



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXVII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2023

AVALIAÇÃO DA RESERVA OVARIANA COMO MARCADOR DE FERTILIDADE EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE SANTANA-BA.

Tyson Andrade Miranda¹; Caroline Santos Silva²; Marcia Carvalho Bessa³; José de Bessa Júnior⁴

1. Bolsista PROBIC/UEFS, Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: tamandrade13@gmail.com
2. Participante do Grupo de Pesquisa em Urologia - UROS, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: s.carolinne5@gmail.com
3. Orientadora, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: mcarvalhobessa@uefs.br
4. Coorientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: bessa@uefs.br

PALAVRAS-CHAVE: Reserva Ovariana, Fertilidade, Hormônio Antimülleriano.

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é uma condição genética globalmente disseminada, causada por mutações nos genes da hemoglobina S, resultando em células sanguíneas em forma de foice (GOMES et al., 2017). Esse formato peculiar das células sanguíneas é o cerne das manifestações fisiopatológicas da AF, causando obstrução de capilares, oclusão vascular, estase venosa e hipóxia em tecidos, com impacto progressivo nos órgãos (BRASIL, 2015). Isso leva a crises dolorosas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, comprometimento do crescimento e atraso na puberdade como principais consequências clínicas (VIANA JÚNIOR; et al., 2010).

Além dos impactos sistêmicos mencionados anteriormente, existe também uma possível associação entre a AF e a função reprodutiva feminina. Embora ainda haja lacunas no entendimento desses efeitos, e informações escassas sobre os desafios de fertilidade em mulheres com AF, alguns estudos indicam atrasos no início da menstruação e dificuldades durante a gravidez (GHAFURI et al., 2017). Além disso, a literatura destaca o impacto direto da AF na reserva ovariana, uma vez que pode aumentar o risco de menopausa precoce e falência ovariana prematura (JAMES, 2019).

A reserva ovariana, que se refere à quantidade e qualidade dos folículos ovarianos em uma idade determinada, é crucial para avaliar o potencial reprodutivo (TAL, R.; SEIFER, D. B., 2017). A produção de folículos ocorre antes do nascimento e diminui gradualmente após o nascimento, afetando a fertilidade, especialmente após os 30 anos. Além disso, na anemia falciforme (AF), episódios frequentes de oclusão vascular e hipóxia tecidual podem acelerar a insuficiência ovariana prematura (KOPEIKA et al., 2019). Portanto, a avaliação da reserva ovariana, por meio de análises hormonais (FSH, LH, estradiol e AMH) e contagem de folículos por ultrassonografia, é essencial para prever a fertilidade e o potencial reprodutivo (GARBA et al., 2021).

Dessa forma, dada a escassez de estudos que relacionam a AF com a infertilidade feminina, a avaliação da reserva ovariana como um indicador de fertilidade é de suma

importância para estabelecer essa conexão (KOPEIKA et al., 2019). Dada sua relevância clínica e a disponibilidade dos métodos de avaliação da reserva ovariana mencionados anteriormente, é imperativo que haja uma análise mais aprofundada dessa relação, levando em consideração sua importância para a saúde e a qualidade de vida das mulheres com AF.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo quantitativo exploratório que tem como objetivo avaliar a reserva ovariana como um indicador de fertilidade em mulheres com anemia falciforme. O estudo foi realizado em um centro especializado em anemia falciforme na cidade de Feira de Santana, Bahia, entre 2022 e 2023. Foram incluídas mulheres com mais de 18 anos cadastradas e acompanhadas no centro de referência, excluindo aquelas com histórico de tumores ovarianos, cirurgias ovarianas ou doenças ovarianas prévias. A coleta de dados foi realizada por membros treinados do grupo de pesquisa e consistiu em três etapas. Primeiro, uma entrevista estruturada com um questionário que coleta informações sociodemográficas e clínicas. Em seguida, exame físico que incluiu inspeção das mamas, avaliação da pilificação e medição de parâmetros antropométricos, como peso, altura e cálculo do IMC.

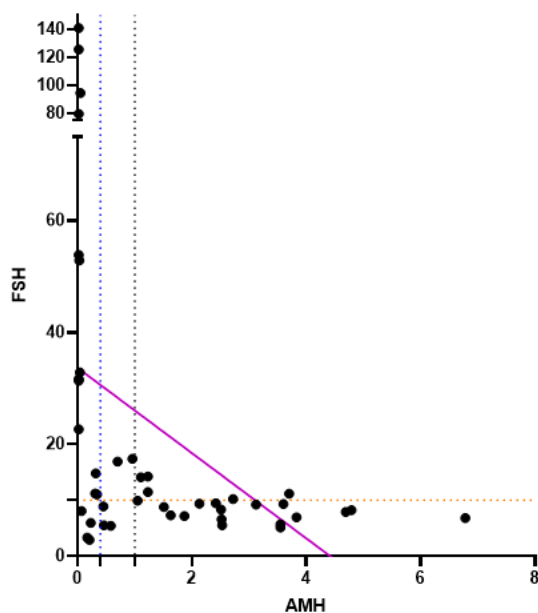
Na segunda etapa, foram realizados exames laboratoriais, incluindo dosagem hormonal, e solicitada a realização de ultrassonografia para avaliar a quantidade de folículos antrais como um indicador da reserva ovariana. Por fim, na terceira etapa, as participantes receberam os resultados dos exames e orientações sobre cuidados de saúde com base nesses resultados. As análises estatísticas incluíram medidas de tendência central e dispersão para variáveis quantitativas, como médias e desvio padrão, e valores absolutos e percentagens para variáveis qualitativas. Testes estatísticos, como o teste t de Student, teste de Mann-Whitney, teste de D'Agostino-Pearson, teste de Fisher e qui-quadrado, foram utilizados para comparar os dados. O software estatístico GraphPad Prism versão 9.0.3 foram utilizados para análise.

RESULTADOS

O estudo foi conduzido com uma amostra de 59 mulheres com DF de $34 \pm 10,1$ anos. 43 relataram atividade sexual regular. 29 mulheres dessa amostra tinham as formas mais grave da DF (HbSS e β talassemia) e 14 apresentavam as formas mais brandas (HbSC e HbCC). A comparação entre esses grupos mostrou que não houve diferença significativa nos valores referentes aos níveis séricos de Estradiol (E2), hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio Antimülleriano (HAM), com os valores p respectivamente de 0,86; 0,99; 0,48.

A mediana dos níveis séricos de HAM foi 1,0 ng/mL (0,1-2,5), com 0,83 ng/mL (0,2-2,4) no grupo SS e 1,37 ng/mL (0,1-3,3) o grupo SC ($p = 0,72$). A mediana dos níveis séricos de FSH foi de 9,39 mUI/mL (6,98-17,2), com 10 mUI/mL (7,2-17,3) no grupo SS e 9 mUI/mL (6,6-20,6) no grupo SC ($p = 0,69$). A comparação entre os valores FSH e HAM mostrou uma correlação negativa ($r = -0,40$) significativa ($p = 0,0065$), como se observa no Gráfico 1. Nove paciente fizeram a contagem de folículo antrais (CFA). O número mediano de folículos antrais totais foi de 12 (7,5-15,3). O volume mediano dos ovários foram: ovário direito $7,95 \text{ cm}^3$ (5,63 – $11,1 \text{ cm}^3$) e ovário esquerdo $6,1 \text{ cm}^3$ (4,18 – $7,68 \text{ cm}^3$). Apenas uma participante apresentou parâmetros ultrassonográficos sugestivos de reserva ovariana funcional muito baixa (CFA total = 3).

Gráfico 1. Correlação entre os níveis séricos de Hormônio Antimülleriano (HAM) e Hormônio folículo Estimulante (FSH) ($r = 0,4$; $p = 0,0065$)



DISCUSSÃO:

Neste estudo, foram observados níveis significativamente baixos de HAM, em média abaixo de 1,0 ng/mL, em mulheres adultas com DF (Doença Falciforme). Esses níveis são mais baixos do que os encontrados em mulheres saudáveis na mesma faixa etária. E como HAM, atualmente tem emergido como marcador de reserva ovariana, indica uma menor reserva nessa população, resultados que corroboram com achados de outros estudos anteriores (TEHRANI et al., 2014)

Apesar de variabilidade de fatores ambientais que interferem nos níveis séricos de HAM, como obesidade, tabagismo, contraceptivos hormonais e até mesmo terapias da DF como uso de hidroxiureia (SEIFER, 2017), estudos nos últimos anos trazem o HAM como marcador independente de reserva ovariana tendo boa correlação com a contagem de folículos antrais, sendo inclusive usado como preditor de sucesso na fertilização in-vitro (FIV) (KUROBE et al, 2012). Nosso estudo, não demonstrou diferença significativa nos níveis de HAM entre os grupos SS e SC ($p > 0,72$) achado diferente de DA GUARDA et al., 2020, que evidenciou níveis séricos menores no grupo homocigoto.

O FSH e LH são gonadotrofinas importantes na avaliação da função e reserva ovariana. Apesar de não existir um estudo direto que correlacione FSH aos níveis séricos de HAM, a tendência natural de aumento dessa gonadotrofina com a idade, devido a uma provável “resistência ao FSH” e queda do HAM com o envelhecimento, pode indicar uma correlação entre esses hormônios (CUI et al., 2016; IBRAHIM, et al 2017), uma possível explicação para nossos achados, que demonstram correlação negativa ($r = -0,4$) e significativa ($p = 0,0065$) dos mesmos.

A diferente de Pecker, et al. que se propuseram a avaliar a reserva ovariana funcional com base em HAM, FSH e CFA, demonstrando correlação positiva entre HAM e CFA (Spearman's $\rho = 0,49$, IC 95%: 0,40-0,94, $p = 0,03$), os parâmetros de imagem (CFA e volume ovariano) das nove submetidas a ultrassonografia (USG), apenas uma apresentou

parâmetros de imagem sugestivos de reserva ovariana funcional muito baixa (CFA total = 3).

CONCLUSÃO:

Mesmo não sendo possível correlacionar HAM e CFA com nossos achados, possivelmente devido interferência de fatores ambientais e relacionados à análise (9 avaliações com USG de 59 mulheres); os níveis séricos de HAM em mulheres com DF foram nitidamente menores do que nos pares saudáveis da mesma idade. E os níveis de FSH e HAM tiveram correlação negativa significativa, o que pode indicar uma “dessensibilização” do folículo ovariano, traduzida na redução dos níveis séricos de HAM, a despeito dos fatores que interferem nos níveis séricos desse hormônio, nessa população.

REFERÊNCIAS

- BRASIL, M. da S. (2015). Doença falciforme: Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado. (v.1). CUI, L. et al. (2016). Antimüllerian hormone: correlação com idade e fatores androgênicos e metabólicos em mulheres desde o nascimento até a pós-menopausa. *Fertility and Sterility*, v. 105, n. 2, p. 481-485.e1, 1 fev.
- DA GUARDA, C. C. et al. (2020). Doença falciforme: uma distinção entre os dois genótipos mais frequentes (HbSS e HbSC). *PLOS ONE*, v. 15, n. 1, p. e0228399, 29 jan.
- GARBA, S. R. et al. (2021). Ovarian reserve in nigerian women with sickle cell anaemia: a cross-sectional study. *Journal of Ovarian Research*, v. 14, n. 1, p. 1-6.
- GHAFURI, D. L. et al. (2017). Fertility challenges for women with sickle cell disease. *Expert Review of Hematology*, v. 10, n. 10, p. 891–901.
- GOMES, I. C. P. et al. (2017). Growth and puberty in a prospective cohort of patients with sickle-cell anaemia: an assessment over ten years abstract. *Journal of Human Growth and Development*, v. 27, n. 1, p. 91-98.
- IBRAHIM, M. et al. (2017). A influência da anemia falciforme nos níveis de LH, FSH, AMH, estradiol, vitamina D e ferritina em mulheres sudanesas. *Am J. innov. Res. Appli. Sci*, v. 4, n. 1, p. 15–21.
- JAMES, A. H. (2019). Reproductive issues in sickle cell disease. *Contemporary Ob/Gyn*, v. 64, n. 7, p. 418–424.
- KOPEIKA, J. et al. (2019). Ovarian reserve in women with sickle cell disease. *PLoS ONE*, v. 14, n. 2, p. 1–10.
- KOTLYAR, A. M.; SEIFER, D. B. (2021). Variações Étnicas/Raciais e Específicas por Idade dos Níveis de AMH no Soro em Mulheres - Uma Revisão. *Frontiers in Endocrinology*, 9 fev.
- PECKER, L. H. et al. (2022). Reserva ovariana diminuída em mulheres jovens com anemia falciforme. *Blood*, v. 139, n. 7, p. 1111–1115, 17 fev.
- TEHRANI, F. R. et al. (2014). Níveis séricos de anti-Müllerian específicos para a idade: Estimativas a partir de uma grande amostra populacional. *Climacteric*, v. 17, n. 5, p. 591–597.
- VIANA JÚNIOR, J. W.; FELIX, W. O.; CIPOLOTTI, R. (2010). Regularidade de ciclos e padrão ovulatório em jovens portadoras de anemia falciforme. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*, v. 32, n. 11, p. 525–529.