



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

CAROLINE SANTOS SILVA

**FUNÇÃO SEXUAL E RESERVA OVARIANA DE MULHERES COM DOENÇA
FALCIFORME**

FEIRA DE SANTANA

2023

CAROLINE SANTOS SILVA

**FUNÇÃO SEXUAL E RESERVA OVARIANA DE MULHERES COM DOENÇA
FALCIFORME**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Saúde Coletiva

Orientador: Prof. Dr. José de Bessa Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo de Paula Miranda

FEIRA DE SANTANA

2023

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS

S579 Silva, Caroline Santos
Função sexual e reserva ovariana de mulheres com doença falciforme /
Caroline Santos Silva. – 2023.
147 f.: il.

Orientador: José de Bessa Júnior.

Coorientador: Eduardo de Paula Miranda.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Feira de Santana,
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Feira de Santana, 2023.

1. Doença falciforme. 2. Saúde sexual. 3. Saúde reprodutiva da mulher.
I. Título. II. Bessa Júnior, José de, orient. III. Miranda, Eduardo de Paula,
coorient. IV. Universidade Estadual de Feira de Santana.

CDU 616.155:613.99

CAROLINE SANTOS SILVA

FUNÇÃO SEXUAL E RESERVA OVARIANA DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME

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

Defendida em 16 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José de Bessa Junior

Orientador - UEFS

Prof. Dr. Eduardo de Paula Miranda

Coorientador - UniChirstus

Profa. Dra. Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

FMRP-USP

Prof. Dr. Zein Mohamed Sammour

FM-USP

Profa. Dra. Bárbara Braga de Lucena

UniChirstus

Prof. Dr. Felipe Souza Dreger Nery

UEFS

Profa. Dra. Kátia Santana Freitas

PPGSC - UEFS



À memória dos meus avós, José e Maria, por compartilharem importantes lições de vida comigo desde a infância.

Aos meus pais, por dedicarem suas vidas a me proporcionar formação acadêmica e humana, sustentadas no respeito, responsabilidade e honestidade.

Às minhas irmãs, fonte de força, amor, coragem e inspiração.

Às mulheres com doença falciforme, em especial as que participaram deste estudo, que são exemplos de superação diante das adversidades não apenas físicas, mas também emocionais e sociais.

AGRADECIMENTOS

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”

(Nota: Trecho de uma carta de Newton para Robert Hooke, 5 de fevereiro de 1676, baseado numa metáfora atribuída a Bernardo de Chartres.)

À Deus, pela saúde, força e coragem para superar as dificuldades, por iluminar meus caminhos e me presentear com pessoas amigas e acolhedoras...

Aos meus pais, por abdicarem dos seus sonhos para sonhar o meu e me proporcionarem acesso à educação de qualidade, mesmo sem tê-la tido.

Às minhas irmãs, Lunna e Clara, por serem meu ponto de equilíbrio, fonte de inspiração, dedicação e amor incondicional.

À doce memória dos meus avós, que foram colo, ternura e carinho. A falta que fazem é mais do que as palavras podem dizer.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Bessa, uma das pessoas de maior coração e sensibilidade às questões do outro com quem já tive o prazer de conviver. Mais do que ser pesquisadora, me ensinou a ser forte, decidida e vitoriosa. Obrigada por ter aberto as portas e possibilidade na carreira e na vida.

Ao meu pedaço de céu, Melissa, por fazer do meu mundo um lugar mais bonito e colorido.

À minha família, nas pessoas de Júlio, Graziete, Karen e Rosely, por cuidarem de mim.

As amigas de infância, Amanda e Thâmillá, pelos longos anos de amizade e companheirismo.

À Nathália e Ana Clara, pela amizade, amor, companheirismo e incentivo incondicional, por estarem sempre torcendo pelas minhas conquistas.

À Fundação Bradesco de Irecê, em nome do Prof. Márcio Fernando, que me fez acreditar que a educação me levaria além.

À minha mestra e amiga, Prof. Julita, por me apresentar o universo da pesquisa, pelo incentivo diário, pelos conselhos e por vibrar comigo diante de cada conquista pessoal e profissional.

À Anna Paloma e Beto, por me acolherem e me incentivarem a sonhar.

Às amigas concedidas pela pesquisa, Bruna, Lorena, Jayanne e Michelle. Sem o apoio de vocês, seria muito mais difícil.

À família UroS, pela acolhida, parceria, incentivo e dedicação a pesquisa.

Ao Prof. Eduardo, meu coorientador, pela gentileza, dedicação e ensinamentos.

Ao Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme, nas pessoas de cada profissional que acreditou e colaborou com este projeto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UEFS, nas pessoas dos secretários, colegas e professores que, de alguma forma, compartilharam o presente mais preciso – O conhecimento.

Ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

À FAPESB, pela concessão da bolsa de estudos desde o mestrado e o financiamento que viabilizou esta pesquisa.

*Aos gigantes que me trouxeram até aqui,
Muito Obrigada!*



A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo.

Nelson Mandela

RESUMO

Introdução e objetivos: A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia genética de relevância clínica e epidemiológica, configurando-se como uma das doenças monogênicas graves mais comuns em todo o mundo. O Brasil apresenta a maior prevalência da doença na América do Sul, sendo a Bahia um dos estados mais acometidos. A principal característica é a presença da hemoglobina S nas hemácias com manifestações clínicas nos diversos órgãos e sistemas impactando de maneira negativa na qualidade de vida dos indivíduos, além de implicar em internações sucessivas e risco de morte. A saúde sexual e reprodutiva das mulheres com DF é um tópico pouco explorado na literatura. Nesta tese apresentada no formato coletânea de artigos que se articulam propusemos analisar aspectos relacionados à função sexual e a reserva ovariana de mulheres com DF acompanhadas em um Programa Municipal de Referência a Pessoa com DF no período de 2022 a 2023. Os objetivos dos artigos foram: - Realizar uma revisão sistemática sobre a reserva ovariana de mulheres com DF (Artigo 1); - Descrever a função sexual de mulheres com DF acompanhadas em um Programa Municipal de Referência a Pessoa com DF (Artigo 2); e avaliar a reserva ovariana de mulheres com DF acompanhadas no Programa Municipal de Referência a Pessoa com DF (Artigo 3). **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática (Artigo 1) de acordo com as recomendações das principais diretrizes metodológicas e o protocolo foi registrado no PROSPERO. Os artigos 2 e 3 foram produtos de um estudo de corte transversal que avaliou 59 mulheres com DF e conduzido em três etapas, a saber: 1) coleta de dados sociodemográficos e hábitos de vida, informações clínicas e função sexual; 2) exames laboratoriais e de imagem; 3) devolutiva às participantes do estudo. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEP/UEFS e possui financiamento da FAPESB, contemplado em dois editais temáticos. Análise estatística foi realizada por meio de software estatístico computacional GraphPad Prism, versão 9.0.3, San Diego-CA, EUA. **Resultados:** Não há evidências suficientes para apoiar a relação causal entre DF e redução da reserva ovariana. Existe uma aparente diminuição dos valores de hormônio antimülleriano, parece haver uma tendência para níveis mais baixos em mulheres com DF comparadas as mulheres saudáveis. Nossos achados demonstram ainda que a função sexual é significativamente afetada na maioria das mulheres com DF, com elevada prevalência de disfunção sexual avaliada pelo FSFI. A reserva ovariana funcional é diminuída e níveis mais baixos de hormônio antimülleriano foram demonstrados nas pessoas com hemoglobinopatia HbSS e β -talassemia em comparação com as participantes com hemoglobinopatia HbSC e HbCC. **Conclusão:** Embora esta tese não seja capaz de demonstrar uma relação de causalidade entre DF e disfunções sexuais e reserva ovariana, traz dados inovadores, discute questões importantes e pouco exploradas em um cenário de alta prevalência da doença, acreditamos que possa funcionar com uma centelha que propicie investimentos em pesquisas e capacitações profissionais no âmbito dos direitos sexuais e reprodutivos das mulheres com DF.

Palavras-Chave: doença falciforme, hemoglobinopatias, saúde sexual, saúde reprodutiva, saúde da mulher.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Sickle cell disease (SCD) is a genetic hemoglobinopathy with clinical and epidemiological conversion, becoming one of the most common severe monogenic diseases worldwide. Brazil has the highest disease prevalence in South America, with Bahia being one of the most affected states. The main feature is the presence of hemoglobin S in red blood cells with clinical manifestations in various organs and systems, negatively impacting the quality of life of individuals, in addition to implying subsequent hospitalizations and risk of death. The sexual and reproductive health of women with SCD is little explored in the literature. In this thesis, we present a collection of articles that articulate each other and propose to analyze aspects related to sexual function and ovarian reserve in women with SCD concomitantly in a Municipal Reference Program for Persons with SCD from 2022 to 2023. The objectives of the articles were: - Carry out a systematic review of the ovarian reserve of women with SCD (Article 1); - To describe the sexual function of women with PD concomitantly in a Municipal Reference Program for Persons with PD (Article 2), and to evaluate the ovarian reserve of women with SCD concomitantly in the Municipal Reference Program for Persons with SCD (Article 3). **Methods:** A systematic review (Article 1) was carried out following the recommendations of the main methodological guidelines, and the protocol was registered in PROSPERO. Articles 2 and 3 were products of a cross-sectional study that evaluated 59 women with SCD and dealt with it in three stages, namely: 1) collection of sociodemographic data and lifestyle habits, clinical information, and sexual function; 2) laboratory and imaging tests; 3) feedback to study participants. The research project was approved by CEP/UEFS and is financed by FAPESB, contemplated in two thematic notices. Statistical analysis was performed using the GraphPad Prism computational statistical software, version 9.0.3, San Diego-CA, USA. **Results:** Insufficient evidence supports a causal relationship between FD and reduced ovarian reserve. There is an apparent decrease in levels of anti-mullerian hormones; there seems to be a trend towards lower levels in women with SCD diagnosed as healthy women. Our findings also demonstrate that sexual function is significantly experienced in most women with SCD, with a high prevalence of sexual dysfunction assessed by the FSFI. Functional ovarian reserve is decreased, and lower levels of antimullerian hormones have been demonstrated in people with hemoglobinopathy HbSS and β -thalassemia compared to participants with hemoglobinopathy HbSC and HbCC. **Conclusion:** Although this thesis is not able to demonstrate a causal relationship between FD and sexual dysfunctions and ovarian reserve, it brings innovative data and discusses essential and little-explored issues in a scenario of the high prevalence of the disease; we believe that it can work with a spark that encourages investments in research and professional training in the field of sexual and reproductive rights of women with SCD.

Key words: sickle cell disease, hemoglobinopathy, sexual health, reproductive health, women's health.

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 -	Variáveis sociodemográficas e hábitos de vida referentes às participantes do estudo	42
Quadro 02 -	Variáveis clínicas e modalidades de tratamentos da DF nas participantes do estudo	42
Quadro 03 -	Variáveis relacionadas aos aspectos sexuais e histórico reprodutivo das participantes do estudo	43
Quadro 04 -	Categorização da gravidade da doença nas pessoas com DF.	44
Quadro 05 -	Padrões de referência para interpretação dos exames laboratoriais	45
Quadro 06 -	Parâmetros ultrassonográficos para contagem de folículos antrais	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Saúde sexual e reprodutiva de mulheres com doença falciforme na perspectiva da teoria da vulnerabilidade em saúde proposta por Ayres.	38
------------	---	----

Artigo 1

Figura 1 -	Fluxograma de triagem dos artigos	58
Figura 2 -	Avaliação do risco de viés com base na escala Newcastle-Ottawa.	63

Artigo 2

Figura 1 -	Domínios da função sexual de mulheres com doença falciforme a partir do FSFI (N = 43)	82
------------	---	----

Artigo 3

Figura 1 -	Mediana dos níveis séricos de HAM (ng/mL) em mulheres com doença falciforme	103
------------	---	-----

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 -	Delineamento do problema de pesquisa, 2023	55
Tabela 2 -	Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática	60
Tabela 3 -	APÊNDICE A - Estratégias de buscas utilizadas nas bases de dados	74

Artigo 2

Tabela 1 -	Características sociodemográficas das mulheres sexualmente ativas (N= 43)	81
Tabela 2 -	Características clínicas das mulheres com doença falciforme (N = 43)	83
Tabela 3 -	Análise de variância dos componentes para avaliação da contribuição de cada domínio na função sexual de mulheres com doença falciforme (N = 43)	84

Artigo 3

Tabela 1 -	Características sociodemográficas e hábitos de vida das mulheres com doença falciforme (N=59)	101
Tabela 2 -	Complicações clínicas e gravidade da doença em mulheres com doença falciforme (N=59)	102
Tabela 3 -	Parâmetros laboratoriais de mulheres com doença falciforme	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF Anemia Falciforme

AFADFAL Associação Feirense de Pessoas com Doença Falciforme

AINEs Antiinflamatórios Não-Esteroidais

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC Acidente Vascular Cerebral

CDC *Centers for Disease Control and Prevention*

CEP Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

CFA Contagem de Folículos Antrais

CHCM Concentração Hemoglobina Corpuscular Média

CINAHL *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

CNS Conselho Nacional de Saúde

CRD *Centre for Reviews and Dissemination*

DF Distrito Federal

DF Doença Falciforme

DIU Dispositivo Intrauterino

DOR Diminuição da reserva ovariana

DSTs Doenças Sexualmente Transmissíveis]

FAPESB Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia

FDA *Food Drug Administration*

FSFI *Female Sexual Function Index*

FSH Hormônios folículo-estimulante

GnRH Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

GTI Grupo de Trabalho Interministerial

HAM Hormônio anti-Mülleriano

HbA Hemoglobina A

HbC Hemoglobina C

HbD Hemoglobina D

HbS Hemoglobina S

HbSC Hemoglobinopatia SC

HbSD Hemoblobinopatia SD

HbSS Anemia Falciforme

HbS-β-thal S/beta-talassemia
HCM Hemoglobina Corpuscular Média
HU Hidroxiureia
IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC Intervalo de Confiança
IMC Índice de Massa Corporal
IRC Insuficiência Renal Crônica
LDH Desidrogenase Lática
LH Hormônio luteinizante
MEDLINE *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MG Minas Gerais
MPV Volume Plaquetário Médio
MS Ministério da Saúde
NOS Escala de Newcastle-Ottaw
OMS Organização Mundial de Saúde
ONU Organização das Nações Unidas
PAF Programa de Anemia Falciforme
PICO/PECO população, intervenção/exposição, comparação e resultados – *outcomes*
PNTN Programa Nacional de Triagem Neonatal
PROSPERO Prospecto Internacional de Revisões Sistemáticas
PTP Programa de Triagem Populacional
RDW *Red Cell Distribution Width*
RN Recém-Nascido
RR Risco Relativo
SHBG Globulina de Ligação dos Hormônios Sexuais
STA Síndrome Torácica Aguda
SUS Sistema Único de Saúde
TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TGO Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP Transaminase Glutâmico-Pirúvica
UEFS Universidade Estadual de Feira de Santana
UEFS Universidade Estadual de Feira de Santana
UROS Grupo de Pesquisa em Urologia Saúde dos Subgrupos Populacionais

UTI Unidade de Terapia Intensiva

UTIN Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

VCM Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	16
1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVO GERAL	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3	REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS	22
3.2	RESPOSTA SEXUAL DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME	25
3.3	FERTILIDADE DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME	28
3.4	POLÍTICAS DE ATENÇÃO INTEGRAL À PESSOA COM DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS	31
	REFERENCIAL TEÓRICO: VULNERABILIDADE EM SAÚDE E PRÁTICAS DE CUIDADO SEXUAL E REPRODUTIVO A MULHER COM DOENÇA FALCIFORME	
4	PRÁTICAS DE CUIDADO SEXUAL E REPRODUTIVO A MULHER COM DOENÇA FALCIFORME	34
5	METODOLOGIA	39
5.1	REVISÃO SISTEMÁTICA: RESERVA OVARIANA FUNCIONAL EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME	39
5.2	DELINEAMENTO EPIDEMIOLÓGICO	39
5.2.1	Tipo do estudo	39
5.2.2	Campo do estudo	40
5.2.3	Participantes do estudo	40
5.2.4	Procedimento de coleta de dados	41
5.2.5	Análise dos dados	47
5.2.6	Aspectos éticos	48
6	RESULTADOS	51
	Artigo 1 - RESERVA OVARIANA FUNCIONAL EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	52
	Artigo 2 - FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO OBSERVACIONAL	75

	Artigo 3 - RESERVA OVARIANA FUNCIONAL DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME	94
7	CONCLUSÃO	116
	REFERÊNCIAS	119
	APÊNDICES	129
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	130
	ANEXOS	133
	ANEXO A - Protocolo de cadastro no Prospecto Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO)	134
	ANEXO B - FSFI Adaptado e validado para uso no Brasil	136
	ANEXO C - Parecer Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana.	138

APRESENTAÇÃO

Esta tese teve início em abril de 2019, e é um dos produtos do projeto de pesquisa intitulado “Saúde sexual e reprodutiva de pessoas com doença falciforme” desenvolvido pelo Grupo Urologia Subgrupos (UroS) vinculado à Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) - Resolução CONSEPE: 044/2019, e financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia – FAPESB, edital N° 05/2019 - Apoio à Pesquisa Científica, Tecnológica e/ou Inovação em Doenças e Agravos prevalentes na População Negra e dos Povos de Comunidades Tradicionais, com ênfase em Doença Falciforme; e edital N° 02/2020 - Programa pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde – PPSUS.

A estrutura segue o padrão estabelecido pelo Regimento Interno do Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva da UEFS (RESOLUÇÃO CONSEPE 058/2022), e o seu conteúdo está organizado no formato de coletânea, composta pelos seguintes elementos: Introdução, Objetivos, Revisão da Literatura, Referencial Teórico, Metodologia, Resultados e Conclusão.

Na Introdução apresento uma breve contextualização do objeto de estudo acrescida de justificativa sobre a relevância do tema para a sociedade e para a saúde coletiva, e em seguida, são apresentados os objetivos, geral e específicos.

O tópico Revisão de Literatura, aborda os temas doença falciforme e outras hemoglobinopatias, resposta sexual de mulheres com doença falciforme, fertilidade de mulheres com doença falciforme, e por fim, uma breve apresentação das Políticas de Atenção à Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias. E posteriormente apresentamos o Referencial Teórico, inspirado na teoria da vulnerabilidade em saúde proposta por Ricardo Ayres.

Na metodologia, foram descritos de forma breve o tipo de delineamento escolhido, descrição das variáveis disponíveis para a execução da pesquisa, fontes de dados utilizadas, os critérios de elegibilidade, etapas de coleta dos dados e posterior análise. Os métodos específicos, bem como a apresentação e discussão dos resultados foram sistematizados em três artigos, a saber:

Artigo 1 - Reserva ovariana funcional em mulheres com doença falciforme: uma revisão sistemática;

Artigo 2 - Função sexual de mulheres com doença falciforme: estudo observacional;

Artigo 3 - Reserva ovariana funcional de mulheres com doença falciforme: estudo de corte transversal.

E por fim, a síntese dos principais achados e contribuições da tese são apresentadas na conclusão.

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) foi descoberta em 1910 por James Herrick e configura-se como um grupo de distúrbios hereditários dos glóbulos vermelhos que afetam a hemoglobina, proteína que transporta oxigênio pelo corpo (HERRICK, 1910). Um polimorfismo de nucleotídeo único no gene da β -globina leva à substituição da valina pelo ácido glutâmico na sexta posição na cadeia da β -globina. Após a desoxigenação, as moléculas de hemoglobina mutante (HbS) polimerizam formando feixes. Os feixes de polímeros resultam em falcização de eritrócitos, que por sua vez prejudica a viscosidade do sangue e favorece a agregação dos eritrócitos falciformes com neutrófilos, plaquetas e células endoteliais, provocando a estase do fluxo sanguíneo, referido como vaso-oclusão (BUNN, 1997).

A condição afeta mais de 100.000 pessoas nos Estados Unidos e 20 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema global de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Entre os latino-americanos, sugere-se que a incidência seja de aproximadamente 6.000 nascimentos por ano, totalizando aproximadamente 100.000-150.000 pessoas vivendo com a DF (HUTTLE et al., 2015). Estima-se que a prevalência da doença deve aumentar como consequência da melhora da sobrevida em países de baixa e média renda, e migração populacional para países com renda mais alta. O número estimado de recém-nascidos com DF globalmente aumentará de 305.800 em 2010 para 404.200 em 2050 (PIEL et al., 2013). No Brasil, a DF é considerada a patologia hereditária mais comum, ocorrendo principalmente entre a população afrodescendente, mas acomete também outras descendências (NUZZO; FONSECA, 2004).

Os principais métodos para diagnóstico da DF são os programas de triagem neonatal (teste do pezinho) ou posteriormente, a partir da realização do hemograma completo e eletroforese de hemoglobina (KATO et al., 2018). Na DF, a falcização e a hemólise das hemácias resultam em vaso-oclusão com isquemia associada ocasionando episódios repetidos de dor aguda intensa e síndrome torácica aguda, além de outras complicações, incluindo acidente vascular cerebral, dor crônica, nefropatia, retinopatia, necrose avascular, priapismo e úlceras nas pernas (WARE et al., 2017).

Com a melhora da sobrevida e a redução da morbidade relacionada à doença, problemas sexuais e reprodutivos estão emergindo como uma prioridade no tratamento da DF (CHATURVEDI; DEBAUN, 2016). Apesar da extensa literatura sobre as complicações crônicas, pouco se sabe sobre estes aspectos, e são ainda mais raros os estudos abordarem isso prospectivamente. Desta forma, a temática é de grande relevância nos dias atuais uma vez que os tratamentos existentes também afetam a fertilidade, dificultando ainda mais a abordagem dessa população (GHAFURI et al., 2017).

Dentre os problemas sexuais e reprodutivos mais comuns, estão relatados nas mulheres: atraso na maturação sexual e consequentemente na iniciação sexual, disfunções sexuais, sintomas do trato urinário inferior (FERREIRA; SILVA, 2010; SMITH-WHITLEY, 2014a), redução na reserva ovariana (KOPEIKA et al., 2019), gestação de alto risco e complicações no parto e puerpério (KUO; CAUGHEY, 2016), e conhecimento limitado sobre os riscos e benefícios dos métodos contraceptivos hormonais (SANCTIS et al., 2020).

Um estudo transversal e controlado com 435 mulheres afetadas pela DF demonstrou que nestas pacientes há maior prevalência de dispareunia, insatisfação conjugal e disfunção sexual. Mais de metade das pacientes desenvolveram crises de falsização desencadeadas por sexo e orgasmo e os parâmetros: genótipo idade, dispareunia e infertilidade foram os principais preditores de disfunção sexual neste grupo (ADESOYE; AKHIGBE, 2022).

Além das consequências clínicas, as pessoas com DF enfrentam cotidianamente a exclusão social, o desemprego, hospitalizações frequentes, dificuldades de interação interpessoal, depressão, absenteísmo escolar e/ou insucesso, configurando-se como um fardo psicossocial (SIMPSON, 2019).

Apesar das sabidas repercussões clínicas e de qualidade de vida, dentre elas a redução da reserva ovariana e disfunções sexuais, observa-se que quando comparada com outras doenças genéticas, a DF recebeu relativamente pouca atenção e poucos recursos das comunidades científica, clínica e de saúde pública. Um fator que contribui para essa falta de conscientização e recursos é que a população afetada, composta principalmente por minorias raciais e étnicas, luta contra a discriminação persistente no sistema de saúde e o racismo na sociedade em geral.

Desta forma, Pecker e colaboradores chamam atenção da carência de estudos na literatura mundial que caracterizem a epidemiologia, fisiopatologia e estratégia de

manejo das alterações sexuais e na fertilidade de mulheres com DF (PECKER et al., 2021a).

Destaca-se ainda, que a Organização Mundial da Saúde (OMS) em conformidade com a Declaração e Plataforma de Ação de Pequim, que estabelece um plano de ação ambicioso para a igualdade de gênero e o empoderamento das mulheres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a), propôs seis prioridades para a saúde das mulheres em todo o mundo, dentre elas, garantir saúde sexual e reprodutiva de qualidade para todos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b); e no âmbito estadual, reiteramos a publicação da Portaria Estadual Nº 548 de 12 de julho de 2022 que institui a Política Estadual de Saúde as Pessoas com Doença Falciforme – PESPDF, e no Art. 5º nomeia dentre outras instituições, a Universidade Estadual de Feira de Santana como integrante do Comitê de Assessoramento Técnico em Doença Falciforme (CAT/DF), tendo como objetivo “a construção da Linha de Cuidado para Pessoas com Doença Falciforme, numa perspectiva regionalizada, bem como elaborar instrumentos de monitoramento e avaliação desta política” (SECRETÁRIA ESTADUAL DA SAÚDE, 2022), o que reforça a importância da realização deste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar aspectos relacionados à função sexual e a reserva ovariana de mulheres com doença falciforme acompanhadas em um Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme no período de 2022 a 2023.

2.2 ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática sobre a reserva ovariana de mulheres com doença falciforme;
- Descrever a função sexual de mulheres com doença falciforme acompanhadas em um Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme;
- Avaliar a reserva ovariana de mulheres com doença falciforme acompanhadas no Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo, são abordadas questões conceituais fundamentais para a execução do estudo, sendo descritas em quatro tópicos: considerações gerais sobre a DF e outras hemoglobinopatias; resposta sexual de mulheres com doença falciforme; fertilidade de mulheres com doença falciforme; e políticas de atenção integral à saúde da pessoa com DF e outras hemoglobinopatias.

3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

A DF é um termo genérico que define um grupo de doenças hereditárias incluindo anemia falciforme (AF), hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD) e beta-talassemia, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas: hemoglobinopatia SC (HbSC), hemoglobinopatia SD (HbSD) e S/beta-talassemia (HbS- β -thal), caracterizadas por mutação no gene que codifica a subunidade hemoglobina β , resultando na formação de glóbulos vermelhos anormais em forma de foice (BENENSON; PORTER, 2018; KATO et al., 2018).

A HbS é herdada de ambos os pais (homozigose para o gene HbS) ou de um dos pais, juntamente com outra variante da hemoglobina, como a HbC ou com β -talassemia (PIEL; STEINBERG; REES, 2017), e representa um dos distúrbios sanguíneos monogênicos mais comuns em todo o mundo (GHAFURI et al., 2017).

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, a DF afeta milhões de pessoas em todo o mundo e ocorre em aproximadamente um em cada 365 afroamericanos e um em 16.300 latinoamericanos. Embora a DF seja mais comumente encontrada em indivíduos com ascendência da África Subsaariana, não é exclusivamente limitado a esses grupos populacionais regionais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, no país há uma estimativa de 25 mil a 30 mil pessoas com DF, com uma projeção de 3.500 novos casos por ano. A prevalência de heterozigotos para a HbS é maior nas regiões norte e nordeste (6% a

10%), enquanto nas regiões sul e sudeste a prevalência é menor (2% a 3%) (CANÇADO; JESUS, 2007).

Segundo dados do Programa de Triagem Neonatal, a Bahia é o estado com maior incidência (1:650) de nascidos vivos com DF, seguido do Rio de Janeiro (1:1.300) e a menor incidência é observada nos estados de Santa Catarina e Paraná (1:13.500) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; JESUS, 2010). Em Feira de Santana, no estado da Bahia, a prevalência é em torno de 4 casos/10.000 habitantes (ALVES; ARAÚJO; FERREIRA, 2010).

Quanto a sua fisiopatologia observa-se na DF a troca de uma base nitrogenada (adenina por timina) codificando valina no lugar do ácido glutâmico na sexta posição da cadeia beta originando 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, 2015; NAOUM, 2000).

Quando expostas a condições de baixo oxigênio, os glóbulos vermelhos que contêm a hemoglobina mutada tornam-se flexíveis e assumem uma forma falciforme em consequência da polimerização da HbS, danificando o eritrócito e causando a perda de cátions e água. O aumento da rigidez dos glóbulos vermelhos falciformes impede o fluxo sanguíneo através de pequenos capilares, o que resulta em bloqueio dos vasos sanguíneos e comprometimento do suprimento de oxigênio aos órgãos vitais (PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

A falcização repetida faz com que as células se tornem frágeis e sujeitas a hemólise, ocasionando à anemia crônica (PIEL; STEINBERG; REES, 2017). Entretanto, a hemólise pode ser evitada em caso de oxigenação oportuna da hemoglobina (ZAGO; PINTO, 2007).

Clinicamente, as anormalidades eritrocitárias na DF se manifestam na anemia hemolítica e nos ciclos de vaso-oclusão microvascular, levando a lesão ou infarto. Eventos vaso-oclusivos e hemólise intravascular promovem inflamação que levam a vasculopatia progressiva de pequenos e grandes vasos. Com base nas evidências atuais, a patogenia da DF é caracterizada por quatro processos principais: (a) polimerização da hemoglobina S; (b) aumento da vaso-oclusão mediada pela adesão; (c) disfunção endotelial mediada por hemólise e (d) ativação concertada de inflamação. Esses processos moleculares, celulares e biofísicos são sinérgicos para

promover dor aguda e crônica, lesão e falha de órgãos-alvo (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Os sinais e sintomas frequentemente apresentados pelas pessoas acometidas pela DF originam-se na grande maioria das vezes em decorrência do fenômeno da vaso-oclusão e são eles: crise álgica, priapismo, necrose asséptica da cabeça do fêmur, retinopatia, acidente vascular encefálico (AVE), sequestro esplênico, úlcera dos membros inferiores, infecções, insuficiência renal crônica (IRC), síndrome torácica aguda (STA), entre outros (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010).

Durante a crise aguda, o sintoma mais comum é a dor (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Segundo dados de um estudo realizado em pacientes atendidos no Hemocentro Regional e Hospital de Clínicas da Universidade de Uberaba, MG, entre 1998 a 2007, pode-se observar que a maior frequência de atendimentos (64,4%) e de internação (36,7%) ocorreram devido à crise dolorosa, acompanhada ou não por febre (MARTINS; MORAES-SOUZA; SILVEIRA, 2010).

Para diagnóstico precoce, a triagem neonatal para DF é realizada no nascimento antes que os sintomas ocorram, usando metodologias de análise de proteínas Hb. Dois tipos de programas de triagem neonatal são utilizados mundialmente: triagem seletiva de bebês de pais de alto risco (triagem direcionada) e a triagem universal. A triagem universal geralmente é mais econômica, identifica mais recém-nascidos com doenças e evita mais mortes (PIEL et al., 2013; ROBITAILLE; DELVIN; HEATHER, 2006).

O diagnóstico da DF é feito a partir de uma picada com agulha no calcanhar e a partir de então as amostras de sangue são coletadas em "pontos" em um papel especial. A hemoglobina deste sangue é então analisada em laboratórios. O diagnóstico precoce e o tratamento baseado em evidências ajudam a prevenir complicações (INSTITUTE NATIONAL HEART BLOOD AND LUNG, 2018).

Atualmente, existem programas de triagem neonatal para DF em vários países europeus, Estados Unidos, Índia, África e Brasil (KATO et al., 2018). No Brasil, o diagnóstico da DF está inserido em duas estratégias do Ministério da Saúde: o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (BRASIL, 2001) e a Rede Cegonha (BRASIL, 2011), a partir da realização do exame conhecido como o teste do pezinho, que deve ser realizado na primeira semana de vida da criança, na unidade de saúde mais próxima à sua residência. O objetivo do PNTN é assegurar a estas crianças diagnóstico precoce, tratamento, acompanhamento, oferta de informação e orientação

genética e oferta de aconselhamento genético (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O teste do pezinho não só detecta a AF - principal doença genética no Brasil - como também tria as pessoas com DF. Sabe-se que a AF 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).

Existem poucos tratamentos disponíveis para a DF. Terapias de longo prazo, como transfusão crônica e o uso da hidroxiureia (HU) reduziram a morbidade relacionada a DF, no entanto, a única modalidade curativa é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) (TADDESSE et al., 2012). Além disso, medicamentos opioides, como a morfina, e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são usados para o tratamento da dor aguda e crônica (GHAFURI et al., 2017).

Nesse contexto, observa-se que é de fundamental importância o investimento no diagnóstico precoce da doença, tratamento oportuno das suas manifestações clínicas e capacitação da rede de assistência à saúde frente ao manejo da DF, haja vistas seu efeito em mortes por doenças infecciosas, pobreza, crescimento econômico e mortes maternas e infantis (SIMPSON, 2019). As ações dos programas de triagem neonatal são mecanismos que têm contribuído na redução da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida das pessoas com DF, no entanto, faz-se necessária uma abordagem mais abrangente da DF, sobretudo no contexto da saúde pública (YUSUF et al., 2011).

3.2 RESPOSTA SEXUAL DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME

A sexualidade é um aspecto multidimensional complexo da vida, e engloba influências biológicas, psicológicas e sociais (BARON, 2016). A Organização Mundial de Saúde reconhece a sexualidade como um aspecto central do ser humano ao longo da vida; e abrange sexo, identidades e papéis de gênero, orientação, erotismo, prazer,

intimidade e reprodução. A sexualidade é influenciada pela interação de aspectos biológicos, psicológicos, sociais, econômico, político, cultural, jurídico, histórico, fatores religiosos e espirituais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Neste contexto, saúde sexual é definida como o estado de bem-estar físico, emocional, mental e social em relação à sexualidade; não é meramente a ausência de doença, disfunção ou enfermidade. A saúde sexual requer uma abordagem positiva e respeitosa da sexualidade e das relações sexuais, bem como a possibilidade de ter experiências sexuais prazerosas e seguras, livres de coerção, discriminação e violência. Para que a saúde sexual seja alcançada e mantida, os direitos sexuais de todas as pessoas devem ser respeitados, protegidos e cumpridos” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017)

A saúde sexual, portanto, implica que as pessoas sejam capazes de ter uma vida sexual satisfatória e segura com o objetivo de melhorar a vida e as relações pessoais (SCALIA, 2020).

Inicialmente a resposta sexual feminina e masculina foi caracterizada como semelhante, e descrita em um ciclo de quatro fases: excitação, platô, orgasmo e resolução (MASTERS; JOHNSON, 1966). O modelo assume a progressão linear de uma consciência inicial do desejo sexual para uma excitação com foco no inchaço e lubrificação genitais, até a liberação e resolução do orgasmo (BASSON, 2005). Após notar que os distúrbios do desejo sexual eram negligenciados pelo modelo vigente, Helen Kaplan propôs um modelo trifásico da resposta sexual feminina e masculina, composto por: desejo, excitação (excitação + platô) e orgasmo (KAPLAN, 1977).

Ao refletir sobre as características empiricamente apoiadas da experiência sexual das mulheres, Basson observou que as evidências mostravam que muitas facetas da função sexual feminina estavam em desacordo com o modelo linear da resposta sexual (BASSON, 2005), apresentando um modelo alternativo da função sexual normativa das mulheres – modelo circular, que inclui fases sobrepostas de resposta sexual em uma sequência temporal variável (BASSON, 2000, 2001). Em contraste com o foco anterior no desejo sexual espontâneo, o modelo circular de resposta sexual das mulheres de Basson apresenta uma forma responsiva de desejo, acessada uma vez que a excitação sexual é experimentada. A autora propôs que as mulheres têm múltiplos incentivos (a exemplo da intimidade e bem-estar) para se envolver em atividade sexual (GILES; MCCABE, 2009).

O modelo de Basson descreve o funcionamento sexual prejudicado das mulheres como ocorrendo simultaneamente em múltiplas fases do ciclo de resposta sexual e sugere que o funcionamento desse ciclo pode ser particularmente vulnerável a problemas de desejo sexual (BASSON, 2005; GILES; MCCABE, 2009). A autora define a disfunção sexual feminina como um problema multicausal e multidimensional que combina determinantes biológicos, psicológicos e interpessoais (BASSON, 2000).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde na Classificação Internacional de Doenças -11 (CID-11), as disfunções sexuais são síndromes que compreendem as várias formas pelas quais os adultos podem ter dificuldade em experimentar atividades sexuais não coercitivas pessoalmente satisfatórias. Configurando a resposta sexual como uma interação complexa de processos psicológicos, interpessoais, sociais, culturais e fisiológicos e um ou mais desses fatores podem afetar qualquer estágio da resposta sexual (HARRISON et al., 2021).

O *Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine* publicado em 2015, estima que a prevalência de disfunção sexual em mulheres é de aproximadamente 40% a 50%, independentemente da idade (MCCABE et al., 2016). Dados semelhantes foram descritos para a população brasileira, onde um estudo realizado em sete estados, demonstrou que quase metade das mulheres apresentou pelo menos uma disfunção sexual, e a prevalência aumentou com a idade e menor escolaridade (ABDO et al., 2004). No âmbito da DF, recentemente Adesoye e Akhigbe, descreveram que as crises induzidas pelo sexo e orgasmo e a disfunção sexual foram comorbidades significativas, e genótipo, idade, idade na puberdade, dispareunia e duração da infertilidade foram os preditores independentes observados de disfunção sexual em mulheres com DF (ADESOYE; AKHIGBE, 2022).

Ferreira e Silva relataram que neste subgrupo além da sexarca atrasada quando comparadas aquelas sem a doença, é observada baixa frequência de relações sexuais, diminuição da libido, presença de dor na relação, medo de ser rejeitada, medo de agravamento da doença, falta de prazer sexual e vergonha da úlcera nos membros inferiores foram descritos como fatores relacionados a doença e que interferem negativamente na vida sexual destas (FERREIRA; SILVA, 2010). Observa-se que a imagem corporal comprometida somadas a dor e cansaço afetam a sexualidade e repercutem negativamente no cotidiano das mulheres com DF, além disso, o apoio dos companheiros ou sua falta às fortalece ou fragiliza no enfrentamento da doença (XAVIER et al., 2019).

Apesar das evidências relacionadas ao impacto da DF na vida sexual das mulheres, ainda são escassos na literatura estudos epidemiológicos sobre a temática (PECKER et al., 2021a).

3.3 FERTILIDADE DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME

Segundo a OMS, compreende-se por saúde reprodutiva o um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade, em todos os aspectos relacionados ao sistema reprodutivo e suas funções e processos. A saúde reprodutiva implica que as pessoas sejam capazes de ter uma vida sexual satisfatória e segura e que tenham a capacidade de se reproduzir e a liberdade de decidir se, quando e com que frequência o farão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021c).

Nas mulheres, a capacidade de se reproduzir está determinada, por fatores como reserva ovariana, maturação pós-natal dos tecidos reprodutivos, produção de hormônios esteroides, genitália externa, comportamento sexual e eventos de sinalização cíclicos. O início da ciclicidade menstrual – menarca, é considerada um sinal evidente do início da puberdade, embora os perfis endócrinos indiquem alterações hormonais significativas anos/meses antes. (BECKMAN; FEUSTON, 2003).

Configura-se como puberdade atrasada a ausência de maturação sexual no tempo esperado podendo estar associado com o histórico familiar ou outras causas, a exemplo: doenças genéticas, disfunções do sistema nervoso central, radioterapia no sistema nervoso central e doenças crônicas (SPINOLA-CASTRO, 2017). Nas meninas, a puberdade atrasada é diagnosticada se um dos seguintes ocorre: nenhum desenvolvimento das mamas até os 13 anos, diferença > 5 anos entre o início do crescimento dos seios e a menarca, e a menstruação não ocorrer até os 16 anos de idade (SPINOLA-CASTRO, 2017).

Quanto ao atraso do início da maturação sexual das meninas com DF, três estudos revelaram resultados muito similares, demonstrando que a maioria das pacientes deste grupo demoram de um a dois anos para atingir a maturação sexual em relação aos controles (ALLEYNE; RAUSEO; SERJEANT, 1981; VERISSIMO,

2007; ZEMEL et al., 2007). Apesar deste atraso, a maioria geralmente tem padrões de sangramentos menstruais e maturação sexual normais (SMITH-WHITLEY, 2014b).

A irregularidade do ciclo menstrual não é um marcador confiável para avaliar o início da diminuição da fertilidade (DORP, 2014). Neste contexto, a contagem de folículos antrais (CFA), tem demonstrado ser um marcador confiável para avaliação do envelhecimento ovariano e consequente comprometimento da fertilidade (SCHEFFER, 2003).

A reserva ovariana é definida pelo número real de folículos primordiais em ambos os ovários (VELDE; PEARSON, 2002). O número de folículos diminui de forma gradativa a uma taxa fixa durante a vida reprodutiva da mulher, até os 35 a 40 anos, a partir daí, observa-se que a perda folicular se torna acelerada até que o agregado folicular primordial se esgota à medida que a menopausa é atingida (GOUGEON, 2005). A função reprodutiva adequada envolve desenvolvimento folicular mensal, ovulação e preparação do endométrio para implantação (VAN BEEK et al., 2007). A ultrassonografia transvaginal é a maneira mais direta para determinar a CFA (SCHEFFER, 2003) mas devido à complexidade do procedimento, na maioria dos estudos longitudinais, a função gonadal é avaliada medindo os níveis séricos de FSH e LH (BURGER et al., 1995).

O aumento dos níveis de FSH ocorre quando a reserva ovariana já foi reduzida significativamente, portanto, constitui um sinal tardio relativo do envelhecimento ovariano (VAN DISSELDORP et al., 2008). Nesse contexto, a medição da concentração de hormônio anti Mulleriano (HAM) ganhou grande atenção na prática clínica para otimizar tratamentos de fertilidade, diagnosticar distúrbios da endocrinologia reprodutiva e avaliar a toxicidade ovariana devido a tratamentos médicos e cirúrgicos (UYSAL et al., 2017).

No contexto da DF, os primeiros estudos que propuseram avaliar a fertilidade utilizaram taxas mais baixas de gestações relatadas durante os anos reprodutivos para inferir que a fertilidade destas mulheres é reduzida (ALLEYNE; RAUSEO; SERJEANT, 1981; JIMENEZ et al., 1966). No entanto, muitos outros fatores podem ter influenciado o número de gestações por paciente, incluindo menores taxas de atividade sexual (SAMUELS-REID; SCOTT; BROWN, 1984) e os efeitos dos tratamentos modificadores da doença (EISSA et al., 2015).

Não existe um consenso sobre se DF aumenta o risco de infertilidade nas mulheres acometidas (PECKER et al., 2021a). No entanto, sabe-se que as terapias

modificadoras da doença, dentre elas a HU, terapia de transfusão sanguínea regular e TCTH, além de medicamentos opioides, como a morfina, e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) que são usados para o tratamento da dor aguda e crônica tem efeitos negativos sobre os resultados reprodutivos em mulheres com DF (GHAFURI et al., 2017).

A HU, um dos tratamentos modificadores da doença aprovados pela *Food Drug Administration* (FDA), tem demonstrado ser potencialmente teratogênica devido à sua capacidade de iniciar danos ao material genético (FAUSER; VAN HEUSDEN, 1997). No entanto, pouco se sabe sobre a gonadotoxicidade em mulheres com DF que estão em uso da HU. Estudos têm demonstrado que mulheres com DF que foram tratadas com HU, apresentaram níveis de HAM diminuído, refletindo reserva ovariana diminuída (CONWAY et al., 1998; GARBA et al., 2021; HUSSAIN; PECKER; CHRISTIANSON, 2020; PECKER et al., 2019, 2021b; SCHLESSINGER et al., 2002), mas relações de causalidade não podem ser estabelecidas devido ao pequeno tamanho amostral dos estudos realizados (GHAFURI et al., 2017).

Já a terapia de transfusão sanguínea regular oferecida a indivíduos com AF para a prevenção secundária do AVE, traz como principal complicação a hemocromatose que pode contribuir para o hipogonadismo e aumento das taxas de infertilidade (STOLK et al., 2012). Transfusões múltiplas de sangue podem causar deposição cumulativa de ferro no hipotálamo, na hipófise, nos ovários, causando diminuição do funcionamento do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano (HE et al., 2010; STOLK et al., 2009).

O TCTH é o único tratamento curativo para a doença, no entanto, os regimes de condicionamento prévios ao transplante incluem esquemas mieloablativos e não mieloablativos que demonstraram causar destruição direta, dependente de dose de oócitos e depleção folicular (BROUGHAM et al., 2012; DURLINGER; VISSER; THEMMEN, 2002; LIE FONG et al., 2012).

Mulheres com DF dependente de transfusão têm níveis significativamente mais baixos de FSH, LH, estrogênio (SKILLERN; RAJKOVIC, 2008) e HAM (CHANG et al., 2011). De forma semelhante, aquelas submetidas ao TCTH apresentaram níveis indetectáveis de HAM e níveis de FSH correspondentes a menopausa, sugerindo insuficiência ovariana profunda (ELCHURI et al., 2015).

A despeito das drogas utilizadas para tratamento da dor crônica na DF, estudos têm demonstrado redução dos níveis hormonais em mulheres sob uso de opioides

(DANIELL, 2008) e AINEs (JESAM et al., 2014), no entanto, pouco se sabe sobre o potencial para infertilidade destas drogas em mulheres com DF.

3.4 POLÍTICAS PÚBLICAS E A ATENÇÃO INTEGRAL À PESSOA COM DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

No Brasil a introdução da HbS, responsável pela AF 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 DF, 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, 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).

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 e se intensifica o debate sobre racismo e desigualdades raciais, reforçando o discurso 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 (GTI) para Valorização da População Negra (FRY, 2005; LAGUARDIA, 2006) que por sua vez, criou subprogramas, entre eles o de saúde, 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, dentre elas a DF (PALMARES, 1995).

O reconhecimento pelo Ministério da Saúde (MS) da importância da DF 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 DF no Sistema Único de Saúde (SUS). O resultado deste encontro foi o reconhecimento da AF 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 (RAMALHO; MAGNA, 2003).

Em 2001, por meio da Secretaria de Atenção à Saúde a AF voltou a ganhar respaldo político no MS, iniciando a construção de uma política de atenção as pessoas com DF 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 DF e outras hemoglobinopatias no PNTN em 12 estados da Federação, garantindo a correção de antigas distorções, e também trazendo à tona importantes pontos de reflexão (RAMALHO; MAGNA, 2003).

Em 2006, o Comitê Técnico de Saúde da População Negra em parceria com a Secretaria de Gestão Participativa do Ministério da Saúde, redigiu a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra, aprovada em 11 de novembro do mesmo ano pelo Conselho Nacional de Saúde, no entanto, instituída apenas em 2009, a partir da Portaria MS Nº 992 (BRASIL, 2009), que em 2017, é substituída pela Portaria de Consolidação Nº 2, cujo objetivo consolidar as normas sobre as políticas nacionais de saúde do SUS (BRASIL, 2017).

Esta política envolve não só o Ministério da Saúde, mas também as três esferas de gestão do SUS (federal, estaduais e municipais). A política volta-se para a melhoria das condições de saúde desses indivíduos e 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 (BRASIL, 2005).

No âmbito estadual, em 12 de julho de 2022 a Portaria Estadual Nº 548 institui a Política Estadual de Saúde as Pessoas com Doença Falciforme – PESPDF, que tem por objetivo o diagnóstico do traço ou DF e a oferta de assistência multiprofissional, aconselhamento genético não diretivo, medicamentos, imunobiológicos necessários, educação em saúde, tratamentos e exames laboratoriais e de imagens preconizados nas Portarias e protocolos e a oferta de acesso para práticas integrativas e complementares e novas tecnologias a estas pessoas (SECRETÁRIA ESTADUAL DA SAÚDE, 2022).

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

4 REFERENCIAL TEÓRICO: VULNERABILIDADE EM SAÚDE E PRÁTICAS DE CUIDADO SEXUAL E REPRODUTIVO A MULHER COM DOENÇA FALCIFORME

Atualmente o termo “vulnerabilidade” tem sido empregado para designar as suscetibilidades das pessoas a problemas e danos à saúde (BERTOLOZZI et al., 2009; NICHATA et al., 2008). A aplicabilidade deste termo em diferentes áreas do conhecimento, inclusive por órgãos internacionais e governamentais para análise da relação entre o processo saúde-doença e as condições de vida das populações (DIMENSTEIN; CIRILO NETO, 2020). Vale ressaltar que no Brasil o panorama da vulnerabilidade social tomou dimensões significativas no campo da saúde coletiva, tanto pela necessidade de conter a epidemia da AIDS (BERTOLOZZI et al., 2009), quando pela situação política do país, marcada pelo movimento da reforma sanitária e criação do SUS (FLORENCIO, 2018).

A saúde coletiva configura-se como um campo extenso e diversificado de políticas, saberes e práticas, sustentada essencialmente por três grandes espaços e formações disciplinares: a epidemiologia, as ciências sociais e a gestão/planejamento/avaliação (PAIM; ALMEIDA FILHO, 2000; PAIM, JAIRNILSON SILVA ALMEIDA-FILHO, 2014).

No campo da epidemiologia clínica a produção do conhecimento baseia-se em procedimentos probabilísticos, ou seja, ao caracterizar um fenômeno de saúde e doença, descreve as populações afetadas de acordo com determinadas características cuja associação probabilística com o agravo em estudo pareçam relevantes. São definidos subgrupos populacionais e busca-se identificar associações probabilísticas regulares e estatisticamente significantes entre tais grupos e o agravo em estudo. No entanto, é importante compreender que tais categorias são artificiais, no sentido de que não são as categorias que organizam a vida dos sujeitos. Nesse contexto, o conceito de vulnerabilidade em saúde surge de maneira contemporânea à nova proposta da saúde coletiva como forma de superar o conceito de risco (AYRES et al., 2009).

Em 1992 Watts e Bohle no estudo “O espaço da vulnerabilidade: a estrutura causal da fome e da inanição” propuseram uma das primeiras teorias sobre a vulnerabilidade a partir de uma estrutura tripartite constituída pela intersecção entre *entitlement* (o direito das pessoas), *empowerment* (empoderamento – sua

participação política institucional) e política econômica (organização estrutural-histórica da sociedade e suas decorrências). Deste modo, a vulnerabilidade às doenças e situações adversas da vida distribui-se de maneira diferente segundo os indivíduos, regiões e grupos sociais e relaciona-se com a pobreza, com as crises econômicas e com o nível educacional (WATTS; BOHLE, 1993).

No começo da década de 1980 a teoria da vulnerabilidade passa a ser compreendida como uma possibilidade de interpretação à epidemia da AIDS (MUÑOZ SÁNCHEZ; BERTOLOZZI, 2007). No livro “AIDS no mundo” os autores propõem uma metodologia baseada em um sistema de escores para avaliar a vulnerabilidade à infecção pelo HIV/AIDS onde o comportamento individual configura-se como o determinante final da vulnerabilidade à infecção, justificando as ações focalizadas no indivíduo, e enfatizando a necessidade de que estes se responsabilizem pela prevenção da doença (MANN; TARANTOLA; NETTER, 1993).

Visando ampliar este conceito, no Brasil, Ayres apresenta um modelo da teoria da vulnerabilidade que, necessariamente, incorpora o contexto como locus de vulnerabilidade, o que pode acarretar maior suscetibilidade à infecção e ao adoecimento e, de modo inseparável, à maior ou menor disponibilidade de recursos de todas as ordens para a proteção das pessoas contra as enfermidades, nesse sentido, a unidade analítica constitui-se no indivíduo-coletivo (AYRES et al., 1999).

O conceito de vulnerabilidade proposto por Ayres está conformado por três dimensões interdependentes de determinação e, conseqüentemente, de apreensão do grau de vulnerabilidade do indivíduo e da coletividade. Nessa perspectiva, propõe sua operacionalização a partir da vulnerabilidade individual, vulnerabilidade social e vulnerabilidade programática, podendo as duas últimas serem consideradas na dimensão contextual (AYRES, 2009).

A dimensão individual, refere-se ao grau e à qualidade da informação que os indivíduos dispõem sobre os problemas de saúde, sua elaboração e aplicação na prática; a dimensão social, diz respeito a obtenção das informações, o acesso aos meios de comunicação, a disponibilidade de recursos cognitivos e materiais, o poder de participar de decisões políticas e em instituições; e a dimensão programática, consiste na avaliação dos programas para responder ao controle de enfermidades, além do grau e qualidade de compromisso das instituições, dos recursos, da gerência e do monitoramento dos programas nos diferentes níveis de atenção (AYRES et al., 1999, 2009).

Ao propor perspectivas de abordagem para além do indivíduo, como a programática e a social, a teoria da vulnerabilidade permite a integralização da análise da situação de saúde e de diferentes possibilidades de intervenção, sempre contemplando a participação dos indivíduos. Nesse sentido, pode contribuir para renovar as práticas de saúde coletiva, nas quais o cuidado às pessoas deve ser responsabilidade de diferentes setores da sociedade, através da multidisciplinariedade (MUÑOZ SÁNCHEZ; BERTOLOZZI, 2007).

Essa tese foi concebida à luz da teoria da vulnerabilidade proposta por Ayres, nos pressupostos de que as complicações relacionadas às disfunções sexuais e fertilidade em mulheres com DF não são resultantes de um conjunto de aspectos apenas individuais, mas também coletivos e contextuais, que acarretam maior suscetibilidade ao agravamento da doença, o desenvolvimento de complicações, maior mortalidade pela doença e maior ou menor disponibilidade de recursos de todas as ordens para ter acesso a um cuidado integral à saúde.

O indivíduo com DF vivencia para além de uma desordem genética, um contexto de herança histórica de desigualdades que o expõe a um contexto de vulnerabilidades, sendo de suma importância a efetivação dos princípios do SUS como estratégia de promoção da qualidade de vida dessa população (ALBRECHT et al., 2016). Desta forma, o conceito de vulnerabilidade favorece uma compreensão mais ampliada, transcendendo o enfoque individual, biologicista, considerando as trocas entre o ser humano, a sociedade e o meio no qual este se insere (FERREIRA et al., 2013).

Ao descrever aspectos relacionados ao viver adulto com DF com base no conceito de vulnerabilidade a partir de uma abordagem qualitativa, Ferreira et al, identificaram três categorias acerca da dimensão individual da vulnerabilidade nesse subgrupo: pouca compreensão em relação a doença, às suas implicações e repercussões; diagnóstico tardio e desconhecimento de novas terapias; e pequeno poder de transformação de atitudes e comportamentos. As autoras reforçam que o desconhecimento ou conhecimento tardio do diagnóstico gera negação e limitações individuais e familiares, resultando em escassas possibilidades de apoio (FERREIRA et al., 2013).

No contexto da DF, questões relacionadas à raça, classe e ao gênero ampliam as dificuldades em todas as dimensões: da pessoa consigo mesma (essas mulheres, geralmente, têm o crescimento de forma lenta, podendo afetar a maturação sexual),

sua inserção no mercado de trabalho, somados a maternidade que se apresenta como um agravante das diferenças de gênero de maneira geral, mas que é potencializado pelos riscos imediatos e mediatos ampliados pela doença, necessitando de cuidados profissionais específicos ao longo da gravidez, assim como no parto e no puerpério (BRASIL, 2015).

Segundo o Ministério da Saúde, a maioria das mulheres tiveram o diagnóstico da DF tardiamente, e afetadas por diversas complicações clínicas e sucessivas internações, nem sempre claras quanto a verdadeira causa, perpassaram por uma infância e adolescência difíceis, que dificultaram a sua interação social e a inserção nas instituições de ensino, refletindo nas altas taxas de analfabetismo, desemprego e baixa renda (BRASIL, 2015).

Vale ressaltar que a educação formal é um fator fundamental para a compreensão das informações em saúde, ao observarem a relação entre escolaridade e compreensão de um material informativo sobre anemia e traço falciforme. Ao entrevistar 1.007 pessoas de dez cidades brasileiras, pode-se observar que em relação às três perguntas - O traço falciforme é uma doença? Um casal com traço falciforme pode ter filhos sem a anemia falciforme? Um casal com traço falciforme tem ____% de chances de ter filhos com anemia falciforme? – notou-se que a quantidade de respostas certas aumentava à medida que a escolaridade também aumentava (DINIZ; GUEDES; TRIVELINO, 2005).

Essa informação reforça a ideia de que a dimensão social é diretamente relacionada com a dimensão individual, uma vez que a instrução constitui a base para que o indivíduo possa internalizar e transformar as informações que recebe em práticas de autocuidado (ALBRECHT et al., 2016).

A vulnerabilidade feminina diante de certas doenças e causas de morte, sobretudo, pelas especificidades de gênero merecem destaque das ações de saúde, nesse sentido, reforça a necessidade de atendimento às mulheres com DF em uma rede de atenção à saúde, com equipes multidisciplinares e multiprofissionais, focados na inserção social. A abordagem deve contemplar o indivíduo e seu grupo familiar, envolvendo orientação e informação tanto para o autocuidado quando aconselhamento genético (BRASIL, 2015).

Nesse contexto, o modelo de vulnerabilidade que interliga os aspectos individuais, sociais e programáticos reconhece a determinação social da doença e se coloca como um convite para renovar as práticas de saúde, como práticas sociais e

históricas, envolvendo diferentes setores da sociedade. Assim, é essencial superar estudos que restringem as análises à perspectiva da multifatorialidade e ocultam a complexidade das verdadeiras causas da doença (MUÑOZ SÁNCHEZ; BERTOLOZZI, 2007).

O modelo explicativo apresentado na Figura 1 busca de forma esquemática, sintetizar as dimensões da vulnerabilidade em saúde e a saúde sexual e reprodutiva de mulheres com DF. A ordem das categorias não representa necessariamente níveis hierárquicos de determinação, mas seus principais nexos e interações com a temática de interesse.



Figura 1: Saúde sexual e reprodutiva de mulheres com doença falciforme na perspectiva da teoria da vulnerabilidade em saúde proposta por Ayres.

5 METODOLOGIA

Neste capítulo, são apresentados os materiais e métodos necessários para a execução deste estudo, sendo organizadas em uma revisão sistemática e um estudo transversal.

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA: RESERVA OVARIANA FUNCIONAL EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do “Handbook Cochrane” (HIGGINS et al., 2020), “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais” (BRASIL, 2014) e PRISMA (PAGE et al., 2021).

O protocolo foi cadastrado no Prospecto Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (ANEXO A).

5.2 DELINEAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

5.2.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo do tipo descritivo e exploratório, de corte transversal/seccional, com vistas a descrever aspectos associados a função sexual e reserva ovariana funcional de mulheres com DF, a partir dos seguintes objetivos:

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas das participantes do estudo;
- Descrever a função sexual de mulheres com doença falciforme acompanhadas em um Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme;

- Avaliar a reserva ovariana funcional de mulheres com doença falciforme acompanhadas no Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme.

Segundo Rouquayrol, são 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).

5.2.2 Campo do estudo

O estudo foi realizado no Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme, localizado na cidade de Feira de Santana, no estado da Bahia. Trata-se de uma unidade de atenção secundária, que presta atendimento ambulatorial a partir de uma equipe multidisciplinar a população do município desde agosto de 2012. Este serviço atende em média 368 pessoas.

O município de Feira de Santana/BA localizado na região do semiárido do estado da Bahia possui uma área territorial de 1.337,993 km², população de 606.13 habitantes e densidade demográfica de 416,03 hab./km². Possui 111 estabelecimentos de atendimento à saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) e apenas uma unidade de referência a indivíduos com DF (IBGE, 2010).

5.2.3 Participantes do estudo

Participaram do estudo mulheres acima de 18 anos com DF que compareceram ao Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme para acompanhamento ambulatorial, no período da coleta de dados (outubro de 2022 a março de 2023).

O estudo teve como critérios de inclusão:

- Ser cadastrada no serviço ambulatorial do Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme;

- Diagnóstico confirmado de DF a partir da triagem neonatal ou eletroforese de hemoglobina disponível no serviço;
- Mulheres que aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

Como critério de exclusão:

- Mulheres que já estavam em tratamento de fertilidade;
- Mulheres que referirem outras doenças com possível impacto na reserva ovariana (IST, endometriose, síndrome dos ovários policísticos);
- Causas anatômicas (obstrução tubária) referidas;
- Uso de drogas recreativas;
- Emergências médicas;
- Para a avaliação da contagem de folículos antrais – mulheres em uso de anticoncepcional ou dispositivo intrauterino (DIU).

5.2.4 Procedimento de coleta de dados

A coleta e processamento de dados ocorreu por membros do grupo de pesquisa Urologia – Subgrupos (UroS) devidamente treinadas e capacitadas para realizarem essas atividades. Para participação neste estudo, se fez necessário a assinatura prévia do TCLE. O procedimento de coleta de dados aconteceu em três etapas, descritas a seguir.

1ª ETAPA:

A princípio foi realizada uma entrevista estruturada a partir de um questionário elaborado para o projeto de pesquisa intitulado “Saúde sexual e reprodutiva de pessoas com doença falciforme” composto por informações referentes à identificação da participante, dentre eles: dados sociodemográficos e hábitos de vida, informações clínicas, aspectos sexuais e histórico reprodutivo. As variáveis utilizadas para fins deste estudo estão descritas nos quadros abaixo.

Quadro 1: Variáveis sociodemográficas e hábitos de vida referentes às participantes do estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS
Código de identificação	Iniciais do nome do participante seguido de uma sequência numérica de três dígitos.
Idade	Em anos
Orientação sexual	Heterossexual, homossexual, pansexual, assexual
Raça/ cor	Branca; parda; preta; amarela; indígena
Escolaridade	Fundamental I; fundamental II; ensino médio; ensino superior
Ocupação	Desempregada; recebe auxílio/aposentada; empregada
Estado civil	Solteira; casada ou união estável; divorciada/Separada; viúva
Renda familiar	Menos que 1 salário mínimo; 1-2 salários mínimos, 2-4 salários mínimos, 5 ou mais salários mínimos
Tabagista	Sim; Não; Já fumou
Etilista	Sim; Não; Já fumou
Uso de drogas ilícitas	Sim; Não; Já utilizou
Prática de atividade física	Sim; Não

Quadro 2: Variáveis clínicas e modalidades de tratamentos da DF nas participantes do estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS
Idade que recebeu o diagnóstico de DF	Em anos
Tipo de hemoglobinopatia	Descrição
Uso de hidroxiureia	Sim; Não
Tipo de uso	Contínuo; Intermitente
Outros medicamentos de uso regular	Sim; Não
Nome dos medicamentos	Descrição
Tratamentos anteriores para DF	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
Presença de complicações clínicas: Úlcera maleolar Síndrome torácica aguda Sequestro esplênico Necrose de cabeça femoral AVC	Sim; Não
Peso	Descrito em Kg
Altura	Descrito em metros
IMC	Calculado dividindo o peso (em kg) pela altura ao quadrado (em metros). Valor expresso em kg/m ²

Quadro 3: Variáveis relacionadas aos aspectos sexuais e histórico reprodutivo das participantes do estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS
Idade da menarca	Em anos
Data da última menstruação (DUM)	Dia/mês/ano
Idade na primeira relação sexual	Em anos
Uso de anticoncepcional oral	Não; Sim/ Se sim qual?
Tempo de uso do anticoncepcional	Em anos
Número de gestações anteriores	Descrever
Ocorrência de Abortos	Não; Sim/ Se sim, quantos?
Gestação planejada	Sim; Não
Deseja ter filhos	Sim; Não
Ouviu falar sobre aconselhamento genético	Sim; Não
Recebeu aconselhamento genético	Sim; Não
Conselho de profissionais de saúde quanto a não concepção	Sim; Não
História de: Endometriose Síndrome dos ovários policísticos IST/DST Desconforto à relação sexual	Sim; Não

A gravidade da doença foi categorizada de acordo com a proposta de Martyres, et al (MARTYRES et al., 2016), como:

Quadro 4: Categorização da gravidade da doença nas pessoas com DF.

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.

Para avaliar a função sexual foi utilizado o questionário *Female Sexual Function Index* (FSFI) (ANEXO B), versão adaptada transculturalmente (PACAGNELLA et al., 2008) e validada (PACAGNELLA; MARTINEZ; VIEIRA, 2009) para o contexto brasileiro. O FSFI é um questionário auto-aplicado, que se propõe avaliar a resposta sexual feminina nos domínios (fases ou componentes da resposta sexual): desejo sexual, excitação sexual, lubrificação vaginal, orgasmo, satisfação sexual e dor. Para isso, são apresentadas dezenove questões que avaliam a função sexual nas últimas quatro semanas e apresentam escores em cada componente. Para cada questão existe um padrão de resposta. As opções de respostas recebem pontuação entre 0 a 5 de forma crescente em relação à presença da função questionada. Apenas nas questões sobre dor a pontuação é definida de forma invertida (ROSEN et al., 2000).

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

2ª ETAPA:

Nesta etapa foram realizados os exames laboratoriais e de imagem.

Durante a primeira etapa da coleta as participantes foram orientadas a contatar uma pesquisadora via ligação ou *WhatsApp*, em um número de telefone utilizado somente para fins da pesquisa, no primeiro dia do ciclo menstrual. Além disso, a partir

da data estimada com base na DUM, as pesquisadoras realizavam contato com as participantes para identificar o início do ciclo menstrual.

Conforme disponibilidade das participantes e funcionamento dos serviços conveniados para realização das análises, a equipe realizou agendamento e encaminhamento das participantes, obedecendo a janela de coleta na fase folicular (entre o 1° e o 4° dia do ciclo menstrual), para determinação dos níveis séricos de hemoglobina, ferritina, eletroforese de hemoglobina, FSH, LH, estradiol, globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), hormônio antimulleriano, hormônio tireoestimulante (TSH). Os padrões de referência para interpretação dos mesmos estão descritos no quadro 5.

Embora o AMH pudesse ter sido realizado em outros dias do ciclo, está bem estabelecido que FSH e Estradiol para avaliação da reserva ovariana devem ser realizados na fase folicular precoce, e tem sido recomendado que a AFC também seja determinada na fase folicular precoce (BROEKMANS et al., 2010).

Para análise do hormônio anti Mulleriano, as amostras de soro e plasma foram testadas utilizando o teste *Access2 Immunoassay System (Beckman Coulter)*, com coeficiente de variação intra-ensaio e inter-ensaio de 1.41–3.30 % e 3.04–5.76 %, respectivamente. O limite de detecção é $>0,0098\text{ng/mL}$, e o limite de quantificação é de $0,010\text{ng/mL}$ (DEMIRDJIAN et al., 2016; PEARSON et al., 2016).

As coletas de sangue foram realizadas no período de 7 às 9 horas da manhã, em um laboratório acreditado, de acordo com as boas práticas laboratoriais, não sendo necessário jejum prévio. O material biológico foi descartado após análise.

Quadro 5: Padrões de referência para interpretação dos exames laboratoriais

EXAME	PADRÃO DE REFERÊNCIA
Hemoglobina	11,5-16,4
Ferritina	Adulto Feminino: 10 - 254,0 ng/mL
Eletroforese de hemoglobina:	
Hemoglobina A1	Superior a 95,0%
Hemoglobina A2	De 1,5 a 3,7%
Hemoglobina fetal	<2,0%
Hemoglobina S	Ausente
Hemoglobina C	Ausente
Outras hemoglobinas	Ausente
Hormônio folículo estimulante (FSH)	Fase folicular: de 2,50 a 10,20 mUI/mL Fase ovulatória: de 3,40 a 33,40 mUI/mL

	Fase luteínica: de 1,50 a 9,10 mUI/mL Pós-menopausa: de 23,00 a 116,30 mUI/mL
Hormônio luteinizante (LH)	Fase folicular: de 1,90 A 12,50 mUI/mL Fase ovulatória: de 8,70 a 76,30 mUI/mL Fase luteínica: de 0,50 a 16,90 mUI/mL Pós-menopausa: de 7,90 a 53,80 mUI/mL
Estradiol	Fase folicular: de 19,5 a 144,2 pg/mL. Meio do ciclo: de 63,9 a 356,7 pg/mL. Fase luteínica: de 55,8 a 214,2 pg/mL. Pós-menopausa: inferior ou igual a 32,2 pg/mL.
SHBG	Mulher pré-menopausa: de 21,8 a 157,7 nmol/L Mulher pós-menopausa: de 23,2 a 159,1 nmol/L
HAM	De 18 a 25 anos: de 0,96 a 13,34 ng/mL De 26 a 30 anos: de 0,17 a 7,37 ng/mL De 31 a 35 anos: de 0,07 a 7,35 ng/mL De 36 a 40 anos: de 0,03 a 7,15 ng/mL De 41 a 45 anos: até 5,47 ng/mL Igual ou maior a 46 anos: até 2,71 ng/mL
Hormônio tireoestimulante (TSH)	Adultos: de 0,48 a 5,60 microUI/mL

A contagem de folículos antrais (CFA) e volume ovariano (VO) foram realizadas por meio de ultrassonografia bidimensional com transdutor endocavitário dinâmico de alta frequência (7-10mHz) (COELHO NETO et al., 2018).

Durante a consulta clínica realizada na primeira etapa, todas as participantes que não relataram uso de método contraceptivo (anticoncepcional ou DIU) foram convidadas a realizar ultrassonografia transvaginal ou ultrassonografia transabdominal com bexiga distendida (para as mulheres virgens). As participantes que aceitaram participar desta etapa da pesquisa foram convidadas a direcionar-se a uma clínica especializada em ultrassonografia, devidamente estruturada para a realização deste tipo de procedimento. Os parâmetros avaliados na ultrassonografia estão descritos no quadro 6.

Quadro 6: Parâmetros ultrassonográficos para contagem de folículos antrais*.

PARÂMETRO AVALIADO	DESCRIÇÃO
Ovário direito	Medidas: comprimento x largura x espessura Volume: cm ³
Número de folículo por ovário – direito	Total de folículos no ovário direito que apresentam diâmetro de 2 a 10 mm
Ovário esquerdo	Medidas: comprimento x largura x espessura Volume: cm ³
Número de folículo por ovário – esquerdo	Total de folículos no ovário esquerdo que apresentam diâmetro de 2 a 10 mm
Contagem total de Folículos Antrais	Soma de folículos em ambos os ovários que apresentam diâmetro de 2 a 10 mm
Conclusão	0 – 4 folículos: Reserva ovariana funcional muito baixa 5 – 8 folículos: Reserva ovariana funcional baixa 9 – 19 folículos: Reserva ovariana funcional normal ≥ 20 folículos: Reserva ovariana funcional muito alta

*OELHO NETO, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018. doi: 10.1002/uog.18945. (COELHO NETO et al., 2018)

Ressalta-se que todas as etapas de coleta de dados foram acompanhadas por pelo menos uma pesquisadora visando a integridade e segurança das participantes.

3ª ETAPA:

Por fim, na terceira etapa as participantes foram convidadas a retornar à unidade de saúde onde receberam os resultados dos exames e orientações quanto aos cuidados com a sua saúde de acordo com os resultados encontrados. Nos casos em que foram identificados distúrbios da função gonadal ou disfunção sexual, a participante recebeu as orientações médicas e da equipe de saúde pertinentes a seu caso.

5.2.5 Análise 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 nominais ou qualitativas por seus valores absolutos, percentagens ou proporções.

Para comparação das variáveis contínuas, foi empregado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney. Na comparação dos dados categóricos, os testes de Fisher ou do quiquadrado. Média das diferenças, *Odds Ratio* ou razão de prevalências serão empregadas como medida da magnitude dos efeitos. Valores de $p < 0,05$ serão considerados significativos. Foi utilizado o programa estatístico computacional GraphPad Prism, versão 8.02, GraphPad Software, San Diego-CA, USA.

5.2.6 Aspectos éticos

Em consonância com os aspectos éticos e considerando que a ética na pesquisa envolve o respeito à autonomia dos participantes 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 aprovado sob Parecer nº 4.484.589, CAAE nº 38721120.8.0000.0053 (ANEXO C). Todas as etapas do estudo obedeceram aos critérios recomendados pela Resolução CNS nº 466/12, Resolução CNS nº 510/16 e Resolução CNS nº 580/18.

Foi considerada para a execução desta pesquisa a necessidade de autorização de acesso para entrada na Instituição, a qual ocorreu mediante a anuência do setor de educação permanente da Secretaria Municipal de Saúde de Feira de Santana.

A coleta de dados iniciou após leitura e explicação completa sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios, potenciais riscos e o incômodo que está poderia acarretar. Aquelas que aceitaram participar manifestaram seu consentimento a partir da assinatura do TCLE. O TCLE foi redigido em linguagem acessível, clara e objetiva e foi lido e explicado a participante para que pudesse assinar, antes de serem iniciadas as atividades da pesquisa. Foram garantidos o sigilo e a privacidade das participantes do estudo, a liberdade em se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização e prejuízo e esclarecimentos em todo o curso da pesquisa. Ressalta-se também que a execução desta pesquisa não acarretou alterações no fluxo de cuidados ofertados a participante no Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme.

Todos os dados coletados serão mantidos sob sigilo, sob responsabilidade do coordenador desta pesquisa por cinco anos. O acesso aos instrumentos de pesquisa e banco de dados foi delegado pelo coordenador do estudo, segundo necessidade de trabalho de cada pesquisador, assegurando desta forma a privacidade de todos os participantes envolvidos no projeto.

Asseguramos as instituições envolvidas, aos participantes desta pesquisa e ao Sistema CEP/CONEP que, no caso de interrupção ou descontinuação do estudo, os pesquisadores envolvidos irão os informar antecipadamente. Comprometemo-nos ainda a entregar ao final do projeto matriz um relatório de atividades ao CEP/ UEFS e à coordenação da instituição em estudo.

Riscos da Pesquisa

Vislumbramos que esta pesquisa não oferece maiores riscos, nem agravos imediatos ou posteriores às participantes. Os procedimentos que foram utilizados fazem parte das práticas clínicas já aplicadas as pessoas atendidas no Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme.

Comprometemos a preservar integralmente a privacidade das participantes da pesquisa, garantindo que os dados coletados sejam utilizados única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, e que as informações divulgadas de maneira nenhuma identificarão a participante da pesquisa. Eventuais desconfortos decorrentes da abordagem do tema e da coleta dos materiais serão minimizados com aplicação otimizada de boas práticas da pesquisa clínica.

Acreditamos que não houve riscos físicos em participar da pesquisa, no entanto, em casos de danos físicos, acidente ou mal-estar, provocados pela coleta, a equipe estaria comprometida a tomar as providências e atendimento médico adequado. Durante os procedimentos de coleta de dados a participante esteve sempre acompanhada por uma das pesquisadoras, que prestariam toda a assistência necessária ou acionariam pessoal competente para isso.

Caso a participante se sentisse incomodada ao falar sobre a sua vida, sobre sua experiência com a doença ou sentir desconforto ao realizar os procedimentos de coleta foi assegurada a liberdade de recusar ou retirar o consentimento na participação da pesquisa, sem que isso gere qualquer penalidade ou prejuízo no seu cuidado.

Caso seja comprovado judicialmente algum dano, a participante será indenizada, além disso, não terá nenhuma despesa ao participar desta pesquisa, caso isto ocorra, será ressarcida.

Benefícios da pesquisa

Vislumbramos que a compreensão destes aspectos permitirá estabelecermos e incorporar estratégias de integralidade do cuidado e ampliação da discussão do tema no meio acadêmico e na comunidade, além disso, poderá favorecer informações que auxiliem na melhoria das condutas a serem aplicadas e planejamento das ações dos médicos e profissionais que prestam cuidados a esta população.

Como forma de retribuição foram realizadas sessões educativas e salas de espera as pacientes acompanhadas no Programa Municipal de Referência a Pessoa com Doença Falciforme, abordando aspectos relacionados à sexualidade e reprodução na DF, controle das crises álgicas e outros temas relevantes levantados pela equipe.

As participantes com eventuais distúrbios da função gonadal receberam orientações médicas e da equipe de saúde pertinentes ao seu caso.

6 RESULTADOS

Os achados deste estudo serão apresentados e discutidos no formato de artigos científicos.

Artigo 1 - Reserva ovariana funcional em mulheres com doença falciforme: uma revisão sistemática;

Artigo 2 - Função sexual de mulheres com doença falciforme: estudo observacional;

Artigo 3 - Reserva ovariana funcional de mulheres com doença falciforme: estudo de corte transversal.

RESERVA OVARIANA FUNCIONAL EM MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Caroline Santos Silva¹

Eduardo de Paula Miranda²

José de Bessa Junior¹

RESUMO

Introdução: Com a melhora da sobrevida e a redução da morbidade relacionada à doença falciforme (DF), aspectos relacionados a saúde reprodutiva estão emergindo como uma prioridade no cuidado às pessoas afetadas. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática sobre a avaliação da reserva ovariana funcional em mulheres com doença falciforme. **Materiais e métodos:** O protocolo desta revisão sistemática foi previamente cadastrado no PROSPERO. Foi realizada uma busca nas bases de dados Pubmed, Science direct, SciELO, Lilacs, Clinical trials e CAFE, além de servidores de pré-impressão e lista de referências das publicações selecionadas, para localizar estudos que avaliaram a reserva ovariana de mulheres com DF. A busca foi realizada por dois revisores independentes e o risco de viés dos estudos selecionados foram avaliados a partir da escala Newcastle–Ottawa. **Resultados:** 1.086 registros foram inicialmente recuperados após consulta nas bases de dados selecionadas e um artigo foi identificado após consulta nas listas de referências dos artigos triados, apenas quatro artigos contemplaram os critérios de elegibilidade. A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa devido ao desenho dos estudos, no entanto, o risco de viés foi considerado baixo. Trata-se de estudos recentes publicados entre 2015 a 2021, cuja principal metodologia foi estudo transversal ou caso controle. Todos os estudos reportaram níveis mais baixos de hormônio antimulleriano (HAM) em mulheres com DF quando comparados aos valores de referência para mulheres da mesma idade, sem a doença. Embora mais baixos, os níveis de HAM estavam na faixa da normalidade nas mulheres jovens com DF apenas com cuidado suporte, naquelas que fizeram uso da HU, observou-se diminuição da reserva ovariana. **Conclusão:** Não há evidências suficientes para apoiar a relação causal entre DF e redução da reserva ovariana. Pelos valores de hormônio antimulleriano, parece haver uma tendência para níveis mais baixos em mulheres com DF em comparação com mulheres saudáveis, conforme relatado nos quatro estudos avaliados. Estudos que analisem a reserva ovariana a partir de parâmetros de imagem e bioquímicos são um foco futuro importante.

Palavras-chave: Doença falciforme; anemia falciforme; fertilidade; reserva ovariana; hormônio antimulleriano.

¹ Docente do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

² Docente da Faculdade de Medicina da UNiChristus

INTRODUÇÃO

Doença falciforme (DF) é um termo genérico que define um grupo de doenças hereditárias incluindo anemia falciforme (AF), hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD) e beta-talassemia, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas: hemoglobinopatia SC (HbSC), hemoblobinopatia SD (HbSD) e S/beta-talassemia (HbS- β -thal), caracterizadas por mutação no gene que codifica a subunidade hemoglobina β , resultando na formação de glóbulos vermelhos anormais em forma de foice (BENENSON; PORTER, 2018; KATO et al., 2018).

A condição afeta mais de 100.000 pessoas nos Estados Unidos e 20 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema global de saúde pública (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Com a melhora da sobrevida e a redução da morbidade relacionada à DF, aspectos relacionados a saúde reprodutiva tornaram-se uma prioridade no cuidado às pessoas afetadas (CHATURVEDI; DEBAUN, 2016). Os problemas reprodutivos mais comuns são: atraso na maturação sexual, disfunções sexuais, (FERREIRA; SILVA, 2010; SMITH-WHITLEY, 2014), gestação de alto risco, complicações no parto e puerpério (KUO; CAUGHEY, 2016), limitações referentes às medidas de contracepção (SANCTIS et al., 2020), reserva ovariana reduzida (KOPEIKA et al., 2019) e menopausa precoce (GHAFURI et al., 2017).

O termo “reserva ovariana” é frequentemente usada para descrever tanto a quantidade quanto a qualidade dos folículos primordiais (THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON POI, 2016). Tem sido sugerido que a verdadeira reserva ovariana deveria ser o termo para o pool de folículos em repouso (folículos primordiais) (FINDLAY et al., 2015), e que o pool em crescimento seria melhor definido como a reserva ovariana funcional (MOOLHUIJSEN; VISSER, 2020). Segundo Lawrence, todos os marcadores disponíveis, incluindo a quantificação do número de folículos antrais por ultrassom ovariano e dosagem de hormônio antimulleriano (HAM), são uma medida de “resposta ovariana” ou “potencial ovulatório” e não uma medida de “reserva ovariana”(LAWRENCE, 2014), uma vez que detectam os folículos antrais presentes no momento da medição, que são funcionalmente capazes de atingir o estado

ovulatório dentro de um período de tempo definido (relativamente curto), dada a estimulação correta de gonadotrofinas (FINDLAY et al., 2015).

A reserva ovariana funcional pode ser medida indiretamente com a dosagem de biomarcadores (HAM, estradiol (E2) e hormônio folículo estimulante (FSH)) ou ultrassonografia dos ovários (contagem de folículos antrais (CFA) e volume ovariano médio) (COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE et al., 2020; THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON FEMALE FERTILITY PRESERVATION et al., 2020). Embora muitos testes de resposta ovariana estejam sendo usados atualmente na prática clínica, a CFA e os níveis séricos de HAM têm demonstrado ser os marcadores mais promissores, principalmente devido à sua baixa variação interciclo e facilidade de medição (DEWAILLY et al., 2014).

A avaliação da reserva ovariana funcional é fundamental para avaliar a falência ovariana primária de mulheres vivendo com a DF. Todavia não está claro como a doença e seus fatores associados afetam os marcadores de reserva ovariana funcional. Em 2020, o *Centers for Disease Control and Prevention* e a *Foundation for Women and Girls with Blood Disorders* convocaram um painel de especialistas para avaliar as lacunas de conhecimento na saúde reprodutiva das mulheres com DF e dentre as questões listadas no relatório final está a necessidade de investigação sobre até que ponto a DF e seus tratamentos afetam a reserva ovariana (PECKER et al., 2021).

Na tentativa de melhor compreender estes aspectos realizamos uma revisão sistemática sobre a avaliação da reserva ovariana funcional em mulheres com doença falciforme.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo e pergunta de investigação

Realizamos uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do “Handbook Cochrane” (HIGGINS et al., 2020), “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais” (BRASIL, 2014) e PRISMA (PAGE et al., 2021). O protocolo de pesquisa foi previamente registrado no International prospective register of systematic reviews - PROSPERO, sob n° de registro CRD42023432505

(https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=432505).

Com o intuito de encontrar palavras-chave pesquisáveis que representassem a questão clínica de interesse, o problema de pesquisa foi delineado segundo os componentes do acrônimo PICOS/PECOS, onde cada letra representa um componente da questão, a saber: população, intervenção/exposição, comparação, resultados – *outcomes* e tipos de estudos.

Tabela 1: Delineamento do problema de pesquisa, 2023.

P	pacientes adultas (acima de 18 anos)
I/E	diagnóstico de doença falciforme (todos os genótipos)
C	mulheres sem diagnóstico de doença falciforme
O	dosagem laboratorial de HAM e/ou contagem de folículos antrais via ultrassonografia transvaginal ou transabdominal para avaliação da reserva ovariana
S	coorte, caso-controle, estudo transversal e estudos clínicos

Bases de dados e estratégia de busca

Uma busca detalhada da literatura foi realizada usando bancos de dados eletrônicos: MEDLINE (via PubMed), *Science Direct*, *LILACS*, *SciELO* e *CAFe*. Foi pesquisado estudos em andamento nas plataformas International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP, www.who.int/ictrp) e ClinicalTrials.gov. Servidores de pré-impressão incluindo MedRexiv e BioRxiv também foram consultados. A fim de

maximizar a abrangência da pesquisa, as listas de referências usadas em todos os artigos originais e revisões sobre a temática foram revisados manualmente.

A estratégia de pesquisa combinou termos e sinônimos DeCS/MeSH como: “*Sickle Cell Anemias*”, “*Sickle Cell Disease*”, “*Fertility*”, “*Ovarian reserve*”, “*Ovarian follicle*”, “*Anti Mullerian Hormone*”, “*Antimullerian Hormone*”. As estratégias de busca utilizadas nas bases de dados, bem como os achados referentes a busca nas listas de referências dos artigos incluídos estão apresentadas no Apêndice A.

Seleção dos estudos

Estudos originais relevantes que utilizaram metodologias do tipo: coorte, caso-controle, estudo transversal e estudos clínicos, independentemente do status de publicação, foram elegíveis para inclusão. Não houve restrições à idiomas e data de publicação.

Os resultados da pesquisa dos diferentes bancos de dados foram importados e incorporados no gerenciador de referências *Mendeley* e as duplicatas foram excluídas. Dois revisores avaliaram de forma independente os títulos e resumos recuperados para identificar os potenciais artigos para inclusão no estudo. Em seguida, ambos os revisores analisaram os documentos completos.

Cada pesquisador extraiu independentemente os seguintes dados dos estudos incluídos: autor, ano, país, objetivo, tipo de estudo, população – características sociodemográficas e clínicas das participantes, tamanho da amostra, valor de referência do HAM para avaliar reserva ovariana, técnica de análise do HAM, valor do HAM na amostra estudada e principais resultados.

Todo o desacordo foi resolvido através de discussões até chegar ao consenso. Quando o consenso não pode ser alcançado entre os dois revisores, a opinião de um terceiro revisor (orientador) foi solicitada.

Avaliação da qualidade dos estudos

Dois revisores avaliaram independentemente os estudos incluídos usando a ferramenta de risco de viés Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (WELLS et al., 2012). O NOS inclui critérios de avaliação separados para estudos de caso-controle e estudos de coorte cobrindo os seguintes domínios: a seleção dos participantes,

comparabilidade dos grupos de estudo e a verificação da exposição (para estudos de caso-controle) ou resultado de interesse (para os estudos de coorte). Para os estudos transversais foi utilizada a NOS adaptada.(HERZOG et al., 2013)

As discordâncias entre os autores da revisão sobre o risco de viés em estudos específicos foram resolvidas por discussão, com o envolvimento do terceiro revisor.

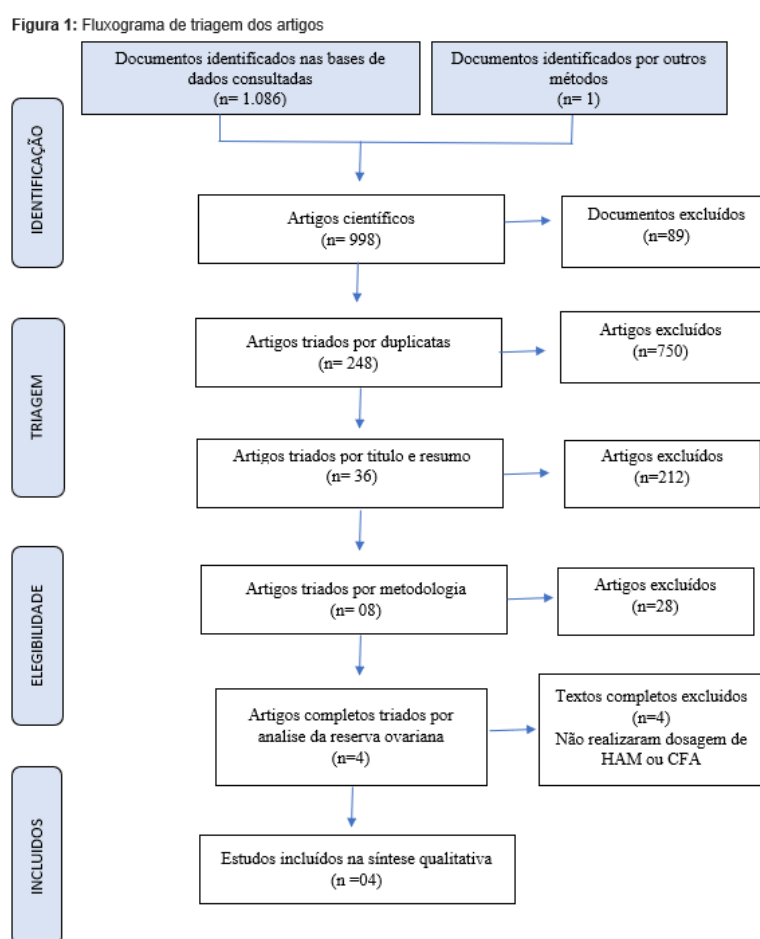
Extração e apresentação dos dados

Após seleção final dos artigos, os dados foram extraídos em planilha do Microsoft Excel e apresentados em um quadro de síntese qualitativa dos artigos especialmente projetado para resumir as principais características dos estudos.

RESULTADOS

A busca nos bancos de dados eletrônicos resultou em 1.086 registros, um artigo foi identificado após consulta nas listas de referências dos artigos triados. Após remoção de textos que não eram artigos científicos (livros, capítulos, editoriais), restaram para análise 998 textos. Após análise dos títulos e resumos, 36 estudos foram submetidos à revisão de texto completo. Destes, 28 artigos foram excluídos por aspectos metodológicos inapropriados: seguiam uma metodologia que não foi contemplada neste estudo, tinham como população alvo crianças, utilizaram outras metodologias para avaliar a fertilidade (ex: número de gestações prévias), ou reportavam a mesma coorte de outro artigo. Ao final, quatro estudos foram submetidos a análise (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de triagem dos artigos



CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A Tabela 2 mostra as características dos estudos incluídos na revisão. Quanto a metodologia, foram realizados três estudos transversais e um estudo caso-controle, incluindo um total de 229 mulheres adultas com DF (HbSS, HbSC e HbS β). Dois estudos incluíram um grupo controle, totalizando 156 mulheres sem DF, pareadas por idade e/ou raça. Os estudos foram conduzidos nos EUA, Reino Unido e Nigéria, além de dados multicêntricos referentes ao estudo *Multicenter Study of Hydroxyurea* (MSH) (PECKER et al., 2020).

Tabela 2: Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor/ ano/ pais	Objetivo	Método			HAM			Principais resultados	
		Tipo de estudo	População	Amostra	Valor de ref. Reserva ovariana	Normal	Reduzido		Insuficiência Prematura
Elchuri, et al. Blood Cells, Molecules and Diseases, 2015 (EUA)	Descrever os níveis de AMH e FSH em indivíduos com DF do sexo feminino tratados com cuidados de suporte (SC), hidroxiureia (HU) e transplante (TCTH).	Estudo transversal	Mulheres (HbSS ou Hb Sβ talassemia) Idade: 10 e 21 anos	N 76 Agrupadas de acordo com a terapia de DF: cuidados de suporte (14), recebendo HU (33), ou realizado TCTH (09)	Normal: ≥5°pct*. Reduzida: <5°pct. Insuficiência prematura: <5°pct e FSH >40IU/L	CS= 100% HU= 75,8% TCTH= 0,0%	CS= 0,0% HU= 24,2% TCTH= 11,1%	CS= 0,0% HU= 0,0% TCTH= 88,9%	Potenciais efeitos colaterais da disfunção gonadal devem ser discutidos antes do início da HU, e o monitoramento regular da função gonadal deve ocorrer durante a terapia com HU. A conscientização sobre a possibilidade de diminuição da reserva ovariana e insuficiência ovariana prematura em mulheres com AF que devem ser tratadas com HU ou TCTH permitirá encaminhamento a especialista em reprodução para exames adicionais.
Kopeika, et al. PlosOne, 2019 (Reino Unido)	Avaliar como a reserva ovariana e/ ou a sobrecarga de ferro em mulheres DF poderiam contribuir para a disfunção gonadal/ reserva ovariana	Caso controle	Mulheres (todos os genótipos) Idade: 25 e 45 anos	N 123 50 casos 73 controles Pareamento: (idade, etnia, ciclos regulares, realização de dosagem de AMH)	Insignificante: <1,5 pmol/l; reduzido: 1,5 a 6,5 pmol/l; normal 6,6 a 19,8 pmol/l; alta: >19.8 pmol/l)	CS= 45% Cont.= 60%	CS= 28% Cont.= 25%	CS= 27% Cont.= 15%	Pacientes com DF tiveram níveis significativamente menor AMH (7,6 vs 13,4pmol/l, p = 0,01). Pacientes com DF tiveram uma chance significativamente maior de ter menor AMH comparado ao grupo controle (OR 2,6 (IC 1,1-6,5, p = 0,02), ajustado por HU (16% faz uso de HU). HAM também não demonstrou correlação com tratamento de HU e idade.
Pecker, et al. British Journal of Haematology, 2020 (Multicêntrico)	Testar as hipóteses que (1) mulheres que participaram do MSH teriam níveis de AMH mais baixos do que os valores de referência pareados por idade e sexo e (2) que a exposição ao HC está associada a níveis mais baixos de AMH	Estudo transversal	Mulheres (HBSS) adultas	N=93 HU = 86 CS=07	Normal ≥1ng/ml Reserva ovariana diminuída <1ng/ml				O AMH é normal em mulheres jovens sem exposição à HU, embora mais baixos que os valores de referência para mulheres da mesma idade. Há uma tendência de níveis mais elevados de AMH em indivíduos randomizados para placebo em comparação com HU; essa diferença foi significativa nas idades de 30 a 35 anos (média de AMH 1,23 vs. 0,87 ng/ml, p< 0,001) e 40 a 46 anos (mediana de AMH 0,045 vs. 0,05 ng/ml, p = 0<005).
Garba, et al. Journal of Ovarian Research, 2021 (Nigéria)	Determinar e comparar a reserva ovariana de mulheres nigerianas com e sem DF atendidas em um Hospital Universitário	Estudo transversal	Mulheres (HbSS) Idade entre 18 e 45 anos e menstruação o regular no momento do estudo.	N = 166 83 casos (Pareamento: idade) Controles: 83 (HbAA)	Baixo (0.15 – 1.14ng/ml) Normal (1.15- 2.56ng/ml) Alto (>2.65ng/ml)	CS=16,9% (Alto: 61,4%) Cont.=6,0 % (Alto: 83,1%)	CS= 21,7% Cont.= 0,8%		A média de AMH foi significativamente menor em mulheres com HbSS (3,64 ± 0,65 ng/MI vs 7,35 ± 1,19 ng/ml, p<0,001). Após controlar as possíveis variáveis de confusão (como idade e IMC), o nível sérico de AMH foi cerca de 4,42 ng/ml menor entre os participantes de HbSS em comparação com os HbAA (β ajustado = - 4,42, 95% IC: -5,88 a -2,96, valor P <0.001).

Para a medida do HAM foram utilizados dois ensaios. Em 3 estudos o ensaio imunoenzimático (ELISA) de segunda geração, com coeficiente de variação intra e inter ensaio de 4% e 5,3% e 4,2 e 6%, respectivamente. Um estudo utilizou-se um ensaio eletroquimioluminométrico (ECLIA), com coeficiente de variação intra e inter ensaio de 9,3 e 12,9%.

A idade média/mediana das mulheres na maioria dos estudos estava na faixa de 30 a 40 anos. com o estudo de Elchuri et al.(ELCHURI et al., 2015), relatando mulheres mais jovens (18 a 21 anos). Apenas o estudo de Kopeika, et al.(KOPEIKA et al., 2019) informou a etnia das participantes (100% pretas).

Três estudos descreveram o índice de massa corporal (IMC) das participantes (casos e controles, quando aplicável), todas apresentavam IMC <30 kg/m². Quanto aos hábitos deletérios, dois estudos relataram dados de tabagismo(GARBA et al., 2021; KOPEIKA et al., 2019) e um estudo reportou o consumo de bebidas alcoólicas (GARBA et al., 2021). Uso de drogas recreativas não foi descrita nos estudos.

O uso de anticoncepcionais foi critério de exclusão para o estudo de Garba, et al.(GARBA et al., 2021); Kopeika, et al.(KOPEIKA et al., 2019) trazem na discussão este ponto como fator limitante do estudo, pois embora os controles não estivessem utilizando por estarem tentando engravidar há um ano, esta variável não foi investigada entre os casos; Elchuri, et al.(ELCHURI et al., 2015) e Pecker, et al.(PECKER et al., 2020), não citam esta informação.

Garba, et al.(GARBA et al., 2021) descreveram o histórico de gestações prévias (14 casos e 19 controles tiveram uma ou mais gestações prévias), Elchuri, et al.(ELCHURI et al., 2020) e Kopeika, et al.(KOPEIKA et al., 2019) utilizaram esta variável como critério de exclusão, enquanto que Pecker, et al.(PECKER et al., 2020) não abordaram aspectos gestacionais.

RELAÇÃO ENTRE HAM E DF

Todos os estudos reportaram níveis mais baixos de HAM em mulheres com DF quando comparados aos valores de referência para mulheres da mesma idade, sem a doença.

Embora mais baixos, os níveis de HAM estavam na faixa da normalidade nas mulheres jovens com DF apenas com cuidado suporte. Naquelas que fizeram uso da HU, observou-se diminuição mais significativa da reserva ovariana; e na participante

submetida a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), os níveis de HAM indicavam insuficiência ovariana primária (HAM indetectável)(ELCHURI et al., 2020).

Kopeika, et al.(KOPEIKA et al., 2019) reportaram que mulheres com DF tiveram uma chance significativamente maior de ter valores menores do HAM comparado ao grupo controle (mulheres sem DF, pareadas por idade, etnia e ciclos regulares) (OR 2,6 (IC 1,1-6,5, $p = 0,02$), ajustado por HU (16% faz uso de HU); enquanto Garba et al.(GARBA et al., 2021) descreveram níveis séricos de HAM cerca de 4,42 ng/mL menor entre as participantes com DF em comparação com os controles, após ajuste por idade e IMC (β ajustado = - 4,42, 95% IC: -5,88 a -2,96, valor $P < 0,001$). Apesar de incluírem participantes em uso de HU, os autores não consideraram esta variável no modelo de ajuste.

Diferente dos estudos anteriormente citados, a amostra de Pecker, et al.(PECKER et al., 2020) foi composta majoritariamente por mulheres expostas a HU (86/93). Os níveis médios de HAM foram mais baixos nas mulheres do estudo do que nos valores de referência pareados por idade e sexo. Os níveis médios de HAM consistentes com reserva ovariana funcional diminuída, um fator de risco para infertilidade, ocorreram em participantes com idade entre 25 e 30 anos; em mulheres saudáveis, isso ocorre após os 40 anos de idade. Na análise multivariada, o uso terapêutico de HU foi independentemente associado a um baixo HAM ($\beta = 0,001$, IC95% 0,002 a 0,000; $P = 0,006$).

Nenhum estudo avaliou a relação entre os diferentes tipos de hemoglobinopatias, bem como os demais tratamentos para complicações da doença, dentre eles anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e opioides e os níveis de HAM, apesar do sabido impacto do uso frequente destas medicações na reserva ovariana funcional.

OUTROS MARCADORES DE RESERVA OVARIANA

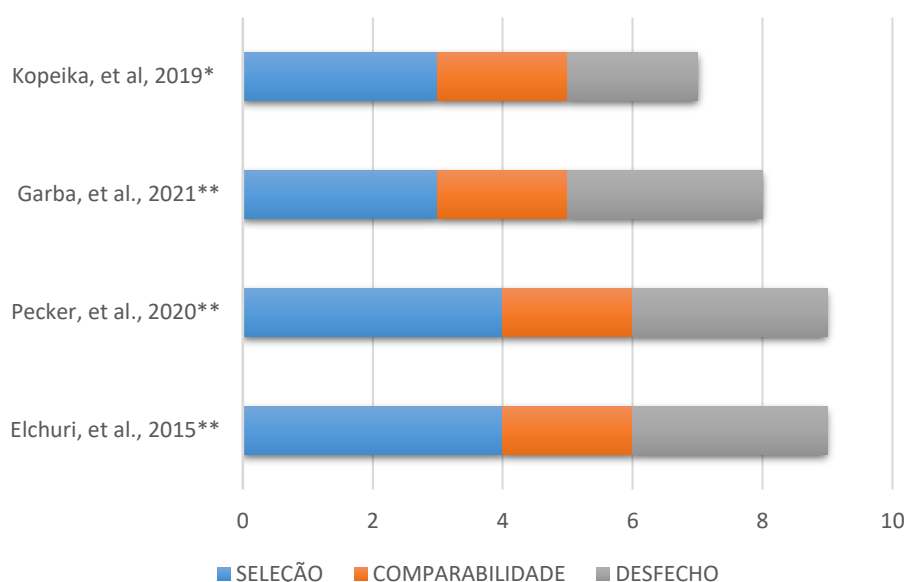
Apenas um estudo avaliou os níveis de FSH. Elchuri, et al demonstraram que mulheres com cuidado suporte e em uso de hidroxiuréia tiveram níveis de FSH <40U/L, enquanto que a participante submetida a TCTH apresentou FSH >40U/L, característico da menopausa(ELCHURI et al., 2015). CFA, LH e Estradiol ou Inibina B não foram reportados nos estudos incluídos nesta revisão.

QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade da evidência foi classificada como baixa devido ao desenho dos estudos e características de validade interna e externa, incluindo o risco de viés.

O risco de viés, conforme avaliada usando a escala de Newcastle-Ottawa(WELLS et al., 2012) e sua versão adaptada para avaliação de estudos transversais(HERZOG et al., 2013), demonstrou pouca variação entre os estudos. Atribuiu-se pontuação entre 8/10 a 9/10 para estudos transversais e 7/9 para o estudo de caso controle. O tamanho da amostra e a falta de descrição dos não respondentes foram limitações comuns entre os estudos (Figura 2).

Figura 2: Avaliação do risco de viés com base na escala Newcastle-Ottawa.



*Estudo avaliado a partir da escala NOS (Pontuação de 0 a 9– quanto mais alta a pontuação, menor o risco de viés)(WELLS et al., 2012)

** Estudos avaliados a partir da escala NOS adaptada para estudos transversais (Pontuação de 0 a 10– quanto mais alta a pontuação, menor o risco de viés)(HERZOG et al., 2013)

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática não encontrou fortes evidências que suportem uma relação entre DF e alterações nos marcadores de reserva ovariana funcional.

Observa-se uma redução dos valores de HAM em mulheres com DF quando comparadas a mulheres saudáveis, fato observado nos quatro estudos avaliados.

Na literatura acessada, apenas Ibrahim et al, descreveram não haver diferenças significativas entre os níveis de HAM e DF (IBRAHIM et al., 2017). A publicação não foi incluída na análise deste estudo, pois apesar de terem realizado uma avaliação bioquímica da reserva ovariana funcional em mulheres com DF, os autores não categorizaram a idade das participantes do estudo, descrevendo resultados para mulheres de 02 a 38 anos de idade.

No entanto, em uma avaliação mais crítica, características importantes das participantes, dentre elas tabagismo, etilismo, consumo de drogas ilícitas, IST/DST, medicamentos de uso frequente (anti-inflamatórios e opioides) e uso de anticoncepcionais hormonais comprometeram a capacidade de tirar conclusões de valores não ajustados, sendo considerados para ajuste em grande parte dos estudos apenas a idade e o uso de HU. Essa limitação impossibilita conclusões mais definitivas. No nosso entendimento mantém-se a hipótese, mas não dirimimos a lacuna científica.

Observa-se entre pessoas com DF uso frequente de medicamentos opioides, como a morfina, e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) para o tratamento da dor aguda e crônica, bem como transfusões sanguíneas (TADDESSE et al., 2012). Embora esses tratamentos sejam necessários para reduzir a morbidade e a mortalidade, todos tem efeitos negativos nos resultados reprodutivos em mulheres com DF (GHAFURI et al., 2017).

É sabido do potencial negativo sobre a fertilidade e da ocorrência do hipogonadismo associado ao uso de opioides e AINEs. Em mulheres com DF existem relatos de alterações hormonais (DANIELL, 2008; JESAM et al., 2014), mas pouco foi descrito sobre a relação entre o uso destes tratamentos para dor crônica e a fertilidade nesse subgrupo.

Mulheres com DF dependente de transfusão têm níveis significativamente mais baixos de FSH, LH, estrogênio (SKILLERN; RAJKOVIC, 2008) e HAM (CHANG et al.,

2011). De forma semelhante, aquelas submetidas ao TCTH apresentaram níveis indetectáveis de HAM e níveis de FSH correspondentes a menopausa, sugerindo insuficiência ovariana profunda. Sugere-se que alquiladores e HU tenham um efeito gonadotóxico aditivo (ELCHURI et al., 2015). Dentre os estudos incluídos, apenas Elchuri, et al.(ELCHURI et al., 2015) avaliaram mulheres submetidas a transfusão sanguínea, enquanto que Kopeika, et al (KOPEIKA et al., 2019) e Garba, et al (GARBA et al., 2021) consideraram este um fator de exclusão para seus estudos. Quanto ao TCTH, este também foi critério de exclusão para os estudos, exceto para Elchuri, et al.(ELCHURI et al., 2015). A heterogeneidade dos critérios de inclusão limita ainda mais as interpretações e as relações de causalidade dos nossos achados.

Além disso, o papel do estresse psicossocial na reserva ovariana funcional também não foi avaliado entre as mulheres estudadas. Estressores psicossociais crônicos, sintomas depressivos e estresse, demonstraram ser prejudiciais à reserva ovariana funcional em mulheres híginas com idade entre 25 e 45 anos(BLEIL et al., 2012). Embora essas experiências sejam comuns para pessoas com DF (AL-MARZOUKI et al., 2021; PECKER; DARBARI, 2019), parece-nos bastante importante investigar a interseção entre a DF e esses fatores em pesquisas futuras.

A literatura reporta flutuações nos níveis séricos de HAM para uma série de condições (diferenças étnicas, IMC e tabagismo) e isso deve ser levado em consideração ao interpretar os valores na prática clínica. As flutuações no ciclo menstrual, quase sempre debatidas, parecem ser aleatórias e menores, permitindo assim a medição de HAM independentemente da fase do ciclo. Por outro lado, a supressão ovariana induzida por intervenções fisiológicas ou farmacológicas podem reduzir os níveis de HAM. Assim, o HAM sérico pode não manter sua precisão como preditor da reserva ovariana funcional em mulheres que usam contracepção hormonal de longo prazo(DEWAILLY et al., 2014).

É desejável que os novos estudos correlacionem os níveis de HAM com outras medidas, como CFA, volume ovariano, estradiol ou inibina B e FSH, conforme padronizam os guidelines da *European Society of Human Reproduction and Embryology*(THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON FEMALE FERTILITY PRESERVATION et al., 2020) e da *American Society for Reproductive Medicine* (COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE et al., 2020) para obter parâmetros mais robustos de avaliação e conclusões mais

definitivas. Entendemos que essa seja outra lacuna importante do conhecimento científico atual.

Para Cedars (2022) (CEDARS, 2022), os níveis de HAM devem ser interpretados no contexto do ambiente endócrino endógeno, onde o baixo FSH, devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico ou ao uso de contraceptivos hormonais, pode diminuir o HAM sem ser um verdadeiro reflexo da reserva ovariana funcional. Além disso, existe uma correlação inversa entre IMC e HAM que não reflete a resposta ovariana funcional.

Apenas um estudo avaliou os níveis de FSH. Elchuri, et al demonstraram que mulheres com cuidado suporte e em uso de hidroxiuréia tiveram níveis de FSH<40U/L, enquanto que a participante submetida a TCTH apresentou FSH>40U/L, característico da menopausa

No contexto da DF, ao descreverem os níveis de FSH, Elchuri, et al (ELCHURI et al., 2015), descreveram valores de FSH>40U/L como característico da menopausa. No entanto, de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON POI, 2016), o diagnóstico de insuficiência ovariana prematura é estabelecido quando FSH > 25 mUI/mL, em duas dosagens com intervalo superior a 4 semanas, em mulheres abaixo dos 40 anos de idade. Apenas Pecker, et al., se propuseram a avaliar a reserva ovariana funcional com base nos parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos (CFA). Os achados descritos em uma “carta ao editor” confirmaram o declínio de HAM associado à idade: demonstraram valores maiores do HAM nas mulheres entre 19 a 25 anos comparadas as de 26 e 30 anos, respectivamente (2,1 ng/mL [IQR 1,7, 4,4]) e (1,4 ng/mL [IQR 1,0, 2,0], p = 0,03). Do mesmo modo HAM correlacionou-se positivamente com CFA (Spearman's ρ 0,49, IC 95%: 0,40-0,94, p = 0,03). A maioria das mulheres (21/26) não apresentaram diminuição da reserva ovariana (DOR). Mulheres com e sem DOR (n = 5 vs n = 21) apresentaram diferenças em HAM e FSH (p< 0,01), mas não da CFA (p= 0,23). Não houve diferenças entre os grupos nas complicações da doença autorrelatadas (PECKER et al., 2022).

Questões metodológicas, decorrentes de amostras relativamente pequenas e controles não comunitários, bem como a não descrição das características sociodemográficas das participantes, dentre elas raça/cor, tornam as conclusões ainda mais limitadas.

Partindo de uma análise a partir da teoria da vulnerabilidade em saúde (AYRES, 2009) e dos determinantes sociais da saúde (DAHLGREN; WHITEHEAD, 2021), acreditamos que o emprego de controles comunitários talvez favoreça uma compreensão mais ampliada, transcendendo o enfoque individual e biologicista.

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA, a DF afeta milhões de pessoas em todo o mundo e ocorre em aproximadamente um em cada 365 afroamericanos e um em 16.300 latinoamericanos. Embora a DF seja mais comumente encontrada em indivíduos com ascendência da África Subsaariana, não é exclusivamente limitado a esses grupos populacionais regionais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017). Neste contexto, estudos sugerem a possibilidade de que a heterogeneidade genética e ambiental dentro de cada subgrupo populacional da DF possa afetar o fenótipo clínico e os resultados de pesquisas (CAMPBELL et al., 2021; POKHREL et al., 2023), reforçando a importância de descrições de características como raça/cor. Ressalta-se ainda, que apesar da alta prevalência deste agravo na América do Sul e Ilhas do Caribe (20-1.000/100.000)(COLOMBATTI; BIRKEGÅRD; MEDICI, 2022), em especial no Brasil, onde a distribuição geográfica da DF é semelhante à dos EUA, sobretudo nas regiões nordeste e sudeste (HUTTLE et al., 2015), os estudos supracitados não incluíram o país nas análises.

Os trabalhos iniciais que avaliaram a fertilidade de mulheres com DF consideraram o número de gestações como parâmetro, e sugeriram que as mulheres com DF apresentavam taxas mais baixas de gestações relatadas durante os anos reprodutivos (ALLEYNE; RAUSEO; SERJEANT, 1981; JIMENEZ et al., 1966). Essa definição parece-nos inapropriada, visto que muitos outros fatores podem ter influenciado o número de gestações por paciente, incluindo menores taxas de atividade sexual (SAMUELS-REID; SCOTT; BROWN, 1984) além dos efeitos dos tratamentos modificadores da doença (EISSA et al., 2015).

A literatura atual tem uma quantidade limitada de estudos que avaliaram a reserva ovariana funcional das mulheres com DF. Tentamos minimizar essa limitação pesquisando na “literatura cinza” por relatórios não publicados. Tal abordagem foi infrutífera e nenhum relatório adicional foi identificado. Observou-se ainda uma heterogeneidade considerável na análise e descrição do HAM. Tais aspectos nos impossibilitaram sintetizar os dados com uma meta-análise. Ressaltamos a importância de padronizar a avaliação/descrição do HAM em relatórios futuros.

O papel diagnóstico e relevância clínica da aparente redução do HAM em mulheres com DF ainda não foi estabelecida. Estudos que analisem a reserva ovariana funcional a partir de parâmetros de imagem e bioquímicos são um foco futuro importante e devem ter papel de destaque nos estudos que avaliem aspectos da fertilidade nesta população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não podemos demonstrar a redução da reserva ovarina em mulheres com DF. Por se tratar de uma condição que expõe as mulheres a muitos riscos e incertezas, faz-se necessários estudos com desenhos mais robustos, não há evidências irrefutáveis que demonstrem os efeitos da DF nos padrões de fertilidade das mulheres a despeito da percepção difundida. Mulheres com DF aparentemente apresentam dosagens mais baixas de HAM.

REFERÊNCIAS

- ALLEYNE, S. I.; RAUSEO, R. D.; SERJEANT, G. R. Sexual Development and Fertility of Jamaican Female Patients With Homozygous Sickle Cell Disease. **Arch Intern Med**, v. 141, p. 1295–1297, 1981.
- AL-MARZOUKI, A. F. et al. The Prevalence of Depression and Anxiety Among Sickle Cell Disease Patients in King Abdulaziz University Hospital. **Cureus**, 29 set. 2021.
- AYRES, J. R. C. M. ET AL. O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios. Em: CZERESNIA, D.; FREITAS, C. M. (Eds.). **Promoção da saúde: conceitos, reflexões, tendências**. 2. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009. p. 121–143.
- BENENSON, I.; PORTER, S. Sickle Cell Disease. **Orthopaedic Nursing**, v. 37, n. 4, p. 221–227, jul. 2018.
- BLEIL, M. E. et al. Depressive symptomatology, psychological stress, and ovarian reserve: A role for psychological factors in ovarian aging? **Menopause**, v. 19, n. 11, p. 1176–1185, nov. 2012.
- BRASIL, M. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco prognóstico**. 1. ed. v. 1. 2014
- CAMPBELL, A. D. et al. An Analysis of Racial and Ethnic Backgrounds Within the CASiRe International Cohort of Sickle Cell Disease Patients: Implications for Disease Phenotype and Clinical Research. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, v. 8, n. 1, p. 99–106, 1 fev. 2021.
- CEDARS, M. I. Evaluation of Female Fertility—AMH and Ovarian Reserve Testing. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 6, p. 1510–1519, 17 maio 2022.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Sickle Cell Diseases**. U.S. Department of Health & Human Services: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/facts.html>>. Acesso em: 31 maio. 2023.
- CHANG, H. H. et al. Iron overload is associated with low anti-müllerian hormone in women with transfusion-dependent β -thalassaemia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 118, n. 7, p. 825–831, 2011.
- CHATURVEDI, S.; DEBAUN, M. R. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 1, p. 5–14, 2016.
- COLOMBATTI, R.; BIRKEGÅRD, C.; MEDICI, M. **PB2215 GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF SICKLE CELL DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE**

REVIEW Topic: Topic: 26. Sickle cell disease. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://journals.lww.com/hemasphere/pages/default.aspx>>.

COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, P. et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. **Fertility and Sterility**, v. 114, p. 1151–1157, 2020.

DAHLGREN, G.; WHITEHEAD, M. **The Dahlgren-Whitehead model of health determinants: 30 years on and still chasing rainbows.** **Public health** NLM (Medline), , 1 out. 2021.

DANIELL, HW. Opioid endocrinopathy in women consuming pre- scribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. **J Pain**, v. 9, n. 1, p. 28–36, 2008.

DEWAILLY, D. et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 3, p. 370–385, 2014.

EISSA, A. A. et al. Trends in family planning and counselling for women with sickle cell disease in the UK over two decades. **Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**, v. 41, n. 2, p. 96–101, 2015.

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

ELCHURI, S. V. et al. Longitudinal Description of Gonadal Function in Sickle-cell Patients Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplant Using Alkylator-based Conditioning Regimens. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 42, n. 7, p. e575–e582, 1 out. 2020.

FERREIRA, S. L.; SILVA, C. F. Características da sexualidade de mulheres negras com doença falciforme em Salvador, na Bahia. **Conj. & Planej.**, v. n.especial, p. 38–47, 2010.

FINDLAY, J. K. et al. What is the “ovarian reserve”? **Fertility and Sterility**, v. 103, n. 3, p. 628–630, mar. 2015.

GARBA, S. R. et al. Ovarian reserve in nigerian women with sickle cell anaemia: a cross- sectional study. **Journal of Ovarian Research**, v. 14, n. 1, 2021.

GHAFURI, D. L. et al. Fertility challenges for women with sickle cell disease. **Expert Review of Hematology**, v. 00, n. 00, p. 1–11, 2017.

HERZOG, R. et al. **Are healthcare workers intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review.** **BMC Public Health**, 2013.

HIGGINS, J. et al. (EDS.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.** 6.1 ed. [s.l.] Cochrane, 2020.

HUTTLE, A. et al. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 62, n. 7, p. 1131–1136, 1 jul. 2015.

IBRAHIM, M. et al. The influence of sickle cell anaemia on LH, FSH, AMH, Estradiol, vitamin D and Ferritin levels in Sudanese females. **Am J. innov. Res. Appli. Sci**, v. 4, n. 1, p. 15–21, 2017.

JESAM, C. et al. Effect of oral administration of a continuous 18 day regimen of meloxicam on ovulation: experience of a randomized controlled trial. **Contraception.**, v. 90, n. 2, p. 168–173, 2014.

JIMENEZ, C. et al. Studies in sickle cell anemia XXVI. The effect of homozygous sickle cell disease in the onset of menarche, pregnancy, fertility, pubescent changes and body growth in Negro subjects. **Am J Dis Child**, v. 111, n. 5, p. 497–504, 1966.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Publishing Group**, v. 4, n. 1, p. 1–22, 2018.

KOPEIKA, J. et al. Ovarian reserve in women with sickle cell disease. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0213024, 22 fev. 2019.

KUO, K.; CAUGHEY, A. B. Contemporary outcomes of sickle cell disease in pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 214, n. 1, p. 1–5, 2016.

LAWRENCE, M. N. The Flat Earth Society: a rose by any other name? **Human Reproduction**, v. 29, n. 2, p. 190–192, 1 fev. 2014.

MOOLHUIJSEN, L. M. E.; VISSER, J. A. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 11, p. 3361–3373, 1 nov. 2020.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PECKER, L. H. et al. Hydroxycarbamide exposure and ovarian reserve in women with sickle cell disease in the Multicenter Study of Hydroxycarbamide. **British Journal of Haematology**, v. 191, n. 5, p. 880–887, 26 dez. 2020.

PECKER, L. H. et al. Knowledge gaps in reproductive and sexual health in girls and women with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 194, p. 970–979, 2021.

PECKER, L. H. et al. Diminished ovarian reserve in young women with sickle cell anemia. **Blood**, v. 139, n. 7, p. 1111–1115, 17 fev. 2022.

PECKER, L. H.; DARBARI, D. S. **Psychosocial and affective comorbidities in sickle cell disease. Neuroscience Letters** Elsevier Ireland Ltd, , 13 jul. 2019.

POKHREL, A. et al. Racial and ethnic differences in sickle cell disease within the United States: From demographics to outcomes. **European Journal of Haematology**, 1 maio 2023.

SAMUELS-REID, J. H.; SCOTT, R. B.; BROWN, W. E. Contraceptive practices and reproductive patterns in sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, v. 76, n. 9, p. 879–883, 1984.

SANCTIS, V. DE et al. Current Issues and Options for Hormonal Contraception in Adolescents and Young Adult Women With Sickle Cell Disease : An Update for Health Care Professionals. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v. 12, p. 1–13, 2020.

SKILLERN, A.; RAJKOVIC, A. Recent Developments in Identifying Genetic Determinants of Premature Ovarian Failure. **Sexual Development**, v. 2, p. 228–243, 2008.

SMITH-WHITLEY, K. Reproductive issues in sickle cell disease. v. 124, p. 418–424, 2014.

TADDESSE, A. et al. Hypogonadism in Patients with Sickle Cell Disease : Central or. **Acta Haematol**, v. 128, n. 2, p. 1–8, 2012.

THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON FEMALE FERTILITY PRESERVATION et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. **Human Reproduction Open**, v. 2020, n. 4, 3 out. 2020.

THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON POI, L. W. M. D. R. A. J. B. D. B. B. C. R. C. S. DE M. K.-S. E. H. F. J. L. L. V. V. C. Z. N. V. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. **Human Reproduction**, v. 31, n. 5, p. 926–937, maio 2016.

WELLS, G. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses**. Disponível em: <http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fifty-ninth World Health Assembly: resolutions and decisions, annexes**. WHA59/2006/REC/1. **Anais...**Genebra: World Health Organization, 2006.

APÊNDICE A – Tabela 3: Estratégias de buscas utilizadas nas bases de dados

ESTRATÉGIA DE BUSCA	PUBMED	SCIENCE DIRECT*		LILACS	CLINICAL TRIALS		SciELO	RedeCAFe		Total
	TOTAL	TOTAL	ARTIGOS	TOTAL	TOTAL	ARTIGOS		TOTAL	ARTIGOS	
(sickle cell disease) AND (Antimullerian Hormone)	11	1	1	0	0	0	0	4	4	
(sickle cell anemias) AND (Antimullerian Hormone)	8	1	1	0	0	0	0	4	4	
(sickle cell disease) AND (Anti Mullerian Hormone)	10	2	1	0	0	0	0	14	14	
(sickle cell anemias) AND (Anti Mullerian Hormone)	8	1	1	0	0	0	0	10	10	
(sickle cell disease) AND (ovarian follicle)	12	1	1	0	0	0	0	26	25	
(sickle cell anemias) AND (ovarian follicle)	9	1	0	0	0	0	0	19	19	
(sickle cell disease) AND (ovarian reserve)	13	3	1	0	0	0	0	18	18	
(sickle cell anemias) AND (ovarian reserve)	8	4	1	0	0	0	0	15	15	
((sickle cell disease) AND (female)) AND (fertility)	100	20	3	5	0	0	0	89	89	
((sickle cell anemias) AND (female)) AND (fertility)	79	5	1	5	3	0	0	71	71	
((sickle cell disease) AND (women)) AND (fertility)	55	21	6	5	3	0	0	61	61	
((sickle cell anemias) AND (women)) AND (fertility)	44	6	2	5	3	0	0	54	50	
((sickle cell anemias) AND (woman)) AND (fertility)	44	6	2	1	3	0	0	54	51	
((sickle cell disease) AND (woman)) AND (fertility)	55	21	6	1	3	0	0	61	61	
	456	93	27	22	15	0	0	500	492	1086
FILTRO 1: APENAS ARTIGOS										
Excluídos (livros, resumos, editoriais, etc.)	0	66		0	15		0	8		89
Incluídos	456	27		22	0		0	492		997
FILTRO 2: DUPLICIDADE										
Excluídos	340	18		17	0		0	360		735
Excluídos por duplicidade entre as bases		8		1	0		0	6		15
Incluídos	116	1		4	0		0	126		247
FILTRO 3: TÍTULO E RESUMO										
Excluídos	98	0		4	0		0	110		212
Incluídos	18	1		0	0		0	16		35
FILTRO 4: METODOLOGIA										
Excluídos	12	1		0	0		0	14		27
Incluídos	6	0		0	0		0	2		8
FILTRO 5: ANÁLISE DE RESERVA OVARIANA (AMH OU USG)										
Excluídos	3	0		0	0		0	1		4
Incluídos	3	0		0	0		0	1		4

*Para a busca na base de dados o descritor composto precisa estar entre aspas

FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME: ESTUDO OBSERVACIONAL

Caroline Santos Silva¹

Eduardo de Paula Miranda²

José de Bessa Junior¹

RESUMO

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma das doenças monogênicas graves mais comuns em todo o mundo e apresenta manifestações clínicas que afetam significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. Dentre as complicações da doença em mulheres, estão descritas: crises álgicas, puberdade atrasada, baixa reserva ovariana e comprometimento da função sexual, caracterizada por dispareunia, crise dolorosa induzida por sexo e orgasmo e insatisfação conjugal. No entanto, a compreensão de como o genótipo da DF e os polimorfismos genéticos afetam a saúde sexual e reprodutiva é extremamente limitada. **Objetivo:** estimar a prevalência de disfunção sexual e avaliar os domínios da função sexual em mulheres adultas com DF. **Métodos:** Foram avaliadas 59 mulheres com DF com idade média de $34,1 \pm 10,1$ anos. Vinte e nove mulheres têm as formas mais graves da doença (HbSS e β -talassemia) e 14 apresentavam as formas mais brandas (HbSS e HbCC). Foram coletados dados quantitativos sobre características sociodemográficas, biológicas e clínicas. A disfunção sexual foi avaliada por meio do Índice de Função Sexual Feminina (FSFI). **Resultados:** A média de idade ao diagnóstico foi de $14,4 \pm 11,7$ anos, a média de idade da menarca foi de $14,2 \pm 2,04$ anos e o início da vida sexual ocorreu em média aos $18,4 \pm 3,06$ anos. Atividade sexual regular foi relatada por 72,8% participantes, dessas, 39,5% apresentavam disfunção sexual (escore total do FSFI $< 26,55$) e 74,4% apresentavam disfunção do desejo sexual hipoativo. O escore mediano do FSFI foi de 28,2 (20,7-31,8) IQR. Quando comparadas a partir do genótipo, mulheres com hemoglobinopatia nas formas homozigóticas (HbSS e β -talassemia) apresentavam mais disfunção sexual (82,3%) e mais disfunção do desejo sexual hipoativo (68,7%). **Conclusão:** A função sexual é significativamente afetada na maioria das mulheres com DF. Observa-se elevada prevalência de disfunção sexual e disfunção do desejo sexual hipoativo.

Palavras-chave: Doença Falciforme, Sexualidade, Disfunção Sexual, Função Sexual Feminina

¹ Docente do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Feira de Santana, BA.

² Docente da UNiChristus. Fortaleza, CE

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is one of the most common severe monogenic diseases worldwide and has clinical manifestations that significantly affect the quality of life of individuals. Among the complications of the disease in women, the following are described: painful crises, delayed puberty, low ovarian reserve and impairment of sexual function, characterized by dyspareunia, painful crisis induced by sex and orgasm, and marital dissatisfaction. However, the understanding of how the genotype FD and genetic polymorphisms affect sexual and reproductive health is minimal.

Objective: To estimate the prevalence of sexual dysfunction and assess the domains of sexual function in adult women with SCD. **Methods:** 59 women with SCD with a mean age of 34.1 ± 10.1 years were evaluated. Twenty-nine women had the most severe forms of the disease (HbSS and β -thalassemia), and 14 had the mildest forms (HbSS and HbCC). Quantitative data on sociodemographic, biological, and clinical characteristics were collected. Sexual dysfunction was assessed using the Female Sexual Function Index (FSFI). **Results:** The mean age at diagnosis was 14.4 ± 11.7 years, the mean age at menarche was 14.2 ± 2.04 years, and the onset of sexual life occurred on average at 18.4 ± 3.06 years. Regular sexual activity was reported by 72.8% of the participants, of whom 39.5% had sexual dysfunction (total FSFI score < 26.55) and 74.4% had hypoactive sexual desire dysfunction. The median FSFI score was 28.2 (20.7-31.8) IQR. When compared based on genotype, women with homozygous hemoglobinopathy (HbSS and β -thalassemia) had more sexual dysfunction (82.3%) and more hypoactive sexual desire dysfunction (68.7%). **Conclusion:** Sexual function is significantly affected in most women with SCD. There is a high prevalence of sexual dysfunction and hypoactive sexual desire dysfunction.

Key-words: Sickle cell disease, Sexuality, Sexual Dysfunction, Female Sexual Function

¹ Docente do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Feira de Santana, BA.

² Docente da UNiChristus. Fortaleza, CE

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma das doenças monogênicas graves mais comuns em todo o mundo (WEATHERALL, 2010). Trata-se de um termo abrangente que define um grupo de doenças hereditárias (incluindo anemia falciforme (HbSS), HbSC e HbS β -talassemia) caracterizadas por mutações no gene que codifica a subunidade β da hemoglobina (KATO et al., 2018). A anemia falciforme (AF) é a forma mais comum da DF, caracteriza-se por anemia hemolítica crônica, episódios imprevisíveis de dor e danos generalizados aos órgãos. Existe uma grande variabilidade na gravidade clínica da DF, bem como na expectativa de vida das pessoas acometidas (STEINBERG; SEBASTIANI, 2012).

Globalmente, estima-se que entre 2010 e 2050 ocorram 14.242.000 nascimentos de pessoas com DF (PIEL et al., 2013). Segundo uma revisão sistemática realizada para mapear a epidemiologia global da DF, os “pontos críticos” para alta prevalência de DF e traço-falciforme foram África, Oriente Médio, Índia e América do Sul/Caribe (COLOMBATTI; BIRKEGÅRD; MEDICI, 2022). Quando comparados com outros países da América do Sul, o Brasil apresenta maior prevalência da doença, demonstrando uma distribuição geográfica semelhante à dos EUA, onde as regiões nordeste e sudeste apresentam a maior prevalência de recém-nascidos (HUTTLE et al., 2015).

Para além dos impactos físicos, semelhante a muitas outras doenças crônicas (DOHERTY; GAUGHRAN, 2014; ISVORANU et al., 2021), a DF afeta negativamente a saúde psicossocial e a qualidade de vida das pessoas que vivem com a doença (PECKER; DARBARI, 2019).

Com os recentes avanços no manejo da DF e aumento da expectativa de vida, observa-se uma mudança de paradigma no tratamento com foco a redução da morbidade e na melhoria da qualidade de vida (PECKER et al., 2021) incluindo a função sexual (PECKER; KUO, 2022). Dentre as complicações frequentes associadas as mulheres com DF estão: crises álgicas (PIEL; STEINBERG; REES, 2017), puberdade atrasada (GROS et al., 2020), baixa reserva ovariana (KOPEIKA et al., 2019; PECKER et al., 2022), e comprometimento da função sexual (ROBERTO; MARTINS, 2013), caracterizada por dispareunia (KARAFIN et al., 2018), crise dolorosa induzida por sexo e orgasmo (ADESOYE; AKHIGBE, 2022; PECKER; KUO, 2022) e insatisfação conjugal (ADESOYE; AKHIGBE, 2022).

Após uma minuciosa revisão conceitual pautada nas evidências científicas atuais e o estado da arte realizada por especialistas em medicina sexual de sociedades internacionais (PARISH et al., 2021), o CID-11 (capítulo 17) conceitua as disfunções sexuais como síndromes que compreendem as várias formas pelas quais os adultos podem ter dificuldade em experimentar atividades sexuais não coercitivas pessoalmente satisfatórias. A resposta sexual é uma interação complexa de processos psicológicos, interpessoais, sociais, culturais e fisiológicos e um ou mais desses fatores podem afetar qualquer estágio da resposta sexual (HARRISON et al., 2021).

De acordo com o *Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine* publicado em 2015, a prevalência de mulheres que relatam pelo menos uma disfunção sexual é de aproximadamente 40% a 50%, independentemente da idade (MCCABE et al., 2016). Adesoye e Akhigbe, demonstraram que as crises induzidas pelo sexo e orgasmo e a disfunção sexual foram comorbidades significativas em mulheres com DF (ADESOYE; AKHIGBE, 2022). Apesar das evidências relacionadas ao impacto da DF na vida sexual das mulheres, ainda são escassos na literatura estudos epidemiológicos sobre a temática (PECKER et al., 2021).

A compreensão dessa associação é importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento tanto para disfunção sexual quanto para DF. O objetivo deste estudo é estimar a prevalência de disfunção sexual e avaliar os domínios da função sexual em mulheres adultas com DF.

O objetivo deste trabalho foi descrever a prevalência de DS em mulheres com DF e avaliar possíveis aspectos clínicos e socio demográficos associados.

MATÉRIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana (Parecer nº. 4.484.589), e todas as participantes elegíveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes dos procedimentos do estudo.

Participantes

Foram convidadas a participar do estudo mulheres adultas (idade ≥ 18 anos) diagnosticadas com DF acompanhadas em um Programa de Apoio à Pessoa com Doença Falciforme e que referiram relações sexuais pelo menos uma vez nas últimas 4 semanas antes do estudo. Foram excluídas mulheres que apresentavam comprometimento cognitivo, crise álgica ou qualquer complicação clínica que interferisse na compreensão dos instrumentos utilizados, comorbidades autodeclaradas, dentre elas: doenças sexualmente transmissíveis, endometriose e malignidade, bem como, mulheres em uso de medicamentos antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, hipnóticos e sedativos, sabidamente associados à disfunção sexual (PARISH et al., 2019).

O diagnóstico de DF registrado em prontuário foi confirmado por teste de eletroforese de hemoglobina e a gravidade da doença foi categorizada em: leve (pacientes saudáveis sem Internação hospitalar nos últimos 12 meses), moderada (paciente que buscaram o serviço de emergência nos últimos 12 meses e/ou uso de narcóticos e/ou doença significativa que necessite de hidroxiureia) e grave (pacientes submetidos a internações relacionadas à DF nos últimos 12 meses e/ou necessidade de transfusão e/ou lesão de órgãos)(MARTYRES et al., 2016).

Coleta de dados

A coleta de dados aconteceu no período de março de 2022 a março de 2023. Após assinatura do TCLE, os questionários foram administrados presencialmente de forma auto aplicada ou pela pesquisadora, conforme desejo da participante. Dados

sociodemográficos e clínicos foram coletados por meio de um questionário estruturado e as informações foram confirmadas em prontuário clínico.

Dados antropométricos (peso e altura) foram medidos e utilizados para calcular o IMC como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2).

Avaliação da função sexual – FSFI Score

Conforme recomendado pela *The International Society for the Study of Women's Sexual Health* (PARISH et al., 2019), a função sexual foi avaliada a partir do *Female Sexual Function Index* (FSFI) (ROSEN et al., 2000), validado para o português brasileiro (THIEL et al., 2008). O instrumento possui 19 questões agrupadas em seis domínios que medem desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor ou desconforto. Cada domínio é pontuado em uma escala de zero a seis, com pontuações mais altas indicando melhor função. Essas pontuações individuais se somam para resultar na pontuação total do FSFI. Escore total menor ou igual a 26,55 pontos indica disfunção sexual (WIEGEL; MESTON; ROSEN, 2005).

Dos seis domínios da função sexual incluídos no FSFI, o domínio Desejo, composto por 2 itens (1 e 2), é o único domínio que pode ser usado independentemente (MESTON et al., 2020). O domínio é pontuado de dois a dez, e escore total menor ou igual a cinco pontos indica transtorno do desejo sexual hipoativo (GERSTENBERGER et al., 2010).

Análise de dados

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis, enquanto as variáveis nominais foram expressas como valores absolutos, percentuais ou frações. O teste Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis contínuas, enquanto o teste qui-quadrado foi usado para comparar variáveis categóricas. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram apresentados como medida de precisão. GraphPad Prism, versão 9.0.3, San Diego-CA, EUA, foi utilizado para análise de dados.

RESULTADOS

Avaliamos 59 mulheres com DF, destas 43 relataram atividade sexual regular (27,2% não resposta), com idade média de $34,1 \pm 10,1$ anos. Vinte e nove mulheres têm as formas mais graves da doença (HbSS e β -talassemia) e 14 apresentam as formas mais brandas (HbSC e HbCC), autodeclaradas pretas (58,1%) e pardas (41,9%), com tempo escolar médio de até 12 anos (62,8%), não trabalhavam atualmente (79%) e referiam ganhar menos que um salário mínimo (51,1%) (TABELA 1).

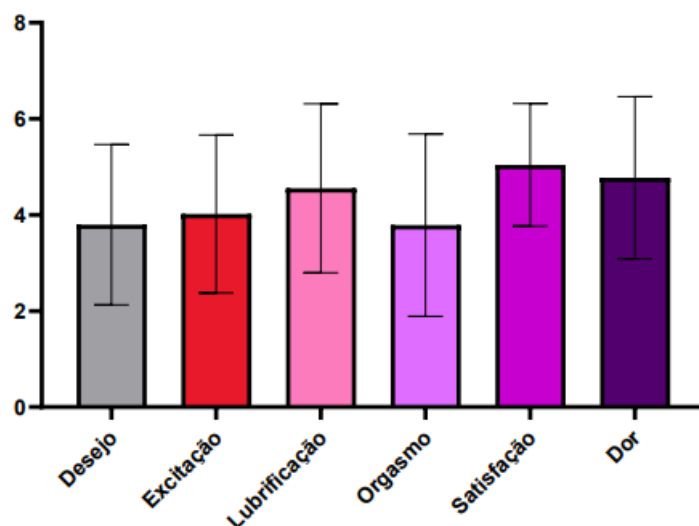
Tabela 1 – Características sociodemográficas das mulheres sexualmente ativas (N= 43)

	Sem Disfunção Sexual (FSFI score >26,55) (N = 26)	Com Disfunção Sexual (FSFI score $\leq$ 26,55) (N = 17)	Valor do p
Idade	32,8 $\pm$ 9,2	36,1 $\pm$ 10,4	0,279
Raça/cor			0,541
Pardo	12 (46,2%)	6 (35,3%)	
Preto	14 (53,8%)	11 (64,7%)	
Estado civil			0,142
Solteira	16 (61,5%)	6 (35,3%)	
Casada/união estável	7 (26,9%)	10 (58,8%)	
Divorciada/Viúva	3 (11,5%)	1 (5,9%)	
Escolaridade			0,481
Fundamental	5 (19,2%)	4 (23,5%)	
Ensino médio	19 (73,1%)	10 (58,8%)	
Superior completo	2 (7,7%)	3 (17,7%)	
Ocupação			0,373
Empregada	7 (26,9%)	2 (11,8%)	
Recebe auxílio/ Aposentada	13 (50%)	7 (41,2%)	
Desempregada	6 (23,1%)	8 (47%)	
Renda			0,423
Menos que 1 salário mínimo	13 (50%)	9 (52,9%)	
1-2 salários mínimos	13 (50%)	7 (41,2%)	
2-4 salários mínimos	0	1 (5,9%)	
Tabagismo			0,172
Não	23 (88,5%)	16 (94,1%)	
Sim	0	1 (5,9%)	
Já fez uso	3 (11,5%)	0	
Etilismo			0,072
Não	5 (19,2%)	9 (52,9%)	
Sim	9 (34,6%)	3 (17,7%)	
Já fez uso	12 (46,2%)	5 (29,4%)	
Prática de atividade física			0,728
Não	20 (76,9%)	12 (70,6%)	
Sim	5 (23,1%)	5 (29,4%)	

A média de idade ao diagnóstico foi de $14,4 \pm 11,7$ anos, a média de idade da menarca foi de $14,2 \pm 2,04$ anos, o início da vida sexual ocorreu em média aos $18,4 \pm 3,06$ anos e IMC médio de $21,7 \pm 2,7$.

39,5% apresentavam disfunção sexual (escore total do FSFI $< 26,55$). O escore mediano do FSFI foi de 28,2 (20,7-31,8) IQR e o comprometimento de cada domínio foi detalhado na figura 1. 74,4% apresentaram desejo sexual hipoativo (escore do domínio desejo ≤ 5), o escore mediano desse domínio foi de 3,6 (2,4-5,4) IQR.

Figura 1 - Domínios da função sexual de mulheres com doença falciforme a partir do FSFI (N = 43).



Quando comparadas a partir do genótipo, mulheres com hemoglobinopatia nas formas homozigóticas (HbSS e Hb β^+) apresentavam mais disfunção sexual (82,3%) e mais disfunção do desejo sexual hipoativo (68,7%). Mulheres com disfunção do desejo sexual hipoativo relataram mais dor/desconforto durante a relação sexual (34,4%) quando comparadas aquela sem a disfunção (9%) (TABELA 2).

Crise algica nos últimos 12 meses foi reportado por 51,2% das participantes. Quanto a gravidade da doença segundo critérios de Martyres, 55,8% apresentavam um quadro grave da doença, seguidos de leve (32,6%) e moderado (11,6%). Mulheres com disfunção sexual tiveram quadros mais graves da doença (64,7%), semelhante as que apresentaram disfunção do desejo sexual hipoativo (56,2%) (TABELA 2).

Nove (20,9%) delas estavam em terapia contínua com Hidroxiuréia e todas estavam em uso de ácido fólico. Uso de anticoncepcional hormonal foi informado por 44,2% (TABELA 2).

Tabela 2 – Características clínicas das mulheres com doença falciforme (N = 43).

	Sem Disfunção Sexual (FSFI score >26,55) (N = 26)	Com Disfunção Sexual (FSFI score ≤26,55) (N = 17)	Valor do P
IMC	21,7 ± 2,7	22,7 ± 3,5	0,279
Menarca	14,7 ± 1,9	13,8 ± 2,1	0,205
Sexarca	19 ± 4,1	17,5 ± 2,2	0,152
Genótipo			
HbSC e HbCC	11 (42,3%)	3 (17,6%)	0,112
HbSS e Hbβt	15 (57,7%)	14 (82,4%)	
Crise álgica nos últimos 12 meses			>0,999
Não	13 (50%)	8 (47,1%)	
Sim	13 (50%)	9 (52,9%)	
Gravidade da DF			
Leve	9 (34,6%)	5 (29,4%)	0,527
Moderada	4 (15,4%)	1 (5,9%)	
Severa	13 (50%)	11 (64,7%)	
Uso de hidroxourea			
Não	21 (80,77%)	13 (76,5%)	>0,999
Sim	5 (19,23%)	4 (23,5%)	
Uso de anticoncepcional hormonal			
Não	14 (53,8%)	10 (58,8%)	0,748
Sim	12 (46,2%)	07 (41,2%)	
Dor/desconforto durante a relação sexual			
Não	21 (80,8%)	10 (58,8%)	0,117
Sim	5 (19,2%)	07 (41,2%)	
Desejo sexual hipoativo			
Não	11 (42,3%)	0	0,002
Sim	15 (57,7%)	17 (100%)	

A análise de variância dos componentes para avaliação da contribuição de cada domínio na função sexual das mulheres com DF mostrou que o domínio mais importante na determinação da função sexual foi orgasmo, 21,4% do índice total, seguido pelo desejo (18,8%), excitação (17,4%) e lubrificação (16,4%). As áreas com menor coeficiente de determinação da função sexual dispareunia (15%) e satisfação (10,7%), juntas representando cerca de um quarto do escore total do FSFI (TABELA 3).

Tabela 3 – Análise de variância dos componentes para avaliação da contribuição de cada domínio na função sexual de mulheres com doença falciforme (N = 43)

Domínios	Variabilidade	Variabilidade (%)	Ordem de relevância do fator
Desejo	0,44	18,8	2
Excitação	0,409	17,4	3
Lubrificação	0,386	16,5	4
Orgasmo	0,501	21,4	1
Satisfação	0,252	10,8	6
Dispareunia	0,353	15,1	5

DISCUSSÃO

A prevalência de disfunção sexual entre mulheres com DF, sexualmente ativas, foi de 39,5%. Semelhante a este estudo, Adesoye e Akhigbe, relataram maior prevalência de disfunção sexual em mulheres com DF em comparação com aquelas sem DF (ADESOYE; AKHIGBE, 2022). Observamos ainda uma alta prevalência de transtorno do desejo sexual hipoativo (GERSTENBERGER et al., 2010). Apesar de não terem descrito a prevalência deste fator isoladamente, Adesoye e Akhigbe descreveram médias semelhantes as nossas, ao avaliarem o domínio de forma isolada (ADESOYE; AKHIGBE, 2022).

Comparadas pelo genótipo da hemoglobinopatia, observamos maior frequência de disfunção sexual nas formas homozigóticas. Adesoye e Akhigbe descreveram que este é um fator preditor da função sexual entre mulheres com DF (ADESOYE; AKHIGBE, 2022). Os pacientes com HbSS e HbSb^o talassemia, de modo geral, apresentam manifestações clínicas mais graves, em comparação com aqueles com HbSC e HbSb⁺ talassemia (HOWARD; THEIN, 2019; WILLIAMS; THEIN, 2018), principalmente as crises dolorosas e dor crônica (QUINN, 2016). No entanto, é preciso compreender que além do histórico genético, fatores ambientais e estilo de vida têm uma contribuição importante na definição do curso clínico da DF (WEATHERALL et al., 2005).

Semelhante a muitas outras doenças crônicas, as mulheres com DF geralmente precisam ajustar seus objetivos, estilo de vida e emprego, o que, junto com a natureza imprevisível da dor e outras complicações associadas à doença, pode contribuir ainda mais para o estresse e os sintomas de comorbidades afetivas (ISVORANU et al., 2021; PECKER; DARBARI, 2019). Segundo Buster, a função sexual da mulher é influenciada por muitos fatores biopsicossociais. Os fatores de risco mais conhecidos são depressão, autoavaliação de saúde ruim, ansiedade, baixa escolaridade, problemas sexuais com o parceiro, abuso sexual, dificuldades conjugais, estresse, uso de antidepressivos, problemas de saúde, câncer, incontinência urinária e doenças crônicas como diabetes, doenças neurológicas e dor (BUSTER, 2013). Neste estudo, a maioria das participantes apresentaram baixo nível de escolaridade, ausência de vínculo empregatício, baixa renda, genótipos mais graves da DF, eram solteiras e referiram crise álgica nos últimos 12 meses.

Dois modelos se propõem a explicar o ciclo de resposta sexual feminina (GILES; MCCABE, 2009). No modelo linear tradicional, o desejo “espontâneo” de sexo motiva o início da atividade sexual, que então leva à excitação e ao orgasmo (MASTERS; JOHNSON, 1966). No modelo circular alternativo, proposto por Basson, a atividade sexual pode ser iniciada por outros motivos além do desejo de sexo, por exemplo, desejo de intimidade, satisfação do parceiro; o desejo sexual “responsivo” ocorre apenas após a excitação produzida pela estimulação da atividade sexual (BASSON, 2001). O modelo de Basson descreveu o funcionamento sexual prejudicado das mulheres como ocorrendo simultaneamente em múltiplas fases do ciclo de resposta sexual e sugeriu que o funcionamento desse ciclo pode ser particularmente vulnerável a problemas de desejo sexual (GILES; MCCABE, 2009). Nesta perspectiva, a análise de variância dos domínios do FSFI neste estudo, demonstrou que o domínio mais importante na determinação da função sexual foi orgasmo, seguido pelo desejo.

Observamos que todas as mulheres com disfunção sexual apresentaram disfunção do desejo sexual hipoativo. McCabe et al, definem a disfunção do desejo sexual hipoativo como a deficiência persistente ou recorrente ou ausência de pensamentos e/ou fantasias sexuais ou eróticas e desejo de atividade sexual (MCCABE et al., 2016). Os fatores etiológicos e de risco para disfunção do desejo sexual hipoativo incluem aspectos biológicos, psicológicos e sociais, sendo que os mais proeminentes são: medicamentos, abuso de substâncias, condições clínicas e psiquiátricas, alterações hormonais e fatores interpessoais (PARISH et al., 2016).

Neste estudo, a maioria das participantes com disfunção do desejo sexual hipoativo relataram uso de anticoncepcional hormonal. Entre as mulheres com DF, o uso de anticoncepcional hormonal não teve efeitos adversos nos parâmetros hematológicos e, em alguns estudos, foi benéfico em relação aos sintomas clínicos (DAY et al., 2019; PECKER et al., 2021), incluindo a supressão menstrual para controle da dor (DAY et al., 2020).

Apesar da literatura demonstrar um declínio do desejo sexual significativamente associado ao uso de contraceptivos, nenhuma associação direta entre o uso de contraceptivos e o risco de disfunção sexual foi encontrada (CARUSO et al., 2022; HUANG et al., 2020), assim como não foram demonstrados preditores confiáveis de desejo sexual prejudicado em mulheres que usam contracepção hormonal (SCHAFFIR, 2006).

Também encontramos alta frequência de dor/desconforto (1/3 dos casos) durante a relação sexual, semelhante aos resultados Karafin, et al. que, ao avaliarem dispareunia em mulheres com DF, demonstraram também associação entre dispareunia e desejo sexual hipoativo (KARAFIN et al., 2018).

Na Nigéria a prevalência de dispareunia foi de 31,9% e, após análise de regressão múltipla para avaliar os preditores da função sexual entre mulheres com DF, dispareunia mostrou-se um preditor independente da função sexual (ADESOYE; AKHIGBE, 2022). Em um grande estudo com mulheres brasileiras, foi demonstrado que dentre outros agravos, a dispareunia foi associada ao aumento do risco de disfunção do desejo sexual hipoativo e têm efeitos negativos importantes sobre o desejo sexual (ABDO et al., 2004).

A idade da menarca foi atrasada nas participantes deste estudo (média 14 anos), semelhante à média de outros estudos realizados no Brasil (GOMES et al., 2017), Nigéria (MOHAMMED-DUROSINLORUN et al., 2021) e EUA (KHACHIKYAN et al., 2022). Tais valores são superiores à média de meninas saudáveis no Brasil, onde a menarca ocorre em média aos 12 anos (MATSUO et al., 2022).

O início da vida sexual das participantes aconteceu durante o início da vida adulta (idade média 18 anos), semelhante ao observado em mulheres com DF acompanhadas noutro centro de hematologia no Nordeste do Brasil (CARVALHO et al., 2017). Estes dados diferem também da média relatada para a população brasileira. De acordo com o inquérito populacional Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE - 2019), a sexarca acontece entre 13 a 17 anos, e a idade média de início da vida sexual foi de 14 anos (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE, 2021).

Dentre as características pessoais das participantes deste estudo, destacamos a baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico. Segundo Ayres, a vulnerabilidade em saúde, operacionalizada a partir da vulnerabilidade individual, social e programática, torna o indivíduo mais susceptível ao adoecimento e, de modo inseparável, à maior ou menor disponibilidade de recursos de todas as ordens para a proteção contra as enfermidades (AYRES et al., 1999; AYRES, 2009). No âmbito da saúde sexual, um estudo recente demonstrou que existe uma relação significativa entre o nível de letramento em saúde "*health literacy*" (RATZAN; PERKER; ZORN, 2000) com a idade, educação e ocupação. Maiores escores da função sexual foram

observados em mulheres empregadas e com maior escolaridade (BARIKANI et al., 2023).

Devido ao baixo nível educacional e consequente baixo letramento em saúde, apesar de concebido como um instrumento autoadministrado (ROSEN et al., 2000), a maioria das participantes solicitaram ajuda do entrevistador para responder o FSFI. Por tratar-se de perguntas sobre tópicos tabus “sexualidade”, o método de entrevista pode gerar subnotificação do agravo, consequente ao viés de desejabilidade social (KRUMPAL, 2013), caracterizado pela necessidade do entrevistado de aprovação social, preocupações com a auto apresentação e estratégias de gerenciamento de impressão gerando respostas socialmente desejáveis no nível individual e um viés previsível nas estimativas da pesquisa no nível agregado (BERGEN; LABONTÉ, 2020). Para minimizar este viés, participaram da coleta de dados pesquisadoras previamente treinadas, o questionário foi aplicado ao final da avaliação como estratégia de aproximação entre participante e entrevistadora, e foi assegurada a confidencialidade dos dados. A identificação do questionário deu-se a partir de códigos alfanuméricos.

Embora nossa coorte inicial tenha 59 participantes, e apenas 43 sexualmente ativas, ainda assim, dentre o que podemos observar, é a segunda na literatura mundial e a primeira nas Américas a avaliar a função sexual de mulheres com DF a partir de medidas validadas e que permitem a comparabilidade dos dados.

Apesar de recomendado pela *The International Society for the Study of Women's Sexual Health* (PARISH et al., 2019), o uso do FSFI limita a análise de dados referentes as mulheres sem parceiros sexuais, mulheres que fazem sexo com mulheres e bissexuais (AUSTRIA et al., 2021; MESTON et al., 2020), restringindo a inclusão de participantes neste estudo. Além disso, compreendemos que a principal limitação seja seu desenho transversal, pois nenhuma explicação definitiva para essa condição pode ser dada, bem como fatores de risco biológicos e os possíveis mecanismos associados não foram determinados.

Vislumbramos a realização de novos estudos sobre a função sexual das mulheres com DF a partir da inclusão de controles comunitários – com semelhantes vulnerabilidades em saúde para melhor avaliar a real magnitude do efeito deste importante fator na sexualidade deste subgrupo.

CONCLUSÕES

A função sexual é significativamente afetada na maioria das mulheres com DF. Identificamos uma elevada prevalência de disfunção sexual e disfunção do desejo sexual hipoativo, principalmente naquelas com os genótipos mais graves (formas homozigóticas), com maiores repercussões da doença tanto nos aspectos biológicos quanto psicossociais.

Estes achados sugerem a necessidade de atenção dos profissionais de saúde que assistem a esta população sobre questões que afetam suas funções sexuais, como parte integrante de estratégias baseadas em evidências para prevenir e controlar a morbidade relacionada a doença, bem como melhorar a qualidade de vida das mulheres com DF.

Estudos multicêntricos com uma amostra maior e avaliação abrangente de outros fatores de risco e mecanismos associados a disfunção sexual em mulheres com DF são recomendados.

REFERÊNCIAS

- ABDO, C. H. N. et al. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women—results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). **International Journal of Impotence Research**, v. 16, n. 2, p. 160–166, 1 abr. 2004.
- ADESOYE, O. B.; AKHIGBE, R. E. Predictors of Sex-Induced Crisis, Sexual Function and Marital Satisfaction in Women With Sickle Cell Disease. **Journal of Sexual Medicine**, v. 19, n. 11, p. 1625–1633, 2022.
- AUSTRIA, M. D. et al. Sexual and Gender Minority Persons' Perception of the Female Sexual Function Index. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 18, n. 12, p. 2020–2027, dez. 2021.
- AYRES, J. et al. Vulnerabilidade e prevenção em tempos de Aids. Em: BARBOSA, R.; PARKER, R. (Eds.). **Sexualidade pelo avesso: direitos, identidades e poder**. 1. ed. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1999. p. 50–71.
- AYRES, J. R. DE C. M. Organização das ações de atenção à saúde: modelos e práticas. **Saúde e Sociedade**, v. 18, n. suppl 2, p. 11–23, 2009.
- BARIKANI, A. et al. Relationship between health literacy level and sexual function in women in the Northwest of Iran in 2020- a cross sectional study. **BMC women's health**, v. 23, n. 1, p. 176, 1 dez. 2023.
- BASSON, R. Human sex-response cycles. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 27, n. 1, p. 33–43, 2001.
- BERGEN, N.; LABONTÉ, R. “Everything Is Perfect, and We Have No Problems”: Detecting and Limiting Social Desirability Bias in Qualitative Research. **Qualitative Health Research**, v. 30, n. 5, p. 783–792, 1 abr. 2020.
- BUSTER, J. E. **Managing female sexual dysfunction**. **Fertility and Sterility**, out. 2013.
- CARUSO, S. et al. **How Does Contraceptive Use Affect Women's Sexuality? A Novel Look at Sexual Acceptability**. **Journal of Clinical Medicine** MDPI, , 1 fev. 2022.
- CARVALHO, F. A. et al. Perfil reprodutivo associado aos diferentes genótipos da doença falciforme. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 8, p. 397–402, 1 ago. 2017.
- COLOMBATTI, R.; BIRKEGÅRD, C.; MEDICI, M. **PB2215 GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF SICKLE CELL DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW** Topic: **Topic: 26. Sickle cell disease**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://journals.lww.com/hemasphere/pages/default.aspx>>.
- DAY, M. et al. Vaso-Occlusive Pain and Menstruation in Sickle Cell Disease: A Focus Group Analysis. **Women's Health Reports**, v. 1, n. 1, p. 36–46, 1 jan. 2020.

DAY, M. E. et al. Contraceptive Methods and the Impact of Menstruation on Daily Functioning in Women with Sickle Cell Disease. **Southern Medical Journal**, v. 112, n. 3, p. 174–179, mar. 2019.

DOHERTY, A. M.; GAUGHRAN, F. The interface of physical and mental health. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 49, n. 5, p. 673–682, 22 maio 2014.

GERSTENBERGER, E. P. et al. Sexual Desire and the Female Sexual Function Index (FSFI): A Sexual Desire Cutpoint for Clinical Interpretation of the FSFI in Women with and without Hypoactive Sexual Desire Disorder. **Journal of Sexual Medicine**, v. 7, n. 9, p. 3096–3103, 2010.

GILES, K. R.; MCCABE, M. P. Conceptualizing women's sexual function: Linear vs. circular models of sexual response. **Journal of Sexual Medicine**, v. 6, n. 10, p. 2761–2771, 2009.

GOMES, I. C. P. et al. Growth and puberty in a prospective cohort of patients with sickle-cell anaemia: An assessment over ten years. **Journal of Human Growth and Development**, v. 27, n. 1, p. 91–98, 2017.

GROS, M. et al. Sexual health of French adolescents with sickle cell disease. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 25, n. 4, p. 293–298, 3 jul. 2020.

HARRISON, J. E. et al. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 21, n. S6, p. 206, 9 nov. 2021.

HOWARD, J.; THEIN, S. L. Optimal disease management and health monitoring in adults with sickle cell disease. **Hematology**, v. 2019, n. 1, p. 505–512, 6 dez. 2019.

HUANG, M. et al. Is There an Association Between Contraception and Sexual Dysfunction in Women? A Systematic Review and Meta-analysis Based on Female Sexual Function Index. **Journal of Sexual Medicine** Elsevier B.V., , 1 out. 2020.

HUTTLE, A. et al. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 62, n. 7, p. 1131–1136, 1 jul. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE. **Pesquisa nacional de saúde do escolar:2019**. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais, 2021.

ISVORANU, A.-M. et al. Extended network analysis: from psychopathology to chronic illness. **BMC Psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 119, 27 fev. 2021.

KARAFIN, M. S. et al. Dyspareunia is associated with chronic pain in premenopausal women with sickle cell disease. **Hematology**, v. 23, n. 8, p. 531–536, 14 set. 2018.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18010, 15 mar. 2018.

KHACHIKYAN, I. et al. Reproductive Health and Knowledge Among Youth with Sickle Cell Disease. **Journal for Nurse Practitioners**, v. 18, n. 7, p. 726–729, 1 jul. 2022.

KOPEIKA, J. et al. Ovarian reserve in women with sickle cell disease. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0213024, 22 fev. 2019.

KRUMPAL, I. **Determinants of social desirability bias in sensitive surveys: A literature review. Quality and Quantity**Kluwer Academic Publishers, , 1 jun. 2013.

MARTYRES, D. J. et al. Nutrient Insufficiencies/Deficiencies in Children With Sickle Cell Disease and Its Association With Increased Disease Severity. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 63, p. 1060–1064, 2016.

MASTERS, W.; JOHNSON, V. (1966). **Human sexual response. Boston, MA: Little, Brown**. 1. ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 1966.

MATSUO, L. H. et al. Age at menarche and its association with overweight including obesity and socio-economic conditions of Brazilian schoolgirls: A time-trend analysis. **Nutrition Bulletin**, v. 47, n. 1, p. 68–78, 1 mar. 2022.

MCCABE, M. P. et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 13, n. 2, p. 144–152, 1 fev. 2016.

MESTON, C. M. et al. **Scoring and Interpretation of the FSFI: What can be Learned From 20 Years of use? Journal of Sexual Medicine**Elsevier B.V., , 1 jan. 2020.

MOHAMMED-DUROSINLORUN, A. et al. Menstrual characteristics of sickle cell disease patients seen at a tertiary institution in North Western Nigeria. **Ann Afr Med**, v. 20, n. 4, p. 255–264, 2021.

PARISH, S. J. et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions—Part II. **Journal of Sexual Medicine**, v. 13, n. 12, p. 1888–1906, 1 dez. 2016.

PARISH, S. J. et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for the Identification of Sexual Concerns and Problems in Women. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 5, p. 842–856, 1 maio 2019.

PARISH, S. J. et al. **The Evolution of the Female Sexual Disorder/Dysfunction Definitions, Nomenclature, and Classifications: A Review of DSM, ICSM, ISSWSH, and ICD. Sexual Medicine Reviews**Elsevier B.V., , 1 jan. 2021.

PECKER, L. H. et al. Knowledge gaps in reproductive and sexual health in girls and women with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 194, p. 970–979, 2021.

PECKER, L. H. et al. Diminished ovarian reserve in young women with sickle cell anemia. **Blood**, v. 139, n. 7, p. 1111–1115, 17 fev. 2022.

PECKER, L. H.; DARBARI, D. S. **Psychosocial and affective comorbidities in sickle cell disease. Neuroscience Letters** Elsevier Ireland Ltd, , 13 jul. 2019.

PECKER, L. H.; KUO, K. H. M. **Go the Distance: Reproductive Health Care for People with Sickle Cell Disease. Hematology/Oncology Clinics of North America** W.B. Saunders, , 1 dez. 2022.

PIEL, F. B. et al. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 7, p. e1001484, 16 jul. 2013.

PIEL, FRÉDÉRIC. B.; STEINBERG, MARTIN. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017.

QUINN, C. T. Minireview: Clinical severity in sickle cell disease: the challenges of definition and prognostication. **Experimental Biology and Medicine**, v. 241, n. 7, p. 679–688, 23 abr. 2016.

RATZAN, S. C.; PERKER, R.; ZORN, M. **National Library of Medicine Current Bibliographies in Medicine: Health Literacy**. Bethesda: National Institutes of Health, 2000.

ROBERTO, P.; MARTINS, J. Sexuality and sickle cell anemia. v. 35, n. 2, p. 89–93, 2013.

ROSEN, R. et al. The female sexual function index (Fsfi): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 26, n. 2, p. 191–205, 2000.

SCHAFFIR, J. Hormonal contraception and sexual desire: A critical review. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 32, n. 4, p. 305–314, jul. 2006.

STEINBERG, M. H.; SEBASTIANI, P. Genetic modifiers of sickle cell disease. **American Journal of Hematology**, v. 87, n. 8, p. 795–803, ago. 2012.

THIEL, R. DO R. C. et al. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 30, n. 10, p. 504–510, out. 2008.

WEATHERALL, DAVID. J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. **Blood**, v. 115, n. 22, p. 4331–4336, 3 jun. 2010.

WEATHERALL, M. W. et al. Phenotype/genotype relationships in sickle cell disease: a pilot twin study. **Clinical and Laboratory Haematology**, v. 27, n. 6, p. 384–390, dez. 2005.

WIEGEL, M.; MESTON, C.; ROSEN, R. The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores. **Journal of Sex & Marital Therapy**, v. 31, n. 1, p. 1–20, jan. 2005.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. **Annu. Rev. Genom. Hum. Genet**, v. 19, p. 113–147, 2018.

RESERVA OVARIANA FUNCIONAL DE MULHERES COM DOENÇA FALCIFORME

Caroline Santos Silva¹

Eduardo de Paula Miranda²

José de Bessa Junior¹

RESUMO

Introdução: Doença falciforme (DF) é um grupo de distúrbios hereditários dos glóbulos vermelhos que afetam a hemoglobina, proteína que transporta oxigênio pelo corpo. Nas últimas décadas, a ampla implementação de triagem neonatal, a introdução de medidas preventivas e maior acesso aos cuidados de saúde contribuíram para melhorar a sobrevida das pessoas com DF. Com o aumento da expectativa desta população, o cuidado não está centrado somente na garantia da sobrevivência. Aspectos como qualidade de vida e potencial reprodutivo antes considerados secundários, tornaram-se importantes. **Objetivo:** avaliar a reserva ovariana funcional em mulheres com DF a partir de marcadores bioquímicos e ultrassonográficos. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal no Programa Municipal de Atenção à Pessoa com Doença Falciforme. 59 participantes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram recrutadas para o estudo. A coleta de dados foi realizada em três etapas: avaliação clínica, avaliação laboratorial e avaliação ultrassonográfica. O genótipo da hemoglobina de cada participante foi confirmado por eletroforese de hemoglobina. Para análise do hormônio anti Mulleriano, as amostras de soro e plasma foram testadas utilizando o teste *Access2 Immunoassay System (Beckman Coulter)* e a contagem de folículos antrais foi realizada a partir da ultrassonografia bidimensional. **Resultados:** Foram avaliadas 59 mulheres com idade média de 34 ± 10 anos. A maioria com diagnóstico do genótipo HbSS e β -talassemia (62,7%). A mediana dos níveis séricos de HAM foi de 1,0 ng/mL (0,1 - 1,5 ng/mL). Níveis mais baixos de HAM foram demonstrados entre participantes com hemoglobinopatia HbSS e β -talassemia em comparação com participantes com hemoglobinopatia HbSC e HbCC (0,5 ng/mL (0,1 – 2,2 ng/mL) vs 1,3 ng/mL (0,0 – 3,2 ng/mL)). Valores do AMH foram menores nas mulheres que faziam uso de contraceptivos orais e naquelas em uso de hidroxiureia. Apenas uma participante apresentou parâmetros ultrassonográficos sugestivos de reserva ovariana funcional muito baixa. **Conclusão:** O estudo demonstrou reserva ovariana funcional diminuída em mulheres com DF, pelo menos metade das mulheres tem valores do HAM menor do que 1,0 ng/mL. Estes níveis são nitidamente inferiores ao observado em mulheres saudáveis na faixa etária estudada.

Palavras-chave: Doença Falciforme, Fertilidade, Hormônio Anti Mulleriano; Reserva ovariana, Hemoglobinopatia.

¹ Docente do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Feira de Santana, BA.

² Docente da UNiChristus. Fortaleza, CE

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is a group of inherited red blood cell disorders affecting hemoglobin, a protein that transports oxygen throughout the body. In recent decades, the widespread implementation of neonatal screening, the introduction of preventive measures, and greater access to health care have improved the survival of people with SCD. With the increasing expectations of this population, care is not only centered on guaranteeing survival. Aspects such as quality of life and reproductive potential, previously considered secondary, have become important. **Objective:** To evaluate functional ovarian reserve in women with SCD using biochemical and ultrasound markers. **Methods:** A cross-sectional study was conducted in the Municipal Care Program for People with Sickle Cell Disease. Fifty-nine participants who met the eligibility criteria were recruited for the study. Data collection was performed in three stages: clinical evaluation, laboratory evaluation, and ultrasound evaluation. Each participant's hemoglobin genotype was confirmed by hemoglobin electrophoresis. For anti-Mullerian hormone analysis, serum and plasma samples were tested using the Access2 Immunoassay System test (Beckman Coulter), and the antral follicle count was performed using two-dimensional ultrasound. **Results:** 59 women with a mean age of 34 ± 10 years were evaluated. Most were diagnosed with the HbSS genotype and β -thalassemia (62.7%). Median AMH serum levels were 1.0 ng/mL (0.1 - 1.5 ng/mL). Lower levels of AMH were demonstrated among participants with HbSS hemoglobinopathy and β -thalassemia compared to participants with HbSC and HbCC hemoglobinopathy (0.5 ng/mL (0.1 – 2.2 ng/mL) vs 1.3 ng/mL). mL (0.0 - 3.2 ng/mL)). AMH values were lower in women using oral contraceptives and those using hydroxyurea. Only one participant had ultrasonographic parameters suggestive of meager functional ovarian reserve. **Conclusion:** The study demonstrated decreased functional ovarian reserve in women with SCD; at least half of the women have AMH values lower than 1.0 ng/mL. These levels are lower than those observed in healthy women in the age group studied.

Key-words: Sickle Cell Disease, Fertility, Ovarian reserve, Anti-Mullerian hormone, Haemoglobinopathy.

¹ Docente do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Feira de Santana, BA.

² Docente da UNiChristus. Fortaleza, CE

INTRODUÇÃO

Doença falciforme (DF) é a doença monogênica mais comum (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). Trata-se de uma patologia multissistêmica causada por uma única mutação genética (PIEL; STEINBERG; REES, 2017), e se caracteriza por glóbulos vermelhos rígidos anormais em forma de foice, com reduzida capacidade de transportar oxigênio. Seu diagnóstico é confirmado pela identificação da mutação da HbS por teste genético (HARRISON et al., 2021).

Nas últimas décadas, a ampla implementação de triagem neonatal, penicilina e vacinação profiláticas e maior acesso aos cuidados de saúde contribuíram para melhorar a sobrevivência das pessoas com DF (ELMARIAH et al., 2014), sobretudo em países com programas de saúde pública com foco na triagem e acompanhamento, a exemplo do Brasil (MBURU; ODAME, 2019), no entanto, a mortalidade precoce ainda permanece significativa (SHET; THEIN, 2019).

O ônus da doença antes restrito aos mais jovens estendeu-se aos adultos, e a DF passou a ser compreendida como um distúrbio crônico com danos a vários órgãos e morbidade substancial (HOWARD; THEIN, 2019), o que levou a uma mudança de paradigma na prestação de cuidados destes pacientes. O cuidado atual não está centrado somente na garantia da sobrevivência. Aspectos como qualidade de vida e potencial reprodutivo antes considerados secundários, tornaram-se importantes (KOPEIKA et al., 2019).

Embora a literatura disponível seja inconclusiva e limitada no que se refere aos aspectos da função gonadal em mulheres com DF (GHAFURI et al., 2017), alguns problemas foram relatados: atraso na maturação sexual (GOMES et al., 2017; ZEMEL et al., 2007), disfunções sexuais (ADESOYE; AKHIGBE, 2022), gestação de alto risco, complicações no parto e puerpério (BOGA; OZDOGU, 2016; SOSA; UDDEN, 2018), menopausa precoce (QUEIROZ; LOBO; BALLAS, 2021) e reserva ovariana reduzida (KOPEIKA et al., 2019; PECKER et al., 2021b), tornando a triagem/cuidado destas questões um desafio para pacientes e profissionais de saúde (PECKER; KUO, 2022).

Sugere-se que a transfusão crônica e a sobrecarga de ferro em pessoas com manifestações graves de DF podem estar associadas ao comprometimento da função gonadal (CHANG et al., 2011; HAGAG et al., 2015). Hipotetiza-se que os episódios frequentes de falcização intravascular, oclusão de vasos, infarto, bem como hipóxia tecidual associada à anemia crônica, poderiam explicar as “disfunções” e a falência

ovariana prematura em mulheres com DF(CHASE; HOWARD; OTENG-NTIM, 2009b). Pessoas com a forma mais grave da doença, homozigóticas (HbSS) demonstraram anemia, hemólise, leucocitose e inflamação mais proeminentes, quando comparados com pessoas com as formas menos graves, os homozigóticos (HbSC) (DA GUARDA et al., 2020). Neste contexto, a avaliação precisa da reserva ovariana pode ser útil na previsão da vida útil e do potencial de fertilidade deste subgrupo.

Para avaliação da reserva ovariana funcional, a *European Society of Human Reproduction and Embryology*(COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE et al., 2020) e a *American Society for Reproductive Medicine* (COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE et al., 2020) recomendam a correlação entre os níveis de HAM com outras medidas, como CFA, volume ovariano, estradiol ou inibina B e FSH para obter parâmetros mais robustos de avaliação e conclusões mais definitivas.

A literatura é escassa em estudos que caracterizem a epidemiologia, fisiopatologia e estratégia de manejo das alterações sexuais e na fertilidade de mulheres com DF (PECKER et al., 2021a),

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a reserva ovariana funcional em mulheres com DF a partir de marcadores bioquímicos e achados ultrassonográficos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana (Parecer n°. 4.484.589), e antes dos procedimentos do estudo todas as participantes elegíveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Participantes

Foram convidadas a participar do estudo mulheres acompanhadas em um Programa de Apoio à Pessoa com Doença Falciforme e que estavam na unidade para atendimento multiprofissional durante a coleta de dados.

O estudo teve como critérios de inclusão:

- Idade ≥ 18 anos;
- Diagnóstico confirmado de DF a partir da triagem neonatal ou eletroforese de hemoglobina disponível no serviço;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Como critério de exclusão:

- Comprometimento cognitivo ou qualquer complicação clínica que interferisse na compreensão dos instrumentos utilizados;
- Mulheres que já estavam em tratamento de fertilidade;
- Mulheres que referirem outras doenças com possível impacto na reserva ovariana (IST, endometriose, ovários policísticos, malignidade);
- Causas anatômicas (obstrução tubária) referidas;
- Para a avaliação da contagem de folículos antrais – mulheres em uso de anticoncepcional ou dispositivo intrauterino (DIU).

O diagnóstico de DF registrado em prontuário foi confirmado por teste de eletroforese de hemoglobina e a gravidade da doença foi categorizada em: leve (pacientes saudáveis sem Internação hospitalar nos últimos 12 meses), moderada (paciente que buscaram o serviço de emergência nos últimos 12 meses e/ou uso de

narcóticos e/ou doença significativa que necessite de hidroxiureia) e grave (pacientes submetidos a internações relacionadas à DF nos últimos 12 meses e/ou necessidade de transfusão e/ou lesão de órgãos)(MARTYRES et al., 2016).

Coleta de dados

A coleta de dados aconteceu no período de março de 2022 a março de 2023, e foi dividida em quatro etapas, a saber:

Avaliação clínica

Após assinatura do TCLE, foi realizada uma entrevista estruturada a partir de um questionário elaborado para esta pesquisa com informações referentes à identificação da participante, dentre eles: dados sociodemográficos e hábitos de vida, informações clínicas, aspectos sexuais e histórico reprodutivo. Dados antropométricos (peso e altura) foram medidos e utilizados para calcular o IMC como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2).

Avaliação laboratorial

A coleta de amostras biológicas foi realizada em um laboratório acreditado conveniado para condução do estudo. A equipe que conduziu os ensaios desconhecia as características das participantes e seguiu as boas práticas laboratoriais e clínicas. O material biológico foi descartado após análise.

A coleta aconteceu no período de 07h às 10h, durante a fase folicular (entre o 1° e o 4° dia do ciclo menstrual), para determinação dos níveis de LH, FSH, estradiol, globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), hormônio anti Mulleriano, ferritina, hemograma completo e eletroforese de hemoglobina.

Embora o AMH pudesse ter sido realizado em outros dias do ciclo, está bem estabelecido que FSH e Estradiol para avaliação da reserva ovariana devem ser realizados na fase folicular precoce, e tem sido recomendado que a AFC também seja determinada na fase folicular precoce (BROEKMANS et al., 2010).

Para análise do hormônio anti Mulleriano, as amostras de soro e plasma foram testadas utilizando o teste *Access2 Immunoassay System (Beckman Coulter)*, com

coeficiente de variação intra-ensaio e inter-ensaio de 1.41–3.30 %) e 3.04–5.76 %, respectivamente. O limite de detecção é $>0,0098\text{ng/mL}$, e o limite de quantificação é de $0,010\text{ng/mL}$ (DEMIRDJIAN et al., 2016; PEARSON et al., 2016).

Avaliação ultrassonográfica

Todas as participantes que negaram uso de método contraceptivo (anticoncepcional ou DIU) foram convidadas a realizar ultrassonografia transvaginal ou ultrassonografia transabdominal com bexiga distendida (para as mulheres virgens) a fim de obter a contagem de folículos antrais e volume ovariano.

A ultrassonografia transvaginal foi realizada por ultrassonografista experiente na realização de CFA. A CFA foi definida como a soma dos folículos de 2 a 10 mm de diâmetro em ambos os ovários (BROEKMANS et al., 2010)

Análise de dados

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis, enquanto as variáveis nominais foram expressas como valores absolutos, percentuais ou frações. O teste Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis contínuas, enquanto o teste qui-quadrado foi usado para comparar variáveis categóricas. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram apresentados como medida de precisão. GraphPad Prism, versão 9.0.3, San Diego-CA, EUA, foi utilizado para análise de dados.

RESULTADOS

Foram avaliadas 59 mulheres com idade média de 34 ± 10 anos. As características sociodemográficas estão detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e hábitos de vida das mulheres com doença falciforme (N=59)

	N	%
Raça/cor		
Pardo	22	37,3%
Preto	37	62,7%
Escolaridade		
Fundamental	12	20,3%
Ensino médio	39	66,1%
Superior completo	8	13,6%
Estado civil		
Solteira	34	57,6%
Casada/união estável	20	33,9%
Viúva/ Divorciada	5	8,5%
Ocupação		
Empregada	10	16,9%
Recebe auxílio/Aposentada	27	45,8%
Desempregada	22	37,3%
Renda		
Menos que 1 salário mínimo	32	54,2%
1-2 salários mínimos	26	44,1%
2-4 salários mínimos	1	1,7%
Tabagismo		
Não	54	91,5%
Sim	1	1,7%
Já fez uso	4	6,8%
Etilismo		
Não	23	39%
Sim	16	27,1%
Já fez uso	20	33,9%
Prática de atividade física		
Não	44	74,57%
Sim	15	25,42%

A idade média do diagnóstico foi de $17,7 \pm 11,8$ anos, da menarca de $14,2 \pm 2,04$ anos e o início da vida sexual ocorreu em média aos $18,4 \pm 3,06$ anos. O IMC médio de $21,7 \pm 2,7$ Kg/m². Terapia contínua com hidroxiureia foi reportada por 27,1% dos participantes. Todas faziam uso de ácido fólico e 40% referiram estar em uso de anticoncepcional hormonal (TABELA 2).

As complicações clínicas mais frequentes estão detalhadas na tabela 2. Segundo os critérios de gravidade da doença propostos por Martyres, 50,9% apresentavam um quadro grave, seguidos de leve (30,5%) e moderado (18,6%).

Tabela 2 – Complicações clínicas e gravidade da doença em mulheres com doença falciforme (N=59)

	Total (N = 59)	HbSS (N = 37)	HbSC (N = 22)	Valor do p
Uso de Hidroxiureia				
Não	43 (72,9%)	24 (64,9%)	19 (86,4%)	0,128
Sim	16 (27,1%)	13 (35,1%)	3 (13,6%)	
Uso de anticoncepcional				
Não	35 (60,3%)	22 (61,1%)	13 (59,1%)	>0,999
Sim	23 (39,7%)	14 (38,9%)	9 (40,9%)	
Emergência médica nos últimos 12 meses				
Não	31 (52,5%)	18 (48,6%)	13 (59%)	0,596
Sim	28 (47,4%)	19 (51,3%)	9 (40,9%)	
Número de internações nos últimos 12 meses				
0 internações	39 (66,1%)	21 (56,7%)	18 (81,8%)	0,205
1 internação	11 (18,6%)	9 (24,3%)	2 (9%)	
2 internações	1 (1,6%)	0	1 (4,5%)	
3 ou mais internações	6 (10,1%)	5 (13,5%)	1 (4,5%)	
Transfusões sanguíneas nos últimos 12 meses				
Não	51 (86,4%)	29 (78,3%)	22 (100%)	0,02
Sim	8 (13,5%)	8 (21,6%)	0	
Lesão de órgãos alvo				
Não	41 (69,4%)	24 (64,8%)	17 (77,2%)	0,589
Sim	16 (27,1%)	12 (32,4%)	4 (18,1%)	
Gravidade da Doença				
Leve	18 (30,5%)	8 (21,6%)	10 (45,5%)	0,067
Moderada	11 (18,6%)	6 (16,2%)	5 (22,7%)	
Grave	30 (50,9%)	23 (62,2%)	7 (31,8%)	
Hemoglobina (g/dL)	9,9 (8,3 – 11,2)	8,5 (7,4 – 9,8)	11,6 (10,9 – 13,5)	<0,001
Ferritina (ng/mL)	145,05 (76.3 – 366.5)	183 (75.9 – 609)	10,4 (72.7 – 168)	0,0548

A mediana dos níveis séricos de HAM foi de 1,0 ng/mL (0,1 – 1,5 ng/mL) (FIGURA 1). Os valores séricos dos demais hormônios e da SBHG na amostra, bem como as comparações entre os grupos estão detalhados na tabela 3.

Figura 1 – Mediana dos níveis séricos de HAM (ng/mL) em mulheres com doença falciforme.

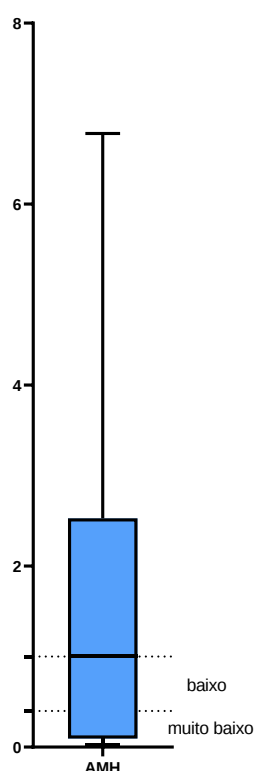


Tabela 3 – Parâmetros laboratoriais de mulheres com doença falciforme.

	Total (N = 59)	HbSS (N = 37)	HbSC (N = 22)	P-valor
AMH (ng/mL)	1 (0,1 – 2,5)	0,83 (0,2 – 2,4)	1,37 (0,1 – 3,3)	0,7216
LH (mUI/mL)	7 (3,7 – 13,2)	7,7 (3,7 – 18,3)	6,6 (3,27 – 11)	0,4419
FSH (mUI/mL)	9,39 (6,98 – 17,2)	10 (7,2 – 17,3)	9 (6,6 – 20,6)	0,694
FSH/LH (mUI/mL)	1,93 (1,32 – 1,40)	1,7 (1,1 – 2,2)	2,1 (1,5 – 2,4)	0,2125
Estradiol (pg/mL)	30,95 (21,4 – 47,6)	31,5 (19 – 54,6)	30,7 (23,2 – 44,1)	0,8631
TSH (mUI/mL)	2,04 (1,4 – 3,0)	2,1 (1,5 – 2,8)	1,8 (1,2 – 3,9)	0,7098
SHBG (nmol/L)	77,15 (56,7 – 103,5)	85,5 (59,3 – 104)	65 (48,2 – 90,9)	0,2401

Os valores do AMH foram menores nas mulheres que faziam uso de contraceptivos orais comparados com aquelas que não faziam uso 0,58 ng/mL (0,14 – 2,37 ng/mL) x 1,08 ng/mL (0,28 – 2,57 ng/mL) ($p=0,632$), e nas mulheres que faziam uso de Hidroxiureia, 0,45 ng/mL (0,01 – 1,9 ng/mL) x 2,47 (0,5 – 3,56 ng/mL), respectivamente.

Nove participantes realizaram CFA. O número mediano de folículos antrais totais foi de 12 (7,5 – 15,3), e o volume mediano dos ovários foram: ovário direito 7,95 cm³ (5,63 – 11,1cm³) e ovário esquerdo 6,1 cm³ (4,18 – 7,68 cm³). Apenas uma participante apresentou parâmetros ultrassonográficos sugestivos de reserva ovariana funcional muito baixa (CFA total = 3).

Quarenta e quatro mulheres referiram alguma gestação prévia (74,6%) e 16 (27,1%) já sofreram aborto. Vinte e quatro (40,7%) desejam ter filhos ainda, mas apenas 22 (37,3%) ouviram falar em aconselhamento genético e 16 (27,1%) receberam algum aconselhamento genético. Vinte e sete (46,6%) participantes relatam ter recebido orientação de um profissional de saúde contrário a gestação.

DISCUSSÃO

Nossos achados mostraram numa amostra de mulheres adultas com DF e idade média de 34 anos ± 10 anos, valores substancialmente diminuídos do HAM. Pelo menos metade das mulheres tem valores do HAM menor do que 1,0 ng/mL. Estes níveis são nitidamente inferiores ao observado em mulheres saudáveis na faixa etária estudada (CUI et al., 2016; HAO et al., 2022; TEHRANI et al., 2014).

Achados semelhantes foram descritos em quatro estudos anteriores que se propuseram a avaliar a reserva ovariana de mulheres com DF e demonstraram que quando comparadas a controles saudáveis, mulheres com DF tinham níveis mais baixos de HAM (ELCHURI et al., 2015; GARBA et al., 2021; KOPEIKA et al., 2019). Kopeika et al. reportaram além dos níveis mais baixos de HAM, o declínio mais cedo deste biomarcador em mulheres com DF em comparação com os controles saudáveis (KOPEIKA et al., 2019). Pecker, et al avaliaram uma amostra composta majoritariamente por mulheres com DF em uso de hidroxiureia e observaram níveis médios de HAM mais baixos do que nos valores de referência pareados por idade e sexo (PECKER et al., 2020). Em contraste, Ibrahim et al não relataram diferenças significativas na concentração média de HAM entre participantes com DF e sem DF (IBRAHIM et al., 2017). Um dos fatores que pode justificar esta divergência é o fato de que os autores incluíram participantes com idades entre 2 e 38 anos. A inclusão de participantes pré-púberes pode ter um impacto significativo em seus achados, pois os níveis séricos de AMH são baixos em crianças e adolescentes (DEWAILLY et al., 2014).

Kopeika et al. relataram que a maioria das mulheres com DF com idades entre 25 e 30 anos apresentava HAM normal (KOPEIKA et al., 2019), Pecker et al (PECKER et al., 2020) encontraram resultados semelhantes nas mulheres com idade entre 20 e 35 anos sem exposição a hidroxiureia, no entanto, identificamos níveis de HAM muito baixos (≤ 1 ng/mL) nessa faixa etária.

O HAM surgiu como um marcador útil para avaliação da função ovariana (ANDERSON, 2012; VAN ROOIJ et al., 2002). É produzido pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais pequenos nos ovários durante os anos reprodutivos e seu nível pode ser medido no soro (FANCHIN et al., 2003). Os níveis de HAM específicos para a idade variam em mulheres de diferentes países (BLEIL et al., 2014), além disso, foram descritas diferenças entre fatores

genéticos(SHAHROKHI; KAZEROUNI; GHAFARI, 2018), etnias,(KOTLYAR; SEIFER, 2021; TAL; SEIFER, 2013) estilos de vida e exposições ambientais(SHAHROKHI; KAZEROUNI; GHAFARI, 2018).

A semelhança deste estudo, Da Garda, et al demonstraram que manifestações clínicas graves foram mais frequentes nas formas homozigóticas da doença (HbSS) quando comparados com as formas heterozigóticas (HbSC), relatando neste grupo maior frequência de internações hospitalares, pneumonia, esplenomegalia, acidente vascular cerebral, crises dolorosas, eventos vaso-oclusivos, infecções, úlcera de perna, síndrome torácica aguda, alterações ósseas e colelitíase (DA GUARDA et al., 2020).

Para além destas complicações, quando comparamos os níveis de HAM a partir do genótipo, mulheres com hemoglobinopatia nas formas homozigóticas (HbSS e β -talassemia) apresentavam níveis medianos de HAM mais baixos 0,83 ng/mL (0,2 – 2,4). Estudos têm levantando a hipótese de que assim como a sobrecarga de ferro em pacientes do sexo feminino com DF resulta em disfunção gonadal (CHANG et al., 2011; UYSAL et al., 2017), episódios frequentes de falcização intravascular, oclusão vascular e infarto, bem como hipóxia tecidual em diferentes tecidos, incluindo os ovários, associada à anemia crônica, poderiam explicar a disgenesia ovariana e, portanto, a insuficiência ovariana prematura (CHASE; HOWARD; OTENG-NTIM, 2009a; KOPEIKA et al., 2019). Parece-nos bastante importante o desenvolvimento de estudos mais robustos que se proponham a descrever a fisiopatologia da reserva ovariana de mulheres com DF e a possível associação com as complicações clínicas da doença.

Neste estudo as mulheres se declararam pretas e pardas. Dentre os estudos que avaliaram a reserva ovariana de mulheres com DF, apenas o estudo de Kopeika, et al.(KOPEIKA et al., 2019) informou a etnia das participantes (100% pretas). Apesar de limitados, os resultados descritos na literatura apontam que mulheres afro-americanas podem ter níveis mais baixos de HAM em idades mais jovens, mas experimentam menos redução de HAM com o avanço da idade, e mulheres latinas e chinesas comparadas com mulheres brancas podem ter níveis mais baixos de HAM, marcando uma menor reserva ovariana e um risco possivelmente aumentado de menopausa precoce (BLEIL et al., 2014; KOTLYAR; SEIFER, 2021).

Apesar da inconsistência entre os estudos, a literatura reporta flutuações nos níveis séricos de HAM para uma série de fatores ambientais/estilo de vida, dentre eles,

IMC (obesidade), tabagismo atual e uso de contraceptivos hormonais (DEWAILLY et al., 2014; TAL; SEIFER, 2017). Semelhante aos estudos que tiveram como objetivo avaliar a reserva ovariana de mulheres com DF, o IMC das participantes deste estudo era $<25\text{kg/m}^2$ (GARBA et al., 2021; KOPEIKA et al., 2019; PECKER et al., 2020) e a maioria não faziam uso de cigarros (GARBA et al., 2021; KOPEIKA et al., 2019).

Dentre as participantes do estudo, 40% referiram estar em uso de anticoncepcional oral. A contracepção pode ser benéfica para mulheres DF por vários motivos. A dismenorreia e a crise dolorosa da DF associada à menstruação estão associadas à redução da qualidade de vida (DAY et al., 2020; SHARMA et al., 2019; STIMPSON; REBELE; DEBAUN, 2016), além de apresentarem maior risco de complicações na gravidez, parto e puerpério (BOAFOR et al., 2016; NKWABONG; DONGMO; TAYOU, 2020), ainda assim, são altas as taxas de gravidez não planejada entre estas mulheres (PECKER et al., 2021c).

A literatura relatou resultados controversos sobre a associação dos níveis séricos de HAM com o uso de contracepção hormonal (AMER et al., 2020; BARAD, 2021). No entanto, dois grandes estudos populacionais sugerem que os níveis de HAM são significativamente mais baixos entre as usuárias atuais da maioria das formas de contraceptivos hormonais, embora o efeito supressor dos contraceptivos hormonais nos níveis de HAM seja reversível (BERNARDI et al., 2021; HARITON et al., 2021). Briggs, et al, propuseram valores de referência do HAM por idade e tipo de contraceptivo (BRIGGS; GROMSKI; NELSON, 2021). Quando comparados os valores medianos das participantes deste estudo a partir dos valores descritos pelos autores, os níveis de HAM encontram-se abaixo do esperado para a faixa etária.

A semelhança do estudo de Kopeika et al (KOPEIKA et al., 2019), uma pequena proporção de mulheres estava em uso de hidroxiureia neste estudo. Destas participantes, 56,2% apresentaram níveis de HAM $< 1\text{ng/mL}$. Elchuri et al. avaliaram os níveis de HAM em adolescentes adultas jovens com DF (HbSS e HbS β) e identificaram redução significativa da reserva ovariana em participantes expostas a hidroxiureia (ELCHURI et al., 2015). De acordo com os dados do *Multicenter Study of Hydroxyurea* (MSH), estudo que levou a aprovação da hidroxiureia para tratamento de adultos com DF pela *Food and Drug Administration* (FDA), o uso terapêutico da hidroxiureia foi independentemente associado a um baixo nível de HAM ($\beta = 0.001$, IC95% 0,002 a 0,000; $P=0,006$) (PECKER et al., 2020).

Apesar das sólidas evidências quanto ao uso da dosagem de HAM para a avaliação da reserva ovariana em mulheres inférteis e para selecionar protocolos de estimulação ovariana, estudos têm sugerido a realização de mais estudos sobre HAM em mulheres com risco de envelhecimento ovariano prematuro ou infertilidade (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2019; ANDERSON; NELSON; WALLACE, 2012; TEHRANI; FIROUZI; BEHBOUDI-GANDEVANI, 2022). Neste contexto, para obter parâmetros mais robustos de avaliação da reserva ovariana, deve-se correlacionar os níveis de HAM com outras medidas, como CFA, volume ovariano, estradiol ou inibina B e FSH, conforme padronizam os guidelines da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON FEMALE FERTILITY PRESERVATION et al., 2020) e da *American Society for Reproductive Medicine* (COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE et al., 2020).

Neste estudo, os níveis medianos de FSH entre as participantes foram de 9,39 mUI/mL (6,98 – 17,2 mUI/mL), observando níveis mais altos nas mulheres com as formas homozigóticas da doença 10 mUI/mL (7,2 – 17,3 mUI/mL). No estudo proposto por Elchuri, et al, mulheres com cuidado suporte e em uso de hidroxiuréia tiveram níveis de FSH < 40 U/L, enquanto que a participante submetida a TCTH apresentou FSH > 40 U/L, característico da menopausa (ELCHURI et al., 2015). Pecker, et al, descreveram níveis medianos de 5.9 UI (4.5 - 8.6 UI) na faixa etária entre 19 a 25 anos de idade, e 10.1 UI (9.1 - 11.3 UI) na faixa etária entre 26 a 30 anos de idade, quando comparadas a partir da presença ou ausência de DOR (n = 5 vs n = 21) foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos níveis de FSH (p < 0,01) (PECKER et al., 2022).

Os parâmetros de imagem (CFA e volume ovariano), das participantes submetidas a ultrassonografia estavam dentro dos padrões da normalidade. No contexto da DF, apenas Pecker, et al., se propuseram a avaliar a reserva ovariana funcional com base em HAM, FSH e CFA, demonstrando correlação positiva entre HAM e CFA (Spearman's ρ 0,49, IC 95%: 0,40-0,94, p = 0,03). A maioria das mulheres estudadas não apresentaram diminuição da reserva ovariana (DOR), caracterizada pelos autores como HAM $\leq$ 1,1 ng/mL e FSH $\pm$ 10 a 40 UI. Mulheres com e sem DOR (n = 5 vs n = 21) apresentaram diferenças em HAM e FSH (p < 0,01), mas não de CFA (p = 0,23). Em indivíduos com DOR, a CFA mediana foi de 7 (PECKER et al., 2022).

Dentre as participantes deste estudo, 74,6% referiram gestações prévias e 27,1% já sofreram aborto. No estudo realizado por Garba et al, 16,9% das mulheres com DF haviam gestado (GARBA et al., 2021). Estudos têm demonstrado que o número de gestações, abortos e partos foram semelhantes em mulheres com níveis baixos ou altos de HAM específicos para a idade, indicando um padrão não relacionado ao AMH no resultado reprodutivo para a população em geral (COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE et al., 2020; LA MARCA et al., 2012).

40,7% das participantes desejam ter filhos, mas apenas 27,1% receberam aconselhamento genético e 46,6% relatam ter recebido orientação de um profissional de saúde quanto a não concepção. Estes achados corroboram com aqueles descritos por Stanek, et al, sugerindo lacunas no aconselhamento de saúde reprodutiva nessa população, com implicações importantes para problemas futuros de infertilidade e gestações não planejadas (STANEK et al., 2023).

Apesar do número pequeno de participantes, dentre o que podemos observar, é a primeira nas Américas a avaliar a reserva ovariana funcional de mulheres com DF a partir de testes altamente sensíveis e automatizados, seguindo diretrizes internacionais e que permitem a comparabilidade dos dados. Os achados deste estudo e futuros estudos longitudinais podem influenciar a prática clínica e o aconselhamento genético, especialmente porque mulheres com DF precisam estar cientes de que níveis significativamente mais baixos de HAM podem significar redução da reserva ovariana e, portanto, uma expectativa de vida reprodutiva relativamente mais curta.

A principal limitação deste estudo é o seu desenho transversal, pois nenhuma explicação definitiva para essa condição pode ser dada, bem como explicações fisiopatológicas e os possíveis mecanismos associados não foram determinados. Vislumbramos a inclusão de controles comunitários (com semelhantes vulnerabilidades em saúde para melhor avaliar a real magnitude do efeito deste importante fator na saúde reprodutiva deste subgrupo) para a realização de novos estudos sobre a reserva ovariana funcional das mulheres com DF. Além disso, reforçamos a necessidade de um padrão de referência internacional para HAM para permitir maior comparabilidade entre ensaios e entre laboratórios (NELSON et al., 2015). Estudos futuros devem continuar a calibrar os resultados dos testes para resultados clinicamente importantes.

CONCLUSÃO

Mulheres em idade reprodutiva com DF têm níveis mais baixos de HAM, o que pode ser indicativo de reserva ovariana funcional reduzida.

Os resultados deste estudo sugerem a necessidade de monitorar a reserva ovariana funcional das mulheres com DF e avaliar o impacto do declínio da reserva ovariana em suas funções reprodutivas.

Destacamos a necessidade de estudos longitudinais sobre a relação causa-efeito entre as hemoglobinopatias (nas formas homozigóticas e heterozigóticas) e a reserva ovariana.

REFERÊNCIAS

- ADESOYE, O. B.; AKHIGBE, R. E. Predictors of Sex-Induced Crisis, Sexual Function and Marital Satisfaction in Women With Sickle Cell Disease. **Journal of Sexual Medicine**, v. 19, n. 11, p. 1625–1633, 2022.
- AMER, S. A. K. S. et al. Assessment of Circulating Anti-Müllerian Hormone in Women Using Hormonal Contraception: A Systematic Review. **Journal of Women's Health**, v. 29, n. 1, p. 100–110, 1 jan. 2020.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. The Use of Antimüllerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care. **Obstet Gynecol**, v. 773, n. 133, p. e274–e278, 2019.
- ANDERSON, R. A. What does anti-Müllerian hormone tell you about ovarian function? **Clinical Endocrinology**, v. 77, n. 5, p. 652–655, nov. 2012.
- ANDERSON, R. A.; NELSON, S. M.; WALLACE, W. H. B. **Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated?** **Maturitas**, jan. 2012.
- BARAD, D. H. **Antimüllerian hormone—levels not written in stone.** **Fertility and Sterility** Elsevier Inc., , 1 jul. 2021.
- BERNARDI, L. A. et al. Duration, recency, and type of hormonal contraceptive use and antimüllerian hormone levels. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 1, p. 208–217, 1 jul. 2021.
- BLEIL, M. E. et al. Race/ethnic disparities in reproductive age: An examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. **Fertility and Sterility**, v. 101, n. 1, p. 199–207, jan. 2014.
- BOAFOR, T. K. et al. Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: A systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 123, n. 5, p. 691–698, 2016.
- BOGA, C.; OZDOGU, H. **Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature.** **Critical Reviews in Oncology/Hematology** Elsevier Ireland Ltd, , 1 fev. 2016. . Acesso em: 13 set. 2020
- BRIGGS, S.; GROMSKI, P. S.; NELSON, S. M. Age- and contraceptive-specific anti-müllerian hormone reference values from over 25,000 reproductive-age women. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 3, p. e48–e49, set. 2021.
- BROEKMANS, F. J. M. et al. The antral follicle count: Practical recommendations for better standardization. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 3, p. 1044–1051, 2010.
- CHANG, H. H. et al. Iron overload is associated with low anti-müllerian hormone in women with transfusion-dependent β -thalassaemia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 118, n. 7, p. 825–831, 2011.

CHASE, A.; HOWARD, J.; OTENG-NTIM, E. Ovarian sickling as a proposed mechanism for premature ovarian failure necessitating ovum donation. **Menopause Int**, v. 15, n. 2, p. 70–71, 2009a.

CHASE, A. R.; HOWARD, J.; OTENG-NTIM, E. Ovarian sickling as a proposed mechanism for premature ovarian failure necessitating ovum donation. **Menopause International**, v. 15, n. 2, p. 70–71, 2009b.

COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, P. et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. **Fertility and Sterility**, v. 114, p. 1151–1157, 2020.

CUI, L. et al. Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause. **Fertility and Sterility**, v. 105, n. 2, p. 481–485.e1, 1 fev. 2016.

DA GUARDA, C. C. et al. Sickle cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). **PLOS ONE**, v. 15, n. 1, p. e0228399, 29 jan. 2020.

DAY, M. et al. Vaso-Occlusive Pain and Menstruation in Sickle Cell Disease: A Focus Group Analysis. **Women's Health Reports**, v. 1, n. 1, p. 36–46, 1 jan. 2020.

DEMIRDJIAN, G. et al. Performance characteristics of the Access AMH assay for the quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on the Access* family of automated immunoassay systems. **Clinical Biochemistry**, v. 49, n. 16–17, p. 1267–1273, 1 nov. 2016.

DEWAILLY, D. et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 3, p. 370–385, 2014.

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

ELMARIAH, H. et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. **American Journal of Hematology**, v. 89, n. 5, p. 530–535, 2014.

FANCHIN, R. et al. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. **Human Reproduction**, v. 18, n. 2, p. 323–327, 1 fev. 2003.

GARBA, S. R. et al. Ovarian reserve in nigerian women with sickle cell anaemia: a cross- sectional study. **Journal of Ovarian Research**, v. 14, n. 1, 2021.

GHAUFURI, D. L. et al. Fertility challenges for women with sickle cell disease. **Expert Review of Hematology**, v. 00, n. 00, p. 1–11, 2017.

GOMES, I. C. P. et al. Growth and puberty in a prospective cohort of patients with sickle-cell anaemia: An assessment over ten years. **Journal of Human Growth and Development**, v. 27, n. 1, p. 91–98, 2017.

HAGAG, A. A. et al. Study of gonadal hormones in Egyptian female children with sickle cell anemia in correlation with iron overload : Single center study.

HEMATOLOGY/ONCOLOGY AND STEM CELL THERAPY, 2015.

HAO, Y. et al. Age-specific random day serum antimüllerian hormone reference values for women of reproductive age in the general population: a large Chinese nationwide population-based survey. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 227, n. 6, p. 883.e1-883.e18, 1 dez. 2022.

HARITON, E. et al. Anti-Müllerian hormone levels among contraceptive users: evidence from a cross-sectional cohort of 27,125 individuals. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 225, n. 5, p. 515.e1-515.e10, 1 nov. 2021.

HARRISON, J. E. et al. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 21, n. S6, p. 206, 9 nov. 2021.

HOWARD, J.; THEIN, S. L. Optimal disease management and health monitoring in adults with sickle cell disease. **Hematology**, v. 2019, n. 1, p. 505–512, 6 dez. 2019.

IBRAHIM, M. et al. The influence of sickle cell anaemia on LH, FSH, AMH, Estradiol, vitamin D and Ferritin levels in Sudanese females. **Am J. innov. Res. Appli. Sci**, v. 4, n. 1, p. 15–21, 2017.

KOPEIKA, J. et al. Ovarian reserve in women with sickle cell disease. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0213024, 22 fev. 2019.

KOTLYAR, A. M.; SEIFER, D. B. **Ethnicity/Race and Age-Specific Variations of Serum AMH in Women—A Review**. **Frontiers in Endocrinology**Frontiers Media S.A., , 9 fev. 2021.

LA MARCA, A. et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 163, n. 2, p. 180–184, 2012.

MARTYRES, D. J. et al. Nutrient Insufficiencies/Deficiencies in Children With Sickle Cell Disease and Its Association With Increased Disease Severity. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 63, p. 1060–1064, 2016.

MBURU, J.; ODAME, I. Sickle cell disease: Reducing the global disease burden. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 41, n. S1, p. 82–88, 8 maio 2019.

NELSON, S. M. et al. Two new automated, compared with two enzyme-linked immunosorbent, antimüllerian hormone assays. **Fertility and Sterility**, v. 104, n. 4, p. 1016- 1021.e6, 1 out. 2015.

NKWABONG, E.; DONGMO, P. N.; TAYOU, C. Outcome of pregnancies among women with sickle cell disease. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1–5, 2020.

PEARSON, K. et al. Assessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 14, n. 1, 16 fev. 2016.

PECKER, L. H. et al. Hydroxycarbamide exposure and ovarian reserve in women with sickle cell disease in the Multicenter Study of Hydroxycarbamide. **British Journal of Haematology**, v. 191, n. 5, p. 880–887, 26 dez. 2020.

PECKER, L. H. et al. Knowledge gaps in reproductive and sexual health in girls and women with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 194, p. 970–979, 2021a.

PECKER, L. H. et al. Diminished ovarian reserve in women with sickle cell anemia. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 3, p. e264, set. 2021b.

PECKER, L. H. et al. Women with sickle cell disease report low knowledge and use of long acting reversible contraception. **Journal of the National Medical Association**, v. 113, n. 5, p. 552–559, 1 out. 2021c.

PECKER, L. H. et al. Diminished ovarian reserve in young women with sickle cell anemia. **Blood**, v. 139, n. 7, p. 1111–1115, 17 fev. 2022.

PECKER, L. H.; KUO, K. H. M. **Go the Distance: Reproductive Health Care for People with Sickle Cell Disease**. **Hematology/Oncology Clinics of North America** W.B. Saunders, , 1 dez. 2022.

PIEL, FRÉDÉRIC. B.; STEINBERG, MARTIN. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017.

QUEIROZ, A. M.; LOBO, C. L. DE C.; BALLAS, S. K. **Menopause in Brazilian women with sickle cell anemia with and without hydroxyurea therapy**. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy** Elsevier Editora Ltda, , 1 jul. 2021.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **www.thelancet.com**, v. 376, p. 2018–2049, 2010.

SHAHROKHI, S. Z.; KAZEROONI, F.; GHAFARI, F. **Anti-Müllerian Hormone: genetic and environmental effects**. **Clinica Chimica Acta** Elsevier B.V., , 1 jan. 2018.

SHARMA, D. et al. Acute vaso-occlusive pain is temporally associated with the onset of menstruation in women with sickle cell disease. **Journal of Women's Health**, v. 28, n. 2, p. 162–169, 1 fev. 2019.

SHET, A. S.; THEIN, S. L. **A Growing Population of Older Adults with Sickle Cell Disease**. **Clinics in Geriatric Medicine** W.B. Saunders, , 1 ago. 2019.

SOSA, I. R.; UDDEN, M. M. Sickle Cell Disease and Pregnancy. Em: **Critical Care Obstetrics**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2018. p. 791–801.

STANEK, C. J. et al. Reproductive Health Counseling among Youth with Sickle Cell Disease. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, mar. 2023.

STIMPSON, S. J.; REBELE, E. C.; DEBAUN, M. R. **Common gynecological challenges in adolescents with sickle cell disease. Expert Review of Hematology** Taylor and Francis Ltd, , 1 fev. 2016.

TAL, R.; SEIFER, D. B. Potential Mechanisms for Racial and Ethnic Differences in Antimüllerian Hormone and Ovarian Reserve. v. 2013, 2013.

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

TEHRANI, F. R. et al. Age-specific serum anti-Müllerian hormone levels: Estimates from a large population-based sample. **Climacteric**, v. 17, n. 5, p. 591–597, 1 out. 2014.

TEHRANI, F. R.; FIROUZI, F.; BEHBOUDI-GANDEVANI, S. **Investigating the Clinical Utility of the Anti-Mullerian Hormone Testing for the Prediction of Age at Menopause and Assessment of Functional Ovarian Reserve: A Practical Approach and Recent Updates. Aging and Disease** International Society on Aging and Disease, , 1 abr. 2022.

THE ESHRE GUIDELINE GROUP ON FEMALE FERTILITY PRESERVATION et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. **Human Reproduction Open**, v. 2020, n. 4, 3 out. 2020.

UYSAL, A. et al. Diminished ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta-thalassemia major: Is iron gonadotoxic ? **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 216, p. 69–73, 2017.

VAN ROOIJ, I. A. J. et al. **Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve** **Human Reproduction**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/17/12/3065/569578>>.

ZEMEL, B. S. et al. Effects of Delayed Pubertal Development, Nutritional Status, and Disease Severity on Longitudinal Patterns of Growth Failure in Children With Sickle Cell Disease. **Pediatric Research**, v. 61, n. 5, p. 607–613, 2007.

7 CONCLUSÃO

Este estudo propôs avaliar a função sexual e reserva ovariana funcional de mulheres com DF. Inicialmente, por meio de uma revisão sistemática, a despeito da ausência de padronização dos dados e da heterogeneidade, foi possível observar que mulheres com DF aparentemente apresentam dosagens mais baixas de HAM, sobretudo naquelas submetidas aos tratamentos modificadores da doença. Não encontramos evidências irrefutáveis que demonstrem os efeitos da DF nos padrões de fertilidade das mulheres apesar da percepção difundida, sobretudo devido ao baixo nível de evidência dos poucos estudos publicados sobre a temática.

Diante da evidenciada escassez de estudos relacionados a essa temática na literatura, pretendeu-se, a partir de um estudo transversal estimar a prevalência de disfunção sexual e a reserva ovariana funcional das mulheres com DF, haja vistas a alta prevalência deste agravo em nosso meio.

Quanto a função sexual destas mulheres, descrevemos elevada prevalência de disfunção sexual (39,5%) e disfunção do desejo sexual hipoativo (74,4%). Quando comparadas a partir do genótipo, foi possível observar que mulheres com hemoglobinopatia nas formas homozigóticas (HbSS e β -talassemia) apresentavam mais disfunção sexual (82,3%) e mais disfunção do desejo sexual hipoativo (68,7%). Este é o segundo estudo na literatura mundial e o primeiro nas Américas que se propôs a avaliar a função sexual de mulheres com DF a partir de medidas validadas, quantitativas, e que permitem a comparabilidade dos dados.

No que concerne a reserva ovariana funcional, embora não tenha sido possível estabelecer relações de causalidade, podemos demonstrar, à semelhança dos estudos realizados em outras partes do mundo, que mulheres adultas com DF apresentam valores diminuídos do HAM - pelo menos metade das mulheres tem valores do HAM menor do que 1,0 ng/mL. Estes níveis são nitidamente inferiores ao observado em mulheres saudáveis na faixa etária estudada. Apesar das limitações amostrais do nosso estudo, destacamos a ausência de estudos com objetivo semelhante nas Américas.

Embora não correspondesse a um objetivo desta tese, a semelhança de outros estudos publicados, identificamos que apesar ser um direito assegurado pelo arcabouço legal da saúde a nível Federal e Estadual, a maioria das participantes

referiram não ter recebido aconselhamento genético, embora fosse desejo de quase metade delas conceber. Além disso, quase metade relataram ter recebido em algum momento da vida, orientação de um profissional de saúde quanto a não concepção, sugerindo lacunas no aconselhamento de saúde reprodutiva nessa população e possivelmente implicações importantes para problemas futuros de infertilidade e gestações não planejadas.

Também identificamos que o diagnóstico da DF aconteceu tardiamente, em muitas na adolescência e idade adulta. Vale ressaltar que a triagem neonatal da DF em território nacional foi inserida em 2001 no Programa de Triagem Neonatal. O diagnóstico precoce contribui para reduzir a morbidade e mortalidade precoce associada à doença, uma vez que permite a introdução de medidas preventivas e educação em saúde aos familiares para o reconhecimento e intervenção em tempo oportuno das complicações clínicas da doença.

Ainda que esta tese não seja capaz de estabelecer relações de causalidade entre a DF e a função sexual das mulheres, e a DF e a reserva ovariana funcional, ela coloca em debate aspectos importantes que contribuem para a compreensão destas desordens em nosso meio, que muitas vezes são timidamente incluídas nas discussões no âmbito da Saúde Pública.

Mesmo diante das limitações impostas pelo tipo de estudo selecionado; complexidade da logística para execução das coletas de exames laboratoriais e de imagem; curto período de coleta de dados devido as medidas de distanciamento social impostas pela pandemia do COVID-19; e dificuldade de acesso a população de interesse; conseguimos identificar resultados que reforçam as premissas da literatura, reforçando a necessidade de estudos com desenhos mais robustos, que direcionem profissionais de saúde e entidades governamentais a traçarem estratégias de manejo destas complicações e assegure as mulheres com DF o direito a saúde sexual e reprodutiva conforme preconizado pela OMS e SUS.

Para a área da saúde coletiva, uma doença ou agravo não pode ser compreendida apenas como um dado estatístico ou manifestação sintomática. Faz-se necessário refletir a condição de saúde das pessoas a partir da perspectiva dos direitos humanos, e dos conceitos de vulnerabilidade, cuidado e integralidade, desenvolvidos no ambiente da reforma sanitária, da conformação do SUS e do próprio histórico de lutas do movimento negro em prol do direito constitucional a saúde.

Os achados deste estudo e de futuros estudos (esperamos construir uma coorte que possibilite estudos longitudinais) podem influenciar a prática clínica. Faz-se necessário além de um aconselhamento genético apropriado uma abordagem clínica mais apropriada. As mulheres com DF precisam estar orientadas de que níveis significativamente mais baixos de HAM em idade menos avançada, somadas a uma menarca e sexarca mais tardias podem traduzir uma expectativa de vida reprodutiva relativamente mais curta.

REFERÊNCIAS

- ABDO, C. H. N. et al. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women—results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). **International Journal of Impotence Research**, v. 16, n. 2, p. 160–166, 1 abr. 2004.
- ADESOYE, O. B.; AKHIGBE, R. E. Predictors of Sex-Induced Crisis, Sexual Function and Marital Satisfaction in Women With Sickle Cell Disease. **Journal of Sexual Medicine**, v. 19, n. 11, p. 1625–1633, 2022.
- ALBRECHT, C. A. M. et al. Anemia falciforme e dimensões da vulnerabilidade: uma revisão da produção indexada na biblioteca virtual da saúde. **Convibra**, v. 1, n. 1, p. 15, 2016.
- ALLEYNE, S. I.; RAUSEO, R. D.; SERJEANT, G. R. Sexual Development and Fertility of Jamaican Female Patients With Homozygous Sickle Cell Disease. **Arch Intern Med**, v. 141, p. 1295–1297, 1981.
- ALVES, R. J. C.; ARAÚJO, E. M.; FERREIRA, R. **Aspectos epidemiológicos da doença falciforme na atenção básica do município de Feira de Santana**. [s.l.] Universidade Estadual de Feira de Santana, 2010.
- AYRES, J. et al. Vulnerabilidade e prevenção em tempos de Aids. Em: BARBOSA, R.; PARKER, R. (Eds.). **Sexualidade pelo avesso: direitos, identidades e poder**. 1. ed. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1999. p. 50–71.
- AYRES, J. R. C. M. ET AL. O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios. Em: CZERESNIA, D.; FREITAS, C. M. (Eds.). **Promoção da saúde: conceitos, reflexões, tendências**. 2. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009. p. 121–143.
- AYRES, J. R. DE C. M. et al. O risco , vulnerabilidade e práticas de prevenção e promoção da saúde. Em: **Tratado de saúde coletiva**. São Paulo: HUCITEC/ FIOCRUZ, 2009.
- BARON, R. H. Psychosocial management. Em: GOBEL, B. H.; TRIEST-ROBERTSON, S.; VOGEL, W. H. (Eds.). **Advanced Oncology Nursing Certification Review and Resource Manual**. 2. ed. Pittsburg: Oncology Nursing Society, 2016. p. 737–773.
- BASSON, R. The Female Sexual Response: A Different Model. **Journal of Sex & Marital Therapy**, v. 26, n. 1, p. 51–65, jan. 2000.
- BASSON, R. Human sex-response cycles. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 27, n. 1, p. 33–43, 2001.

BASSON, R. **Women's sexual dysfunction: Revised and expanded definitions.** **CMAJ. Canadian Medical Association Journal** Canadian Medical Association, , 10 maio 2005.

BECKMAN, D. A.; FEUSTON, M. **Landmarks in the Development of the Female Reproductive System. Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology**, abr. 2003.

BENENSON, I.; PORTER, S. Sick Cell Disease. **Orthopaedic Nursing**, v. 37, n. 4, p. 221–227, jul. 2018.

BERTOLOZZI, M. R. et al. Os conceitos de vulnerabilidade e adesão na Saúde Coletiva. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, n. spe2, p. 1326–1330, 2009.

BRASIL. **Doença falciforme: atenção integral a saúde das mulheres.** Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL, M. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco prognóstico.** 1. ed. [s.l: s.n.]. v. 1

BRASIL, M. D. S. **Portaria GM/MS Nº 1.391/2005. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde, as diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias.** Brasil, 2005.

BRASIL, M. D. S. **Portaria MS Nº 992 de 13 de Maio de 2009. Institui a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da População Negra** Brasil, 13 maio 2009.

BRASIL, M. D. S. **PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 2. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde.** BRASIL, 28 set. 2017.

BRASIL, M. DA S. **Portaria Nº 822, de 06 de Junho de 2001: Programa Nacional de Triagem Neonatal.** Brasil, 2001.

BRASIL, M. DA S. **Portaria Nº 1.459 de 24 de junho de 2011: Rede Cegonha.** Brasil, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença Falciforme: Conhecer para Cuidar.** Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015.

BROEKMANS, F. J. M. et al. The antral follicle count: Practical recommendations for better standardization. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 3, p. 1044–1051, 2010.

BROUGHAM, M. F. H. et al. Anti-Mullerian Hormone Is a Marker of Gonadotoxicity in Pre- and Postpubertal Girls Treated for Cancer: A Prospective Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 6, p. 2059–2067, 2012.

BUNN, H. F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 9, p. 762–769, 1997.

BURGER, H. et al. The Endocrinology of the Menopausal Transition : A Cross-Sectional Study of a Population-Based Sample. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 80, n. 12, p. 3537–3545, 1995.

CANÇADO, RODOLFO. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista brasileira de hem**, v. 29, n. 3, p. 204–206, 2007.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Sickle Cell Diseases**. [s.l.: s.n.].

CHANG, H. H. et al. Iron overload is associated with low anti-müllerian hormone in women with transfusion-dependent β -thalassaemia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 118, n. 7, p. 825–831, 2011.

CHATURVEDI, S.; DEBAUN, M. R. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 1, p. 5–14, 2016.

COELHO NETO, M. A. et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 51, n. 1, p. 10–20, 1 jan. 2018.

CONWAY, G. S. et al. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. **Human Reproduction**, v. 13, n. 5, p. 1184–1187, 1998.

DANIELL, H. W. Opioid Endocrinopathy in Women Consuming Prescribed Sustained-Action Opioids for Control of Nonmalignant Pain. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 1, p. 28–36, jan. 2008.

DE MONTALEMBERT, M. Ethical aspects of neonatal screening for sickle cell disease in Western European countries. **Acta Paediatr**, v. 94, n. 5, p. 528–530, 2005.

DEMIRDJIAN, G. et al. Performance characteristics of the Access AMH assay for the quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on the Access* family of automated immunoassay systems. **Clinical Biochemistry**, v. 49, n. 16–17, p. 1267–1273, 1 nov. 2016.

DIMENSTEIN, M.; CIRILO NETO, M. Abordagens conceituais da vulnerabilidade no âmbito da saúde e assistência social. **Pesquisas e Práticas Psicossociais**, v. 15, n. 1, p. 1–17, 2020.

DINIZ, D.; GUEDES, C.; TRIVELINO, A. Educação para a genética em saúde pública : um estudo de caso sobre a anemia falciforme Genetics education in public health : a case study on sickle cell anaemia in Brazil. **Ciências e Saúde Coletiva**, v. 10, n. 2, p. 365–372, 2005.

DORP, W. VAN. **Determinants of gonadal function after childhood cancer**. [s.l.] Erasmus University Rotterdam, 2014.

DURLINGER, A. L. L.; VISSER, J. A.; THEMMEN, A. P. N. Review Regulation of ovarian function : the role of anti-Müllerian hormone. **Reproduction**, v. 124, p. 601–609, 2002.

EISSA, A. A. et al. Trends in family planning and counselling for women with sickle cell disease in the UK over two decades. **Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**, v. 41, n. 2, p. 96–101, 2015.

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

FAUSER, B.; VAN HEUSDEN, A. Manipulation of Human Ovarian Function : Physiological Concepts and Clinical Consequences *. **Endocrine Reviews**, v. 18, n. 1, p. 71–106, 1997.

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

FERREIRA, S. L. et al. Vulnerabilidade de pessoas adultas com doença falciforme: subsídios para o cuidado de enfermagem. **Cienc Cuid Saude**, v. 12, n. 4, p. 711–718, 2013.

FERREIRA, S. L.; SILVA, C. F. Características da sexualidade de mulheres negras com doença falciforme em Salvador, na Bahia. **Conj. & Planej.**, v. n.especial, p. 38–47, 2010.

FLORENCIO, R. S. **Vulnerabilidade em saúde: uma clarificação conceitual**. [s.l.] Universidade Estadual do Ceará, 2018.

FRY, P. H. The significance of sickle cell anemia within the context of the Brazilian government's "racial policies" (1995-2004)]. **Hist Cienc Saúde Manguinhos**, v. 12, n. 2, p. 347–70, 2005.

GARBA, S. R. et al. Ovarian reserve in nigerian women with sickle cell anaemia: a cross- sectional study. **Journal of Ovarian Research**, v. 14, n. 1, 2021.

GHAFURI, D. L. et al. Fertility challenges for women with sickle cell disease. **Expert Review of Hematology**, v. 00, n. 00, p. 1–11, 2017.

GILES, K. R.; MCCABE, M. P. Conceptualizing women's sexual function: Linear vs. circular models of sexual response. **Journal of Sexual Medicine**, v. 6, n. 10, p. 2761–2771, 2009.

GOUGEON, A. The biological aspects of risks of infertility due to age : the female side. p. 37–45, 2005.

HARRISON, J. E. et al. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 21, n. S6, p. 206, 9 nov. 2021.

HE, C. et al. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. **Hum Genet.**, v. 128, n. 5, p. 515–527, 2010.

HERRICK, J. B. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. **Archives of Internal Medicine**, v. VI, n. 5, p. 517, 1 nov. 1910.

HIGGINS, J. et al. (EDS.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 6.1 ed. [s.l.] Cochrane, 2020.

HUSSAIN, S.; PECKER, L. H.; CHRISTIANSON, M. S. Hydroxycarbamide exposure and ovarian reserve in women with sickle cell disease in the Multicenter Study of Hydroxycarbamide. 2020.

HUTTLE, A. et al. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 62, n. 7, p. 1131–1136, 1 jul. 2015.

INSTITUTE NATIONAL HEART BLOOD AND LUNG. **Sickle cell disease: diagnostic**. [s.l.: s.n.].

JESAM, C. et al. Effect of oral administration of a continuous 18 day regimen of meloxicam on ovulation: experience of a randomized controlled trial. **Contraception**, v. 90, n. 2, p. 168–173, ago. 2014.

JESUS, J. A. DE. DOENÇA FALCIFORME NO BRASIL. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 3, p. 8–9, 2010.

JIMENEZ, C. et al. Studies in sickle cell anemia XXVI. The effect of homozygous sickle cell disease in the onset of menarche, pregnancy, fertility, pubescent changes and body growth in Negro subjects. **Am J Dis Child**, v. 111, n. 5, p. 497–504, 1966.

KAPLAN, H. S. Hypoactive sexual desire. **Journal of Sex & Marital Therapy**, v. 3, n. 1, p. 3–9, mar. 1977.

KATO, G. J. et al. Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18010, 15 mar. 2018.

KOPEIKA, J. et al. Ovarian reserve in women with sickle cell disease. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0213024, 22 fev. 2019.

KUO, K.; CAUGHEY, A. B. Contemporary outcomes of sickle cell disease in pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 214, n. 1, p. 1–5, 2016.

LAGUARDIA, J. No fio da navalha: anemia falciforme, raça e as implicações no cuidado à saúde. **Rev. Estud. Fem.**, v. 14, n. 1, p. 243–262, 2006.

LIE FONG, S. et al. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4650–4655, 1 dez. 2012.

MACEDO, L. DE O. **A política de “saúde da população negra” no Brasil: o caso da anemia Falciforme (1996-2004)**. [s.l.] Casa de Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz, 2006.

MAIO, M. C.; MONTEIRO, S. Tempos de racialização: o caso da ‘saúde da população negra’ no Brasil. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 12, n. 2, p. 419–446, 2005.

MANN, J.; TARANTOLA, D.; NETTER, T. Como avaliar a vulnerabilidade à infecção pelo HIV e AIDS. Em: PARKER, R. (Ed.). **A AIDS no mundo**. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1993.

MARTINS, P. R. J.; MORAES-SOUZA, HÉLIO.; SILVEIRA, T. B. Morbomortalidade em doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 5, p. 378–383, 2010.

MARTYRES, D. J. et al. Nutrient Insufficiencies/Deficiencies in Children With Sick Cell Disease and Its Association With Increased Disease Severity. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 63, p. 1060–1064, 2016.

MASTERS, W.; JOHNSON, V. (1966). **Human sexual response**. Boston, MA: Little, Brown. 1. ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 1966.

MATTAR, L.; PENA, L. **Direito à saúde da mulher negra: manual de referência**. São Paulo: Conectas Direitos Humanos, 2008.

MCCABE, M. P. et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 13, n. 2, p. 144–152, 1 fev. 2016.

MUÑOZ SÁNCHEZ, A. I.; BERTOLOZZI, M. R. Pode o conceito de vulnerabilidade apoiar a construção do conhecimento em Saúde Coletiva? **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 12, n. 2, p. 319–324, 2007.

NICHIATA, L. Y. I. et al. A Utilização Do Conceito “Vulnerabilidade” Pela Enfermagem. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, v. 16, n. 5, p. 129–135, 2008.

NUZZO, D. V. P. DI; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, p. 347–354, 2004.

ONU, O. M. DE S. **Subsídios para o debate sobre a Política Nacional de Saúde da População Negra: Uma Questão de Equidade**. Brasília: Sistema Nações Unidas, 2001.

PACAGNELLA, R. DE C. et al. Cross-cultural adaptation of the Female Sexual Function Index. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 416–426, 2008.

PACAGNELLA, R. DE C.; MARTINEZ, E. Z.; VIEIRA, E. M. Validade de construto de uma versão em português do Female Sexual Function Index Construct validity of a Portuguese version of the Female Sexual Function Index. **Cad Saúde Publica**, v. 25, n. 11, p. 2333–2344, 2009.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PAIM, J. S.; ALMEIDA FILHO, N. **A crise da saúde pública e a utopia da saúde coletiva**. 1. ed. Salvador: Casa da qualidade, 2000.

PAIM, JAIRNILSON SILVA ALMEIDA-FILHO, N. **Saúde coletiva: teoria e prática**. Rio de Janeiro: MedBook, 2014.

PALMARES, M. Z. DOS. **Marcha Zumbi dos Palmares – contra o racismo pela cidadania. Histórico da Marcha Zumbi dos Palmares.**, 1995. (Nota técnica).

PEARSON, K. et al. Assessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 14, n. 1, 16 fev. 2016.

PECKER, L. H. et al. Anti-Mullerian Hormone, a Measure of Ovarian Reserve, Is Low in Female Subjects in the Multi-Center Study of Hydroxyurea. **Blood**, v. 134, n. Supplement_1, p. 890–890, 2019.

PECKER, L. H. et al. Knowledge gaps in reproductive and sexual health in girls and women with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v. 194, p. 970–979, 2021a.

PECKER, L. H. et al. Diminished ovarian reserve in women with sickle cell anemia. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 3, p. e264, set. 2021b.

PIEL, FRÉDÉRIC. B. et al. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010 – 2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–14, 2013.

PIEL, FRÉDÉRIC. B.; STEINBERG, MARTIN. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A. Government Directive MS # 822/01: unique aspects of hemoglobinopathies for public health in Brazil. **Cad Saúde Publica**, v. 19, n. 4, p. 1195–9, 2003.

ROBITAILLE, N.; DELVIN, E. E.; HEATHER, A. H. Newborn screening for sickle cell disease : A 1988–2003 Quebec experience. **Paediatr Child Health**, v. 11, n. 4, p. 223–227, 2006.

ROSEN, R. et al. The female sexual function index (Fsfi): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 26, n. 2, p. 191–205, 2000.

ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia & Saúde**. 7. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.

SAMUELS-REID, J. H.; SCOTT, R. B.; BROWN, W. E. Contraceptive practices and reproductive patterns in sickle cell disease. **Journal of the National Medical Association**, v. 76, n. 9, p. 879–883, 1984.

SANCTIS, V. DE et al. Current Issues and Options for Hormonal Contraception in Adolescents and Young Adult Women With Sickle Cell Disease : An Update for Health Care Professionals. **Mediterr J Hematol Infect Dis**, v. 12, p. 1–13, 2020.

SCALIA, M. D. **Sexuality and Femininity in Older Women After the Diagnosis of Early Stage Breast Cancer**. Doctor of Philosophy in Nursing—Scalia, Melissa Diane: University of California, 2020.

SCHEFFER, G. J. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. **Human Reproduction**, v. 18, n. 4, p. 700–706, 1 abr. 2003.

SCHLESSINGER, D. et al. Genes and translocations involved in POF. **Am J Med Genet**, v. 111, p. 328–33, 2002.

SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 566 DE 21 DE JULHO DE 2022. Diário oficial**, 2022.

SIMPSON, S. Sickle cell disease: a new era. **The Lancet Haematology**, v. 6, n. 8, p. e393–e394, ago. 2019.

SKILLERN, A.; RAJKOVIC, A. Recent Developments in Identifying Genetic Determinants of Premature Ovarian Failure. **Sexual Development**, v. 2, p. 228–243, 2008.

SMITH-WHITLEY, K. Reproductive issues in sickle cell disease. v. 124, p. 418–424, 2014.

SOARES, L. F. et al. Hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Piauí (Hemopi): Conhecendo o perfil epidemiológico para construir a rede de assistência network. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 471–472, 2009.

SPINOLA-CASTRO, AM. Distúrbios puberais. Em: BURNS, D.; AL., E. (Eds.). **Tratado de Pediatria**. 4. ed. São Paulo: Editora Manole, 2017. p. 639–48.

STOLK, L. et al. Loci at chromosomes 13 , 19 and 20 influence age at natural menopause. **Nat Genet.**, v. 41, n. 6, p. 645–647, 2009.

STOLK, L. et al. Meta-analyses identify 13 novel loci associated with age at menopause and highlights DNA repair and immune pathways A. **Nat Genet**, v. 44, n. 3, p. 260–268, 2012.

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.**, v. 14, p. 261–290, 2019.

TADDESSE, A. et al. Hypogonadism in Patients with Sickle Cell Disease : Central or. **Acta Haematol**, v. 128, n. 2, p. 1–8, 2012.

UYSSAL, A. et al. Diminished ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta-thalassemia major: Is iron gonadotoxic ? **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 216, p. 69–73, 2017.

VAN BEEK, R. D. et al. "Llarian Hormone Is a Sensitive Serum Marker for Gonadal Function in Women Treated for Hodgkin ' s Lymphoma during Childhood. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 10, p. 3869–3874, 2007.

VAN DISSELDORP, J. et al. Relationship of Serum Antimüllerian Hormone Concentration to Age at Menopause. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 6, p. 2129–2134, 1 jun. 2008.

VELDE, E. R.; PEARSON, P. L. The variability of female reproductive ageing. **Human Reproduction Update**, v. 8, n. 2, p. 141–154, 2002.

VELOSO- FILHO, CARLOS LINHARES KABAD, J. F. **DIVISÕES PERIGOSAS : POLÍTICAS RACIAIS NO BRASIL CONTEMPORÂNEO . . Rio de Janeiro : [s.l: s.n.].**

VERISSIMO, M. P. A. Crescimento e desenvolvimento nas doenças falciformes Growth and development in sickle cell disease. **Verissimo MPA Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 29, n. 3, p. 271–274, 2007.

WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. **The Lancet**, v. 6736, n. 17, p. 1–13, 2017.

WATTS, M. J.; BOHLE, H. G. The space of vulnerability: The causal structure of hunger and famine. **Progress in Human Geography**, v. 17, n. 1, p. 43–67, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sickle-cell anaemia: report by the Secretariat**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Developing sexual health programmes: A framework for action**. Geneva: World Health Organization, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Sexual health and its linkages to reproductive health: an operational approach**. Geneva: [s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Improving women's health and gender justice since the 1995 Beijing Platform for Action**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **6 priorities for women and health**. [s.l: s.n.].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Reproductive health** . [s.l: s.n.].

XAVIER, A. S. G. et al. Repercussões da anemia falciforme sobre a sexualidade de mulheres. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 33, 11 jul. 2019.

YUSUF, H. R. et al. Sickie Cell Disease: the need for a public health agenda. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 41, n. 6, p. S376–S383, dez. 2011.

ZAGO, M. A.; PINTO, A. C. S. Fisiopatologia das doenças falciformes : da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 3, p. 207–214, 2007.

ZEMEL, B. S. et al. Effects of Delayed Pubertal Development, Nutritional Status, and Disease Severity on Longitudinal Patterns of Growth Failure in Children With Sickie Cell Disease. **Pediatric Research**, v. 61, n. 5, p. 607–613, 2007.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
GRUPO DE PESQUISA UROLOGIA – SUBGRUPOS**

Convidamos o senhor a participar da pesquisa intitulada “SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA DE PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME”. Trata-se de um projeto desenvolvido na Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) sob coordenação do Prof. Dr. José de Bessa Junior. A pesquisa tem como objetivo busca avaliar a saúde sexual e reprodutiva de pessoas com doença falciforme acompanhadas em um centro de referência especializado em Feira de Santana, Bahia. Estes são parâmetros importantes para proporcionar maiores esclarecimentos sobre a fertilidade dessa população. Acreditamos que o entendimento destas coisas irá beneficiar você e outras pessoas, pois o conhecimento dos padrões de saúde sexual e reprodutiva podem resultar melhores condutas a serem aplicadas e planejamento das ações dos médicos, enfermeiros e demais profissionais que cuidam da sua saúde. Como forma de retribuição serão realizadas sessões educativas e salas de espera aos pacientes do centro de referência especializado sobre temas relacionados à saúde sexual e reprodutiva na DF, controle das dores álgicas e outras complicações. Caso queira participar, você responderá algumas perguntas, além disso, serão realizados: exame físico urológico, exames de sangue, ultrassonografia transvaginal ou transabdominal e coleta de dados em seu prontuário. Após sua autorização, a participação nesta pesquisa acontecerá em três (03) momentos: no primeiro momento, que terá duração aproximada de 30 minutos, será feita a aplicação do questionário em uma sala reservada apenas com a presença do pesquisador e você, em seguida, uma médica membro da nossa equipe, realizará em você um exame físico urológico, por fim o pesquisador coletará em seu prontuário informações referentes à sua condição de saúde e que você não conseguiu responder durante a entrevista; no segundo momento, serão feitos exames de sangue e ultrassonografia transvaginal (caso você seja virgem, será feito a ultrassonografia transabdominal com bexiga distendida). A coleta para os exames de sangue será realizada em sala apropriada no Centro de Referência a Pessoa com Doença Falciforme, serão utilizados instrumentos estéreis para realização do procedimento e acontecerá no horário de 7 horas da manhã, com média de duração de 50 minutos, apenas com a

presença do profissional qualificado e você. Ressaltamos que não será necessário jejum prévio e o material coletado será descartado após análise bioquímica. Este procedimento em pessoas sensíveis pode causar dor ou hematomas, entretanto sem danos à saúde. Caso você aceite, será conduzido pela equipe de pesquisa com data e horário marcados a uma clínica especializada em exames de imagem, para realização da ultrassonografia transvaginal ou transabdominal. Para realização deste procedimento será necessário que você esteja entre o segundo e o quinto dia do ciclo menstrual. Ao chegar na clínica você será atendida por um médico especializado em ultrassonografia transvaginal, serão ofertados os materiais estéreis necessários para realização do procedimento e este acontecerá em uma sala privativa, específica para realização do exame para que seja mantida a sua privacidade e minimizados os possíveis desconfortos; no terceiro e último momento você retornará ao Centro de Referência a Pessoa com Doença Falciforme onde receberá os resultados dos exames e será orientado quanto aos cuidados com a sua saúde de acordo com os resultados encontrados em seus exames. Caso sejam identificados eventuais distúrbios da função sexual e reprodutiva, você receberá as orientações médicas e da equipe de saúde pertinentes a seu caso. Em caso de danos físicos, acidente ou mal-estar, provocados pela coleta, serão adotadas providências, atendimento médico adequado. Durante os procedimentos de coleta de dados você estará sempre acompanhado por um dos pesquisadores, que lhe prestará toda a assistência necessária ou acionará pessoal competente para isso. Você poderá se sentir incomodado ao falar de sua vida, da sua experiência com a doença ou sentir desconforto ao realizar os procedimentos de coleta de sangue. Nestes casos você tem liberdade de recusar ou retirar o consentimento na participação desta pesquisa, sem que isso gere qualquer penalidade ou prejuízo no seu cuidado. Você tem direito a buscar indenização caso ocorram danos causados pela pesquisa. Nem você nem o SUS terão nenhuma despesa ao participar desta pesquisa, caso isto ocorra, você será ressarcido. Destacamos que todos os custos relacionados a pesquisa são de responsabilidade dos pesquisadores. Os resultados obtidos serão apresentados em reuniões, congressos e publicados em revistas científicas para que outros profissionais de saúde também possam conhecer essas novidades, compreender tais aspectos e eventualmente ajudar outras pessoas com a doença falciforme a enfrentar os problemas do adoecimento. Destacamos que tanto os pesquisadores como os participantes não receberão nenhum benefício financeiro para a realização deste

estudo. Quando terminarmos a pesquisa, os resultados serão apresentados para você, para o Centro de Referência às pessoas com doença falciforme e publicadas em revistas científicas, mas sem identificá-los. Todos os dados coletados serão mantidos sob sigilo, sob responsabilidade do coordenador desta pesquisa por cinco (05) anos e após este período todos os documentos serão incinerados, assegurando desta forma a confidencialidade e privacidade de todos os participantes envolvidos no projeto. Sobre sua participação na pesquisa e para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, José de Bessa Júnior, pelo telefone (75) 3161-8096 ou na sala do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, na UEFS, no endereço Av. Transnordestina, S/N – Novo Horizonte ou pelo endereço eletrônico bessa@uefs.br. Qualquer dúvida adicional sobre os aspectos éticos dessa pesquisa ou caso sintam-se de alguma forma prejudicadas, você poderá entrar em contato, com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UEFS) no telefone 75-3161-8067 ou pelo endereço eletrônico cep@uefs.br, de segunda-feira à sexta-feira das 13:30h às 17:30h. Caso concorde em participar deste estudo, assine este documento em duas vias conosco. Uma via ficará com você e a outra com os pesquisadores.

Feira de Santana, ____ / ____ / ____.

Assinatura da Participante voluntária

José de Bessa Junior – Pesquisador responsável

ANEXOS

ANEXO A – Protocolo de cadastro no Prospecto Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO)

PROSPERO
 International prospective register of systematic reviews

[< Back](#)

Dear Registrant,

Thank you for submitting details of your systematic review for registration in PROSPERO.

We will check the information supplied to

- make sure that your systematic review is within scope
- ensure that the fields have been completed appropriately.

These checks do not constitute peer review or imply approval of the systematic review methods.

Processing of UK/NHR-funded records and records related to COVID-19 are currently being prioritised and are usually registered within 3-5 working days.

All other records that have been waiting more than 10 days for registration will be automatically processed. During this time you may continue working on your review.

Due to technical issues, you will not be notified by email if your record is automatically published. Instead, please check your account after 10 days to confirm registration. If your application is rejected we will advise you of the reasons for non-publication (usually this will be if your review is out of scope).

Whilst the record is being processed, it will be locked and you will not be able to access it.

If you feel that you or members of your review team would benefit from additional training in systematic review methods, prior to commencing your review, we would recommend considering the 'Introduction to systematic reviews course' run by the Centre for Reviews and Dissemination at the University of York.

<https://www.york.ac.uk/crd/training-services/introduction-to-systematic-reviews/>

Yours sincerely,
PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
e: CRD-register@york.ac.uk
<https://www.york.ac.uk/inst/crd>

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

ANEXO B – FSFI Adaptado e validado para uso no Brasil.

FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX – FSFI

Perguntas	Opções de respostas e pontuação
1- Nas últimas 4 semanas com que frequência (quantas vezes) você sentiu desejo ou interesse sexual?	5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
2- Nas últimas 4 semanas como você avalia o seu grau de desejo ou interesse sexual?	5 = Muito alto 4 = Alto 3 = Moderado 2 = Baixo 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum
3- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você se sentiu sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
4- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de excitação sexual durante a atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito alto 4 = Alto 3 = Moderado 2 = Baixo 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum
5- Nas últimas 4 semanas, como você avalia o seu grau de segurança para ficar sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Segurança muito alta 4 = Segurança alta 3 = Segurança moderada 2 = Segurança baixa 1 = Segurança muito baixa ou Sem segurança
6- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você ficou satisfeita com sua excitação sexual durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
7- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você teve lubrificação vaginal (ficou com a “vagina molhada”) durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
8- Nas últimas 4 semanas, como você avalia sua dificuldade em ter lubrificação vaginal (ficar com a	0 = Sem atividade sexual 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil

"vagina molhada") durante o ato sexual ou atividades sexuais?	3 = Difícil 4 = Ligeiramente difícil 5 = Nada difícil
9- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você manteve a lubrificação vaginal (ficou com a "vagina molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
10- Nas últimas 4 semanas, qual foi sua dificuldade em manter a sexual lubrificação vaginal ("vagina molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = Ligeiramente difícil 5 = Nada difícil
11- Nas últimas 4 semanas, quando teve estímulo sexual ou ato com que frequência (quantas vezes) você atingiu o orgasmo ("gozou")?	0 = Sem atividade sexual sexual, 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca
12 - Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulo sexual qual foi sua dificuldade em você atingir o orgasmo ("clímax/gozou")?	0 = Sem atividade sexual ou ato sexual, 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = Ligeiramente difícil 5 = Nada difícil
13- Nas últimas 4 semanas, o quanto você ficou satisfeita com sua capacidade de atingir o orgasmo ("gozar") durante atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita
14- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com a proximidade emocional entre você e seu parceiro(a) durante a atividade sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita
15- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com o relacionamento sexual entre você e seu parceiro(a)?	5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita
16- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com sua vida sexual de um modo geral?	5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita

17- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Quase sempre ou sempre 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 5 = Quase nunca ou nunca
18- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Quase sempre ou sempre 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 5 = Quase nunca ou nunca
19- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Muito alto 2 = Alto 3 = Moderado 4 = Baixo 5 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

**ANEXO C – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de
Feira de Santana.**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO FEMININO E MASCULINO E AVALIAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO METROPOLITANA DE FEIRA DE SANTANA-BA

Pesquisador: Jose de Bessa Junior

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 97443218.1.0000.0053

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Feira de Santana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.101.593

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de pesquisa da mestranda Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro, do Programa de Pósgraduação em Saúde Coletiva, cadastrado no sistema da Plataforma Brasil pelo professor orientador, José de Bessa Junior.

“Será realizado um estudo com abordagem quantitativa, do tipo exploratório, de corte transversal/seccional, com vistas a detectar a prevalência de hipogonadismo e avaliar o padrão seminal dos indivíduos do sexo masculino portadores de DF [...] O estudo será 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 [...] Os participantes do estudo serão indivíduos acima de 18 anos com DF cadastrados e acompanhados no serviço ambulatorial do centro de referência do referido município, no período de 2018 a 2019.

O estudo terá como critérios de inclusão: Diagnóstico confirmado de DF; Ser cadastrado no serviço ambulatorial dos centros de referência em DF de Feira de Santana. Como critério de exclusão: Pacientes com história de criptoquirda, tumores testiculares, cirurgias testiculares ou inguinais prévias (vasectomia, varicocelectomia, hernioplastia, orquidopexia, hidrocelectomia, exéreses de cisto de epidídimo); Pacientes com história de tumores ovarianos , cirurgias ovarianas ou qualquer

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

Bairro: Módulo I, MA 17

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8124

E-mail: cep@uefs.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 3.101.593

doença ovariana prévia; Pessoas em crise álgica no momento da entrevista.” (Projeto completo, p. 8)

“O procedimento de coleta de dados acontecerá em três etapas [...] A princípio será realizada uma entrevista estruturada a partir de um questionário elaborado para esta pesquisa [...] com informações referentes à identificação do participante, dentre eles: dados sócio-demográficos e clínicos.” (Projeto completo, p.9) “[...] nos homens será realizado um exame físico urológico conduzido por uma médica integrante da equipe de pesquisa deste estudo e incluirá: inspeção dos testículos a olho nu e avaliação do tamanho testicular que será realizada utilizando-se um orquímetro de Prader.

Posteriormente, caso o paciente tenha dificuldade em informar qualquer item questionado durante a entrevista, referente a sua condição de saúde e terapêutica adotada o pesquisador procederá a coleta de informações diretamente no prontuário do participante em estudo mediante autorização do mesmo e do serviço” (Projeto completo, p.11). Na segunda etapa serão realizados exames laboratoriais. “Durante a consulta clínica realizada na primeira etapa todos os pacientes masculinos serão convidados a fornecer uma amostra de sêmen colhida por masturbação após de um período de abstinência de 48-72 horas para realização do espermograma. Os participantes que aceitarem participar desta etapa da pesquisa serão convidados a direcionar-se a uma clínica especializada em fertilidade, devidamente estruturada para a realização deste tipo de procedimento.” (Projeto completo, p.11-12). “[...] na terceira etapa o participante será convidado a retornar a unidade de saúde onde receberá os resultados dos exames e orientado quanto aos cuidados com a sua saúde de acordo com os resultados encontrados em seus exames. Caso sejam identificados eventuais distúrbios da função gonadal, o participante receberá as orientações médicas e da equipe de saúde pertinentes a seu caso.” (Projeto completo, p. 12).

O proponente apresenta cronograma de atividades do período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019, com previsão de coleta de dados a partir de setembro de 2018. Apresenta orçamento de R\$ 16.127,60, com contrapartida institucional da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), por meio do Grupo de Pesquisa em Urologia Saúde dos Subgrupos Populacionais (UROS), da Biblioteca Central Julieta Carteadó e do Laboratório de Informática em Saúde (LIS).

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

Bairro: Módulo I, MA 17

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8124

E-mail: cep@uefs.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 3.101.593

Objetivo da Pesquisa:

PRIMÁRIO: Estimar a prevalência de hipogonadismo masculino e feminino, investigar seus mecanismos e descrever o padrão seminal dos indivíduos masculinos com DF em um centro de referência especializado em Feira de Santana, Bahia, 2018. (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 02).

SECUNDÁRIO: Avaliar as correlações entre os tratamentos utilizados pelos indivíduos e seus impactos na fertilidade. Investigar os mecanismos do hipogonadismo nos indivíduos portadores de DF. (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 02).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: "Vislumbramos que esta pesquisa não oferecerá maiores riscos, nem agravos imediatos ou posteriores aos participantes. Os procedimentos que serão utilizados fazem parte das práticas clínicas já aplicadas aos pacientes atendidos no Centro de Referência Municipal a pessoa com DF. Comprometemos preservar integralmente a privacidade dos sujeitos de pesquisa, garantindo que os dados coletados sejam utilizados única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, e que as informações divulgadas, de maneira nenhuma identificarão o sujeito de pesquisa. Eventuais desconfortos decorrente da abordagem do tema e da coleta dos materiais serão minimizados com aplicação otimizada das boas práticas da pesquisa clínica." (Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 03).

"Em caso de danos físicos, acidente ou mal-estar, provocados pela coleta, serão adotadas providências, atendimento médico adequado. Durante os procedimentos de coleta de dados você estará sempre acompanhado por um dos pesquisadores, que lhe prestará toda a assistência necessária ou acionará pessoal competente para isso. Você poderá se sentir incomodado ao falar de sua vida, da sua experiência com a doença ou sentir desconforto ao realizar os procedimentos de coleta de sangue." (TCLE).

BENEFÍCIOS: "Vislumbramos que a compreensão destes aspectos permitirá estabelecermos incorporar estratégias de integralidade do cuidado e ampliação da discussão do tema no meio acadêmico e na comunidade. Como forma de retribuição será realizada sessões educativas e salas de espera aos indivíduos participantes do projeto, abordando aspectos relacionados à fertilidade na DF, o controle das dores algícas e o priapismo. Os sujeitos com eventuais distúrbios da função gonadal receberão as orientações médicas e da equipe de saúde pertinentes ao seu caso."

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

Bairro: Módulo I, MA 17

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8124

E-mail: cep@uefs.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 3.101.593

(Informações básicas/Plataforma Brasil, p. 03).

“Acreditamos que o entendimento destas coisas irão beneficiar você e outras pessoas, pois o conhecimento dos padrões de fertilidade podem resultar melhores condutas a serem aplicadas e planejamento das ações dos médicos e profissionais que cuidam da sua saúde. Como forma de retribuição serão realizadas sessões educativas e salas de espera aos pacientes do centro de referência especializado sobre temas relacionados à fertilidade na DF, controle das dores álgicas e o priapismo”. (TCLE)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado descreve com clareza a problemática da pesquisa, bem como os objetivos, referencial teórico e metodológico, além dos procedimentos de coleta e análise de dados, possibilitando uma segura análise de seus aspectos éticos.

Os pesquisadores demonstram comprometimento com a resolução 466/2012, bem como se responsabilizam pelo custeio da pesquisa e encaminhamentos e acompanhamentos necessários na realização dos exames.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos:

- 1) Folha de rosto, assinada pelo reitor da UEFS;
- 2) Projeto completo;
- 3) Declaração assinada pela mestrandia Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro, comprometendo-se a observar a Resolução 466/12;
- 4) Declaração assinada pela mestrandia Caroline Santos Silva, pesquisadora colaboradora, comprometendo-se a observar a Resolução 466/12;
- 5) Declaração assinada pelo acadêmico Mateus Andrade Alvaia, comprometendo-se a observar a Resolução 466/12;
- 6) Carta de anuência da Coordenação da Seção de Capacitação Permanente da Secretaria Municipal de Saúde de Feira de Santana;
- 7) Anuência do Responsável Técnico do Laboratório IHEF;
- 8) Cronograma;
- 9) Orçamento;
- 10) TCLE

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

Bairro: Módulo I, MA 17

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8124

E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 3.101.593

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após o atendimento das pendências, o Projeto está aprovado para execução, pois atende aos princípios bioéticos para pesquisa envolvendo seres humanos, conforme norma operacional 001/2013 e a Resolução nº 466/12 e 510/2016 (CNS).

Considerações Finais a critério do CEP:

Tenho muita satisfação em informar-lhe que seu Projeto de Pesquisa satisfaz às exigências da Res. 466/12. Assim, seu projeto foi Aprovado, podendo ser iniciada a coleta de dados com os participantes da pesquisa conforme orienta o Cap. X.3, alínea a - Res. 466/12. Relembro que conforme institui a Res. 466/12, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída. Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano, este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1122437.pdf	06/12/2018 00:14:47		Aceito
Outros	oficio2.pdf	06/12/2018 00:14:05	Caroline Santos Silva	Aceito
Outros	quest2.pdf	06/12/2018 00:13:06	Caroline Santos Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclenovo0512.docx	05/12/2018 23:59:06	Caroline Santos Silva	Aceito
Outros	instrumentocoletadedados.pdf	18/11/2018 13:46:47	Caroline Santos Silva	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	oficioalteracoes.pdf	18/11/2018 13:45:02	Caroline Santos Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoatualizado.doc	18/11/2018 13:44:29	Caroline Santos Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclenovo.docx	18/11/2018 13:42:29	Caroline Santos Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciainhef.pdf	18/11/2018 13:42:07	Caroline Santos Silva	Aceito

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

Bairro: Módulo I, MA 17

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8124

E-mail: cep@uefs.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



Continuação do Parecer: 3.101.593

Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciacyclo.pdf	18/11/2018 13:41:32	Caroline Santos Silva	Aceito
Orçamento	novoorcamento.pdf	18/11/2018 13:41:18	Caroline Santos Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	31/08/2018 21:41:56	Caroline Santos Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhadersoto.pdf	28/08/2018 20:31:51	Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartapaloma.jpg	28/08/2018 20:24:15	Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartamateus.pdf	28/08/2018 20:23:59	Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carolcarta.pdf	28/08/2018 20:23:50	Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	28/08/2018 20:21:55	Anna Paloma Martins Rocha Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FEIRA DE SANTANA, 23 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Pollyana Pereira Portela
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS

Bairro: Módulo I, MA 17

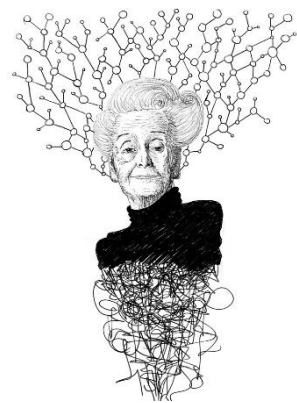
CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3161-8124

E-mail: cep@uefs.br



“Depois de séculos adormecidas, as mulheres jovens podem agora olhar para um futuro moldado pelas suas próprias mãos.”

Rita Levi-Montalcini – Prêmio Nobel de Fisiologia de 1986

(Levi-Montalcini é uma das responsáveis por abrir caminhos para as novas gerações de #MulheresNaCiência)