UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº17.228 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

Análise da morfologia de Kruger dos espermatozoides de homens com doença falciforme em Feira de Santana – BA.

Lucas Neves de Oliveira; Anna Paloma M. R. Ribeiro[2]
1. Aluno voluntário PEVIC, Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: luneocraque@gmail.com
2. Orientadora, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: annapalomaribeiro@yahoo.com.br

PALAVRAS-CHAVE: doença falciforme; infertilidade; morfologia de kruger.

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é um termo genérico que define um grupo de doenças genéticas, como a HbSC, HbSβ-talassemia e a anemia falciforme – sua forma mais grave, caracterizadas por mutações no gene que codifica a subunidade β da hemoglobina e produz a hemoglobina patológica HbS (KATO et al., 2018). A fisiopatologia da DF é determinada pela ocorrência de vaso-oclusões, principalmente em pequenos vasos, ocasionando sinais e sintomas como crises álgicas, úlceras de membros inferiores, acidente vascular encefálico (AVE), retinopatia, priapismo e outras alterações genitais (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010). Na Bahia, a DF tem alta prevalência – a maior do país – sendo uma pessoa com traço falcêmico (TF) para cada 17 nascimentos, o que mostra a importância de estudos com diferentes abordagens sobre o tema (GOMES et al., 2011).

Dentre as manifestações clínicas associadas à DF, destaca-se a infertilidade. Considerada uma doença, a infertilidade é definida como o fracasso em gestar após 12 meses ou mais de relações sexuais desprotegidas apropriadas e regulares ou de terapia de inseminação (COMMITTEE; SOCIETY, 2013). Quando relacionada à DF, a etiologia da infertilidade aparenta ser multifatorial, envolvendo aspectos terapêuticos – como uso prolongado de hidroxiueria – e aspectos da própria doença – como priaprismo, infarto testicular, hipogonadismo (BRUNO et al., 2001), além de anormalidades espermáticas (SAHOO et al., 2016).

A análise seminal é uma das ferramentas de caracterização da fertilidade masculina, avaliando a quantidade, motilidade e morfologia dos espermatozoides (ZAHALSKY et al., 2003). Em relação aos critérios de análise morfológica, a morfologia de Kruger (KRUGER et al., 1986b) propicia uma análise mais criteriosa do espermatozoide, fornecendo um parâmetro de suma importância capaz de diferenciar casais com maior probabilidade de gestação (INTRA-UTERINA, 2003).

Conforme Nahoum CR et al. (FREIRE, 1980), a análise do espermograma de 12 homens com DF revelou alteração da motilidade dos espermatozoides em 25% do grupo amostral e da morfologia em 58,3%. Pesquisas semelhantes corroboram esses achados (AGBARAJI et al., 1988). Assim, aplicar o estudo da morfologia de Kruger aos pacientes portadores da DF é, portanto, importante para análise da fertilidade desses pacientes.

Todavia, a literatura não possui fontes que relacionem a morfologia de Kruger com a DF. O presente estudo será pioneiro. Nesse sentido, o presente estudo torna-se relevante, destacando a alta prevalência de DF na Bahia, e importante para aprofundar o conhecimento sobre a relação da morfologia de Kruger com a DF, de forma a compreender melhor a fertilidade dos pacientes portadores da DF.

MATERIAL E MÉTODOS OU METODOLOGIA (ou equivalente)

Trata-se de um estudo com abordagem quantitativa, do tipo exploratório, de corte transversal/seccional, que avaliou dados gerais do espermograma e a morfologia de Kruger dos espermatozoides de indivíduos do sexo masculino portadores de Doenças Falcifrome (DF), residentes na região metropolitana de Feira de Santana – Bahia. Nossa amostra foi constituída por 27 homens adultos, atendidos em uma clínica urológica especializada situada no município de Feira de Santana, no período de Janeiro a Dezembro de 2019. Pacientes com história de criptoquirdia, tumor testicular, cirurgia testicular ou inguinal prévia (vasectomia, varicocelectomia, hernioplastia, orquidopexia, hidrocelectomia, exérese de cisto de epipídimo) foram excluídos da pesquisa. Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

O estudo foi conduzido com uma amostra de 27 homens adultos com DF, dos quais 16 são homozigotos SS - portadores de anemia falciforme – e 11 heterozigotos SC. A análise de dados gerais do espermograma demonstrou medianas de 48 [21-78] espermatozoides/ml x 10^6, vitalidade 73% [64-77] e motilidade 80% [64-85].

A prevalência da morfologia de kruger ≥ 4% foi de 7,5% (gráficos 1 e 2).

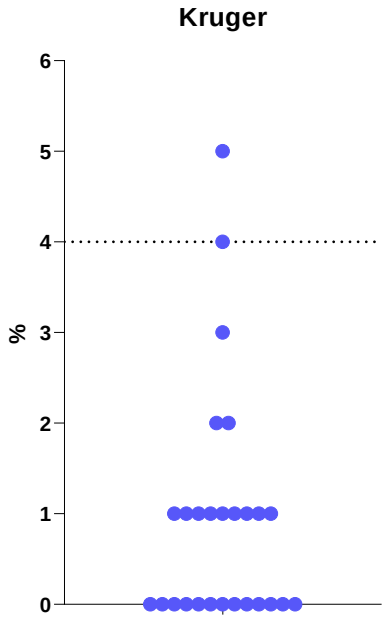

Gráfico 1: Distribuição dos portadores de DF de acordo com o valor da morfologia de Kruger.

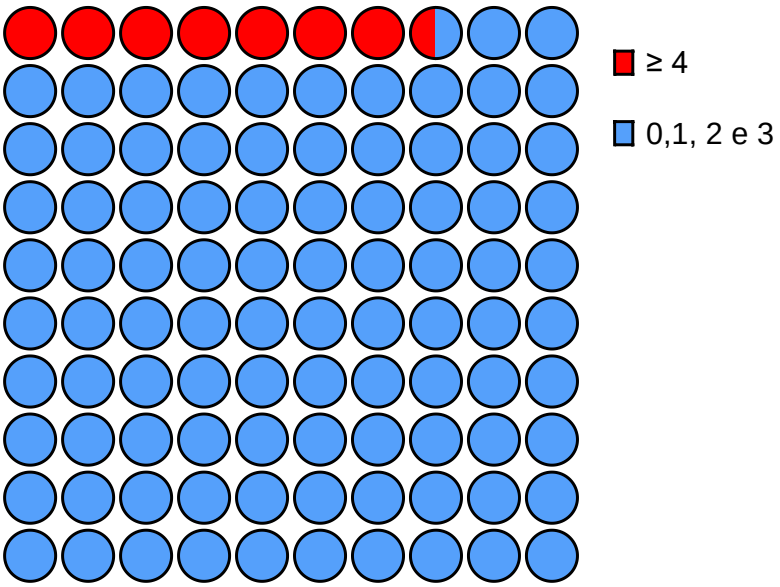

Gráfico 2: Em vermelho a prevalência dos portadores de DF com valores normais da morfologia de Kruger e em azul a prevalência dos indivíduos com alterações.

DISCUSSÃO:

O crescente aumento da expectativa e qualidade de vida da população masculina portadora de Doença Falciforme (DF) é acompanhado pelo aumento de problemas reprodutivos, incluindo hipogonadismo, disfunção erétil causada por priaprismo e anormalidades espermáticas (BAKANAY et al., 2005; SMITH-WHITLEY, 2014). As anormalidades sexuais são decorrentes da própria fisiopatologia da doença e do tratamento com a hidroxiureia, um fármaco citotóxico que apesar de controlar as crises álgicas da DF, altera a espermatogênese (GRIGG, 2007).

As alterações espermáticas são frequentes em homens portadores da DF e descritas na literatura, incluindo baixa concentração de espermatozoides, motilidade alterada, baixa vitalidade e morfologia anormal (NAHOUM; FONTES; FREIRE, 1980; OSEGBE; AKINYANJU; AMAKU, 1981). No presente estudo, não se evidenciou alteração na concentração, motilidade e vitalidade da amostra, considerando os Valores de Referência (VR) da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2020). A mediana da concentração encontrada é de 48 espermatozoides/ml x 10^6 (VR OMS: ≥16), vitalidade 73% (VR OMS: ≥ 54%) e motilidade 80% (VR OMS: ≥ 42%). O estudo de Nahoum e colaboradores(NAHOUM; FONTES; FREIRE, 1980) encontrou valores médios de concentração 58,2 milhões/ml e alteração da motilidade em 25% da amostra. Osegbe et al. (OSEGBE; AKINYANJU; AMAKU, 1981)encontrou média da concentração 17,95 milhões/ml e da motilidade 18,09%. O estudo de Berthaut (BERTHAUT et al., 2008) analisou o espermograma dos pacientes antes, durante e após o tratamento com a hidroxiureia, encontrando antes a média da concentração 38,55 milhões/ml, motilidade 28.66% e vitalidade 59.75%, durante médias de concentração 2,66 milhões/ml, motilidade 30% e vitalidade 52% e após médias de concentração 18,46 milhões/ml, motilidade 29,46% e vitalidade 44,40%. Joseph e colaboradores (Joseph et al., 2021) demonstraram, nos pacientes que nunca usaram hidroxiureia, mediana na concentração de 8 milhões/ml, motilidade 35% e vitalidade 58%.

Em relação a morfologia dos espermatozoides, os critérios estritos de Kruger (KRUGER et al., 1986a) avaliam a cabeça, forma, largura, comprimento, pescoço e cauda do espermatozoide e, caso haja qualquer defeito, ele é considerado morfologicamente anormal (WALD et al., 2021). Esta análise fornece um parâmetro útil para avaliação da

fertilidade masculina, sendo o valor de referência normal definido pela OMS ≥ 4% (WHO, 2020; Lee et al., 2012). No presente estudo, tem destaque a alta prevalência de pacientes com morfologia de Kruger alterada (< 4%), que foi de 75%. Apesar dos outros parâmetros gerais do espermograma estarem dentro de valores normais, a alteração da morfologia de Kruger pode explicar a dificuldade de pacientes com DF engravidarem espontaneamente, aumentando a infertilidade (SMITH-WHITLEY, 2014)Pelo fato da presente pesquisa ser pioneira, não há como comparar os valores encontrados com outros trabalhos. Em relação a análise da morfologia por outros métodos, prevalências de alterações encontradas são 66% (BERTHAUT et al., 2008), 88% (Joseph et al., 2021), 58,3% (NAHOUM; FONTES; FREIRE, 1980).

CONCLUSÃO

A análise da morfologia de Kruger da amostra do presente estudo demonstrou alta prevalência de alterações, o que pode explicar dados de infertilidade masculina em portadores de DF. A ausência de outros estudos semelhantes na literatura evidencia a importância de novas pesquisas semelhantes serem realizadas, tendo em vista a crescente vitalidade da avaliação reprodutiva em pacientes com doença falciforme.

REFERÊNCIAS

1. AGBARAJI, V. O. et al. Fertility studies in sickle cell disease: Semen analysis in adult male patients. **International Journal of Fertility**, v. 33, n. 5, p. 347–352, 1988.
2. BAKANAY, S. M. et al. Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. 2005.
3. BERTHAUT, I. et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. **Haematologica**, v. 93, n. 7, p. 988–993, jul. 2008.
4. BRUNO, D. et al. Genitourinary complications of sickle cell disease. **Journal of Urology**, v. 166, n. 3, p. 803–811, 2001.
5. COMMITTEE, P.; SOCIETY, A. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. **Fertility and Sterility**, v. 99, n. 1, p. 63, 2013.
6. 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.
7. FREIRE, F. R. - 1975, - 1974),. v. 12, n. 6, p. 542–545, 1980.
8. GOMES, L. M. et al. Knowledge of family health program practitioners in Brazil about sickle cell disease: a descriptive, cross-sectional study. **BMC Family Practice 2011 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–7, 19 ago. 2011.
9. GRIGG, A. **Effect of hydroxyurea on sperm count, motility and morphology in adult men with sickle cell or myeloproliferative diseaseInternal Medicine Journal**, mar. 2007.
10. INTRA-UTERINA, I. Importância dos Parâmetros Seminais nos Resultados de Pacientes e Métodos. v. 25, n. 4, p. 243–248, 2003.
11. JOSEPH, L. et al. Effect of hydroxyurea exposure before puberty on sperm parameters in males with sickle cell disease. 2021.

12. KATO, G. J. et al. Sickle cell disease**. Nature Reviews Disease Primers Nature Publishing Group**, 15 mar. 2018.
13. KRUGER, T. F. et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. **Fertility and Sterility**, v. 46, n. 6, p. 1118–1123, 1986a.
14. KRUGER, T. F. et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. **Fertility and Sterility**, v. 46, n. 6, p. 1118–1123, dez. 1986b.
15. LEE, C. Y. et al. Kruger strict morphology and post-thaw progressive motility in cryopreserved human spermatozoa. **Andrologia**, v. 44, n. SUPPL.1, p. 81–86, maio 2012.
16. NAHOUM, C. R. D.; FONTES, E. A.; FREIRE, F. R. Semen Analysis in Sickle Cell Disease. **Andrologia**, v. 12, n. 6, p. 542–545, 1980.
17. OSEGBE, D. N.; AKINYANJU, O.; AMAKU, E. O. Fertility in Males With Sickle Cell Disease. **The Lancet**, v. 318, n. 8241, p. 275–276, 1981.
18. SAHOO, L. et al. Study of seminal fluid parameters and fertility of male sickle-cell disease patients and potential impact of hydroxyurea treatment. **Journal of Applied Hematology**, v. 7, n. 3, p. 90, 1 jun. 2016.
19. SMITH-WHITLEY, K. Reproductive issues in sickle cell disease. **Hematology (United States)**, v. 2014, n. 1, p. 418–424, 5 dez. 2014.
20. WALD, G. et al. Assessing the clinical value of the Kruger strict morphology criteria over the World Health Organization fourth edition criteria. **F&S Reports**, v. 2, n. 2, p. 176–180, jun. 2021.
21. WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen, Sixth Edition, 2020. **WHO**, 2020. https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787
22. ZAHALSKY, M. P. et al. Morphology and the sperm penetration assay. **Fertility and Sterility**, v. 79, n. 1, p. 39–41, 2003.