

Pós-graduação Lato Sensu em
Reprodução Humana Assistida – Associação Instituto Sapiientiae

*PRINCÍPIOS FARMACOLÓGICOS DA
ESTIMULAÇÃO OVARIANA
Parte I*

PhD, MSc Daniela Braga

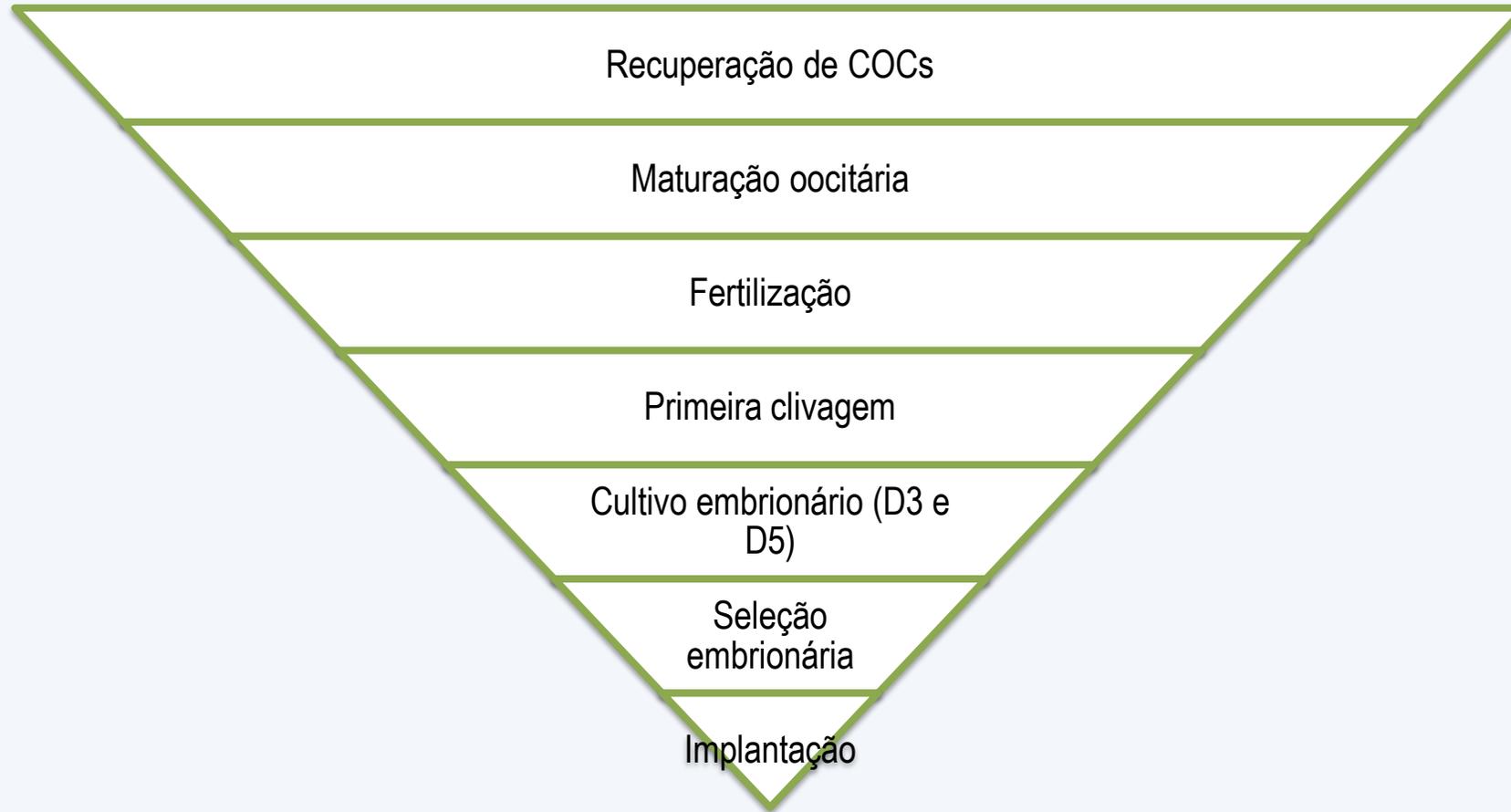
2020

ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA

Induzir o desenvolvimento de múltiplo folículos dominantes e maturação de vários oócitos



Aumentar as chances de concepção



ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA



Novos ciclos de transferência embrionária sem a necessidade de um novo ciclo de EOC e punção folicular

- ✓ Recuperação de 5-14 oócitos tem sido definida como uma resposta apropriada ao EOC.
- ✓ Resposta pobre ou resposta excessiva não são pouco comuns



Risco de SHO



Chance de bebê em casa

ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA

Indução do crescimento folicular

Bloqueio hipofisário

Indução da maturação oocitária

Suporte de fase Lútea

CONTROLE DO DESENVOLVIMENTO FOLÍCULAR



Primordial

ATIVAÇÃO DO FOLÍCULO PRIMORDIAL

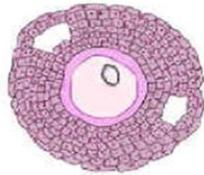
- Controle parácrino
- Via de sinalização Hippo



Primário



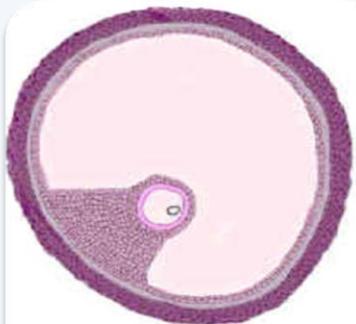
Secundário



Pré-antral

DESENVOLVIMENTO FOLICULAR PRÉ ANTRAL

- Controle parácrino
- Sistema CNP-NPBR
- Sistema responsivo mas não dependente de gonadotrofinas

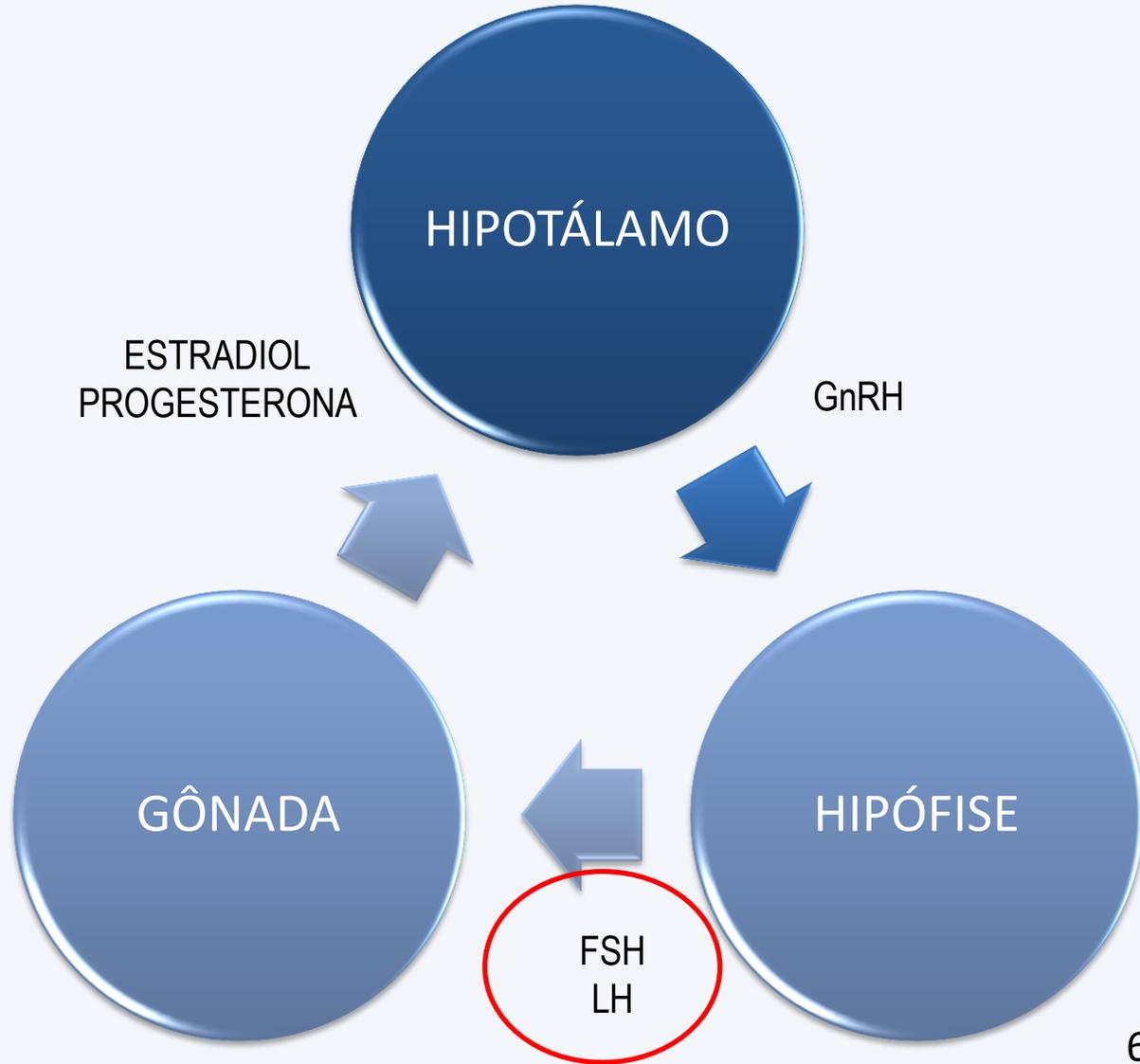


Antral

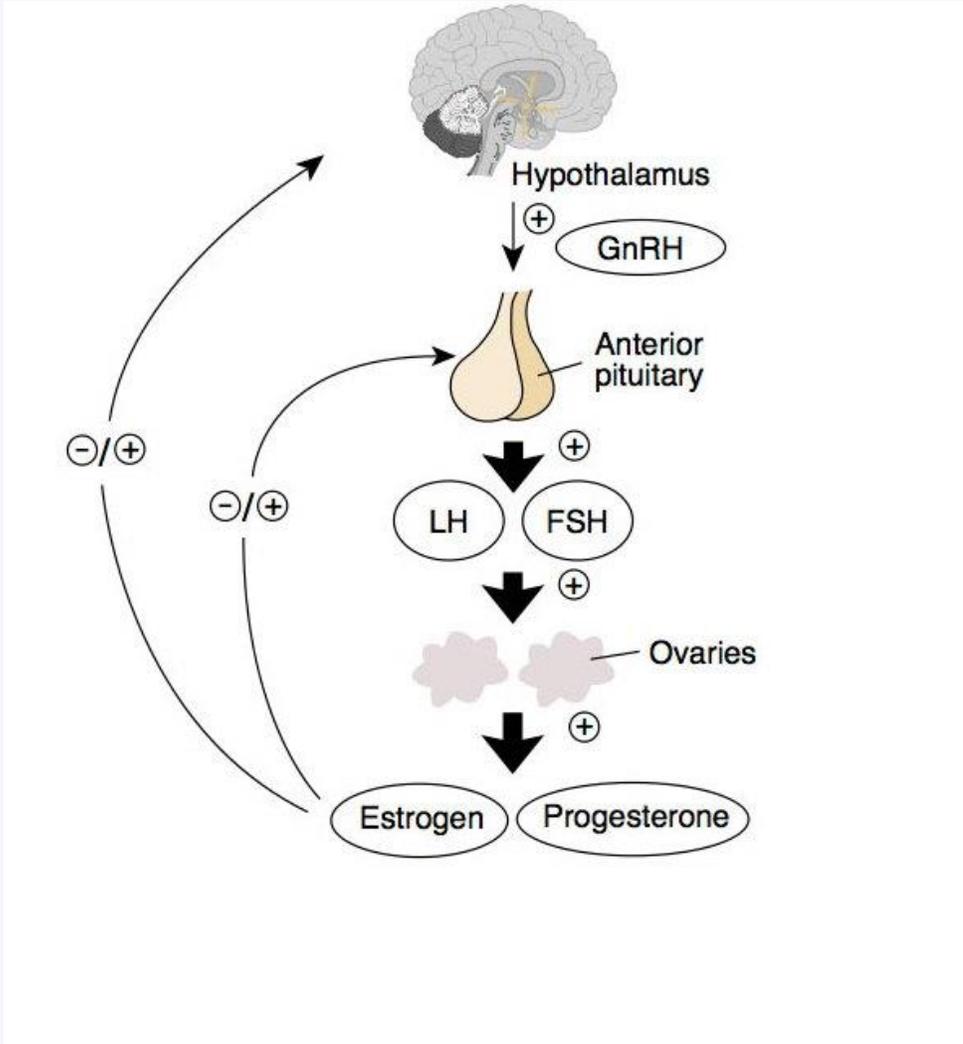
DESENVOLVIMENTO ANTRAL

- Dependente de gonadotrofinas

PUBERDADE



EIXO HIPOTALÂMICO HIPOFISÁRIO GONADAL



GnRH

- Liberação por núcleos hipotalâmicos
- Sistema porta-hipofisário
- Estimulação da Adenohipófise para a secreção de LH e FSH

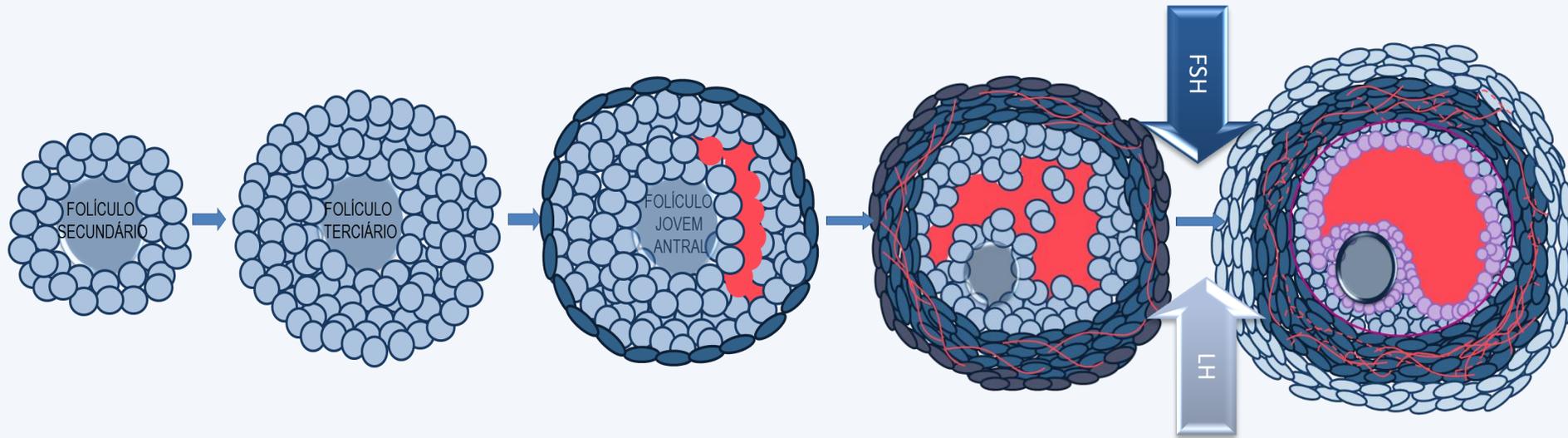
LH e FSH

- Desenvolvimento folicular tardio (crescimento e maturação de folículos ovarianos)
- Ação nos ovários para a síntese de estrógeno e progesterona

ESTRÓGENOS E PROGESTERONA

- Exercem influência através de mecanismos de *feedback* - ou +, diretamente na hipófise ou no hipotálamo, dando continuidade aos eventos que caracterizam o ciclo.

DESENVOLVIMENTO FOLICULAR TARDIO – DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS

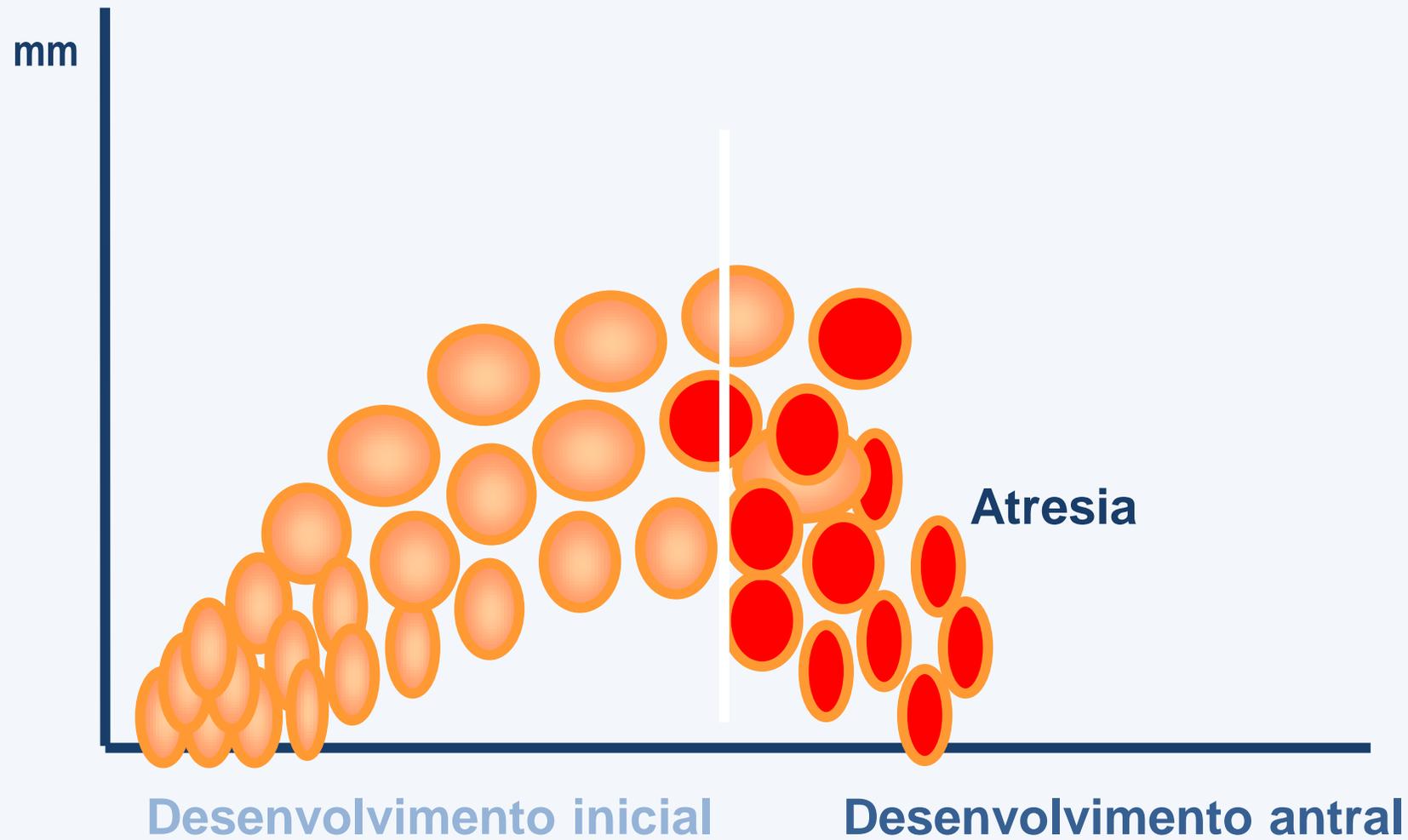


LIBERAÇÃO DAS GONADOTROFINAS

- Desenvolvimento cíclico de folículos antrais (>2mm de diâmetro)
- Ovulação
- Ciclicidade menstrual

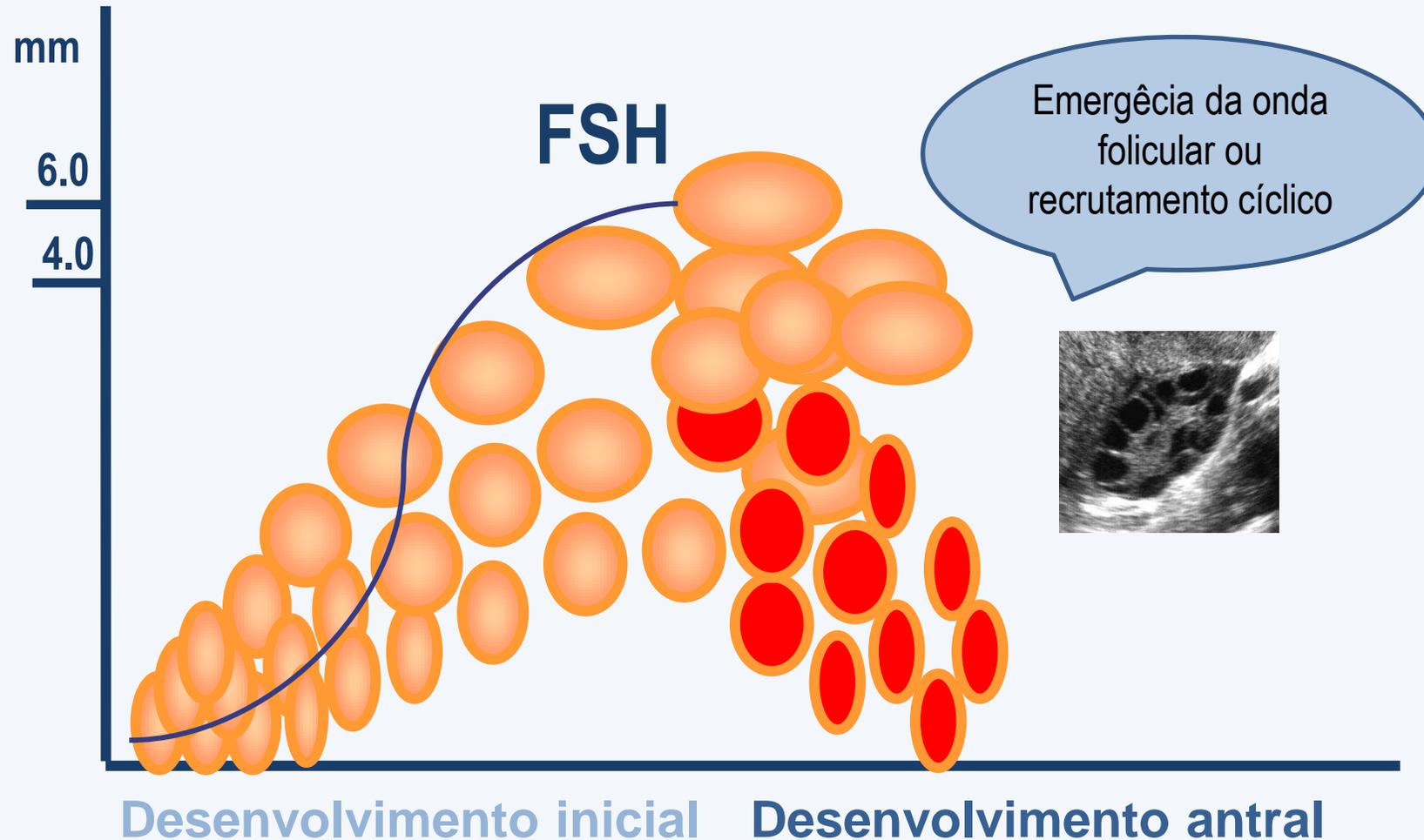
ANTES DA PUBERDADE

- Desenvolvimento bloqueado na fase pré antral



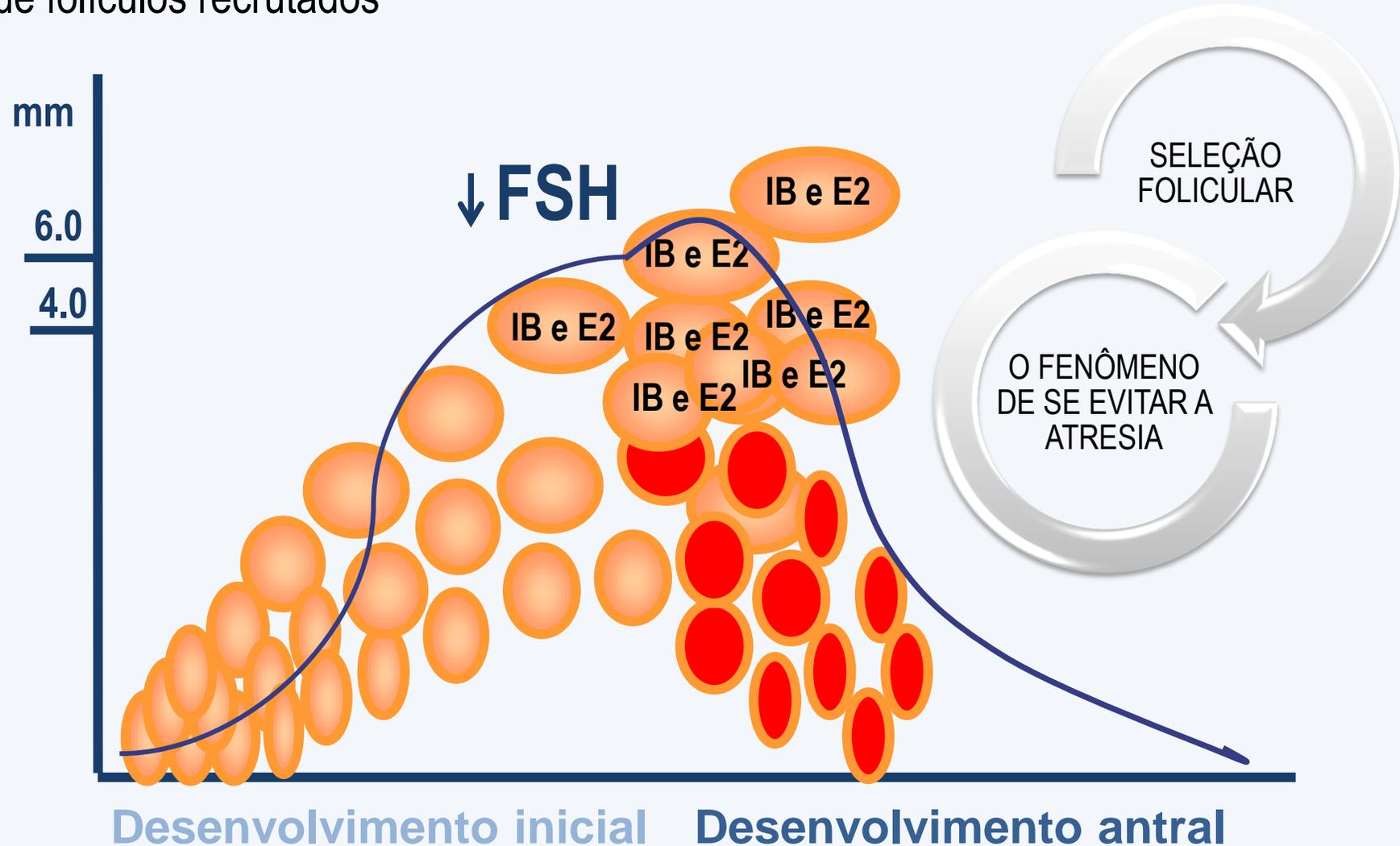
RECRUTAMENTO CÍCLICO (EMERGÊNCIA DA ONDA FOLICULAR)

- Crescimento sincrônico de um grupo de 4-14 folículos antrais ≥ 4 mm de diâmetro, em resposta ao aumento na concentração de FSH

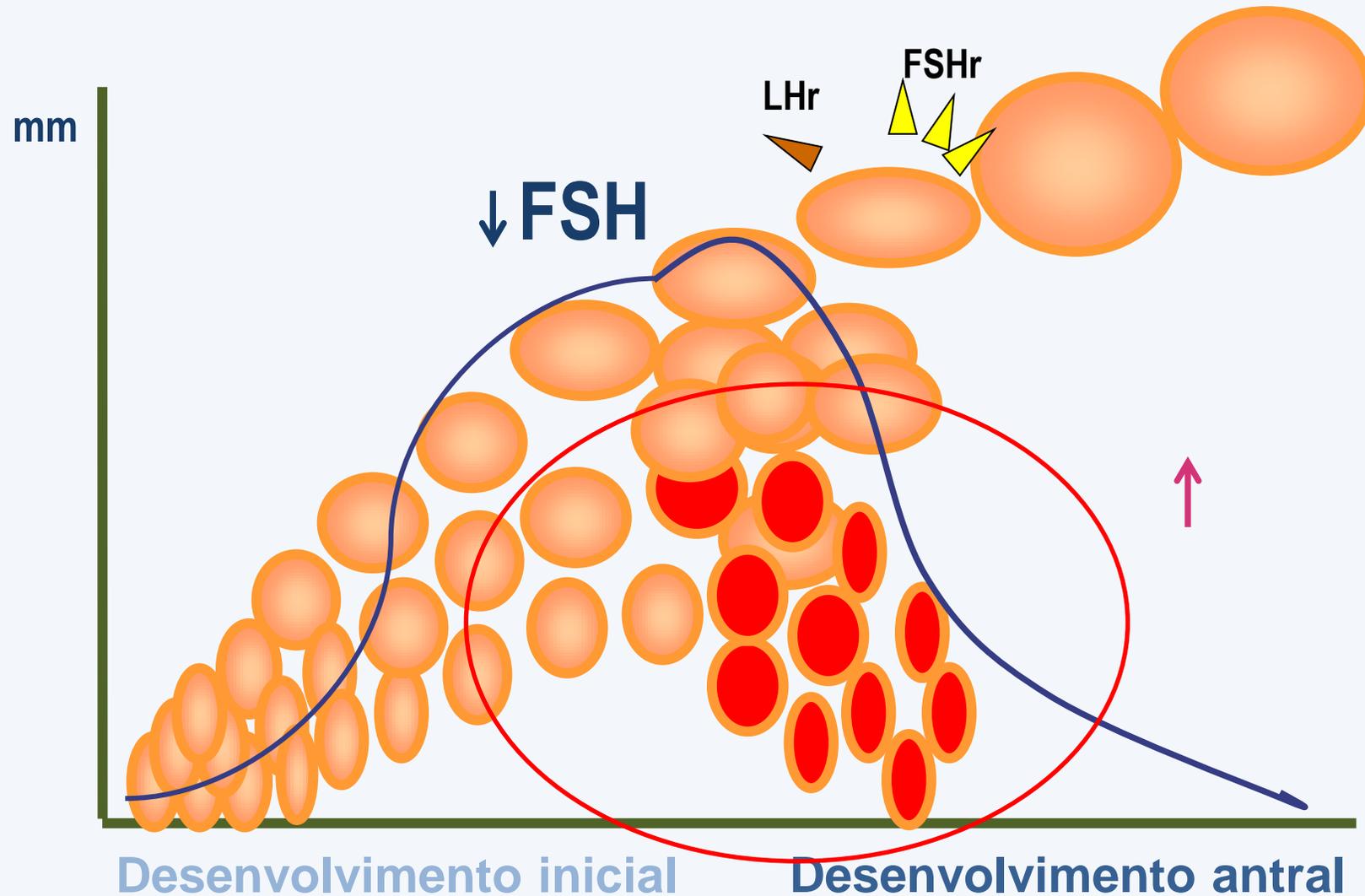


SELEÇÃO FOLICULAR

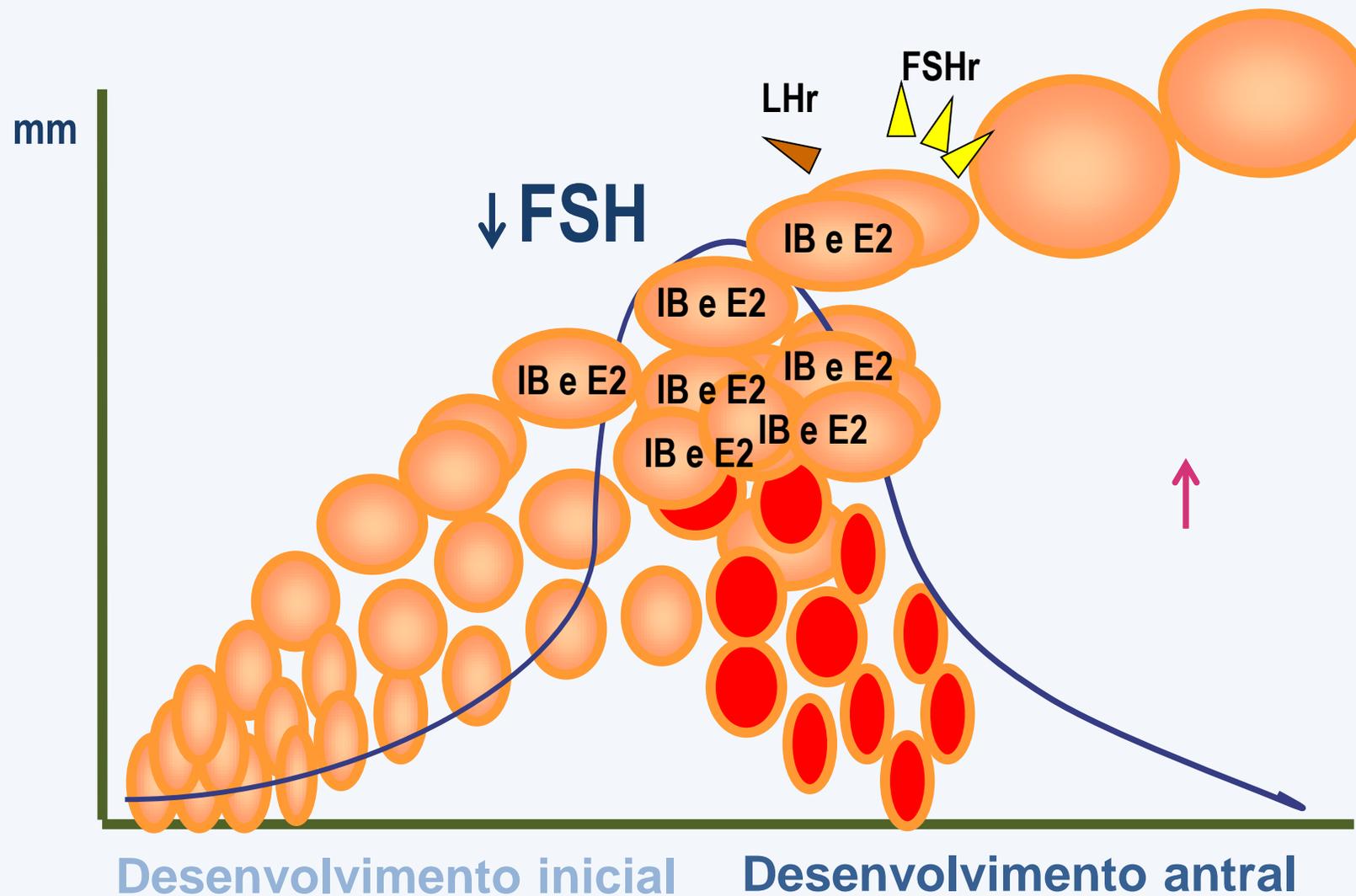
- Processo pelo qual um único folículo (dominante) é selecionado de uma coorte de folículos recrutados



ESTIMULAÇÃO OVARIANA CONTROLADA



INDUÇÃO DO CRESCIMENTO FOLICULAR



CITRATO DE CLOMIFENO

Empregada desde 1960 para tratamento de anovulação em mulheres inférteis

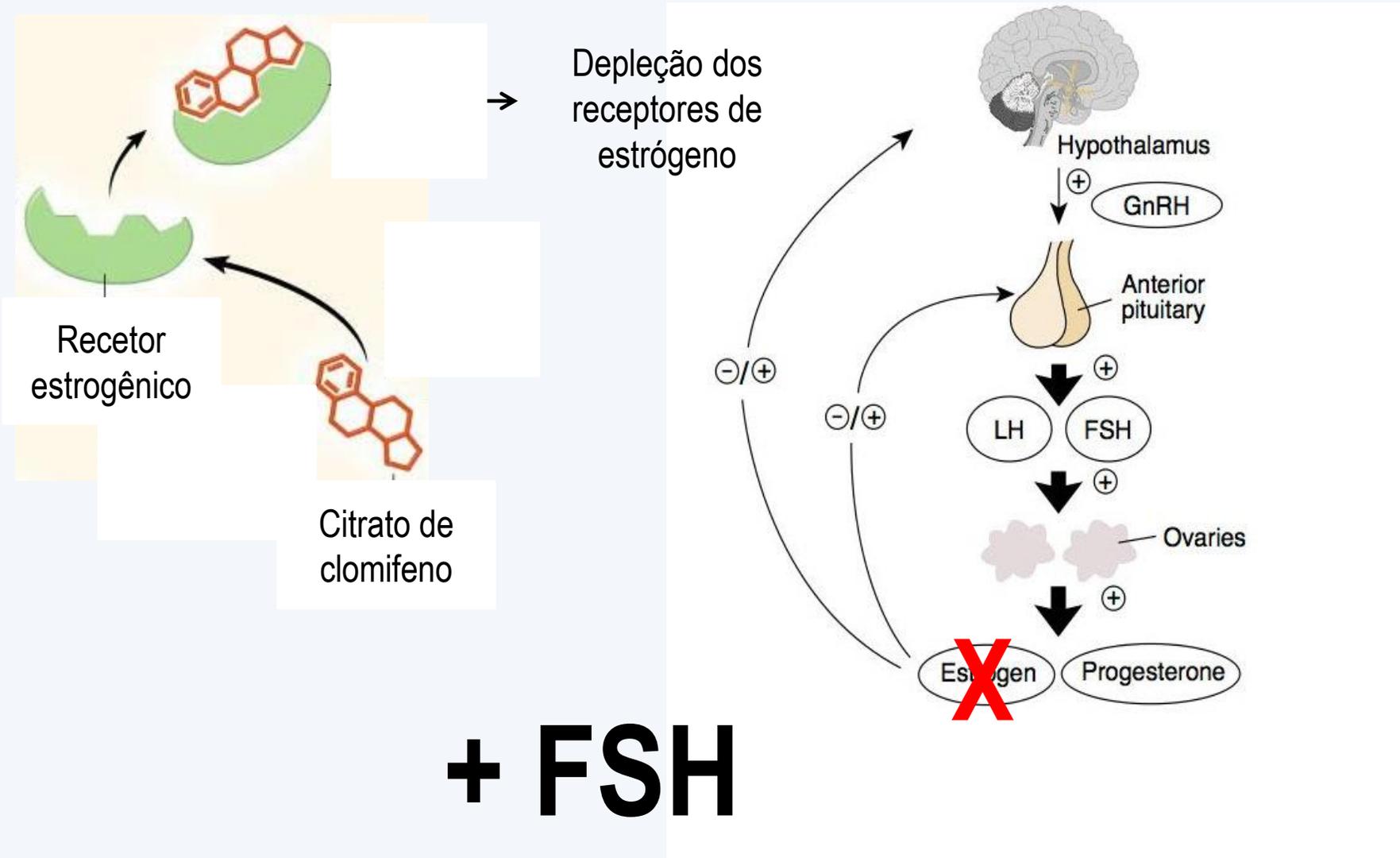
Modulador do receptor estrogênico

Efeito agonista e antagonista do estrógeno

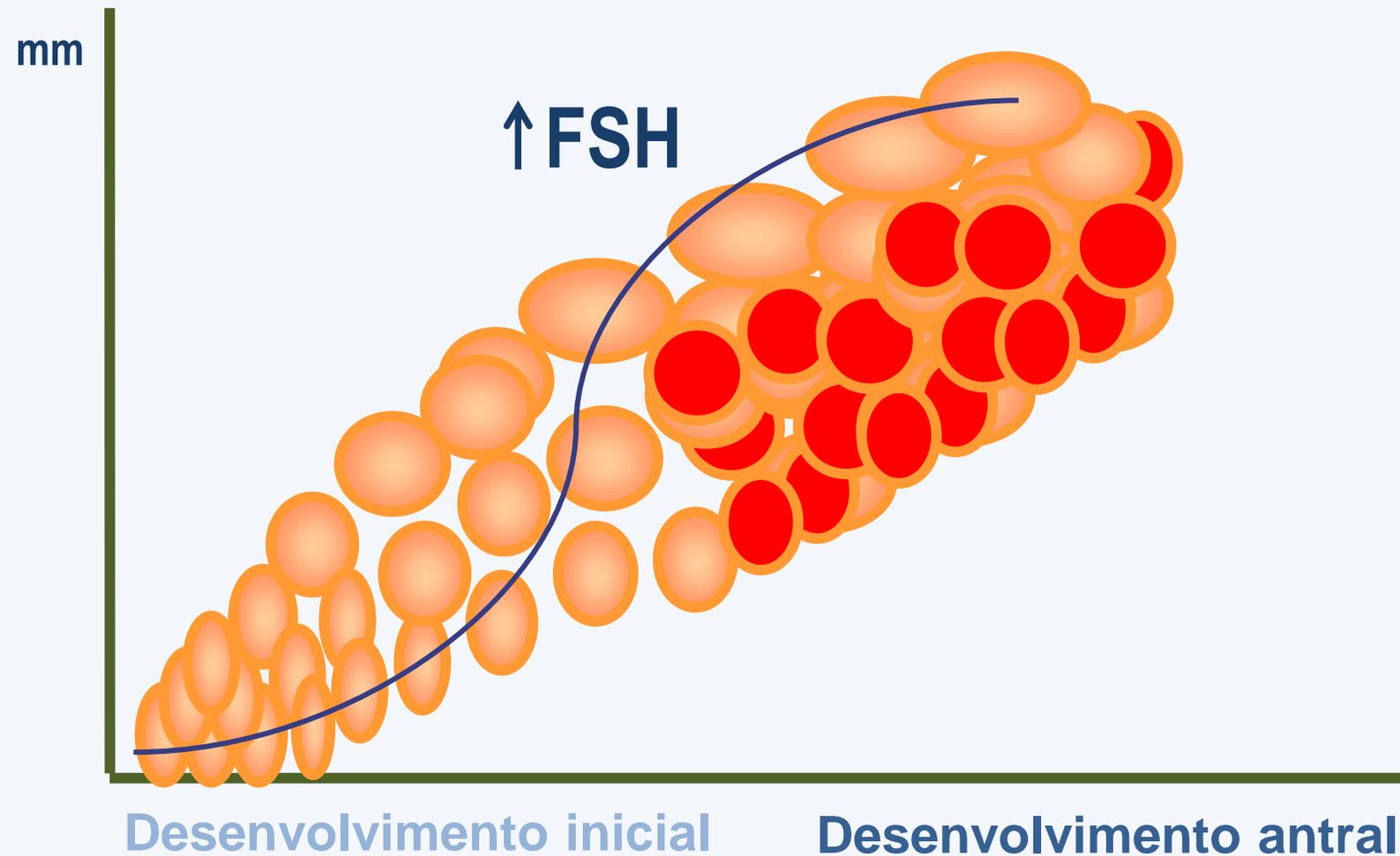
Efeito agonista: mulheres com níveis muito baixos de estrógeno

Efeito antagonista prevalece

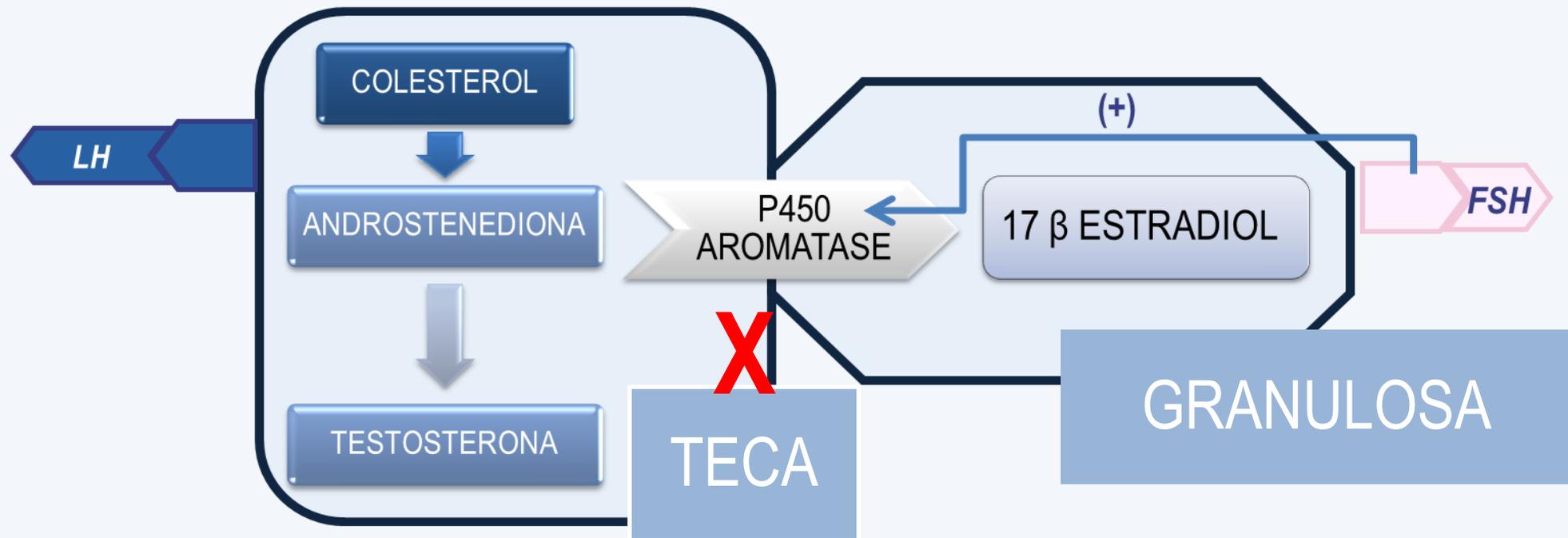
CITRATO DE CLOMIFENO



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

Pós-graduação Lato Sensu em
Reprodução Humana Assistida – Associação Instituto Sapiientiae

*PRINCÍPIOS FARMACOLÓGICOS DA
ESTIMULAÇÃO OVARIANA
Parte II*

PhD, MSc Daniela Braga

2020

GONADOTROFINAS

- ✓ Gonadotrofinas exógenas para a EOC. Exposição temporária a níveis de FSH acima de determinado limiar promove o desenvolvimento de um folículo viável

FSH

Início do estímulo por volta do 2º ou 3º dia do ciclo

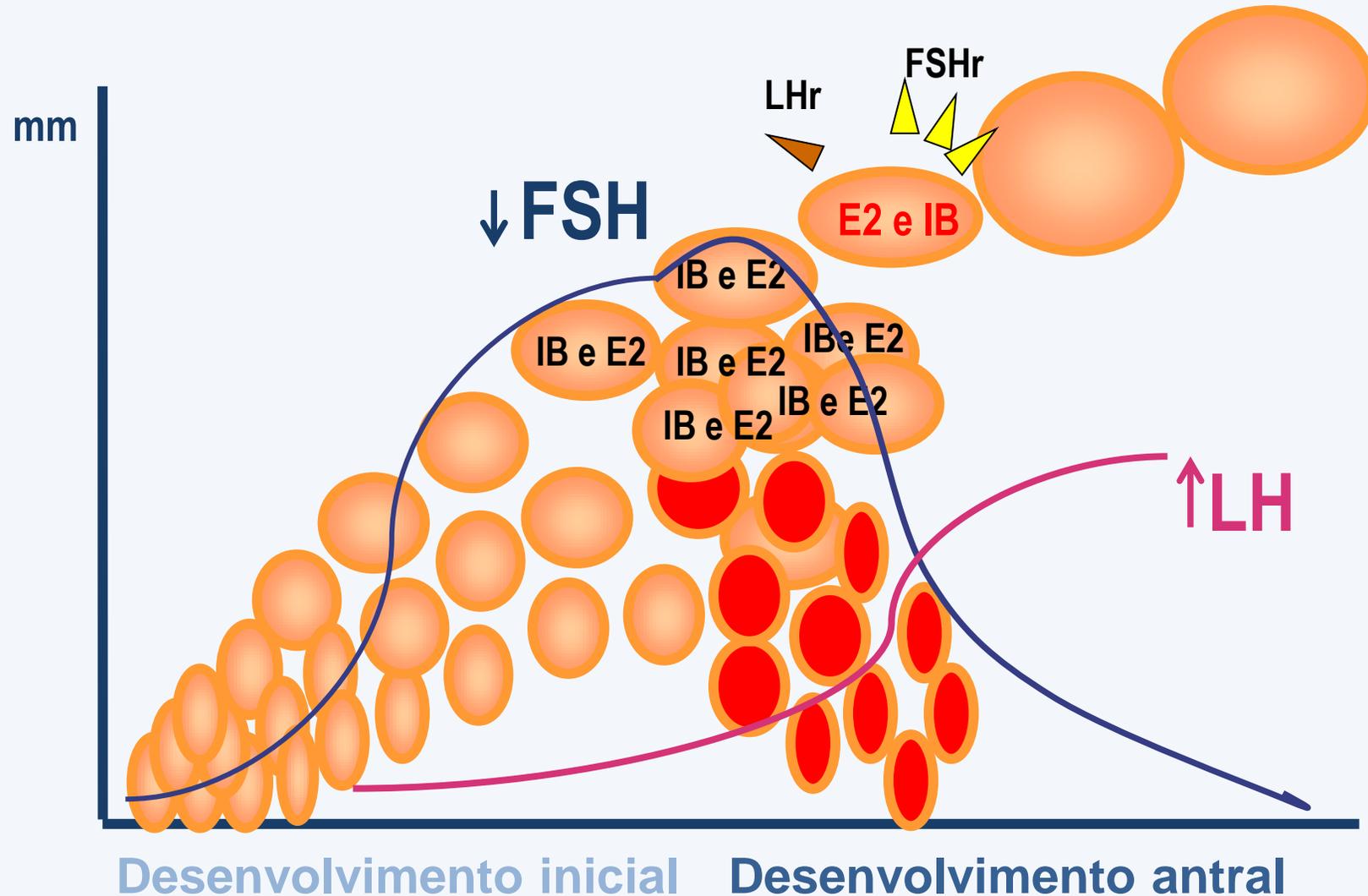
Acompanhamento por ultrasson

Eventual ajuste da dose

Dois tipos de FSH (recombinante e urinário)

DOMINÂNCIA FOLICULAR

- Processo pelo o folículo dominante evita a atresia, e inibe o desenvolvimento dos outros folículos da coorte



O PAPEL DO LH

- ✓ Durante o ciclo fisiológico as concentrações de LH não são nulas.

Crescimento folicular

Supressão excessiva do LH no final da fase folicular: efeitos prejudiciais para os resultados do FIV.

Preparações contendo atividade FSH e LH ou adição de rLH/rhCG associado ao LH pode ser útil.

LH durante EOC pode acelerar o desenvolvimento dos folículos maiores e diminuir a duração do tratamento

Estudos controversos

Não ha consenso a respeito de qual paciente se beneficiaria

LH (hCG)

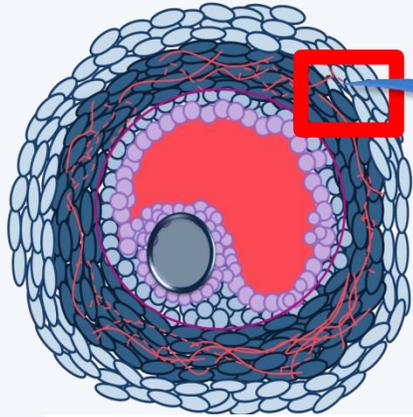
Finalização do desenvolvimento folicular: simulação do pico de LH

hCG tem uma ação semelhante ao LH, porém com potencia e meia vida maiores

Trigger depende do tamanho dos folículos e nível sérico de estradiol

Acontece por volta de 35-36 horas anteriormente a aspiração folicular

OVULAÇÃO



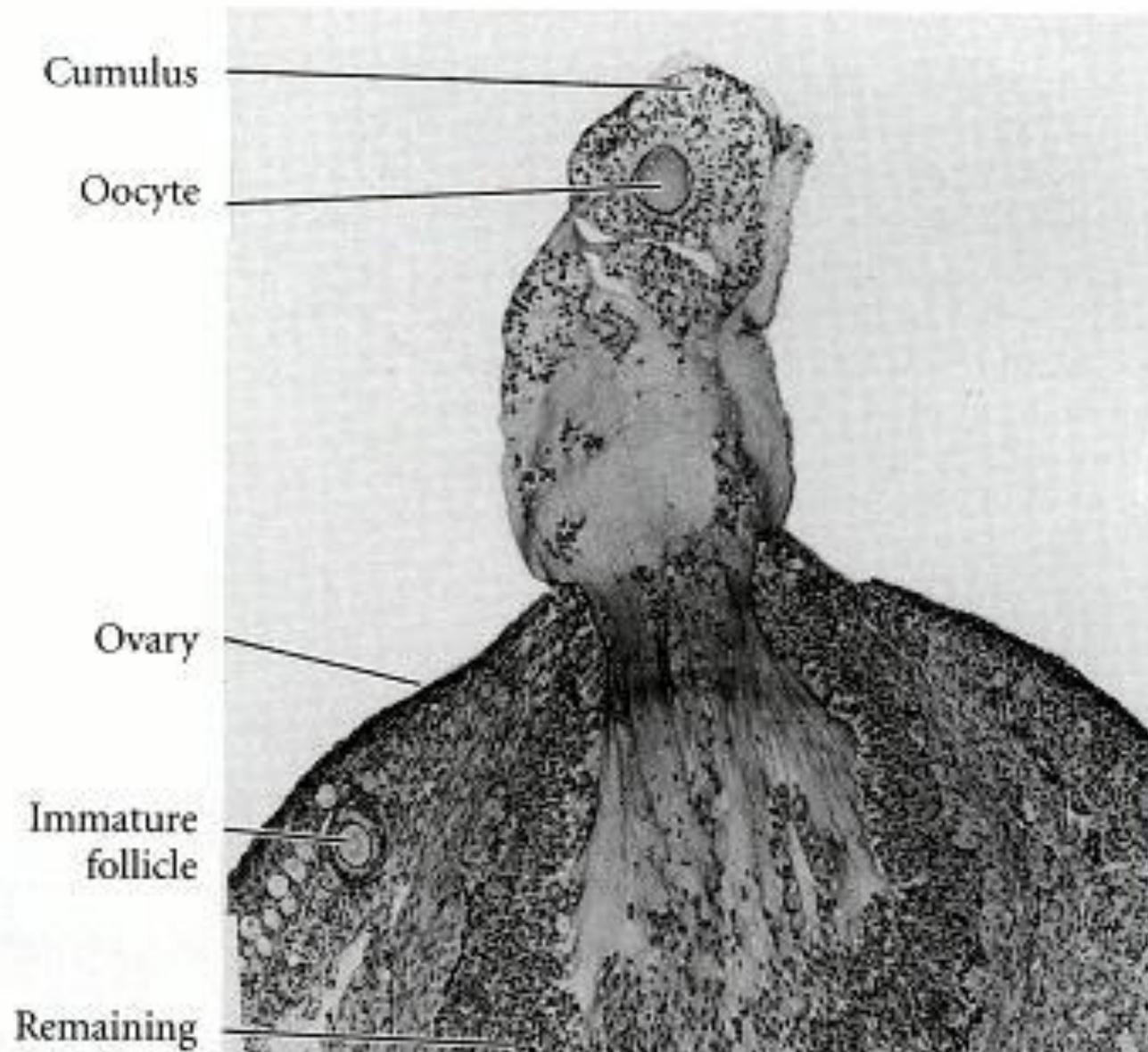
FOL DOMINANTE (16-29 mm)



OVULAÇÃO

FOLÍCULO

- Altam
- Rece
- Resp



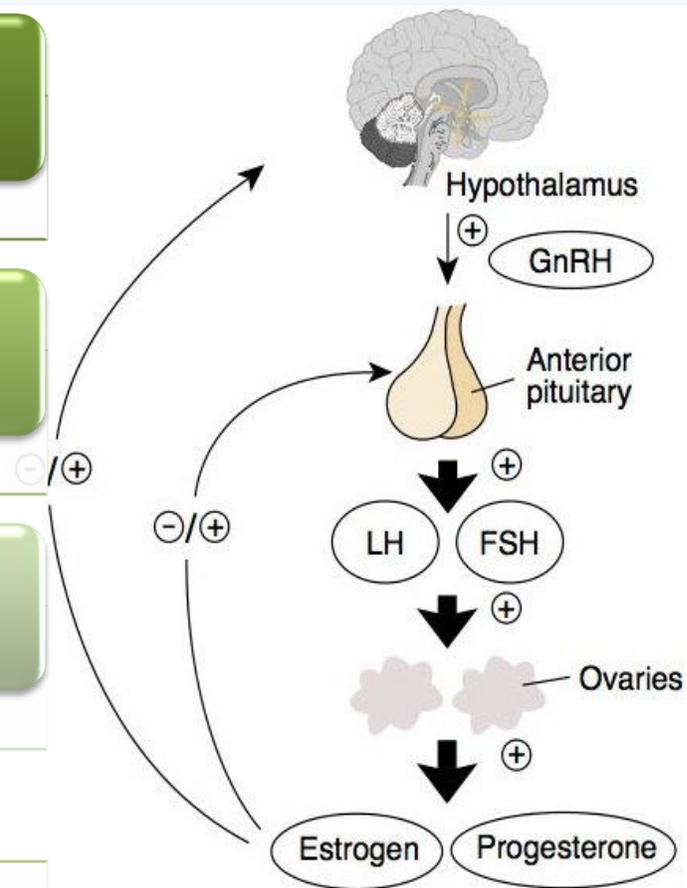
ALTERNATIVAS AO TRIGGER

Agonista do GnRH

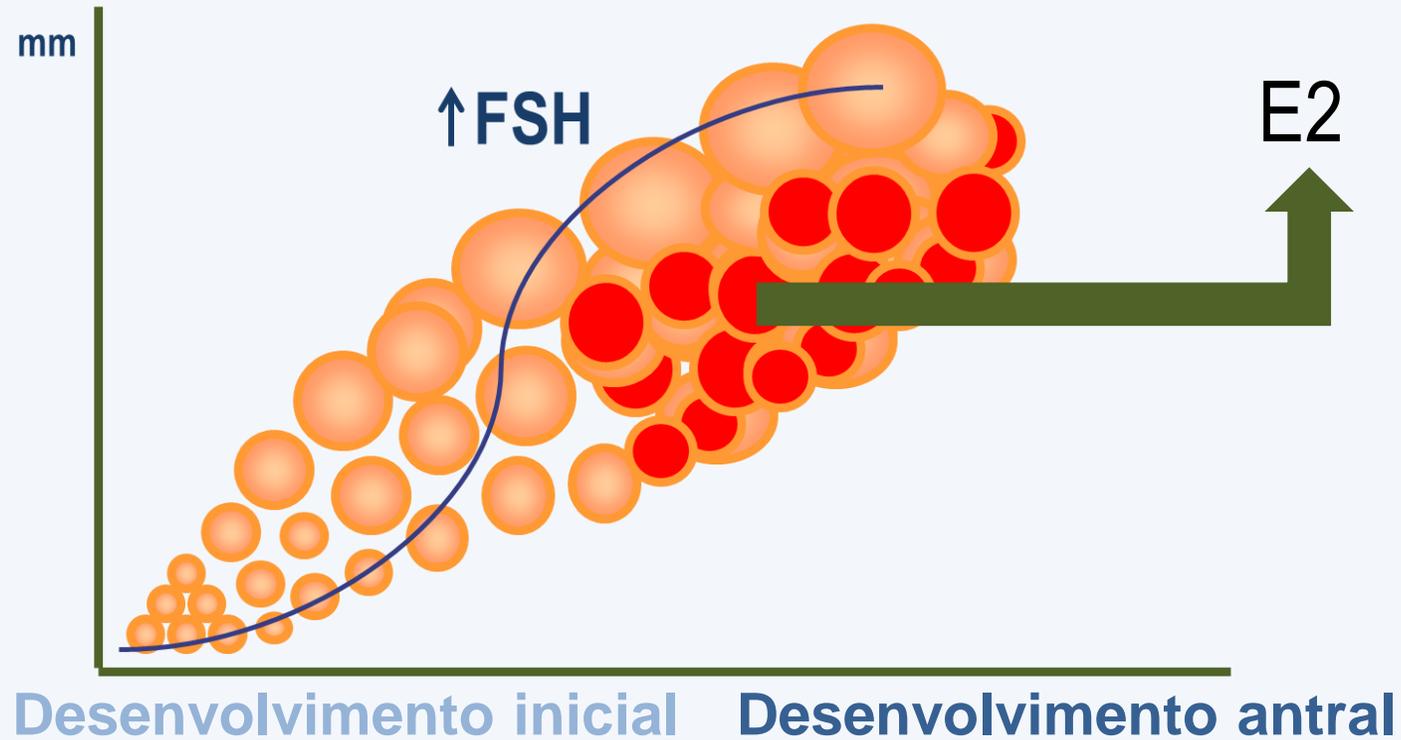
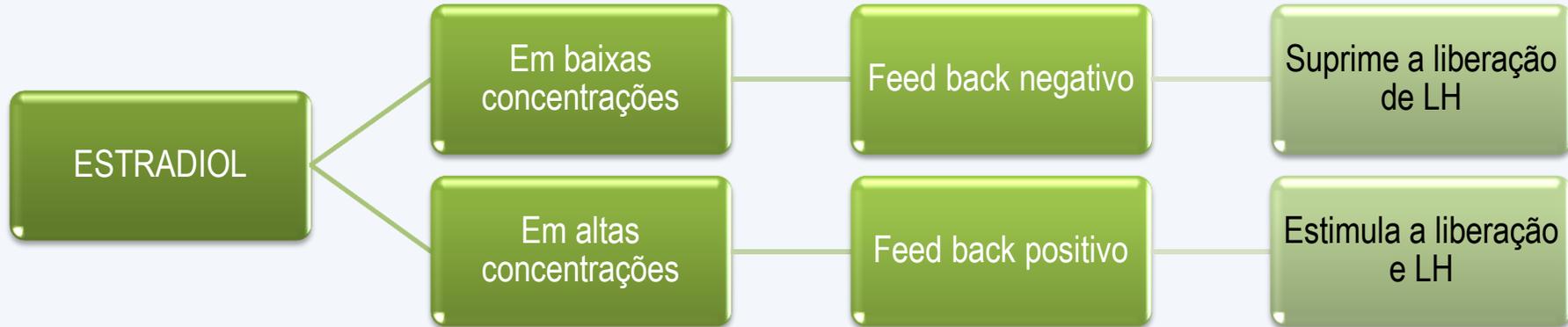
Estratégia para a prevenção da SHO

Liberação de gonadotrofinas pelo hipotálamo por um período de 24 -36 horas

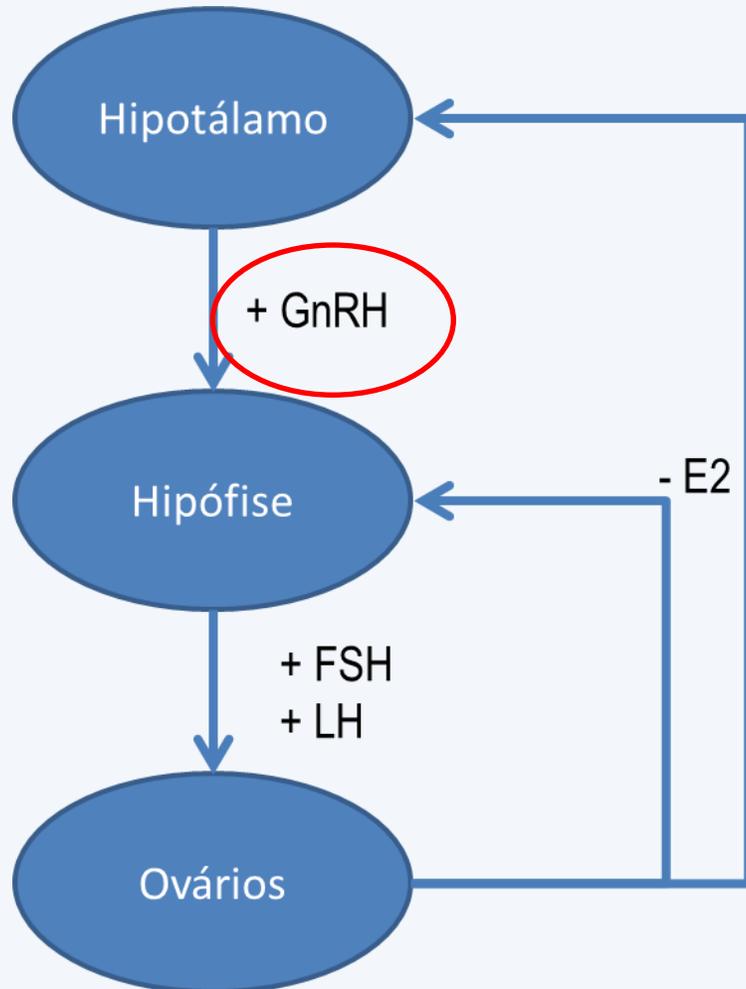
Pico fisiológico de LH



E SE OVULAR?



BLOQUEIO HIPOFISÁRIO



Bloqueio na liberação de GnRH

Bloqueio na liberação e pico pré-ovulatório de LH

Bloqueio da ovulação prematura

GnRH – RECEPTOR DO GnRH

Receptor do GnRH: transmembranares ligados a proteína G

A ligação do GnRH ao seu receptor causa ativação e dissociação da proteína G.

Dimerização dos complexos hormônio-receptor, formando aglomerados de complexos hormônio-receptor

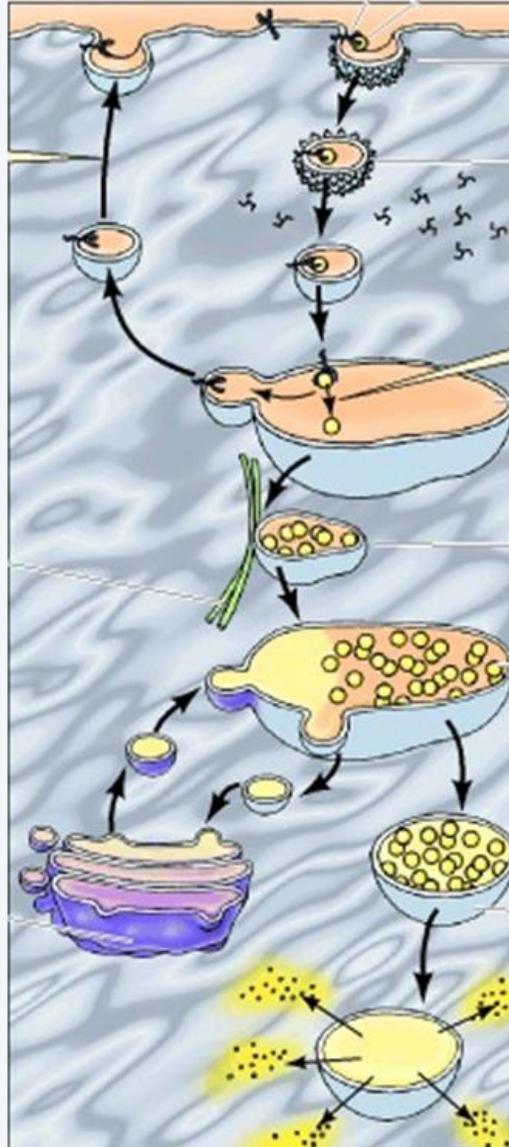
Estrutura internalizada e levada ao lisossomas.

A maioria dos receptores é liberada de seus ligantes e é reciclada de volta para a membrana plasmática

Ligante é degradado nos lisossomas

GnRH – RECEPTOR DO GnRH

Reciclagem do receptor à membrana plasmática



Dissociação do receptor e ligante

DOWN REGULATION

Porém, porém alguns receptores falham em liberar seus ligantes

Degradados junto com seus ligantes nos lisossomos.

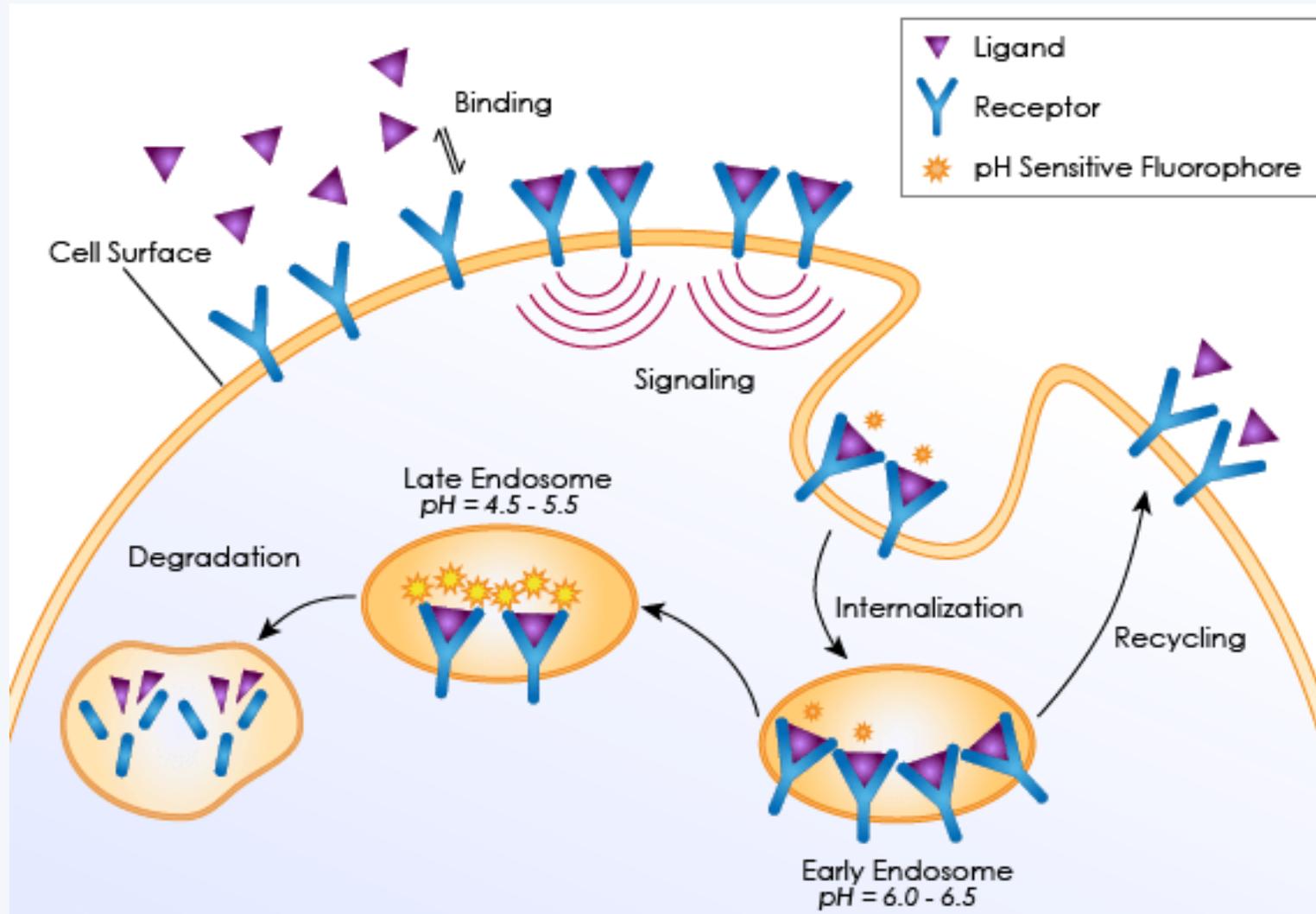
Sob continua exposição ao GnRH

Número de receptores na superfície diminui gradativamente

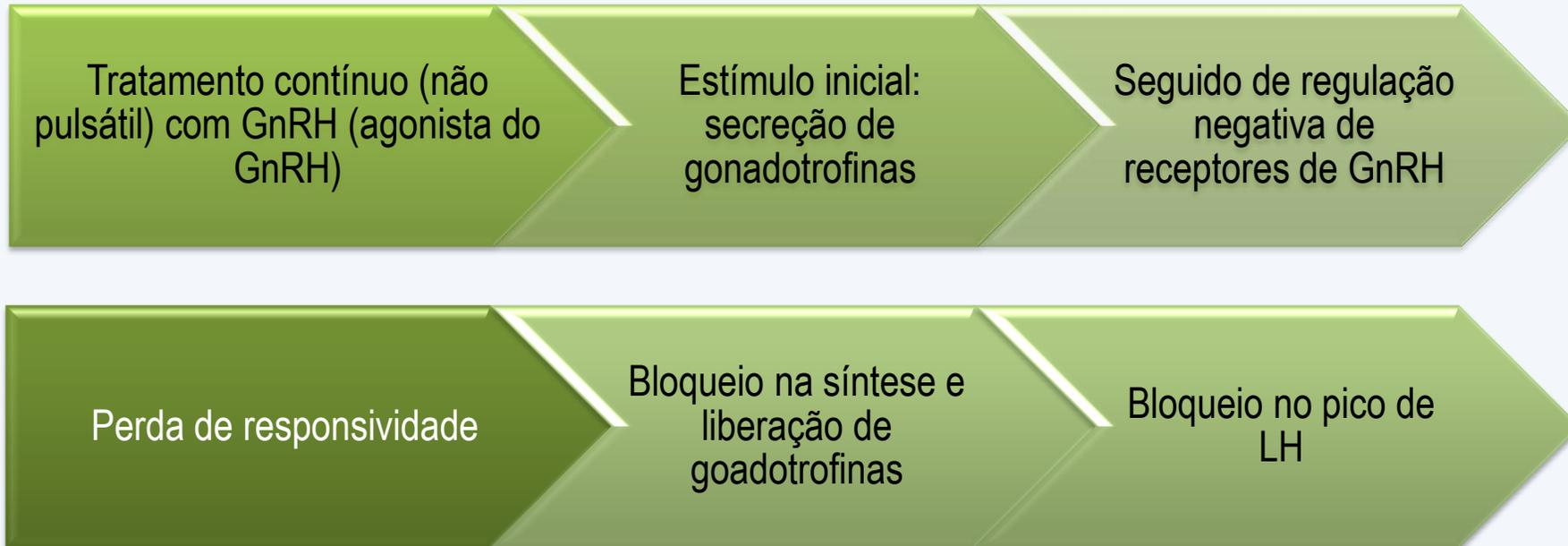
Sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH diminui

Mecanismo é conhecido como down regulation.

DOWN REGULATION



AGONISTA DO GnRH



ANTAGONISTA DO GnRH



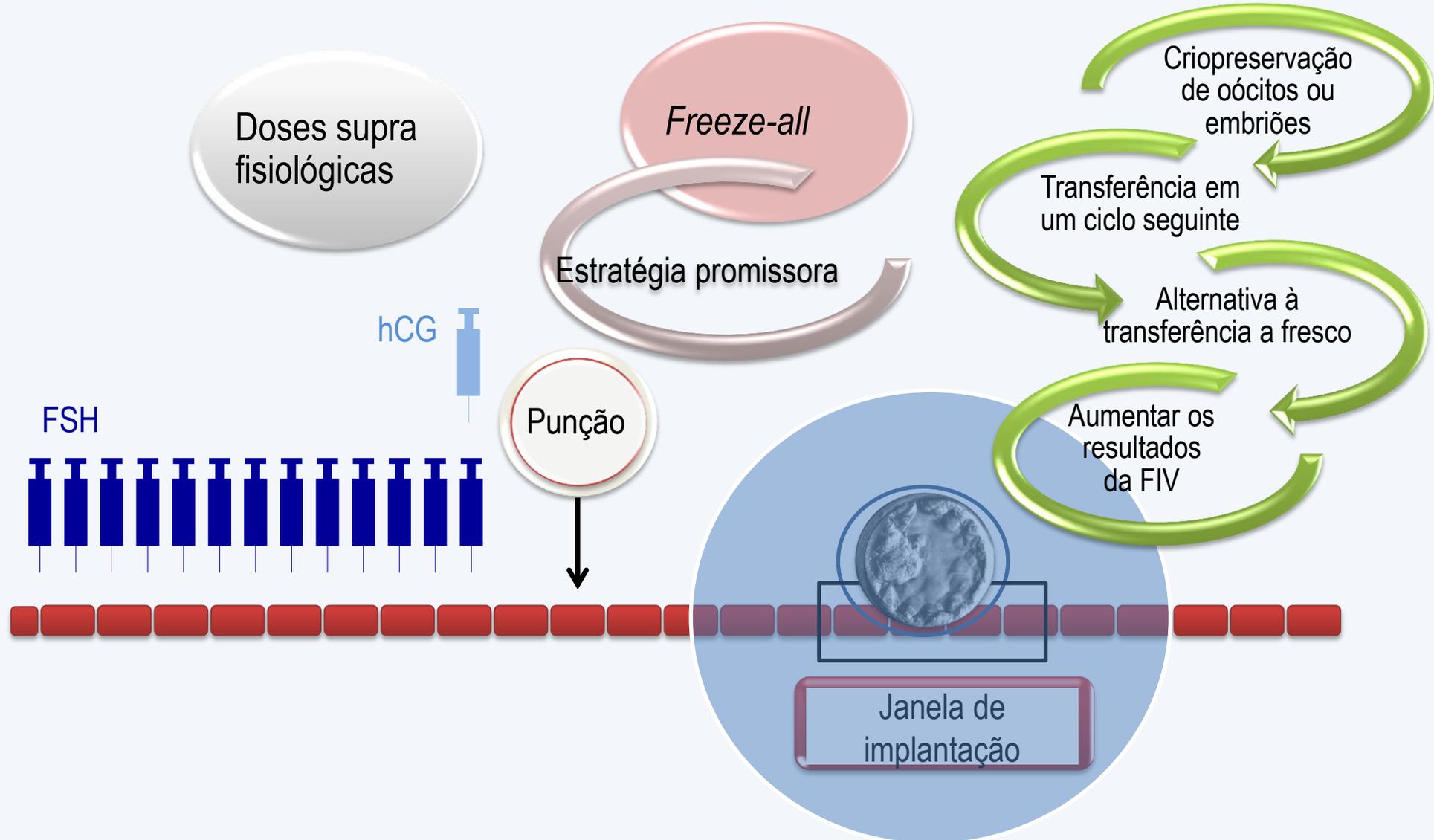
Bloqueio hipofisário com o agonista do GnRH são necessários de por volta de 10 – 12 dias.

SUORTE FASE LÚTEA



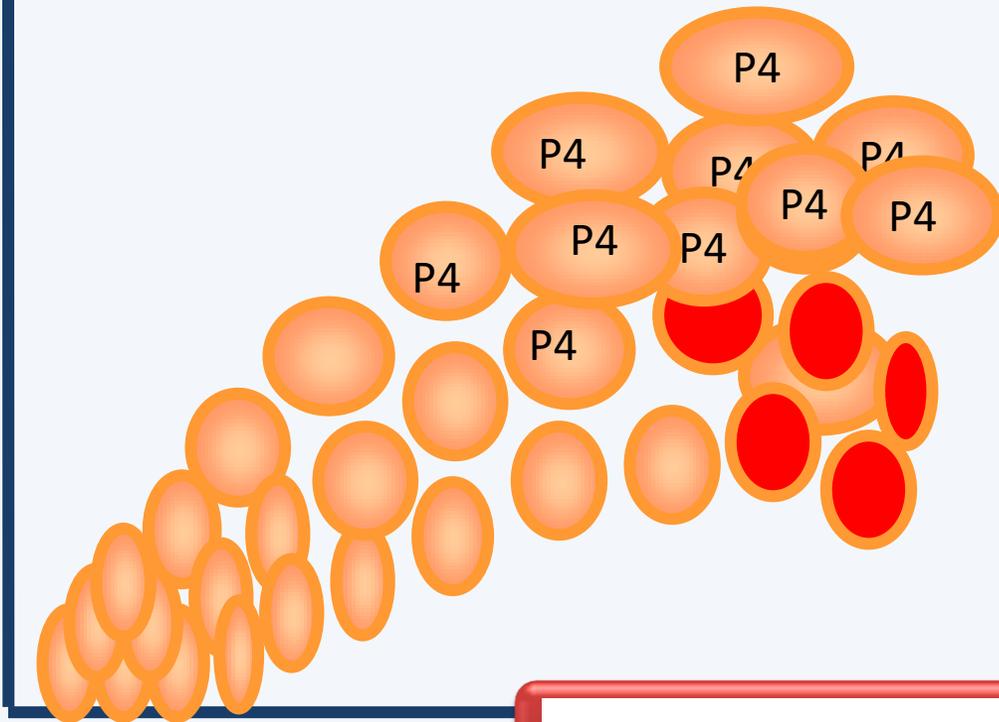
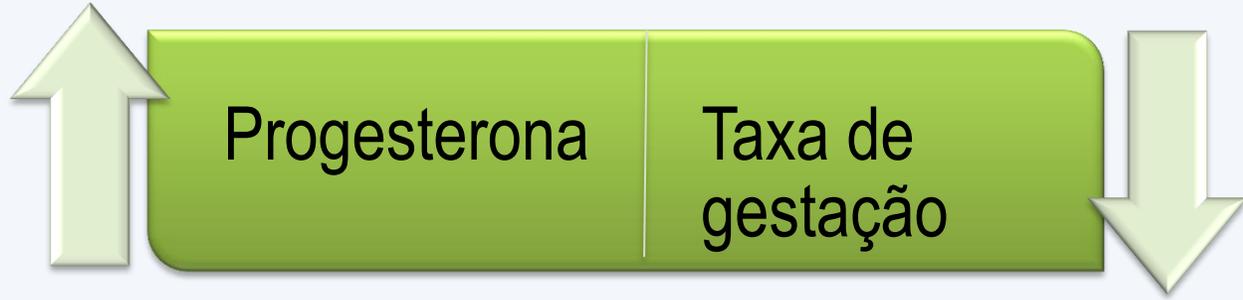
Estradiol para suporte de fase lútea?

ENDOMÉTRIO

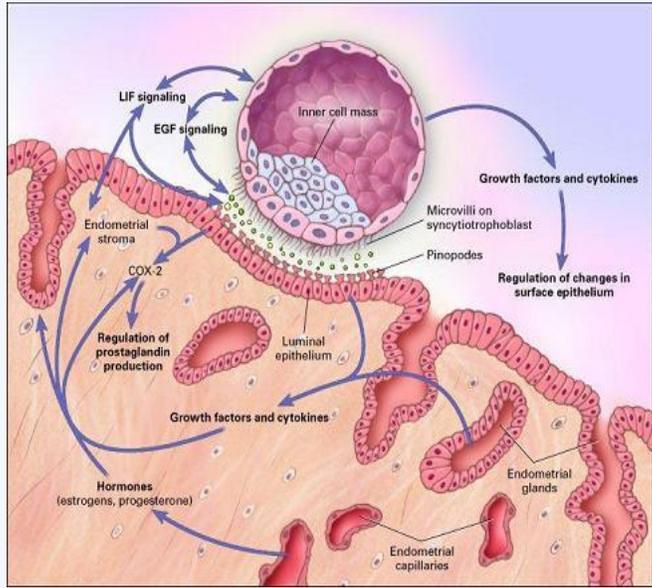


(Shapiro et al., 2014) (Chang et al., 2017) (Roque et al., 2017) (Magdi et al., 2017)

ENDOMÉTRIO



Final da fase folicular



Fonte: The cell

RESPOSTA AO ESTÍMULO

✓ Estímulo ovariano controlado



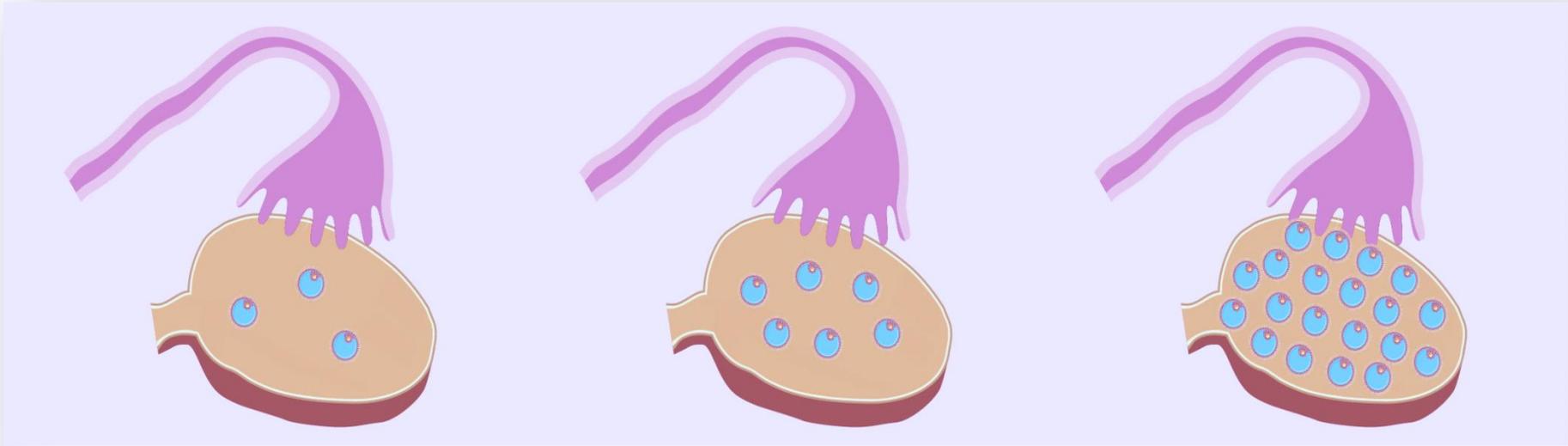
Resposta
apropriada



5 a 14 oócitos

RESPOSTA AO ESTÍMULO

✓ Estímulo ovariano controlado



Pobre resposta



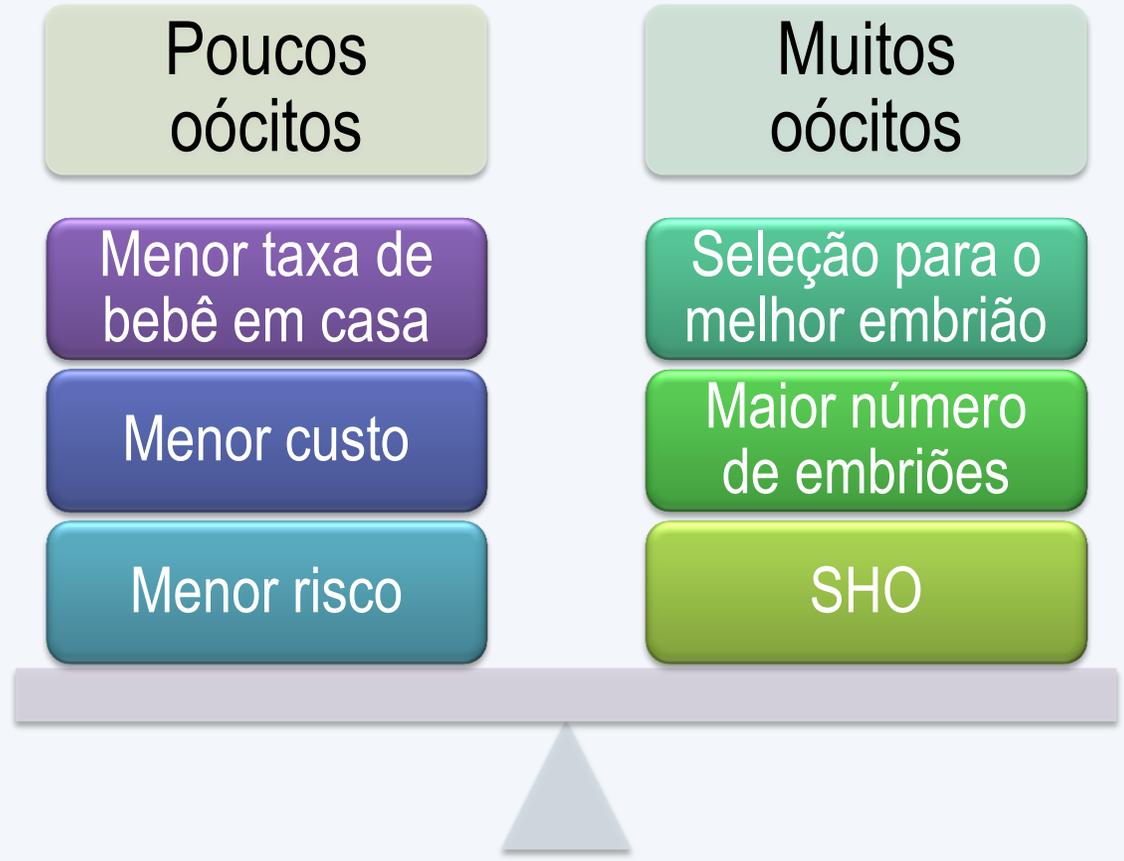
Normo resposta



Hiper-resposta

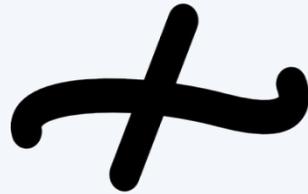
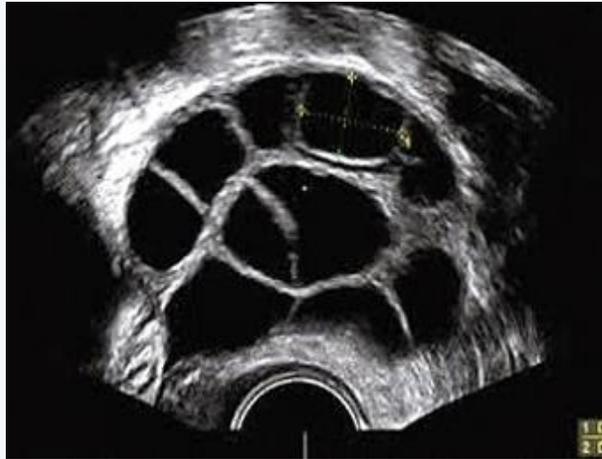
RESPOSTA AO ESTÍMULO

✓ Estímulo ovariano controlado: Diferentes protocolos



RESPOSTA AO ESTÍMULO

- ✓ É quase impossível prever com precisão a resposta ovariana e adaptar um protocolo de estimulação individualizado



O desenvolvimento de técnicas não invasivas, capazes de prever a resposta ao EOC podem ser úteis

DESENVOLVIMENTO FOLICULAR TARDIO – DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS

