



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

XXIV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2020

ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DO HORMÔNIO ANTIMÜLLERIANO EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE SANTANA-BA

**Matheus Souza de Moura¹; Lázara Maria Fragoso²; Anna Paloma Martins Rocha
Ribeiro³ e José de Bessa Júnior⁴**

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: annapalomaribeiro@yahoo.com.br
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; Padrão Seminal; Hormônio Antimülleriano.

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia hereditária com relevância clínica e epidemiológica na saúde pública brasileira que apresenta manifestação sintomática bem abrangente, podendo, inclusive, causar problemas na fertilidade (DINIZ, D.; GUEDES, C., 2007; FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). Nos homens, os problemas na fertilidade podem estar associados a anormalidades espermáticas, que, por sua vez, na doença falciforme podem resultar de puberdade tardia, infarto testicular (vaso-oclusões dos vasos testiculares) e do uso da Hidroxiureia (SMITH-WHITLEY, 2014). A avaliação da fertilidade nos homens utiliza parâmetros como a contagem de espermatozoides, a presença de enzimas intra-acrossomal, a presença de anticorpos antiespermatozóide e, recentemente, a associação entre desses parâmetros com a dosagem do hormônio antimülleriano (HMA) no plasma seminal. O HMA é sintetizado nos túbulos seminíferos, assim como os espermatozoides e, por isso, postula-se que há uma associação entre os níveis de HMA no plasma seminal e as anormalidades espermáticas. (KUCERA et al. 2016; ANDERSEN, 2016).

Dada a correlação entre a DF e as anormalidades espermáticas, é pertinente que a dosagem sérica do HMA seja correlacionada com o padrão seminal. Ademais, devido à escassez dessa informação na literatura atual, faz-se necessário avaliar o perfil hormonal, particularmente do HMA, em homens falcêmicos, correlacioná-lo com o padrão seminal, permitindo o entendimento dos mecanismos do hipogonadismo nos indivíduos portadores de DF e sua relação com o tratamento.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com abordagem quantitativa, do tipo exploratório, de corte transversal/seccional, com vistas a avaliar a o perfil hormonal, particularmente do HMA e

correlacionar com o padrão seminal dos indivíduos do sexo masculino portadores de DF. O estudo foi realizado em um centro de referência especializado em DF, localizado na cidade de Feira de Santana, no estado da Bahia. Os participantes do estudo foram indivíduos acima de 18 anos com DF cadastrados e acompanhados no serviço ambulatorial do centro de referência do referido município, no período de 2018 a 2019, com critérios de exclusão: história de criptoquirdia, tumores testiculares, cirurgias testiculares ou inguinais prévias e crise álgica no momento da entrevista. A coleta de dados ocorreu por membros do grupo de pesquisa devidamente treinados e capacitados. O procedimento de coleta de dados teve três etapas sendo que na primeira ocorreu a coleta de dados de identificação do participante e exame físico urológico, na segunda houve a realização de exames laboratoriais inclusive perfil hormonal (HMA) e na terceira o retorno do paciente para receber os resultados e orientações quanto aos cuidados com a saúde. As análises estatísticas foram realizadas a partir do programa estatístico computacional GraphPad Prism, versão 7.0.3, GraphPad Software, San Diego-CA, USA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados os níveis séricos de Hormônio Antimülleriano (HAM) em 35 homens com média de idade de $35,26 \pm 12,62$. Em 34 desses 35 participantes também foram avaliados os níveis séricos de testosterona, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). O genótipo SS foi o mais frequente na população estudada, ocorrendo em 65,7% dos 35 participantes. Quanto aos níveis séricos de HAM, observou-se que 11,4% ($n=4$) possuíam níveis abaixo do percentil 5 (2,4 ng/dl). O nível médio de HAM entre os participantes foi de $5,373 \pm 2,560$ ng/ml. Separando por genótipos, participantes do grupo SC apresentaram níveis mais altos desse hormônio quando comparados com o grupo SS, com médias de $5,676 \pm 2,274$ e $5,169 \pm 2,758$, respectivamente.

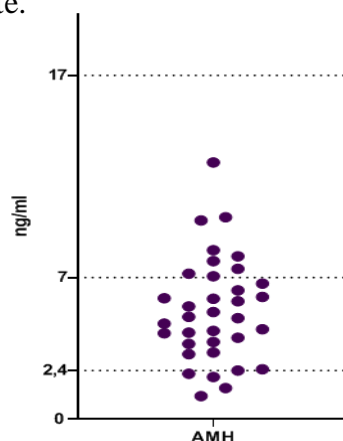
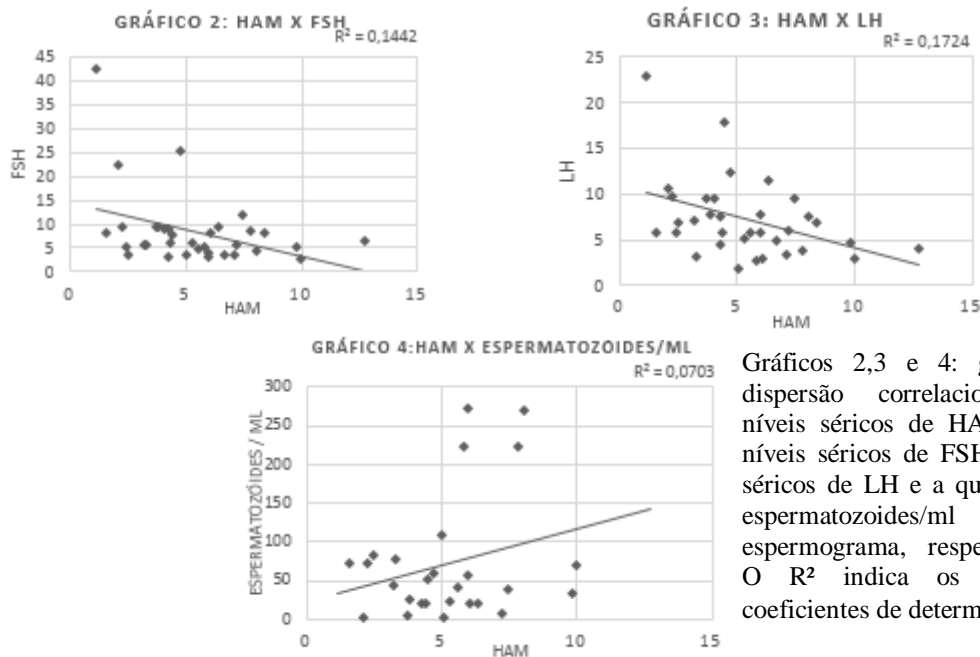


Gráfico 1: Níveis séricos de HAM dos participantes do estudo. Os níveis 2,4; 7 e 17 ng/ml representam, respectivamente os percentis 5, 50 e 95.

A correlação entre os níveis de HAM e os demais hormônios não foi significativa quando feita com os níveis de testosterona (correlação negativa com $r=-0,140$ e $p=0,430$) e foi significativa quando feita com os níveis de FSH (correlação negativa com $r=-0,380$ e $p=0,027$) e com os níveis de LH (correlação negativa com $r=-0,415$ e $p=0,015$). Foi estudada também uma possível correlação dos níveis séricos de HAM com alterações espermáticas no espermograma como volume da amostra (correlação positiva não significativa com $r=0,045$ e $p=0,818$), espermatozoides/ml (correlação positiva não significativa com $r=0,265$ e $p=0,182$), vitalidade dos espermatozoides (correlação positiva não significativa com $r=0,036$ e $p=0,858$) e motilidade dos espermatozoides (correlação negativa não significativa com $r=-0,208$ e $p=0,298$).



Gráficos 2,3 e 4: gráficos de dispersão correlacionando os níveis séricos de HAM com os níveis séricos de FSH, os níveis séricos de LH e a quantidade de espermatozoides/ml no espermograma, respectivamente. O R^2 indica os respectivos coeficientes de determinação.

Apesar de nosso estudo ser pioneiro no estudo dos níveis séricos de HAM em homens com DF, alguns estudos já analisaram a associação entre níveis séricos reduzidos de HAM e infertilidade. Em dois estudos que compararam homens apresentando fatores de infertilidade com grupo controle, observou-se que os níveis séricos do hormônio no grupo controle ($4,43 \pm 0,43$ ng/ml no primeiro estudo e $3,03 \pm 0,48$ ng/ml no segundo) eram, em média maiores, do que no grupo associado à infertilidade ($2,8 \pm 0,34$ ng/ml no primeiro estudo e $1,3 \pm 0,16$ ng/ml no segundo) (AL-QAHTANI et al., 2005; CHALABI; AL-WATTAR; ALGALILI, 2012). No presente estudo houve mais pacientes do que o esperado para o percentil 5 de dosagem de HAM, o que pode ser explicado pela existência de problemas com fertilidade, já bem documentada, nos pacientes falcêmicos (HUANG; MUNEYYIRCI-DELALE, 2017). Ademais, houve uma maior associação entre níveis baixos de HAM no sangue com o subtipo homocigótico (SS), genótipo associado à maior presença de sintomas (FURTADO; MOTTA; SANTOS, 2015).

Um estudo comparando homens com criptorquidia, homens com oligozoospermia e homens com concentração normal de espermatozoides demonstrou uma correlação negativa entre os níveis séricos de HAM e os níveis séricos de FSH apenas nos dois primeiros grupos ($r=-0,64$ com $p<0,001$ e $r=-0,43$ com $p=0,001$, respectivamente). No mesmo estudo não foi encontrada correlação entre os níveis de HAM com outros hormônios como LH e testosterona (TÜTTELMANN et al., 2009). Em nosso estudo também houve correlação entre níveis de HAM e FSH e não houve correlação entre níveis de HAM e testosterona. Entretanto, foi observada uma correlação negativa significativa entre níveis de HAM e LH, ao contrário do estudo mencionado acima.

O estudo citado acima encontrou, ainda, uma relação dos níveis de HAM com concentração de espermatozoides ($r=0,6$ e $p<0,001$) somente em homens com criptorquidia (TÜTTELMANN et al., 2009). Outro estudo demonstrou níveis séricos mais baixos de HAM em pacientes com oligozoospermia quando comparados com pacientes com normozoospermia e azoospermia, que tiveram dosagens parecidas (AI-LNAQEEB; FAKHRILDIN, 2020). Em nosso estudo, as correlações entre alterações espermáticas e níveis séricos de HAM não foram significativas, sendo aquele com melhor correlação a concentração de espermatozoides/ml.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maior prevalência de indivíduos com níveis séricos de HAM abaixo do percentil 5 chama atenção para uma provável relação do HAM com a infertilidade nesses indivíduos. Além disso, a correlação encontrada entre os níveis de HAM e os níveis de LH e FSH nesses indivíduos, pode demonstrar que tais parâmetros têm alguma relação na avaliação da fertilidade dessa população, necessitando, entretanto, de mais estudos para entender essa relação. Ademais, a correlação entre níveis de HAM e alterações espermáticas não foi significativa em nosso estudo, fato que também necessita de mais estudos para ser entendido. Novos estudos poderiam, no entanto, avaliar os níveis de HAM separando aqueles com algum problema de fertilidade de um grupo controle, como nos estudos citados, para tentar entender se o HAM pode ser útil no diagnóstico da infertilidade nos falcêmicos ou pode se relacionar com sua fisiopatologia.

REFERÊNCIAS

- DINIZ, D.; GUEDES, C. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil. *PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 17(3):501-520, 2007.
- 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.
- SMITH-WHITLEY, K.. Reproductive issues in sickle cell disease. *Hematology*, [s.l.], v. 2014, n. 1, p.418-424, 18 nov. 2014.
- KUCERA, Radek et al. Anti-Müllerian hormone in serum and seminal plasma in comparison with other male fertility parameters. *Systems Biology In Reproductive Medicine*, [s.l.], v. 62, n. 3, p.223-226, 25 abr. 2016.
- ANDERSEN, J.m. et al. Anti-Müllerian hormone in seminal plasma and serum: association with sperm count and sperm motility. *Human Reproduction*, [s.l.], v. 31, n. 8, p.1662-1667, 24 maio 2016.
- AI-LNAQEEB, A. A.; FAKHRILDIN, M. B. M.-R.Effect of serum and seminal AMH on sperm production for oligozoospermic and azoospermic men. n. January 2015, 2020.
- AL-QAHTANI, A. et al. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clinical Endocrinology*, v. 63, n. 3, p. 267–273, 2005.
- CHALABI, S. S. AL; AL-WATTAR, Y. T.; ALGALILI, I. M. Anti-Mullerian Hormone Is a Significant Marker for Male Infertility *صخلملا ءنجاس ديعس بيلجلا رساي راتولا*. v. 8, n. 1, p. 1–5, 2012.
- FURTADO, A. N.; MOTTA, J.; SANTOS, M. D. DE D. Estudo do perfil dos pacientes portadores de Síndromes Falciformes acompanhados no Serviço de Hematologia do Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES). *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, v. 16, n. 4, p. 105–112, 2015.
- HUANG, A. W.; MUNEEYIRCI-DELALE, O. Reproductive endocrine issues in men with sickle cell anemia. *Andrology*, v. 5, n. 4, p. 679–690, 2017.
- TÜTTELMANN, F. et al. Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fertility and Sterility*, v. 91, n. 5, p. 1812–1819, 2009.