

# Regularidade de ciclos e padrão ovulatório em jovens portadoras de anemia falciforme

*Regularity of cycles and ovulatory pattern in young women with sickle cell anemia*

## Artigo original

### Palavras-chave

Anemia falciforme  
Ciclo menstrual  
Ovulação  
Progesterona  
Ultrasonografia

### Keywords

Anemia, sickle cell  
Menstrual cycle  
Ovulation  
Progesterone  
Ultrasonography

### Resumo

**OBJETIVO:** avaliar as características do ciclo menstrual e identificar a ocorrência de ovulação em mulheres jovens nuligestas portadoras de anemia falciforme (AF). **MÉTODOS:** foi realizado um estudo de caso-controle, incluindo 26 mulheres nuligestas, durante a menacme, divididas em dois grupos: Grupo "Casos", contendo 13 portadoras de AF, e Grupo "Controle", com 13 mulheres saudáveis com mesmo intervalo desde a menarca. As características do ciclo menstrual foram informadas pelas participantes, que também foram submetidas a dosagens de progesterona sérica, curvas de temperatura basal e ecografias transabdominais em três ciclos consecutivos (total: 78 ciclos), com a finalidade de identificar a ocorrência de ovulação. Os resultados dos dois grupos foram comparados com o uso dos testes não paramétricos de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis, sendo significativas as diferenças cujo valor  $p < 0,05$ . **RESULTADOS:** não houve diferença significativa na média de idade cronológica entre os dois grupos ( $p = 0,2$ ) no padrão do ciclo menstrual, quando comparados duração do fluxo ( $p = 0,4$ ) e intervalo entre os ciclos ( $p = 0,3$ ), nem quanto à idade da menarca ( $p = 0,05$ ). A média da hemoglobina no grupo de portadoras de AF foi de 8,4 g/dL ( $\pm 0,9$ ) e no grupo controle foi de 12,6 g/dL ( $\pm 0,8$ ), ( $p < 0,01$ ). A frequência de ciclos ovulatórios entre casos (76,9%) e controles (92,3%) foi semelhante ( $p = 0,5$ ), mas com predomínio de indivíduos com os três ciclos ovulatórios no grupo controle (84,6%) em relação aos 23,1% no grupo de casos ( $p = 0,04$ ). **CONCLUSÃO:** os achados justificam a necessidade de efetiva orientação às pacientes com AF quanto à atividade sexual, as possibilidades de gravidez e as alternativas para contracepção.

### Abstract

**PURPOSE:** to evaluate the characteristics of the menstrual cycle and to identify the occurrence of ovulation in nulliparous young women with sickle cell anemia (SCA). **METHODS:** we conducted a case-control study including 26 nulliparous women of reproductive age, divided into two groups: "cases", consisting of 13 women with SCA, and "Control" Group, consisting of 13 healthy women with the same interval since menarche. The characteristics of the menstrual cycle were reported by the participants, who were also submitted to measurements of serum progesterone, basal body temperature curves and transabdominal ultrasound in three consecutive cycles (total: 78 cycles) in order to identify the occurrence of ovulation. The results were compared between groups using the nonparametric Mann-Whitney or Kruskal Wallis tests, and the differences were considered significant when  $p$ -value  $< 0.05$ . **RESULTS:** no significant difference was found in mean chronological age between the two groups ( $p = 0.2$ ) in the pattern of the menstrual cycle when duration of flow ( $p = 0.4$ ) and interval between cycles ( $p = 0.3$ ) were compared. There was no difference between groups in age at menarche ( $p = 0.05$ ). Mean hemoglobin value was 8.4 g/dL ( $\pm 0.9$ ) in the group of women with SCA and 12.6 g/dL ( $\pm 0.8$ ) in the control group ( $p < 0.01$ ). The frequency of ovulatory cycles was similar for cases (76.9%) and controls (92.3%) ( $p = 0.5$ ), with a predominance of individuals with three ovulatory cycles in the control group (84.6%) compared to 23.1% in the case group ( $p = 0.04$ ). **CONCLUSION:** the findings justify the need for effective guidance for patients with SCA regarding sexual activity, the possibility of pregnancy and the alternatives for contraception.

### Correspondência:

Rosana Cipolotti  
Avenida Beira Mar, 2.016, apto. 402 – 13 de Julho  
CEP: 49025-040 – Aracaju (SE), Brasil  
E-mail: rosanaci@yahoo.com

### Recebido

17/2/2010

### Aceito com modificações

03/11/2010

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

<sup>1</sup> Professor Assistente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

<sup>2</sup> Médico do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

<sup>3</sup> Professora Adjunta do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

## Introdução

A anemia falciforme (AF) é a forma mais prevalente entre as síndromes falciformes e a que habitualmente apresenta maior gravidade clínica. Caracteriza-se por comprometimento multissistêmico, resultando em expressiva morbidade<sup>1</sup>. Fenômenos vasoclusivos são o evento fisiopatológico determinante, resultando em vasculopatia proliferativa, que compromete os diversos órgãos e sistemas e tem como consequências clínicas, entre outras, crises algicas, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico, acidente vascular encefálico, úlceras cutâneas, comprometimento do crescimento e atraso puberal<sup>2</sup>.

A relação entre atraso puberal e fecundidade acarreta a necessidade de se conhecer o padrão ovulatório das jovens pacientes portadoras de AF, comparando-o ao das saudáveis. São várias as técnicas propostas para identificar a ocorrência de ovulação, todas de forma indireta<sup>3</sup>. Os métodos habitualmente utilizados são, portanto, preditivos, não confirmatórios e baseiam-se nos níveis de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) e progesterona (PROG) e nas mudanças de tamanho e forma dos folículos ovarianos observadas pela ultrassonografia. São três as categorias de métodos utilizados para estimar ovulação e o provável período fértil: biológicos, bioquímicos e biofísicos<sup>3</sup>.

Apesar do atraso no início da puberdade e do comprometimento do desenvolvimento físico e sexual, a maturação sexual é alcançada na maioria das pacientes portadoras de AF<sup>2,4</sup>. Ainda que tardiamente, o desenvolvimento sexual se completa e a capacidade reprodutiva é preservada. Desse modo, infertilidade não parece ser a regra geral para essas mulheres<sup>5,6</sup>. Entretanto, faltam informações que indiquem se o padrão ovulatório dessas pacientes assemelha-se ao das mulheres saudáveis.

## Métodos

Foi realizado um estudo de tipo caso-controle, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe em 27 de março de 2008, sob o número CAAE 0140.0.107.000-07, como parte do projeto Estudos Clínicos em Anemia Falciforme II. Pacientes ou seus responsáveis legais leram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido quando foram convidadas a participar do estudo. Foram incluídas pacientes portadoras de AF confirmada por eletroforese de hemoglobina, acompanhadas no Ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, em Aracaju, Sergipe. Eram pacientes nuligestas, após a menarca, que não haviam usado nenhum método contraceptivo nem indutor de ovulação nos três meses anteriores à pesquisa. Todas as

pacientes estavam clinicamente estáveis e em acompanhamento ambulatorial regular. Esse grupo foi comparado a um Grupo Controle constituído por mulheres jovens, sem doença crônica, pareadas pelo intervalo desde a menarca. Foram excluídas as mulheres que tivessem sido submetidas a alguma cirurgia no aparelho reprodutor. Dezenove pacientes preenchiam os critérios de inclusão, mas seis não desejaram participar do estudo.

Foi realizada anamnese dirigida, abordando-se os antecedentes ginecológicos e obstétricos. Ciclo menstrual foi definido como o período entre o primeiro dia da menstruação até o dia que antecede a menstruação seguinte<sup>7</sup>, e foi considerada eumenorreica a paciente que apresentou pelo menos três ciclos menstruais consecutivos com intervalo entre 21 e 35 dias<sup>8</sup>. A curva de temperatura basal foi construída a partir da aferição diária da temperatura oral ao acordar, com o mesmo termômetro, do primeiro ao último dia do ciclo menstrual. Foi realizada dosagem basal de progesterona plasmática no 20º e 24º dias do ciclo. A avaliação ecográfica da ovulação foi realizada através de ecografias pélvicas transabdominais seriadas (pré, peri e pós-ovulatórias), sendo o primeiro exame realizado no 11º dia do ciclo, diariamente, até a identificação da ruptura ou da involução do folículo. Os três métodos foram realizados simultaneamente em três ciclos consecutivos. Considerou-se ciclo ovulatório aquele em que a ovulação provavelmente ocorreu segundo, pelo menos, um dos três métodos empregados: pela curva de temperatura basal, quando ocorreu elevação significativa da temperatura corporal de cerca de 0,2 a 0,3°C<sup>9</sup>; pela dosagem sérica de progesterona, quando se obteve valor igual ou superior a 5 ng/mL<sup>10</sup> e pela ecografia transabdominal, quando foi observada ruptura do folículo dominante e líquido livre no fundo de saco<sup>11</sup>.

A análise de dados foi feita considerando-se cada ciclo. A comparação entre os grupos foi feita por meio dos testes não paramétricos de Mann-Whitney (variáveis proporcionais e quantitativas discretas) ou Kruskal-Wallis (variáveis quantitativas contínuas), sendo consideradas diferenças significativas aquelas em que o valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Foram incluídas no estudo 13 pacientes portadoras de AF, com média de idade de  $17,8 \pm 3,8$  anos (mediana de 18; percentil p25 = 15; p75 = 20,5). No Grupo Controle havia igual número de indivíduos com média de  $16,0 \pm 3,1$  anos (mediana de 17; p25 = 13,5; p75 = 18,5). Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação à média de idade, à idade da menarca, à duração do fluxo nem ao intervalo entre os ciclos, bem como na proporção de eumenorreicas, com vida sexual ativa ou com antecedente de cirurgia abdominal. O valor médio da hemoglobina no

**Tabela 1** - Características clínicas e dosagem de hemoglobina sérica de mulheres jovens portadoras de anemia falciforme e de controles saudáveis

Variáveis	Casos (n = 13) Média/ desvio padrão	Controles (n = 13) Média/desvio padrão	Valor p*
Idade (anos)	17,8/ 3,8	16,0/ 3,1	0,2
Idade da menarca (anos)	14,2/ 2,4	12,5/ 2,0	0,05
Duração do fluxo (dias)	4,2/ 0,8	4,4/ 0,7	0,4
Intervalo entre os ciclos (dias)	30,8/ 4,2	28,8/ 1,7	0,3
Hb (mg/dL)	8,4/ 0,9	12,6/ 0,8	0,0001
	Frequência (%)	Frequência (%)	Valor p**
Ciclos eumenorreicos	8 (61,5)	11 (84,6)	0,3
Vida sexual ativa	4 (30,8)	2 (15,4)	0,6
Cirurgia abdominal prévia	3 (23,1)	1 (7,7)	0,2

\*Teste de Kruskal-Wallis; \*\*teste de Mann-Whitney.

grupo de portadoras de AF foi de 8,4 g/dL ( $\pm$  0,9), inferior à média de 12,6 g/dL ( $\pm$  0,8) observada no grupo controle ( $p > 0,01$ ). A frequência de meninas com AF que ovularam em, pelo menos, um ciclo (Tabela 1) foi de 76,9%, valor que não diferiu significativamente dos 92,3% entre as meninas saudáveis ( $p = 0,5$ ).

Avaliando-se a ocorrência de ciclos ovulatórios segundo cada um dos métodos estudados, observou-se que a concentração média de progesterona sérica foi de 6,3 ng/mL ( $\pm$  3,9) para os casos e de 7,2 ng/mL ( $\pm$  2,8) para os controles, não havendo diferença significativa ( $p = 0,5$ ). Em ambos os grupos, todas as pacientes cujo valor médio de progesterona sérica na fase lútea era maior ou igual a 10 ng/mL, que corresponde ao p97 do valor observado no Grupo Controle, tinham, pelo menos, três anos desde a menarca (média de 4,4 anos e desvio padrão de 1,5 anos).

A curva de temperatura basal identificou ciclos ovulatórios em 59,4% das portadoras de AF e em 75,8% entre os controles, com diferença que não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,1$ ). A ecografia pélvica transabdominal seriada identificou ciclos ovulatórios em 56,4% das mulheres do primeiro grupo e em 87,2% entre as do segundo, diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,003$ ), conforme apresentado na Tabela 2.

Tomando-se conjuntamente os três métodos, observou-se predomínio ( $p = 0,04$ ) de indivíduos com os três ciclos ovulatórios no Grupo Controle (84,6%) em relação ao grupo caso (23,1%), conforme exposto na Tabela 3.

## Discussão

Mais de uma centena de condições médicas são causas possíveis de atraso puberal para ambos os sexos; entretanto, em sua maioria, o tratamento ou controle da doença de base restaura a função normal do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, o que aparentemente ocorre tardia e parcialmente nas pacientes com AF<sup>12</sup>.

**Tabela 2** - Distribuição da frequência de ciclos ovulatórios em mulheres jovens portadoras de AF e controles, segundo três métodos diferentes

Método	Casos n (%)	Controles n (%)	Valor p*
Ecografia abdominal	22 (56,4)	34 (87,2)	0,003
Progesterona sérica	23 (60,5)	34 (87,2)	0,01
Curva de temperatura basal**	19 (59,4)	25 (75,8)	0,1
Ovulação em pelo menos um ciclo por qualquer um dos três métodos	10 (76,9)	12 (92,3)	0,5

\*Teste de Mann-Whitney, comparando-se as proporções de ciclos ovulatórios identificados por cada método entre casos e controles; \*\*foram excluídas 12 curvas ilegíveis (15,5% do total).

**Tabela 3** - Distribuição do número de ciclos ovulatórios em mulheres jovens portadoras de AF e controles

Número de ciclos ovulatórios*	Casos n (%)	Controles n (%)	Valor p
0	3 23,1	1 7,7	
1	3 23,1	0 0,0	
2	4 30,8	1 7,7	
3	3 23,1	11 84,6	0,04**

\*Ciclos ovulatórios: aqueles em que a ovulação foi considerada provável por qualquer dos três métodos estudados; \*\*teste de Mann-Whitney, comparando-se a proporção de indivíduos cuja provável ovulação foi identificada nos três ciclos estudados.

O atraso da maturação sexual existente na AF tem sido estudado a partir da comparação com grupos de indivíduos saudáveis, avaliando-se a defasagem cronológica em relação aos marcadores do desenvolvimento puberal. Os achados são frequentemente associados ao comprometimento ponderal, da estatura e da maturação esquelética, especialmente em meninas, nas quais o atraso da menarca relaciona-se com a dificuldade em atingir o peso corporal crítico<sup>12</sup>. No presente estudo, houve atraso de 1,7 anos na média da idade da menarca nas meninas com AF em relação aos controles, diferença que está em concordância com estudo anterior<sup>5</sup>. Em contraste, em um estudo

na Jamaica com uma coorte de 99 pacientes com AF, os autores encontraram atraso da idade da menarca de 2,4 anos, relacionando-o ao comprometimento nutricional<sup>6</sup>, em concordância com diferentes estudos, também jamaicanos, nos quais o atraso variou entre 2,3 e 3 anos<sup>13,14</sup>. Um estudo nigeriano também mostrou diferença significativa na idade da menarca de meninas com AF em relação aos controles saudáveis e atribuiu o achado ao efeito de uma doença sobre o crescimento, em especial à má qualidade de resposta dos tecidos-alvos à ação dos hormônios hipofisários<sup>15</sup>. Apoiando esse ponto de vista, há relato de atraso da menarca em pacientes com fibrose cística, com 1,9 anos em relação aos controles saudáveis<sup>16</sup>.

Atraso na idade da menarca, assim como outras manifestações clínicas crônicas da AF, é um achado comum, tendo como possíveis causas fatores sociais, constitucionais, hematológicos e endocrinológicos. Estudo prospectivo clássico realizado na Jamaica observou atraso na menarca de 0,5 anos nas pacientes com traço falciforme e de 2,4 anos naquelas com AF, quando comparadas a controles saudáveis. Nesse estudo, atingir o peso crítico de 38 kg pareceu ser o principal determinante da idade da menarca<sup>6</sup>. Alguns estudos afirmam que a deficiência de zinco nos portadores de AF pode ser uma das causas do atraso do crescimento<sup>17</sup>.

Neste estudo, não houve diferença significativa entre as características dos ciclos menstruais, como duração do fluxo e intervalo entre os ciclos, caracterizando-os como eumenorreicos e semelhantes aos descritos anteriormente em adolescentes saudáveis<sup>18</sup>. Esse fato sugere, de forma indireta, a normalidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

A dosagem sérica de progesterona mostrou-se semelhante à ecografia transabdominal e superior à curva de temperatura

basal na identificação de ciclos ovulatórios na amostra estudada. Em um estudo anterior utilizando ecografia transvaginal (TV), demonstrou-se evidência de ovulação em adolescentes eumenorreicas em 100% dos casos<sup>18</sup>. Entretanto, a via TV não foi utilizada neste estudo, em virtude de este incluir, em sua maioria, meninas virgens.

Avaliando-se apenas os ciclos das portadoras de AF, observou-se que ecografia transabdominal e a curva de temperatura basal identificaram ciclos ovulatórios em proporções semelhantes (56,4 *versus* 59,4%, respectivamente) entre os casos. Entre os controles, a ecografia transabdominal foi capaz de identificar ovulação em 87,2% dos indivíduos e a curva de temperatura basal, em 75,8%.

Houve perda de 15% das curvas no grupo de casos e nenhuma entre os controles, dado que discorda da literatura, a qual cita frequência máxima de 8% de curvas não úteis à interpretação<sup>19</sup>. Apesar de pertencentes a estrato socioeconômico equivalente, as portadoras de AF provavelmente têm aproveitamento escolar comprometido pelas intercorrências relacionadas à doença, o que poderia justificar eventual dificuldade na execução das curvas de temperatura basal.

Observou-se predomínio significativo de indivíduos que tiveram os três ciclos estudados identificados como ovulatórios por qualquer dos três métodos entre os controles em comparação aos casos.

Conclui-se que o padrão ovulatório e de regularidade dos ciclos menstruais em mulheres jovens nuligestas portadoras de AF é semelhante ao das saudáveis, permitindo-as gestar normalmente. Os achados justificam a necessidade de efetiva orientação às pacientes com AF quanto à atividade sexual, as possibilidades de gravidez e as alternativas para contracepção.

## Referências

- Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C Jr. The burden of emergency department use for sickle-cell disease: an analysis of the national emergency department sample database. *Am J Hematol*. 2010;85(10):797-9.
- Zago MA, Kerbauy J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SM, et al. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med*. 1992;44(4):317-21.
- Collins WP. Ovulation prediction and detection. *IPPF Med Bull*. 1982;16(5):1-2.
- Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med*. 1984;311(1):7-12.
- Serjeant GR, Hambleton I, Thame M. Fecundity and pregnancy outcome in a cohort with sickle cell-haemoglobin C disease followed from birth. *BJOG*. 2005;112(9):1308-14.
- Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child*. 2001;85(5):375-8.
- Lobo RA. Reproductive endocrinology: neuroendocrinology, gonadotropins, sex steroids, prostaglandins, ovulation, menstruation, hormone assay. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, editors. *Comprehensive gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. Chapter 4.
- Creinin MD, Keverline S, Meyn LA. How regular is regular? An analysis of menstrual cycle regularity. *Contraception*. 2004;70(4):289-92.
- Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG*. 2001;108(8):822-9.
- Ramos LO, Halbe HW, Oliveira RR. Exames complementares. In: Halbe HW. *Tratado de ginecologia*. São Paulo: Roca; 2000. p. 449-63.
- Magalhães JAA, Stuczynski JV, Muller ALL, Valério EG. Ultrasonografia. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, editores. *Rotinas em ginecologia*. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 208-218.

12. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):501-13.
13. Alleyne SI, Rauseo RD, Serjeant GR. Sexual development and fertility of Jamaican female patients with homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1981;141(10):1295-7.
14. Graham C, Maude GH, Serjeant GR. Delayed menarche in homozygous sickle cell disease. *West Indian Med J.* 1986;35(1):18-22.
15. Oyediji GA. Delayed sexual maturation in sickle cell anaemia patients- observations in one practice. *Ann Trop Paediatr.* 1995;15(3):197-201.
16. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics.* 1997;99(1):29-34.
17. Prasad AS, Schoemaker EB, Ortega J, Brewer GJ, Oberleas D, Oelshlegel FJ Jr. Zinc deficiency in sickle cell disease. *Clin Chem.* 1975;21(4):582-7.
18. Cabral ZAF. Estudo de um ciclo menstrual em adolescentes eumenorréicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(3):257.
19. Martinez AR, van Hooff MH, Schoute E, van der Meer M, Broekmans FJ, Hompes PG. The reliability, acceptability and applications of basal body temperature (BBT) records in the diagnosis and treatment of infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;47(2):121-7.