

OVULAÇÃO

1. CONCEITO DE OVULAÇÃO

A *POSTURA OVULAR* ou *OVULAÇÃO* no sentido restrito do termo é aparentemente o fenômeno de maior importância no ciclo menstrual. Mas, considerada de modo isolado, ela não satisfaz o propósito teleológico do ciclo menstrual. Esse propósito consiste em fornecer um óvulo normal para ser fertilizado pelo espermatozóide e as condições necessárias para seu desenvolvimento posterior nos ductos genitais.

Para que haja um óvulo normal é preciso ocorrer o desenvolvimento adequado da unidade folicular. Para Blandau (1970), o conceito de ovulação deve incluir toda a seqüência entre o *CRESCIMENTO FOLICULAR* e a *POSTURA OVULAR*, isto é, a *FORMAÇÃO DO ESTIGMA* e a *ROTURA FOLICULAR*.

Por outro lado, Rothchild (1967) já acrescentara ao conceito a formação de *CORPO LÚTEO FUNCIONANTE*, uma vez que a insuficiência lútea é extremamente prejudicial às etapas seguintes do ciclo gestatório.

Esse conceito ampliado é corroborado

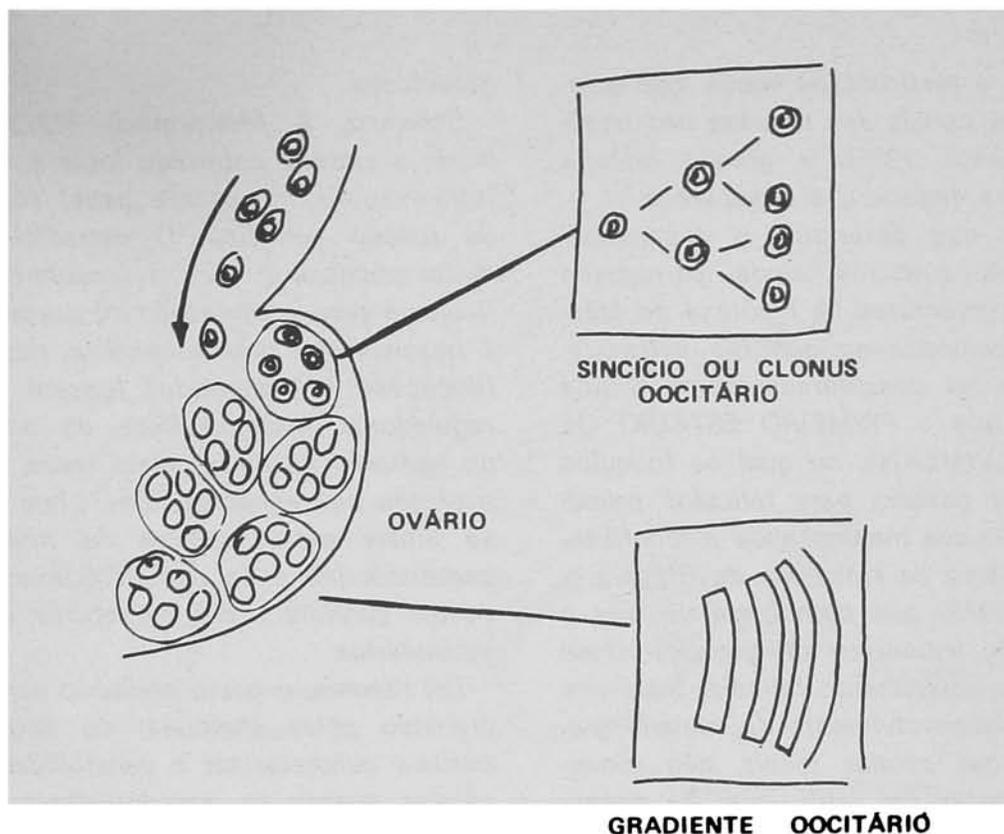
pelos estudos realizados em contracepção feminina. A influência contraceptiva pode ser exercida sobre qualquer etapa do processo ovulatório, bem como gestatório inicial. Portanto, postura ovular não significa necessariamente uma concepção inevitável.

Resumindo, o conceito em sentido amplo de ovulação compreende o crescimento folicular, a formação do estigma, a ruptura folicular, a postura ovular e a formação de corpo lúteo funcionante.

2. MATURAÇÃO FOLICULAR: PRIMEIRO ESTÁDIO DE CRESCIMENTO

A maturação folicular e o esgotamento do patrimônio folicular ovariano estão imersos em uma série de questões ainda longe de esclarecimento.

O patrimônio ovariano é muito variável. De acordo com Baker (1963), no 5.º mês após a concepção há ao redor de 5 milhões de oócitos. Na época do nascimento esse número decresce para 2 milhões. Aos 7 anos há aproximadamente 100.000 oócitos por ovário. Os estudos de Block (1952) demonstraram que o número de



folículos continua a sua queda segundo uma curva exponencial até o 25.º ano de vida. Entre esse ano e o 35.º ano de vida o gasto folicular é pouco pronunciado, mas após essa idade ele volta a ser marcado de tal forma que, ao redor do 50.º ano os ovários estão completamente esgotados.

Classicamente, a maturação folicular acontece em ondas, parecendo obedecer à LEI DE LIPSCHUTZ (1928) ou da CONSTÂNCIA FOLICULAR, segundo a qual, o número de óvulos que inicia o amadurecimento, o ritmo desse fenômeno e o grau do mesmo, são constantes para uma mesma espécie animal. Já naquela época o autor postulou o controle extra-ovariano da maturação folicular, e descreveu a sua grande emoção ao ver aparentemente confirmada a sua hipótese anterior.

No entanto, como será visto nos parágrafos seguintes, a maturação folicular obedece a um controle mais complexo.

..De acordo com Edwards (1973), a colonização do ovário fetal termina ao redor do 3.º mês de gestação. À medida que as células germinativas chegam ao

ovário, elas se multiplicam de modo que os oócitos resultantes se acumulam em camadas sucessivas abaixo da camada cortical externa. Essa estratificação determina um fenômeno denominado GRADIENTE OOCITÁRIO. Esse gradiente apresenta um significado muito mais amplo quando se tem em mente que oócitos vizinhos, possivelmente originários da mesma oogônia, se encontram intimamente associados entre si através de processos citoplasmáticos, formando verdadeiros sincícios ou clonus oocitários no tecido ovariano. Assim como foram observados tempos diferentes na iniciação da meiose e na formação dos primeiros folículos, entre os diferentes clonus, é possível que o desenvolvimento de diferentes sincícios sob forma de ondas sucessivas sejam manifestações do referido gradiente.

No 5.º mês de gestação tem início o desgaste folicular, desaparecendo primeiro aqueles situados mais próximos da superfície ovariana, confirmando a tendência do gradiente. Nesse sentido, Singh & Carr (1966) verificaram que fetos 45,X têm à semelhança de fetos 46,XX uma população oocitária normal antes do 5.º

mês. Mas, a partir dessa época, que coincide com a parada das mitoses nas oogônias (Simkins, 1932), a grande maioria dos oócitos degenera e desaparece.

O fator que determina o desenvolvimento dos sincícios ainda permanece aberto a conjecturas. A hipótese de Lipschutz, relacionada ao controle extra-ovariano, não foi considerada como válida uma vez que o PRIMEIRO ESTÁDIO DE DESENVOLVIMENTO, no qual os folículos primordiais passam para folículos primários, continuava mesmo após a hipofisectomia. Mesmo os trabalhos de Biggers & Schuetz (1972) que demonstraram que a injeção de anticorpos atingonadotrofinas suprimia o crescimento folicular interrompendo o desenvolvimento da camada granulosa e das células tecais, não conseguiram afastar um fator local de desenvolvimento, pois os oócitos continuavam a aumentar de tamanho, inclusive formando RNA.

Esse crescimento oocitário, independente das gonadotrofinas, motivou a hipótese segundo a qual os controles que atuam nos ovários poderiam ser semelhantes àqueles que regulam o crescimento em outros tecidos. Esses controles estariam relacionados a substâncias denominadas CHALONES, que segundo Bullough (1965) controlam a atividade mitótica tissular em geral. As chalones, demonstradas em testículos, poderiam regular o programa de utilização dos sincícios de acordo com o gradiente oocitário.

Nesse sentido, as gonadotrofinas apenas motivariam maior desenvolvimento folicular a fim de permitir a postura ovular sem afetar substancialmente o gasto folicular autocontrolado pelos próprios oócitos, desde que em concentrações fisiológicas.

No primeiro estágio, os folículos primordiais constituídos por oócitos cercados de uma camada de células granulosas achatadas, crescem de 50 para 100 micra de diâmetro. O aumento se deve ao oócito e à estratificação das células

granulosas.

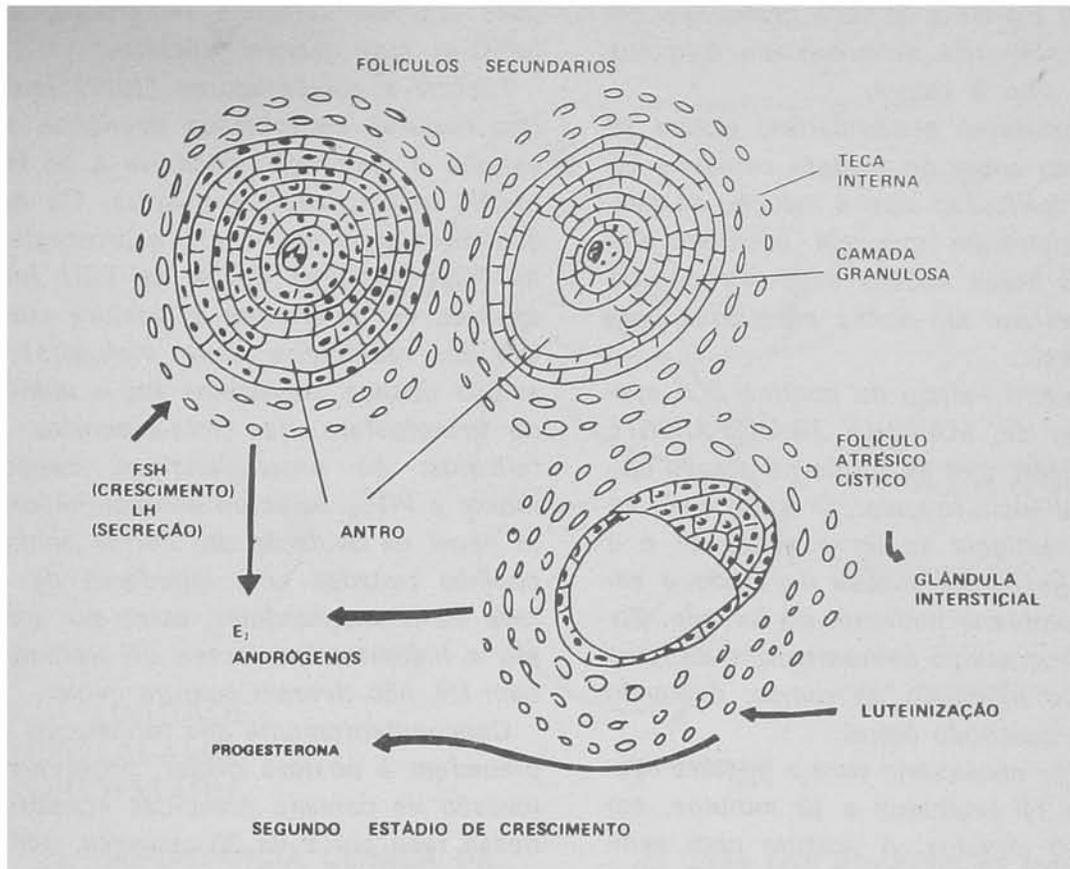
Schwartz & McCormack (1972) atribuem à síntese esteróide local e difusão intra-ovariana importante papel regulador da função gonádica. O estradiol-17 β é muito necessário para o crescimento folicular e para manutenção do corpo lúteo. É possível que originariamente, dentro da filogênese, os esteróides fossem apenas reguladores intragonádicos da produção de gametas maduros; mais tarde, com a evolução das espécies, eles iriam tornar-se sinais extratissulares de integração neurendócrina e de desenvolvimento dos ductos genitais e dos caracteres sexuais secundários.

Em resumo, o gasto oocitário seria programado pelas chalones; os esteróides sexuais aumentariam a sensibilidade das células anexas às gonadotrofinas; e estas, que existem em circulação desde a vida intra-uterina, apenas desenvolveriam a unidade folicular no que concerne às células anexas.

3. MATURAÇÃO FOLICULAR: SEGUNDO ESTÁDIO DE CRESCIMENTO

A formação do ANTRO, cavidade situada no folículo e rodeada de células granulosas, marca o início do segundo estágio de desenvolvimento. Essa cavidade está cheia de líquido secretado pelas células granulosas, e contém, entre outras substâncias, hormônios esteróides e mucopolissacáridos. Fenômeno associado à formação antral é o desenvolvimento da TECA FOLICULAR, constituída da TECA INTERNA, sede da secreção hormonal, e a TECA EXTERNA, de significado puramente morfológico. Ambas são derivadas do estroma ovariano, da mesma forma que a camada granulosa.

O folículo cresce de 200 para 2000 micra de diâmetro, graças ao acúmulo de fluido no antro e à proliferação das células anexas, principalmente as células granulosas. Green & Zuckerman (1951) observaram que o oócito já não mais cresce nesse estágio, tendo atingido um



volume de 30 a 40 vezes superior àquele apresentado na fase de folículo primordial. O citoplasma sofre o maior aumento, verificando-se a presença de grânulos de reservas nutritivas. O núcleo somente aumenta três vezes o seu volume inicial.

O folículo secundário se integra ao sistema neurendócrino pela secreção de hormônios esteróides sexuais, principalmente o E_1 (E_1 = estrona; E_2 = 17β -estadiol; E_3 = estriol) e andrógenos, em particular a androstenediona e a testosterona.

Poucas são as unidades sinciciais que chegam à fase de folículo secundário. A perda de oócitos é constante, não havendo praticamente informações disponíveis sobre os fatores que controlam a sobrevivência ou a recuperação de folículos durante o seu crescimento. Mesmo a gravidez pouco perturba o desenvolvimento folicular inicial (Gelás, 1972). A influência das gonadotrofinas é bastante pronunciada, ao contrário do que sucede com a primeira fase de desenvolvimento.

4. MATURAÇÃO FOLICULAR: TERCEIRO ESTÁDIO DE CRESCIMENTO

A medida que a unidade folicular amadurece, ela caminha para a superfície do ovário. Essa movimentação parece facilitada pelo CONE TECAL, estrutura formada pelas células homônimas, o qual funciona como se fosse uma cunha com a ponta voltada para a superfície.

O terceiro estágio de crescimento, também chamado pré-ovulatório, se caracteriza pelo aumento rápido do volume folicular causado pelo acúmulo acentuado de fluido antral. No folículo pré-ovulatório, que faz saliência na superfície ovariana, o oócito é excêntrico e rodeado por um grupo de células granulosas, o ACÚMULO OOCITÁRIO. Possivelmente, sob influência das gonadotrofinas, o citoplasma do acúmulo incha e o cimento intercelular sofre graus variáveis de despolimerização. Esse processo continua até que o acúmulo fica livre no antro ou apenas te-

nuamente ligado à camada granulosa. Essa separação não acontece em folículos que não irão à rotura.

O crescimento pré-ovulatório ocorre 10 a 12 horas antes da postura ovular, e os estudos realizados com a indução da ovulação mostraram que ela acontece em média 36 horas após a administração de gonadotrofinas em doses adequadas para o fenômeno.

O primeiro indício da postura é o aparecimento da MANCHA TRANSPARENTE ou ESTIGMA, que se forma na porção apical da saliência folicular. O ponto onde se forma o estigma se torna avascular e o epitélio germitivo desliza de modo a expor a membrana limitante do folículo. Sofrendo progressivo estiramento, o estigma num dado momento se rompe, deixando escoar o conteúdo antral.

O tempo necessário para a postura ovular é de 11 segundos a 12 minutos, em média 1-3 minutos. A postura nem sempre é um fenômeno explosivo. Walton & Hammond (1928) já descreviam o escoamento lento e contínuo através do orifício de rotura.

Apesar dos aumentos da pressão intra-ovariana verificados por Coutinho e colaboradores (1974), no ovário correspondente, experiências com micropipetagem demonstraram que a pressão intrafolicular não se altera sensivelmente. No entanto, assim como as contrações uterinas são responsáveis pelo nascimento do feto e a pressão intra-amniótica pouco se altera na linha basal, o mesmo raciocínio poderia ser aplicado à postura ovular. Para Blandau, a melhor explicação ainda seriam alterações estruturais na parede folicular, induzidas por hormônios.

O fato é que na fase que precede a postura ocorrem rápidas modificações no perfil bioquímico das células foliculares e dos oócitos, associadamente aos fenômenos estruturais. As alterações bioquímicas compreendem o teor em prostaglandinas, em monofosfato de ciclo-adenosina e certas enzimas, uma delas parecida com a colagenase. Essas altera-

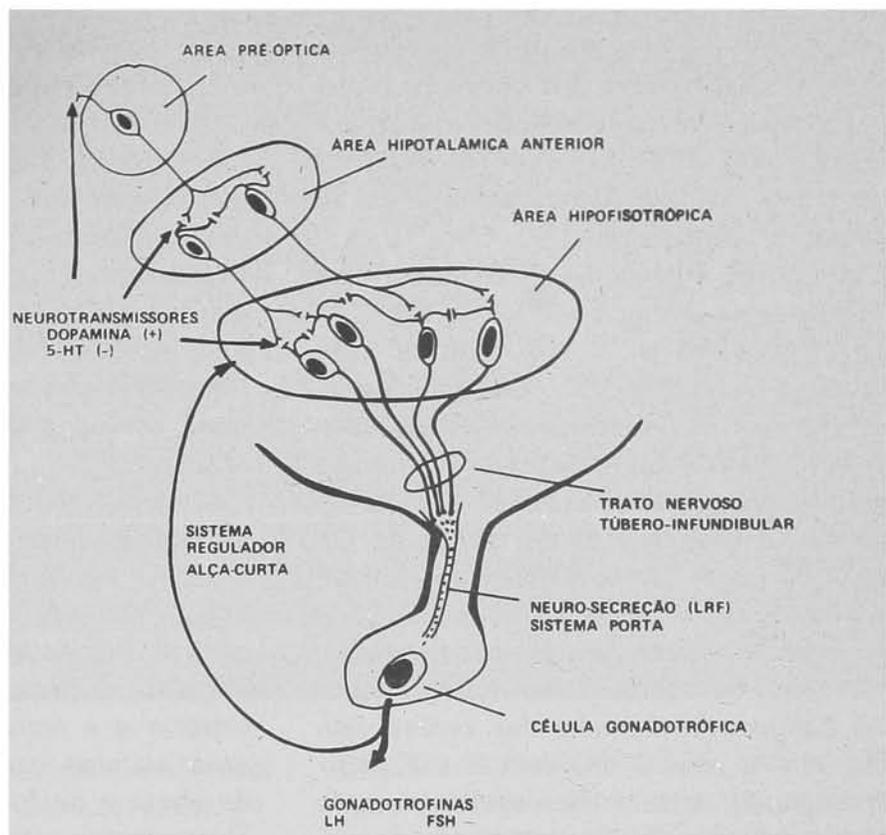
ções mantêm relações recíprocas, ajustando-se com grande precisão.

Tsafiriri e colaboradores (1972) realizaram culturas de folículos ovarianos para estudar a maturação oocitária e os fenômenos relacionados à postura. Os estudos mostraram que o LH, a prostaglandina PGE₂ ou altas doses de FSH foram capazes de determinar a postura ovular. Um dos resultados mais marcantes da adição desses compostos foi o aumento do monofosfato de ciclo-adenosina nos folículos. As prostaglandinas, especialmente a PGE₂, parecem exercer importante papel na ovulação em certos animais; coelhas tratadas com inibidores da síntese de prostaglandinas, como por exemplo a indometacina, antes do tratamento com LH, não tiveram postura ovular.

Concomitantemente aos fenômenos que precedem à postura ovular, observa-se a invasão da camada granulosa constituída nessa fase por 20 a 30 camadas, por capilares sangüíneos, e a cessação da atividade mitótica celular. Cerca de 24 horas antes da postura, a teca interna e as células granulosas sofrem processo inicial de luteinização, fenômeno aparentemente relacionado com a secreção de progesterona ou de compostos a ela relacionados.

Durante o terceiro estágio o oócito completa a primeira divisão meiótica. O primeiro corpúsculo polar é expulso quase sempre antes da postura, ficando no espaço perivitelino. Assim, os oócitos permanecem em meiose aproximadamente 30 anos antes do término do processo que leva à formação do primeiro corpúsculo polar. Acredita-se que os corpúsculos polares sejam uma arma poderosa de prevenção dos desvios patológicos do desenvolvimento embrionário, eliminando material genético indesejável em parte acumulado por influência do ambiente durante os longos anos de espera, antes da fertilização.

UNIDADE HIPOTÁLAMO- HIPOFISÁRIA



5. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA POSTURA OVULAR

Cerca de 25% das mulheres têm dor no baixo ventre na época da postura ovular. O sintoma nem sempre ocorre todos os meses. É atribuído à irritação peritoneal pelo líquido folicular ou pelo sangue que pode escoar da cavidade antral vazia.

Ainda há dúvidas quanto ao tempo necessário para o folículo atingir a postura. Blandau admite que o crescimento exige a metade do ciclo menstrual, pois novos folículos iniciam o seu desenvolvimento quando o corpo lúteo começa a sua regressão funcional. Para Rothchild esse período seria igual à duração do ciclo menstrual, os folículos já iniciando a maturação imediatamente após a postura ovular.

Stieve (1952), em suas observações realizadas sobre jovens falecidas subitamente, e Gelás (1972), em sua tese sobre a população folicular em gestantes a termo, chegaram à conclusão de que os folículos podem coexistir nas suas diversas fases de desenvolvimento, em qualquer fase do ciclo menstrual ou gestató-

rio. Esse fato explicaria as ovulações paracíclicas, responsáveis pela falha do método do ritmo, como também a superovulação e a superfetação.

A teoria de que a mulher teria a capacidade de ovular a qualquer momento, desde que sujeita a uma seqüência adequada de estímulos encontra inteiro apoio nas observações de Ibrügger (1951). Esse autor conseguiu determinar com grande exatidão a época do coito fecundante em 201 mulheres. Verificou que 36,3% das mulheres conceberam entre o 1.º e o 8.º dia do ciclo; 44,3% entre o 9.º e o 17.º dia; 19,3% entre o 18.º e o 28.º dia; e 10,4% durante a menstruação.

6. ATRESIA FOLICULAR

A grande maioria dos folículos sofre degeneração. Esse processo, conhecido como ATRESIA FOLICULAR, consiste na morte do óvulo e desintegração das células granulosas, enquanto que as células tecais sofrem aumento de volume e de número, muitas vezes o conjunto, podendo simular um corpo lúteo. Os foli-

culos menores simplesmente são reabsorvidos. Os maiores são convertidos em membranas hialinas onduladas denominadas MEMBRANAS DE SLAVIANSKI, que persistem por um longo tempo, mas finalmente desaparecem.

Conforme Rothchild, os folículos têm três tipos de evolução: OVULAÇÃO, CISTO FOLICULAR e ATRESIA, sendo que atresia é o destino dos cistos foliculares.

A atresia dos folículos menores, abaixo de 1 mm de diâmetro ocorre continuamente e parece independe do estágio do ciclo ou das alterações dos níveis de gonadotrofinas e esteróides. Essa atresia tem duas explicações: uma delas pode ser atribuída a um fenômeno de seleção, e a outra, de secreção hormonal. Conforme Gallucci (1945), uma das razões válidas para a atresia dos folículos a partir do segundo estágio de desenvolvimento seria auxiliar o folículo destinado à ovulação manter níveis esteróides capazes de continuar a integração neurendócrina. Os folículos atrésicos, ao invés de diversificar uma parte de sua energia para manter o óvulo, concentrariam toda a sua capacidade no sentido da secreção esteróide. Esse também poderia ser o significado dos cistos foliculares, que se distinguem dos folículos atrésicos císticos pela hiperplasia da teca interna, muitas vezes com mitoses evidentes (Clauzet, 1972).

A favor do determinismo desses fenômenos está a observação de que a atresia dos folículos maiores, entre 1 e 3 mm, atinge o máximo na fase pré-ovulatória. Autores antigos atribuíram grande importância ao tecido derivado das células tecais, denominando-o inclusive de GLÂNDULA INTERSTICIAL (Bouin & Ancel, 1909). Koering (1969) descreveu aumento desse tecido na fase pré-ovulatória tanto em ovários humanos como de primatas. Speroff & Vande Wiele (1971) referem que há evidências de que esse tecido possa ser responsável pela secreção de andrógenos em ovários normais ou anormais.

7. SISTEMA LÍMBICO E UNIDADE HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIA

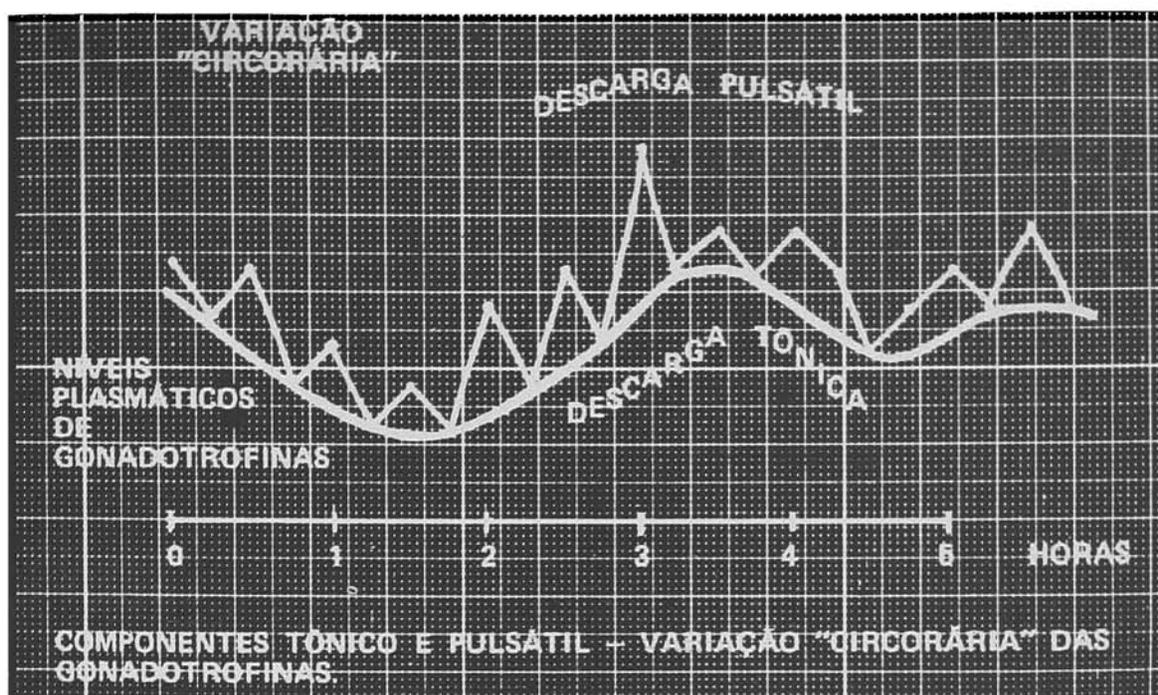
O hipotálamo controla a secreção das glândulas-alvo da adenohipófise, e por sua vez é influenciado pela secreção-alvo graças ao fenômeno denominado RETROAÇÃO ou RETROALIMENTAÇÃO. No entanto, o estado funcional do hipotálamo é inseparável do padrão de atividade do sistema nervoso, em particular do sistema límbico.

Conforme Paula e Silva (1972), o sistema límbico deve ser entendido como um SISTEMA ANALISADOR MULTISENSORIAL EM SÉRIE, que visa especificamente ao controle de padrões complexos de comportamento que servem à conservação da espécie e à conservação do indivíduo. É esse sistema que determina as atitudes de alerta e de focalização da atenção; os ajustamentos viscerais, metabólicos e endócrinos dirigidos no sentido da fuga, luta, procura de alimento e reprodução.

Quando o hipotálamo é a via final comum executora, os estímulos interoceptivos, exteroceptivos e viscerosceptivos analisados e integrados pelo sistema límbico, são traduzidos como modificações hormonais e neurovegetativas.

O efeito Whitten, isto é, a sincronização dos ciclos estrais em aproximadamente a metade de um lote de camundongas com olfato íntegro, colocadas em caixas recentemente esvaziadas de camundongos, é um exemplo da integração límbica. O estímulo olfatório chega ao sistema límbico onde é analisado e integrado; a resposta é feita pela liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (LRF), e mediada inicialmente pelo hipotálamo e depois pela hipófise.

Possivelmente, na mulher, onde o mecanismo menstrual é relativamente separado do meio ambiente, o sistema límbico e o hipotálamo mantêm um nível operacional altamente resistente a flutuações ambientais. Se esse raciocínio é válido para a maioria das mulheres normais, o mesmo não poderia ser aplicado em



condições de grande labilidade emocional ou de grande estresse. Nesses casos poderiam surgir diferentes quadros fisiopatológicos, em particular as disfunções menstruais de origem hipotalâmica.

Os mecanismos hipotalâmicos reguladores da função gonadotrófica da adenohipófise são localizados, de acordo com Flerkó (1966), em três áreas: 1) ÁREA HIPÓFISE-TRÓFICA cujos neurônios originam o TRATO NERVOSO TÚBERO-INFUNDIBULAR que termina na eminência mediana, onde liberam a neuro-secreção levada posteriormente à adenohipófise pelos vasos do sistema porta-hipofisário; 2) ÁREA HIPOTALÂMICA ANTERIOR, onde se localizam os principais neurônios responsáveis pela retroação esteróide; 3) ÁREA-PRÉ-ÓPTICA-SUPRAQUIASMÁTICA, onde se localizam os neurônios que determinam o impulso ovulatório.

Na sua arquitetura funcional, os neurônios hipotalâmicos estão reunidos numa rede tridimensional: cada neurônio está conectado com uma série de neurônios vizinhos. Qualquer estímulo inibitório ou estimulatório pode expandir-se para qualquer ponto, como também voltar para o local de origem sobre um número infinito de CIRCUITOS DE REVERBERAÇÃO. É a razão pela qual a denominação

CENTRO GONADOTRÓFICO não tem correspondência anatômica e se prefere o nome de ÁREA. O hipotálamo também apresenta uma função integradora e pode utilizar-se dos mesmos elementos para diferentes funções, isto é, esses elementos podem servir de elo para diferentes cadeias funcionais. Ao invés de função é preferível falar em MECANISMOS REGULADORES, que podem apresentar pontos-chave em regiões anatômicas bem definidas, mas que se entrelaçam e se conectam uns com os outros.

Labhsetwar (1971) propôs uma teoria segundo a qual haveria dois tipos de neurotransmissores especificamente ligados ao fenômeno ovulatório atuando nos mecanismos reguladores do hipotálamo. Um, de natureza estimuladora, α -adrenérgica, representado pelas catecolaminas, principalmente a dopamina. Outro, de natureza inibitória, representado pela serotonina (5-HT). Quando as relações entre ambos os mecanismos atingem determinado valor ocorre a ovulação. Nesse momento, o mecanismo ligado à dopamina tem predomínio sobre aquele ligado à 5-HT. Ao contrário, há inibição da ovulação quando a 5-HT predomina sobre a dopamina. O predomínio da 5-HT pode ser conseguido graças à administração de psicotrópicos

do tipo haloperidol ou clorpromazina que interferem com a transmissão dopaminérgica pelo bloqueio dos receptores pós-sinápticos. A diminuição da influência estimuladora também pode ser conseguida pelos bloqueadores α -adrenérgicos, como por exemplo, a fenoxibenzamina, que interfere com a transmissão dopamínica.

A ovulação pode ser efetuada pela predominância do mecanismo catecolamina, estimulando os α -receptores. Isso pode ser realizado pela administração de estrógenos a curto prazo e em dose suficiente. Mas, se o estrógeno for dado de modo contínuo, possivelmente o neurônio α -adrenérgico perde a sensibilidade. A leve propriedade estrogênica do clomifênio poderia estimular o neurônio α -adrenérgico, enquanto que a sua atividade anti-estrogênica poderia deprimir o mecanismo 5-HT, permitindo a dominância do primeiro mecanismo. A levodopa tem ação estimuladora direta.

Conforme Schally e colaboradores (1972) existem fortes evidências de que haja somente um neurohormônio liberador de gonadotrofinas, tanto para o FSH como para o LH, e conhecido pela sigla LRF. A estrutura molecular do LRF, atualmente de origem porcina, corresponde a um decapeptídeo cuja fórmula é:

(pyro)GLU-HIS-TRP-SER-TYR-GLY-LEU-ARG-PRO-GLY-NH₂

As gonadotrofinas hipofisárias implicadas na ovulação humana e de primatas são duas: o FSH e o LH. A prolactina não parece exercer papel na regulação menstrual naquelas espécies. Tanto o FSH como o LH são produzidos por células basófilas da adenohipófise, em cortes corados pela eosina-metileno. Nakane (1970), cujo trabalho foi mais tarde corroborado por outros autores, utilizando método imunológico, concluiu que as mesmas células são responsáveis pela secreção de ambas as gonadotrofinas. As células gonadotróficas geralmente colonizam toda a adenohipófise, em ácinos onde predominam outros tipos celulares, às vezes existindo grupamentos de células nas proxi-

midades do lobo intermédio.

Houve muita polêmica se os hormônios gonadotróficos deveriam ser chamados gonadotrofinas ou gonadotropinas. Embora ambas as denominações possam ser utilizadas, Borth & Kim (1970) após exaustiva argumentação justificaram a denominação correta: gonadoTROFINAS.

Como todos os hormônios protéicos, tanto o LRF como as gonadotrofinas exercem o seu efeito nas células-alvo sem penetrar no citoplasma, mas simplesmente ativando enzimas ligadas à membrana celular.

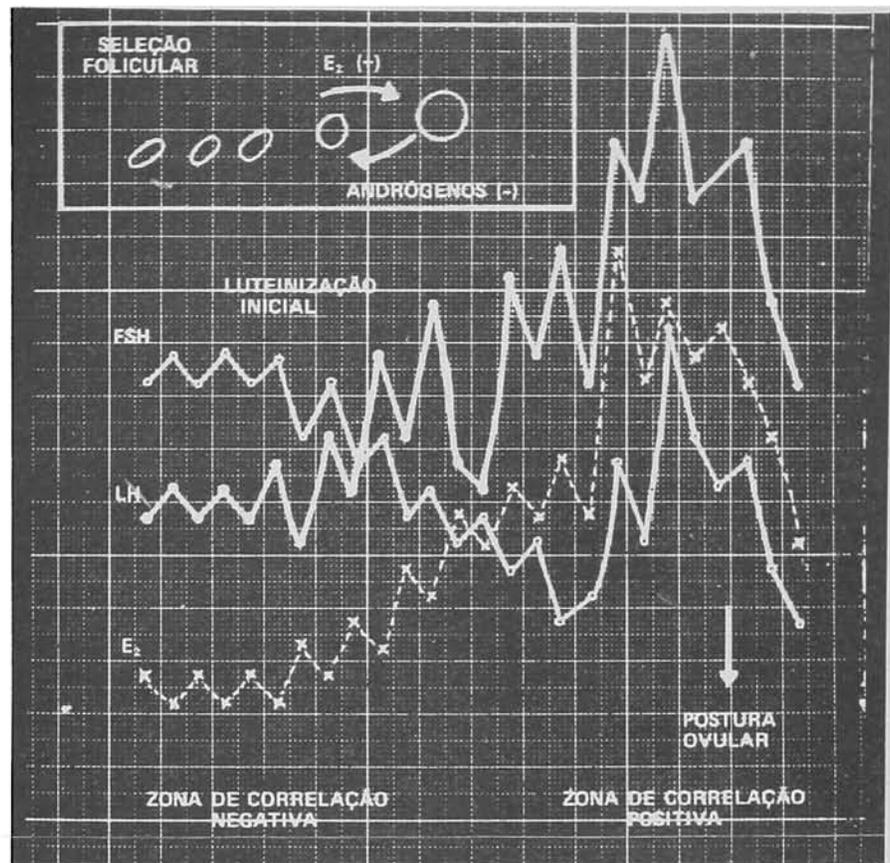
A atividade do FSH está intimamente ligada à proliferação celular no sentido de aumentar o número de folículos em suas fases iniciais de desenvolvimento. O LH exerce efeito sobre os folículos a partir do segundo estágio de desenvolvimento. No entanto, entre ambas as gonadotrofinas ocorre um ação sinérgica, pois associadas determinam desenvolvimento superior em todas as etapas do crescimento folicular.

Yen e colaboradores (1972) demonstraram que as gonadotrofinas têm uma variação "circorária", ou seja, a secreção hipofisária não é uniforme no decorrer do intervalo de uma hora. Se a dosagem plasmática for efetuada a cada 15 min serão verificadas oscilações às vezes importantes no débito secretor de cada um dos hormônios. Essas oscilações são mais acentuadas para o LH que para o FSH no caso de ciclos normais.

Esses autores sugeriram que os níveis de gonadotrofinas circulantes são mantidos por dois componentes secretores: 1) DESCARGA CONTÍNUA ou TÔNICA, controlada até certos limites por retroação negativa; 2) DESCARGA PULSÁTIL, superimposta à primeira. Eles atribuíram o último componente a sinais neuronais mediados por mecanismos α -adrenérgicos.

Na ausência de função gonádica, a unidade neurendócrina secreta grandes quantidades de LH e FSH. A resposta do FSH é desproporcionalmente mais eleva-

MODELO ESTOCÁSTICO DE OVULAÇÃO



da do que a do LH, e isso é explicado pela ação retroativa muito mais acentuada do E₂ sobre o FSH do que sobre o LH. Esse esteróide ainda tem uma ação moduladora sobre a magnitude da descarga pulsátil, no sentido de diminuir a amplitude das pulsações; esse fenômeno também é mais evidente sobre o FSH do que sobre o LH.

A administração de esteróides determina aparentemente uma série de efeitos contraditórios no débito de gonadotrofinas. Assim, o E₂ a longo prazo efetua a queda dos níveis séricos de LH e FSH, mas existe um limite mínimo, aquém do qual não há posterior queda, ainda que a dose de E₂ seja muito aumentada. No início da fase folicular, o E₂ se correlaciona negativamente, ou seja, a retroação negativa rege as suas relações com o FSH e o LH. Na fase folicular tardia, o E₂ se correlaciona positivamente com o LH, ou seja, quando o E₂ aumenta, há aumento de LH. A administração de progesterona, em qualquer das duas fases determina elevação de ambas as gonadotrofinas: portanto, a correlação é positiva.

A teoria de que um só LRF controle ambas as gonadotrofinas (Schally e colaboradores) encontra apoio nas observações de Ross e colaboradores (1970), que verificaram a coincidência do pico de LH e de outro de FSH no período pré-ovulatório; e em Bogdanove (1964) que postulou as alterações da sensibilidade hipofisária ao LRF, na dependência do nível de esteróides circulantes.

Assim, atualmente se admite que a célula gonadotrófica estimulada pelo LRF em ambiente sem E₂ produz preferencialmente o FSH. À medida que as concentrações de E₂ ambiente se elevam, a secreção vai sendo realizada preferencialmente no sentido do LH. A progesterona tem um efeito sensibilizador: aumenta a capacidade secretora da célula hipofisária em resposta ao LRF. No meio do ciclo há aumento da liberação de LRF. Esse aumento possivelmente é desencadeado pela ativação máxima da área pré-óptica, que reforçaria a atuação do mecanismo tônico, situado na área hipotalâmica anterior e na área hipófise-trófica.

8. MODELOS DE OVULAÇÃO: MODELO DETERMINÍSTICO E MODELO ESTOCÁSTICO

Entre outros problemas, o sistema neuroendócrino reprodutor deve resolver dois que são de importância fundamental: levar somente um folículo à postura e estabelecer a troca de informações que possibilitem a execução dessa postura. Aparentemente, esses problemas foram resolvidos com grande sucesso, pois a lei de Hellin reza que gêmeos ocorrem uma vez cada 89 nascimentos, triplos em 89² e quadriplos em 89³. Embora essa lei seja apenas uma aproximação matemática, em linhas gerais ela é válida, e mostra que o sistema neuroendócrino conseguiu a sua finalidade, deixando ao puro acaso a probabilidade de erro.

Conforme Bogumil e colaboradores (1972), há dois modelos que podem explicar a ovulação: o MODELO DETERMINÍSTICO e o MODELO ESTOCÁSTICO. Considerando que vários clonus oocitários localizados em ambos os ovários iniciam o seu desenvolvimento, é pouco provável que o modelo determinístico consiga realizar com a perfeição desejada uma ovulação por ciclo, apesar de ser freqüentemente evocado para explicar o fenômeno ovulatório. Esse modelo é regido pela doutrina segundo a qual o folículo que vai à postura é determinado por fatores hereditários e ambientais. Os folículos crescem em resposta ao FSH e secretam E_2 em resposta ao LH. Um folículo, favorecido pela localização ou pela ocasião, sobrepuja outros folículos no seu desenvolvimento, auxiliado por concentrações ideais de E_2 . Os níveis plasmáticos de E_2 aumentam rápida e suficientemente para determinar o pico de LH. Segue-se a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo. Só a interferência medicamentosa consegue fazer o sistema seguir o modelo determinístico, como por exemplo, a administração de gonadotrofinas e de clofifênio. Nessas ocasiões surge a geme-

lidade, evidenciando a quebra do modelo normal que o sistema exhibe durante o menacme.

Para efetuar a ovulação nos moldes habituais, o sistema serve-se de mecanismos mais sofisticados e eficazes, que levam em consideração uma série de variáveis. Na verdade, o folículo que vai à postura surge de maneira tão imprevisível como o átomo que se desintegra no interior de uma dada massa de um elemento radioativo num dado instante. Por isso se fala em estocástico ou resultado sujeito à lei das probabilidades.

O modelo estocástico implica na existência de troca de informações de modo contínuo entre a unidade hipotálamo-hipofisária e os ovários. Realmente, essa troca existe graças à variação "circorária" dos níveis plasmáticos de gonadotrofinas e de esteróides. O processo de controle é instantâneo de modo a facilitar a regulação acurada do débito de gonadotrofinas e do crescimento folicular em função dos níveis de E_2 .

As etapas descritas a seguir fornecem uma idéia da complexidade daquele controle. Apenas uma idéia, pois muitas variáveis foram omitidas a fim de simplificar a exposição.

1 Numa primeira fase, o sistema se utiliza do controle retroativo negativo, isto é, oscilações de E_2 determinam oscilações correspondentes nas gonadotrofinas, mas no sentido oposto. Nas fases lútea tardia e folicular precoce, os níveis de E_2 são baixos e se originam de folículos em início de desenvolvimento; eles provocam a atividade das áreas de liberação tônica do LRF. O FSH predomina e seus altos níveis estimulam o desenvolvimento ulterior dos folículos. A atividade oscilatória folicular em termos de E_2 em resposta à atividade também oscilatória ou pulsátil do hipotálamo produz picos mais elevados, mas fugazes de LH, que de progesterona resultantes dessa luteinização atuam no hipotálamo, reforçando a ação do E_2 no sentido de provocar aqueles pi-

cos de LH. Esse reforço poderia ocorrer não só no hipotálamo como na própria hipófise. Nessas condições, o LH já faz uma seleção na fase folicular precoce, diminuindo o número de folículos que alcançaram desenvolvimento exagerado, mas extemporâneo, quebrando oportunamente a distribuição de folículos excessivos disponíveis para a ovulação.

2. Na segunda fase, o sistema atinge o limite da retroação negativa e entra na faixa da retroação positiva. Os níveis crescentes de E_2 secretados pela onda folicular já selecionada suprimem os níveis tônicos de gonadotrofinas, em particular do FSH. Essa supressão vai até um determinado nível onde já não há diminuição posterior das gonadotrofinas, e coincide com o aumento da sensibilidade folicular ao LH e de sua capacidade de secretar E_2 . Nesse momento, as pulsações de E_2 possivelmente ativam a área pré-óptica, e se observa que picos de LH se correlacionam positivamente com os picos de E_2 .

3. Numa terceira fase ocorrem oscilações cada vez maiores de E_2 e de LH. Folículos não preparados respondem com luteinização, e essa luteinização pode reduzir a secreção de E_2 . Se não houver folículo maduro para responder com aumento compensador de estrógenos de modo a manter o estímulo para o pico, ou então não houver tecido glandular intersticial capaz de manter o E_2 enquanto um folículo atinge o desenvolvimento adequado, não ocorre o zênite de LH, e a postura não sucede.

4. Mecanismos intra-ovarianos complementam a ação do LH e do FSH favorecendo a dominância de um folículo no sentido de atingir o desenvolvimento adequado. Esses mecanismos incluem o próprio E_2 que ativa o processo e a inibição local de outros folículos pela secreção de andrógenos locais.

Em resumo, a onda folicular sofre pelo menos três seleções no seu desenvolvimento. A primeira logo no início e a segunda pouco antes do período pré-ovula-

tório; ambas se realizam pela luteinização e atresia folicular. A última seleção provavelmente ocorre na fase folicular tardia e se deve aos andrógenos, e que também se traduz pela atresia folicular.

9. IMPORTÂNCIA DO PICO DE FSH E LH

Segundo Mahesh & Goldman (1972), o conceito clássico postula que o pico de LH tem importância primária na rotura folicular, ao passo que o FSH apenas age no crescimento folicular e apresenta um sinergismo com o LH no que respeita a secreção esteróide. A ocorrência do pico de FSH simultâneo com o LH veio alterar substancialmente esse conceito. Em roedores foi demonstrado que as gonadotrofinas requeridas para a ovulação eram liberadas na tarde do processo de proestro, pois o LH e o FSH hipofisários sofriam acentuada redução nessa fase do dia. Ao passo que, no dia do estro não havia alterações do conteúdo de gonadotrofinas hipofisárias. Portanto, no proestro há liberação simultânea tanto de LH como de FSH.

Aqueles autores demonstraram que em roedores hipofisectomizados, o FSH isoladamente era capaz de determinar a ovulação nas quantidades dosadas no dia do proestro. O mesmo fizeram em relação ao LH. No entanto, considerando que o processo ovulatório compreende a rotura folicular, a descarga do óvulo e a produção de corpo lúteo secretor de progesterona, eles verificaram que na ovulação induzida somente pelo FSH havia corpos lúteos menores e endométrio não trabalhado pela progesterona. A injeção do LH era capaz de corrigir essa situação anormal.

A importância do FSH no período pré-ovulatório foi demonstrada por Ross e colaboradores em pacientes com insuficiência lútea, nas quais o único desvio observado foi um pico quase ausente ou simplesmente deslocado de FSH. A conclusão é de que um corpo lúteo normal

só pode ser obtido por picos simultâneos de ambas as gonadotrofinas no período pré-ovulatório.

10. FORMAÇÃO E OCASO DO CORPO LÚTEO

Na fase folicular tardia, os picos temporâneos de LH determinam luteinização inicial e atresia folicular. Somente quando o pico do LH coincide com o pico do FSH no meio do ciclo é que se forma um bom corpo lúteo. A luteinização imperfeita também é possível aspirando o óvulo de folículos na fase final de crescimento, mas nesse caso o corpo lúteo é de curta duração (Nalbandov, 1970). Uma idéia das conexões entre o oócito e as células granulosas é fornecida pela microscopia eletrônica, que mostra vilosidades do primeiro penetrando o citoplasma da célula granulosa.

Cerca de 24 horas antes da postura ovular surgem os primeiros sinais de luteinização folicular que se processa na teca interna e na camada granulosa. Porém, o corpo lúteo propriamente dito somente se forma após a ovulação. Nesse sentido, considerando as experiências de Nalbandov comprovando o efeito inibitório sobre o processo de luteinização, a formação do corpo lúteo com oócito retido é atribuída a uma anormalidade funcional do mesmo, ou a quantidades maciças de LH que sobrepujam a influência inibitória do oócito.

O aspecto histológico mostra dois estádios evolutivos do corpo lúteo (Meyer, 1911): ESTÁDIO DE CRESCIMENTO e ESTÁDIO DE REGRESSÃO. No primeiro nota-se intensa proliferação celular e vascularização crescentes. O estigma encontra-se ocluído por plasma coagulado, originado da hemorragia intrafolicular após a expulsão ovular. Tanto a vascularização como a proliferação sucedem em ambas as camadas foliculares, concomitantemente à sua luteinização. As células proliferam, aumentam de volume e vacuolizam acumulando pigmento amarelado de luteína.

O interior da câmara ovular, agora vazia, é ocupado em parte pelo desenvolvimento da parede folicular e em parte por tecido conjuntivo que prolifera ex-vácuo. Às vezes, a hemorragia intrafolicular é intensa; nesse caso o corpo lúteo se torna cístico e a coloração do líquido em seu interior varia conforme o intervalo de tempo após o qual é observado.

O primeiro estágio se estende em média por 10 dias e o corpo lúteo atinge 1 a 2 cm de diâmetro. Se não houver gravidez, ele passa para o segundo estágio que se caracteriza pela diminuição do volume celular e da vascularização. Nessa fase, a excreção hormonal cai acentuadamente e o corpo lúteo evolui para a condição denominada CORPO ALBICANTE e, posteriormente, CORPO FIBROSO.

Nem todos os animais formam corpo lúteo após a ovulação. Quando a fêmea ovula espontaneamente, sem estímulo exteroceptivo como o coito, e o corpo lúteo também entra espontaneamente em atividade, o período que se segue é chamado DIESTRO. Quando o corpo lúteo somente se ativa após o coito ou estímulo correspondente, denomina-se PSEUDO-PRENHEZ o período seguinte caso não tenha havido fecundação; e PRENHEZ em caso afirmativo.

Quando o corpo lúteo se forma mas é inativo, o período é denominado METESTRO. Particularmente essa possibilidade é bastante freqüente na mulher onde é chamada de FASE LÚTEA CURTA ou INSUFICIÊNCIA LÚTEA.

A fase lútea do ciclo é marcada por um aumento nos níveis plasmáticos de progesterona, 17 α -hidroxiprogesterona, E₁ e E₂, como também de andrógenos.

Estudos realizados por Vande Wiele e colaboradores (1970) em mulheres hipofisectomizadas mostraram que a ovulação induzida pela gonadotrofina coriônica humana era seguida da formação de corpo lúteo adequado. Mas, para haver indução pelo LH, eram necessárias pequenas doses de reforço na fase lútea, a fim de manter a normalidade do corpo lúteo. Es-

se fato, como ficou estabelecido mais tarde, se deve às diferenças bioquímicas e metabólicas entre ambos os hormônios.

Utilizando o LH em doses fisiológicas, não foi possível prolongar a vida do corpo lúteo além de 11 dias. Hanson e colaboradores (1971) mostraram que esse prolongamento era possível quando as doses de LH excediam quantidades fisiológicas ou se empregava a gonadotrofina coriônica. A esse respeito, uma das descobertas mais intrigantes foi a detecção de gonadotrofina coriônica ou substância LH-símile nos primeiros 6 dias após a fertilização, antes da implantação, por Saxena e colaboradores (1974). Esse fato foi interpretado como traduzindo a atividade do blastocisto no sentido de secretar o seu hormônio ou de sinalizar a pituitária a maior necessidade de LH antes da implantação para garantir a função normal do corpo lúteo.

O mecanismo de degeneração do corpo lúteo normal ainda não é conhecido. Pode ser uma característica celular do tecido lúteo, ou então devida ao incremento progressivo de fatores luteolíticos no final da fase lútea. No ser humano e em primatas a prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ não parece ter o papel luteolítico descrito em outros animais.

Conforme Wallach e colaboradores (1973), o corpo lúteo do ciclo prévio parece fornecer suficiente atividade local residual para designar qual ovário dará o folículo para a ovulação no ciclo seguinte. Segundo os autores, na macaca *Rhesus* o lado da ovulação está relacionado ao comprimento do ciclo. Quando a fase pré-ovulatória se aproxima de 14 dias, a ovulação tende a ocorrer no lado oposto. Quando a fase pré-ovulatória é longa, a ovulação pode ocorrer tanto de um, como do outro lado. ●

BIBLIOGRAFIA

1. BAKER, T. G. — Proc. Royal Soc. Med. 158:417, 1963.
2. BIGGERS, J. D. & SCHUETZ, A. W. — Oogenesis, Baltimore, Univ. Park Press, 1972.
3. BLANDAU, R. J. — In Progress in Gynecology, Meigs & Sturgis, New York, Grune & Stratton, vol. V, 1970.
4. BOCK, E. — Acta anat. 14:108, 1952.
5. BOGDANOVA, E. M. — Vitams. Horms. 22:205, 1964.
6. BOGUMIL, R. J. et al — J. Clin. Endocrin. Metab. 35:144, 1972.
7. BORTH, B. & KIM, M. H. — C. M. A. Journal 102: 1173, 1970.
8. BOUIN, P. & ANCEL, P. — Compt. rend. Soc. Biol. 67:465, 1909.
9. BULLOUGH, W. S. — Cancer Res. 25:1683, 1965.
10. CLAUZET, R. M. B. — Contribuição para o estudo das estruturas císticas dos ovários de pacientes portadoras da síndrome de Stein-Leventhal, Tese Doutorado, F. M. U. S. P., 1972.
11. COUTINHO, E. M. et al — Int. J. Fert. 19:89, 1974.
12. EDWARDS, R. G. — Bol. Med. IPPF, 7 (4):1, 1973.
13. FLERKO, B. — In Neuendocrinology, Martini & Ganong, New York, Academic Press, vol. I, 1966.
14. GALLUCCI, J. — Contribuição para o estudo de um novo aspecto da patologia da teca interna do ovário. Tese Livre Docência, F. M. U. S. P., 1945.
15. GELÁS, G. M. A. — Estudo da população folicular dos ovários de gestantes a termo, Tese Doutorado, F. M. U. S. P., 1972.
16. GREEN, S. H. & ZUCKERMAN, S. — J. Anat. 85:373, 1952.
17. HANSON, R. W. et al — J. Clin. Endocr. Metab. 32:211, 1971.
18. IBRÜGGER, A. — Z. Gynäk. 73:42, 1951.
19. KOERING, M. J. — Amer. J. Anat. 126:73, 1969.
20. LABHSETWAR, A. P. — Acta endocrinol. 68:334, 1971.
21. LIPSCHUTZ, A. — J. Exp. Biol. 5:283, 1928.
22. MAHESH, V. B. & GOLDMAN, B. D. — Proc. 111d Int. Congr. Horm. Ster. James & Martini, Amsterdam, Excerpta Medica, 1971.
23. MEYER, R. — Arch. Gynäk. 93:345, 1911.
24. NAKANE, P. K. — Histochem. 18:9, 1970.
25. NALBANDOV, A. V. — Biol. Reprod. 2:7, 1970.
26. PAULA E SILVA, P. de — In Ginecologia Endócrina 1972, Halbe, S. Paulo, Berlimed, 1972.
27. ROSS, G. T. et al — Rec. Progr. Horm. Res. 26:1, 1970.
28. ROTHCHILD, I. — Amer. J. Obstet. Gynec. 98:719, 1967.
29. SAXENA, B. B. et al — Science, 184:793, 1974.
30. SCHALLY, A. V. et al. — Amer. J. Obstet. Gynec. 114:423, 1972.
31. SCHWARTZ, N. B. & McCORMACK, C. E. — In Annual Rev. Physiol. 34: 425, 1972.
32. SIMKINS, C. S. — Amer. J. Obstet. Gynec. 51:465, 1932.
33. SINGH, R. P. & CARR, D. H. — Anat. Rec. 155:363, 1966.
34. SPEROFF, L. & VAN-DE WIELE, R. L. — Amer. J. Obstet. Gynec. 109:234, 1971.