Nome do aluno:

Nome do tutor:

Curso : Fundamentos básicos e clínicos do processo ovulatório
Capítulo 3 - Uso de análogos de GnRH: agonistas e antagonistas
Função Luteal
Complicações do processo de estimulação ovariana
Conduta nas pacientes com respostas ovariana pobre

1- Os análogos agonistas do GnRH são obtidos a partir de modificações realizadas na molécula básica do GnRH. Quais seriam as duas principais modificações e como elas atuariam para propiciar uma melhor ação da droga?

2- A mais importante aplicação clínica dos análogos agonistas do GnRH são derivadas de sua capacidade de causar uma "hipofisectomia medicamentosa" e subseqüente, inibição da esteroidogênese ovariana. Entre as indicações ginecológicas para seu uso estariam:
a.puberdade precoce,
b. endometriose e
c. miomatose uterina.
Discuta sobre esquemas terapêuticos, indicações, efeitos colaterais e terapias adjuvantes em
cada uma destas patologias.

3- Em ciclos de estimulação ovariana para aplicação das técnicas de reprodução assistida, o uso dos agonistas do GnRH tem como principal objetivo evitar o pico prematuro de LH. Meta-análises de estudos randomizados têm mostrado que o uso dos agonistas não somente reduziu as taxas de cancelamento, mas também aumentou o número de oócitos coletados e, com isso, aumento nas taxas de gestação. Entretanto, várias controversias permanecem no que se refere ao emprego dos agonistas em reprodução assistida. Os problemas poderiam ser divididos em quatro categorias.
   a. Qual é a melhor via de administração ?
   b. Qual agonista deveria ser utilizado?
   c. Qual é a dose ideal?

   Justifique suas respostas com citação de trabalhos referentes ao tema.

4- Quais seriam as diferenças básicas de ação dos agonistas e dos antagonistas do GnRH?

5- A terceira geração de antagonistas teve modificações na estrutura da seqüência de aminoácidos do GnRH para diminuir os efeitos colaterais, principalmente as reações alérgicas. Quais foram estas modificações?

6- O objetivo do uso dos antagonistas do GnRH na estimulação da ovulação é evitar uma elevação prematura do LH. Desde que os antagonistas causam um bloqueio imediato dos receptores de GnRH, sua administração pode ser limitada aos dias em que ocorre um elevação do estradiol. Por este motivo, existe um protocolo de uma única dose de antagonista. Descreva este protocolo.

7- Um protocolo de múltiplas doses de antagonistas associados a gonadotrofinas também tem sido proposto. Descreva as variações destes protocolos, no que se refere ao início e a dose a ser utilizada.

8- Apesar de apresentar uma boa tolerância e baixos efeitos colaterais, questionamentos sobre efeitos adversos dos antagonistas nas taxas implantação embrionária em comparação com os agonistas tem sido levantadas. Ao mesmo tempo são descritos possíveis efeitos adversos dos antagonistas na foliculogênese ou mesmo ao nível endometrial. Faça uma discussão sobre esses pontos, justifique com citações.

9. Descreva as vantagens e desvantagens do uso dos agonistas e antagonistas.

10- Para um bom entendimento dos protocolos de suporte da fase lútea, é necessário uma compreensão do que ocorre num ciclo natural. Descreva as alterações foliculares que ocorrem na formação e manutenção de um corpo lúteo em um ciclo natural.

11- Em ciclos de estimulação ovariana para reprodução assistida, a fase lútea é diferente de um ciclo natural. Comente sobre estas diferenças.

12- A progesterona é o elemento principal na preparação endometrial e suporte da gestação. Possíveis vias de administração incluem a via intramuscular, oral e vaginal. Comente sobre a farmacodinâmica, vantagens e desvantagens, bem como posologia destas vias.

13- A utilização do estradiol é realizada como complementação à progesterona no suporte da fase lútea por alguns grupos. Faça uma discussão sobre a razão da sua utilização.

14- Desde que o corpo lúteo não produz apenas progesterona e estradiol, a utilização da gonadotrofina coriônica humana também é preconizada na manutenção da segunda fase. Quais são os prós e contras de sua utilização e esquemas propostos?

15- Em pacientes sem função ovariana é necessário o preparo endometrial antes da transferência embrionária, após atransferência embrionária e, em caso de gestação, até que a placenta assuma a produção hormonal. Como realizamos e monitoramos este processo?

16 - A sindrome da hiperestimulação ovariana é uma complicação do processo de estimulação ovariana e para uma maior facilidade em uniformizar a prevenção e o tratamento ela foi classificada em leve , moderada e severa. Descreva esta classificação.

17 - A fisiopatologia da síndrome de hiperestimulação ovariana permanece ainda obscura em muito de seus pontos. Descreva as teorias conhecidas que tentam elucidar este enigma.

18 - Quais seriam os fatores de risco associados a síndrome da hiperestimulação ovariana?

19 - Com o objetivo de prevenir a instalação da síndrome da hiperestimulação ovariana, algumas condutas são preconizadas como, por exemplo, a administração de albumina, a realização do "coasting" e a criopreservação de todos embriões. Faça uma análise critica destas medidas.

20 - Uma vez instalada a síndrome da hiperestimulação ovariana, quais as medidas clínicas a serem tomadas?

21 – Qual é sua definição de paciente com pobre resposta ovariana.

22 - Descreva o Teste de Navot.

23 - Entre os vários teste funcionais de reserva ovariana, pode-se usar o teste com análogo de GnRH. Sobre as possíveis respostas ao teste, podemos afirmar que:
a) Pacientes com padrão B de resposta são as que apresentam as mais baixas taxas de gravidez.
b) O padrão D de resposta é o encontrada mais freqüentemente.
c) Pacientes com padrão A de resposta são as que apresentam as maiores taxas de gravidez.
d) O padrão de C de reposta está associado a risco de hiperestímulo ovariano.

24 - Um dos grandes desafios da reprodução assistida é o manuseio das pacientes denominadas "pobre respondedoras". Dentre as abordagens propostas está a utilização dos agonistas do GnRH em esquemas alternativos como o "flare-up", a utilização de microdose de agonista ou a parada precoce do mesmo. Descreva estas variantes do uso dos agonistas do GnRH.

25 - Outras alternativas para a estimulação ovariana nas "pobre respondedoras" estariam na associação de bloqueio prévio com anticoncepcional oral, utilização de antagonistas do GnRH, associação com o hormônio do crescimento. Quais seriam as justificativas para estes protocolos?

26 - Uma das principais complicações das técnicas de reprodução assistida é a gestação múltipla, com repercussões tanto para a mãe como para o feto. Quais as complicações gestacionais e neonatais e com que freqüência ocorrem nas gestações multifetais?

27 - Quais as medidas que devem ser tomadas para a prevenção das gestações múltiplas em um ciclo de estimulação ovariana para reprodução assistida não invasiva (aquela em que não há a captação de óvulo)?

28 - Há uma correlação entre o número de embriões transferidos e taxas de gestações e conseqüentemente na incidência de gestação múltipla. Qual é o número ideal de embriões a ser transferido e que parâmetros podemos usar pra nos orientar nesta decisão?

29 - A relação de causalidade entre a utilização das drogas para tratamento de infertilidade e o câncer ginecológico será biologicamente convincente se os dados mostrarem:
a) intervalo curto entre a exposição à(s) droga(s) e à doença.
b) efeito dose-resposta.
c) efeito duração da ação-resposta.
d) a,b e c.
e) b e c.

30 – Em qual(ais) dos seguintes mecanismos a terapêutica da infertilidade poderia influenciar o risco de câncer de mama.
a) pico mitótico nas mamas durante a fase lútea.
b) gonadotrofinas levam a níveis plamáticos mais elevados de E2 e P4.
c) citrato de clomifene, assim como tamoxifem, reduz o risco de câncer de mama.
d) um aumento no número de ovulações aumenta o risco para câncer de mama.
e)estrogênio estimula a proliferação das células da mama

31 - Uma mulher de 29 anos teve uma gestação trigemelar após tratamento com gonadotrofinas para corrigir anovulação devido a síndrome de ovário micropolicísticos. O hCG foi administrado no 8º dia de estimulação, quando o nível de estradiol plasmático era 1353pg/ml (três vezes mais que o nível plasmático encontrado no 6º dia que foi 434pg/ml).
Exame ultra-sonográfico:
Ovário direito: folículos medindo 19mm, 18mm, 11mm e 10mm além de 3 folículos medindo <10mm.
Ovário esquerdo: folículos medindo 16mm, 12mm, 10mm e 10mm além de 5 folículos medindo <10mm.

A. Qual(ais) o(s) fator(es) deste caso que aumentaram o risco de gravidez múltipla? Comentar.
a) aumento no nível de estradiol plasmático.
b) idade materna.
c) Síndrome de ovário micropolicístico.
d) número de folículos com maior diâmetro >16mm.
e) número total de folículos.

B. Como você procederia para evitar gestações múltiplas em caso semelhante ?

32 - Uma mulher de 27 anos tem anovulação que não responde ao tratamento com citrato de clomifene. Ela está preocupada com a maior possibilidade de gravidez múltipla (gêmeos, trigêmeos, quadrigêmeos, etc), resultado do tratamento com gonadotrofinas.
Qual(ais) da(s) seguinte(s) estratégia(s) é (são) eficaz(es) para minimizar o risco de gravidez múltipla?
a) diminuição da dose de hCG para indução da ovulação.
b) coito programado ao invés de inseminação intra-uterina.
c) cancelamento de ciclos com 2 ou mais folículos >16mm.
d) cancelamento de ciclos com 3 ou mais folículos >16mm.
e) início da estimulação com baixa dose de gonadotrofina.

Comentar a resposta.

33 - Para diminuir a incidência de gestação múltipla após FIV:
a) Redução embrionária seletiva pode ser uma opção.
b) O número de embriões transferidos deve ser limitado considerando-se a idade da mulher.
c) O número de embriões transferidos deve ser limitado, considerando-se a qualidade dos embriões.
d) Transferência de um único embrião pode ser uma opção.

Apresente sua opinião pessoal sobre esse problema.