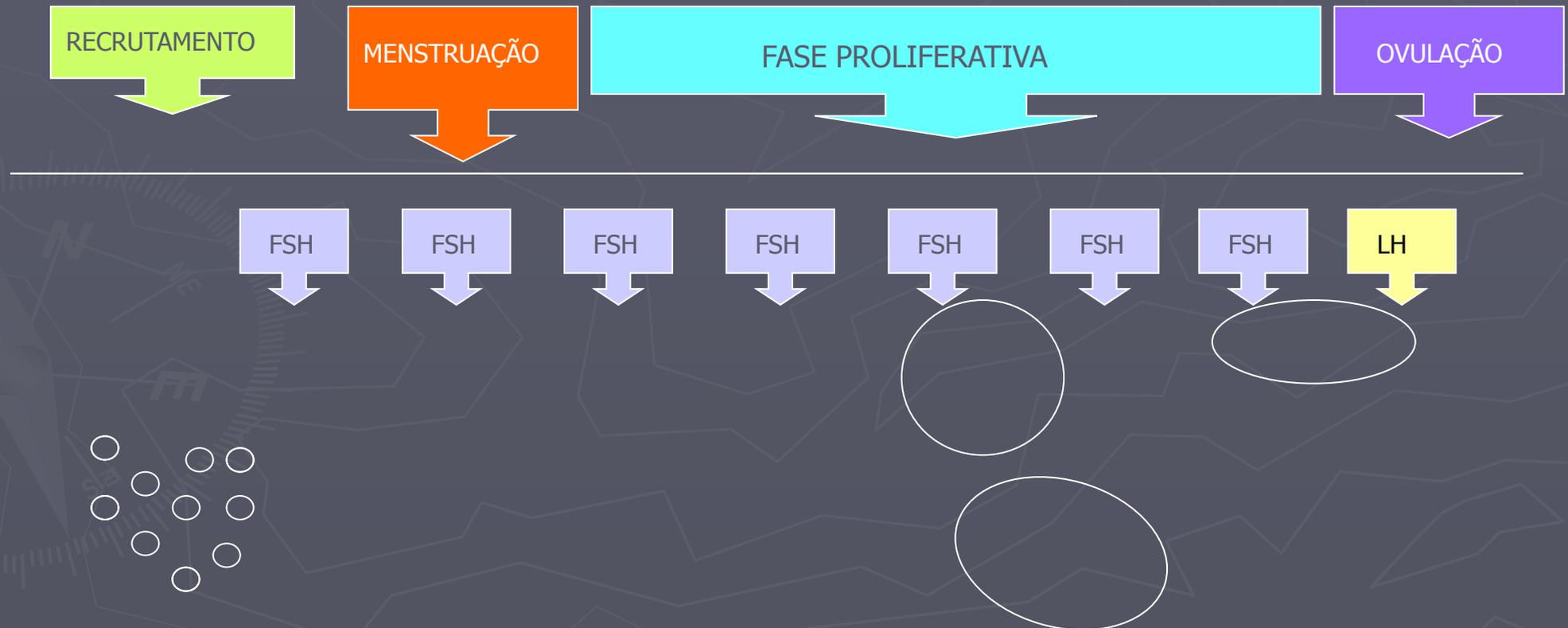
# Ovulação normal

- Fisiologia desenvolvimento folicular de uma má respondedora



# Indução da Ovulação

- ▶ Desenvolvimento folicular induzido de uma má respondedora



# “má respondedora”

## ► Tratamentos: análogo agonista GnRH

Foram tentados ciclos curtos, ultracurtos, mini e micro-doses

## ► Tratamentos: análogo antagonista GnRH

O uso do antagonista evitaria a supressão inicial

# “má respondedora”

## ► Tratamentos: **Gonadotrofinas**

Aumentar a dose habitual (225 – 300 UI) para 450 UI ou +

# “má respondedora”

## ► Tratamentos: LH recombimante

- Ação adjuvante ao r-FSH
- Início na fase folicular média
- 75 – 150 UI / dia
- Melhor resposta nas mulheres > 37 anos

# “má respondedora”

## ► Tratamentos: Hormônio do Crescimento GH

O GH modularia a ação do FSH a nível de células da granulosa, através de um aumento da produção de IGF-I

# “má respondedora”

## ► Tratamentos: **inibidores da aromatase**

- Parece ter o melhor resultado
- 5 mg/dia por 5 dias a partir do 2º. Dia do ciclo menstrual
- doses menores de FSH (150 – 225 UI)

# “má respondedora”

- ▶ Tratamientos: uso de TT gel, E2 fase lútea, DHEA
  - resultados conflictantes

# “má respondedora”

## ► *Ovodoação*

- Doadoras jovens < 35 anos
- Características fenotípicas e TS da receptora
- Avaliação sorológica do casal / doadora
- História familiar
- Anonimato
- Taxa de gravidez iguais à da doadora (idade)
- Risco de malformação menor (idade)

Obrigado !

Edson Borges Jr.

[edson@fertility.com.br](mailto:edson@fertility.com.br)

