UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto n°17.228 de 25/11/2016
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS
SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2021

RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS ´SERICOS DO HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO E FUNÇÃO GONADAL EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE SANTANA-BA

Matheus Souza de Moura[1]; Lázara Maria Fragoso[2]; Caroline Santos Silva[3] e José de Bessa Júnior[4]

1. Bolsista PROBIC/UEFS, Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: matheusmouracte1999@gmail.com
2. Orientadora, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: lalafrag2@hotmail.com

3. Participante do núcleo Urologia Subgrupos, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: carolinesantos5@gmail.com
4. Coordenador do núcleo Urologia - Subgrupos Populacionais, Departamento de Nome, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: josedebessa@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Doença Falciforme; Reserva oavariana; Hormônio Antimülleriano.

INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) é um termo que abrange anemias hemolíticas hereditárias, cujas etiologias estão vinculadas a alterações na cadeia beta da hemoglobina. Configura-se como um agravo de grande relevância em nosso estado e se apresenta com manifestações abrangentes como crises álgicas, síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, comprometimento do crescimento, atraso puberal e infertilidade (BRASIL, 2008; FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010; VIANA JÚNIOR; FELIX; CIPOLOTTI, 2010). Pouco se sabe sobre a infertilidade em mulheres com DF, alguns estudos observaram taxas de gravidez menores em pacientes com DF quando comparadas com controles saudáveis e isso foi usado para inferir uma infertilidade reduzida nessas mulheres (JAMES, 2019).

O Hormônio Anti-Mülleriano (HAM) é um polipeptídeo cuja função está relacionada com a diferenciação sexual masculina (KUCERA et al., 2016). Em fetos femininos a expressão de HAM inicia-se a partir da 36ª semana, mas seus níveis séricos são indetectáveis ou extremamente baixos ao nascimento, se elevando na puberdade, quando alcançam níveis semelhantes aos do sexo masculino (ROMÃO et al., 2012). Os níveis séricos de HAM estão correlacionados ao número de folículos antrais, sendo apontado como o marcador mais precoce de declínio de função ovariana além de preditor da idade de início da menopausa (MACHADO et al., 2013; ROMÃO et al., 2012). Tal declínio apresenta boa relação com a DF, afinal, sugere-se que a transfusão crônica e sobrecarga de ferro em pacientes com manifestações graves, além de episódios frequentes de oclusão vascular, infartos e hipóxia tecidual poderiam estar associados a uma função gonadal prejudicada nessas mulheres (KOPEIKA et al., 2019).

Dada a correlação entre DF e os atrasos no desenvolvimento puberal e possivelmente uma redução da fertilidade, é esperado que a dosagem sérica do HAM se correlacione com os hormônios reprodutivos e com outros parâmetros de reserva ovariana. Ademais, devido à escassez dessa informação na literatura atual, faz-se necessário avaliar o perfil hormonal em mulheres com doença falciforme, particularmente a do HAM, correlacioná-lo com a reserva ovariana além de avaliar os impactos dos tratamentos utilizados pelos pacientes nesse perfil hormonal para, por, fim entender os mecanismos da redução da função gonadal em mulheres com DF.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática para responder aos questionamentos citados anteriormente através de uma busca de estudos nos bancos de dados eletrônicos: MEDLINE (via PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), The Cochrane Library, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), EMBASE e Google Scholar. A estratégia de pesquisa combinou termos e sinônimos MeSH como: Sickle Cell Anemias, Hemoglobin S Disease, Sickle Cell Disorders, HbS Disease, Sickle Cell Disease, Fertility, Infertility, Woman, Women, Female, Ovarian reserve, Gonadotrophs, LH cells, FSH cells, Anti Mullerian Hormone, Antimullerian Hormone, Ovarian Follicle. Todos os estudos originais relevantes foram elegíveis para inclusão (tipos de estudos: coorte, caso-controle, estudo transversal e estudos clínicos), independentemente do status de publicação. Não houve restrições à idiomas e data de publicação. Os resultados da pesquisa dos diferentes bancos de dados foram importados e incorporados no gerenciador de referências Mendeley e as duplicatas são excluídas. Após seleção final dos artigos, os dados foram extraídos e apresentados em um quadro de síntese qualitativa dos artigos especialmente projetado para resumir as principais características dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 3 artigos que abordavam sobre os níveis séricos de HAM em mulheres com DF. A partir desses artigos construímos um quadro síntese para análise comparativa. Um dos artigos tinha como temática o uso do HAM como parâmetro da reserva ovariana nesses pacientes. Os outros dois artigos avaliaram também o efeito de possíveis terapias utilizadas na DF sobre os níveis de HAM. Os principais dados sobre os artigos estão descritos no quadro 1.

A reserva ovariana abrange conceitos de potencial reprodutivo em função do número e da qualidade de oócitos remasnescentes(PFEIFER et al., 2015; TAL; SEIFER, 2017). O HAM mostrou tratar-se de marcador de reserva ovariana nessa população. (BROUWER et al., 2013). Nas mulheres esse hormônio tem sua produção ocorrendo exclusivamente pelas células da granulosa dos folículos ovarianos durante estágios iniciais do desenvolvimento folicular. Tal hormônio diminui lentamente com a idade. Reside na ampla variabilidade individual no ritmo de depleção do pool folicular, uma possível explicação para a ampla faixa de idade da menopausa(BROER et al., 2014; HAWKINS BRESSLER; STEINER, 2018).

Quadro 1. Síntese dos artigos selecionados para o estudo				
Referências (autores)	Ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	Resultados encontrados
KOPEIKA et al.	2019	Estudo de coorte	Avaliar a reserva ovariana em mulheres com DF, avaliando os níveis de HAM e comparando-os com controles pareados.	Mulheres em idade reprodutiva com DF apresentam níveis de HAM significativamente mais baixos, podendo ser indicativo de reserva ovariana reduzida.
PECKER et al.	2020	Estudo de coorte	Testar hipóteses de que mulheres que participaram do Estudo Multicêntrico de Hidroxiureia (MSH) teria níveis mais baixos de HAM que nos valores de referência de mesma idade e que a exposição à hidroxiureia é associada a níveis mais baixos de HAM.	Os níveis médios de HAM estão reduzidos em todas as idades em mulheres com DF em comparação com referência para a mesma idade, sendo que a exposição a hidruxiureia pode contribuir para isso.
ELCHURI et al.	2015	Estudo transversal	Caracterizar reserve ovariana em pacientes com hemoglobinopatia SS ou beta-talassemia que estão recebendo cuidados de suporte, aqueles que estão sendo tratados com hidroxiureia e aqueles que receberam um transplante de medula óssea e identificar subgrupos com reserva ovariana normal e reserva ovariana diminuída.	Todos os indivíduos que receberam transplante de medula óssea estavam com reserva ovariana diminuída e 24% dos indivíduos que estavam sendo tratados com hidroxiureia tinham níveis de HAM abaixo do quinto percentil.

Já é bem relatado na literatura, que mulheres com DF possuem riscos que afetam sua capacidade de engravidar, incluindo inflamação crônica, estresse oxidativo, hemocromatose relacionada à transfusão e falcização, podendo gerar isquemia ovariana, além de consequências de métodos de tratamentos como a Hidroxiureia e transplantes células-tronco hematopoiéticas (GHAFURI et al., 2017; SMITH-WHITLEY, 2014). Os trabalhos estudados não trazem novas evidências sobre aspectos mais específicos.

A despeito da relativa escassez de trabalhos (apenas três), observamos um achado sempre concordante. Todos observaram menores níveis de HAM reiterando a percepção de uma reserva ovariana diminuída nessa população. Ademais, dois trabalhos observaram essa relação com os tratamentos utilizados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na literatura escassa acerca da temática especifica, os níveis séricos do hormônio antimülleriano em mulheres com DF reforçam o conceito da potencialidade da dosagem de HAM na avaliação da função gonadal dessas pacientes. Novos estudos são necessários para avaliar como essa dosagem podem impactar na vida das pacientes falcêmicas, seja para predizer infertilidade ou mesmo esclarecer-nos acerca de possíveis aspectos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

BRASIL, M. DA S. **Manual de Educação em Saúde: autocuidado na doença falciforme**. . v. 1

FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 203–208, 2010.

JAMES, A. H. Reproductive issues in sickle cell disease. **Contemporary Ob/Gyn**, v.

64, n. 7, p. 418–424, 2019.

KOPEIKA, J. et al. Ovarian reserve in women with sickle cell disease. **PLoS ONE**, v. 14, n. 2, p. 1–10, 2019.

KUCERA, R. et al. Anti-Müllerian hormone in serum and seminal plasma in comparison with other male fertility parameters. **Systems Biology in Reproductive Medicine**, v. 62, n. 3, p. 223–226, 2016.

MACHADO, F. et al. Importância do hormônio anti-Mülleriano na infertilidade ℭ. v. 7, n. 3, p. 104–108, 2013.

ROMÃO, G. S. et al. Hormônio anti-Mülleriano sérico para predição da resposta ovariana em ciclos de reprodução assistida. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 34, n. 12, p. 575–581, 2012.

VIANA JÚNIOR, J. W.; FELIX, W. O.; CIPOLOTTI, R. Regularidade de ciclos e padrão ovulatório em jovens portadoras de anemia falciforme. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 11, p. 525–529, 2010.

BROER, S. L. et al. Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 5, p. 688–701, 2014.

BROUWER, J. et al. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care and Research**, v. 65, n. 9, p. 1534–1538, 2013.

ELCHURI, S. V. et al. The effects of hydroxyurea and bone marrow transplant on Anti-Müllerian hormone (AMH) levels in females with sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 55, n. 1, p. 56–61, 2015.

GHAFURI, D. L. et al. Fertility challenges for women with sickle cell disease. **Expert Review of Hematology**, v. 10, n. 10, p. 891–901, 2017.

HAWKINS BRESSLER, L.; STEINER, A. Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 25, n. 6, p. 385–390, 2018.

PECKER, L. H. et al. Hydroxycarbamide exposure and ovarian reserve in women with sickle cell disease in the Multicenter Study of Hydroxycarbamide. **British Journal of Haematology**, v. 191, n. 5, p. 880–887, 2020.

PFEIFER, S. et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. **Fertility and Sterility**, v. 103, n. 3, p. e9–e17, 2015.

SMITH-WHITLEY, K. Reproductive issues in sickle cell disease. **Hematology (United States)**, v. 2014, n. 1, p. 418–424, 2014.

TAL, R.; SEIFER, D. B. Ovarian reserve testing: a user's guide. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 217, n. 2, p. 129–140, 2017.