



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE COLETIVA

ANNA PALOMA MARTINS ROCHA RIBEIRO

**HIPOGONADISMO EM HOMENS COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE
SANTANA-BA: PREVALÊNCIA E ETIOLOGIA**

FEIRA DE SANTANA – BA

2020

ANNA PALOMA MARTINS ROCHA RIBEIRO

**HIPOGONADISMO EM HOMENS COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE
SANTANA-BA: PREVALÊNCIA E ETIOLOGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. José de Bessa Júnior

FEIRA DE SANTANA – BA

2020

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

Ribeiro, Anna Paloma Martins Rocha

R367h Hipogonadismo em homens com a doença falciforme em Feira de Santana-BA: prevalência e etiologia / Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro. – 2020.

83f.: il.

Orientador: José de Bessa Júnior

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2020.

1. Doença falciforme. 2. Hipogonadismo. 3. Hipogonadismo compensado. I. Bessa Júnior, José de, orient. II. Universidade Estadual de Feira de Santana. III. Título.

CDU: 616.155.194

ANNA PALOMA MARTINS ROCHA RIBEIRO

HIPOGONADISMO EM HOMENS COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE SANTANA-BA: PREVALÊNCIA E ETIOLOGIA.

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Feira de Santana 25 de março de 2020.

Prof. Dr. José de Bessa Júnior (Orientador)
Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof^a. Dra. Edna Maria de Araújo
Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof. Dr. Augusto Cesar de Andrade Mota
Médico Hematologista e Oncologista da Clínica AMO

Prof^a. Dra. Juliana de Oliveira Freitas Miranda
Docente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof.^a Dra. Adriana Barretto de Mello
Médica Hematologista da Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia

*“...Por ela é que eu faço bonito
Por ela é que eu faço o palhaço
Por ela é que eu saio do tom
E me esqueço no tempo e no espaço
Quase levito
Faço sonhos de crepom*

*E quando ela está nos meus braços
As tristezas parecem banais
O meu coração aos pedaços
Se remenda prum número a mais*

*Por ela é que o show continua
Eu faço careta e trapaça
E pra ela que eu faço cartaz
É por ela que espanto de casa
As sombras da rua
Faço a lua
Faço a brisa
Pra LUÍZA dormir em paz...”*

AGRADECIMENTOS

A Deus pela saúde, pela força e coragem para superar as dificuldades e por iluminar meus caminhos.

À Luíza, o verdadeiro significado de AMOR que conheço.

Ao meu avô Dilton Rocha que ensinou-me conceitos de moral, caráter e que na vida só alcançamos algo trabalhando com dedicação.

A minha Mãe por ter permitido a minha educação de qualidade e por ter me criado com amor e carinho.

Ao meu Pai por fazer da minha vida uma eterna memória divertida.

Ao meu marido Alberto pela cumplicidade, paciência, amor e admiração que permite a nossa caminhada há 10 anos. Sem você esse projeto não existiria.

Aos meus irmãos Adriano, Leonardo e Diego. Vocês são meu ponto de equilíbrio, fonte de inspiração, dedicação e amor. Especialmente Leo que está em um plano superior mas que tenho CERTEZA que está sempre ao meu lado.

Aos meus familiares, compadres, sobrinhos e amigos pelo colo, ternura, carinho e confiança.

Aos meus afilhados Leo, Mila, Felipe, Caio, Alice, Duda, Théo e Bia por fazerem do meu mundo um lugar mais bonito e colorido.

Ao meu mestre e amigo Dr. Ernesto Pires, por apresentar-me o universo da hematologia, pelo incentivo diário, pelos conselhos e por vibrar comigo diante de cada fruto colhido pessoal e profissionalmente.

A todos meus professores que na vida contribuíram para a minha formação em especial Dr. Francisco Freitas, um verdadeiro PAI.

A minha amiga/irmã de infância Déborah pelos longos anos de amizade e companheirismo.

À minha amiga/irmã Ariane pelo resgate nessa minha “amalucada” vida e pelo amor eterno.

A minha amiga/irmã Caroline Santos, fonte de inspiração nesse mestrado.

A minha irmã espiritual e cumadre Angela Guimarães pela parceria nessa e em outras vidas.

À minha amiga/irmã Maria Soledad Menendez, a pessoa mais certa das horas incertas.

Ao meu amigo Jean Carlos que ensinou-me o verdadeiro conceito de resiliência.

À Professora Edna Maria pela acolhida no mestrado, pela dedicação e ensinamentos acadêmicos e de vida.

Às professoras Silvone Santa Bárbara e Tatiane Alencar por terem me apresentado o mundo maravilhoso das Políticas Públicas.

À professora Valéria Freitas pelo aconselhamento em ser aluna especial do mestrado.

Às minhas amigas/irmãs da Faculdade, do grupo Éramos Sete e das Xôrissas que aturam as minhas ausências, curtem as minhas loucuras e que me amam acima de tudo.

Aos meus colegas de trabalho e minha equipe da AMO Feira e do Unacon obrigada pelo incentivo, especialmente Cintia Costa que me apoiou nessa trajetória de todas as formas possíveis.

Aos meus amigos da FriendsTour, Turma do Mergulho, Vizinhos do Vivant e Amigos na Fé por tornarem a minha jornada mais leve e prazerosa, especialmente Arlene Guedes que cuidou tantas vezes de Luíza para que eu pudesse estudar e Walterval Moura que emprestou-me o seu laptop pessoal por uma semana para que esse trabalho fosse concluído.

Aos colegas do mestrado pela troca de saberes, amizade e alegria compartilhada.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UEFS pelos valiosos e indispensáveis ensinamentos e aos funcionários, com destaque a Jorge e Goreth, por todo auxílio e compreensão.

Aos meus colegas do curso de Medicina da UEFS especialmente a turma do PIEESC, meu primeiro contato na vida com a Saúde Coletiva.

À Regi da PPGSC que cuidou de mim como filha desde o meu primeiro dia de aula.

À Maria, Regina e Dona Socorro que cuidaram da minha casa e da minha filha enquanto eu galgava esse projeto.

À família Urologia/Subgrupos, pela acolhida, parceria, incentivo e dedicação a pesquisa.

A toda equipe e pacientes do Centro de Referência à Pessoa com Doença Falciforme, obrigada pelo apoio, inserção e acolhimento, em especial a Luciana, Celma e Norma.

A AFADFAL agradeço a acolhida, o carinho e a parceria.

À Marcus Machado, Branca, Diana e Alexandra e aos funcionários do IHEF laboratório pelo generoso apoio e disponibilidade.

E por fim ao meu grande orientador, Prof. José de Bessa, cujas palavras de agradecimento não são suficientes para expressar meu reconhecimento e minha gratidão não apenas pelo aprendizado científico, mas por ser esta pessoa tão incrível e humana. Para mim o inverno ao seu lado nunca chegará Prof. Trabalhar com o senhor é estar eternamente na primavera.

Muito Obrigada !!!

“...As palavras têm vida, têm aura, têm matéria e espírito e aquela estranha potência de nomear e fazer acontecer...”

Alana Freitas El Fahl

RESUMO

RIBEIRO, Anna Paloma Martins Rocha. **Hipogonadismo em homens com doença falciforme em Feira de Santana-BA: Prevalência e Etiologia.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2020.

Introdução: A doença falciforme está associada ao desenvolvimento de hipogonadismo, porém existem conflitos na literatura sobre a sua etiologia e implicações clínicas. **Objetivo:** Esse estudo teve como objetivo estimar a prevalência de hipogonadismo masculino e descrever sua etiologia em homens com doença falciforme em um centro de referência especializado em Feira de Santana, Bahia no ano de 2019. **Método:** Estudo de corte transversal realizado com 34 homens com doença falciforme, idade acima de 18 anos; história de criptoquirda, tumores testiculares, cirurgias testiculares ou inguinais prévias e que estivessem com crise álgica no momento da entrevista foram excluídos. Dados sociodemográficos e clínicos foram coletados assim como dosagens séricas de testosterona total, testosterona livre, hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante, hemograma completo e eletroforese de hemoglobina, além das medidas antropométricas (peso, altura e IMC). As variáveis quantitativas, contínuas ou discretas, foram descritas por suas medidas de tendência central (médias ou medianas) e suas medidas de dispersão (desvio padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo), enquanto as nominais foram descritas por seus valores absolutos, percentagens ou proporções. Para comparação das variáveis contínuas, utilizamos o teste de Mann-Whitney. Na comparação dos dados categóricos, utilizamos o teste do quiquadrado. Valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos. Intervalos de confiança de 95% foram empregados como medida de precisão dos resultados. Nas análises foi utilizado o programa estatístico computacional GraphPad Prism, versão 8.0.2, San Diego-CA, USA. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana. **Resultados:** A mediana de idade foi de 33[26-41] anos, genótipo SS foi o mais frequente (73,5%). A prevalência de eugonadismo, hipogonadismo compensado e secundário foi respectivamente de 67,5% ,26,4% e 5,88%. Não foram identificados na amostra homens com hipogonadismo primário. A proporção de homens com hipogonadismo compensado e hormônio folículo estimulante superior a 7,8 mUI/mL foi significativamente maior que os homens eugonádicos ($p < 0,0001$). **Conclusão:** Os achados do estudo demonstraram que 26,4% dos homens com doença falciforme apresentaram hipogonadismo compensado, uma entidade clínica nova e distinta que merece monitoramento.

Palavras-Chave:doença falciforme, hipogonadismo, hipogonadismo compensado.

ABSTRACT

RIBEIRO, Anna Paloma Martins Rocha. **Hypogonadism in men with sickle cell disease in Feira de Santana-BA: Prevalence and Etiology.** Research project (Master in Collective Health) - State University of Feira de Santana, Feira de Santana, 2020.

Introduction: Sickle cell disease (DF) is associated with the development of hypogonadism, but there are conflicts in the literature regarding its etiology and clinical implications. **Aims:** This study aimed to estimate the prevalence of male hypogonadism and to describe its etiology in men with DF in a specialized reference center in Feira de Santana, Bahia in 2019. **Method:** Cross-sectional study carried out with 34 men with SCD, aged over 18 years; men with a history of cryptococcurancy, testicular tumors, testicular or inguinal surgeries were excluded who had a painful crisis at the time of the interview. Sociodemographic and clinical data and serum testosterone (TT), free testosterone (Tf), luteinizing hormone (LH), hemoglobin electrophoresis, in addition to anthropometric measurements (weight, height and BMI) were collected. Quantitative variables, continuous or discrete, were described by their measures of central tendency (means or medians) and their dispersion measures (standard deviation, interquartile variation or minimum and maximum values), while the nominal ones were described by their absolute values, percentages or proportions. To compare continuous variables, we used the Mann-Whitney test. When comparing categorical data, we used the chi-square test. P-values less than 0.05 ($p < 0.05$) were considered significant. 95% confidence intervals were used as a measure of precision of the results. In the analyzes we used the computer statistical program GraphPad Prism, version 8.0.2, San Diego-CA, USA. The project was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Feira de Santana. **Results:** The median age was 33 [26-41] years, the SS genotype was the most frequent (73.5%). The prevalence of eugonadism, compensated and secondary hypogonadism was 67.5%, 26.4% and 5.88%, respectively. No men with primary hypogonadism were identified in the sample. The proportion of men with compensated hypogonadism and FSH greater than 7.8 mUI / mL was significantly higher than eugonadic men ($p < 0.0001$). **Conclusion:** The study findings showed that 26.4% of men with DF had hypogonadism compensated, a new and distinct clinical entity that deserves monitoring.

Keywords: sickle cell disease, hypogonadism, compensated hypogonadism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

DISSERTAÇÃO

Figura 01 - Orquidômetro de Prader 36

ARTIGO

Figura 01 - Etiologia do hipogonadismo dos homens com doença falciforme, município de Feira de Santana, BA. 75

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Estudos que abordam hipogonadismo compensado	33
Quadro 02 - Estudos que abordam hipogonadismo e doença falciforme	45
Quadro 03 - Grupo de pesquisa para execução do projeto	58
Quadro 04 - Variáveis sociodemográficas referentes aos participantes do estudo	59
Quadro 05 - Variáveis clínicas referentes aos participantes do estudo	59
Quadro 06 - Variáveis relacionadas a fertilidade referentes aos participantes do estudo	60
Quadro 07 - Variáveis relacionadas ao exame físico referentes aos participantes do estudo	61
Quadro 08 - Categorização da gravidade da doença nas pessoas com doença falciforme.	61
Quadro 09 - Padrões de referência para interpretação dos exames laboratoriais	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Características sociodemográficas e clínicas dos homens com doença falciforme, município de Feira de Santana, BA	73
Tabela 02 -	Dados antropométricos e laboratoriais dos homens com doença falciforme, município de Feira de Santana, BA	74
Tabela 03 -	Comparação entre os parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais dos grupos eugonadismo e hipogonadismo compensado dos homens com doença falciforme, município de Feira de Santana, BA	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Anemia Falciforme
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CSSCD	Cooperative Study of Sickle Cell Disease
CSU	Centro Social Urbano
DE	Disfunção erétil
DF	Doença Falciforme
FSA	Feira de Santana
FSH	Hormônios folículo-estimulante
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Anemia Falciforme
HbA	Hemoglobina A
HbC	Hemoglobina C
HbD	Hemoglobina D
HbSC	Hemoglobinopatia SC
HbSD	Hemoblobinopatia SD
HbS-β-thal	S/beta-talassemia
HLA	antigen leucocitário humano
HPT	hipotálamo-hipófise -testículo
HSCT	transplante de células-tronco hematopoiéticas
HU	Hidroxiureia
IR	Insuficiência Renal
LH	Hormônio luteinizante
MS	Ministério da Saúde
PNSIPN	Política Nacional de Saúde Integral da População Negra
OMS	Organização Mundial de Saúde
OAT	Oligo-asteno-teratozoospermia
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Testosterona total

T3 Triiodotironina

T4 Tiroxina

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TL Testosterona livre

TSH Hormônio estimulante da tireóide

UEFS Universidade Estadual de Feira de Santana

UROS Grupo de Pesquisa em Urologia Saúde dos Subgrupos Populacionais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	19
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1	DOENÇA FALCIFORME E HEMOGLOBINOPATIAS ASSOCIADAS	20
3.2	HIPOGONADISMO	25
3.3	HIPOGONADISMO E DOENÇA FALCIFORME EM HOMENS	34
3.3.1	Adolescência e maturação sexual	34
3.3.2	Estudos que avaliaram a associação entre hipogonadismo e doença falciforme em homens	37
	POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO INTEGRAL À PESSOA COM DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS E POLÍTICA NACIONAL DE SAÚDE INTEGRAL DA POPULAÇÃO NEGRA	46
3.4		
4	METODOLOGIA	56
4.1	TIPO DE ESTUDO	56
4.2	CAMPO DO ESTUDO	56
4.3	AMOSTRA	57
4.4	ESTRATÉGIA DE ENTRADA NO CAMPO	57
4.5	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	58
4.6	ANÁLISE DE DADOS	63
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	64
4.7.1	Riscos e Benefícios da pesquisa	65
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
	REFERÊNCIAS	88
	APÊNDICES	94
	APÊNDICE A – Roteiro para entrevista semi estruturada	94
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	97

ANEXOS	100
ANEXO A – Carta de anuência da Secretaria Municipal de Saúde de Feira de Santana – Bahia	100
ANEXO B – Carta de anuência do laboratório IHEF	101
ANEXO C - Aprovação do comitê de ética em pesquisa da UEFS	102

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia de cunho genético e sua principal característica é a presença da hemoglobina S (HbS) nas hemácias. O seu conceito engloba uma variedade de anormalidades sendo que a denominação “anemia falciforme”(AF) é reservada para a forma da doença que ocorre nos homozigotos SS.O gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD), beta-talassemia, alfa talassemia, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC (HbSC) , hemoblobinopatia SD (HbSD) , S/beta-talassemia (HbS- β -thal). Apesar das particularidades que as distinguem e de variados padrões de gravidade, todas estas doenças têm um espectro epidemiológico e de manifestações clínicas e hematológicas superponíveis(SANITÁRIA, 2002).

No Brasil, estima-se que há 3.000 novos casos de DF por ano e na Bahia observa-se a maior incidência do país (1:650 casos). No município de Feira de Santana, Bahia a prevalência da DF é em torno de 4 casos/10.000 habitantes constituindo um problema de saúde pública ((BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

A DF altera a conformação dos eritrócitos e apresenta distúrbios em diversos órgãos e sistemas do corpo, tendo como principais sinais e sintomas: a anemia hemolítica crônica, a apresentação de quadros graves de infecção, o retardo do crescimento e da maturação sexual, o acidente vascular cerebral (AVC), a síndrome torácica aguda, o priapismo, as úlceras maleolares e mais frequentemente as crises álgicas agudas, além de insuficiência renal (IR) e problemas cardiovasculares, questões determinantes para o aumento da morbi/mortalidade dos indivíduos com DF (CANÇADO; JESUS, 2007).

A infertilidade em homens com DF ocorre com mais frequência do que em mulheres e parece ter múltiplas causas, incluindo hipogonadismo, anormalidades no esperma e disfunção erétil (DE) devido ao priapismo, complicação frequente da doença que ocorre quando as células falcizadas obliteram os corpos cavernosos e esponjosos e impedem o esvaziamento de sangue do pênis (ZAGO, 2005). A

infertilidade também pode estar associada aos tratamentos utilizados para controle da doença (TADDESSE et al., 2012).

Embora atraso na maturação sexual ocorra cerca de um ano e meio a dois anos nessa população, a maioria dos adolescentes e adultos jovens com DF geralmente têm a maturação sexual normal. Contudo, cerca de 24% ou mais dos homens desenvolvem o hipogonadismo, uma síndrome clínica associada à produção diminuída de testosterona, infertilidade, DE e perda ou diminuição da libido. As características clínicas encontradas no hipogonadismo são: rarefação dos pelos púbicos e axilares e diminuição do tamanho dos testículos. Os achados laboratoriais geralmente encontrados são: níveis variáveis dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), que diferem de acordo com o tipo de hipogonadismo, se primário ou secundário, e baixos níveis de T (testosterona total) (SMITH-WHITLEY, 2014). É importante diferenciar o hipogonadismo se primário ou secundário, pois têm implicações terapêuticas diferenciadas e ainda existem conflitos na literatura sobre a etiologia do hipogonadismo na DF (TADDESSE et al., 2012).

Um novo subgrupo de hipogonadismo foi recentemente descoberto usando dados da coorte de homens de 40 a 79 anos do Estudo Europeu do Envelhecimento Masculino (EMAS). Tajar e colaboradores (2010) estratificaram os indivíduos em quatro categorias diferentes de status gonadal, em que o eugonadismo, hipogonadismo primário, secundário e compensado foi distinguido pelas dosagens do LH e T, avaliação de fatores de risco específicos e sintomas associados .

Eles descreveram a questão do hipogonadismo compensado, que ocorre em homens com níveis normais de T combinados com valores mais altos de LH, particularmente no envelhecimento, representando assim um subgrupo clínico adicional de hipogonadismo, porém nunca descrito anteriormente em homens com DF (TAJAR et al., 2010).

Terapias de longo prazo, como transfusão crônica, hidroxiureia (HU) e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) reduziram a morbidade relacionada a DF, no entanto com a utilização dessas terapias aumentam os efeitos adversos associados e toxicidades. Problemas de preservação da fertilidade após HSCT e as anormalidades endócrinas associadas com a sobrecarga de ferro

transfusional continuam sendo preocupantes nessa população (TADDESSE et al. 2012).

Estudos epidemiológicos ou prospectivos ainda estão investigando o impacto da HU na espermatogênese humana e/ou na fertilidade assim como seus efeitos no desenvolvimento e/ou manutenção do hipogonadismo (MATTE et al., 2019)

É importante destacar que são poucas as produções técnicas ou científicas voltadas para a temática que analisam o hipogonadismo masculino conforme consulta nas principais bases de dados científicas online como LILACS, PUBMED, Portal Capes, Biblioteca Virtual de Saúde do Brasil e Google Scholar utilizando os seguintes descritores: doença falciforme e hipogonadismo masculino. Estudos são necessários para o gerenciamento, tratamento e monitoramento ao longo da vida útil e durante as terapias dos homens com DF.

Diretrizes para o reconhecimento do hipogonadismo e sua etiologia são necessárias, particularmente com o uso de terapias de longo prazo. Conhecer os diversos fatores que envolvem a qualidade de vida das pessoas com DF, que normalmente são usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, torna-se fundamental para fomentar reflexões para a criação e melhorias de estratégias para assistência desses indivíduos e por isso verifica-se a importância científica de uma pesquisa nessa área, haja vista suas lacunas.

Este estudo fornecerá subsídios para uma reflexão crítica da equipe multidisciplinar sobre a estruturação do sistema e dos serviços que oferecem assistência às pessoas com DF no que diz respeito ao hipogonadismo e seus aspectos. O aumento da atenção às questões reprodutivas e à maturação sexual na DF tem implicações para a prática clínica e pesquisas futuras. Sendo assim, este projeto visa tentar responder a seguinte pergunta: “Qual a prevalência do hipogonadismo e sua etiologia nos homens com DF em um centro de referência especializado em Feira de Santana, Bahia?”

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

- Estimar a prevalência de hipogonadismo em homens com doença falciforme em um centro de referência especializado em Feira de Santana, Bahia em 2019.
- Descrever a etiologia do hipogonadismo nos indivíduos masculinos com doença falciforme.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo são abordadas questões conceituais fundamentais para a execução deste estudo, sendo descritas em quatro tópicos: doença falciforme e hemoglobinopatias associadas; hipogonadismo; hipogonadismo e doença falciforme em homens e políticas públicas e atenção integral à pessoa com doença falciforme e outras hemoglobinopatias.

3.1 DOENÇA FALCIFORME E HEMOGLOBINOPATIAS ASSOCIADAS

A Doença Falciforme (DF) é um distúrbio genético muito frequente no mundo. No Brasil, é considerada a patologia hereditária mais comum, ocorrendo principalmente entre a população afro descendente, porém acometendo também outras descendências (NUZZO; FONSECA, 2004). Dados do Ministério da Saúde do Brasil revelam que no país há uma estimativa de 25 mil a 30 mil pessoas com DF, com uma projeção de 3.500 novos casos por ano (CANÇADO; JESUS, 2007).

Em 1980 um estudo realizado por Amorim e col. (2010) confirmou essa afirmação e revelou uma distribuição não homogênea da ocorrência da DF. Os dados, do período de 2007 a 2009, colhidos através da triagem neonatal nos 417 municípios pertencentes ao estado informaram que 41,9% dos 966 nascidos com DF tinha genótipo SS. Sendo que, dentre os municípios com maior número de triados positivos nesse estudo, estava Feira de Santana, com 44 casos (4,6%) (AMORIM, 2010).

Dados mais atuais do Programa de triagem Neonatal confirmam que a Bahia é o estado com maior incidência (1:650) de nascidos vivos com DF, seguido do Rio de Janeiro (1:1.300) e em menor incidência vem o estado de Santa Catarina (1:13.500) (BRASIL, 2015). Em Feira de Santana na Bahia a prevalência é em torno de 4 casos/10.000 habitantes (ALVES, 2012).

A fisiopatologia da doença está associada à mutação do gene que produz a hemoglobina A (HbA) e origina a hemoglobina S (HbS). A HbS pode ser associada a outras hemoglobinas variantes como C (SC), D (SD), E (ED), S beta talassemia (S β TAL), S alfa talassemia. Essa mutação na HbS produz uma doença multifatorial expressa por uma grande variedade de genótipos e com manifestações clínicas e hematológicas similares (BRASIL, 2018).

Na DF fisiologicamente ocorre a troca de uma base nitrogenada (adenina por timina) codificando valina no lugar do ácido glutâmico na sexta posição da cadeia beta originando assim a HbS. Apesar de pequena, essa modificação estrutural é capaz de causar profundas alterações nas propriedades da molécula de hemoglobina, que submetida a sucessivas perdas de oxigênio na superfície da molécula origina a alteração da forma normal da hemácia para a forma de foice, processo conhecido como falcização (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; NAOUM, 2000). Entretanto esse fenômeno não é imediato, ele ocorre após um retardo na circulação da hemácia e se a hemoglobina voltar a oxigenar-se ele não irá acontecer (ZAGO, 2005).

A falcização é um processo heterogêneo e complexo e é possível destacar a ocorrência em alguns órgãos, a exemplo do baço, onde esse fenômeno é facilitado pelas condições de circulação, provocando frequentes infartos que levam à fibrose e à auto esplenectomia (ZAGO, 2005). A circulação da hemácia em forma de foice na microcirculação acaba não sendo adequada, o que pode resultar em obstrução do fluxo sanguíneo capilar e também na sua destruição precoce levando a hemólise crônica (NUZZO; FONSECA, 2004; SILVA et al., 2006).

Os sinais e sintomas mais frequentes apresentados pelas pessoas acometidas com DF originam-se na grande maioria das vezes em decorrência do fenômeno da vaso-oclusão e são eles: crise algica, priapismo, necrose asséptica da cabeça do fêmur, retinopatia, AVC, sequestro esplênico, úlceras dos membros inferiores, infecções, insuficiência renal crônica, síndrome torácica aguda, entre outros (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010).

É importante destacar que durante a crise aguda da DF o sintoma mais comum é a dor (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Um estudo realizado em pacientes atendidos no Hemocentro Regional e Hospital de Clínicas da Universidade

de Uberaba, MG, de 1998 a 2007, observou que a maior frequência de atendimentos (64,4%) e de internações (36,7%) foi devido à crise dolorosa, acompanhada ou não por febre (MARTINS; MORAES-SOUZA; SILVEIRA, 2010).

Existem poucos tratamentos disponíveis para a DF. Terapias de longo prazo, como transfusão crônica e o uso da hidroxiureia (HU) reduziram a morbidade relacionada à DF, porém a única modalidade curativa é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) (TADDESSE et al., 2012).

A HU atua na inibição da enzima ribonucleotídeo redutase levando ao aumento da produção de HbF, da hidratação do glóbulo vermelho e da taxa hemoglobínica, além de diminuir a hemólise, levar a maior produção de óxido nítrico e diminuição da expressão de moléculas de adesão. Platt e colaboradores (1994) realizaram um estudo norte-americano multicêntrico denominado de *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) onde constatou que as pessoas com a DF que apresentavam valores de Hb fetal (HbF) maior que 8% sobreviviam mais do que aqueles com um valor abaixo desse ponto de corte, o que levou ao desenvolvimento de pesquisas para o uso da HU (PLATT et al., 1994).

A HU até o momento é considerada a terapia medicamentosa mais eficaz para a DF (BRASIL, 2018), e existem critérios para que ela possa ser utilizada. O indivíduo deve ter apresentado pelo menos uma das complicações listadas a seguir nos últimos 12 meses: três ou mais episódios de crises vasclusivas com necessidade de atendimento médico; dois episódios de síndrome torácica aguda (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 37,5 °C ou superior, taquipneia, sibilos pulmonares ou tosse); um episódio de priapismo grave ou priapismo recorrente; necrose isquêmica óssea; insuficiência renal; proteinúria de 24 h maior ou igual a 1 g; anemia grave e persistente (Hb menor que 6 g/dL em três dosagens no período de 3 meses); desidrogenase láctica (DHL) elevada acima de três vezes do limite superior no adulto; retinopatia proliferativa; ou quaisquer outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão(s) (BRASIL, 2018).

Existem também os denominados tratamentos adjuvantes como uso de medicamentos para prevenção de complicações e manejo da dor que incluem ácido fólico (uso contínuo), analgésicos e anti-inflamatórios, opióides, além de quelantes de ferro (quando houver sobrecarga de ferro). A utilização de alfaepoetina foi

avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), em 2015, recebendo parecer contrário à sua incorporação pois a avaliação concluiu que existia incertezas em relação aos benefícios, aos danos, à dose, à associação à HU e aos subgrupos de pessoas com DF que poderiam se beneficiar de fato do uso desse medicamento (BRASIL, 2018).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSTC) é o único tratamento curativo da DF. Ele pode ser alogênico aparentado mieloablativo de sangue de cordão umbilical, de sangue periférico ou de medula óssea conforme os critérios pré-estabelecidos pelos serviços de referência. Na presença de doador compatível, os familiares devem ser informados sobre essa possibilidade terapêutica e havendo consentimento, o paciente deverá ser encaminhado para concluir a avaliação em centro transplantador (GLUCKMAN et al., 2016).

A experiência com 1.000 pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea com doador HLA idêntico foi publicada, dos quais 154 tinham idade superior a 16 anos e o mais velho tinha 54 anos e analisando as curvas de sobrevida global, notou-se uma sobrevida inferior dos mais velhos, mas ainda assim muito favorável. Esta é a maior casuística de transplante alogênico de medula óssea em pacientes acima de 16 anos. Importante lembrar que a idade tem um papel prognóstico fundamental, e a evidência de benefício é maior em pacientes com menos de 16 anos, sendo este um critério para priorização na indicação do HSTC (GLUCKMAN et al., 2016).

Apesar dos avanços no tratamento, as pessoas com DF sofrem desde a infância com crises sintomatológicas e urgências significativas que resultam em sucessivas internações, aumento do número de hospitalizações e prejuízo funcional, reduzindo as horas dispensadas às atividades sociais, assim como às atividades produtivas (BENTON; IFEAGWU; BENTON, 2007) e essa morbidade e mortalidade prematura estão associadas à baixa expectativa de vida para a população acometida por DF, considerada entre 42 a 53 anos para o sexo masculino e 48 a 58 anos para o sexo feminino (BRUNETTA et al., 2010). O aumento da morbimortalidade está diretamente relacionado com os determinantes biológicos, todavia, os fatores políticos e sociais também podem contribuir de maneira decisiva

com a variação desses índices e a qualidade de vida desses indivíduos (FERNANDES et al., 2010).

É possível analisar a qualidade de vida avaliando as condições de acesso e oportunidades, a escolaridade, habitação, transporte, trabalho, assistência médica, social e apoio familiar. No Brasil a maioria das pessoas com DF possui baixa renda familiar, reside em áreas pobres, é constantemente negligenciada pelas políticas governamentais que deveriam prover cuidados primários em saúde, educação, transporte, habitação e lazer (SOUZA; ARAÚJO, 2015). Essas dificuldades potencializam a condição de vulnerabilidade social dessa população. Evidencia-se também uma associação histórica entre a prevalência de DF entre negros afrodescendentes, como citado anteriormente, com o processo de exclusão social e ausência de políticas públicas voltadas para essa população (HAMANN; TAUIL, 2010; SOUZA; ARAÚJO, 2015).

Devido à alta taxa de morbimortalidade da DF, é de suma importância um aconselhamento genético mais eficaz às pessoas com traço falciforme e/ou outras hemoglobinopatias, visando uma assistência clínica continuada através da equipe multiprofissional qualificada. Essa eficácia apoia-se na existência das redes de assistência e de referência, que são os hemocentros e os hospitais com serviços especiais de hematologia, principalmente para orientação e acompanhamento das pessoas com DF que apresentem quadros graves ou complicações oriundas da doença (JESUS, 2010).

Em suma, apesar dos avanços no tratamento a infecção e o sequestro esplênico ainda correspondem à principal causa de óbito nessa população, contudo constata-se um elevado número de óbitos por causa indeterminada e desconhecida, que pode estar associado ao despreparo das equipes de saúde em reconhecer os sinais clínicos e complicações que acompanham a evolução da doença, além de muitas vezes terem dificuldade de acesso aos tratamentos disponíveis (SOUZA; ARAÚJO, 2015).

3.2 HIPOGONADISMO

O Hipogonadismo é uma síndrome clínica associada à produção diminuída de testosterona, infertilidade, DE e perda ou diminuição da libido. Isso acarreta uma morbidade significativa e uma diminuição substancial na qualidade de vida dos pacientes acometidos, incluindo impotência, depressão, osteoporose e síndrome metabólica. As características clínicas encontradas no hipogonadismo masculino são: rarefação dos pelos púbicos e axilares e diminuição do tamanho dos testículos. Além do quadro clínico, existem os achados laboratoriais e os geralmente encontrados são: níveis variáveis dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), que diferem de acordo com o tipo de hipogonadismo e baixos níveis de testosterona (T) (SMITH-WHITLEY, 2014).

Os sinais e sintomas clínicos do hipogonadismo estão divididos em dois grupos, segundo o The Endocrine Society's Clinical Guidelines: O primeiro grupo inclui atraso ou ejaculação incompleta; desejo sexual reduzido (libido); disfunção erétil; ginecomastia; diminuição de pelos axilar, facial e pubianos; testículos pequenos (volume <5 mL); infertilidade; fratura de baixo traumatismo; baixa densidade mineral óssea; e ondas de calor. O segundo grupo inclui sinais e sintomas menos específicos, como diminuição da energia e motivação, humor deprimido, má concentração e memória, distúrbios do sono, anemia leve, redução da massa corpórea e diminuição do desempenho físico (AACE, 2002; KAUFMAN, 2005).

O hipogonadismo masculino pode ser classificado em primário, também chamado de hipergonadotrófico, que resulta da doença testicular primária, ou secundário, também chamado de hipogonadotrófico, que decorre da estimulação inadequada do testículo pela gonadotrofina como consequência de doenças ou distúrbios na hipófise ou hipotálamo. É de suma importância diferenciar a etiologia, pois têm implicações terapêuticas práticas diferentes (SMITH-WHITLEY, 2014).

Um novo subgrupo de hipogonadismo foi recentemente investigado usando dados da coorte de homens de 40 a 79 anos do Estudo Europeu do Envelhecimento Masculino (EMAS).Tajar e colaboradores (2010) estratificaram os indivíduos em

quatro categorias diferentes de status gonadal, em que o eugonadismo, hipogonadismo primário, secundário e compensado foi distinguido pelas dosagens do LH e T, avaliação de fatores de risco específicos e sintomas associados (TAJAR et al., 2010).

O estudo supracitado com 3369 homens de 8 centros europeus caracterizou o hipogonadismo da seguinte forma: hipogonadismo eugonadal (T normal e LH normal), secundário (T diminuída e LH diminuído), primário (T diminuída e LH aumentado) e compensado (T normal e LH aumentado). Os valores de ponto de corte foram de níveis T de 10,5nmol / litro e níveis de LH de 9,4U / litro (a conversão dos níveis de testosterona foi utilizada para a confecção deste trabalho onde 10,5 nmol/L = 300 ng/dL). Eles encontraram uma prevalência de 76,7% de indivíduos eugonadais, enquanto 11,8% 2% e 9,5% apresentavam hipogonadismo secundário, primário e compensado, respectivamente. Este foi o primeiro estudo que mostrou que o hipogonadismo secundário, primário e compensado pode ser diferenciado por medições hormonais, fatores de risco específicos e sintomas associados. O hipogonadismo compensado representou uma entidade clínica distinta que merece monitoramento contínuo e que pode eventualmente se transformar em hipogonadismo primário manifesto (TAJAR et al., 2010).

O hipogonadismo compensado posteriormente foi investigado por Corona e colaboradores (2014) em um estudo englobando 4.173 homens e a prevalência foi de 4,1% (a do EMAS foi de 9,5%). O estudo foi baseado em uma análise retrospectiva de uma série não selecionada de pacientes heterossexuais do sexo masculino que frequentavam a unidade que procuravam atendimento médico para disfunção sexual. Eram aplicados o ANDROTEST e a Entrevista Estruturada sobre Disfunção Erétil (SIEDY). ANDROTEST é uma entrevista estruturada de 12 itens, previamente validada para a triagem de hipogonadismo em pacientes com disfunção erétil. O SIEDY é uma entrevista estruturada de 13 itens, composta por três escalas, que identificam e quantificam sinais que indicam DE. A avaliação do risco cardiovascular foi avaliada usando o algoritmo derivado do estudo Progetto Cuore. Os pacientes foram solicitados a relatar quaisquer medicamentos usados. Informações sobre medicamentos foram usadas para o cálculo do Chronic Disease Score (CDS), um índice de morbidades concomitantes. A frequência do intercuro

sexual foi avaliada usando-se uma pergunta padrão (“Durante os últimos meses) quantas tentativas sexuais por mês você teve?”); as classificações foram 0 (nenhuma), 1 (1–2), 2 (3–7) e 3 (mais de 7). Qualquer tentativa sexual (coital ou não coital) foi considerada na análise. A ejaculação precoce e a ejaculação retardada foram definidas de acordo com critérios previamente descritos. A pergunta 14 do SIEDY foi usada para avaliar pacientes com desejo sexual hipoativo (HSD). A gravidade da DE foi avaliada usando o Apêndice SIEDY. A avaliação psicológica também incluiu o uso do questionário Hospital Middlesex Ques (MHQ), projetado especificamente para a triagem de transtornos mentais em um ambiente não-psiquiátrico. O escore total no MHQ foi considerado como um índice de psicopatologia do espectro do humor e da ansiedade (CORONA et al., 2014).

Um exame físico completo foi realizado em todos os pacientes, incluindo a avaliação da pressão arterial, altura, peso e índice de massa corporal (IMC). As amostras de sangue em jejum foram elaboradas para análises bioquímicas que incluíram a determinação de glicemia, colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos e LH, T total e prolactina. O status gonadal foi identificado de acordo com os critérios do EMAS descritos anteriormente (TAJAR et al., 2010).

Entre os 4.173 pacientes do estudo de Corona 3.176 (76,1%) foram eugonadais, 170 (4,1%) apresentaram hipogonadismo compensado e 827 (19,8%) apresentaram hipogonadismo evidente (primário ou secundário). Especificamente, neste último grupo, 103 (2,5%) e 724 (17,3%) apresentaram hipogonadismo primário e secundário, respectivamente. Por definição a T total foi significativamente menor no hipogonadismo manifesto ($7,9 \pm 2,2$ nmol / L) vs. hipogonadismo compensado ($18,9 \pm 6,1$ nmol / L) ou eugonadismo ($17,6 \pm 5,5$ nmol / L) (todos $p < 0,0001$). Além disso, os níveis de LH foram mais altos nos indivíduos com hipogonadismo compensado ($12,4$ mU / L [$10,4$ – $15,6$]) vs. abertos ($3,4$ mU / L [$2,2$ – $5,8$]) ou eugonadal ($3,7$ mU / L [$2,6$ – $5,0$]). Outras características demográficas, clínicas e bioquímicas dos grupos foram relatadas no estudo. Os pacientes com hipogonadismo compensado eram mais velhos ($58,1 \pm 13,2$ anos) em comparação aos indivíduos eugonadais ($50,4 \pm 13,2$ anos) e hipogonadais evidentes ($55,6 \pm 11,5$ anos), ambos $p < 0,0001$ (CORONA et al., 2014).

Pacientes hipogonadais compensados e evidentes do estudo de Corona e colaboradores (2014) apresentaram escores ANDROTEST (que valida sintomas psicológicos relacionados ao hipogonadismo) significativamente mais altos quando comparados a indivíduos eugonadais. Além disso, os sintomas relacionados ao hipogonadismo estavam mais frequentemente presentes no hipogonadismo evidente do que no compensado ($p = 0,013$). Indivíduos com hipogonadismo compensado relataram com mais frequência sintomas psiquiátricos, detectados pelo escore total do MHQ, quando comparados com os sujeitos hipogonadais evidentes e eugonadais.

No tocante a sintomas sexuais, a prevalência não ajustada de DE grave (ereção relacionada à excitação sexual ausente em mais de 75% dos casos, de acordo com a pergunta 1D da SIEDY) e a ausência de ereções relacionadas ao sono aumentaram progressivamente de indivíduos eugonadal para hipogonadal compensado a hipogonadal evidente. De acordo com os achados mencionados, a prevalência de indivíduos que relataram uma frequência reduzida (<3 / mês) de relações sexuais aumentou progressivamente de pacientes eugonadais para hipogonadais evidentes, no entanto, nas análises de regressão logística binária ajustada, apenas as associações entre hipogonadismo evidente e sintomas sexuais foram confirmadas enquanto nenhuma relação com eugonadismo ou hipogonadismo compensado foi observada, assim como não foi observada diferença na prevalência de formas mais leves de DE entre os grupos. Quanto aos parâmetros cardiovasculares a mortalidade relacionada aos eventos cardiovasculares foi significativamente maior em indivíduos com hipogonadismo compensado e evidente em comparação com indivíduos eugonadais e foram confirmadas após ajustes e regressão de Cox (CORONA et al., 2014).

O estudo supracitado descreveu as características clínicas de hipogonadismo compensado, detectado em uma grande coorte de sujeitos para disfunções sexuais. Os resultados indicaram que o hipogonadismo compensado não representa uma entidade clínica genuína, mas uma forma mais branda de hipogonadismo de início tardio. Os homens com hipogonadismo compensado tiveram maiores sintomas psicológicos, ansiedade e sintomatologia obsessiva compulsiva e depressão. Eles também eram mais fumantes e apresentavam IMC menor quando comparados aos

hipogonádicos evidentes. Este estudo relatou pela primeira vez que indivíduos com hipogonadismo compensado mostraram um aumento 10 vezes maior de mortalidade por causas cardiovasculares quando comparados comparável ao grupo hipogonadismo evidente. Contudo a morbidade cardiovascular não diferiu entre os grupos. A hipótese do estudo foi que mesmo hipogonadismo compensado, assim como o de início tardio, pode caracterizar sujeitos mais frágeis porque são afetados silenciosamente por doenças crônicas e sendo assim são mais propensos a eventos cardiovasculares. Concluíram que o hipogonadismo compensado pode representar um sinal de aviso para uma doença subjacente em vez de uma nova entidade clínica (CORONA et al., 2014).

Estudo observacional prospectivo de 4,3 anos com 3.369 homens europeus com 40 a 79 anos foi conduzido por Eendebak e colaboradores (2017) com o objetivo de descrever a história natural, fatores de risco e parâmetros clínicos associados com o desenvolvimento de LH aumentado ($LH > 9,4 \text{ U / L}$) em homens idosos com T normal ($T \geq 10,5 \text{ nmol / L}$) (EENDEBAK et al., 2018). Os participantes foram categorizados de acordo com o LH e níveis T: LH normal (NLH) com valores de $LH \leq 9,4 \text{ U / L}$ e $T \geq 10,5 \text{ nmol / L}$; LH alto (HLH) com valores de $LH > 9,4 \text{ U / L}$ e $T \geq 10,5 \text{ nmol / L}$. O ponto de corte de LH foi de $9,4 \text{ U / L}$ foi escolhido porque este era o percentil 97,5 para homens de 40 a 44 anos na população do EMAS (TAJAR et al., 2010).

Os participantes foram ainda mais categorizados por sua mudança no status de LH em um dos quatro grupos: HLH incidente (iHLH) em quais homens tinham um LH normal no início e um LH aumentado no seguimento; HLH persistente (pHLH) em que os homens tinham LH aumentado tanto na linha de base quanto no seguimento; HLH revertido (rHLH) em que os homens tinha LH aumentado na linha de base e LH normal no seguimento e pNLH em que os homens tinham LH normal em ambos linha de base e seguimento (EENDEBAK et al., 2018).

Nesta análise prospectiva e longitudinal os autores descreveram pela primeira vez a história natural e o fenótipo clínico de homens que desenvolvem hipogonadismo compensado, identificaram fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento do LH aumentado e documentou a probabilidade de progressão dessa entidade para hipogonadismo primário visto que LH alto pode significar o

início de desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-testículo (HPT), em que o aumento compensatório do LH é necessário para mobilizar as reservas esteroidogênicas das células de Leydig para manter produção normal de T.

A conclusão desse estudo foi que a elevação de LH com T normal é prevista por vários fatores e que reverte frequentemente. O LH aumentado é um biomarcador para deterioração da saúde em homens idosos que tendem a desenvolver hipogonadismo primário (EENDEBAK et al., 2018).

Outro estudo abordando essa temática foi publicado por Ventimiglia e colaboradores (2017) usando os conceitos aplicados à coorte de homens do EMAS distinguindo o hipogonadismo primário, secundário e compensado. Uma classificação semelhante ainda não havia sido aplicada à população infértil. O estudo foi transversal envolvendo 786 homens inférteis caucasianos e europeus divididos em categorias: eugonadal [T normal ($\geq 3,03$ ng / mL) e LH normal ($\leq 9,4$ mU / mL)], secundário (T baixa e LH baixo), primário (T baixa e LH alto) e hipogonadismo compensado (T normal e LH alto). O objetivo desse estudo foi investigar a prevalência de diferentes formas de hipogonadismo e a eventual associação de parâmetros clínicos, avaliação do sêmen e perfil hormonal.

Eugonadismo, hipogonadismo secundário, primário e compensado foram encontrados em 80%, 15%, 2% e 3% dos homens, respectivamente. Homens hipogonadais secundários apresentaram maior risco de obesidade. Homens hipogonadais primários foram aqueles com maior risco de azoospermia e menor volume testicular. Os homens com hipogonadismo compensado tiveram um perfil semelhante ao dos homens hipogonadais primários e com uma clara disfunção testicular. No geral o hipogonadismo primário e compensado representaram um pior quadro clínico em termos de fertilidade comprometida. Os autores concluíram que embora não sejam especificamente projetadas para homens inférteis, as categorias do Estudo Europeu do Envelhecimento Masculino podem servir como uma ferramenta de estratificação clínica mesmo nesse cenário (VENTIMIGLIA et al., 2017).

O compartimento endócrino foi avaliado também no estudo supracitado e os valores muito altos de FSH não foram surpreendentes em homens hipogonadais primário, porém quatro homens em cinco no grupo hipogonadismo compensado

apresentaram um valor de FSH acima de 7,8 mU / mL, demonstrado anteriormente como um valor limiar informativo na previsão de espermatogênese comprometida (VENTIMIGLIA et al., 2017).

As descobertas no estudo descrito acima sobre a variação do FSH (importante marcador de fertilidade) acompanham os da inibina B (substância produzida nos testículos e excelente marcador da espermatogênese), com valores muito baixos nos homens hipogonadais primários e compensados. Apesar de um compartimento endócrino ainda capaz de manter uma produção adequada de T em homens com hipogonadismo compensado, o compartimento exócrino parece gravemente comprometido nesses homens. Isso indica como o hipogonadismo compensado se parece mais com o primário do que com o secundário (BARBOTIN et al., 2015).

Um estudo utilizando 250 homens acima de 70 anos com hipogonadismo compensado pareado por idade e gênero foi conduzido por Ucak e colaboradores (2013) e eles revelaram que em homens idosos com hipogonadismo compensado, níveis de T e LH estão independentemente associados a piora das realizações das atividades diárias, das funções cognitivas, do estado nutricional e aumento de depressão. Eles concluíram que em homens idosos, os níveis de andrógenos devem ser avaliados com níveis de LH e se o hipogonadismo compensado for detectado os pacientes devem ser avaliados quanto à função física e neuropsiquiátrica. Caso haja obesidade envolvida esses homens devem ser estimulados a perderem peso (TAJAR et al., 2010).

Uma outra possível causa para o desenvolvimento do hipogonadismo compensado foi estudada por Kristensen e colaboradores (2018) através de um ensaio clínico controlado randomizado com 31 homens com idade variando de 18-35 anos que receberam 600 mg de ibuprofeno 2 vezes ao dia por 6 semanas. Eles demonstraram os níveis de LH no grupo ibuprofeno aumentou 23% após 14 dias da administração e aos 44 dias chegou a 33% ($p=0,01$). O estudo mostrou que o ibuprofeno afetou as células de Sertoli, inibindo o hormônio antimulleriano e postulou que esta droga afeta a esteroidogênese, inibindo a expressão de genes que controlam esse mecanismo, o que resultou em disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-testosterona induzindo a um estado de hipogonadismo compensado. Além

disso revelou a diminuição relação da inibina B e FSH, que são marcadores indiretos de espermatogênese. No entanto, nenhum efeito foi observado na expressão gênica da espermatogênese *ex vivo* e a avaliação dos parâmetros espermáticos não foi realizada (KRISTENSEN et al., 2018).

Esse estudo recebeu muitas críticas. Nangia e Jensen (2018) publicaram um artigo onde pontuaram que o significado clínico de um tratamento de curto prazo e suas ações sobre o LH e nos níveis de testosterona é improvável ser significativo. O estudo de Kristensen e colaboradores (2018) fazia parte de uma investigação mais ampla para estudar regeneração do músculo esquelético humano após lesão usando AINEs. As biópsias musculares foram coletadas sequencialmente após uma única sessão de exercício gerando contrações das pernas causadas artificialmente usando estimulação elétrica. Tanto os estímulos quanto as próprias biópsias são variáveis substanciais confundidoras pois a inflamação causada por estimulação elétrica e a biópsia de tecido pode afetar a via da testosterona isoladamente através da produção e ação de citocinas com supressão ou resistência ao LH. O papel preciso do ibuprofeno sozinho, que foi usado para suprimir a inflamação como parte do experimento muscular é muito difícil de interpretar neste estudo. Para avaliar esse efeito com precisão, o ensaio clínico deveria concentrar-se apenas na farmacologia e no efeito do ibuprofeno como objetivo sem a complicação adicional de biópsias e lesões elétricas. As conclusões requerem uma avaliação clínica mais robusta, uma amostra maior, um duração do tratamento pré planejada e objetivos que avaliassem tanto parâmetros androgênicos quanto reprodutivos, por exemplo, qualidade espermática e fecundidade (NANGIA; JENSEN, 2018).

O estudo de Kristensen e colaboradores (2018) causou um efeito sensacionalista na mídia sem uma revisão cuidadosa da evidência que continha, o que possivelmente levou à deturpação das conclusões e a sugestão incorreta de que o ibuprofeno afetava a saúde reprodutiva masculina e diminuía os níveis de testosterona. Os autores podem ter inadvertidamente fornecido alegações para a mídia. Determinação dos efeitos androgênicos e na saúde reprodutiva dessa classe de medicamento muito comumente usada ainda requer mais evidências clínicas robustas antes de fazer declarações que possam ser generalizadas e citadas fora de contexto clínico (NANGIA; JENSEN, 2018).

O significado do hipogonadismo compensado ainda é pouco entendido, mas sabemos que está associado tanto ao envelhecimento como ao aumento dos sintomas físicos de deficiência de T. Esta associação combinada com a sua surpreendente prevalência de 9,5% nos homens da coorte do EMAS conforme descrita por Tajar e colaboradores (2010), levanta a questão de se esta classificação de hipogonadismo deve ser diagnosticada ou até potencialmente tratada. Os homens, especialmente os mais velhos, podem ter o benefício de dosarem o LH na triagem inicial para hipogonadismo (LEE et al., 2019).

Estudos longitudinais adicionais são indicados para confirmar a importância clínica do hipogonadismo compensado, suas possíveis etiologias e seus desdobramentos, haja visto suas lacunas. Os principais estudos que abordam hipogonadismo compensado estão resumidos no quadro abaixo (QUADRO 1).

QUADRO 1: Estudos que abordam hipogonadismo compensado.

Autor	Ano, local e tipo de estudo	Amostra	Achados Importantes
Tajar	2010 8 centros europeus Coorte	3.369 homens	Prevalência de 76,7% de indivíduos eugonadais, 11,8% 2% e 9,5% apresentavam hipogonadismo secundário, primário e compensado, respectivamente. Primeiro estudo que mostrou que o hipogonadismo secundário, primário e compensado pode ser diferenciado por medições hormonais, fatores de risco específicos e sintomas associados. O hipogonadismo compensado representou uma entidade clínica distinta
Corona	2014 Itália Transversal	4.173 homens	Os dados não sustentam o conceito de que hipogonadismo compensado (subclínico) representa uma nova entidade clínica. A possibilidade de que o hipogonadismo subclínico possa ser uma resposta normal do hipotálamo eixo hipófise-testículo para doenças somáticas deve ser considerado
Eendebak	2017 EUA, Hungria e Reino Unido Coorte	3.369 homens	os autores descreveram pela primeira vez, a história natural e o fenótipo clínico de homens que desenvolvem hipogonadismo compensado. Identificaram fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento do LH aumentado. Documentou a probabilidade de progressão dessa entidade para hipogonadismo primário
Ventimiglia	2017 Itália Transversal	786	Eugonadismo, hipogonadismo secundário, primário e compensado foram encontrados em 80%, 15%, 2% e 3% dos homens. Homens hipogonadais secundários apresentaram maior risco de obesidade. Homens hipogonadais primários foram aqueles com maior risco de azoospermia e menor volume testicular. Os homens com hipogonadismo compensado tiveram um perfil semelhante ao dos homens hipogonadais primários. No geral, o hipogonadismo primário e compensado representou o pior quadro clínico em termos de fertilidade comprometida.

			Nova ferramenta de estratificação clínica?
Uckar	2013 Turquia Transversal	250	Homens idosos com hipogonadismo compensado, níveis de testosterona e LH estão independentemente associados a piora das realizações das atividades diárias, das funções cognitivas, do estado nutricional e aumento de depressão. Em homens idosos os níveis de andrógenos devem ser avaliados com níveis de LH e se o hipogonadismo compensado for detectado os pacientes devem ser avaliados quanto à função física e neuropsiquiátrica. Caso haja obesidade envolvida esses homens devem ser estimulados a perderem peso
Kristensen	2018 Dinamarca Ensaio Clínico	31	Eles demonstraram os níveis de LH no grupo ibuprofeno aumentou 23% após 14 dias da administração a aos 44 dias chegou a 33% ($p=0,01$). Esse trabalho também relacionou o uso de ibuprofeno com a diminuição do hormônio antimülleriano e postulou que esta droga afeta a esteroidogênese, inibindo a expressão de genes que controlam esse mecanismo, o que resultou em disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-testosterona induzindo a um estado de hipogonadismo compensado.

Fonte: Autoria própria, 2020.

3.3 HIPOGONADISMO E DOENÇA FALCIFORME EM HOMENS

Antes da avaliação dos dados da literatura sobre o tópico acima e como muitos dos estudos abordados aqui avaliaram menores de 18 anos, é importante conceituar alguns termos que serão utilizados para melhor compreensão do assunto. Entre eles adolescência, puberdade e estadiamento maturacional de Tanner.

3.3.1 Adolescência e maturação sexual

A adolescência compreende a faixa etária situada entre os dez e vinte anos incompletos, segundo a Organização Mundial de Saúde, e constitui-se como uma fase crítica do processo de crescimento e desenvolvimento humano, marcada por numerosas transformações relacionadas aos aspectos físicos, psíquicos e sociais do indivíduo. A puberdade é caracterizada pelas mudanças biológicas que se manifestam na adolescência, e representam, para o ser humano, o início da capacidade reprodutiva. A puberdade não é um sinônimo de adolescência mas uma parte dela (MORAES et al., 2008).

A puberdade constitui-se por um período relativamente curto de cerca de dois a quatro anos de duração, no qual ocorrem todas as modificações físicas desse momento de transição da infância para a idade adulta. Essas transformações somáticas que ocorrem na adolescência têm caráter universal, ou seja, representam um fenômeno comum a todos os indivíduos nessa fase da vida. Embora ainda persistam dúvidas sobre a complexa dinâmica da ativação puberal, sabe-se que esse momento se inicia após a reativação de neurônios hipotalâmicos que secretam de uma maneira pulsátil bastante específica, o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). A secreção do GnRH resulta na conseqüente liberação também pulsátil do LH e do FSH pela glândula hipófise. Isso ocorre inicialmente durante o sono e mais tarde estabelece-se em ciclo circadiano.

O crescimento e desenvolvimento são eventos geneticamente programados, da concepção ao amadurecimento completo, porém fatores inerentes ao próprio indivíduo (constitucionais ou intrínsecos) e outros representados por circunstâncias ambientais, podem induzir modificações nesse processo. Fatores climáticos, socioeconômicos, hormonais, psicossociais e sobretudo nutricionais são alguns dos interferentes do processo de crescimento e desenvolvimento (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010).

Uma característica própria da puberdade é a sua variabilidade. A idade cronológica não se constitui como um bom indicador para a avaliação de adolescentes. É comum que adolescentes de diferentes faixas etárias se encontrem no mesmo estágio de desenvolvimento, por isso existe a necessidade da utilização de critérios de maturidade fisiológica para o acompanhamento do desenvolvimento puberal (OLIVEIRA; DA VEIGA, 2005)

De forma didática considera-se que a puberdade é caracterizada fundamentalmente pelos seguintes eventos: Crescimento esquelético linear, alteração da forma e composição corporal, desenvolvimento dos órgãos e sistemas e desenvolvimento das gônadas e dos caracteres sexuais secundários. Para a compreensão do tema abordado nesse projeto é de suma importância o entendimento deste último evento no tocante a aplicabilidade clínica que será utilizada (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS, 2008)

O desenvolvimento gonadal e das características sexuais secundárias é um conjunto de modificações desencadeado e regulado por um complexo mecanismo neuroendócrino, ainda não completamente esclarecido, e influenciado por fatores genéticos e ambientais. Nota-se a influência de fatores hereditários nos eventos puberais, sobretudo no tocante à variabilidade de tais fenômenos e à sua magnitude, a exemplo das características de pilosidade, tamanho das mamas e idade de ocorrência da primeira menstruação (menarca) (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010).

Sob condições ambientais favoráveis, grande parte das variações do crescimento físico na adolescência será ditada predominantemente por fatores genéticos. Os eventos puberais no sexo masculino iniciam-se mais tardiamente quando comparados aos femininos, cerca de um a dois anos depois. O início clínico da puberdade masculina é marcado pelo aumento do volume testicular, ao atingir quatro centímetros cúbicos (mililitros), o que é raramente percebido pelo próprio adolescente. Na prática clínica, a medida do volume testicular e o acompanhamento de seu desenvolvimento são realizados com auxílio de um orquidômetro (FIGURA 1) (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010).



Figura 1: Orquidômetro de Prader.

O desenvolvimento gonadal é marcante nesse período e culmina com o desenvolvimento da capacidade reprodutiva completa do adolescente. A sequência do desenvolvimento das características sexuais secundárias no adolescente foi sistematizada por Tanner, em 1962. Esse autor descreveu estágios de maturação sexual que são classificados à inspeção durante o exame físico, e variam do Estágio 1 (infantil) ao 5 (adulto), considerando-se o desenvolvimento mamário (M) e a pilosidade pubiana (P) para o sexo feminino, e o desenvolvimento da genitália

externa (G) e da pilosidade pubiana (P) para o sexo masculino. A aplicação das pranchas (modelos gráficos) e a classificação de Tanner faz parte da rotina de avaliação clínica do adolescente, possibilitando a identificação do estágio de maturação sexual em que ele se encontra e sua correlação com outros eventos da puberdade (MENESES, 2008).

Uma vez apropriando-se desses conceitos e daqueles descritos anteriormente nos tópicos hipogonadismo pode-se analisar de maneira mais concisa a revisão a seguir sobre as correlações entre hipogonadismo masculino e DF.

3.3.2 Estudos que avaliaram a associação entre hipogonadismo e doença falciforme em homens

Ainda existem conflitos na literatura sobre a etiologia do hipogonadismo na DF. Dois estudos revelaram baixos níveis de testosterona e elevados níveis de FSH e LH após estímulo com gonadotropina, sugerindo falência testicular primária ou hipogonadismo primário. Por outro lado, outros três estudos revelaram baixos níveis de testosterona e níveis inapropriados ou baixos de FSH e LH, sugerindo uma disfunção hipofisária-hipotalâmica, ou seja, hipogonadismo secundário (TADDESSE et al., 2012).

Múltiplas teorias sobre hipogonadismo primário em homens com DF incluem deficiência de zinco e vaso oclusão de vasos sanguíneos testiculares, mas a causa precisa ainda é desconhecida. A teoria da vaso oclusão testicular é interessante devido ao relato de infartos testiculares recorrentes em indivíduos com DF (LI et al., 2003).

Um dos primeiros estudos para medir os níveis de LH e FSH em crianças com DF para avaliar hipogonadismo foi conduzido por Olambiwonnu e colaboradores (1975). Os indivíduos foram divididos por faixa etária (5-10 vs 11-16) e estágio Tanner (1-2 vs 3-4). Meninos com DF na idade 5-10 e estágio de Tanner 1-2, apresentaram LH significativamente mais alto e FSH discretamente diminuído (não significativo) do que o grupo controle. Crianças de 11 a 16 anos e Tanner 3-4 não apresentaram diferenças significativas no LH e FSH quando comparados aos controles. O aumento do LH sugere comprometimento da função testicular, mas

como o FSH não estava elevado e os hormônios normalizaram mais tarde na puberdade, o grau de disfunção testicular é provavelmente limitado e transitório e como dito acima apesar do retardo eles completaram a maturação sexual (OLAMBIWONNU; PENNY; FRASIER, 1975).

Singhal e colaboradores (1995) publicaram um estudo sobre 10 meninos jamaicanos com DF que não mostraram sinais de puberdade aos 16 anos, tentando descobrir a causa do atraso do crescimento. Eles hipotetizaram se o atraso era devido a anormalidades endócrinas e encontraram que o retardo de crescimento pode ser o resultado de comprometimento testicular da função e/ou secreção do hormônio de crescimento, porém sem uma resposta concreta (SINGHAL; GABAY; SERJEANT, 1995).

Rhodes e colaboradores (2009) não encontraram diferença estatística no nível de testosterona entre 19 meninos com DF vs os controles, não podendo caracterizar o hipogonadismo primário. Özen e colaboradores (2013) estudaram um grupo de 50 crianças turcas com DF entre 4 e 18 anos. Dos 35 meninos que compuseram a amostra do estudo, um apresentava hipogonadismo hipergonadotrófico (primário), com elevação LH e FSH basais e níveis de testosterona diminuídos em comparação aos valores normais; 3 tinham testículos pequenos e níveis diminuídos de testosterona, mas os níveis de LH dentro limites, sugerindo que esse mecanismo pode ser tanto primário quanto secundário mas sem significância estatística.

Martins e colaboradores (2015) também estudaram os níveis de T em 15 indivíduos com DF. Os níveis basais médios de T foram menores nos pacientes com DF, mas a diferença em comparação com os grupos controle não foi significativa. Níveis de T aumentaram em uma taxa semelhante aos controles após a estimulação com hormônio do crescimento sugerindo funcionabilidade normal das células de Leydig. Os autores concluíram que o hipogonadismo clínico observado em pacientes do sexo masculino com DF provavelmente não é o resultado de disfunção testicular, ou seja, não é primário. Além disso, resposta à estimulação com hormônio do crescimento sugere que a disfunção hipotalâmica pode ser responsável pelo atraso puberal (MARTINS et al., 2015).

Vários estudos sobre os níveis hormonais de homens com DF foram realizados antes dos anos 80, mas foram limitados por amostras pequenas e tiveram resultados conflitantes (HUANG; MUNEEYIRCI-DELALE, 2017). Friedman e colaboradores (1974) dosaram LH, FSH e T em oito pacientes adultos com DF e descobriram que todos os pacientes tinham FSH e T normal, mas dois pacientes apresentaram níveis elevados de LH. Abbasi e colaboradores (1976) também dosaram os mesmos hormônios em 14 pacientes e encontraram níveis elevados de LH e FSH e níveis baixos de T sugerindo hipogonadismo primário (FRIEDMAN et al., 1974).

Dada e Nduka (1980) descobriram diminuição do LH, FSH e T em 19 homens com DF, sugerindo falha do eixo hipotalâmico (hipogonadismo secundário) em vez de falha testicular (hipogonadismo primário) (DADA; NDUKA, 1980). Osegbe e Akinyanju (1987) também dosaram LH, FSH e T no soro de homens com DF. O estudo avaliou uma amostra de 33 adultos do sexo masculino e relatou não haver diferença significativa nos níveis de FSH e LH em relação ao grupo controle e que a dosagem de T, semelhante aos resultados anteriores estudos, foi significativamente menor nos homens com DF do que no grupo controle (OSEGBE; AKINYANJU, 1987).

Por outro lado, Taddesse e colaboradores (2012) encontraram que 8 dos 24 homens com DF tinham níveis abaixo do normal de T, e desses 8 homens, tanto o FSH quanto o LH eram baixos ou inapropriadamente normal, sugerindo insuficiência hipofisária (hipogonadismo secundário) (TADDESSE et al., 2012).

Além da análise de T, LH e FSH, alguns estudos também procuraram outras anormalidades hormonais. Singhal e colaboradores (1995) encontraram taxa de cortisol, tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e TSH normal em todos os 10 meninos com retardo de crescimento. Rhodes e colaboradores (2009) não encontraram diferença estatística quando avaliaram TSH, hormônio de crescimento, leptina ou os níveis de insulina entre as 33 crianças (19 homens, 14 mulheres) com DF quando comparadas aos controles (RHODES et al., 2009).

Hipogonadismo compensando em homens com DF foi citado como achado em apenas um estudo na literatura mundial onde foram discutidos aspectos relacionados a esse novo subgrupo, porém o estudo não estimou a prevalência e

avaliou apenas 10 homens com AF (não com DF) com o objetivo de caracterizar a função hormonal e gonadal através do estudo da reserva de gonadotrofinas hipofisárias avaliando os níveis de LH e FSH basais e após administração de 100 µg intramuscular de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina). Avaliaram também a função gonadal pelos parâmetros clínicos e pela quantificação hormonal dos níveis basais de T e antígeno prostático específico (PSA), que foi usado como um marcador bioquímico da androgenicidade durante a puberdade (MARTINS et al., 2019).

Os autores demonstraram que embora baixo peso, desnutrição e retardo puberal tenham sido observados, a estatura final e a reserva testicular após estímulo foi considerada normal. Utilizaram o termo hipogonadismo compensado como descrição de um estado transitório e particular que acometeria os adolescentes e adultos jovens, porém como uma condição final dentro da normalidade. O trabalho sugeriu fortemente uma origem periférica do hipogonadismo e que decorria de uma possível resistência androgênica (MARTINS et al., 2019).

Outros parâmetros estudados na literatura sobre a apresentação do hipogonadismo incluem tamanho e volume testicular e parecem ser significativamente diminuídos em homens com DF quando comparados com controles normais em vários estudos (HUANG; MUNEYYIRCI-DELALE, 2017).

Friedman e colaboradores (1974) mostraram que quatro dos oito pacientes avaliados no estudo com DF tinha tamanho testicular abaixo do normal, medido em centímetros, e os outros quatro pacientes estavam na faixa inferior do normal, embora a definição de normal não fosse especificada. Sete de oito pacientes apresentavam baixo volume testicular utilizando as medidas de um orquidômetro de Prader. Abbasi e colaboradores (1976) também encontraram que o comprimento testicular médio de 14 pacientes com DF foi significativamente menor em comparação com homens negros normais (FRIEDMAN et al., 1974).

Modebe & Ezeh (1995) estudaram uma amostra de 22 homens com DF e descobriram que a metade dos pacientes tinha um volume testicular menor que o grupo controle (média: 4,3 cm³ vs. 7,8 cm³ , $p < 0,001$). Pacientes com menos de 25 anos de idade também tiveram volume testicular significativamente menor que os

pacientes acima de 25 (média: 3,7 cm³ vs. 5,1 cm³, $p < 0,02$), o que pode sugerir atraso no desenvolvimento dos testículos (MODEBE; EZEH, 1995).

Martins e colaboradores (2015) encontraram que a largura testicular (1,69 cm vs. 2,18 cm, $p < 0,0001$) e volume (17,93 cm³ vs. 25,50 cm³, $p < 0,0001$) foram significativamente menor em pacientes com DF em comparação com familiares saudáveis dos pacientes utilizados como controles. Esse estudo também revelou que o comprimento do pênis era menor em homens com DF (9,9 cm vs. 11,0 cm) (MARTINS et al., 2015).

Alguns estudos analisaram como os tratamentos da DF podem afetar os níveis hormonais e levar ao hipogonadismo. Soliman e colaboradores (2013) mediram a T, LH, e os níveis de FSH em pacientes com DF do sexo masculino antes e 7 dias após transfusão de glóbulos vermelhos. Todos os pacientes estavam recebendo transfusões desde a infância e estavam em terapia de quelação regular. Após a transfusão, houve um aumento significativo em todos três hormônios ($p < 0,05$). Esse mesmo estudo também realizou análise do sêmen nos pacientes e observaram um aumento significativo da contagem de espermatozoides e da motilidade dos mesmos após a transfusão ($p < 0,05$) e esses achados correlacionaram-se com o aumento da testosterona ($p = 0,01$) (SOLIMAN et al., 2013).

Embora haja alguma evidência de que o aumento deposição de ferro na hipófise anterior em pacientes cronicamente transfundidos na talassemia possa estar associado ao hipogonadismo, não conseguimos encontrar estudos semelhantes em pacientes com DF (NOETZLI et al., 2012).

Sabemos que o HSCT tem se mostrado uma cura eficaz para a AF em crianças e que estas podem progredir através dos estágios de Tanner normalmente e ter maturação sexual normal. Entre 2004 e 2013, 30 pacientes adultos foram inscritos no ensaio clínico NIH, e 26 desses pacientes tiveram reversão completa da doença com poucas complicações (HSIEH et al., 2014). O condicionamento mieloablativo para o transplante de células tem mostrado diminuição da fertilidade, mas poucos estudos avaliaram esses efeitos sobre a AF (TICHELLI; ROVÓ, 2013).

Em um desses estudos Walters e colaboradores (2010) encontraram níveis baixos de testosterona em 10 dos 13 pacientes do sexo masculino submetidos a

HSCT para AF. Quatro dos 13 pacientes tinham baixos níveis de LH e FSH, e os outros nove pacientes apresentaram valores dentro da faixa normal. Todos 13 pacientes tinham mais de 14 anos, com mediana de 21,6 anos. Esses dados sugerem que a maioria desses pacientes apresentava hipogonadismo hipogonadotrófico, ou seja, secundário (WALTERS et al., 2010).

Embora os poucos estudos existentes sugiram que a terapia crônica com opióides pode causar hipogonadismo secundário clinicamente significativo não foi encontrado nenhum estudo sobre o efeito do uso de opióides no sistema reprodutivo, especificamente em pacientes com DF. Os opióides continuam sendo um dos tratamentos mais comumente utilizados para a dor na DF e mais pesquisas.

Terapias de longo prazo, como transfusão crônica, HU, e o HSCT reduziram a morbidade relacionada a DF. No entanto, com a utilização dessas terapias aumenta os efeitos adversos associados e toxicidades. Foram relacionadas questões sobre o uso de HU, produção anormal de espermatozoides na população masculina e efeitos teratogênicos em ambos os sexos. Além disso, problemas de preservação da fertilidade após HSCT e as anormalidades endócrinas associadas como a sobrecarga de ferro transfusional continuam sendo preocupantes nessa população (TADDESSE et al., 2012).

A terapia com HU demonstrou diminuir os episódios de dor aguda e síndrome torácica aguda sem maior toxicidade em crianças e adultos com DF. No entanto, dado o impacto da HU na divisão rápida células, as preocupações em torno da toxicidade permanecem. Literatura publicada com esses tópicos é limitada e muitas informações são de relatos de caso, com poucos estudos prospectivos ou estudos caso-controle (TADDESSE et al., 2012).

As anormalidades espermáticas como a oligozoospermia, azoospermia, diminuição da motilidade e aumento das alterações morfológicas foram observadas em homens com DF recebendo HU e se essas anormalidades estão diretamente relacionadas a HU ainda não está claro. Alguns pesquisadores sugerem que o tempo de terapia de HU pode se correlacionar com o grau de anormalidades espermáticas e com hipogonadismo primário (GAROZZO et al., 2000; LUKUSA; VERMYLEN, 2008).

O risco de diminuição da fertilidade após HSCT depende de muitos fatores, incluindo exposição à radiação pélvica, quimioterapia com agentes gonadotóxicos e estágio de desenvolvimento puberal no momento de transplante. HSCT continua a ser a única cura para SCD, com taxas de sobrevivência livre de eventos em média de 85% -90% para transplantes alogênicos (LUCARELLI et al., 2014).

Devido ao risco imprevisível de infertilidade, os pacientes podem optar por procedimentos para preservação antes do HSCT, independentemente dos regimes de condicionamento. Há um crescente consenso de que indivíduos em risco de falência gonadal após a exposição a drogas gonadotóxicas devem ser informados sobre a preservação da fertilidade. Embora a experiência seja limitada, os pacientes com DF têm sucesso com procedimentos e terapias que preservam fertilidade (DOVEY et al. 2012).

Os padrões de sobrecarga de ferro transfusional em pacientes com DF parecem ser diferentes daqueles em pacientes com talassemia. A endocrinopatia pela sobrecarga de ferro transfusional se manifesta como hipotireoidismo, diabetes *mellitus*, déficit de crescimento e disfunção gonadal, e todos parecem ser mais comuns na talassemia do que na DF. A sobrecarga de ferro transfusional, se não tratada, pode levar à infertilidade causada por uma disfunção hipotálamo-pituitária e circulação alterada níveis de FSH e LH (FUNG et al., 2006).

Hipogonadismo em pacientes com DF em terapia de quelação ocorre em taxas semelhantes daqueles pacientes com DF e sem sobrecarga de ferro (FUNG et al., 2006). Porém a transfusão de sangue demonstrou ser benéfica, pelo menos a curto prazo, para a qualidade do sêmen das pessoas com DF como mostrou o estudo de Friedman e colaboradores (1984) (FRIEDMAN et al., 1974).

No momento é possível tirar apenas conclusões limitadas do estado atual das pesquisas sobre as questões reprodutivas em pessoas do sexo masculino com DF. Até agora sabe-se que os meninos com DF possuem início tardio da puberdade, diferenças mensuráveis nas características sexuais secundárias incluindo menos pêlos faciais e corporais, atraso no estágio de Tanner para o desenvolvimento dos pêlos pubianos e da genitália, menor tamanho testicular e menor comprimento do pênis em homens adultos.

Crianças e adultos com DF exibem anormalidades hormonais, particularmente baixos níveis de Testosterona em meninos púberes e homens adultos. Os valores de LH e FSH também podem ser alterados nesses pacientes, embora os dados sejam conflitantes no tocante a origem do hipogonadismo (se primário ou secundário). O hipogonadismo compensado surge como uma provável nova entidade clínica porém ainda não estudada nos homens com DF. Anormalidades do sêmen incluem redução da densidade e motilidade dos espermatozoides, número reduzido de espermatozoides, alteração da morfologia e volume reduzido. Atualmente, faltam estudos sobre hipogonadismo, alterações hormonais e anormalidades espermáticas nos homens com DF (HUANG; MUNEYYIRCI-DELALE, 2017).

Além do próprio processo da doença o tratamento também pode afetar esses parâmetros e conseqüentemente a fertilidade desses indivíduos. A transfusão parece ser benéfica sobre os efeitos hormonais e seminiais sugerindo um fator de proteção. O tratamento com HU não impede o crescimento ou a puberdade, mas tem efeitos negativos sobre a qualidade do sêmen. Apesar do HSCT não impedir o desenvolvimento puberal normal em indivíduos do sexo masculino, pode causar níveis mais baixos de testosterona, LH e FSH.

Enquanto isso, o efeito do da terapia com opióide crônico no sistema reprodutivo das pessoas com DF ainda não foi estudado. Mais estudos são necessários para esclarecer e quantificar extensão do efeito do tratamento sobre os órgãos sexuais, produção de hormônios, e qualidade do sêmen. Também é importante ser capaz de distinguir entre anormalidades causadas pelo tratamento versus a fisiopatologia da doença (HUANG; MUNEYYIRCI-DELALE, 2017).

O quadro 2 resume os principais estudos em hipogonadismo e doença falciforme.

QUADRO 2: Estudos que abordaram hipogonadismo e doença falciforme.

Autor	Ano	Amostra	Achados mais importantes
Martins	2015 Brasil	15	Os níveis basais médios de testosterona foram menores nos pacientes com DF, mas a diferença em comparação com os grupos controle não foi significativa. Níveis de testosterona aumentaram em uma taxa semelhante aos controles após a estimulação com hormônio do crescimento sugerindo hipogonadismo secundário e não primário. Largura e volume e comprimento do pênis foram menores que controles com familiares saudáveis.
Friedman	1974 Nova Iorque	8	Quatro tinham valor testicular abaixo do normal. Quatro estavam na faixa inferior do normal. Sete tinham volume testicular abaixo do normal FSH e testosterona normais em todos. 25% tiveram LH elevado 75% tinham oligospermia
Abassi	1976 Detroit	32	O comprimento testicular médio de 14 pacientes com DF foi significativamente menor em comparação com homens negros normais. 14 com níveis elevados de LH e FSH e níveis baixos de testosterona sugerindo hipogonadismo primário.
Modebe	1995 Nigéria	22	11 tinham volume menor que o controle Pacientes com menos de 25 anos de idade também tiveram volume testicular significativamente menor que os pacientes acima de 25 (atraso de desenvolvimento testicular) 27% não produziram amostra 9% recusaram-se a fornecer 64% a densidade média, mobilidade e morfologia foram reduzidos em comparação com controles normais Volume menor do que os controles, mas sem significância
Dada	1980 Nigéria	19	Diminuição do LH, FSH e testosterona em 19 homens com DF, sugerindo falha do eixo hipotalâmico.
Osegbe	1987 Nigéria	33	Nenhuma diferença significativa nos níveis médios de FSH e LH de 33 pacientes do sexo masculino vs. controles 24,4% apresentaram níveis elevados de FSH vs. nenhum dos controles Nenhum paciente apresentou níveis baixos de gonadotrofina. A testosterona foi significativamente menor do que os controles.
Tadesse	2012 Detroit	24	33,3% dos pacientes com AF apresentaram testosterona baixa Em pacientes com testosterona baixa, os níveis de FSH e LH estavam baixos ou inapropriadamente normais (hipogonadismo secundário) Ferritina sérica (medida de sobrecarga de ferro) não significativamente diferente em pacientes com anemia falciforme com hipogonadismo.
Soliman	2013 Qatar	18	Os níveis médios de testosterona, LH e FSH em pacientes masculinos aumentaram significativamente 7 dias após a transfusão vs. antes da transfusão.
Walter	2010 EUA	13	76,9% dos pacientes do sexo masculino submetidos a HSCT para AF tiveram níveis de testosterona abaixo do normal 30,8% tinham baixo LH e FSH
Osegbe	1981	23	42,5% dos pacientes incapazes de fornecer amostra de sêmen

	Nigeria		Redução significativa na densidade espermática média, motilidade e morfologia em todos os pacientes com AF versus controles férteis da mesma comunidade nigeriana Nenhuma diferença no volume de sêmen
Agbaraji	1988 Washington DC	25	Todos os pacientes com AF apresentaram menor volume ejaculado menor motilidade espermática, contagem de espermatozoides e alteração da morfologia em comparação com 25 indivíduos masculinos normais
Lukusa	2009 Bélgica	N/A	Dois de quatro pacientes com AF em terapia com HU eram azoospermicos, os outros dois eram oligospermicos. Pacientes com azoospermia estavam em terapia com HU por 12 a 15 anos, pacientes oligospermicos por 8 a 9 anos Paciente que recebeu HSCT como adulto apresentou oligozoospermia leve no momento de transplante. Três pacientes masculinos que receberam irradiação linfóide total como crianças foram azoospermico no momento do transplante, e permaneceu azoospermico no momento do estudo e no tempo 15, 16 e 19 anos Dois pacientes do sexo masculino eram menores de 5 anos no momento do transplante e receberam apenas quimioterapia: uma apresentou contagem de espermatozoides normais, enquanto a outra tinha oligozoospermia
Voskaridou	2010 Grécia	15	60% dos pacientes oligospermicos e 13,3% azoospermicos antes da terapia com HU Seis dos pacientes procriaram após a interrupção da terapia por 4 meses. Dois pacientes procriaram enquanto estavam em terapia sem defeitos no feto.

Fonte: Autoria propria, 2020.

Alguns questionamentos precisam ser respondidos sobre esse tema. Se a doença crônica realmente causa atraso no crescimento e na puberdade, se causa hipogonadismo e qual o tipo, se existe de fato uma redução da qualidade e quantidade dos espermatozoides e se o tratamento com transfusões e HU em uma idade precoce melhorariam esses parâmetros. Além disso será que esses pacientes deveriam receber terapia hormonal em algum momento mais precoce?

Por fim, seria interessante considerar as escolhas reprodutivas dessas pessoas com DF para o manejo adequado da patologia e suas implicações clínicas.

3.4 POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO INTEGRAL À PESSOA COM DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS E POLÍTICA NACIONAL DE SAÚDE INTEGRAL DA POPULAÇÃO NEGRA

As doenças genéticas ou hereditárias mais comuns da população negra são: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e anemia falciforme. A hipertensão arterial sistêmica é uma doença que atinge 10% a 20% dos adultos e é a causa direta ou indireta de 12% a 14% de todos os óbitos no Brasil. Em geral, a hipertensão é mais alta entre os homens e tende ser mais complicada em negros, de ambos os sexos. O diabetes mellitus tipo II se desenvolve na fase adulta e evolui causando danos em todo o organismo. É a quarta causa de morte e a principal causa de cegueira adquirida no Brasil. Essa doença atinge com mais frequência os homens negros (9% a mais que os homens brancos) e as mulheres negras (em torno de 50% a mais do que as mulheres brancas). A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase afeta mais de 200 milhões de pessoas no mundo. Apresenta frequência relativamente alta em negros americanos (13%) e populações do Mediterrâneo, como na Itália e no Oriente Médio (5% a 40%). A falta dessa enzima resulta na destruição dos glóbulos vermelhos, levando à anemia hemolítica e, por ser um distúrbio genético ligado ao cromossomo X, é mais frequente nos meninos (BRASIL, 2017a).

A anemia falciforme é uma doença hereditária, decorrente de uma mutação genética ocorrida há milhares de anos, no continente africano. A doença, que chegou ao Brasil pelo tráfico de escravos, é causada por um gene recessivo, que

pode ser encontrado em frequências que variam de 2% a 6% na população brasileira em geral, e de 6% a 10% na população negra (BRASIL, 2017a).

Segundo Soares e colaboradores (2009) no Brasil a introdução da HbS, responsável pela anemia falciforme, deu-se através do tráfico negreiro de tribos africanas que vieram ao país para realizarem o trabalho escravo nas indústrias de cana-de-açúcar do Nordeste e, posteriormente, para a extração de metais preciosos em Minas Gerais. Posteriormente, após abolição da escravatura, a expansão do fluxo migratório deu origem a miscigenação racial, importante característica do país. A mistura de raças modificou o conceito de alguns pesquisadores sobre a influência da cor da pele na doença falciforme, pois para estes, a herança falciforme não tem relação direta com a cor do sujeito, ressaltando apenas a importância histórica sobre as origens da doença (SOARES et al., 2009).

Com o fim da escravidão e o advento do regime republicano a sociedade deparou-se com o desafio de repensar o país quanto a possibilidade de adentrar ao mundo moderno com uma população composta por negros, pardos e brancos. Nessa perspectiva, de acordo com Maio e Monteiro (2005), ao final do século XIX e início do século XX, as interfaces entre raça, medicina e saúde pública tiveram em foco na busca de formulação de políticas públicas (MAIO; MONTEIRO, 2005).

Para Veloso-Filho e Kabad (2010) as discussões acerca dessa problemática se intensificaram nos anos seguintes a partir dos questionamentos sobre o papel da cor e da raça como geradoras e mantenedoras de iniquidades sociais no país. Haja vistas que, até então, o Estado não havia incorporado diretrizes voltadas para as especificidades das condições de vida da população negra, partindo do princípio que as relações raciais no Brasil seriam harmoniosas (VELOSO-FILHO, CARLOS LINHARES KABAD, 2007). A ideia da democracia racial deixa de ser percebida como um espelho da sociedade brasileira. Ao contrário, o que se verifica é que o debate sobre racismo e desigualdades raciais se tornou cada vez mais intenso. Nesse sentido, o mito da democracia racial passou a dividir neste momento um espaço com um novo discurso que está estruturado no pressuposto de que as desigualdades raciais existem e que medidas políticas devem ser adotadas para a sua superação (MACEDO, 2006). Estas reflexões suscitaram a formulação de uma série de políticas públicas desenvolvidas para direcionar tais problemas,

especialmente nas áreas de saúde e educação, no final da década de 1990 revelando mudanças na postura do Estado frente à questão racial no Brasil (ONU, 2001).

O movimento negro teve importante papel nas lutas que perduraram durante anos pelo direito constitucional à saúde, até que em novembro de 1995, o governo Fernando Henrique Cardoso anunciou o Programa de Direitos Humanos, no qual o Estado admite o racismo e propõe ações afirmativas em prol da população negra e nesse ensejo estabelece um Grupo de Trabalho Interministerial para Valorização da População Negra (GTI) (FRY, 2005; LAGUARDIA, 2006).

O Grupo de Trabalho Interministerial para Valorização da População Negra, por sua vez, criou subprogramas, entre eles o de saúde, formado por pessoas que já atuavam em hemocentros, universidades, hospitais públicos, associações de pacientes, organizações não-governamentais, secretarias estaduais e municipais de saúde, que foi responsável por discutir as doenças mais frequentes na população negra. Dentre estas doenças, as geneticamente determinadas e reconhecidas como tendo importante impacto na vida dos indivíduos, foram relacionadas a hipertensão arterial, o Diabetes mellitus e a doença falciforme (PALMARES, 1995).

O reconhecimento pelo Ministério da Saúde (MS) da importância da doença falciforme se deu devido a: alta prevalência na população brasileira; inclusão das hemoglobinopatias nos testes de triagem neonatal; alto grau de morbidade e de mortalidade passíveis de prevenção; importância médico-social do início precoce do tratamento; necessidade de tratamento multidisciplinar realizado por profissionais treinados; e a necessidade de formular políticas específicas para os indivíduos por ela acometidos. A partir daí, deu-se início a formulação de projetos-piloto e de programas regionais por técnicos do MS e especialistas brasileiros de diversas áreas.

Em abril de 1996, o GTI para a Valorização da População Negra realiza uma mesa-redonda em Brasília (DF), para delinear de ações e iniciativas das políticas públicas voltadas às pessoas com doença falciforme no SUS. O resultado deste encontro foi o reconhecimento da anemia falciforme como um problema de saúde pública e a conscientização da importância de políticas públicas de saúde que minimizassem os impactos da morbidade e mortalidade da população afetada. Ainda

em 1996, é instituído o Programa de Anemia Falciforme (PAF), resultado da manifestação do movimento negro por ocasião da homenagem dos 300 anos da morte de Zumbi, mas que teve suas ações paralisadas ainda no GTI (RAMALHO; MAGNA, 2003).

Em 2001, por meio da Secretaria de Atenção à Saúde a anemia falciforme voltou a ganhar respaldo político no Ministério da Saúde, iniciando a construção de uma política de atenção as pessoas com doença falciforme no SUS. Ainda neste período, o termo “anemia falciforme” foi trocado por “doença falciforme”, abrangendo de maneira mais ampla todas as formas desta doença. Inicialmente foi estabelecida a Portaria Ministerial GM nº 822/01, que incluiu o exame que detecta a doença falciforme e outras hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal em 12 estados da Federação, que segundo Ramalho e colaboradores (2003) garantiu a correção de antigas distorções, mas também trouxe à tona importantes pontos de reflexão (RAMALHO; MAGNA, 2003).

Em agosto de 2005 uma grande conquista foi alcançada com a publicação da Portaria nº 1.391, de 16 de agosto de 2005 que instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. Essa política trouxe muitas conquistas e tinha vários objetivos como a promoção de capacitação de trabalhadores da atenção básica para inclusão nesta rede das pessoas diagnosticadas, visando atenção multiprofissional e promoção de saúde em todos os ciclos de vida. Promovia também a qualificação dos centros de referência para atenção especializada de acordo com os protocolos preconizados pelo ministério da saúde fazendo inclusão para atenção especializada multidisciplinar e de alta complexidade e capacitava os profissionais de saúde da rede de urgência e emergência para atenção nas crises algicas ou outros eventos agudos (BRASIL, 2005).

A Política visava a disponibilização de um sistema informatizado de cadastro para as pessoas com DF para organização da rede de assistência informatizada e assim possibilitava a construção de dados fidedignos sobre o quantitativo das pessoas com a doença sendo cuidadas nos estados, além dos dados de letalidade, morbimortalidade e indicadores. Os protocolos eram atualizados para inclusão de

novas tecnologias nas tabelas do SUS e promovia a capacitação de equipes multiprofissionais na atenção básica para orientação e informação genética aos portadores de traço falciforme (BRASIL, 2005).

Uma ponto importante a destacar dessa política era o apoio para a Federação Nacional de Pessoas com DF /FENAFAL e outras instituições com os mesmos fins, para trabalharem as ações pertinentes à educação e inclusão social destas pessoas junto a outros ministérios como do trabalho, da educação, da previdência e do desenvolvimento social. Deveriam realizar cooperações com outros países de acordo com as demandas trazidas pela Assessoria Internacional de Saúde e organizar bianualmente o Simpósio Brasileiro de DF, evento multiprofissional com participação de todas as associações de pessoas com DF do país, com o objetivo de divulgar todas as ações realizadas no país, ampliação do conhecimento com a presença de trabalhadores do SUS, especialistas nacionais e internacionais e gestores de todos os estados. Por fim essa política deveria apoiar o programa de triagem neonatal/PNTN em suas interfaces com a política nacional de atenção integral às pessoas com DF (BRASIL, 2005).

Algumas limitações tem que ser pontuadas no tocante a DF e seus aspectos. Diniz e Guedes (2003) pontuam que o aconselhamento genético é um tema complexo, que tem inserção tanto na saúde pública quanto na bioética. Trata-se de um dilema colocado pela nova genética quanto a tensão existente entre a redução da incidência de doenças na população, o direito individual de autonomia reprodutiva e a diversidade moral em uma sociedade, vez que a rede discursiva de que a doença falciforme é uma doença genética relacionada à raça negra traz outras implicações que remetem a questões sobre racismo e eugenia (DINIZ; GUEDES, 2003).

Os autores reiteram que a identificação e tratamento precoces são requisitos indispensáveis para o aumento da expectativa de vida das crianças com anemia falciforme. Em análise dos mecanismos educativos adotados pelo Ministério da Saúde e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no campo da anemia falciforme – o folheto “Anemia Falciforme: um problema nosso” – demonstra o quanto o tema da prevenção pelos cuidados reprodutivos é ainda uma das

questões centrais às ações para a anemia falciforme no Brasil (DINIZ; GUEDES, 2003).

A prevenção primária doença falciforme só pode ser feita através do conhecimento do risco reprodutivo por casais que tenham o traço falcêmico ou a doença falciforme. Este risco pode ser conhecido nas fases neonatal, quando nasce uma criança com a doença, e nas fases pré-natal e pré-conjugal, nesse sentido, aconselhamento genético em cada uma destas fases tem implicações éticas, culturais, morais e legais (DINIZ; GUEDES, 2003). Desta forma, uma opção de aconselhamento genético reprodutivo difundido no Brasil é na fase neonatal, ou seja, imediatamente após o nascimento de uma criança portadora de doença falciforme de forma a orientar futuras gestações (ROLAND, 2001).

O teste do pezinho não só detecta a anemia falciforme - principal doença genética no Brasil - como também tria os portadores de doença falciforme. Sabe-se que a anemia falciforme não tem tratamento específico, mas medidas profiláticas diminuem a gravidade do quadro clínico bem como a mortalidade em decorrência dessa doença. Em países como Bélgica, França, Inglaterra e parte da Europa onde a triagem neonatal para hemoglobinopatias foi instituída, demonstrou-se que o acompanhamento de pacientes em centros especializados pode reduzir a mortalidade e morbidade (DE MONTALEMBERT, 2005).

Depois de muitas lutas e embates do movimento negro conforme supracitado, em novembro de 2006, mês do Dia Nacional da Consciência Negra, o Conselho Nacional de Saúde aprovou a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra, instrumento que tinha como principal objetivo combater a discriminação étnico-racial nos serviços e atendimentos oferecidos no Sistema Único de Saúde, bem como promover a equidade em saúde da população negra. A elaboração dessa política é o produto final das lutas históricas pela democratização da saúde, iniciada com a Reforma Sanitária Brasileira e auxiliada pelos movimentos sociais, em especial pelo movimento negro (BRASIL, 2013).

A Política é o resultado da pactuação de compromissos entre o Ministério da Saúde e a Secretaria Especial de Políticas de Promoção da Igualdade com a proposta de superar situações de vulnerabilidade em saúde que atingem parte significativa da população brasileira. Inclui ações de cuidado, atenção, promoção à

saúde e prevenção de doenças, bem como de gestão participativa, participação popular e controle social, produção de conhecimento, formação e educação permanente para trabalhadores de saúde visando à promoção da equidade em saúde da população negra. Tem como objetivo também a recuperação de doenças e agravos transmissíveis e não transmissíveis, incluindo aqueles de maior prevalência nesse segmento populacional, como por exemplo, a doença falciforme, miomatose, diabetes tipo 2, dentre outras (BRASIL, 2013).

Na década de 80 teve início no Brasil uma série de movimentos sociais negros em busca de melhores condições de vida. Um deles foi a “Marcha Zumbi dos Palmares”, em 1995, que preconizava o fim do racismo, melhores condições de vida à população negra e fim das desigualdades raciais. Motivada por tais movimentos sociais, em busca de melhores condições de saúde e da maior equidade no Sistema Único da Saúde PNSIPN foi aprovada em 2007, no dia nacional da Consciência Negra, 20 de novembro, pelo Conselho Nacional de Saúde. Em linhas gerais, a PNSIPN surge como uma medida compensatória na tentativa de minimizar os efeitos da discriminação e da exploração sofridas pelos negros ao longo da história brasileira, já que esse histórico se reflete em vários aspectos, não sendo diferente em relação à saúde. Desse modo, o reconhecimento social e político ocorre em concordância com a análise dos aspectos de vida e saúde da população negra, sendo atrelados à possibilidade de benefícios decorrentes da execução de uma política de saúde organizada (NETO et al., 2015).

A implementação efetiva de políticas específicas nesse âmbito, como a PNSIPN, emerge então como uma ferramenta importante na reestruturação da saúde através de uma política que adere à demanda e à realidade do país. Diante dessa realidade, é importante determinar se as desigualdades em saúde estão relacionadas à raça como fator independente ou apenas são consequências dos piores indicadores socioeconômicos apresentados pela população negra (BASTOS et al., 2008).

O Relatório Anual das Desigualdades Raciais no Brasil mostra a diminuição da qualidade e da expectativa de vida da população negra, e revela maiores chances de morte materna e infantil e menor acesso a serviços de saúde, além da violência vivenciada de forma mais intensa por esse grupo, sobretudo entre jovens

negros, quando comparada ao restante da população. Diante das desvantagens materiais e simbólicas historicamente sofridas pelos negros, a escassez de ações efetivas para o seu enfrentamento poderá prorrogar as disparidades nas condições de vida e saúde indefinidamente (PAIXÃO et al., 2010).

A PNSIPN abrange ações e programas de diversas secretarias e órgãos vinculados ao Ministério da Saúde. Trata-se, portanto, de uma política transversal, com formulação, gestão e operação compartilhadas entre as três esferas de governo, seja no campo restrito da saúde, de acordo com os princípios e diretrizes do SUS, seja em áreas correlatas. Ela deva ser inserida na dinâmica do SUS por meio de estratégias de gestão solidária e participativa, que incluem: utilização do quesito cor na produção de informações epidemiológicas para a definição de prioridades e tomada de decisão; ampliação e fortalecimento do controle social; desenvolvimento de ações e estratégias de identificação, abordagem, combate e prevenção do racismo institucional no ambiente de trabalho, nos processos de formação e educação permanente de profissionais; implementação de ações afirmativas para alcançar a equidade em saúde e promover a igualdade racial (BRASIL, 2017a).

O Ministério da Saúde, por meio da sua Portaria nº 344, de 1º de fevereiro de 2017 adota o critério da autodeclaração, ou seja, o(a) próprio(a) usuário(a) define qual é a sua raça/cor, com exceção dos casos de recém-nascidos, óbitos ou diante de situações em que o usuário estiver impossibilitado, cabendo aos familiares ou responsáveis a declaração de sua cor ou pertencimento étnico-racial (BRASIL, 2017b).

A autodeclaração remete à percepção de cada um em relação à sua raça/cor, o que implica considerar não somente seus traços físicos, mas também a origem étnico-racial, aspectos socioculturais e construção subjetiva do sujeito. Declarar a sua raça/cor é importante para a construção de políticas públicas, pois permite que os sistemas de informação do SUS consolidem indicadores que traduzem os efeitos dos fenômenos sociais e das desigualdades sobre os diferentes segmentos populacionais. As informações com os dados desagregados por raça/cor são relevantes para atender ao princípio da equidade do SUS, ao reconhecer as diferenças nas condições de vida e saúde das pessoas, oferecendo atendimento aos

indivíduos de acordo com suas necessidades. Nesse sentido, o princípio da equidade norteia as políticas de saúde, reconhecendo as demandas de grupos específicos e atuando para reduzir o impacto dos determinantes sociais da saúde aos quais estão submetidos racial (BRASIL, 2017b).

Para Mattar (2008), a política tem como marca o reconhecimento do racismo, das desigualdades étnico-raciais e do racismo institucional como determinantes sociais das condições de saúde, objetivando sempre a promoção da equidade em saúde (MATTAR; PENA, 2008).

Além da criação da própria PNSIPN e da criação da autodeclaração é possível identificar outros avanços nas ações voltadas à saúde da população negra, com destaque para o Plano Juventude Viva que prevê ações de prevenção para reduzir a vulnerabilidade de jovens negros a situações de violência física e simbólica; A incorporação do transplante de medula para tratamento da doença falciforme no âmbito do SUS (BRASIL, 2015); Os cursos de ensino a distância sobre saúde da população negra promovido pelo Ministério da Saúde e Universidade Aberta do SUS (UNA-SUS), lançada em 27 de outubro de 2014; e por fim a criação do Comitê Técnico de Saúde da População Negra que foi instituído no âmbito do Ministério da Saúde, que é um espaço consultivo de participação e controle social com representantes da gestão, pesquisadores e movimentos negros (BRASIL, 2018).

Apesar dessas muitas conquistas a desigualdade de raça é estruturante da desigualdade social brasileira. As evidências são muitas que apontam as barreiras à participação igualitária dos negros em diversos campos da vida social e para as consequências que estas desigualdades e discriminações produzem não apenas para os negros, mas para a sociedade como um todo. O racismo e o racismo institucional são práticas que colocam pessoas de grupos raciais ou étnicos em situação de desvantagem no acesso aos benefícios gerados pela ação das instituições e organizações, como, por exemplo, na demora na implementação de políticas públicas, educação, lazer, cultura, acesso a bens e serviços essenciais, entre outros. Nesse sentido, podemos afirmar que o racismo é o principal determinante social em saúde para população negra, já que incide negativamente sobre todos esses fatores que compõem o conceito de saúde (BRASIL, 2017a).

Diante deste contexto e de todo o histórico da saúde na população negra e por entender que a fertilidade em pessoas com doença falciforme (uma das doenças hereditárias mais frequentes nessa população) ainda é um tema pouco esclarecido na literatura internacional e nacional, acreditamos ser de suma importância o desenvolvimento de estudos na área, como estratégia de ampliação do conhecimento e melhor orientação destas pessoas quanto a seu direito reprodutivo e as dificuldades/ riscos presentes nesta escolha.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo, que é um recorte do projeto matriz denominado “Prevalência de hipogonadismo feminino e masculino e avaliação da fertilidade em pessoas com doença falciforme na região metropolitana de Feira de Santana-BA” , teve uma abordagem quantitativa, do tipo exploratório, de corte transversal/seccional, com o objetivo de detectar a prevalência de hipogonadismo de homens com DF.

Segundo Rouquayrol e colaboradores (2013) são os estudos seccionais ou de corte transversal aqueles que produzem uma ideia básica dentro de uma amostra para estabelecer possibilidades de relação entre as variáveis que representam o desfecho e as que possivelmente estão associadas a este (ROUQUAYROL, 2013).

4.2 CAMPO DO ESTUDO

O estudo foi realizado em um centro de referência especializado em DF, localizado na cidade de Feira de Santana, no estado da Bahia, o qual presta serviços especializados à comunidade (ANEXO A). A escolha desse local justificou-se por disponibilizar o atendimento com acompanhamento e tratamento das doenças hematológicas, e que tem por filosofia um atendimento multiprofissional, visando à melhoria da assistência à saúde da população.

O município de FSA/BA localizado na região do semiárido do estado da Bahia possui uma área territorial de 1.304,425 km², população de 614.862 habitantes e densidade demográfica de 416,03 hab./km². Possui 148 estabelecimentos de atendimento à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) e apenas uma unidade de referência às pessoas com DF (IBGE, 2010).

O Centro de Referência Municipal às pessoas com DF possui em média 368 pessoas cadastradas do município de Feira de Santana/BA, desde agosto de 2012, com atendimento ambulatorial e equipe clínica multidisciplinar composta por médicos especialista em hematologia, pediatria, clínico geral e neurologia, enfermeiros, nutricionista, fisioterapeuta, recepcionistas, assistente social e técnicos de enfermagem, com carga horária de trabalho de 30 horas semanais, em regime de escala de turno matutino e vespertino. Estima-se que a prevalência da DF na região de FSA é em torno de 4 casos/10.000 habitantes (ALVES; ARAÚJO; FERREIRA, 2010).

4.3 AMOSTRA

A amostra do estudo foi de conveniência. Os participantes do estudo foram homens acima de 18 anos cadastrados e acompanhados no serviço ambulatorial do centro de referência do referido município, no período de 2019 a 2020. Os critérios de exclusão foram: pacientes com história de criptorquidia, tumores testiculares, cirurgias testiculares ou inguinais prévias (vasectomia, varicocelectomia, hernioplastia, orquidopexia, hidrocelectomia, exéreses de cisto de epidídimo) e pessoas com crise álgica no momento da entrevista.

4.4 ESTRATÉGIAS DE ENTRADA NO CAMPO

O primeiro contato foi realizado com os responsáveis pelos centros de referência em DF para obtenção da carta de anuência do serviço para a entrada em campo posterior a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sendo informado o objetivo da pesquisa, bem como a forma como seria executada. Após a qualificação deste projeto de pesquisa as pessoas cadastradas foram convidadas,

considerando seu convívio com a equipe o que possibilitou maior aproximação para adentrar no cotidiano delas.

4.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados pelos membros desse grupo de pesquisa devidamente treinados e capacitados para realizarem essas atividades (Quadro 1). O procedimento de coleta de dados ocorreu em três etapas, descritas a seguir.

Quadro 3: Grupo de pesquisa para execução do projeto

PESQUISADOR	FORMAÇÃO	FUNÇÃO ATRIBUÍDA NESTA PESQUISA
José de Bessa Júnior	Médico Urologista, Docente do Programa de Pós graduação em Saúde Coletiva e do curso de Medicina da UEFS	Coordenador da pesquisa
Anna Paloma Martins R. Ribeiro	Médica Hematologista e Oncologista. Mestranda em Saúde Coletiva/UEFS	Atendimento clínico dos participantes do estudo
Caroline Santos Silva	Enfermeira; Pós graduada em gestão em saúde pública; Mestranda em Saúde Coletiva/UEFS	Apoio técnico em todas as etapas da coleta de dados
Mateus Andrade Alvaia	Graduando em Medicina UEFS	Apoio técnico em todas as etapas da coleta de dados

1ª ETAPA:

Os participantes foram informados de forma verbal e individual a respeito do estudo com a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e após a concordância escrita foi realizada uma entrevista estruturada a partir de um questionário elaborado para esta pesquisa (APENDICE A) com informações referentes à identificação além dos dados sociodemográficos e clínicos, descritas nos quadros à seguir:

Quadro 4: Variáveis sociodemográficas referentes aos participantes do estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS
Código de identificação	Iniciais do nome do participante seguido de uma sequência numérica de três dígitos.
Idade	Em anos
Sexo	Masculino; feminino
Raça/ cor	Branco; Pardo; Preto; Amarelo; Indígena
Escolaridade	Fundamental I; Fundamental II; Ensino médio; Ensino superior
Ocupação	Desempregado; Recebe auxílio; Aposentado; Empregado
Estado civil	Solteiro; Casado ou união estável; Divorciado/Separado; Viúvo

Quadro 5: Variáveis clínicas referentes aos participantes do estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS
Tipo de hemoglobinopatia	Descrição
Uso de hidroxouréia	Sim; Não
Tempo de uso	Contínuo; Intermitente
Outros medicamentos	Sim; Não
Nome dos medicamentos	Descrição
Tratamentos anteriores	Descrição do tratamento

Ocorrência de crises álgicas (dor) nos últimos 12 meses	Sim; Não
Necessidade de emergência médica nos últimos 12 meses	Sim; Não
Número de internações nos últimos 12 meses	0; 1; 2; 3 ou mais
Necessidade de transfusões sanguíneas nos últimos 12 meses	Sim; Não
Lesão de órgãos	Sim; Não
Quais	Descrição

Quadro 6: Variáveis relacionadas a fertilidade referentes aos participantes do estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS
Filhos	Sim; Não
Quantos	Descrever
Data de nascimento do último filho	dd/mm/aaaa
Deseja ter mais filhos	Sim; Não
Tentativa de engravidar	Sim; Não
História de: Criptorquidia Tumores testiculares Cirurgias testiculares ou inguinais prévias IST/DST	Sim; Não

Quadro 7: Variáveis relacionadas ao exame físico referentes aos participantes do estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS
Peso	Descrito em Kg
Altura	Descrito em cm
IMC	Valor

A gravidade da doença foi categorizada como:

Quadro 8: Categorização da gravidade da doença nas pessoas com doença falciforme.

GRAVIDADE DA DOENÇA	DESCRIÇÃO
Leve	pacientes saudáveis sem Internação hospitalar nos últimos 12 meses;
Moderada	serviço de emergência nos últimos 12 meses, uso de narcóticos e / ou doença significativa que necessite de hidroxiureia;
Grave	internações relacionadas à DF nos últimos 12 Meses, necessidade de transfusão e ou lesão de órgãos.

Fonte: Adaptado de MARTYRES et al., 2016.

Após a entrevista os dados antropométricos foram verificados. Para o peso foi utilizada balança de alta precisão da marca Filizola de uso hospitalar, com capacidade para 180 kg e precisão de 100g. As balanças estavam calibradas em zero no momento da pesagem, seguindo às normas descritas por Lohman (1988). A altura foi obtida através do estadiômetro vertical, graduado em décimos de centímetros, com altura máxima de 213 cm, devendo o procedimento de seguir às normas descritas por Lohman (1988). O IMC (Índice de Massa Corporal) foi obtido a partir da divisão do peso corporal em quilogramas (Kg), pela altura em metro (m), elevada ao quadrado ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$).

Posteriormente, caso o paciente tivesse dificuldade em informar qualquer item questionado durante a entrevista referente a sua condição de saúde e terapêutica adotada, o pesquisador procedeu a coleta de informações diretamente no prontuário do participante em estudo mediante autorização do mesmo e do serviço.

2ª ETAPA:

Nesta etapa foram realizados os exames laboratoriais. Um painel foi colhido e incluiu as dosagens de T, LH, FSH, hemograma completo e eletroforese de hemoglobina. Os padrões de referência para interpretação dos mesmos estão descritos no quadro 7.

As coletas de sangue foram realizadas, no período de 7 às 9 horas da manhã, em ambiente apropriado no laboratório não sendo necessário jejum prévio.

Quadro 9: Padrões de referência para interpretação dos exames laboratoriais

EXAME	PADRÃO DE REFERÊNCIA
Leucograma	3600 a 11000 / mm ³
Eritrograma	
- Hemácias	4,3 a 6,0 milhões/mm ³
- Hemoglobina	12,0 a 16,0 g/Dl
- Hematócrito	36 a 48%
- VMC	80 a 100 fL
- HCM	27 a 33 pg
- CHCM	32 a 36 g/dL
- RDW	11,0 a 14,5%
Plaquetas	140 a 400 mil/mm ³
MPV	6,5 a 9,5 fL
Testosterona livre	3,4 a 19 ng/dL
Hemoglobina A1	> ou = 95,0%
Hemoglobina A2	1,5 a 3,5 %
Testosterona total	241,0 a 827,0 ng/dL
Hormônio anti mulleriano	0,80 a 14,5 ng/mL

Hormônio folículo estimulante	1,4 A 18,1 mUI/mL
Hormônio luteinizante	1,5 a 9,3 mUI/MI

A coleta foi realizada por um(a) técnico(a) devidamente capacitado(a) para executar o procedimento, o material utilizado foi descartável e todos colhidos no laboratório do IHEF (ANEXO B). A escolha do local para a retirada do sangue foi feita em função da quantidade necessária, do material a ser usado e do calibre do vaso a ser puncionado e para essa pesquisa poderia ser retirado até 10mL de sangue venoso por participante. No local da punção foi utilizada uma solução antisséptica e posteriormente colocado um curativo apropriado. O material biológico foi descartado após análise e todo o procedimento aconteceu em uma sala específica para realização do mesmo, para que fosse mantida a privacidade do paciente e minimizar possíveis desconfortos.

Ressalta-se que foi ofertado a estes participantes transporte que os conduziria do CSU à clínica e da clínica ao CSU e todas as etapas da pesquisa foi acompanhada por pelo menos um membro da equipe visando a integridade e segurança dos mesmos.

3ª ETAPA:

Nesta etapa os participantes foram convidados a retornar à unidade de saúde onde receberam os resultados dos exames e orientação quanto aos cuidados com a sua saúde de acordo com os achados encontrados.

4.6 ANÁLISES DOS DADOS:

As variáveis quantitativas, contínuas ou discretas foram descritas por suas medidas de tendência central (médias ou medianas) e pelas respectivas medidas de dispersão (desvio padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo), enquanto as qualitativas (nominais ou ordinais) por seus valores absolutos,

percentagens ou proporções. Os dados obtidos foram computados em dois bancos de dados, para confronto de informações e identificação de possíveis erros de digitação, no programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0, plataforma Windows.

Para comparação das variáveis contínuas, utilizamos o teste de Mann-Whitney. Na comparação dos dados categóricos, utilizamos o teste do quiquadrado. Valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos. Nas análises utilizamos o programa estatístico computacional GraphPad Prism, versão 8.0.2, San Diego-CA, USA.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Em consonância com os aspectos éticos e considerando que a ética na pesquisa envolve o respeito à autonomia dos sujeitos e população, zelando pelo compromisso com a instituição, este projeto de investigação foi submetido à avaliação pelo CEP da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e foi aprovado em 23 de dezembro de 2018 (ANEXO C). Todas as etapas do estudo obedeceram aos critérios recomendados pela Resolução n^o 466/12 do Conselho Nacional de Saúde -MS, com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APENDICE B), que ofereceu todas as informações pertinentes ao estudo (BRASIL, 2016).

A coleta de dados só teve início após leitura e explicação completa sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios, potenciais riscos e o incômodo que esta poderia acarretar. Os indivíduos que aceitaram participar manifestaram seu consentimento a partir da assinatura do TCLE. O TCLE foi redigido em linguagem acessível, clara e objetiva.

O sigilo e a privacidade dos participantes do estudo foram garantidos durante a realização da pesquisa bem como nas etapas de divulgação dos seus resultados (publicação de artigos, emissão de relatórios, etc.), a liberdade em recusar-se a

participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e prejuízo e esclarecimentos em todo o curso da pesquisa.

Para as pessoas não alfabetizadas seria orientado que pedisse a uma pessoa de sua confiança que fizesse a leitura do TCLE, para posteriormente serem convidadas a expressar o seu consentimento verbalmente, que seria testemunhado, mas não seria solicitado que assinasse um termo que não pudesse ler. A testemunha seria orientada a assinar o TCLE informado do participante, porém nesse estudo não tivemos nenhum participante não alfabetizado.

Todos os dados coletados serão mantidos sob sigilo, sob responsabilidade do coordenador desta pesquisa por cinco anos e após este período todos os documentos serão incinerados, assegurando desta forma a privacidade de todos os participantes envolvidos no projeto.

Asseguramos ainda as instituições envolvidas, aos participantes desta pesquisa e ao Sistema CEP/CONEP que no caso de interrupção ou descontinuação do estudo, os pesquisadores envolvidos iriam ser informados antecipadamente. Comprometemo-nos ainda a entregar ao final desse trabalho um relatório de atividades ao CEP/ UEFS e à coordenação das instituições em estudo.

4.7.1 Riscos e Benefícios da Pesquisa

A compreensão dos achados da pesquisa permitirá estabelecermos e incorporar estratégias de integralidade do cuidado e ampliação da discussão do tema no meio acadêmico e na comunidade.

As informações forneceram um melhor auxílio nas condutas a serem aplicadas e no planejamento das ações dos médicos e profissionais que prestam cuidados a esta população. Os sujeitos com eventuais distúrbios da função gonadal e/ou central receberam orientações médicas e da equipe de saúde pertinentes ao seu caso.

Esta pesquisa não ofereceu maiores riscos, nem agravos imediatos ou posteriores aos participantes. Os procedimentos utilizados fazem parte das práticas clínicas já aplicadas as pessoas atendidas no Centro Municipal de Referência à Pessoa com DF.

A privacidade dos sujeitos da pesquisa foi preservada, garantindo que os dados coletados fossem utilizados única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, e que as informações divulgadas de maneira nenhuma identificarão os participantes. Eventuais desconfortos decorrentes da abordagem do tema e da coleta dos materiais foram minimizados com aplicação otimizada de boas práticas da pesquisa clínica e não foram relatados pelos participantes nas etapas da pesquisa.

Danos físicos, acidentes ou mal-estar, provocados pela coleta não ocorreram e caso houvessem seriam adotadas providências e atendimento médico adequado. Durante os procedimentos de coleta de dados o participante esteve sempre amparado pela equipe para que pudesse ser prestada toda a assistência necessária.

O participante que se sentiu incomodado ao falar sobre a sua vida, sobre sua experiência com os sintomas teve a liberdade de recusar ou retirar o consentimento na participação, sem que isso gerasse qualquer penalidade ou prejuízo no seu cuidado e caso algum dano fosse verificado o participante deveria ser indenizado. Nenhuma despesa deveria existir para a participação desta pesquisa e caso isto ocorresse o participante seria ressarcido.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo serão apresentados em forma de artigo.