



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE



Evolução da Disfunção Erétil em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1

Cassius José Vitor de Oliveira

Tese de Doutorado

Salvador (Bahia), 2023

Cassius José Vitor de Oliveira. Evolução da Disfunção erétil em indivíduos infectados pelo HTLV-1, 2023.

Ficha catalográfica

Bibliotheca Gonçalo Moniz
Sistema Universitário de Bibliotecas
Universidade Federal da Bahia

Oliveira, Cassius José Vitor de.

O48 Evolução da disfunção erétil em indivíduos infectados pelo HTLV-1 / Cassius José Vitor de Oliveira. – 2023

67 f.: il

Orientador: Prof. Dr. Edgar Marcelino.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2023.

Inclui anexos.

1. Infecções por HTLV-I. 2. Disfunção erétil. I. Marcelino, Edgar. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU (2007): 616.98:578.828HTLV-1

Elaboração (Resolução CFB nº 184/2017):

Ana Lúcia Albano, CRB-5/1784



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE



Evolução da Disfunção Erétil em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1.

Cassius José Vitor de Oliveira

Professor-orientador: Edgar Marcelino de Carvalho Filho

Tese apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Dr Lucas Teixeira e Aguiar Batista, Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professor Associado II de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

- Dr Geraldo de Aguiar Cavalcante, Doutor em Urologia pela Universidade Federal de São Paulo e Professor Adjunto de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco.

- Dr André Luiz Muniz, Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal da Bahia. Pós-doutorado no programa nacional(PNPD 2007-2012) na área de neuroimunologia. Coordenador do serviço de Neurologia da rede AMO/DASA.

- Dr Edgar Marcelino de Carvalho Filho, Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia e Professor Titular de Clínica Médica da Universidade Federal da Bahia.

- Dr André Costa Matos, Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo- USP e professor de Urologia pela FTC.

Membros Suplentes:

- Dr Davi Tanajura Costa, Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia e Professor da Universidade Federal da Bahia e da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

“Reconhece a queda / e não desanima. / Levanta, sacode a poeira / e dá a volta por cima”

Paulo Vanzolini

Só tenho que agradecer a Deus por mais uma etapa vencida, mais uma jornada finalizada, mais uma conquista. Agradecer por Deus ter colocado em minha vida pessoas iluminadas para me orientar, por Deus ter me dado humildade e paciência para saber ouvir, aprender, amadurecer com os erros e acertos. A nossa curta estada no planeta Terra é um eterno aprendizado. A minha família é a minha base, minha pedra fundamental, meu refúgio, que me apoia, ri, chora com minhas alegrias e tristezas. Minha mãe, Cecília, com sua força de vontade, luta e fé. Meu pai, Oliveira, um porto seguro. Minha irmã, Clarissa, meu exemplo e orientação. Meu sobrinho, Gabriel, com 02 anos de idade, mas já é meu professor, cada dia aprendo uma novidade com ele. Seguimos sempre unidos. Sem essa união não teria conseguido chegar até aqui e com certeza vou mais longe. Agradeço também a todos os amigos, professores, orientadores, preceptores e todas as pessoas que acreditaram em mim e torceram para o meu crescimento.

EQUIPE DO SERVIÇO DE IMUNOLOGIA PARTICIPANTE DOS ESTUDOS EM HTLV-1

Cristiano Sampaio, secretário

Dilma Simplício, técnica em laboratório

Dorival Araújo, técnico em laboratório

Edgar M. De Carvalho Filho, imunologista, reumatologista

Elisângela Novaes, secretária

Érica de Castilho, secretária

José Abraão Carneiro Neto, urologista

Lúcia Passos, enfermeira

Neviton Castro, urologista

Maria de Lourdes Bastos, pneumologista

Orlando Mário Sanches, técnico em laboratório

Paulo Lessa, gerente de projetos

Renata Sá, enfermeira

Saul Velloso, neurologista

Sheila Nunes Ferraz Liberato de Matos, neurologista

Tatiane Souza Soares de Oliveira, fisioterapeuta

Waldyr Rodrigues Junior, neurologista

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA

- COMPLEXO HOSPITALAR PROFESSOR EDGARD SANTOS
- AMBULATÓRIO MAGALHÃES NETO
- SERVIÇO DE
- IMUNOLOGIA DA UFBA

FONTES DE FINANCIAMENTO:

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB);
2. Ministério da Educação, Governo Federal do Brasil
3. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)
4. Conselho Nacional de Desenvolvimento e tecnologia em Doenças Tropicais (INCT-DT)

AGRADECIMENTOS

Ao grande Prof. Edgar Marcelino pela sua humildade e simplicidade. Regendo o Serviço de Imunologia e tendo o prazer de orientar diversos mestres e doutores.

A todos os pacientes do ambulatório especialmente aqueles que mesmo diante do sofrimento, da incapacidade e da dor chegam sorrindo ... e aqueles que ficam felizes por terem tido um momento de conforto e atenção.

Aos sempre preceptores Dr. Paulo Oliveira e Dr. Neviton Castro que me incentivaram a participar do Serviço de Imunologia da UFBA e que idealizaram essa pesquisa.

Ao Dr Paulo Rocha que me orientou nas avaliações estatísticas e na preparação do artigo.

À Ana, Lúcia e Renata Sá pelo andamento e organização do ambulatório.

Ao amigo Abraão, companheiro de jornada no ambulatório.

A todos os funcionários e a toda equipe do serviço de imunologia.

ÍNDICE OU SUMÁRIO

I. Ficha Catalográfica	II
II. Comissão Examinadora	IV
III. Dedicatória	VI
IV. Equipe	VII
IV. Instituições Participantes	VIII
V. Fontes de Financiamento	IX
VI. Agradecimentos	X
VI. Índice ou Sumário	11
VII. Índice de figuras e tabelas	12
VIII. Resumo	13
IX. Objetivos	15
X. Introdução	16
XI. Revisão de Literatura	19
XII. Materiais e Métodos	26
XIII. Resultados	30
XIV. Discussão	43
XV. Conclusão	50
XVI. Summary	51
XVII. Referencias Bibliográficas	53
XVIII. Anexos	60
- Anexo -1: IIEF-5: Índice Internacional de Função erétil	60
- Anexo -2: OSAME: Escala de Incapacidade Motora de Osame	62
- Anexo -3: EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade	63
- Anexo -4: Termo de Consetimento Livre e Esclarecido	64
- Anexo -5: Parecer Comitê de Ética – CONEP	66
- Anexo 6: OABSS: Escore de Sintomas de Bexiga Hiperativa	67
XIX. Artigos	68

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS:

1. Figura 1: Fluxograma dos indivíduos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo. 30
2. Figura 2. Mediana IIEF-5 na linha de base e último acompanhamento em 90 indivíduos infectados com HTLV-1 estratificados por formulário clínico na entrada coorte. 36
3. Figura 3. Correlação linear bivariada entre IIEF-5 e OABSS no último acompanhamento em indivíduos infectados por HTLV-1 com disfunção erétil. 37
4. Figura 4. Tempo para desenvolvimento de DE grave entre pacientes infectados por HTLV-1 estratificados por forma clínica na linha de base. 38
5. Figura 5. Tempo até o desenvolvimento de DE grave entre pacientes infectados por HTLV-1 estratificados em portadores ou provável HAM e HAM definitivo, ajustados para idade basal e carga proviral. 41

6. TABELAS:

1. Tabela 1: Características demográficas e clínicas de 90 indivíduos infectados pelo HTLV-1 com disfunção erétil de acordo com a forma clínica da infecção no início da coorte. 31
2. Tabela 2: Classificação da disfunção erétil no início e no final da coorte em 90 indivíduos infectados com HTLV-1 estratificado por sua forma clínica no início da coorte. 34
3. Tabela 3. Análises multivariadas de regressão de riscos proporcionais de Cox avaliando o grau de envolvimento neurológico no início do acompanhamento como um preditor independente de progressão para DE grave. 40

Resumo:**EVOLUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1.**

A disfunção erétil (DE) em indivíduos infectados pelo vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1 (HTLV-1) tem forte associação com as disfunções neurológicas causadas por essa infecção. Estudos avaliando outros fatores de risco para a DE como arteriosclerose, fatores hormonais e fatores psicogênicos evidenciaram que esses fatores têm pouca influência na DE em indivíduos com HTLV-1. O objetivo desse estudo foi avaliar a evolução da DE em indivíduos infectados por esse vírus.

Métodos: estudo de coorte prospectivo de janeiro de 2004 até junho de 2019 com indivíduos do sexo masculino, com DE, infectados pelo HTLV-1, com idade entre 18 e 70 anos, sem história de câncer, sem uso de prótese peniana, sem anemia falciforme e sem déficit motor causado por outra patologia. Foi avaliado o grau de DE com o Índice Internacional de Função Erétil 5 (IIEF-5), o grau de lesão neurológica foi avaliada com a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) e a Escala Motora de Incapacidade de Osame (OMDS), o grau de hiperatividade detrusora pela Escala de Sintomas de Bexiga Hiperativa (OABSS), e a carga proviral do HTLV-1 durante o acompanhamento no ambulatório.

Resultados: Participaram da coorte 90 indivíduos com idade média de $52,8 \pm 9,78$ anos. No início do estudo, 42 desses eram portadores de HTLV-1, 16 tinham provável HAM/TSP e 32 tinham HAM/TSP definida. A mediana de acompanhamento foi de 8,5 (3-12) anos. Foi observado que o valor do IIEF-5 era maior nos indivíduos portadores do que nos indivíduos com sintomas neurológicos e houve uma correlação inversa entre o IIEF-5 e o OABSS no seguimento do estudo ($r=0,62$, $P<0,001$). Durante a coorte, o IIEF-5 diminuiu entre os portadores e mais ainda nos prováveis HAM e nos HAM/TSP definido ($P<0,001$) evidenciando a piora da DE em todos os

grupos. Em uma análise de sobrevivência, o tempo para desenvolver DE grave foi menor nos indivíduos com HAM/TSP comparado aos indivíduos portadores do vírus ($P=0,001$) e também comparado com os prováveis HAM/TSP ($P=0,014$). A presença de HAM/TSP definida no início do estudo foi independentemente associada com o desenvolvimento de DE grave, mesmo após ajustes para idade basal e carga proviral (HR 6,74; $P = 0,008$).

Conclusão: A DE é uma manifestação clínica lenta e progressiva da infecção pelo HTLV-1 e está fortemente associada com o grau de comprometimento neurológico da doença. O desenvolvimento da DE pode servir de sinal de alerta para uma possível degeneração neurológica.

Palavras chave: 1- disfunção erétil; 2- HTLV-1; 3- doença neurológica; 4- coorte

Objetivo:

Principal:

Avaliar a evolução da disfunção erétil (DE) em indivíduos infectados pelo HTVL-1.

Secundários:

1. Avaliar a associação da evolução da DE com o grau de sintomas neurológicos.
2. Avaliar a evolução da DE em indivíduos sem outros sintomas neurológicos do HTLV-1.
3. Avaliar a existência de correlação entre a disfunção miccional e a disfunção erétil.

Introdução:

O vírus linfotrófico de células T humano do tipo 1 (HTLV-1) é o agente causador da mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e do linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL)^{1,2}. Um elevado percentual de indivíduos infectados pelo vírus podem apresentar manifestações urológicas como disfunção erétil (DE) e bexiga neurogênica caracterizada principalmente pela hiperatividade vesical, urgência e incontinência urinária^{3,4,5}. Entre as prováveis causas de DE e de outras manifestações urológicas nesses pacientes estão as lesões neurológicas progressivas provenientes da infecção pelo HTLV-1 que são a desmielinização que afeta o cordão espinhal, e mielopatias^{1,6,7}. Todavia, embora exista uma relação entre a frequência de DE e o grau de comprometimento neurológico, cerca de 35,3% a 43% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem evidência de doença neurológica podem apresentar DE^{3,8}.

A DE é um problema de saúde pública que afeta milhões de homens no mundo^{9,10}. Estudos revelam que a DE está associada a idade¹¹. Em indivíduos até 40 anos, 40% apresentam algum grau de DE. Essa proporção se eleva para 52% nos indivíduos com idade entre 40 e 69 anos¹² e para 67% em homens acima de 70 anos¹¹. Cerca de 80-90% dos casos de DE estão associados às causas orgânicas que podem ser vasculares, endócrinas, neurológicas ou psicogênica^{13,14,15}. Na população em geral, a DE está muito relacionada a lesão vascular decorrente de arteriosclerose^{14,16}. A arteriosclerose tem como fatores de risco o diabetes mellitus (DM), obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e síndrome metabólica^{17,18,19}. A arteriosclerose leva a fenômenos vaso-oclusivos impedindo o fluxo sanguíneo adequado para as artérias penianas e para os microvasos do corpo cavernoso^{14,16,20}. A obstrução das artérias penianas, secundária a aterosclerose, ocorre devido a deposição de placas de ateroma gerando diminuição do fluxo sanguíneo nessas artérias, levando a DE^{17,18}. Outros fatores que levam a DE são níveis baixos de testosterona e níveis anormais do hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e de prolactina (PRL)^{13,21,22}. Os níveis baixos de testosterona podem causar DE, diminuição

da libido, ganho de peso, dislipidemia e síndrome metabólica²³. As concentrações fora do normal de FSH e LH podem ocasionar níveis baixos de testosterona gerando o hipogonadismo causado pelo descontrole no equilíbrio hormonal^{13,23,24}. Fatores psicogênicos como ansiedade e depressão também estão muito associados com a DE por causar alterações no humor¹⁵. Nesses casos, o indivíduo apresenta grande diminuição da libido associado a DE¹⁵. Fatores neurológicos como o acidente vascular cerebral, lesões medulares e neuropatias como a neuropatia diabética também estão associados a DE²⁵. As lesões neurológicas geram diminuição ou ausência do estímulo nervoso nas regiões responsáveis pela ereção²⁵.

Nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 existe a suspeita de que as lesões neurológicas causadas pelo vírus sejam responsáveis pela DE nessa população⁸. Estudos apontam para esse fato mas ainda não há uma comprovação totalmente estabelecida⁸. Na literatura, é descrito que a DE pode aparecer como o primeiro sintoma do HTLV-1⁵. A DE tem uma relação direta com o grau de lesão neurológica causada pelo vírus e com a idade dos indivíduos infectados⁸. É também conhecido que mais de 40% desses indivíduos desenvolvem algum grau de DE independente de manifestarem outros sintomas da doença⁸. Os indivíduos que desenvolvem as manifestações clínicas mais graves do HTLV-1, a HAM/TSP definitiva, apresentam uma prevalência de DE que pode chegar a 100% e apresentam graus mais avançados de DE⁸. Os indivíduos oligossintomáticos ou prováveis HAM/TSP, apresentam uma prevalência elevada de DE podendo chegar a 80% e graus avançados de DE⁸. Porém, a DE pode ser grave em portadores jovens, sem sinais de mielopatia⁸.

Foram realizados alguns estudos pela equipe do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos HUPES/UFBA, a fim de fazer uma avaliação mais profunda e evidenciar a influência de outros fatores de risco para a DE como fatores hormonais, psicogênicos e arteriosclerose em indivíduos infectados pelo HTLV-1^{26,27}. Esses estudos reforçaram a hipótese de estudos anteriores, alguns também realizados pela equipe do Serviço de Imunologia do Hospital

Universitário Professor Edgar Santos HUPES/UFBA, que o principal fator de risco para a DE, nessa população, é o grau de sintomas neurológicos causados pelo vírus^{4,8}.

As evidências indicam que provavelmente a DE, nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, ocorre em consequência de alguma lesão neurológica. Porém, indivíduos jovens, sem sintomas neurológicos, também apresentam DE^{4,8}. Novos estudos precisam ser realizados para avaliar outros fatores determinantes da DE nessa população.

O presente estudo tem por objetivo principal avaliar a evolução da DE em uma coorte de indivíduos infectados pelo HTLV-1. Como objetivos secundários avaliar a associação da evolução da DE com o grau de sintomas neurológicos do HTLV-1 e avaliar a evolução da DE em indivíduos portadores sem outros sintomas neurológicos do HTLV-1.

Revisão da Literatura

Serviço de Imunologia da Universidade Federal da Bahia (SIM-UFBA)

O SIM-UFBA é um serviço multidisciplinar que faz atendimento em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Esse serviço é formado por profissionais médicos neurologistas, urologistas, reumatologistas, imunologistas, enfermeiros e psicólogos. Cerca de mais de 500 indivíduos são acompanhados em uma coorte com mais de 20 anos. São realizados vários estudos em diversas áreas do conhecimento com publicações de artigos científicos.

Epidemiologia do HTLV-1.

A infecção pelo HTLV-1 acomete cerca de 10 milhões de pessoas no mundo²⁸. Algumas regiões como a África, Caribe, Japão, América do Sul e América Central tem uma elevada prevalência²⁸. No Brasil, a cidade de Salvador na Bahia, apresenta a maior prevalência entre as capitais dos estados brasileiros^{28,29}. A principal forma de transmissão desse vírus é o contato sexual sendo que ele também pode ser transmitido pelo contato sanguíneo (através de transfusão de sangue, uso de seringas e agulhas contaminadas), transmissão vertical e o aleitamento materno^{30,31,32}. Segundo as pesquisas, a prevalência do HTLV-1 aumenta com a idade o que indica que a transmissão sexual é uma das principais formas de transmissão do vírus³³.

Patogenia e Manifestações Clínicas da Infecção pelo HTLV-1.

A infecção pelo HTLV-1 ocorre principalmente em linfócitos T CD4³⁴ porém macrófagos³⁵, células TCD8³⁴ e células dendríticas também podem ser infectadas³⁶. As manifestações clínicas da infecção pelo HTLV-1 tem sido relacionadas com a elevada carga pro-viral e a intensa atividade inflamatória decorrente da ativação excessiva do sistema imunológico causada pelo vírus³⁷. Essa reação inflamatória exagerada é causada pelas células T CD4, TCD 8 e macrófagos que produzem mediadores inflamatórios como o interferon gama (IFN- γ), interleucina 6 (IL)-6, quimiocina

ligante 9 (CXCL)9, quimiocina ligante 10 (CXCL)10 e fator de necrose tumoral (TNF)^{38,39}. Existe uma relação direta entre os níveis séricos desses mediadores inflamatórios e o grau de manifestações clínicas da doença, porém alguns indivíduos assintomáticos também podem apresentar elevados níveis séricos desses mediadores inflamatórios³³.

A infecção pelo HTLV-1 está associada a uma lesão neurológica inflamatória crônica progressiva que leva a mielopatia e pode causar uma série de manifestações clínicas⁴⁰. As manifestações clínicas do HTLV-1 foram inicialmente identificadas por estudos epidemiológicos que compararam indivíduos infectados pelo HTLV-1 com indivíduos sem essa infecção revelando que além da mielopatia pode ocorrer xerostomia⁴⁰, dermatite⁴¹, periodontite⁴⁰, hiperreflexia⁴⁰, polimiosite⁴², artropatias⁴², bexiga neurogênica e DE⁸. A primeira associação do HTLV-1 com os sintomas neurológicos foi feita em 1985 e a HAM/TSP foi reconhecida pela Organização Mundial de Saúde em 1989⁴³. Os indivíduos infectados pelo HTLV-1 são classificados de acordo com as manifestações clínicas que apresentam, podendo ser assintomáticos como nos portadores do vírus; oligossintomáticos sem disfunção motora ou provável HAM/TSP e cerca de 5% dos indivíduos infectados desenvolvem a forma clínica mais grave HAM/TSP definida⁴⁴. O HTLV-1 é também o causador da leucemia linfoma de células T do adulto (ATLL) que é uma forma de leucemia de elevada letalidade que se manifesta através de um infiltrado celular na pele, trato gastrointestinal, fígado e pulmão⁴⁵. A prevalência de ATLL em indivíduos infectados pelo HTLV-1 no Japão é de 6,6% para homens e 2,1% em mulheres⁴⁵. Uma coorte realizada de 2004 até 2011, pelo grupo de pesquisa do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos HUPES/UFBA, acompanhou 414 indivíduos infectados pelo HTLV-1⁴⁶. Nesse estudo foi evidenciado que houve a evolução dos graus de sintomas clínicos do HTLV-1 de maneira lenta com o tempo e que em mulheres e indivíduos com carga pro viral maior que 50.000 cópias apresentam maior chance de progressão de doença⁴⁶.

Disfunção Erétil na População Geral

Um estudo epidemiológico avaliando a DE no Brasil revelou que a prevalência de DE é cerca de 53% da população⁴⁷. Essa prevalência aumenta com a idade pois nos indivíduos com menos de 40 anos a DE atinge cerca de 25% e nos indivíduos com 70 anos ou mais pode chegar até 82%⁴⁷. Os fatores associados com a DE nesse estudo foram DM, HAS, hipercolesterolemia, doenças cardíacas, depressão, sedentarismo e tabagismo⁴⁷. Sendo que dos fatores associados com a DE a DM apresentou a maior razão de chance de desenvolver DE. Dos fatores avaliados, atividade física apresentou fator de proteção para DE⁴⁷.

A DE na população geral está relacionada predominantemente com a arteriosclerose e a outras doenças causadas pela aterosclerose como o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica¹⁷. Fatores de risco para a aterosclerose como dislipidemia, obesidade, baixos níveis séricos de HDL, hiperglicemia, níveis elevados de triglicérides e síndrome metabólica estão relacionados com a DE^{17,18,48}. A obesidade central, que é medida pela circunferência abdominal, também tem relação com a DE⁴⁹. Estudos utilizando ultrassonografia com Doppler medem a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias penianas e descrevem que a diminuição do fluxo sanguíneo nessas artérias causado pela arteriosclerose gera a DE^{14,16}. Esse método foi descrito pela primeira vez em 1985 e consiste na injeção de substância vasoativas na circulação peniana para promover a vasodilatação e a medida do fluxo sanguíneo nesses vasos¹⁴. As substâncias vasoativas mais utilizadas são papaverina, prostaglandina E1 e fentolamina que podem ser utilizadas isoladas ou separadamente⁵⁰. O fluxo sanguíneo na artéria peniana medido pela ultrassonografia com Doppler acima de 35cm/s é considerado normal e o fluxo menor que 25cm/s é considerado baixo¹⁶.

Os fatores de risco para arteriosclerose tem grande relação com DE^{17,18}. Estudos apontam a obesidade como um fator de risco independente para a DE inclusive em homens jovens^{51,49}. Em relação a dislipidemia, níveis séricos elevados de colesterol total, colesterol LDL e níveis séricos baixos de colesterol HDL tem relação com a DE^{48,52}. Outros estudos demonstram que além dos

níveis séricos de colesterol níveis séricos elevados de triglicerídeos também tem relação com DE⁴⁸. O DM pode apresentar relação com DE, tanto pela questão do dano vascular em consequência da arteriosclerose como pela neuropatia diabética¹⁰. A HAS e os medicamentos utilizados para tratamento da HAS também tem relação com a DE¹⁷. O uso de medicamentos para tratar a HAS como beta bloqueadores podem iniciar ou até piorar a DE¹⁷. A síndrome metabólica é um conhecido fator de risco para DE e abrange a presença de três de um total de cinco fatores de risco para a arteriosclerose no seu diagnósticos: níveis de pressão sanguínea elevada, níveis séricos de glicemia elevados, níveis séricos de HDL baixo, níveis séricos de triglicerídeos elevados e circunferência abdominal aumentada⁵². É descrito que quanto mais critérios diagnósticos de síndrome metabólica, maior é a chance de ter DE^{52,48}. Mudanças no estilo de vida, hábitos de vida mais saudáveis, como alimentação balanceada redução da ingestão de calorias diárias, atividade física regular, perda de peso e redução do IMC estão relacionados com a melhora da função erétil e até a recuperação total da função erétil em alguns indivíduos que inicialmente apresentavam algum grau de DE⁵¹. Com a melhora do estilo de vida além da melhora da função erétil ocorre melhora dos níveis séricos de colesterol total, colesterol HDL, glicemia e triglicerídeos⁵¹. Na DE secundária a arteriosclerose é encontrada elevação de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18 devido a uma inflamação crônica que gera a lesão endotelial^{53,54}. Já foi descrito que esse estado de inflamação crônica está relacionado com a obesidade e que a perda de peso, diminuição do índice de massa corpórea (IMC), melhora da qualidade de vida e leva a diminuição dessas citocinas⁵⁴.

Disfunções hormonais como baixos níveis de testosterona total sérica estão relacionados com a DE na população geral⁴⁸. O nível sérico de testosterona total considerado baixo ainda não está bem definido na literatura⁵⁵. Atualmente o valor sérico de testosterona total abaixo de 8 nmol/L é considerado baixo, valores entre 8nmol/L e 12 nmol/L são considerados intermediários e acima de 12nmol/L são considerados normais segundo a recomendação da Sociedade Européia de Urologia

e a Sociedade de Endocrinologia e Clínica Prática^{13,55,56}. A Sociedade Americana de Urologia considerada baixo o valor séricos de testosterona total menor que 10,4nmol/L^{55,13}. Os indivíduos com níveis baixos de testosterona total sérica são considerados com hipogonadismo e tem como sintomas DE, diminuição da libido, fraqueza, perda de massa muscular, cansaço e desânimo²³. O hipogonadismo também pode se manifestar em indivíduos com valores intermediários de testosterona total²³. É descrito na literatura que homens podem desenvolver hipogonadismo com a idade avançada com o ganho de peso e o hipogonadismo pode até ser revertido com a perda de peso, diminuição da circunferência abdominal, atividade física e com hábitos de vida mais saudáveis^{23,55}. O tratamento medicamentoso do hipogonadismo é feito com a reposição de testosterona^{55,13}. Estudos demonstram a associação de hipogonadismo com a DE e com a gravidade da DE^{57,58,23}. Esses estudos além de avaliar a associação do hipogonadismo com a DE fazem correlações do hipogonadismo com outros fatores de risco para a DE como a arteriosclerose^{55,23}.

Fatores psicogênicos também estão muito associados com a DE e estão bem descritos na literatura⁵⁹. Estudos apontam que os indivíduos com depressão têm uma chance maior de apresentar DE podendo chegar em 1,82 vezes maior em relação aos indivíduos sem depressão^{15,60}. Outro estudo descreve que os indivíduos negros e hispânicos têm mais DE relacionada a depressão do que os indivíduos brancos⁵⁹. Além da depressão, outros fatores de origem psicogênica são relacionados com a DE como a baixa confiança sexual, a ansiedade e a cobrança de melhor desempenho sexual.^{59,61,10}

Lesões neurológicas como o trauma medular, acidente vascular cerebral, neuropatias como a neuropatia diabética, poliomielite estão associadas com a DE^{25,62}. Existem muitos estudos sobre esse tema e eles descrevem que a interrupção do estímulo nervoso para a região genital não gera a vasodilatação das artérias penianas e microvasos do corpo cavernoso levando a DE^{25,62}. A interrupção do estímulo nervoso pode ser a nível central como no trauma de medula e acidente vascular cerebral ou periférico como nas neuropatias periféricas^{25,62}. Lesão de medula secundário

a infecção por schistosoma mansoni⁶³, trauma de medula⁶⁴ e neuropatias como a neuropatia diabética⁶⁵, lesão neurológica secundário a prostatectomia radical^{66,67} e esclerose múltipla⁶⁸ estão associados com a DE.

Disfunção Erétil na Infecção pelo HTLV-1

A DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1 é um tema ainda pouco estudado, não existindo muitos artigos na literatura sobre o assunto, e suas causas ainda não estão bem investigadas e esclarecidas⁸. Nos artigos que tratam sobre esse assunto é encontrada uma forte relação de DE com o grau de comprometimento neurológico causado pelo HTLV-1⁴⁰. Um estudo evidenciou que a DE tinha uma prevalência de 88,2% nos pacientes com HAM/TSP e 27,4% nos portadores do vírus sendo que os indivíduos com HAM/TSP definida tinham uma razão de chance de desenvolver DE de 3,4 vezes maior em relação aos portadores⁴. Em outro estudo a prevalência total de DE foi de 55,2% sendo que nos portadores a prevalência foi de 35,9%, nos pacientes com provável HAM/TSP, 79,2% e nos pacientes com HAM/TSP a prevalência foi de 100%⁸. Nesse mesmo estudo também foi evidenciado a associação da gravidade da DE com o grau de lesão neurológica e a associação de DE com manifestações urológicas⁸. O HTLV-1 está associado com alta produção de citocinas inflamatórias porém em um estudo relacionando DE com os níveis séricos de citocinas inflamatórias como interferon gama (IFN- γ) e TNF- α não foi encontrada associação entre esses fatores⁶⁹. Todavia foi encontrada associação de DE com a carga proviral do HTLV-1 que é o principal marcador de evolução da doença⁶⁹.

Uma pesquisa avaliando a associação dos fatores de risco para arteriosclerose com a DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1 evidenciou que nessa população o grau de manifestação de sintomas neurológicos tem mais relação com a DE do que os fatores de risco para arteriosclerose²⁶. Esse estudo mostrou que a idade, diabetes mellitus, e o grau de sintomas neurológicos tem associação com a DE²⁶. Porém, quando realizado a regressão logística multivariada o grau de

sintomas neurológicos apresentou chance 22,1 maior de desenvolver DE, idade acima de 60 anos 4,6 mais chance de desenvolver e hipertensão 6,3 mais chance de desenvolver DE²⁶. Outro estudo para avaliar a associação da DE com fatores psicogênicos em indivíduos infectados pelo HTLV-1 mostrou que a idade aumenta a chance de desenvolver DE 1,11 vez para cada ano de vida e uma chance de 2,25 para desenvolver DE a cada aumento na escala que avalia o grau de sintomas neurológicos²⁷. Nesse estudo não houve associação da DE com sintomas de ansiedade e depressão²⁷.

Como objetivo, o presente estudo pretende avaliar a evolução da DE em uma coorte de pacientes infectados por HTLV-1, correlacionando-se com idade, sintomas do HTLV-1, carga viral, fatores de risco para aterosclerose, fatores psicogênicos e fatores hormonais.

MÉTODOS:

TIPO DO ESTUDO: Estudo de coorte prospectivo com dados que foram coletados de indivíduos do sexo masculino infectados pelo HTLV-1, com DE, acompanhados desde janeiro de 2004 até junho de 2019.

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA: Indivíduos do sexo masculino, infectados pelo HTLV-1, acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia. Os indivíduos acompanhados neste ambulatório são na sua maioria provenientes de bancos de sangue, referidos de outros ambulatórios ou por pacientes do próprio ambulatório.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Homens, infectados pelo HTLV-1, com idade maior ou igual a 18 anos e menor ou igual a 70 anos com DE.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Histórico de câncer, uso de prótese peniana, presença de déficit motor por outra patologia e anemia falciforme.

TÉCNICA DE AMOSTRAGEM: Amostragem aleatória coletada de acordo com a presença dos pacientes no ambulatório.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO: A documentação da infecção pelo HTLV-1 foi feita pela detecção de anticorpos contra antígenos virais pela técnica de ELISA (Cambridge, Birtex Corporation, Worcester, MA) e confirmada por Western Blot (HTLV-1 blot 2.4, Genelabs, Singapore).

DEFINIÇÃO DE CASO: Indivíduos do sexo masculino com sorologia positiva para o HTLV-1 confirmada com Western Blot e com DE determinada pelo *International Index of Erectile Function* (IIEF-5).

AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO: O grau de comprometimento neurológico dos participantes foi avaliado por dois neurologistas usando a *Osame's Disability*

Motor Scale (ODMS) e *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Os indivíduos com Osame = 0 e EDSS = 0 são considerados portadores do HTLV-1. Os indivíduos com provável HAM/TSP são diagnosticados de acordo com os parâmetros estabelecidos por Costa-Castro e colaboradores Osame ≤ 1 e com EDSS >0 e <2 . Os indivíduos com Osame >1 e EDSS ≥ 2 são considerados com HAM/TSP definitivo usando critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e por Costa-Castro^{70,71}.

AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO ERÉTIL: O *International Index of Erectile Function* (IIEF-5) foi usado para avaliar a DE. Este é um questionário auto aplicado com variação de 5 até 25. Indivíduos com IIEF5 maior que 21 são considerados sem DE. O IIEF5 também é capaz de medir a gravidade da DE: DE grave de 5 até 7, DE moderada de 8-11, DE leve moderada 12-16 e DE leve de 17 até 21. Na aplicação do questionário IIEF-5 foi avaliada a função erétil considerando que os indivíduos não estavam fazendo uso de medicamento para tratar DE⁷².

AVALIAÇÃO DE BEXIGA HIPERATIVA: O *Overactive Bladder Symptom Score* (OABSS) foi usado para avaliar bexiga hiperativa. É um questionário com 4 perguntas sobre bexiga hiperativa com uma pontuação total que varia de 0 até 16 pontos, quanto mais pontos maior a gravidade da bexiga hiperativa⁷³.

FATORES DE RISCO PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL: Os principais fatores de risco de progressão para DE grave avaliados neste estudo foram idade, carga proviral no início do estudo e grau de comprometimento neurológico (pontuação EDSS) no linha de base. Análises adicionais também foram realizadas incluindo variáveis relacionadas a síndrome metabólica (hipertensão, diabetes, índice de massa corporal, circunferência abdominal, níveis de colesterol total, glicose e triglicérides), bem como hormonais (LH, FSH, níveis de prolactina e TT) e psicogênicas (ansiedade e depressão escala). Essas variáveis foram obtidas de bancos de dados utilizados em dois artigos publicados pelo Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar

Santos HUPES/UFBA. Como esses dados foram publicados, não mais registramos sistematicamente essas variáveis, e temos aproximadamente 50% de dados para essas análises complementares.

DESENHO DO ESTUDO: Estudo de coorte com indivíduos infectados pelo HTLV-1 com DE acompanhados no Ambulatório de HTLV-1 localizado no Ambulatório Magalhães Neto do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (UFBA). Foi avaliado o grau de DE pelo IIEF-5 e o grau de comprometimento neurológico pelo EDSS e ODMS no início do estudo e a cada ida do paciente ao ambulatório. Geralmente os indivíduos vão ao ambulatório uma a duas vezes ao ano. Essa avaliação permitiu evidenciar a evolução da DE nessa população e a existência de correlação da DE com a evolução do grau de sintomas neurológicos. Além disso, a DE foi avaliada com outras variáveis como o OABSS, idade, carga proviral, síndrome metabólica, fatores hormonais e psicogênicos.

CÁLCULO AMOSTRAL: O tamanho da amostra do estudo foi baseado de acordo com a estimativa de indivíduos infectados pelo HTLV-1 com DE que foi de 40%. O tamanho mínimo da amostra foi 73 indivíduos com a confiança for de 95% e de 51 indivíduos se a confiança for de 90%, estabelecida por Lwanga and Lemeshow⁷⁴.

ANÁLISE ESTATÍSTICA: O teste de Kolmogorov-Smirnoff foi usado para avaliar a distribuição de variáveis numéricas. As variáveis normalmente distribuídas foram apresentadas como média \pm padrão desvio e variáveis não normalmente distribuídas foram resumidas como mediana [quartis]. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. ANOVA de uma via para amostras independentes e teste de Kruskal-Wallis foram usados para comparar variáveis numéricas normalmente e não normalmente distribuídas entre três grupos, respectivamente; testes post-hoc apropriados foram usados para comparações múltiplas pareadas após ANOVA e Kruskal-Wallis. Comparações pareadas de IIEF-5 no início e no último acompanhamento foram realizadas com o Wilcoxon Signed Rank Test. O coeficiente de correlação

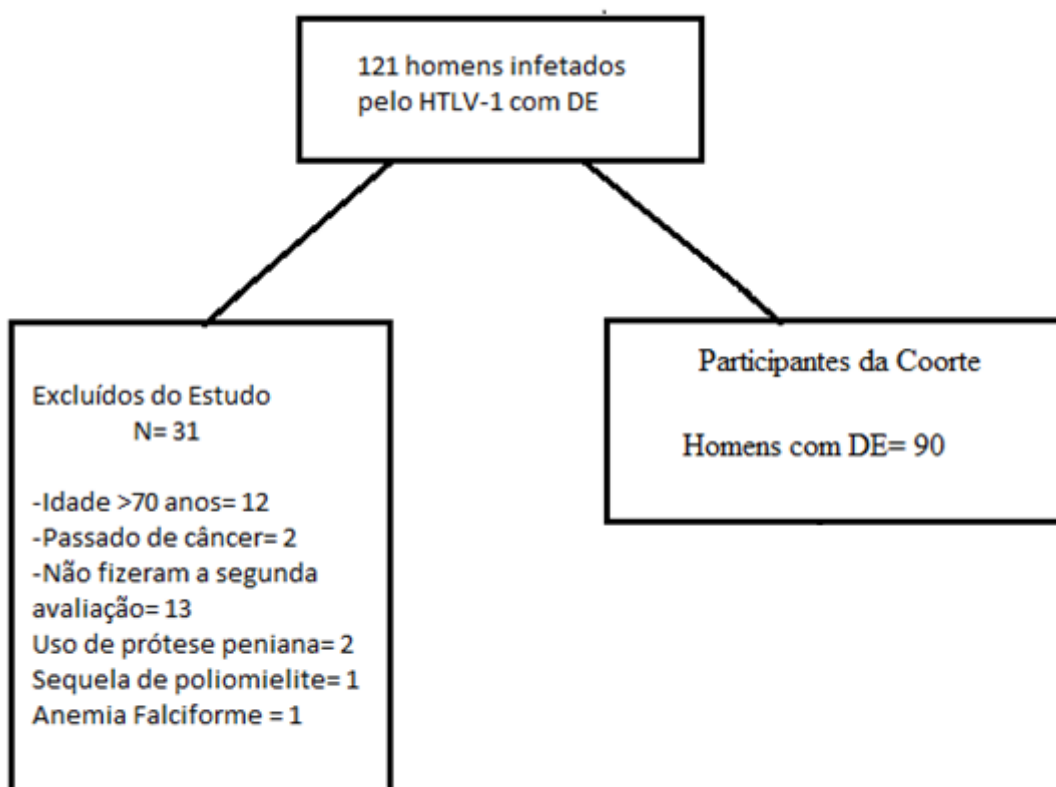
de Spearman foi usado para resumir a correlação entre OABSS e IIEF-5 no último acompanhamento. Os testes qui-quadrado e exato de Fisher foram usados para comparar variáveis categóricas. As análises de sobrevivência foram realizadas usando o método Kaplan Meier para avaliar o tempo para desenvolvimento de DE grave e a comparação entre as curvas foi realizada usando o teste Log Rank. A regressão de riscos proporcionais de Cox univariados e multivariados foi usada para avaliar o efeito da idade e da carga proviral no tempo para desenvolvimento de DE grave. Análises adicionais foram realizadas avaliando o efeito de variáveis relacionadas à síndrome metabólica, fatores hormonais e psicogênicos desenvolvimento de DE grave; essas análises complementares foram limitadas por aproximadamente 50% de dados ausentes. Um valor de $P < 0,05$ nas análises finais foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram conduzidas usando SPSS (Pacote Estatístico para as Ciências Sociais) Estatística versão 20, exceto para o box plot, que foi construído usando STATA versão 12.1.

ASPECTOS ÉTICOS: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento.

RESULTADOS:

Um total de 121 homens infectados pelo HTLV-1 foram avaliados, 31 foram excluídos do estudo conforme apresentado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma dos indivíduos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo.



A tabela 1 representa os dados demográficos e as formas clínicas da infecção pelo vírus em 90 indivíduos infectados pelo HTVL-1 com DE no início da coorte.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de 90 indivíduos infectados pelo HTLV-1 com DE de acordo com a forma clínica da infecção no início da coorte.

Variáveis	Portadores	Provável HAM/TSP	HAM/TSP definida	P valor *
	n = 42 (46,7%)	n = 16 (17,8%)	n = 32 (35,6%)	
Idade, anos	50,2 ± 9,32	57,1 ± 7,45	54,0 ± 10,60	0,035
IIEF-5	18,0 [15,0 – 21,0]	15,0 [11,5 – 16,0]	10,0 [7,25 – 15,75]	<0,001
OABSS	0,0 [0,0 – 0,0]	5,0 [4,0 – 6,75]	7,0 [6,0 – 9,0]	<0,001
Carga proviral, copias *10 ⁶ PSMCs	16,053 [1,623 – 71,629]	119,821 [25,315 – 305,929]	141,654 [18,098 – 250,711]	0,007
Seguimento, anos	6,5 [4,0 – 12,0]	8,50 [5,0 – 12,75]	9,0 [5,0 – 12,0]	0,761

Legenda: os dados da idade são apresentados como média ± DP; todos os outros dados são apresentados como mediana [quartis]. Abreviações: HTLV-1 = vírus T-linfotrópico humano 1; DE = disfunção erétil; HAM/TSP = mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical; IIEF-5 = Índice Internacional de Disfunção Erétil 5; OABSS = Pontuação de Sintomas de Bexiga Hiperativa; PSMCs = células mononucleares do sangue periférico. *Valor de p obtido com ANOVA (idade) e Kruskal Wallis (todas as outras variáveis) e reflete a comparação entre os três grupos; as comparações pareadas foram realizadas usando testes post-hoc para os testes ANOVA e Kruskal Wallis. A idade foi significativamente diferente

entre os Portadores e Provável HAM/TSP ($P = 0,047$); IIEF-5 foi significativamente diferente entre Portadores e Provável HAM/TSP ($P = 0,026$) e Portadores e HAM/TSP definida ($P < 0,001$); todas as comparações pareadas foram estatisticamente significativas para OABSS ($P < 0,001$ para Portadores versus Provável HAM/TSP e para Portadores versus Definido HAM/TSP; $P = 0,044$ para Provável HAM/TSP versus Definido HAM/TSP); A carga proviral foi significativamente diferente entre portadores e HAM/TSP definido ($P = 0,006$) e entre portadores e HAM/TSP provável ($P = 0,014$), mas não diferente entre HAM/TSP provável e HAM/TSP definido ($P = 0,746$).

Os portadores representavam 46,7% da amostra; 17,8% tinham provável HAM/TSP e 35,6% HAM/TSP definida. A idade dos participantes no início do estudo variou de 28 até 67 anos. Desses participantes 11 (12,2%) indivíduos tinham até 40 anos, 20 (22,2%) indivíduos tinham idade de 41 até 50 anos, 31 (34,4%) indivíduos tinham idade de 51 até 60 anos e 28 (31,1%) indivíduos tinham mais de 60 anos. Nessa população 65,5% tem mais que 50 anos de idade. A variação da média de idade no início do estudo foi de 52,8 (+/-9,78) anos e no final foi de 61,2 (+/-9,2) anos. Pacientes com provável HAM/TSP foram mais velhos do que os portadores ($P = 0,047$). A mediana do IIEF 5 no início do estudo foi de 15,0 (11,0 – 18,25). IIEF-5 foi maior em portadores e menor em pacientes com HAM/TSP definida. A mediana do OABSS no início do estudo foi de 4,0 [0,0 – 7,0]; sendo as pontuações mais baixas encontradas nos portadores e as mais altas em pacientes com HAM/TSP. A mediana da carga proviral no início do estudo foi de 48.718 [2.327 – 201.981] cópias x 10⁶PBMCs; sendo os maiores valores observados entre os pacientes com HAM/TSP definida e os menores entre os portadores. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 8,50 [3,00 – 12,00] anos e a duração do acompanhamento não foi diferente entre os grupos.

A tabela 2 mostra a variação do IIEF-5 no início e no final do estudo estratificado pelas formas clínicas do HTVL-1. Entre os portadores, sete pacientes apresentaram piora da função erétil durante o acompanhamento e progrediram de DE leve para DE leve/moderada (n=2), DE moderada (n=2) e DE grave (n=3). Ambos os portadores que evoluíram para DE moderada também apresentaram progressão de sua forma clínica para provável HAM/TSP. Dos três portadores que evoluíram para DE grave, dois evoluíram para HAM/TSP definida e um permaneceu portador. No grupo com provável HAM/TSP, três pacientes progrediram de DE leve para leve/moderada. No grupo HAM/TSP definida,

10 pacientes progrediram para formas mais avançadas de DE; no final do acompanhamento, 46,9% dos pacientes com HAM/TSP apresentavam DE grave e apenas 3,1% apresentavam DE leve.

Tabela 2. Classificação da DE no início e no final da coorte em 90 indivíduos infectados com HTLV-1 estratificado por sua forma clínica no início da coorte.

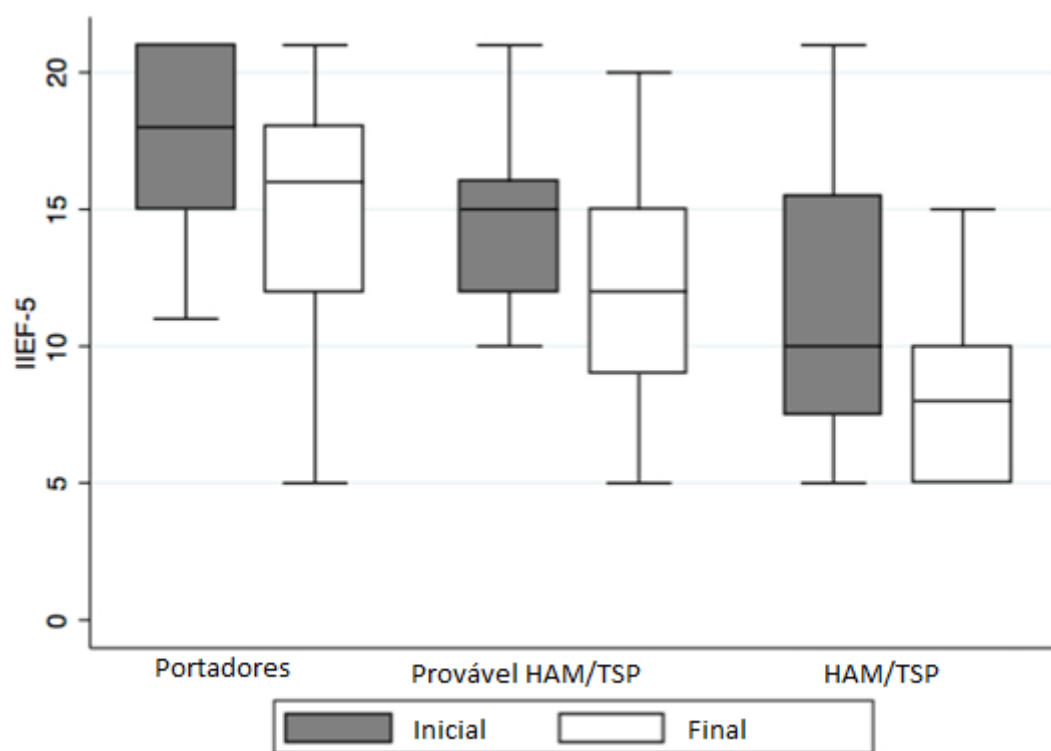
Classificação da DE	Portadores (N = 42)		Provável HAM/TSP (n = 16)		HAM/TSP (n = 32)	
	Início	Final AC	Início	Final AC	Início	Final AC
Leve	25 (59.5%)	18 (42.9%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	6 (18.8%)	1 (3.1%)
Leve/Moderada	14 (33.3%)	16 (38.1%)	9 (56.2%)	6 (37.5%)	9 (28.1%)	4 (12.5%)
Moderada	3 (7.1%)	5 (11.9%)	2 (12.5%)	5 (31.2%)	9 (28.1%)	12 (37.5%)
Grave	0 (0.0%)	3 (7.1%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	8 (25.0%)	15 (46.9%)

Legenda: os dados são apresentados como frequências absolutas e relativas. Abreviações: HTLV-1 = vírus linfotrópico humano tipo 1; DE = disfunção erétil; HAM/TSP = mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical; AC = acompanhamento.

Inicialmente 37,8% dos indivíduos do estudo apresentavam DE leve, 34,4% apresentavam DE leve moderada, 16,7% apresentavam DE moderada, 11,1% apresentavam DE grave. No final do estudo 24,4% dos indivíduos apresentavam DE leve, 28,9% apresentavam DE leve moderada, 25,6% apresentavam DE moderada e 21,1% apresentavam DE grave.

O declínio na função erétil também é ilustrado na figura 2; mostra o IIEF-5 em linha de base e último acompanhamento nas três formas clínicas. O IIEF-5 caiu significativamente desde o início do estudo até o último acompanhamento entre os portadores (queda mediana 2,0; $P < 0,001$), provável HAM/TSP (queda mediana 3,0; $P = 0,016$) e HAM/TSP definitivo (queda mediana 2,0; $P < 0,001$). Esse dado evidencia a deterioração da função erétil com o passar do tempo.

Figura 2. Mediana IIEF-5 no início e no final da coorte em 90 indivíduos infectados com HTLV-1 estratificados por formulário clínico na entrada da coorte.

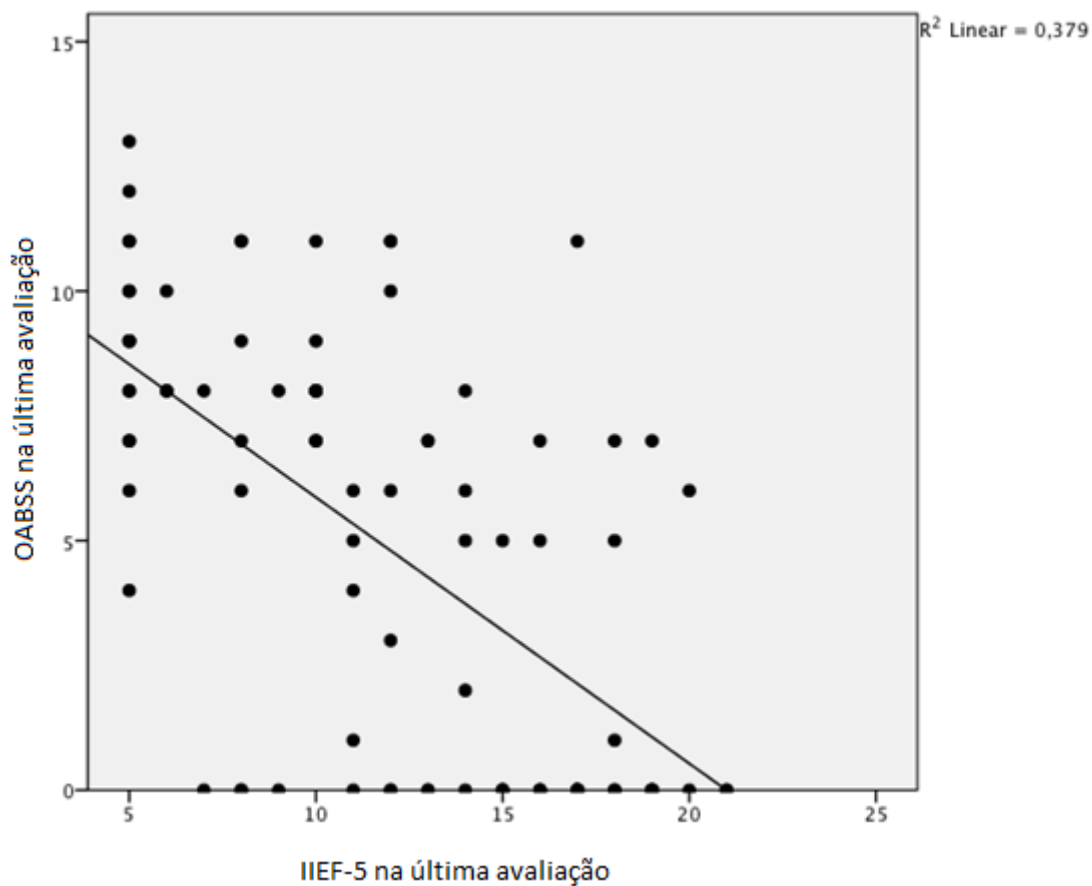


Legenda: Box plot representando IIEF-5 na linha de base (preto) e último acompanhamento (branco). As comparações intragrupo foram realizadas com o teste Wilcoxon Signed Rank. O IIEF-5 caiu significativamente desde o início até o último acompanhamento entre os portadores ($P < 0,001$), HAM/TSP provável ($P = 0,016$) e HAM/TSP definitivo ($P < 0,001$). As comparações entre grupos de IIEF-5 foram realizadas com o teste de Kruskal Wallis. Houve uma diferença significativa nos valores do IIEF-5 entre os grupos tanto no início ($P < 0,001$) quanto no último acompanhamento ($P < 0,001$). Comparações múltiplas post hoc foram realizadas para identificar diferenças pareadas. No início do estudo, os portadores tinham IIEF-5 mais alto do que HAM/TSP provável ($P = 0,026$) e HAM/TSP definido ($P < 0,001$); a diferença entre HAM/TSP provável e HAM/TSP definido não foi estatisticamente significativa ($P = 0,086$). No último acompanhamento, os portadores tinham IIEF-5 marginalmente maior do que

HAM/TSP provável ($P = 0,058$) e significativamente maior do que HAM/TSP definido ($P < 0,001$); O IIEF-5 também foi significativamente maior em HAM/TSP provável do que em HAM/TSP definido ($P = 0,012$).

A Figura 3 mostra uma correlação inversa moderada entre o OABSS no último acompanhamento e o IIEF-5 no último acompanhamento (ρ de Spearman = $-0,62$, $P < 0,001$) indicando que pacientes com mais sintomas urinários tiveram pior função erétil.

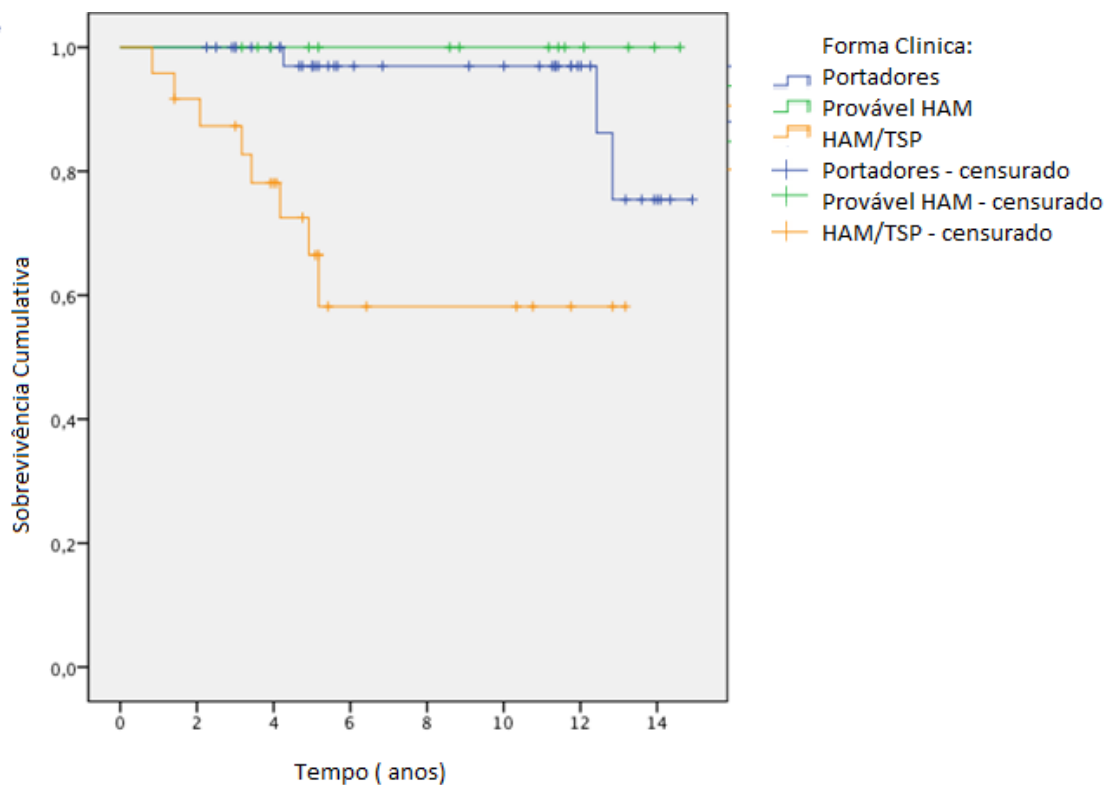
Figura 3. Correlação linear bivariada entre IIEF-5 e OABSS no último acompanhamento em indivíduos infectados por HTLV-1 com disfunção erétil.



Legenda: Coeficiente de correlação de Spearman = $-0,62$, valor $P < 0,001$.

A Figura 4 mostra a análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* de tempo para o desenvolvimento de grave DE. Dez pacientes (dois com provável HAM/TSP e oito com HAM/TSP definitiva) foram excluídos desta análise porque já apresentavam DE grave no início do estudo. O tempo até o evento foi significativamente mais rápido em pacientes com HAM/TSP definido quando em comparação com portadores ($P = 0,001$) e provável HAM/TSP ($P = 0,014$); não havia diferença significativa no tempo até o evento entre portadores e provável HAM/TSP ($P = 0,307$).

Figura 4. Tempo para desenvolvimento de DE grave entre pacientes infectados por HTLV-1 estratificados por forma clínica na linha de base.



Legenda: Dez pacientes (dois com HAM/TSP provável e oito com HAM/TSP) foram excluídos desta análise porque já apresentavam disfunção erétil grave na linha de base. Não houve diferença significativa no tempo para evento entre portadores e provável HAM/TSP ($P = 0,307$), mas houve diferença entre portadores e HAM/TSP definido ($P =$

0,001) e HAM/TSP provável e HAM/TSP definitivo ($P = 0,014$). Todas as comparações foram feitas usando o teste Log Rank.

Em seguida, conduzimos análises multivariadas de regressão de riscos proporcionais de cox para avaliar se o grau de envolvimento neurológico no início do estudo era independentemente preditor de progressão para DE grave. Essas análises também foram realizadas em 80 pacientes, pois dez pacientes já apresentavam DE grave no início do estudo. No primeiro modelo, usamos o escore EDSS como uma variável contínua para representar o grau de comprometimento neurológico envolvimento na linha de base (nossa principal variável independente). Como mostra a tabela 3a, o EDSS foi independentemente associado ao desenvolvimento de DE grave, após ajuste para idade e carga proviral na linha de base. Para cada aumento de unidade na linha de base de pontuação do EDSS, houve um aumento de 1,35 nas chances de DE grave ($P = 0,038$). No segundo modelo, categorizamos o EDSS de linha de base em HAM/TSP definido e outros (uma combinação de operadoras e provável HAM/TSP). Como mostrado na tabela 3b, a presença de HAM/TSP definido na linha de base foi independentemente associada com o desenvolvimento de DE grave, após ajuste para idade basal e carga proviral. O chances de progredir para DE grave foi 6,74 vezes maior em HAM/TSP definitivo pacientes quando comparados a portadores e provável HAM/TSP combinados. ($P = 0,008$).

Tabela 3. Análises multivariadas de regressão de riscos proporcionais de Cox avaliando o grau de envolvimento neurológico no início do acompanhamento como um preditor independente de progressão para DE grave.

a) Modelo 1. Envolvimento Neurológico como uma Variável Contínua (EDSS)

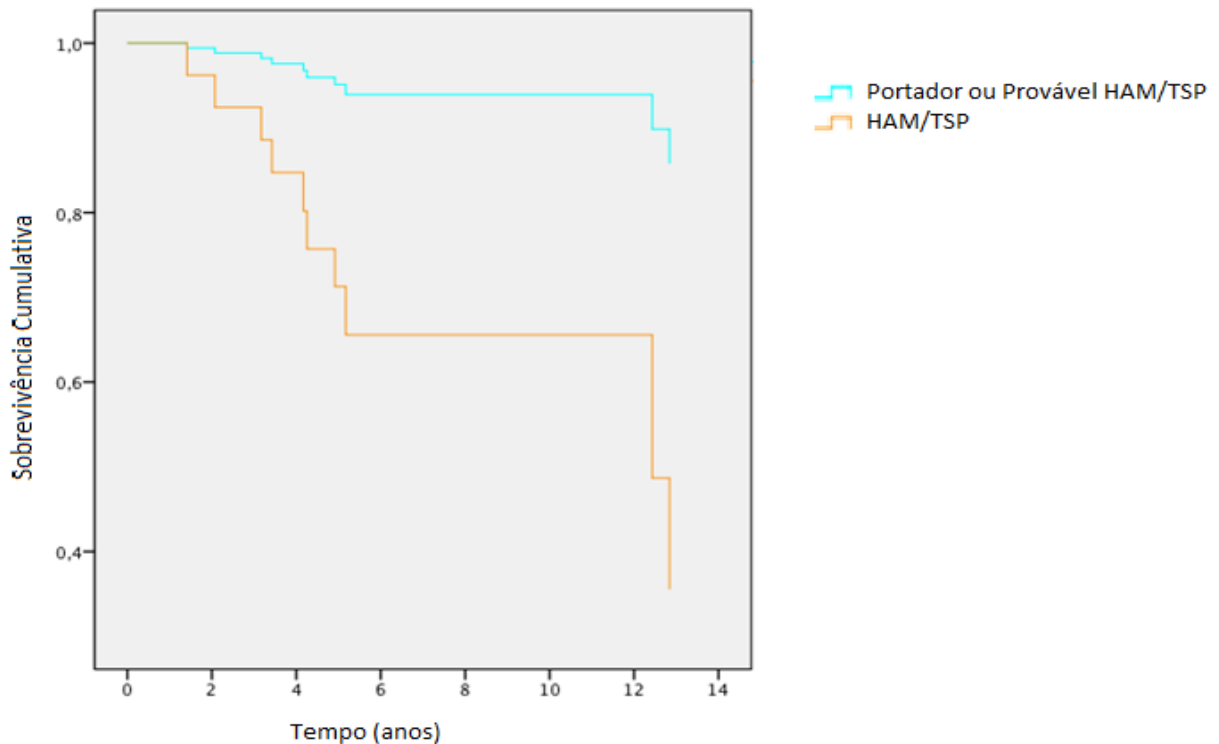
Variáveis no início do acompanhamento	Progressão para DE grave	P valor
	HR (95% CI)	
EDSS	1,35 (1,02 to 1,79)	0,038
Idade	1,00 (0,93 to 1,07)	0,963
Carga proviral	1,00 (1,00 to 1,00)	0,891

a) Modelo 2. Envolvimento neurológico como uma variável categórica (HAM/TSP definido versus provável HAM/TSP e portadores combinados)

Variáveis no início do acompanhamento	Progressão para DE	P valor
	HR (95% CI)	
HAM/TSP	6,74 (1,66 to 27,3)	0,008
Idade	0,99 (0,93 to 1,06)	0,826
Carga proviral	1,00 (1,00 to 1,00)	0,989

A representação gráfica deste segundo risco proporcional multivariado de cox modelo de regressão é mostrado na Figura 5.

Figura 5. Tempo até o desenvolvimento de DE grave entre pacientes infectados por HTLV-1 estratificados em portadores ou provável HAM e HAM definitivo, ajustados para idade basal e carga proviral.



Legenda: Dez pacientes (dois com HAM/TSP provável e oito com HAM/TSP) foram excluídos desta análise porque já apresentavam disfunção erétil na linha de base. O tempo para o desenvolvimento de disfunção ereção grave foi significativamente mais rápida em pacientes com HAM/TSP definidos quando em relação a todas as demais (portadoras + provável HAM/TSP), mesmo após ajuste para idade e carga viral basal.

Finalmente, procuramos ajustar o efeito do grau de envolvimento neurológico em linha de base na progressão para DE para a influência de variáveis relacionadas a síndrome metabólica (hipertensão, diabetes, circunferência abdominal, índice de massa corporal, glicemia e lipídios séricos), hormonais (FSH, LH, TT, prolactina) e fatores psicogênicos (ansiedade e depressão); infelizmente, só tínhamos esses dados para aproximadamente 50% dos nossos sujeitos. A análise de riscos proporcionais de Cox univariados, EDSS

basal (n = 80), circunferência abdominal (n = 46), ansiedade (n = 43) e os escores de depressão (n = 43) foram significativamente associados à progressão para DE grave. Essas quatro variáveis foram incluídas em um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox multivariado passo a passo, (n = 39, 51,2% dados ausentes). No fim, apenas o EDSS basal permaneceu independentemente associado à progressão para De grave (HR 1,852 [95% 1,187 a 2,890], P = 0,007).

Discussão:

A DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1 vem sendo estudada e cada vez mais aprofundada⁸. Inicialmente existiam apenas relatos de caso que descreviam e chamavam a atenção para esse problema⁴. Mas, posteriormente, vieram outros estudos que passaram a avaliar e analisar os casos mais profundamente^{4,8}. Foi descrito que indivíduos infectados pelo HTLV-1 tinham 9,3 vezes mais chance de desenvolver DE em relação a indivíduos não infectados⁴⁰. Adicionalmente, a piora da função erétil foi associada com o aumento do grau de sintomas neurológicos, mas indivíduos sem outros sintomas ou sinais de comprometimento neurológico podem também apresentar DE⁸. Para evidenciar que a DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1 tinha realmente associação com desenvolvimento da mielopatia e com o grau de sintomas neurológicos foram realizados estudos avaliando os outros fatores de risco para a DE^{26,27}. Nesses estudos, ficou evidenciado que a DE na infecção pelo HTLV-1 tinha associação com o grau de sintomas neurológicos e não havia muita associação com outros fatores de risco para DE, como a arteriosclerose, fatores hormonais e sintomas de ansiedade e depressão^{26,27}. Também esses estudos evidenciaram a existência de DE em indivíduos jovens sem outros sintomas clínicos associados ao HTLV-1 sugerindo que a DE pode ser um sintoma isolado ou um sintoma inicial do HTLV-1^{26,27}. Pouco se sabe sobre a evolução da DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1. A maioria dos estudos sobre DE nesta população são transversais ou séries de casos. Até onde sabemos, não há estudos longitudinais de longo prazo com foco em DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1^{4,8}. Por isso, no presente estudo, avaliamos a evolução da DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1 em uma coorte de 15 anos. Obedecendo os critérios de inclusão e exclusão 90 indivíduos foram selecionados para participar do estudo (Figura 1). Dos 31 indivíduos excluídos, 13 fizeram apenas a primeira avaliação e não puderam entrar no estudo. Essas perdas por falta de seguimento ocorreram

devido à dificuldade de retorno de alguns indivíduos ao ambulatório geralmente sem outros sintomas além da DE. Houve tentativas de contato sem sucesso com eles. Houve também desinteresse de alguns pacientes que, por não apresentarem problemas clínicos graves não valorizavam o acompanhamento clínico multiprofissional do ambulatório de HTLV-1. A idade variou bastante e, como a DE está muito associada com a idade avançada no estudo, ocorreu o predomínio de indivíduos com idade superior a 50 anos.

O estudo teve uma coorte prospectiva de 15 anos e conseguiu mostrar que a DE evoluiu nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Tabela 2, figura 2). O número de indivíduos com DE grave é maior nos indivíduos com HAM/TSP definitivo porém também encontramos portadores e prováveis HAM/TSP com DE grave. Esse dado reafirma o que já foi mostrado na literatura que a DE tem associação com o grau de sintomas neurológicos, mas que pode também acometer indivíduos portadores^{4,8,26,27}. Disfunção urinária, caracterizada principalmente por detrusor hiperativo é observada em grande porcentagem de indivíduos infectados pelo HTLV-1 e há uma forte associação entre disfunção vesical e DE nessa população⁸. O OABSS é amplamente utilizado para avaliar o grau de sintomas miccionais e aqui observamos uma correlação inversa entre a OABSS e o IIEF-5 (Figura 3) . Essa correlação inversa demonstrou que quanto mais sintomas miccionais o indivíduo apresenta maior o grau de DE. A associação do grau de sintomas neurológicos com o grau da DE pode está associada com a lesão medular causada pelo HTLV-1. Estudos utilizando ressonância magnética com tractografia para avaliar a medula em indivíduos com HTLV-1 evidenciaram que existe um grau de lesão medular proporcional ao grau de sintomas neurológicos evidenciando a importância da lesão neurológica na manifestação clínica do HTLV-1^{75,76}. Da mesma forma que a lesão neurológica causa outros sintomas clínicos, a DE nessa população pode está sendo causada pelo dano neurológico causado pelo vírus.

O estudo realizado avaliou o tempo de progressão para o desenvolvimento de DE grave e concluiu que a velocidade de progressão foi muito maior no grupo com HAM/TSP definitivo (Figura 4). Em nossa coorte, a DE progrediu lentamente nos indivíduos com menos sintomas neurológicos, mas esses indivíduos também desenvolveram DE grave durante o acompanhamento. A análise de sobrevivência de *Kaplan-Meyer* mostrou que a progressão da DE foi mais rápida em pacientes com HAM/TSP definida do que em portadores de HTLV-1 e provável HAM/TSP. No entanto, houve indivíduos com DE leve ou leve a moderada que não apresentavam disfunção urológica ou manifestações neurológicas no início do estudo, mas que evoluíram para DE moderada e grave. Um achado importante deste estudo foi que quase metade dos participantes que tiveram DE estavam no grupo de portadores e, portanto, não apresentavam nenhum dano neurológico detectável. O tempo de seguimento da coorte de 15 anos foi relevante pois os portadores desenvolvem DE grave mais tardiamente e com um tempo de seguimento menor não se conseguiria identificar o desenvolvimento da DE grave nesses indivíduos. Sabe-se que os fatores psicogênicos desempenham um papel importante na DE e como este estudo foi realizado em um ambulatório de HTLV-1, não podemos descartar que a presença no mesmo ambiente de pacientes em cadeira de rodas, usando muletas ou com outras manifestações neurológicas podem ter influenciado a alta frequência de DE entre portadores do HTLV-1. No entanto, mostramos anteriormente, em outro estudo, que o fator psicogênico não aumentou o risco de DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1²⁷. Dois pacientes que apresentaram progressão para DE moderada desenvolveram bexiga hiperativa tardiamente durante o acompanhamento. Além disso, os dois pacientes que desenvolveram HAM/TSP durante o acompanhamento desenvolveram DE grave antes do início da disfunção motora. Esses dados sugerem que o agravamento da DE pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de bexiga neurogênica e HAM/TSP definida.

Avaliando outros estudos de coorte retrospectivo que analisaram a DE de provável origem neurogênica em indivíduos com passado de trauma craniano, também foi evidenciado que houve piora da função erétil no período de 10 anos⁷⁷ e uma chance 2,5 vezes maior dos indivíduos com trauma de crânio desenvolverem DE comparado com indivíduos sem trauma de crânio. Estudos de coorte avaliando indivíduos pós prostatectomia radical evidenciaram a importância da preservação dos plexos nervosos cavernosos para preservar a ereção e da recuperação da ereção a longo prazo^{78,79,80}. O tempo de recuperação médio da ereção é de cerca de 1 ano após a cirurgia e a qualidade da ereção em mais de 60% dos casos não é recuperada^{78,80}. Estudos de coorte avaliando DE de provável origem neurogênica evidenciaram uma piora clínica progressiva da DE com o passar do tempo, como ocorreu no estudo que fizemos, e também demonstram a importância dos fatores neurogênicos no desenvolvimento da DE^{78,79,80}.

Avaliando a DE em doenças crônicas como a esclerose sistêmica a DE tem provável origem vascular devido a intensa fibrose dos vasos penianos e fibrose do corpo cavernoso⁸¹. Já na esclerose múltipla, como no HTLV-1, existe a suspeita de que a DE seja secundária a lesões neurológicas⁸². Cerca de 50 até 90% dos homens com esclerose múltipla apresentam algum grau de DE⁸³. A esclerose múltipla apresenta piora da função erétil associada com a piora do grau de sintomas neurológicos e com a idade avançada semelhante ao HTLV-1⁸². Na esclerose múltipla os indivíduos que têm EDSS >5,5 tem IIEF-5 menor que os indivíduos com EDSS <5,5⁸². Foi descrito na esclerose múltipla que indivíduos que usam cateteres urinários tem impacto importante na vida sexual⁸⁴. A DE na esclerose múltipla tem associação com sintomas clínicos e com sintomas depressivos⁸⁵. Na esclerose múltipla a DE está associada a outras patologias como doença pulmonar restritiva crônica e vasculopatia renal e pulmonar⁸¹. Fatores de risco para arteriosclerose como HAS, DM, doença arterial coronariana e tabagismo nos indivíduos

com esclerose múltipla não estão associados com a DE⁸¹. No HTLV-1 também foi demonstrado que a DE também não está muito associada a fatores de risco para arteriosclerose²⁶ e a fatores de risco psicogênicos com ansiedade e depressão²⁷. A DE nos homens com esclerose múltipla está associada a pior qualidade de vida⁶⁸. O comportamento da DE nos indivíduos com esclerose múltipla é muito semelhante ao da DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

O estudo demonstrou a evolução da DE nos indivíduos com HTLV-1. A evolução dos graus de sintomas neurológicos ao longo do tempo já foi descrito na literatura em uma coorte de 2004 até 2011 descrita por Tanajura et al⁸⁶. Essa evolução ocorre de maneira lenta, gradual e em alguns indivíduos, a piora dos sintomas clínicos, neurológicos estacionam por isso nem todos atingirão a condição de HAM/TSP^{86,46}. Nesse estudo a carga proviral quando está com valores acima de 50 mil cópias e sexo feminino representaram um fator de risco para o desenvolvimento de sintomas neurológicos⁴⁶. Como a piora dos sintomas neurológicos não é uniforme, alguns indivíduos vão se manter portadores, outros prováveis HAM/TSP e alguns vão evoluir para HAM/TSP definida^{86,46}. Já a evolução da DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1 ainda não havia sido descrita na literatura. A análise de sobrevivência *Kaplan-Meyer* (Figura 4 e 5) mostrou que ocorreu uma rápida deterioração da função erétil nos indivíduos com HAM/TSP definitivo quando comparado com os outros indivíduos com menos sintomas neurológicos reforçando os dados dos estudos anteriores que associam a DE com o grau de sintomas neurológicos. Esse achado também reforça a ideia de que a DE em pacientes com HAM/TSP definitivo e provável HAM/TSP pode ser secundária a lesão neurológica causada pelo HTLV-1. Além disso, a DE em indivíduos portadores pode ser uma manifestação clínica, uma degeneração neurológica precoce da doença.

Como no HTLV-1, a esclerose múltipla também apresenta graus de IIEF-5 maior nos indivíduos com menos sintomas clínicos, a DE está associada com o aumento dos sintomas⁸³.

A avaliação da DE nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 é muito importante. As causas da DE nesses indivíduos precisam ser estudadas para se conhecer sua fisiopatologia. Como existe a suspeita de que a DE tenha origem neurológica novos estudos fazendo uma avaliação neurológica mais aprofundada como a eletroneuromiografia e a ressonância nuclear magnética com tractografia da região medular precisam ser realizadas^{76,87}. A eletroneuromiografia nesses casos avalia a inervação periférica podendo identificar lesões específicas que podem ter sido causadas pelo vírus que levam a DE⁸⁷. Um estudo avaliando indivíduos infectados pelo HTLV-1 comparando 2 grupos de indivíduos portadores sendo um grupo com DE e outro grupo sem DE utilizando a eletroneuromiografia e a ressonância nuclear magnética com tractografia da região medular para avaliar a inervação medular e periférica pode evidenciar lesões neurológicas que estariam associadas a DE. A DE pode ser um sintoma isolado do HTLV-1 ou um sintoma precoce. A DE em locais de grande prevalência de HTLV-1 pode se tornar um marcador da doença que precisa ser investigado. A DE, sendo um sintoma precoce de HTLV-1, em áreas endêmicas, pode sugerir a suspeita clínica e que se façam os testes diagnósticos para pesquisa de HTLV-1 precocemente. Tratamentos medicamentosos para a DE como sildenafil e tadalafila nessa população também precisam ser testados para avaliar a sua eficácia e resposta. Como a suspeita de que a DE nessa população seja secundária a lesão neurológica o uso de medicação oral a base de sildenafil ou tadalafila nessa população para tratar DE pode apresentar boa resposta clínica com a melhora da função erétil. O HTLV-1 é uma das doenças negligenciadas e muitos sintomas como a DE são pouco estudados. Outros sintomas comuns em indivíduos infectados pelo HTLV-

1 como a obstipação e a disfunção sexual em mulheres deviam ser mais estudados pois eles também devem ser secundária a lesão neurológica causada pelo vírus. O estudo desses sintomas além de levar a melhor compreensão da doença podem melhorar e trazer avanços no tratamento levando a melhor qualidade de vida dos doentes.

Uma limitação importante dos estudos de coorte destinados a determinar a evolução das manifestações clínicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 é a lenta progressão das manifestações neurológicas. Portanto, mesmo nosso acompanhamento de quase 10 anos pode não ter sido suficiente para observar a progressão significativa da doença. Nosso estudo também foi limitado por seu tamanho de amostra modesto e por ter sido incompleto em relação à influência de fatores de risco tradicionais para DE, como hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, fatores hormonais e psicogênicos e síndrome metabólica. No entanto, documentamos anteriormente que a doença neurológica é um fator de risco mais importante para a DE do que as anormalidades metabólicas, hormonais ou psicogênicas. No entanto, este é o primeiro estudo de coorte prospectivo para avaliar a DE em casos de infecção por HTLV-1 e, além de descrever a evolução da DE naqueles com essa infecção viral, observamos em alguns pacientes que a piora da DE precedeu o aparecimento de HAM/TSP provável e definitiva.

Conclusão:

A DE é uma manifestação clínica lenta e progressiva da infecção pelo HTLV-1 e a progressão para DE grave é mais rápida naqueles com HAM/TSP definida. Foi documentada uma correlação direta entre a piora dos sintomas miccionais e piora da DE, e a piora da DE pode preceder o desenvolvimento de disfunção miccional e a incapacidade motora em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Abstract

Background: Virtually all patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) have some degree of erectile dysfunction (ED) but ED is also found in a large percentage of HTLV-1 carriers.

Aim: To evaluate the evolution of ED in HTLV-1 infected individuals followed for up to 15 years.

Methods: Prospective cohort study of HTLV-1 infected men with ED, aged 18 to 70 years, followed from January 2004 to December 2019. We used the International Abbreviated Index of Erectile Function 5 (IIEF-5), the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Osame Motor Disability Scale, and the Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) to define and stratify ED, neurologic and bladder dysfunction, respectively.

Outcomes: Time to development of severe ED.

Results: We studied 90 men with ED, mean age 52.8 ± 9.78 years. At baseline, 42 were carriers, 16 had probable HAM/TSP and 32 had definite HAM/TSP. IIEF-5 was highest among carriers and lowest in patients with definite HAM/TSP whereas OABSS was lowest in carriers and highest in definite HAM/TSP patients. Median follow-up was 8.50 [3.00 – 12.00] years. IIEF-5 fell significantly from baseline to last follow-up among carriers, probable HAM/TSP and definite HAM/TSP patients. There was an inverse correlation between the IIEF-5 and the OABSS at last follow-up ($r = -0.62$, $P < 0.001$). In survival analysis, the time to development of severe ED was significantly shorter in patients with definite HAM/TSP when compared to carriers ($P = 0.001$) and probable HAM/TSP ($P = 0.014$). The presence of definite HAM/TSP at baseline was independently associated with the development of severe ED, after adjustment for baseline age and

proviral load (HR 6.74; P = 0.008). Clinical implication: Formal assessment of erectile function should be part of the routine clinical assessment of HTLV-1-infected individuals; worsening erectile function should alert clinicians to the possibility of neurologic deterioration. Strengths and limitations: This is the first prospective cohort study to describe the course of ED in HTLV-1-infected individuals. The small sample size and absence of seronegative controls are limitations.

Conclusion: ED is a slowly progressive clinical manifestation of HTLV-1 infection and the degree of neurologic compromise at baseline is the main predictor of time to progression to severe ED.

Key words: Erectile Dysfunction; Human T-Lymphotropic Virus 1; neurological disease; cohort

Referências Bibliográficas.

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci.* 1980;77(12):7415-7419. doi:10.1073/pnas.77.12.7415
2. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I ASSOCIATED MYELOPATHY, A NEW CLINICAL ENTITY. *Lancet.* 1986;327(8488):1031-1032. doi:10.1016/S0140-6736(86)91298-5
3. Castro NM, Rodrigues W, Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urinary Symptoms Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Infection: Evidence of Urinary Manifestations in Large Group of HTLV-I Carriers. *Urology.* 2007;69(5):813-818. doi:10.1016/j.urology.2007.01.052
4. Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: A silent problem. *Int J Impot Res.* 2005;17:364–369. doi:10.1038/sj.ijir.3901335
5. Oliveira JT, Carneiro-Proietti ABF, Lima-Martins MVC, Martins ML, Proietti FA. Erectile insufficiency as first symptom of HTLV I/II associated myelopathy: Case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(1):123-125. doi:10.1590/S0004-282X1998000100021
6. Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, et al. The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: A cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2007;12(7). doi:10.1186/1471-2334-7-15
7. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005;24:6058–6068. doi:10.1038/sj.onc.1208968
8. Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, et al. Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1-Infected Patients and Its Association With Overactive Bladder. *Urology.* 2010;75(5):1100-1103. doi:10.1016/j.urology.2009.11.041
9. Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993;270(1):83-90. doi:10.1001/jama.1993.03510010089036
10. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1(1):35-39. doi:10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x
11. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151(1):54-61. doi:10.1016/S0022-5347(17)34871-1
12. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000;163(2):460-463. doi:10.1016/S0022-5347(05)67900-1
13. Hackett G, Kirby M, Edwards D, et al. British Society for Sexual Medicine

- Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med.* 2017;14(12):1504-1523. doi:10.1016/j.jsxm.2017.10.067
14. Golijanin D, Singer E, Davis R, Bhatt S, Seftel A, Dogra V. Doppler evaluation of erectile dysfunction - Part 1. *Int J Impot Res.* 2007;19(1):37-42. doi:10.1038/sj.ijir.3901477
 15. Zhang K, He L, Yu W, et al. Association of depression/anxiety with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in Chinese men aged from 22 to 50 years. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2013;45(4):609-612. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23939173>
 16. Golijanin D, Singer E, Davis R, Bhatt S, Seftel A, Dogra V. Doppler evaluation of erectile dysfunction - Part 2. *Int J Impot Res.* 2007;19(1):43-48. doi:10.1038/sj.ijir.3901478
 17. Katsiki N, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Erectile dysfunction and coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(4):416-421. doi:10.1097/HCO.000000000000174
 18. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;96(12):3-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.041
 19. Sood R, Sharma D, Goel H, Khattar N, Kulshreshtha B, Singh KK. The correlation between erectile dysfunction and metabolic syndrome in an Indian population: A cross-sectional observational study. *Arab J Urol.* 2019;17(3):221-227. doi:10.1080/2090598X.2019.1600990
 20. Altinbas NK, Hamidi N. Penile doppler ultrasonography and elastography evaluation in patients with erectile dysfunction. *Polish J Radiol.* 2018;23:491-499. doi:10.5114/pjr.2018.80301
 21. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(3):233-248. doi:10.1007/s11154-015-9322-3
 22. Corona G, Wu FC, Rastrelli G, et al. Low Prolactin Is Associated with Sexual Dysfunction and Psychological or Metabolic Disturbances in Middle-Aged and Elderly Men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med.* 2014;11(1):240-253. doi:10.1111/jsm.12327
 23. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Rees J, Muneer A. UK policy statements on testosterone deficiency. *Int J Clin Pract.* 2017;71(3-4):1-10. doi:10.1111/ijcp.12901
 24. Efesoy O, Çayan S, Akbay E. The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Penile Hemodynamics in Hypogonadal Men With Erectile Dysfunction, Having Venous Occlusive Dysfunction. *Am J Mens Health.* 2018;12(3):634-638. doi:10.1177/1557988318754931
 25. Fenstermaker M, Dupree JM, Hadj-Moussa M, Ohl DA. Management of Erectile Dysfunction and Infertility in the Male Spinal Cord Injury Patient. *Curr Urol Rep.* Published online 2018. doi:10.1007/s11934-018-0806-z

26. de Oliveira CJV, Neto JAC, Andrade RCP, Rocha PN, de Carvalho Filho EM. Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men With HTLV-1. *J Sex Med.* 2017;14(10):1195-1200. doi:10.1016/j.jsxm.2017.08.001
27. de Oliveira CJV, Carneiro Neto JA, Andrade RCP, et al. Hormonal and Psychogenic Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men with HTLV-1. *J Sex Med.* 2019;16(11):1763-1768. doi:10.1016/j.jsxm.2019.07.028
28. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3(NOV):1-23. doi:10.3389/fmicb.2012.00388
29. Galvao-Castro B, Loures L, Rodrigues LGM, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: A nationwide Brazilian study. *Transfusion.* 1997;37(2):242-243. doi:10.1046/j.1537-2995.1997.37297203532.x
30. Cortes E, Detels R, Aboulafia D, et al. HIV-1, HIV-2, and HTLV-I Infection in High-Risk Groups in Brazil. *N Engl J Med.* 1989;320(15):953-958. doi:10.1056/NEJM198904133201501
31. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet.* Published online 1999:1951-1958. doi:10.1016/S0140-6736(98)09460-4
32. Kendall EA, González E, Espinoza I, et al. Early Neurologic Abnormalities Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection in a Cohort of Peruvian Children. *J Pediatr.* 2009;155(5):700–706. doi:10.1016/j.jpeds.2009.05.027
33. Gaspar-Sobrinho FP, Souza-Machado A, Santos SB, et al. Clinical and immunological features of patients with atopy and concomitant HTLV-1 infection. *Brazilian J Med Biol Res.* 2010;43(12):1167-1172. doi:10.1590/S0100-879X2010007500138
34. Manel N, Battini JL, Taylor N, Sitbon M. HTLV-1 tropism and envelope receptor. *Oncogene.* Published online 2005:6016-6025. doi:10.1038/sj.onc.1208972
35. Koppensteiner H, Brack-Werner R, Schindler M. Macrophages and their relevance in Human Immunodeficiency Virus Type I infection. *Retrovirology.* Published online 2012:1-11. doi:10.1186/1742-4690-9-82
36. Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, Knight SC. Dendritic Cells from Patients with Tropical Spastic Paraparesis Are Infected with HTLV-1 and Stimulate Autologous Lymphocyte Proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992;8(9):1699-1706. doi:10.1089/aid.1992.8.1699
37. Muniz AL, Rodrigues W, Santos SB, et al. Association of cytokines, neurological disability, and disease duration in HAM/TSP patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(2a):217-221. doi:10.1590/S0004-282X2006000200009
38. Braga Santos S, Fonseca Porto A, Muniz AL, et al. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis.* 2004;4:1-8. doi:10.1186/1471-2334-4-7
39. Itoyama Y, Minato S, Kira J, et al. Spontaneous proliferation of peripheral blood

- lymphocytes increased in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology*. 1988;38(8):1302-1307. doi:10.1212/wnl.38.8.1302
40. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, et al. Clinical Manifestations Associated with HTLV Type I Infection: A Cross-Sectional Study. *Aids*. 2008;23(3):365-371. doi:10.1089/aid.2006.0140.Clinical
 41. Blattner W, LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*. 1990;336(8727):1345-1347. doi:10.1016/0140-6736(90)92896-P
 42. Souza A, Tanajura D, Toledo-Cornell C, Santos S, Carvalho EM de. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(5):545-552. doi:10.1590/s0037-86822012000500002
 43. Araújo A de Q, Alfonso CR, Schor D, Leite AC, de Andrada-Serpa MJ. Clinical and demographic features of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Neurol Scand*. 1993;88(1):59-62. doi:10.1111/j.1600-0404.1993.tb04188.x
 44. Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). *J Neurovirol*. Published online 2002:359-364. doi:10.1080/13550280260422668
 45. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology*. Published online 2005:1-13. doi:10.1186/1742-4690-2-27
 46. Tanajura D, Castro N, Oliveira P, et al. Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):49-56. doi:10.1093/cid/civ229
 47. Duarte Moreira E, Najjar Abdo CH, Dos Santos DB, Wroclawski E, Saraiva Fittipaldi JA. Epidemiologia da disfunção erétil no Brasil: Resultados da pesquisa nacional do “Projeto Avaliar.” *Rev Bras Med*. Published online 2004.
 48. Maseroli E, Corona G, Rastrelli G, et al. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: A comparative study. *J Sex Med*. 2015;12(4):956-965. doi:10.1111/jsm.12832
 49. Corona G, Rastrelli G, Filippi S, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Erectile dysfunction and central obesity: An Italian perspective. *Asian J Androl*. Published online 2014:581-591. doi:10.4103/1008-682X.126386
 50. Virag R, Shoukry K, Floresco J, Nollet F, Greco E. Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. *J Urol*. 1991;145(2):287-292. doi:10.1016/s0022-5347(17)38316-7
 51. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(24):2978-2984. doi:10.1001/jama.291.24.2978

52. Arrabal-Polo MÁ, Arias-Santiago S, López-Carmona Pintado F, et al. Metabolic Syndrome, Hormone Levels, and Inflammation in Patients with Erectile Dysfunction. *Sci World J.* 2012;2012:1-6. doi:10.1100/2012/272769
53. Corona G, Bianchini S, Sforza A, Vignozzi L, Maggi M. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. *Hormones.* 2015;14(4):569-578. doi:10.14310/horm.2002.1635
54. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res.* Published online 2005:391-398. doi:10.1038/sj.ijir.3901333
55. Dohle G, Arver S, Bettocchi C, Jones T., Kliesch S, Punab M. Guidelines on Male Hypogonadism. *Eur Assoc Urol.* Published online 2015:1-24. doi:10.1007/978-1-60761-193-6
56. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010;64(6):682-696. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02355.x
57. Yin J, Guo Y, Chen P, et al. Testosterone regulates the expression and functional activity of sphingosine-1-phosphate receptors in the rat corpus cavernosum. *J Cell Mol Med.* 2017;22(3):1507-1516. doi:10.1111/jcmm.13416
58. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-135. doi:10.1056/NEJMoa0911101
59. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, Mckinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: Cross-sectional results from the Massachusetts male aging study. *Psychosom Med.* 1998;60(4):458-465. doi:10.1097/00006842-199807000-00011
60. Perelman MA. Erectile Dysfunction and Depression: Screening and Treatment. *Urol Clin North Am.* Published online 2011:125-139. doi:10.1016/j.ucl.2011.03.004
61. Kalra G, Kamath R, Subramanyam A, et al. Psychosocial profile of male patients presenting with sexual dysfunction ... Psychosocial profile of male patients presenting with sexual dysfunction ... 2018;57(1):51-58.
62. Giuliano F, Rampin O. Neural control of erection. *Physiol Behav.* 2004;83(2):189-201. doi:10.1016/j.physbeh.2004.08.014
63. Silva LCS, Maciel PE, Ribas JGR, Souza-Pereira SR, Antunes CM, Lambertucci JR. Treatment of Schistosomal Myeloradiculopathy with Praziquantel and Corticosteroids and Evaluation by Magnetic Resonance Imaging: A Longitudinal Study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(11):1618-1624. doi:10.1086/425611
64. Del Popolo G, Cito G, Gemma L, Natali A. Neurogenic Sexual Dysfunction Treatment: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* Published online 2019:868-876. doi:10.1016/j.euf.2019.12.002
65. Hu L, Qi S, Zhang K, Fu Q. Essential role of brain-derived neurotrophic factor

- (bdnf) in diabetic erectile dysfunction. *Andrologia*. Published online 2018. doi:10.1111/and.12924
66. Emanu JC, Avildsen IK, Nelson CJ. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: Prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Curr Opin Support Palliat Care*. Published online 2016:102–107. doi:10.1097/SPC.0000000000000195
 67. Capogrosso P, Salonia A, Briganti A, Montorsi F. Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health*. 2016;34(2):73-88. doi:10.5534/wjmh.2016.34.2.73
 68. Balsamo R, Arcaniolo D, Stizzo M, et al. Increased risk of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: An Italian cross-sectional study. *Cent Eur J Urol*. 2017;70(3):289-295. doi:10.5173/ceju.2017.1380
 69. Tannus M, Costa DT, Castro NM, et al. Immunologic response and proviral load in human T-lymphotropic virus type 1 infected individuals with erectile dysfunction. *Urology*. 2013;81(6):1261-1264. doi:10.1016/j.urology.2013.02.014
 70. Castro-Costa CM De, Araújo AQC, Barreto MM, et al. Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I-Associated Myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(10):931-935. doi:10.1089/aid.2006.22.931
 71. Osame M. HAM/TSP: Global review and WHO-diagnostic guidelines. In: *Advances in Neurology: Proceedings of the XIVth World Congress of Neurology*. ICS883. ; 1990.
 72. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2000;11(6):319-326. doi:10.1038/sj.ijir.3900472
 73. Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome-overactive bladder symptom score. *Urology*. 2006;68(2):318-323. doi:10.1016/j.urology.2006.02.042
 74. Lachenbruch PA, Lwanga SK, Lemeshow S. Sample Size Determination in Health Studies: A Practical Manual. *J Am Stat Assoc*. Published online 1991. doi:10.2307/2290547
 75. Taniguchi A, Mochizuki H, Yamashita A, Shiomi K, Asada Y, Nakazato M. Spinal cord anteroposterior atrophy in HAM/TSP: Magnetic resonance imaging and neuropathological analyses. *J Neurol Sci*. 2017;381:135-140. doi:10.1016/j.jns.2017.08.3243
 76. Sheila N. F. Liberato de Matos, Giovanna Ladeia-Rocha, Jose Abraao Carneiro Neto, Cassius J. V. de Oliveira, Cesar Araujo Neto , Lucia Passos1 JO-F, Carvalho EM. Diffusion tensor imaging metrics in diagnosis of HTLV-1- associated myelopathy. *Neurology*. 2022;9:488–496. doi:doi: 10.1002/acn3.51521
 77. Yang YJ, Chien WC, Chung CH, et al. Risk of Erectile Dysfunction After Traumatic Brain Injury: A Nationwide Population-Based Cohort study in Taiwan.

Am J Mens Health. 2018;12(4):913-925. doi:10.1177/1557988317750970

78. Pak S, Kim M, Ahn H. Changes in health-related quality of life after radical prostatectomy for prostate cancer: A longitudinal cohort study in Korea. *Investig Clin Urol*. 2018;59(5):313-320. doi:10.4111/icu.2018.59.5.313
79. Fernández-Sola C, Martínez-Bordajandi Á, Puga-Mendoza AP, et al. Social Support in Patients With Sexual Dysfunction After Non-Nerve-Sparing Radical Prostatectomy: A Qualitative Study. *Am J Mens Health*. 2020;14(2):1-12. doi:10.1177/1557988320906977
80. Capogrosso P, Pozzi E Pietro, Celentano V, Sanchez-Salas R, Salonia A. Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. *J Sex Med*. Published online 2020:7-16. doi:10.1016/j.jsxm.2019.09.013
81. Foocharoen C, Tyndall A, Hachulla E, et al. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: A study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(37):1-10. doi:10.1186/ar3748
82. Odabaş FÖ, Gümüş H, Akkurt HE, Uca AU, Yilmaz H. The assessment of sexual dysfunction in male patients with multiple sclerosis. *Noropsikiyatri Ars*. 2018;55(4):349-353. doi:10.5152/npa.2017.19335
83. Drulovic J, Kisic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. Published online 2020:791-797. doi:10.1007/s13760-020-01323-4
84. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. Published online 2009:341-350. doi:10.1586/14737175.9.3.341
85. Domingo S, Kinzy T, Thompson N, Gales S, Stone L, Sullivan A. Factors associated with sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis; Implications for assessment and treatment. *Int J MS Care*. 2018;20(4):191-197. doi:10.7224/1537-2073.2017-059
86. Tanajura D. Aspectos neurológicos da infecção pelo HTLV-1 na Bahia: Resultados de uma coorte de 8 anos. *Arq Neuropsiquiatr*. Published online 2015. doi:10.1590/0004-282X20140187
87. Consuelo Valles-Antuña JF-G, Fernandez-Gonzalez and F. Peripheral neuropathy: an underdiagnosed cause of erectile dysfunction. *BJU Int*. 2011;18:1855–1859. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10126.x

Anexos:

Anexo -1: IIEF-5: Índice Internacional de Função erétil:

1 – Com que frequência você consegue uma ereção durante a atividade sexual?

- 0 = Não tentei ter relação sexual
- 1 = Quase nunca / Nunca
- 2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 = Quase sempre / Sempre

2 – Quando você tem ereções após estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para penetração?

- 0 = Não tentei ter relação sexual
- 1 = Quase nunca / Nunca
- 2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 = Quase sempre / Sempre

3 – Quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira?

- 0 = Não tentei ter relação sexual
- 1 = Quase nunca / Nunca
- 2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 = Quase sempre / Sempre

4 – Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?

- 0 = Não tentei ter relação sexual
- 1 = Quase nunca / Nunca
- 2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- 3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)
- 4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- 5 = Quase sempre / Sempre

5 – Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?

0 = Não tentei ter relação sexual

1 = Quase nunca / Nunca

2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)

3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)

4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)

5 = Quase sempre / Sempre

Anexo -2: OSAME: Escala de Incapacidade Motora de Osame

ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS)

(IZUMO *et al.*, 1996)

0. anda e corre normalmente.
1. Marcha normal mas corre lentamente.
2. Marcha anormal.
3. Marcha anormal e não consegue correr.
4. Necessita de apoio em escadas.
5. Necessita de apoio em uma das mãos para andar.
6. Necessita de apoio bilateral para andar.
7. Necessita de apoio bilateral para andar mas é limitado a 10 metros.
8. Necessita de apoio bilateral para andar mas é limitado a 5 metros.
9. não consegue andar mas pode engatinhar com a ajuda das mãos e joelhos.
10. rasteja com as mãos.
11. não consegue rastejar mas pode se virar na cama.
12. não se vira mas pode movimentar os dedos dos pés acamado e imóvel.
13. completamente restrito ao leito

Anexo -3: ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS

ESCORE EDSS

Escore	Características	Escore Total
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+ , ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são com binações com mais que 1 SF grau 4+)	

Escore	Características	Escore Total
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são com binações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10	Morte por esclerose múltipla	
TOTAL		

Anexo: 4 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Projeto: Resposta Imunológica, Fatores Virais e Infecções por Helmintos na Expressão da Doença Associada ao HTLV-1

Nome do Participante:

Investigador Principal: Edgar M. Carvalho, médico, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador-Bahia-Brazil.

Convite e Objetivo: Você é convidado a participar de um estudo que tem como objetivo determinar doenças ou manifestações clínicas associadas à infecção causada pelo vírus HTLV-1 e avaliar as razões pelas quais alguns pacientes apresentam doença neurológica associada à infecção pelo HTLV-1. Participam do estudo 500 indivíduos infectados pelo HTLV-1, 40 pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 e 40 pessoas que não estão infectadas por este vírus. Além das informações aqui prestadas você pode perguntar tudo sobre o estudo ao seu médico. Caso decida participar do estudo você será solicitado a assinar este formulário de consentimento.

Participação Voluntária: A sua participação é voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento, ou seja, agora ou durante a resposta ao questionário e ao exame físico. Você tem liberdade de se recusar a responder qualquer pergunta do questionário que considere invasora de privacidade, causadora de constrangimento e/ou desconforto moral. Caso você decida não participar do estudo, você não terá nenhuma perda por isso. Participando ou não, você receberá o acompanhamento médico oferecido aos pacientes do ambulatório de HTLV.

Finalidade: O estudo visa determinar se algumas doenças ou manifestações clínicas estão associadas à infecção pelo vírus HTLV-1, assim como a relação entre a resposta imune, fatores virais e infecção por helmintos com o desenvolvimento da doença neurológica. Iremos também comparar a frequência de manifestações clínicas e resposta imune em pacientes com e sem infecção por helmintos. Além disso, iremos determinar a carga pró-viral do HTLV-1 e armazenar o material para determinar se diferenças virais podem explicar porque alguns pacientes desenvolvem doença e outros não.

Procedimentos: Caso você concorde em participar do estudo você responderá a um questionário perguntando sobre queixas clínicas e será examinado por uma equipe de médicos e um dentista. Você será solicitado a fornecer 30ml de sangue (aproximadamente o equivalente a duas colheres de sopa) e a realizar anualmente exame parasitológico de fezes. Em caso de você desenvolver problemas neurológicos, será feita uma punção na sua coluna para obtenção de líquido e determinar se você tem anticorpos contra o HTLV-1 no sistema nervoso central. Caso você não deseje responder alguma pergunta do questionário você poderá não fazê-lo sem que haja qualquer prejuízo. A coleta de sangue será solicitada novamente se você apresentar novas manifestações neurológicas e no final do estudo.

Duração do estudo: Após a assinatura do termo de consentimento sua participação no estudo será de 8 anos sendo que a cada ano você deverá comparecer ao ambulatório de HTLV-1 para avaliação clínica e neurológica. Coleta de sangue para estudos imunológicos será feita duas vezes no início e fim do estudo.

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante o estudo só será do conhecimento da equipe e do órgão internacional que protege indivíduos em pesquisa (Escritório de Proteção de Pesquisa em Humanos dos Estados Unidos). Você e qualquer participante deste estudo não serão identificados por nome nas publicações dos resultados

do estudo. A confidencialidade estará de acordo com a Constituição Brasileira e a Resolução 196/96.

Análise de Riscos e Benefícios: Pequena dor no local da coleta de sangue poderá ocorrer. Em alguns casos, a coleta de sangue pode ser acompanhada por pequenos sangramento ou formação de hematoma. Os riscos da punção da coluna para coleta de líquido são sangramentos e infecção, ambos raros. Mais de 50% dos pacientes apresentam dor de cabeça, que quando necessária é tratada com hidratação e repouso.

A resposta ao questionário e a realização de exames clínicos e de exame físico poderão identificar alguma anormalidade na sua saúde que não estava sendo observada por você. Caso seja identificado algum problema clínico ou neurológico as providências devidas serão tomadas para que se faça o diagnóstico e tratamento do problema.

Retorno de Benefícios para o Sujeito e para a Sociedade: Como muitas queixas clínicas são comuns e não necessariamente relacionadas à infecção pelo vírus HTLV- 1, é importante determinar que alterações clínicas e neurológicas estão relacionadas com a infecção pelo HTLV-1. Isto permitirá um melhor esclarecimento à população sobre mielopatia associada ao HTLV-1. Os estudos imunológicos contribuirão para identificar marcadores laboratoriais associados ao desenvolvimento da doença neurológica.

Custos: Você não terá custos com a sua participação no estudo. Adicionalmente as suas despesas com transporte e alimentação para participar no estudo serão pagas pelo projeto.

Esclarecimentos: Caso você precise de esclarecimentos posteriores pode contar com os seguintes investigadores pelo telefone 3237-7353: Dr. Edgar M. Carvalho e Dr. André Luiz Muniz.

Consentimento: Se você leu o consentimento informado ou este lhe foi explicado e você aceita participar do estudo, favor assinar o nome abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário para guardar.

Sim, aceito participar do estudo.

Não, não aceito participar do estudo.

Assinatura do participante

Data Hora

Assinatura do pesquisador

Data Hora

Assinatura da testemunha

Data Hora

COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Discuti as questões acima apresentadas com os participantes do estudo. É minha opinião que o indivíduo entende os riscos, benefícios e direitos relacionados a este projeto.

Assinatura do pesquisador

Data Hora



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER N° 159/2005

Registro CONEP: 11071 (Este n° deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 149 **Processo n° 25000.158231/2004-74**

Projeto de Pesquisa: "Resposta imunológica e expressão da doença na infecção pelo HTLV-1."

Pesquisador Responsável: Dr. Edgar Marcelino de Carvalho Filho

Instituição: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos/Universidade Federal da Bahia – HUPES/UFBA. CEP Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz- CPqGM/ FIOCRUZ - Salvador/Bahia

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira

Ao se proceder à análise do projeto de pesquisa em questão, em resposta ao Parecer n° 2472/04, cabem as seguintes considerações:

a) as informações enviadas relativas atendem, de forma geral, aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96 sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.


b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

c) Entretanto, nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de n°s 01 e 02 relativos à coleta de sangue e suas implicações no item que trata sobre Riscos e Benefícios, não foi atendida a pendência do parecer anterior, tendo sido acrescido apenas a medida de secreção da saliva.

d) No item referente à Confidencialidade, deve ser adequada nos termos da legislação brasileira, ou seja: Constituição Federal Brasileira de 1988 (arts. 5° e 21); Código Civil (arts. 20 e 21); Código Penal (arts. 153 e 154); Código de Processo Civil (arts. 347, 363 e 406); Código de Defesa do Consumidor (arts. 43 e 44); Medida Provisória n° 2.200-2; Resoluções da ANS (Lei n° 9.961 de 28/01/2000) em particular a de n° 21; Código de Ética Médica CFM (arts. 11, 70, 102, 103, 105, 106 e 108); Resoluções do CFM n°s 1.605/2000, 1.638/2002, 1.642/2002; Padrões de creditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular Gl. 2 e Gl 7.1.2. Considera-se, ainda, essencial, para a preservação e proteção do sujeito da pesquisa, a anuência do médico responsável pelo paciente e da autoridade responsável pelos prontuários. Desta forma não basta a citação dos que teriam acesso, mas deve estar explícito o cumprimento da legislação brasileira.

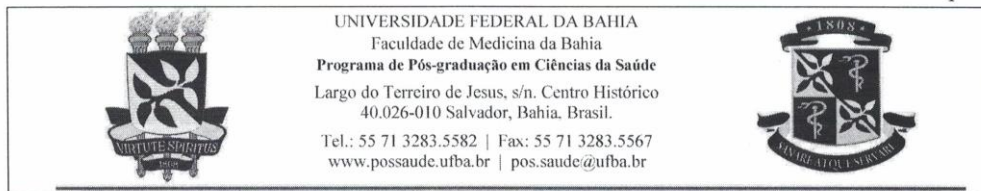
Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com a recomendação acima citada, devendo esta ser acompanhada pelo CEP, para posterior início da pesquisa.

Situação: Projeto aprovado com recomendação
Brasília, 28 de janeiro de 2005.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

Anexo5 : Escore de sintomas da bexiga hiperativa (OABSS)

Questão	Resposta	Escore
Q1. Quantas vezes você geralmente urina do momento em que acorda até a hora de dormir?	≤7	0
	8-14	1
	≥15	2
Q2. Quantas vezes geralmente você acorda à noite para urinar do momento em que vai dormir até o amanhecer?	0	0
	1	1
	2	2
	≥3	3
Q3. Quantas vezes você sente um súbito desejo para urinar, que é difícil de segurar?	Nenhuma	0
	<01/semana	1
	≥01/semana	2
	Cerca de 01/dia	3
	2-4 vezes/dia	4
	≥5/dia	5
Q4. Quantas vezes você perde urina por não conseguir conter o súbito desejo em urinar?	Nenhuma	0
	<01/semana	1
	≥01/semana	2
	Cerca de 01/dia	3
	2-4 vezes/dia	4
	≥5/dia	5



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DE TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE.

1 Ao segundo dia do mês de agosto de 2023, no horário das 14:00 horas, nas dependências do Programa de
 2 Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da
 3 Bahia, deu-se início à sessão pública para arguição e defesa da tese intitulada "EVOLUÇÃO DA
 4 DISFUNÇÃO ERÉTIL EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1" apresentada pelo pós-
 5 graduando **Cassius José Vitor Oliveira**. A Comissão Examinadora aprovada pelo Colegiado do
 6 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, conforme o que estabelecem o Regulamento Geral
 7 dos Cursos de Pós-Graduação da Universidade Federal da Bahia e o Regimento do Programa de Pós-
 8 graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, foi composta por: Prof. Dr. Edgar
 9 Marcelino de Carvalho, Doutor em Medicina e Saúde/UFBA, Professor Titular
 10 aposentado/UFBA(Orientador/Presidente); Prof. Dr. Lucas Teixeira e Aguiar Batista, Doutor em
 11 Ciências Médicas/ UNIFESP, Professor Associado I/UFBA; Prof. Dr. André Costa Matos,
 12 Doutor em Urologia/ USP, Urologista/ UFBA-HSR; Prof. Dr. André Luiz Muniz Alves dos
 13 Santos, Doutor em Medicina e Saúde/ UFBA, Médico Coordenador do Serviço de Neurologia/
 14 AMO e Prof. Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti, Doutor em Medicina/ UNIFESP, Professor
 15 Adjunto Magistério Superior/ UFPE e Prof. Dr. Davi Tanajura Costa, Doutor em Ciências da
 16 Saúde/UFBA, Professor UFBAUESB(Suplente). Após a apresentação da tese, a Comissão
 17 Examinadora realizou a arguição que foi respondida Satisfatoriamente (satisfatoriamente ou
 18 insatisfatoriamente) pelo doutorando. A tese apresentada foi considerada Aprovada
 19 (aprovada ou reprovada). E, para constar do processo de conclusão de curso e de colação de grau¹, a
 20 Comissão Examinadora lavrou a presente Ata que é assinada por todos os seus membros. A Comissão
 21 Examinadora aprova a tese:
 22 Com recomendações que devem ser incorporadas à versão final da tese.
 23 Sem recomendações de modificações da versão final.
 24 Será dado prazo máximo de 60 (sessenta) dias para entrega da versão final de modo a ser concluído o
 25 processo de outorga do título de doutor.
 26 Assinaturas dos Membros da Banca Examinadora:

27
 28 Edgar Marcelino de Carvalho Edgar Marcelino de Carvalho (Presidente/orientador)
 29 Lucas Teixeira e Aguiar Batista Lucas Teixeira e Aguiar Batista
 30 André Costa Matos André Costa Matos
 31 André Luiz Muniz Alves dos Santos André Luiz Muniz Alves dos Santos
 32 Geraldo de Aguiar Cavalcanti Geraldo de Aguiar Cavalcanti
 33 Davi Tanajura Costa (Suplente) Davi Tanajura Costa (Suplente)

34
 35 Ata Aprovada na Sessão do dia 02/08/2023
 36

37 ¹ A emissão do diploma e do histórico escolar está condicionada à entrega, na Secretaria Acadêmica do Programa de
 38 Pós-graduação em Ciências da Saúde, via e-mail, do PDF da versão final da tese, com aprovação do orientador, dos
 39 metadados, e do cadastro da tese pelo discente no Repositório Institucional da UFBA, no prazo máximo de 60 dias.