



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



**RESPOSTA IMUNOLÓGICA E FATORES VIRAIS EM INDIVÍDUOS
COM DISFUNÇÃO ERÉTIL E INFECÇÃO POR HTLV-I**

Matheus Tannus

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2012

I. FICHA CATALOGRÁFICA

T166 Tannus, Matheus.

Resposta imunológica e fatores virais em indivíduos com disfunção erétil e infecção por HTLV-I/Matheus Tannus dos Santos – Salvador: M Tannus, 2011. Viii, 73p.: il

Orientador: Prof. Dr. Edgar Marcelino de Carvalho Filho

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório do Mestrado em Ciências da Saúde.

1. HTLV-I; 2. Disfunção erétil; 3. Citocinas; 4. Carga pró-viral. I Título.

CDU: 577.27
616.69

Matheus Tannus. RESPOSTA IMUNOLÓGICA E FATORES VIRAIS EM INDIVÍDUOS COM DISFUNÇÃO ERÉTIL E INFECÇÃO POR HTLV-I. 2012



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



RESPOSTA IMUNOLÓGICA E FATORES VIRAIS EM INDIVÍDUOS
COM DISFUNÇÃO ERÉTIL E INFECÇÃO POR HTLV-I

Matheus Tannus

Professor-orientador: Edgar Marcelino de Carvalho Filho

Dissertação 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 Mestre em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2012.

II. COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

-Prof. Dr. Luiz Eduardo Café, Professor Adjunto-Doutor da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

-Profa. Dra. Maria Ilma Andrade Santos Araújo, Professora Adjunto-Doutora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e dos Programas de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Imunologia da Universidade Federal da Bahia.

-Profa. Dra. Silvane Braga Santos, Professora Adjunto-Doutora da Universidade Estadual de Feira de Santana.

Membros Suplentes:

-Prof. Dr. Edgar M. Carvalho, Professor Titular de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

“Toda necessidade gera uma oportunidade”

(Extraído do livro “O Reino de Deus”, de **Luis Hermínio**)

III. DEDICATÓRIA

Dedico esta obra primeiramente a Deus, autor e consumidor da minha fé;
A minha esposa Sara e meus filhos Matheus Júnior e Isabela, que são minha motivação;
A minha mãe Joselita e irmã Thaís, que muito contribuíram para o meu sucesso;
A minha família tios, tias e primos, por acreditarem em mim.

IV. AGRADECIMENTOS

IV. I. EQUIPE

1. Edgar Marcelino de Carvalho – Professor Titular do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Chefe do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos e Pesquisador do CNPq;
2. Davi Tanajura – Neurologista, Doutorando do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFBA;
3. André Luis Muniz dos Santos – Neurologista, Mestre e Doutor em Medicina pela UFBA;
4. Paulo Oliveira – Urologista, Mestre e Doutor em Medicina pela UFBA
5. Néviton Matos de Castro – Urologista, Doutor em Medicina pela UFBA;
6. Valéria Gusmão – Reumatologista, Mestre em Medicina pela UFBA;
7. Rosana Andrade – Fisioterapeuta, Mestranda do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFBA;
8. Isadora Siqueira – Infectologista, Doutora em Patologia Humana pela UFBA;
9. Maria de la Glória Orge Orge – Farmacêutica do Ambulatório Multidisciplinar de HTLV da UFBA;
10. Tania Souto Luna – Bióloga do Ambulatório Multidisciplinar de HTLV da UFBA;
11. Anselmo Souza – Biólogo, Doutorando do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFBA;
12. Lúcia Passos – Enfermeira do Ambulatório Multidisciplinar de HTLV da UFBA;
13. Silvana Giozza – Odontóloga, Doutora em Imunologia;
14. Silvane Braga. Bioquímica do Laboratório de Imunologia do HUPES / UFBA, Professora da UEFS. Doutora em Imunologia;
15. Thais Delavechia – Psicóloga do Ambulatório Multidisciplinar de HTLV da UFBA.

V. INTITUIÇÕES PARTICIPANTES

1. UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia
- Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES)

VI. FONTES DE FINANCIAMENTO

Fontes de financiamento:

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)
2. CNPq
3. Bolsa de Estudo da CAPES

VII. ÍNDICE OU SUMÁRIO

I.	Ficha Catalográfica	II
II.	Comissão Examinadora	IV
III.	Dedicatória	VI
IV.	Agradecimentos	VII
V.	Instituições Participantes	VIII
VI.	Fontes de Financiamento	IX
VII.	Índice ou Sumário	10
VIII.	Índice de figuras, gráficos e tabelas	12
IX.	Índice de Siglas	13
X.	Resumo	14
XI.	Objetivos	15
XII.	Introdução	16
XIII.	Revisão da Literatura	
	XIII.I O HTLV-I	19
	XIII.I.I Características do HTLV-I	19
	XIII.I.II Epidemiologia do HTLV-I	20
	XIII.I.III Transmissão	21
	XIII.II Resposta imunológica na infecção por HTLV-I	21
	XIII.III Disfunção Erétil	22
	XIII.III.I Definição e Epidemiologia	22
	XIII.III.II Neurofisiologia da Ereção Peniana	23
	XIII.III.III Classificação da Disfunção Erétil	26
	XIII.IV O Índice Internacional de Função Erétil	28
	XIII.V Disfunção erétil e infecção por HTLV-I	29
XIV.	Casuística, Material e Métodos	30
	XIV.I Casuística	30
	XIV.II Critérios inclusão e exclusão	30
	XIV.III Desenho de estudo	30
	XIV.IV Definição de casos	30
	XIV.V Desenho experimental	31
	XIV.VI Determinação das citocinas	31

XIV.VII Determinação da carga pró-viral	31
XIV.VIII Análise estatística	31
XV. Considerações éticas	31
XVI. Resultados	32
XVII. Discussão	37
XVIII. Perspectivas de estudo	41
XIX. Conclusão	41
XX. Sumary	42
XXI. Referências Bibliográficas	43
XXII. Anexos	51

VIII. ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICOS

- GRÁFICO 1.** Concentrações de TNF- α em pacientes infectados pelo HTLV-I com e sem disfunção erétil 34
- GRÁFICO 2.** Concentrações de IFN- γ em pacientes infectados pelo HTLV-I com e sem disfunção erétil 35
- GRÁFICO 3.** Carga pró-viral em pacientes infectados pelo HTLV-I com e sem disfunção erétil 35

TABELAS

- TABELA 1.** Aspectos demográficos dos indivíduos infectados pelo HTLV-I comparados em relação à presença de disfunção erétil 32
- TABELA 2.** Gravidade da disfunção erétil em indivíduos infectados pelo HTLV-I 33
- TABELA 3.** Disfunção erétil em indivíduos infectados pelo HTLV-I com idade menor ou igual a 40 anos e acima de 40 anos 33
- TABELA 4.** Comparação das médias de TNF- α , IFN- γ e carga pró-viral em pacientes com e sem disfunção erétil 34
- TABELA 5.** Comparação das médias de TNF- α , IFN- γ e carga pró-viral de acordo com a gravidade da disfunção erétil 36

IX. ÍNDICE DE SIGLAS

- **ACTH** – Hormônio adrenocorticotrópico
- **APOM** – Área Pré-Óptica Medial
- **ATL** – Leucemia/Linfoma de Células T do adulto
- **DE** – Disfunção Erétil
- **DIH** – Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-I
- **DNA** - Ácido desoxirribonucléico
- **ELISA** - *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*
- **EDSS** – *Expanded Disability Status Scale*
- **ENV** – *Envelope Proteins*
- **EUA** – Estados Unidos da América
- **GMPc** – Guanilato Monofosfato cíclico
- **GAG** - *Group Antigen*
- **HAM/TSP** – Mielopatia Associada ao HTLV / Paraparesia Espástica Tropical
- **HIV** - *Human Immunodeficiency Virus*
- **HTLV-I** – Vírus Linfotrópico Humano de Células T tipo I
- **HUPES** – Hospital Universitário Professor Edgard Santos
- **UFBA** – Universidade Federal da Bahia
- **IFN- γ** – Interferon-gama
- **IIEF** – Índice Internacional de Função Erétil
- **IIEF-5** – Índice Internacional de Função Erétil resumido
- **IL-2** – Interleucina-2
- **LTR** - *Long Terminal Repeats*
- **MMAS** – *Massachusetts Male Aging Study*
- **NPS** – Núcleo Parassimpático Sacral
- **OMS** – Organização Mundial da Saúde
- **PCR** – Proteína C Reativa
- **POL** – *Polimerasis*
- **SHIM** - *Sexual Health Inventory for Men*
- **SNC** – Sistema Nervoso Central
- **SNP** – Sistema Nervoso Periférico
- **TAX** - *Transactivating gene of pX region*
- **TNF- α** – Fator de Necrose Tumoral
- **REX** - *Regulating gene of pX region*
- **RNA** – Ácido ribonucleico
- **5-HT** – 5-hidroxitriptamina
- **WB** – *Western blot*
- **WHO** – *World Health Organization*
- **X²** - Qui quadrado

X. RESUMO

RESPOSTA IMUNOLÓGICA E FATORES VIRAIS EM INDIVÍDUOS COM DISFUNÇÃO ERÉTIL E INFECÇÃO POR HTLV-I

Introdução: A mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) está relacionada à exarcebação da resposta imunológica e aumento da carga pró-viral. A disfunção erétil (DE) é muito prevalente em indivíduos infectados pelo HTLV-1 e admite-se que esta manifestação esteja relacionada à infecção viral.

Objetivo: Avaliar se alterações da resposta imunológica e da carga pró-viral estão relacionados com a DE associada à infecção pelo HTLV-I.

Desenho do estudo: Estudo de corte transversal em pacientes infectados pelo HTLV-I.

Material e Métodos: 185 homens com idade entre 18 e 70 anos, sorologia positiva para o HTLV-I confirmada pelo *Western Blot* e sem mielopatia associada ao HTLV-I foram avaliados no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2010 no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV do HUPES/UFBA. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: Grupo 01 composto de indivíduos infectados pelo HTLV-I com DE; Grupo 02 composto de indivíduos infectados pelo HTLV-I sem DE. As concentrações de IFN- γ , TNF- α e carga pró-viral foram comparadas entre os dois grupos. Foram excluídos do estudo pacientes com HAM/TSP, diabetes melitus, hipertensão, deficiência androgênica, usuários de prótese peniana, portadores de patologias neurológicas ou psiquiátricas, passado de cirurgias pélvicas de grande porte ou traumas raquimedulares. Todos foram avaliados por um urologista e um neurologista. Para avaliação de DE, foi aplicado o Índice Internacional de Função Erétil resumido (IIEF-5), e foram definidos os portadores de DE quando o IIEF-5 foi ≤ 21 . Todos os pacientes foram classificados na escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) por um neurologista.

Resultados: A prevalência de DE na população estudada foi de 41% e a média da idade 49 anos. O grupo de pacientes com DE apresentou concentrações mais altas de TNF- α , IFN- γ em relação aos indivíduos do grupo sem DE, porém essa diferença não foi estatisticamente significante ($p=0,57$ e $0,69$, respectivamente). Entretanto, quando a carga pró-viral foi comparada entre os grupos, esta foi maior no grupo dos pacientes com DE, e a diferença foi estatisticamente significante ($p=0,02$). Ao estratificar-se a DE em leve, moderada e grave as concentrações de TNF- α , IFN- γ e carga pró-viral não foram diferentes entre as categorias ($p=0,67$; $0,25$ e $0,09$, respectivamente). Porém houve uma tendência de elevação na carga pró-viral à medida que a DE se tornava mais grave.

Conclusões: Pacientes com DE e infecção pelo HTLV-I apresentam carga pró-viral mais elevada do que pacientes sem DE. As concentrações de TNF- α , IFN- γ são semelhantes em indivíduos com e sem DE e infecção pelo HTLV-I.

Palavras chaves: HTLV-I, disfunção erétil, citocinas, carga pró-viral.

XI. OBJETIVOS

GERAL

- Avaliar se alterações da resposta imunológica e da carga pró-viral estão relacionados com a disfunção erétil associada à infecção pelo HTLV-I.

ESPECÍFICOS

- Determinar se a disfunção erétil está relacionada com aumento das concentrações de citocinas e carga pró-viral em indivíduos infectados pelo HTLV-I;
- Avaliar a existência de associação entre a gravidade da disfunção erétil com a produção de citocinas e carga pró-viral.

XII. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrófico humano de células T tipo I (HTLV-I) é o agente causal da mielopatia associada ao HTLV-I / paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (Osame et al., 1986) e da leucemia de células T do adulto (ATL) (Poiesz et al., 1980). Salvador-BA é a cidade do Brasil com a mais alta soroprevalência entre os doadores de sangue (1,35%) (Galvão-Castro et al., 1997), com uma prevalência de 1,76% na população geral (Dourado et al., 2003). A infecção pelo HTLV-I é considerada de baixa morbidade, pois menos que 5% desenvolvem HAM/TSP ou ATL (Orland et al., 2003). A HAM/TSP é clinicamente caracterizada por um início insidioso de sintomas de paraparesia espástica. Dificuldade progressiva na deambulação inexoravelmente leva ao uso de cadeira de rodas durante o curso da doença. Tipicamente os sintomas se iniciam na quarta década de vida, com relação homem/mulher de 2,9: 1 (Ribas et al., 2002). Outras manifestações ou doenças associadas com HTLV-1 incluem doenças periodontais, artropatia mediada por HTLV-I, síndrome seca, manifestações urinárias, dermatites infecciosas e disfunção erétil (Caskey et al., 2007). O diagnóstico de HAM/TSP é feito usualmente quando há anormalidade avançada da marcha em associação com a documentação de anticorpos do HTLV-I no fluido cérebrospinal, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde estabelecidos a partir dos estudos de Osame (Osame et al., 1994). A infecção pelo HTLV-I se caracteriza por uma produção exarcebada de citocinas pró-inflamatórias, tais como interferon gama ($\text{IFN-}\gamma$), fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) (Carvalho et al., 2001), além de quimiocinas (CXCL9 e CXCL10) (Guerreiro et al., 2006). O principal mecanismo de defesa contra o vírus é a citotoxicidade mediada por células T CD8^+ que leva a destruição de células T CD4^+ infectadas pelo vírus (Umehara et al., 1994). Todavia quando a citotoxicidade não é eficiente a destruição do vírus é limitada, mas continuam sendo produzidas concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias por células T CD4^+ e T CD8^+ . A produção elevada de CXCL9 e CXCL10 e a expressão de moléculas de adesão favorecem a passagem dessas células para o líquor levando a dano do sistema nervoso central (SNC) e desenvolvimento da HAM/TSP

(Guerreiro et al., 2006). Estudos têm mostrado que indivíduos com HAM/TSP têm maior carga pró-viral do que pacientes portadores do vírus (Nagai et al., 1998; Grassi et al., 2011). Desta forma elevação da carga pró-viral e produção exarcebada de citocinas se constituem em marcadores da HAM/TSP.

O termo disfunção erétil (DE) substituiu o termo impotência sexual em 1993, sendo definido como a incapacidade persistente de se obter ou manter ereções penianas suficientes para a manutenção de relações sexuais satisfatórias (Consensus impotence – NIH, JAMA 1993). O primeiro estudo de larga escala, de base populacional, o “*Massachusetts Male Aging Study*” (MMAS), reportou uma prevalência combinada de 52% de DE em homens não-institucionalizados com idade entre 40 a 70 anos na área de Boston (Feldman et al., 1994). No estudo Cologne (homens com idade entre 30 a 80 anos), a prevalência de DE foi de 19,2%, com um aumento relacionado a idade de 2,3 a 53,4% (Braun et al., 2000). Um estudo brasileiro revelou uma taxa de incidência estimada em 65,6 novos casos de DE por 1000 homens anualmente (Moreira et al., 2003).

A ereção é um fenômeno neurovascular que sofre controle hormonal. Inclui dilatação arterial, relaxamento de musculatura lisa trabecular e ativação de mecanismos veno-oclusivos (Lue et al., 1987). Vários fatores de risco para DE tem sido identificados baseados em conhecimento da fisiologia da ereção. Atualmente, se tornou evidente que a DE possui vários fatores de risco também relacionados à doença cardiovascular como falta de atividade física, obesidade, tabagismo, dislipidemias e síndrome metabólica. No MMAS, homens que iniciaram atividade física no meio da vida tinham 70% de redução no risco relativo para DE em relação àqueles que permaneceram sedentários (Feldman et al., 1994).

A fisiopatologia da DE pode ser vasculogênica, neurogênica, hormonal ou psicogênica (Lewis, 2001). A HAM/TSP é uma doença que afeta o sistema nervoso através de resposta

inflamatória e tem sido associada à DE (Oliveira et al., 2007). Porém o número de trabalhos nesta área é bastante limitado.

Um trabalho publicado pelo grupo de pesquisadores do ambulatório multidisciplinar de HTLV do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), avaliou a presença de DE em pacientes infectados pelo HTLV-I com e sem mielopatia (Castro et al. 2005). Em 79 pacientes avaliados, DE foi encontrada em 40,5% dos infectados. A prevalência foi de 27,4% nos portadores assintomáticos e 88,2% nos pacientes com mielopatia. Outro estudo realizado no ambulatório multidisciplinar de HTLV do HUPES da UFBA, utilizando como instrumento de avaliação o Índice Internacional de Função Erétil resumido (IIEF-5), e avaliando 105 pacientes com média de idade de 48 ± 10 anos, foi encontrado DE em 55,2%. Quanto ao grau de lesão neurológica, 100% dos pacientes com HAM/TSP apresentavam algum grau de DE, principalmente de grau moderado a grave. Em pacientes com mielopatia subclínica, a prevalência foi de 79,2%. Naqueles portadores do vírus, 35,4% tinham DE, principalmente de grau leve a moderado (Oliveira et al., 2006). Existe um relato de caso de um paciente com HAM/TSP em que a queixa inicial era DE (Oliveira et al., 1998).

Considerando que o dano neurológico observado na infecção causada pelo HTLV-I é mediado pela elevada produção de citocinas pró-inflamatórias e da associação com elevação da carga pró-viral, o principal objetivo deste trabalho é avaliar se a DE em indivíduos infectados pelo HTLV-I está relacionada à exarcebação da resposta imunológica e aumento da carga pró-viral.

XIII. REVISÃO DA LITERATURA

XIII.I. O HTLV-I

XIII.I.I Características do HTLV-I

O vírus linfotrópico humano de células T do tipo I, conhecido pela sigla HTLV-I (do inglês *human T cell lymphotropic virus type I*), é um retrovírus tipo C fortemente relacionado a outras viroses linfotrópicas de humanos e primatas, e o vírus da leucemia bovina. Pertence à família Retroviridae e subfamília Oncovirinae. Como em outros retrovírus, o genoma do HTLV-1 contém os genes *gag* (group antigen), *pol* (polimerasis), e *env* (envelope proteins), e em suas extremidades apresenta terminais longos de repetição (LTR – long terminal repeats) que contém seqüências de iniciação de transcrição. Adicionalmente, existe outra região do genoma, *pX*, que contém o *tax* (*transactivating gene of pX region*) e o *rex* (*regulating gene of pX region*), genes que regulam a transativação e a regulação da região X. A proteína produto do gen *tax* é importante não somente para ativação da transcrição viral, mas também porque ela é capaz de trans-ativar um grande número de genes humanos. A produção de proteínas virais está sob o controle dos genes *tax* e *rex*, com *tax* aumentando a transcrição, e *rex* exercendo um controle negativo. Por esta razão, o gene *tax* tem um papel importante no desenvolvimento da LTA e da HAM/TSP (Taylor, 1998).

O HTLV-I é um vírus envelopado com duas fitas simples de ácido ribonucleico (RNA). Apresenta uma forma pouco usual de multiplicação semelhante a outros retrovírus. Após penetrarem na célula, liberam o RNA viral, o qual é transcrito em ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla pela enzima transcriptase reversa; este penetra no núcleo onde se integra ao DNA celular, formando o DNA pró-viral. Essa integração se faz de maneira aleatória e permanece por toda a vida da célula (Taylor, 1998).

Não se detectam partículas virais livres do HTLV I ou II no plasma ou fluidos biológicos dos infectados. É provável que o vírus infecte diferentes tipos de células, mas infecção ativa é observada em poucas células de origem não linfóide. Apenas os linfócitos T têm se mostrado

transformados pelo HTLV. O DNA do tipo I é encontrado inserido em células T CD4+. Em contraste, o tipo II é encontrado predominantemente em células T CD8+. O contato célula a célula é requerido para a propagação da infecção.

O diagnóstico da infecção é feito habitualmente em exames sorológicos de triagem pela técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*), e os casos positivos devem ser confirmados com Western blot (WB), ou pela técnica da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) quando o WB for indeterminado. No Brasil, o teste sorológico é obrigatório para todos os bancos de sangue desde 1993.

XIII.I.II Epidemiologia do HTLV-I

Estima-se que o HTLV-I infecte entre 10 e 20 milhões de pessoas no mundo (Osame, 2002; Proietti et al., 2005). Existem grandes áreas endêmicas no sudoeste do Japão, oeste e região central da África, Caribe, América do Sul e Central, e pequenos focos em populações aborígenes da Austrália, Papua Nova Guiné, e do norte do Japão. Na Europa e América do Norte, o vírus é encontrado, sobretudo em imigrantes de áreas endêmicas, e comunidades de usuários de drogas injetáveis. Em algumas áreas endêmicas a soroprevalência varia entre 1% e 20% (Osame, 2002). Apesar desta soroprevalência, HAM/TSP e a ATL ocorrem em menos de 5% dos indivíduos infectados. A prevalência de HAM/TSP varia de 0,1 a 2% das pessoas infectadas pelo HTLV-I, e cerca de 2/3 são mulheres. No Japão, o risco de uma pessoa infectada pelo HTLV-I desenvolver HAM/TSP ao longo da vida foi calculado em 0,25%. No Reino Unido, esta probabilidade foi muito maior, de 1,7 a 7%, similar a estudos realizados na África, Caribe e Estados Unidos (Taylor, 1998).

No Brasil, especula-se que 2.500.000 indivíduos estejam infectados pelo HTLV-I (Carneiro-Proietti et al., 2002), enquanto que nos Estados Unidos da América, estima-se que existam aproximadamente 46.000 pacientes infectados pelo HTLV-I, e 220.000 pelo HTLV-II (Orland et al., 2003).

XIII.I.III Transmissão

O HTLV pode ser transmitido pela via vertical (materno-infantil) através da amamentação, visto que cerca de 27% dos recém-nascidos amamentados por mães soropositivas por mais de 3 meses adquirem a infecção (Catalan-Soares et al., 2000). Transmissão intrauterina e no canal de parto pode acontecer em até 5% (Ando et al., 1987). Transmissão horizontal decorre de relação sexual entre indivíduos soropositivos, com maior transmissão do homem para a mulher, além de transfusão sanguínea, e uso de seringas ou agulhas contaminadas. Alguns autores referem que a infecção adquirida por transfusão de sangue contaminado tem sido associada ao desenvolvimento de um quadro de mielopatia de forma mais abrupta e intensa, e outros contestam este achado (Ribas & Melo, 2002). O HTLV apresenta menor infectividade e tempo de incubação mais prolongado que o HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (Catalan-Soares et al., 2000).

XIII.II Resposta imunológica na infecção por HTLV-I

O HTLV-I infecta predominantemente células T, levando a proliferação espontânea de células T e produção de citocinas (Carvalho et al., 2001). A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-I são considerados portadores, enquanto que apenas uma pequena porcentagem (<5%) daqueles infectados desenvolvem doença grave, tais como a mielopatia associada ao HTLV-I / paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) ou a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (Uchiyama, 1997; Edlich et al., 2000). A HAM/TSP é uma doença inflamatória associada a células T CD4⁺ e CD8⁺ ativadas, alta produção de citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF)- α , interferon (IFN)- γ e interleucina-2 (IL-2) (Santos et al., 2004). A resposta inflamatória patológica da HAM/TSP é associada com um aumento no número de células T CD4⁺ e CD8⁺ HTLV-1 específicas no fluido cérebro-espinhal após passagem pela barreira hematoencefálica (Hickey, 1991). O HTLV-I infecta predominantemente células T, transativando genes envolvidos com a secreção de várias citocinas (Mogensen & Paludan, 2001). Células mononucleares de indivíduos infectados pelo HTLV-I produzem altas quantidades de IFN- γ e TNF- α . Embora os níveis de IFN- γ e TNF- α estejam significativamente mais altos em sobrenadantes de

culturas de linfócitos sanguíneos de pacientes com HAM/TSP do que em portadores, uma grande proporção dos portadores de HTLV-I produz quantidades similares de IFN- γ quando comparados a pacientes com HAM/TSP (Santos et al., 2004).

XIII.III Disfunção Erétil

XIII.III.I Definição e Epidemiologia

O termo disfunção erétil (DE) substituiu o termo impotência sexual em 1993, sendo definido como a incapacidade persistente de se obter ou manter ereções penianas suficientes para a manutenção de relações sexuais satisfatórias (Consensus impotence – NIH, JAMA 1993). Nos Estados Unidos da América (EUA) o Massachusetts Male Aging Study (MMAS), primeiro estudo de larga escala com base populacional, reportou uma prevalência combinada de 52% de DE em homens não-institucionalizados com idade entre 40 a 70 anos na área de Boston (Feldman et al., 1994). No estudo Cologne (homens com idade entre 30 a 80 anos), a prevalência de DE foi de 19,2%, com um aumento relacionado à idade de 2,3 a 53,4% (Braun et al., 2000).

O MMAS é o único estudo longitudinal sobre disfunção erétil conduzido nos EUA (1987 a 1989 e 1995 a 1997). A análise foi feita em 847 de 1297 sem DE (1987 a 1989) e com seguimento de 1995 a 1997. A média de idade desses homens foi de 52,2 anos (variando de 40 a 69 anos). Neste grupo de pacientes, a taxa de incidência de DE em homens brancos nos EUA foi de 25,9 casos por 1000 homens/ano (Intervalo de confiança [IC] 95%, 22,5 a 29,9). A taxa anual de incidência aumentou a cada década: 12,4 casos para 40 a 49 anos, 29,8 casos para 50 a 59 anos, e 46,4 para 60 a 69 anos. O risco ajustado para a idade (por 1000 homens/ano) de DE foi mais alto para homens com diabetes mellitus (50,7 casos), tratados para doenças cardíacas (58,3 casos) e tratados para hipertensão (42,5 casos) (Johannes et al., 2000). Um estudo brasileiro revelou uma taxa de incidência estimada em 65,6 novos casos de DE por 1000 homens anualmente (Moreira et al., 2003).

XIII. III. II Neurofisiologia da Ereção Peniana

Várias áreas têm sido consideradas importantes para a ereção peniana no sistema nervoso central (SNC). O SNC coordena e integra impulsos sensoriais: visual e auditivo que são decodificadas por áreas de associação no córtex cerebral occipital e temporal; cognitivo e imaginativo via sistema límbico; e tátil e olfativo via tálamo e rinencéfalo. Estes impulsos são enviados para a amígdala, hipotálamo e área pré-óptica medial (APOM) (Wagner et al., 2001). As estruturas, as vias e os mediadores envolvidos em todo o processo não são completamente entendidos (Wagner et al., 2001; Rampin & Giuliano, 2001). Estudos sugerem que a amígdala tenha um papel no controle inibitório da ereção peniana, visto que primatas e humanos com discretas lesões nesta área tendem a apresentar hipersexualidade (Nehra & Moreland, 2001). A APOM parece exercer um papel regulatório mediado por receptores adrenérgicos e dopaminérgicos (Nehra & Moreland, 2001; Rampin & Giuliano, 2001). No hipotálamo, outras substâncias mediam o sistema através do óxido nítrico e da oxitocina no núcleo paraventricular (Rampin & Giuliano, 2001). Áreas da medula e da ponte integram informações sensoriais do pênis e ativam o influxo neural para o trato urogenital através da medula e do sistema nervoso simpático (Nehra & Moreland, 2001; Wagner et al., 2001). Apesar de ainda não ter o seu mecanismo completamente definido, o núcleo de Barrington da medula e da ponte pode ter um papel na regulação da ereção (Nehra & Moreland, 2001).

Vários hormônios, enzimas, neurotransmissores e receptores estão envolvidos no complexo sistema neurovascular que compõe o mecanismo erétil, dentre eles a dopamina, óxido nítrico, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), oxitocina, serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), prolactina, ácido gama-aminobutírico, peptídeos opióides, acetilcolina, angiotensina, prostanóides, neuropeptídeo Y, endotelina, apomorfina, tromboxano A2 e o guanilato monofosfato cíclico (GMPc) (Wagner et al., 2001; Anderson, 2001).

Áreas específicas da medula são centros de controle da ereção e importantes componentes do sistema erétil. Conseqüentemente, uma lesão medular superior pode ter uma manifestação

diferente da lesão medular inferior (Nehra & Moreland, 2001). O pênis é innervado por fibras nervosas autonômicas e somáticas. A innervação somática emite fibras sensitivas ao pênis e motoras à musculatura esquelética perineal. A innervação autonômica do pênis é tanto parassimpática, quanto simpática (Kandeel et al., 2001).

O centro de ereção tóraco-lombar é localizado na medula entre T11 e L2 representado pelo sistema simpático, que se comunica com o trato urogenital através dos nervos pélvico, pudendo e cavernoso (Wagner et al., 2001). O centro de ereção sacral está localizado entre os segmentos S2 e S4 da medula, origem do sistema nervoso autonômico parassimpático, com acesso ao pênis pelos nervos pélvico, cavernoso e pudendo, e pelo plexo pélvico (Wagner et al., 2001). Os axônios chegam ao pênis por via prevertebral (incluindo os nervos lombares, esplâncnicos, hipogástricos e cavernosos, e plexos mesentérico e pélvico), ou pela via paravertebral pelo plexo pélvico ao nível sacral (Nehra & Moreland, 2001). No pênis, terminações sensoriais usam vias aferentes somáticas e autonômicas pelo nervo pudendo. Estes neurônios terminam na porção medial do corno dorsal da medula e na substância cinzenta do cérebro (Nehra & Moreland, 2001).

A atividade tônica das vias simpáticas determina flacidez peniana através da contração das artérias penianas e do músculo liso (Rampin O e Giuliano F, 2001). Núcleos simpáticos estão presentes na medula toracolombar (T11-L2). Os núcleos parassimpáticos estão localizados na medula sacral (núcleo parassimpático sacral – NPS – S2-S4). Em condições experimentais, é principalmente a estimulação das vias parassimpáticas (pelos nervos pélvico e cavernoso) que tem sido usada para promover ereção peniana (Kandeel et al., 2001).

Neurônios motores pudendos destinados aos músculos isquiocavernoso e bulboesponjoso também estão presentes na medula sacral. A contração destes músculos quando o pênis está ereto eleva a pressão intra-cavernosa e intra-esponjosa e aumenta a rigidez peniana. Em condições fisiológicas, a ereção é levada a termo por uma ação coordenada dos sistemas simpático, parassimpático e somático (Rampin & Giuliano, 2001).

Técnicas anatômicas têm confirmado a presença de outros grupos de neurônios medulares além do NPS no controle da ereção peniana. Vírus neurotrópicos injetados em órgãos periféricos são capturados por neurônios de primeira ordem dos nervos terminais, principalmente dos autonômicos. Os vírus migram para o corpo celular neuronal dos neurônios pós-gangliônicos, onde eles replicam e, retrogradamente, cruzam as sinapses para os neurônios de próxima ordem (neurônios pré-gangliônicos) na medula espinhal. Como o tempo de sobrevivência pós-injeção aumenta, os vírus migram por longa distância e viajam através de um grande número de sinapses, revelando assim a complexidade da rede neural controlando o órgão-alvo que recebeu a injeção viral. Os neurônios medulares são trans-neuronalmente afetados após a injeção de vírus no corpo cavernoso ou nos músculos isquiocavernoso e bulboesponjoso. Neurônios infectados por vírus não estão presentes somente nos núcleos medulares contendo neurônios motores somáticos e autonômicos, mas também em inter-neurônios da substância cinzenta intermediária (Rampin & Giuliano, 2001).

No sistema nervoso periférico, o pênis recebe inervação proveniente do sistema simpático (T11-L2), do parassimpático (S2-S4) e de nervos somáticos (S2-S4) (Nehra & Moreland, 2001; Wagner et al., 2001). Em geral, a ativação da inervação simpática determina efeito inibitório sobre a ereção (detumescência), enquanto os sistemas parassimpático e somático são facilitadores da ereção (Nehra & Moreland, 2001). Os nervos cavernosos (autonômicos) caminham póstero-lateralmente à próstata, e entram no corpo esponjoso e corpos cavernosos para regular o fluxo de sangue durante a ereção e detumescência. Os nervos dorsais (somáticos), que são ramos do nervo pudendo, são primordialmente responsáveis pela sensibilidade (Lue, 2000; Kandeel et al., 2001).

É necessário o relaxamento da musculatura lisa cavernosa para desencadear a ereção, com vasodilatação das arteríolas, permitindo um grande fluxo de sangue para dentro dos espaços sinusoidais dos corpos cavernosos. Há dilatação dos sinusóides, resultando em compressão das vênulas contra a túnica albugínea, reduzindo a drenagem venosa. Com isto, há um aumento da pressão intracavernosa, promovendo ereção no pênis (mecanismo caverno-veno-oclusivo) (Lue, 2000). Este fenômeno do relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos é mediado,

principalmente, pelo óxido nítrico. Este relaxamento durante a ereção depende do influxo de cálcio para as células musculares lisas e sua manutenção intracelular no retículo sarcoplasmático. O óxido nítrico ativa a enzima guanilato-ciclase, que por sua vez aumenta a formação de um segundo mensageiro no citoplasma – o GMPc. Elevados níveis de GMPc promovem influxo de íons cálcio (Ca²⁺) para a musculatura lisa cavernosa, promovendo relaxamento da musculatura, facilitando o fluxo sanguíneo para o corpo cavernoso, e assim ajudando a obter e manter a ereção peniana. A enzima fosfodiesterase tipo 5 degrada o GMPc, determinando contração da musculatura lisa peniana, e detumescência. Inibição desta enzima aumenta os níveis de GMPc e facilita a ereção (Wagner et al., 2001).

XIII. III. III Classificação da Disfunção Erétil

Muitas classificações têm sido propostas, algumas baseadas na causa, outras em algum mecanismo neurovascular. A classificação recomendada pela Sociedade Internacional de Pesquisa em Impotência divide a DE em psicogênica e orgânica, sendo que a orgânica é subdividida em vasculogênica, neurogênica e endócrina (Lizza & Rosen, 1999).

Psicogênica

No passado acreditava-se que DE de origem psicogênica era a mais comum, afetando 90% dos homens impotentes (Masters & Johnson, 1970). Atualmente sabemos que a DE é usualmente uma condição mista que pode ser predominantemente funcional ou física. O comportamento sexual e a ereção peniana são controlados pelo hipotálamo, sistema límbico e córtex cerebral. Entretanto, mensagens estimulatórias ou inibitórias podem partir dos centros espinhais da ereção para facilitar ou inibir a ereção. Dois possíveis mecanismos têm sido propostos para explicar a inibição de ereção na DE psicogênica: inibição direta no centro espinhal da ereção pelo cérebro (Steers, 1990); um excessivo estímulo simpático ou elevados níveis periféricos de catecolaminas, que podem aumentar o tônus do músculo liso peniano prevenindo seu relaxamento adequado. Estudos têm mostrado

níveis mais elevados de norepinefrina em pacientes com DE psicogênica do que em controles normais ou pacientes com DE vasculogênica (Kim & Oh, 1992).

Vasculogênica

Doença aterosclerótica da árvore arterial peniana pode diminuir a pressão de perfusão e o fluxo arterial para os espaços sinusoidais, o que aumenta o tempo para atingir ereção máxima e diminui a rigidez da ereção peniana. Na maioria dos pacientes com DE arteriogênica a diminuição da perfusão peniana faz parte de um processo aterosclerótico generalizado (Lue, 2007). Desta forma, fatores de risco para doença cardiovascular como hipertensão, diabetes, dislipidemias e tabagismo, também são inerentes a DE (Martin-Morales et al., 2001 ; Feldman et al., 1994).

Falência da oclusão venosa adequada tem sido proposta com uma das causas mais comuns da DE vasculogênica. Disfunção veno-oclusiva pode resultar de uma variedade de processos patofisiológicos: alterações degenerativas da túnica peniana (Doença de Peyronie, senilidade, diabetes), alterações estruturais fibroelásticas, relaxamento insuficiente da musculatura lisa, e shunts venosos em cirurgias para correção de priapismo (Rajfer et al., 1988).

Neurogênica

É estimado que 10% a 19% das DE sejam de origem neurogênica (Aboseif et al., 1997). A ereção é um evento neurovascular, dessa forma qualquer doença ou disfunção que afete o cérebro, coluna espinhal, nervos carvenosos ou pudendos pode levar a DE. Doenças que afetam o sistema nervoso central tais como doença de Parkinson, acidentes vasculares cerebrais, encefalites, tumores, demências, doença de Alzheimer e trauma podem causar DE. Distúrbios da coluna espinhal (traumas, espinha bífida, hérnia de disco, siringomielia, tumores, mielite transversa e esclerose múltipla) podem afetar as vias aferentes ou eferentes levando a DE (Lue, 2007). Devido à íntima relação entre os nervos cavernosos e os órgãos pélvicos, a DE pode ser resultado de lesões iatrogênicas de várias cirurgias da região pélvica tais como, prostatectomia radical (Walsh & Donker, 1982), prostatectomia perineal para doença benigna (Finkle e Taylor, 1981), amputação

abdominoperineal (Yeager & Van Heerden, 1980) e esfincterectomia externa (McDermott et al., 1981).

Endócrina

Andrógenos influenciam no crescimento e desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e características sexuais secundárias. Seu efeito na libido e comportamento sexual está bem estabelecido. Em uma revisão de artigos publicados entre 1995 e 1992, Mulligan e Schmitt em 1993, concluíram que a testosterona aumenta o interesse sexual, a frequência de relações sexuais e frequência de ereções noturnas, mas tem pouco ou nenhum efeito sobre fantasias sexuais ou ereções desencadeadas por estímulos visuais (Mulligan & Schmitt, 1993). Hiperprolactinemia, proveniente de drogras ou adenoma pituitário, resulta em disfunção reprodutiva e sexual. Sintomas incluem perda da libido, DE, galactorréia, ginecomastia e infertilidade. Hiperprolactinemia está associada com baixos níveis de testosterona circulantes, que parecem ser secundários a inibição da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina pelos altos níveis de prolactina (Leonard et al., 1989). DE também está associada à hiper e hipotireoidismo. O quadro clínico está mais comumente associado com diminuição da libido (que pode ser causado por aumento no nível dos estrógenos circulantes) e menos frequente com a DE. No hipotireoidismo, a baixa secreção de testosterona e os elevados níveis de prolactina contribuem para DE. Diabetes melitus, embora seja a mais comum desordem encrinológica, causa DE mais por suas complicações vasculares, neurológicas e endoteliais do que por sua deficiência hormonal (Lue, 2007).

XIII. IV O Índice Internacional de Função Erétil

O Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) foi descrito por Rosen e cols. em 1997 (Rosen et al, 1997), e é hoje um dos questionários auto-aplicáveis para avaliação de DE mais utilizados em pesquisas do gênero (Althof et al., 2005; Montorsi, 2005; Corona et al., 2006;). Consta de 15 itens que envolvem cinco domínios da função sexual. Em vista da “extensão” do IIEF, para facilitar estudos mais abrangentes, estudos comparativos (ensaios clínicos) e estudos

populacionais, foi formatado pelos mesmos autores um questionário resumido derivado do IIEF, com cinco itens incluindo as perguntas relacionadas apenas ao domínio da função erétil, e publicado em 1999, e denominado IIEF-5 ou SHIM (*Sexual Health Inventory for Men*) (Rosen et al., 1999). Nos últimos anos este tem sido o questionário mais frequentemente utilizado em publicações sobre DE (Montorsi, 2005; Oliveira et al., 2010), visto que além de permitir o diagnóstico, ele é capaz de graduar a DE de acordo com o seu escore. É também muito utilizado para avaliar a resposta às medicações para DE. Estes questionários foram validados em várias línguas, e aplicados em estudos em várias partes do mundo. No Brasil, tanto o IIEF quanto o IIEF-5 foram validados para a língua portuguesa (Rhoden et al., 2001), e utilizados em estudos realizados no Sul do país (Rhoden et al., 2002). Com base nestes aspectos o IIEF-5 foi o questionário escolhido para avaliar e estratificar a DE neste trabalho.

XIII. V Disfunção erétil e infecção por HTLV-I

Apesar de muito conhecida a presença da DE em pacientes com mielopatia pelo HTLV-I, apenas quatro artigos publicados em revistas médicas indexadas tratam especificamente do assunto, sendo que um deles é um relato de caso (Oliveira et al., 1998; Castro et al., 2005; Oliveira et al., 2007; Oliveira et al., 2010). Castro e cols., encontraram uma prevalência de 40,5% de DE em pacientes infectados por HTLV-I, sendo que nos indivíduos com HAM/TSP a prevalência foi de 88,2% (Castro et al., 2005). Outro estudo realizado no ambulatório multidisciplinar de HTLV do HUPES da UFBA, utilizando como instrumento da avaliação o Índice Internacional de Função Erétil resumido (IIEF-5), e avaliando 105 pacientes com média de idade de 48 ± 10 anos, foi encontrado DE em 55,2%. Quanto ao grau de lesão neurológica, 100% dos pacientes com HAM/TSP apresentavam algum grau de DE, principalmente de grau moderado a grave. Em pacientes com mielopatia subclínica, a prevalência foi de 79,2%. Naqueles portadores assintomáticos, 35,4% tinham DE, principalmente de grau leve a moderado (Oliveira et al., 2010).

Diante da clara associação entre DE e infecção por HTLV-I, o presente estudo visa verificar se existe exarcebação da resposta imunológica e alteração na carga pró-viral em indivíduos infectados pelo HTLV-I sem mielopatia e com DE.

XIV. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

XIV. I Casuística

Cento e oitenta e cinco homens com sorologia positiva para o HTLV-1 confirmada pelo *Western Blot* (WB) foram avaliados no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2010 no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (HUPES/UFBA).

XIV. II Critérios inclusão e exclusão

Foram incluídos indivíduos com idade entre 18 e 70 anos e sorologia positiva para o HTLV-I confirmada pelo WB. Foram excluídos deste estudo 29 pacientes com HAM/TSP e mais 55 pacientes que possuíam as seguintes características: diabetes melitus, deficiência androgênica, usuários de prótese peniana, portadores de patologias neurológicas ou psiquiátricas, passado de cirurgias pélvicas de grande porte ou traumas raquimedulares. Após exclusão destes pacientes restaram 101 indivíduos que foram incluídos no estudo.

XIV. III Desenho de estudo

Estudo de corte transversal em pacientes infectados pelo HTLV-I sem HAM/TSP.

XIV. IV Definição de casos

Os indivíduos foram divididos em dois grupos: Grupo 1: indivíduos infectados pelo HTLV-I com DE. Grupo 2: indivíduos infectados pelo HTLV-I sem DE. Os pacientes tiveram diagnóstico de DE baseado no IIEF-5 e todos os indivíduos apresentaram escore entre 0 e 2 pela “Expanded Disability Status Scale” (EDSS).

XIV. V Desenho experimental

As informações sobre os indivíduos que participaram do estudo, a exemplo da carga pró-viral e níveis de IFN- γ , TNF- α foram obtidos do banco de dados do ambulatório multidisciplinar de HTLV do HUPES /UFBA. Os dois grupos (indivíduos infectados pelo HTLV-I com e sem DE) foram comparados em relação às concentrações de IFN- γ , TNF- α e pró-carga viral.

XIV. VI Determinação das citocinas

As concentrações de IFN- γ e TNF- α foram determinadas utilizando sobrenadantes de culturas de células mononucleares (não estimuladas) após incubação por um período de 72 horas pela técnica de ELISA conforme descrito por Santos e cols. (Santos et al., 2004).

XIV. VII Determinação da carga pró-viral

Foi feita pela técnica de PCR em tempo real conforme publicado previamente no estudo de Dehee e cols. (Dehee et al., 2002).

XIV. VIII Análise estatística

Os testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para avaliar as diferenças entre as variáveis analisadas. As comparações entre as proporções foram realizadas através do teste Qui quadrado (χ^2). Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor p encontrava-se abaixo de 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi feita utilizando o programa PAWS Statistics 17.

XV. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia em 23 de Setembro de 2008. Parecer/Resolução de

número 191/2008 (Anexo 2). Todos os pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3).

XVI. RESULTADOS

Os aspectos demográficos dos 42 pacientes infectados pelo HTLV-I e com DE e dos 60 indivíduos com infecção pelo HTLV-I e sem DE são mostrados na Tabela 1. A prevalência de DE na população estudada foi de 41% e a média da idade foi 49 anos. Quando comparados os dois grupos (com e sem disfunção erétil) em relação à idade, raça, escolaridade, renda familiar e estado civil não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,26$; 0,33; 0,91; 0,75; 0,51, respectivamente), revelando homogeneidade entre os grupos.

Tabela 1. Aspectos demográficos dos indivíduos infectados pelo HTLV-I comparados em relação à presença de disfunção erétil.

	Disfunção Erétil	Sem Disfunção Erétil	Valor p
Número de pacientes (%)	42(41)	60(59)	
Idade média \pm DP, em anos	50,5 \pm 11,8	47,9 \pm 10,9	0,26
Raça (%)			0,33
Branco	6(14)	12(20)	
Mulato	17(41)	16(27)	
Negro	19(45)	32(53)	
Escolaridade (%)			0,91
Analfabeto	1(2)	2(3)	
Primeiro grau	22(53)	31(52)	
Segundo grau	18(43)	24(40)	
Terceiro grau	1(2)	3(5)	
Renda Familiar (%)			0,75
Menos que 1 salário mínimo	2(5)	5(8)	
Entre 1 e 4 salários mínimos	32(76)	43(72)	
Entre 4 e 10 salários mínimos	8(19)	11(18)	
Não sabe	0(0)	1(2)	
Estado civil (%)			0,51
Casado	27(64)	42(70)	
Solteiro	10(24)	15(25)	
Divorciado	4(10)	3(5)	
Viúvo	1(2)	0(0)	

Teste Qui-quadrado

A gravidade da DE avaliada pelo IIEF-5 em indivíduos infectados pelo HTLV-I é evidenciada na Tabela 2. No presente estudo, os pacientes foram classificados em DE grave, moderada e leve quando o escore era menor que 11, entre 12 e 16 e entre 17 e 21, respectivamente e sem DE quando o escore estava acima de 22. A DE leve foi a mais prevalente (15,7%) seguida da grave (14,7%) e moderada (10,8%) e 59% dos pacientes não tinham DE.

Tabela 2. Gravidade da disfunção erétil em indivíduos infectados pelo HTLV-I.

Disfunção Erétil	Número de pacientes (%)
Grave	15 (14,7)
Moderada	11 (10,8)
Leve	16 (15,7)
Sem disfunção erétil	60 (58,8)
Total	102 (100)

A relação entre a DE e a idade é mostrada na Tabela 3. Os participantes do estudo foram classificados em 02 grupos de acordo com a idade (acima e abaixo de 40 anos) e a frequência de DE leve, moderada e grave foi comparada nesses 02 grupos. Não houve influência da idade na gravidade da DE ($p=0,16$). Entretanto é importante ressaltar que nos indivíduos abaixo de 40 anos a DE grave foi a mais freqüente, enquanto que nos pacientes com idade superior a 40 anos a frequência de DE leve, moderada e grave foram semelhantes.

Tabela 3. Disfunção erétil em indivíduos infectados pelo HTLV-I com idade menor ou igual a 40 anos e acima de 40 anos.

Disfunção Erétil	Idade		Valor p
	≤40 anos	>40 anos	
Grave	5 (25%)	10 (12%)	0,16
Moderada	0 (0%)	11 (13%)	
Leve	2 (10%)	14 (17%)	
Sem disfunção erétil	13 (65%)	47 (57%)	

Teste Qui-quadrado

A Tabela 4 revela a associação entre DE e concentrações de citocinas e carga pró-viral. O grupo de pacientes com DE apresentaram concentrações mais elevadas de TNF- α e IFN- γ em relação aos indivíduos do grupo sem DE, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa

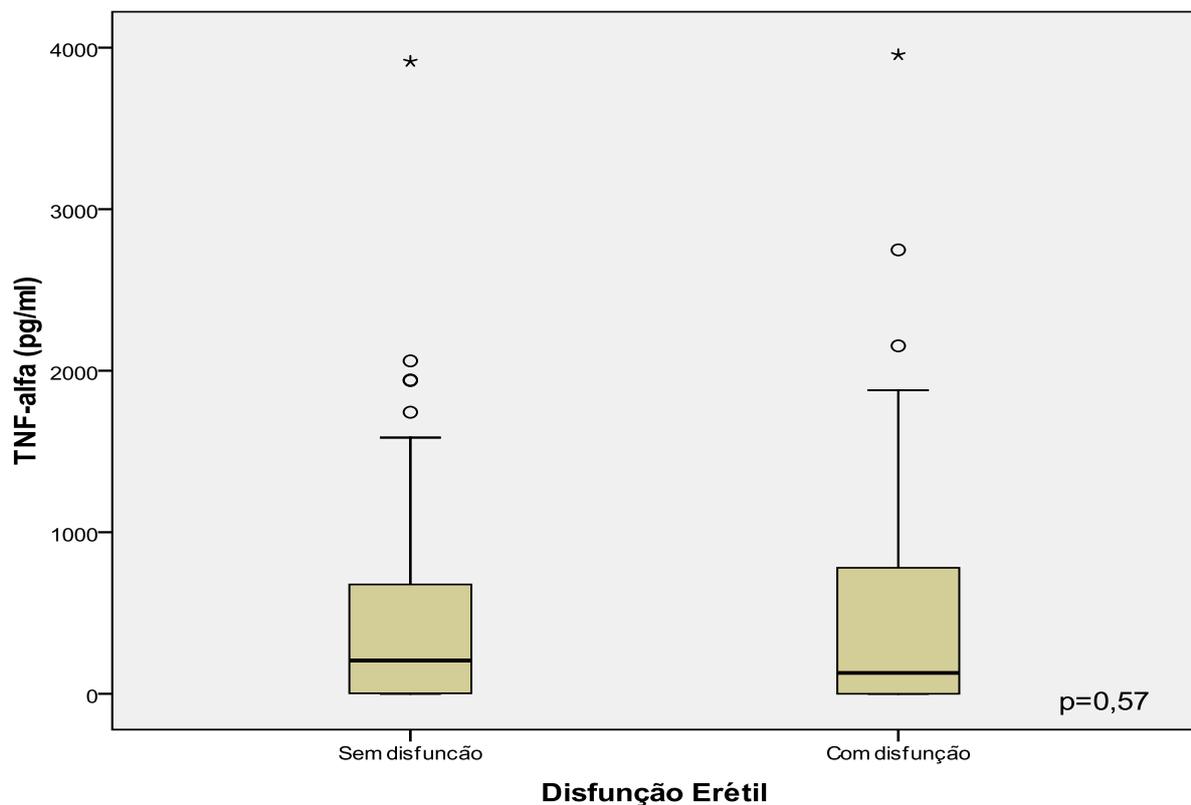
($p=0,57$ e $0,69$, respectivamente) (Gráficos 1 e 2). Entretanto, quando a carga viral foi comparada entre os grupos, maiores concentrações foram observadas no grupo dos pacientes com DE, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,02$) (Gráfico 3).

Tabela 4. Comparação dos níveis de $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$ e carga pró-viral em pacientes com e sem disfunção erétil.

	Disfunção erétil	Sem disfunção erétil	Valor p
$TNF-\alpha$ (pg/ml)	545,4	509,4	0,57
$IFN-\gamma$ (pg/ml)	1.154,4	1.122,8	0,69
Carga viral (n° de cópias/ 10^6 cel)	135.695,3	47.607,3	0,02

Teste de Mann-Whitney

Gráfico 1. Concentrações de $TNF-\alpha$ em pacientes infectados pelo HTLV-I com e sem disfunção erétil.



A Tabela 5 evidencia a relação entre as categorias da DE com as citocinas e carga pró-viral. Ao estratificar-se a DE em leve, moderada e grave as concentrações de TNF- α , IFN- γ e carga pró-viral não foram diferentes entre as categorias ($p=0,67$; $0,25$ e $0,09$, respectivamente), revelando ausência de associação entre a gravidade da DE com elevação na produção de citocinas e carga pró-viral. Entretanto, foi observada uma forte tendência em elevação na carga pró-viral à medida que a DE se tornava mais grave.

Tabela 5. Comparação das médias de TNF- α , IFN- γ e carga pró-viral de acordo com a gravidade da disfunção erétil.

	TNF-α (pg/ml)	IFN-γ(pg/ml)	Carga viral (nº de cópias/10⁶ cel)
Grave	738,9	894,7	164.920,7
Moderada	1.082,0	558,1	124.783,7
Leve	982,9	230,9	112.421,7
Sem disfunção erétil	1.154,4	509,4	47.607,3
Valor p	0,67	0,25	0,09

Teste de Kruskal-Wallis

XVII. DISCUSSÃO

No Brasil, estudos de prevalência em grupos específicos, confirmam a presença do HTLV-I em todas as regiões do país e Salvador registra uma das mais altas soroprevalência, com números que variam de 1,3% entre doadores de sangue (Galvão-Castro et al., 1997) e 1,76%, na população geral (Dourado et al., 2003). Estima-se que aproximadamente 40.000 pessoas estejam infectadas pelo HTLV-I na capital baiana. Como apenas 5% dos indivíduos infectados desenvolvem HAM/TSP ou ATL, a maioria dos indivíduos infectados é considerada portador do vírus. Todavia, o HTLV-I tem sido também associado a várias outras condições clínicas como polimiosite, poliartrite, uveíte, dermatite infectiva associada ao HTLV-I (DIH), síndrome de Sjogren, bexiga hiperativa e DE (Nishioka et al., 1989; LaGrenade et al, 1990; Marriette et al., 2000; Oliveira et al., 2010).

A DE é uma condição médica freqüente e de grande impacto na saúde do homem, com implicações que se estendem desde um problema ocasional até algo de grande magnitude. O valor da avaliação e manejo adequados diz respeito não apenas aos indivíduos afetados e seus parceiros, mas também para a sociedade como um todo. Seu escopo abrange aspectos de bem-estar físico e mental, questões de manejo de doenças simultâneas e amplo fardo sócio-econômico.

A fisiopatologia da DE pode ser psicogênica, vasculogênica, neurogênica ou endócrina (Lewis, 2001). Tem sido estimado que 10% a 19% das causas da DE seja de origem neurogênica (Aboseif et al., 1997). Devido ao fato da ereção ser um evento neurovascular, qualquer doença ou disfunção que afete o cérebro, medula espinhal ou nervos cavernosos ou pudendos pode causar DE. A elevada prevalência da DE em pacientes com HAM/TSP, uma patologia com origem no processo inflamatório que atinge a medula espinhal, torna o dano neurológico um fator importante na gênese da DE em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Estudos prévios já revelaram que DE é bastante comum em pacientes com HAM/TSP, com prevalência variando de 88,2% a 100%. A freqüência da DE aumenta com o grau do envolvimento neurológico e quando analisado o grupo de indivíduos sem HAM/TSP e com sintomas urinários a

frequência de DE é maior (79,2%) do que a população dos portadores do vírus (35,4%) (Castro et al., 2005; Oliveira et al., 2010). Esses estudos mostram claramente que mesmo na ausência de HAM/TSP a DE pode ser documentada em indivíduos infectados pelo HTLV-I. No presente estudo a prevalência de DE foi de 41% entre os indivíduos infectados pelo HTLV-I sem mielopatia. Quando estratificada quanto à gravidade a DE leve foi a mais freqüente, seguida da grave e moderada. Todavia não houve diferença quanto à gravidade da DE quando esses pacientes foram avaliados em 02 grupos com faixa etária diferentes, sendo um com idade ≤ 40 anos e outro >40 anos. A documentação de que em indivíduos infectados pelo HTLV-I a gravidade da DE não se associa com a faixa etária e a forte associação entre DE e bexiga neurogênica associada ao HTLV-I provê um forte suporte à idéia de que a DE é uma manifestação da infecção por este vírus.

A despeito da existência de uma associação entre DE e infecção pelo HTLV-I, o mecanismo pelo qual o vírus pode causar DE não é esclarecido. Com o objetivo de melhor compreender esta associação o presente estudo avaliou produção de citocinas pró-inflamatórias e a carga pró-viral em indivíduos sem mielopatia e infectados com o HTLV-I com e sem DE. Apesar de não ser observada associação entre DE e elevação das concentrações das citocinas pró-inflamatória houve uma associação entre DE e elevação da carga pró-viral.

A avaliação da resposta imunológica em pacientes com infecção pelo HTLV-I é importante no entendimento da patogênese da doença e na identificação de marcadores imunológicos precoces envolvidos com a progressão dessa patologia. O HTLV-I infecta predominantemente células T e o gene TAX do vírus ativa os genes das citocinas dentro das células T levando a produção em larga escala de citocinas pró-inflamatória incluindo TNF- α e IFN- γ . Células mononucleares de indivíduos portadores de HTLV-I mesmo em culturas não estimuladas produzem maiores concentrações de TNF- α , IFN- γ , IL-5 e IL-10 do que de indivíduos soronegativos (Carvalho et al., 2001). Pacientes com HAM/TSP apresentam concentrações de TNF- α e IFN- γ mais elevadas quando comparados com portadores do vírus conforme publicação prévia (Santos et al., 2004). Existe também evidência

de que enquanto em portadores de HTLV-I tanto células T CD4⁺ quanto células T CD8⁺ contribuem de forma similar para produção de TNF- α e IFN- γ em pacientes com HAM/TSP esta produção é predominantemente mediada por células T CD8⁺. Outro fator que contribui para a exarcebação na produção de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com HAM/TSP é a incapacidade de citocinas moduladoras da resposta imune a exemplo da IL-10 e do TGF-B reduzir significativamente a produção de IFN- γ nesta fase da doença (Santos et al., 2006). O presente estudo não revelou diferença nas concentrações de citocinas entre os indivíduos com infecção pelo HTLV-I e sem mielopatia independente da presença ou não de DE. Estes dados sugerem que a DE na infecção por HTLV-I não está associada a uma exarcebação da resposta imune.

Vários marcadores virais e imunológicos estão relacionados com infecção por HTLV-I e/ou com a presença de HAM/TSP. Até o momento, não está claro quais desses marcadores está associado primariamente com HAM/TSP e quais são secundários, refletindo a incerteza sobre a questão de saber se a patogênese da HAM/TSP é impulsionada principalmente pela alta carga pró-viral ou por uma reação inflamatória ao vírus. Best e cols. avaliaram 81 pacientes (33 homens e 48 mulheres), dividindo-os em 03 grupos: 35 com HAM/TSP, 33 portadores do vírus e 13 controles soro-negativos. Em uma análise multivariada comparando marcadores imunológicos (TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10) e virais (carga pró-viral) entre os três grupos, apenas a carga pró-viral permaneceu associada significativamente com a HAM/TSP (Best et al., 2006).

Estudos têm enfatizado a importância da avaliação da carga pró-viral em pacientes com alto risco para desenvolvimento de HAM/TSP. Existem evidências de que indivíduos com HAM/TSP têm maior replicação do HTLV-I do que pacientes portadores do vírus (Nagai et al., 1998). Um estudo recente revelou que indivíduos infectados pelo HTLV-I com sintomas neurológicos e sem preencherem os critérios para HAM/TSP possuem carga pró-viral mais elevada em relação àqueles sem sintomas neurológicos, concluindo que a carga pró-viral pode representar um marcador biológico relevante para progressão de doença (Grassi et al., 2011). Outro estudo mostrou que

pacientes portadores de DIH apresentavam carga pró-viral semelhante aos indivíduos com HAM/TSP e maior do que aqueles portadores do vírus (Primo et al., 2009).

No presente estudo a carga pró-viral foi mais elevada nos indivíduos com DE em relação aqueles sem DE. Houve também uma tendência em elevação da carga pró-viral à medida que DE se tornava mais grave. Este fato revela que a replicação viral é maior entre os portadores do HTLV-I que desenvolveram DE. Além disso, a elevação da carga pró-viral deve desempenhar um papel mais importante na patogênese da DE do que a exarcebação da resposta imune, pois não houve diferença nas concentrações das citocinas pró-inflamatórias entre os indivíduos com e sem DE. Dessa forma, devido ao conhecimento de que a carga pró-viral está associada à injúria neurológica na infecção pelo HTLV-I, esses dados suportam a hipótese de que a DE em portadores do vírus está relacionada à infecção por HTLV-I. Adicionalmente, considerando a evidência prévia de que a DE está fortemente associada com bexiga hiperativa associada ao HTLV-I e com o aumento da carga pró-viral é possível que a DE seja uma manifestação precoce da HAM/TSP e que indivíduos com infecção pelo HTLV-I e DE tenham um maior risco de desenvolver HAM/TSP.

XVIII. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

1. Acompanhar a evolução clínica dos pacientes portadores do HTLV-I com DE e sem mielopatia que possuem carga pró-viral elevada numa coorte, a fim de verificar se há progressão para HAM/TSP;
2. Investigar as possíveis lesões da inervação peniana por estudos eletrofisiológicos (eletroneuromiografia cavernosa e pudenda, e potencial evocado).

XIX. CONCLUSÕES

1. Pacientes com disfunção erétil e infecção pelo HTLV-I apresentaram carga pró-viral mais elevada do que pacientes sem disfunção erétil.
2. As concentrações de TNF- α e IFN- γ foram semelhantes em indivíduos com e sem disfunção erétil e infecção pelo HTLV-I.
3. Não houve associação entre a gravidade da disfunção erétil com a exarcebação da resposta imune e aumento da carga pró-viral.

XX. SUMMARY

IMUNE RESPONSE AND VIRAL FACTORS IN INDIVIDUALS WITH ERECTILE DYSFUNCTION AND HTLV-I INFECTION

Background: The myelopathy associated with the lymphotropic virus human T cell type I (HTLV-I) is related to exacerbation of the immune response and increased proviral load. Erectile dysfunction (ED) is highly prevalent in individuals infected with HTLV-I and it is assumed that this expression is related to viral infection.

Objective: To evaluate the influence of the immune response and viral factors associated with HTLV-I infection.

Design: Cross-sectional study in patients infected with HTLV-I.

Methods: 185 men aged between 18 and 70 years and positive serology for HTLV-I confirmed by Western blot were evaluated from January 2004 to December 2010 at the Clinic's Multidisciplinary HTLV HUPES / UFBA. The subjects were divided into two groups: Group 01 composed of individuals infected with HTLV-I with ED; Group 02 composed of individuals infected with HTLV-I without ED. The levels of IFN- γ , TNF- α and proviral load were compared between the two groups. The study excluded patients with HAM / TSP, diabetes mellitus, hypertension, androgen deficiency, penile prosthesis users, people with neurological or psychiatric, history of pelvic surgery large or spinal cord trauma. All were evaluated by a urologist and a neurologist. For the evaluation of ED, we applied the International Index of Erectile Function (IIEF-5), and were defined as a man with ED to the IIEF-5 was ≤ 21 . All patients were classified on the scale EDSS (Expanded Disability Status Scale) by a neurologist.

Results: The prevalence of ED in the study population was 41% and the average age 49 years. The group of patients with ED showed higher levels of TNF- α , IFN- γ compared to subjects without ED group, but this difference was not statistically significant ($p = 0.57$ and 0.69 , respectively). However, when viral load was compared between groups, higher levels were observed in the patients with ED, and this difference achieved statistical significance ($p = 0.02$). Stratify the ED as mild, moderate and severe levels of TNF- α , IFN- γ and viral load were not different between the categories ($p = 0.67$, 0.25 and 0.09 , respectively). However, there was a tendency to increase in viral load as the become more severe.

Conclusions: Patients with ED and subclinical infection with HTLV-I have higher viral load than patients without ED. The levels of TNF- α , IFN- γ are similar in individuals with and without ED and infection with HTLV-I.

XXI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S, Deirmenjian J, Carroll PR. The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. *British Journal of Urology*, 80(6):918-22, 1997.
2. Althof S, Dean J, Fitzpatrick J, Heaton J, Rosen R. Could urological questionnaires completely replace physiological testing? *British Journal of Urology International*, 96:1210-2, 2005.
3. Anderson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacological Reviews*, 53: 417-450, 2001.
4. Ando Y, Nakano S, Saito K, Shimamoto I, Ichijo M, Toyama T, Hinuma Y. Transmission of adult T cell leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child: comparison of bottle with breast-fed babies. *Japanese Journal of Cancer Research*, 78(4): 322-4, 1987.
5. Best I, Adauí V, Verdonck K, González E, Tipismana M, Clark D, Gotuzzo E, Vanham G. Proviral load and immune markers associated with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Peru. *Clinical and Experimental Immunology*, 146(2):226-33, 2006.
6. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *International Journal of Impotence Research*, 12:305-311, 2000.
7. Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araújo AQC, Galvão-Castro B, Oliveira MSP, Guedes AC, Proietti FA. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLVI/II) no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35: 499-508, 2002.
8. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 27(1):1-6, 2001.

9. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, Travassos MJ, Barrón Y, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations associated with HTLV type I Infection: A cross-sectional study. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 23(3):365-71,2007.
10. Castro NM, Oliveira P, Freitas DM, Rodrigues Jr W, Muniz A, Carvalho EM. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *International Journal of Impotence Research*, 17(4):364-9,2005.
11. Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF. Os virus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000) Aspectos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 4: 81-95,2000.
12. Corona G, Jannini EA, and Maggi M. Inventories for male and female sexual dysfunctions. *International Journal of Impotence Research*, 18: 236–50, 2006.
13. Dehée A, Césaire R, Désiré N, Lézin A, Bourdonné O, Béra O, Plumelle Y, Smadja D, Nicolas JC. Quantitation of HTLV-1 proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. *Journal of Virological Methods*, 102(1-2):37-51, 2002.
14. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 34:527-31,2003.
15. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *The Journal of Emergency Medicine*, 18:109–19,2000.
16. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Urology*, 151:54-61,1994.
17. Finkle AL, Taylor SP. Sexual potency after radical prostatectomy. *The Journal of Urology* , 125:350-352,1981.

18. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG, Muller M, Sampaio DA, Santana A, Passos LM, Proietti F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*, 37:242-3,1997.
19. Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Mascarenhas RE, Dourado I, Correia LC, de Castro-Costa CM, Galvão-Castro B. Human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients according to new diagnostic criteria of HAM/TSP. *Journal of Medical Virology*, 83(7):1269-74, 2011.
20. Guerreiro JB, Santos SB, Morgan DJ, Porto AF, Muniz AL, Ho JL, Teixeira AL Jr, Teixeira MM, Carvalho EM. Levels of serum chemokines discriminate clinical myelopathy associated with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) disease from HTLV-1 carrier state. *Clinical and Experimental Immunology*, 145(2):296–301,2006.
21. Hickey WF. Migration of hematogenous cells through the blood–brain barrier and the initiation of CNS inflammation. *Brain Pathology*, 1:97–105, 1991.
22. 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. *The Journal of Urology*, 163:460-463, 2000.
23. Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: Physiology, Pathophysiology, clinical investigation and treatment. *Endocrine Reviews*, 22:342-88, 2001.
24. Kim SC, Oh MM. Norepinephrine involvement in response to intracorporeal injection of papaverine in psychogenic impotence. *The Journal of Urology*, 147:1530-1532,1992.
25. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*, 336: 1345 - 7, 1990.

26. Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: Why, when and how to investigate. *The Journal of Urology*, 142:992-994,1989.
27. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *The Urologic Clinics of North America*, 28:209-216,2001.
28. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: Report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *International Journal of Impotence Research*, 11:141-143,1999.
29. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *The Journal of Urology*, 137:829-836,1987.
30. Lue TF. Drug therapy: erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 342:1802-13, 2000.
31. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 9^{ed.}, Saunders Elsevier: Philadelphia, Volume 1, 718-49p., 2007.
32. Mariette X, Agbalika F, Zucker-Franklin D, Clerc D, Janin A, Cherot P, Brouet JC. Detection of the tax gene of HTLV-I in labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 18(3): 341 - 7, 2000.
33. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, et al: Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *The Journal of Urology*, 166:569-574.discussion 74-75, 2001.
34. Masters WH, Johnson VE: *Human Sexual Response*, Boston, Little, Brown, 1970.
35. McDermott DW, Bates RJ, Heney NM, Althausen A. Erectile impotence as complication of direct vision cold knife urethrotomy. *Urology*, 18:467-469,1981.
36. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65:131-50, 2001.

37. Montorsi F. Assessment, diagnosis, and investigation of erectile dysfunction. *Clinical Cornerstone*, 7:29-34, 2005.
38. Moreira ED, Jr., Lbo CF, Diament A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology*, 61:431-436, 2003.
39. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *Journal of General Internal Medicine*, 8:517-521, 1993.
40. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, Hashiguchi S, Ichinose M, Bangham CR, Izumo S, Osame M. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *Journal of Neurovirology*, 4: 586-593, 1998.
41. Nehra A, Moreland RB. Neurologic erectile dysfunction. *Urologic Clinics of North America*, 28: 289-308, 2001.
42. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *The Journal of American Medical Association*, 270:83-90, 1993.
43. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet*, 1: 441, 1989.
44. Oliveira JT, Carneiro-Proietti ABF, Lima-Martins MVC, Martins ML, Proietti FA. Erectile insufficiency as first symptom of HTLV I/II associated myelopathy. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 56:123-5, 1998.
45. Oliveira P, Castro NM de, Carvalho EM. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. *Clinics*, 62(2):191-6, 2007.
46. Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, Tanajura D, Brandão JC, Porto AF, Carvalho EM. Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1 infected patients and its association with overactive bladder. *Urology*, 75:1100-103, 2010.

47. Oliveira P. Prevalência de disfunção erétil em pacientes infectados pelo HTLV-I. *Dissertação de Mestrado*. UFBA. Salvador, Bahia. 2006.
48. Orland JR, Enstrom J, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, Garratty G, Newman B, Smith D, Wang B, Loughlin K, Murphy EL. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology*, 61: 1588-94, 2003.
49. Osame M, Nakagawa M, Umehara F, Ijichi S, Moritoyo T, Higuchi I, Usuku K, Arimura K, Izumo S. Recent studies on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV. *Journal of Neurovirology* 3 (supl 1): S50-S51, 1994.
50. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*, 1:1031-2, 1986.
51. Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I – associated myelopathy (HAM-TSP). *Journal of Neurovirology*, 8: 359-64, 2002.
52. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77:7415-9, 1980.
53. Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, Bittencourt AL. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42(8):761-4, 2009.
54. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*, 24: 6058–68, 2005.
55. Rajfer J, Rosciszewski A, Mehringer M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *The Journal of Urology*, 140:69-71, 1988.

56. Rampin O, Giuliano F. Brain control of penile erection. *World Journal of Urology*, 19: 1-8, 2001.
57. Rhoden EL, Lemos RR, Riedner CE, Telöken C, Souto CAV. Validade do índice internacional de função erétil (IIEF) e IIEF-5 simplificado na avaliação da função eretiva. *Brazilian Journal of Urology*. 27 Suppl 1:18, 2001.
58. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *The Journal of Urology*. 167:1745-8, 2002.
59. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Vargas Souto CA. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 14:245-50, 2002.
60. Ribas JGR e Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(4):377-84, 2002.
61. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and Evaluation of an Abbreviated 5-item Version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a Diagnostic Tool for Erectile Dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 11:319-26, 1999.
62. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): A Multidimensional Scale for Assessment of Erectile Dysfunction. *Urology*, 49: 822-30, 1997.
63. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A, Dutra WO, Gollob KJ, Carvalho EM. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-1 asymptomatic carriers. *BMC Infectious Disease*, 4:1-7, 2004.

64. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, Luna T, Nascimento MC, Guerreiro JB, Oliveira-Filho J, Morgan DJ, Carvalho EM. Modulation of T cell responses in HTLV-I carriers and in patients with myelopathy with HTLV-I. *Neuroimmunomodulation*, 13(3):145-51, 2006.
65. Steers WD. Neural control of penile erection. *Seminars in Urology*, 8:66-79,1990.
66. Taylor GP. Pathogenesis and treatment of HTLV-I associated myelopathy. *Sexually Transmitted Infection*, 74:316-22,1998.
67. Uchiyama T. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) and human diseases. *Annual Review of Immunology*, 15:15-37, 1997.
68. Umehara F, Izumo S, Ronquillo AT, Matsumuro K, Osame M. Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I associated myelopathy. *Journal of Neuropathology Experimental Neurology*, 53:72-7,1994.
69. Wagner G, Mulhall J. Pathophysiology and diagnosis of male erectile dysfunction. *British Journal of Urology International*, 88 Suppl 3:3-10, 2001.
70. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *The Journal of Urology*, 128:492-497,1982.
71. Yeager ES, Van Heerden JA. Sexual dysfunction following proctocolectomy and abdominoperineal resection. *Annals of Surgery*, 191:169-170,1980.

XXII. ANEXOS

ANEXO 1 – ARTIGO 1

“*Detrusor Arreflexia as an End Stage of Neurogenic Bladder in HAM/TSP?*” Case Reports in Medicine, 2011;2011:289389. Epub 2011 Apr 13.

The screenshot shows the PubMed.gov search interface. At the top, there are navigation links for 'NCBI Resources' and 'How To'. The search bar contains 'PubMed' and the search term '21541226[uid]'. Below the search bar, there are options for 'Display Settings' (set to 'Abstract') and 'Send to'. The search results section indicates 'We found 1 article using an alternative search:' and lists the article 'Case Report Med. 2011;2011:289389. Epub 2011 Apr 13.' with the title 'Detrusor Arreflexia as an End Stage of Neurogenic Bladder in HAM/TSP?'. The authors listed are Tannus M, Tanajura D, Sundberg MA, Oliveira P, Castro N, Santos AM. The affiliation is 'Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 5 Andar, Rua João das Botas S/N, Canela, Salvador CEP 40110-160, BA, Brazil.' On the right side, there is a 'Related ci' section with partial titles: 'Gabapentin f', 'bladder.', '[Studies on r', 'T-lymph [Nip', and 'Urodynamic'.

Case Report

Detrusor Arreflexia as an End Stage of Neurogenic Bladder in HAM/TSP?

**Matheus Tannus, Davi Tanajura, Michael A. Sundberg, Paulo Oliveira,
Neviton Castro, and André Muniz Santos**

*Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 5 Andar, Rua João das Botas S/N, Canela,
Salvador CEP 40110-160, BA, Brazil*

Correspondence should be addressed to Davi Tanajura, davitanajurabr@hotmail.com

Received 19 October 2010; Accepted 22 February 2011

Academic Editor: Edgar M. Carvalho

Copyright © 2011 Matheus Tannus et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The HTLV-1 virus is a known agent involved in the development of HAM/TSP. Past studies have typically observed patients with autonomic dysfunction consisting of detrusor overactivity and detrusor-sphincter dyssynergia, with the occasional observation of underactive detrusor or detrusor arreflexia. However, studies have not yet evaluated the progression of neurogenic bladder over time. In this paper, we describe a HAM/TSP patient with the initial development of overactive detrusor, and subsequent development of detrusor arreflexia. Given a paucity of studies characterizing the effects of HTLV-1 on the autonomic nervous system, particularly aspects controlling continence, this patient's clinical course may represent one type of end point for patients

with HAM/TSP and neurogenic bladder. Further cohort or case-series studies, with particular emphasis on the progression of neurogenic bladder, are needed to evaluate the significance of this described case in relation to typical disease progression patterns.

1. Introduction

The Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) is an RNA virus and a known agent involved in the development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) [1]. Speculation exists as to the current prevalence of HTLV-1 infection [2], but the most widely quoted estimate in the literature continues to be 10–20 million people worldwide [3]. Of those infected with HTLV-1, it is estimated that about four percent develop HAM/TSP [4]. The infection is endemic in tropical and subtropical areas, with higher prevalence in Central and South America, the south of Japan, and Africa [5]. HAM/TSP is a chronic myelopathy with a clinical presentation of spastic paraparesis, including pyramidal effects such as hyperreflexia and Babinski sign. Autonomic dysfunction is also observed, as well as occasional mild sensation abnormalities and/or pain [6]. Overactive bladder (OAB) is the most common autonomic presentation in patients with HAM/TSP but can also occur as an isolated form in patients with HTLV-1 infection and without paraparesis [5, 7]. Urodynamic studies in individuals with HAM/TSP alongside symptoms of frequency and difficulty voiding typically reveal detrusor overactivity (DO) and detrusor-sphincter dyssynergia (DSD) compatible with a myelopathy picture [8]. Studies have also found individuals with underactive or detrusor areflexia (DA) and resulting overflow incontinence, though this is less commonly observed [9, 10]. In this paper, our objective is to describe a HAM/TSP patient with initial OAB due to DO, and subsequent development of DA and overflow incontinence.

2. Case Presentation

The patient is a 70-year-old female with HTLV-I infection and a five-year diagnosis of HAM/TSP. Two years ago, the patient developed OAB initially characterized by urgency

with incontinence and nocturia. However, over the past six months, the patient ceased to have urgency and began requiring regular self-catheterization for voiding. The patient does not have a history of diabetes, hypertension, syphilis, or HIV.

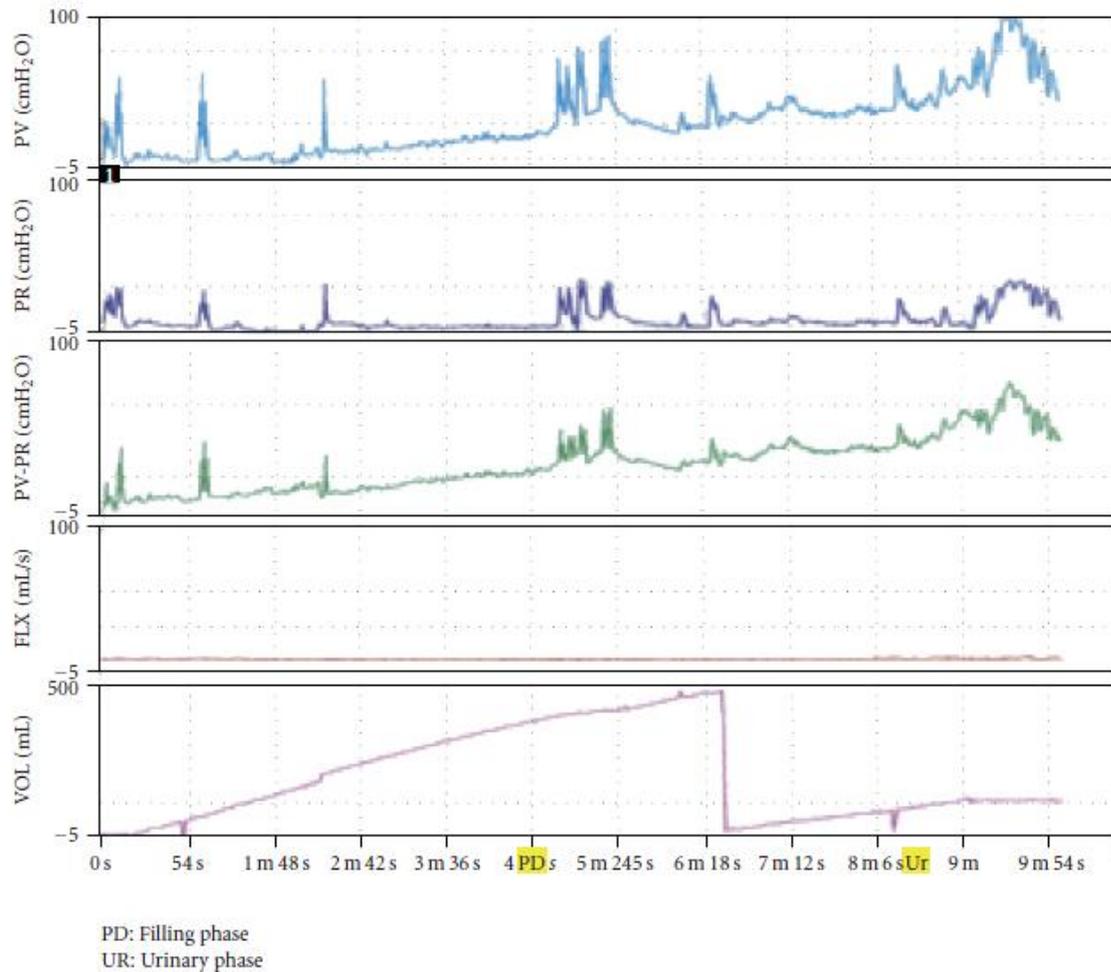


Figure 1: Urodynamic study performed on patient (2008) showing detrusor hyperreflexia prior to voiding. PV: vesicular pressure, PR:abdominal pressure, PV-PR: detrusor pressure, Vol: volume in bladder.

On a routine outpatient neurologic exam, the patient was alert and oriented. Proximal asymmetric paraparesis grade 4 (Medical Research Council [11]) was noted on flexion of the leg at the right hip, and grade 4+ was noted on flexion of the leg at the left hip. Grade 2 spasticity (Ashworth Scale [12]) was observed on passive movement of the legs. Global hyperreflexia, grade 3 (Campbell Score [13]), and bilateral Babinski sign were also noted. Sensation was normal, and there was no

alteration in coordination nor in equilibrium. The patient was classified according to the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) [14] and the Osame Disability Motor Scale (ODMS) [15], with scores of 4 and 5, respectively.

Urodynamic studies were conducted on this patient in both 2008 and 2010. In these studies, a 12 Fr trilumen catheter was transurethraly inserted into the bladder to measure vesicular pressure, while abdominal pressure was measured by intrarectal balloon catheter. Detrusor pressure was obtained by subtracting abdominal pressure from bladder pressure. In 2008, the studies revealed OAB with DSD and OD (Figure 1). However, studies in 2010 revealed DA and an inability to void during pressure-flow studies (Figure 2), consistent with the patient's loss of urgency and continued incontinence.

A urinary sonogram performed in 2010 notes a postvoid residual volume of 357 cm³ and bilateral, grade II hydronephrosis with communicative hypoechoic areas observed in both kidneys (Figure 3); this is consistent with the effects of overflow incontinence due to noncontractile bladder. At this time, the right kidney measured 8.92 cm in greatest diameter, while the left kidney measured 9.47 cm. The patient's most recent routine urine analysis and cultures in 2010 were unremarkable, with creatinine and blood urea nitrogen (BUN) within normal range and indicating preserved renal function.

Initially, upon development of OD, the patient was treated with anticholinergics. However, prevention of residual urine now requires regular catheterization. The patient was educated to perform self-catheterization and tolerates the procedure well.

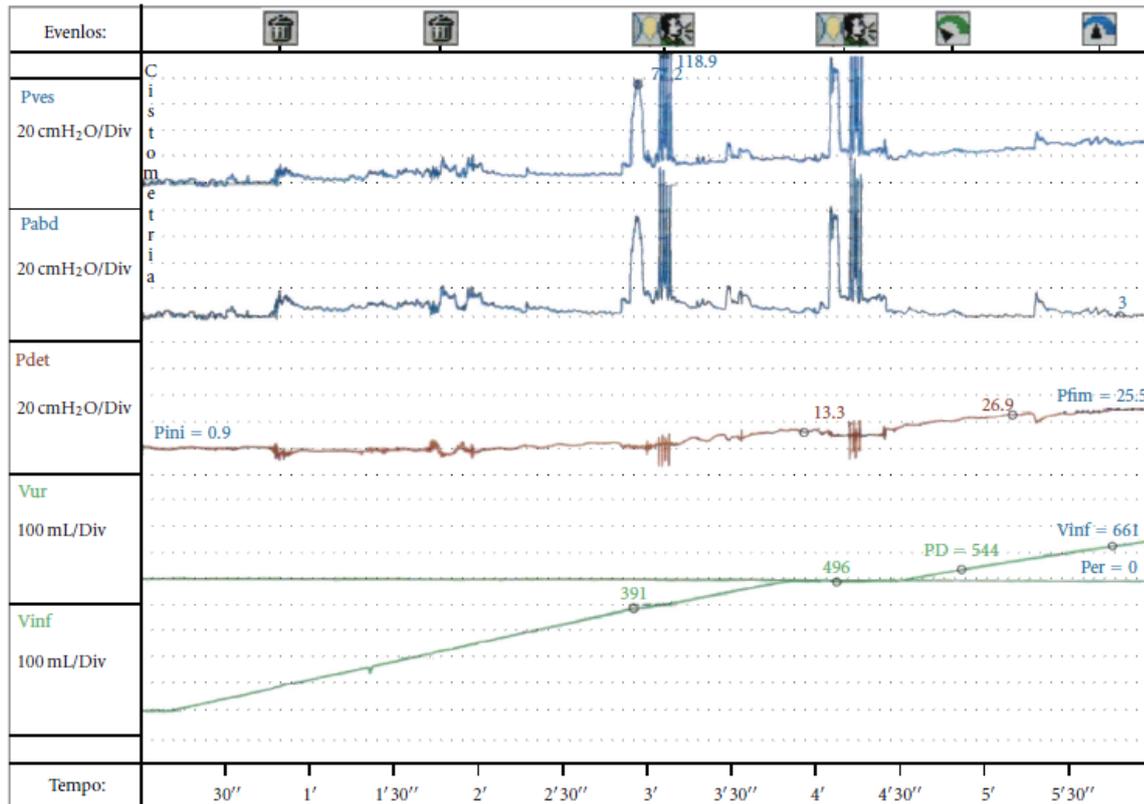


Figure 2: Urodynamic study performed on patient (2010) displaying detrusor areflexia. Pves: vesicular pressure, Pabd: abdominal pressure, Pdet: detrusor pressure, Vur: urine volume, Vinf: infusion volume.

3. Discussion

OAB and OD, with or without DSD, are a common feature in patients with HTLV-1, especially those with HAM/TSP. In a urodynamic evaluation of HTLV-1-infected patients with and without HAM/TSP, de Castro et al. [8] described OD in 37% of HTLV-1 patients without HAM/TSP and in 46.9% of patients with a diagnosis of HAM/TSP. Alongside OD, DSD was described in 11% and 34% of the patients, respectively. However, DA was not described in any patients in this study. Likewise, similar studies by Lima et al. [16], Imamura et al. [10], and Yamashita and Kumazawa [17] observed OD ranging from 60–96% among patients with HAM/TSP. Lima and Yamashita also noted DSD in 35% and 65% of HAM/TSP patients, respectively.

Few studies have described patients with DA. In Yamashita's study of 26 HAM/TSP patients, only one patient was observed to have DA on urodynamic evaluation. In a similar fashion,

in a study of 25HAM/TSP patients, Imamura found DA in four (16%) patients and hydronephrosis in two (8%). And, though both OD and DA have been observed in past studies of patients with HAM/TSP, these studies were not conducted with the purpose of providing information regarding the temporal progression of autonomic dysfunction in HAM/TSP.

This paper describes a patient with known HAM/TSP who first developed OD, with progression to DA after two years. As no cohort studies have yet described the progression of neurogenic bladder in HAM/TSP patients over time, it is unknown whether this patient's manifestations correspond to the natural history of bladder dysfunction in HAM/TSP or to an alternative and less-common form of progression. A progression from OD to underactive detrusor, with the eventual development of DA, may correspond with an initial lesion in the spinal cord nuclei and tracts and a subsequent neuronal secondary degeneration of bladder innervation.

Interestingly, Komine et al. [9] described two patients similar to our case with underactive detrusor, three and six years after the diagnosis of HAM/TSP. Yet, in a previous study [18] by this group, 16 patients all with OD and most with DSD had an average duration of HAM/TSP of 12.7 years. Such information suggests the possibility of a reverse progression of autonomic dysfunction from that suggested above, with OD occurring as a later manifestation, or possibly that the development of DA is an altered course of neurologic pathology in some patients and occurs for yet unknown reasons. Cohorts with repeat urodynamic studies are needed to evaluate the progression of neurological symptoms in more patients and to determine whether a temporal progression from OD to DA is an alternative outcome in HAM/TSP patients. From a clinical perspective, as there is a large range in urinary symptoms among patients with HTLV-1 infection (particularly those with HAM/TSP), it is important to regularly re-evaluate patients for changes in bladder function and provide specific treatment options.

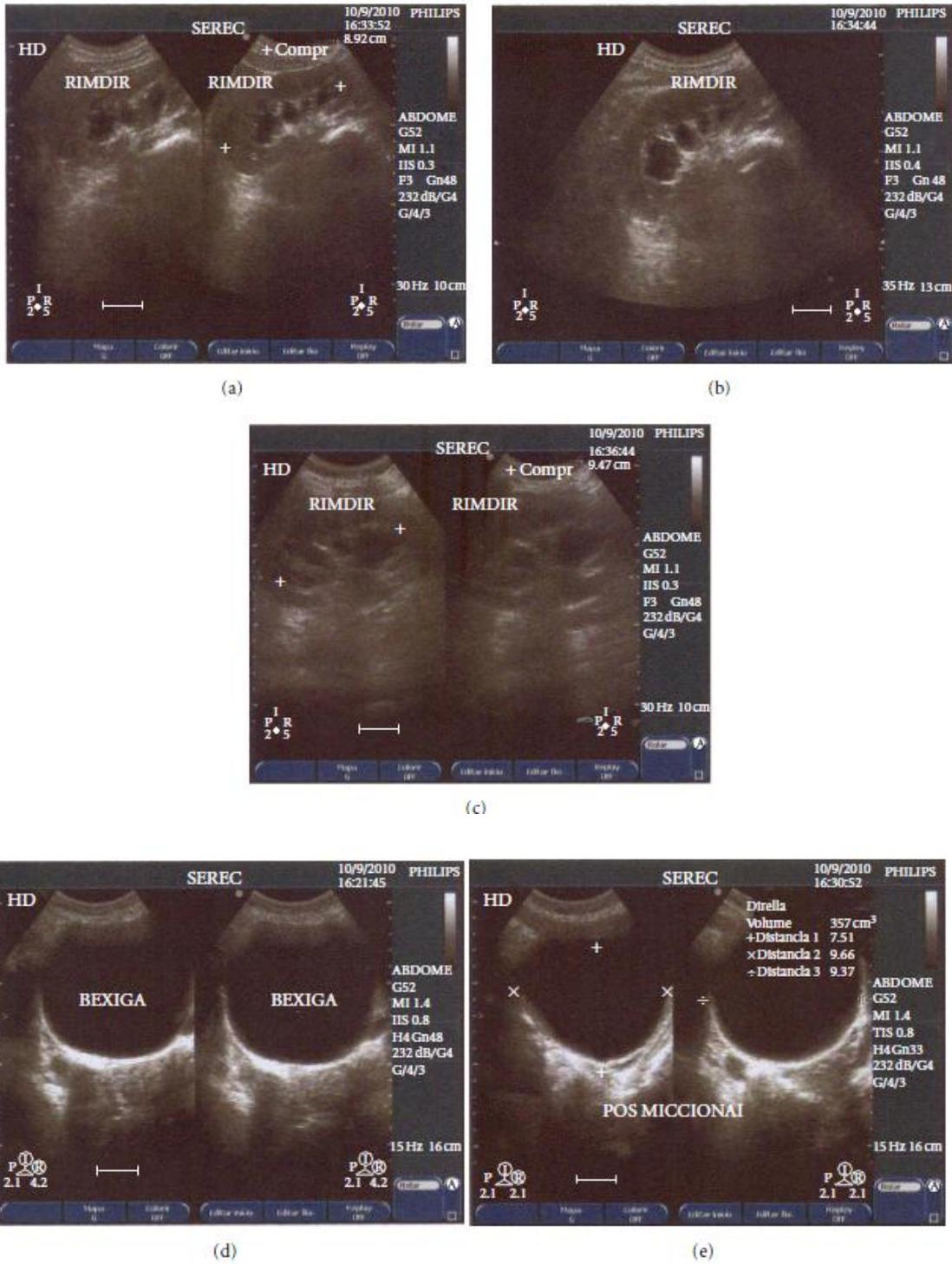


Figure 3: Urinary sonogram performed on patient (2010) revealing grade II hydronephrosis consistent with noncontractile bladder.

Conflict of Interests

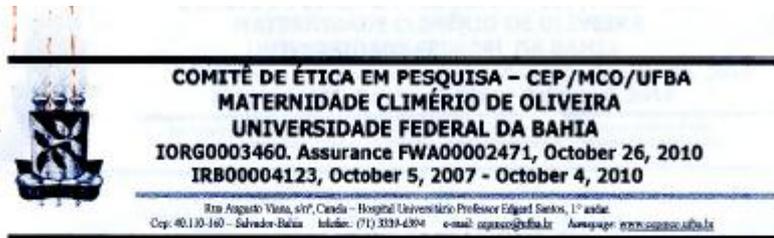
The authors declare that there is no conflict of interests.

References

- [1] T. Nakamura, “HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): the role of HTLV-I-infected Th1 cells in the pathogenesis, and therapeutic strategy,” *Folia Neuropathologica*, vol. 47, no. 2, pp. 182–194, 2009.
- [2] C. Hlela, S. Shepperd, N. P. Khumalo, and G. P. Taylor, “The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown,” *AIDS Reviews*, vol. 11, no. 4, pp. 205–214, 2009.
- [3] G. De The and R. Bomford, “An HTLV-I vaccine: why, how, for whom?” *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 9, no. 5, pp. 381–386, 1993.
- [4] J. R. Orland, J. Engstrom, J. Fridey et al., “Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study,” *Neurology*, vol. 61, no. 11, pp. 1588–1594, 2003.
- [5] H. H. Biswas, J.W. Engstrom, Z. Kaidarova et al., “Neurologic abnormalities in HTLV-I- and HTLV-II-infected individuals without overt myelopathy,” *Neurology*, vol. 73, no. 10, pp. 781–789, 2009.
- [6] S. A. Cooper, M. S. van der Loeff, and G. P. Taylor, “The neurology of HTLV-1 infection,” *Practical Neurology*, vol. 9, no. 1, pp. 16–26, 2009.
- [7] P. Oliveira, N. M. De Castro, and E. M. Carvalho, “Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I,” *Clinics*, vol. 62, no. 2, pp. 191–196, 2007.
- [8] N. M. de Castro, D. M. Freitas, W. Rodrigues Jr., A. Muniz, P. Oliveira, and E. M. Carvalho, “Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals,” *International Brazilian Journal of Urology*, vol. 33, no. 2, pp. 238–244, 2007.
- [9] S. Komine, H. Yoshida, C. Fujiyama, and Z. Masaki, “Voiding dysfunction in patients with human T-lymphotropic-virus type- 1-associated myelopathy,” *Urologia Internationalis*, vol. 47, supplement 1, pp. 67–68, 1991.

- [10] A. Imamura, T. Kitagawa, Y. Ohi, and M. Osami, "Clinical manifestations of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy," *Urologia Internationalis*, vol. 46, pp. 149–153, 1991.
- [11] Medical Research Council, "Aids to examination of the peripheral nervous system," London:Memorandumno. London: her Majesty's Stationary Office, 1976.
- [12] R. W. Bohannon and M. B. Smith, "Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity," *Physical Therapy*, vol. 67, no. 2, pp. 206–207, 1987.
- [13] W. Campbell, *DeJong's The Neurologic Examination*, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, Md, USA, 6th edition, 2005.
- [14] J. F. Kurtzke, "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)," *Neurology*, vol. 33, no. 11, pp. 1444–1452, 1983.
- [15] M. Nakagawa, K. Nakahara, Y. Maruyama et al., "Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis," *Journal of Neurovirology*, vol. 2, no. 5, pp. 345–355, 1996.
- [16] C. L. M. Lima, G. Rabolini, M. Menna-Barreto, E. B. Dos Santos, and W. J. Koff, "Urodynamic alterations in patients with HTLV-1 infection," *International Brazilian Journal of Urology*, vol. 28, no. 5, pp. 452–456, 2002.
- [17] H. Yamashita and J. Kumazawa, "Voiding dysfunction: patients with human T-lymphotropic-virus-type-1-associated myelopathy," *Urologia Internationalis*, vol. 47, supplement 1, pp. 69–71, 1991.
- [18] S.Komine, K. Yoshida,H. Yamashita, and Z.Masaki, "Voiding dysfunction in patients with human T-lymphotropic virus type-1-associated myelopathy (HAM)," *Paraplegia*, vol. 27, no. 3, pp. 217–221, 1989.

ANEXO 2 – OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP), APROVANDO A INVESTIGAÇÃO



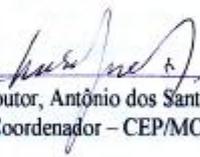
PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 191/2008

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor, **Edgar Marcelino de Carvalho Filho**, Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa “Resposta imunológica, fatores virais e infecções por helmintos na expressão de doença associada ao HTLV-1.” aprovado em 30 de Abril de 2008 pelo Parecer/Resolução nº 030/2008 deste Colegiado, apresentou o “Orçamento” reajustado bem como o “Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido” em atendimento as recomendações explicitados no Parecer acima referido.

Inexistindo nas referidas proposições conflito administrativo, processual e ético que contra-indiquem a conseqüente continuidade executória da pesquisa, ficam as mesmas **aprovadas** por esta Instância.

APROVADO.

Salvador, 23 de Setembro de 2008


 Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barata
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (ã) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Projeto: Resposta Imunológica, Fatores Virais e Infecções por Helminhos 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.

Nº do Projeto:

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). Os representantes do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América poderão ver sua ficha clínica. 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 pequeno 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
--------------------------	------	------

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Controles

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

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

Comitê de Ética: Maternidade Climério de Oliveira/UFBA, Rua do Limoeiro, nº 137 - Nazaré

Cep.: 40.055-150 Salvador, BA, 55 71 3283-9210/9211, cepmco@ufba.br/cepmco@gmail.com

Nome do Participante: _____

Número de Identificação no Projeto:

Convite e Objetivo: Você é convidado a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar as razões pelas quais alguns pacientes apresentam doença neurológica associada à infecção pelo HTLV-1. Além das informações aqui presentes você pode perguntar tudo sobre o estudo aos médicos que fazem parte do projeto. Antes de concordar em participar desta pesquisa é importante que você leia este documento, e caso decida participar do estudo você será solicitado (a) a assinar este formulário de consentimento.

Você foi selecionado como um possível participante nesse estudo porque você doou sangue a um banco de sangue em Salvador, Bahia e foi identificado como NÃO estando infectado pelo vírus HTLV-1.

Participação Voluntária:

A sua participação no estudo é voluntária e você estará contribuindo para o melhor entendimento da doença causada pelo vírus HTLV-1. Sua participação nesse estudo será de apenas 1 dia. Você é livre para recusar a participar no estudo, sem perder os seus direitos a cuidados médicos de rotina e sem nenhuma consequência quanto a futuros cuidados médicos no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos.

Finalidade do Estudo: O objetivo desse estudo é entender as razões porque pessoas desenvolvem uma doença neurológica associada ao HTLV-1 e quais outros sintomas elas podem vir a desenvolver por causa dessa infecção.

Procedimentos: Caso você decida participar do estudo será solicitado que você doe trinta mililitros de sangue (mais ou menos 2 colheres de sopa) que vão ser usados para avaliar sua resposta imunológica (sua capacidade de combater infecções).

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial sendo apenas compartilhada com outros membros da equipe científica. Os resultados serão divulgados na forma de comunicação científica, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Análises de Riscos e Benefícios:

A retirada de sangue nos pacientes pode provocar dor leve devido à punção com agulha. Em casos raros se acompanha de sangramento ou mancha na pele. A retirada de sangue venoso é um procedimento médico de rotina, e todos os cuidados apropriados serão tomados.

Retorno de Benefícios para o Sujeito e para a Sociedade: Muito pouco se sabe a respeito dos sintomas iniciais da doença neurológica associada ao HTLV-1. O objetivo do presente estudo é identificar anormalidades imunológicas associadas ao HTLV-1. O conhecimento adquirido através desse estudo poderá no futuro ajudar pessoas infectadas pelo HTLV-1, pois permitirá identificar precocemente pessoas propensas a desenvolver problemas neurológicos e neste caso poder realizar precocemente tratamento na perspectiva de evitar o desenvolvimento da doença. Desta forma, o estudo não traz para você nenhum benefício mas ajudará os indivíduos que são infectados pelo HTLV-1.

Custos: Você não terá quaisquer custos com os exames de laboratório ou com a avaliação médica. Você não receberá nenhum pagamento por sua participação nesse estudo. Adicionalmente as suas despesas com transporte e alimentação para participar no estudo serão pagas pelo projeto.

Esclarecimentos:

Caso tenha alguma pergunta ou apresente alguma complicação relacionada aos procedimentos realizados na pesquisa, você pode contatar pelo telefone 3237-7353 os pesquisadores: Dr. Edgar M. Carvalho e Dr. André Luiz Muniz, no Serviço de Imunologia do HUPES-UFBA, Rua João das Botas, s/n – Canela, telefone (071) 3237-7353, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/COM/UFBA, na pessoa do Dr. Eduardo Neto, Maternidade Climério de Oliveira/UFBA, Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré, Cep.: 40.055-150 Salvador, BA, 55 71 3283-9210/9211, cepmco@ufba.br/cepmco@gmail.com

Consentimento:

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

- Sim, eu concordo que a amostra de sangue possa ser guardada para pesquisa no futuro.
- Não, eu não concordo que a amostra de sangue possa ser guardada para pesquisa no futuro.

Assinatura do participante

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

ANEXO 4 – EDSS

ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL AMPLIADA (EDSS) (KURTZKE, 1983)

- 0.** Exame neurológico normal (grau 0) em todas as avaliações do sistema funcional - SF.
- 1,0.** Nenhuma incapacidade; sinais mínimos em um SF (ou seja grau 1).
- 1,5.** Nenhuma incapacidade; sinais mínimos em mais de um SF (mais de um SF grau 1).
- 2,0.** Incapacidade mínima em um SF (um SF grau 2; outros graus 0 ou 1).
- 2,5.** Incapacidade em dois SF (dois SF grau 2; outros graus 0 ou 1).
- 3,0.** Incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3 , outros grau 0 ou 1),ou discreta incapacidade em três ou quatro SF (três ou quatro SF grau 2 ;outros 0 ou 1) embora completamente ambulatorial.
- 3,5.** Deambulação plena, com incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3) e um ou dois SF grau 2; ou dois SF grau 3; ou cinco SF grau 2 (outros 0 ou 1).
- 4,0.** Deambulação plena sem ajuda; auto-suficiente; ativo por cerca de 12 horas por dia, apesar da incapacidade relativamente grave consistindo de um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo os limites das etapas anteriores capaz de caminhar cerca de 500 metros sem ajuda ou descanso.
- 4,5.** Deambulação plena sem ajuda; ativo durante grande parte do dia; capaz de trabalhar por um dia inteiro; porém, pode apresentar alguma limitação da atividade completa ou precisar de um pouco de ajuda; caracteriza-se por incapacidade relativamente grave, geralmente consistindo de um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo os limites das etapas anteriores; capaz de caminhar cerca de 300 metros sem ajuda ou descanso.
- 5,0.** Deambulação sem ajuda ou descanso para caminhar cerca de 200 metros; incapacidade grave o suficiente para comprometer as atividades diárias (por exemplo, trabalhar o dia inteiro sem dispositivos especiais); os equivalentes comuns do SF são de grau 5, isoladamente (outros 0 ou 1),ou combinações de graus menores, geralmente excedendo os limites da etapa 4,0.

5,5. Deambulação sem ajuda ou descanso para caminhar por 100 metros; incapacidade grave o suficiente para impedir a realização de atividades diárias; os equivalentes comuns do SF são de grau 5, isoladamente (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores, geralmente excedendo os limites da etapa 4,0.

6,0. Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante (bengala, muleta ou suporte) para caminhar cerca de 100 metros com ou sem descanso; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de 2 SF grau 3+.

6,5. Assistência bilateral constante (bengala, muleta, suporte) para caminhar cerca de 20 metros sem descanso; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de dois SF grau 3 +.

7,0. Incapacidade para caminhar além de cerca de 5 metros, mesmo com auxílio; restrito a cadeira de rodas; capaz de conduzir a cadeira de rodas comum sem auxílio, além de entrar e sair da cadeira sem ajuda; consegue permanecer em atividade, na cadeira de rodas, por cerca de 12 horas por dia; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de um SF grau 4+; muito raramente, função piramidal grau 5 isoladamente.

7,5. Incapacidade para dar mais do que alguns passos; confinamento à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para sair e sentar na cadeira; capaz de conduzir a cadeira sem ajuda, mas não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro; precisa de cadeira de rodas motorizada; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de um SF grau 4+.

8,0. Restrito ao leito ou a cadeira, ou consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo; consegue realizar algumas funções para cuidar da sua própria higiene e mantém o uso dos braços; os equivalentes comuns do SF são combinações com grau 4+ em diferentes sistemas.

8,5. Essencialmente confinado a cama na maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços; os equivalentes comuns do SF são combinações com grau 4+ em diferentes sistemas.

9,0. Paciente acamado e desamparado; consegue se comunicar e comer; os equivalentes comuns do SF são combinações, em sua maioria, do grau 4+

9,5. Paciente totalmente desamparado e acamado; incapaz de se comunicar com eficácia ou comer/engolir; os equivalentes comuns do SF são combinações, quase todos do grau 4+.

10. Morte devida a complicações da EM. Adendo: os SF (Sistemas Funcionais) descritos na Escala de Kurtzke são baseados em uma escala anterior do mesmo autor, que serve como base para a avaliação clínica e neurológica. Esta escala é apresentada na página seguinte.

Adendo: os SF (Sistemas Funcionais) descritos na Escala de Kurtzke são baseados em uma escala anterior do mesmo autor, que serve como base para a avaliação clínica e neurológica. Esta escala é apresentada na página seguinte.

ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL POR SISTEMAS

FUNÇÕES PIRAMIDAIAS:

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade motora.
2. Incapacidade mínima.
3. Paraparesia ou hemiparesia discreta ou moderada; monoparesia grave.
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; tetraparesia moderada; ou monoplegia.
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada tetraparesia.
6. Tetraplegia.
- V. Desconhecido.

FUNÇÕES CEREBELARES:

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade motora.
2. Ataxia discreta em qualquer membro.
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros.
4. Ataxia severa dos quatro membros.
5. Incapacidade de realizar movimentos coordenados devido a ataxia.
- V. Desconhecido.
- X. Utilizado depois de cada número quando a fraqueza (grau 03 ou mais na função piramidal) interfere com o teste.

FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:

0. Normal.
1. Somente sinais anormais.
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.
3. Nistagmo grave, acentuada paresia da musculatura extra-ocular ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.
4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.
5. Incapacidade de deglutir ou falar.
- V. Desconhecido.

FUNÇÕES MENTAIS:

0. Normal.
1. Alteração apenas do humor (não altera o índice de incapacidade).
2. Leve comprometimento mental.
3. Moderado comprometimento mental.
4. Acentuado comprometimento mental (moderada síndrome cerebral crônica).
5. Demência ou grave síndrome crônica.
- V. Desconhecido.

FUNÇÕES SENSITIVAS (revisado 1982):

0. Normal.
1. Sensibilidade vibratória ou estereognosia diminuída, somente em um ou dois membros.
2. Diminuição leve da sensibilidade tátil ou dolorosa ou de posição, e/ou diminuição moderada da sensibilidade vibratória em um ou dois membros; ou diminuição somente da vibratória (com ou sem estereognosia) em três ou quatro membros.

3. Diminuição moderada da sensibilidade tátil ou dolorosa ou de posição, e/ou perda da sensibilidade vibratória em um ou dois membros; ou leve diminuição da sensibilidade tátil dolorosa e/ou diminuição moderada da sensibilidade proprioceptiva, em três ou quatro membros.
 4. Diminuição acentuada da sensibilidade tátil ou dolorosa e/ou perda da sensibilidade proprioceptiva em um a dois membros; ou diminuição moderada da sensibilidade tátil dolorosa e/ou diminuição severa da sensibilidade proprioceptiva em mais de dois membros.
 5. Perda da sensibilidade de um ou dois membros; ou moderada diminuição de sensibilidade tátil ou dolorosa e/ou perda da sensibilidade proprioceptiva na maior parte do corpo abaixo da linha da cabeça.
 6. Perda da sensibilidade abaixo da cabeça.
- V. Desconhecido.

FUNÇÕES VESICAIS (revisado 1992):

0. Normal.
 1. Sintomas urinários sem incontinência.
 2. Incontinência menor ou uma vez por semana.
 3. Incontinência mais de uma vez por semana.
 4. Incontinência diária ou mais que 01 vez por dia.
 5. Cateterização contínua.
 6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.
- V. Desconhecido.
- X. Adicionar se o paciente for classificado de 1-4 e fazer uso de cateterismo intermitente.

FUNÇÕES INTESTINAIS (revisado 1992):

0. Normal.
 1. Obstipação diária e sem incontinência.
 2. Obstipação diária e sem incontinência.
 3. Incontinência < uma vez por semana.
 4. Incontinência > uma vez por semana e não diária.
 5. Sem controle de esfíncter retal.
 6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.
- V. Desconhecido.

FUNÇÕES VISUAIS:

0. Normal.
 1. Escotoma com acuidade visual (corrigida) igual ou melhor que 20/30.
 2. Pior olho com escotoma com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59.
 3. Pior olho com amplo escotoma, ou diminuição moderada nos campos, porém com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99.
 4. Pior olho com diminuição acentuada nos campos e acuidade visual máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com acuidade visual do melhor olho igual ou menor que 20/60.
 5. Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) menor que 20/200; ou grau 4 com acuidade visual do melhor olho igual ou menor que 20/60.
 6. Grau 5 com acuidade visual do melhor olho igual ou menor que 20/60.
- V. Desconhecido.
- X. É adicionado aos graus de 0 a 6 se existir palidez temporal.

OUTRAS FUNÇÕES:

0. Nenhuma.

1. Qualquer achado neurológico atribuído ao HTLV-I (modificado).

2. Desconhecido.

ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO IIEF-5 (ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉCTIL RESUMIDO)

RESPONDA AO QUESTIONÁRIO ABAIXO COM SINCERIDADE E VERIFIQUE COMO ANDA SUA SAÚDE SEXUAL

ESCOLHA SOMENTE UMA RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA

1. NOS ÚLTIMOS 6 MESES, COMO VOCÊ CLASSIFICARIA SUA CONFIANÇA EM CONSEGUIR E MANTER UMA EREÇÃO?

0. NÃO TEVE RELAÇÃO
1. MUITO BAIXA
2. BAIXA
3. MODERADA
4. ALTA
5. MUITO ALTA

2. NOS ÚLTIMOS 6 MESES, QUANDO VOCÊ TEVE EREÇÕES APÓS ESTÍMULO SEXUAL, COM QUE FREQUÊNCIA ELAS FORAM RÍGIDAS O SUFICIENTE PARA A PENETRAÇÃO ?

0. NÃO TEVE RELAÇÃO
1. QUASE NUNCA OU NUNCA
2. POUCAS VEZES (MUITO MENOS DA METADE DAS VEZES)
3. ALGUMAS VEZES (CERCA DE METADE DAS VEZES)
4. NA MAIORIA DAS VEZES (MAIS DE METADE DAS VEZES)
5. SEMPRE OU QUASE SEMPRE

3. NOS ÚLTIMOS 6 MESES, DURANTE A RELAÇÃO SEXUAL, COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ FOI CAPAZ DE MANTER A EREÇÃO APÓS TER PENETRADO SUA COMPANHEIRA?

0. NÃO TEVE RELAÇÃO
1. QUASE NUNCA OU NUNCA
2. POUCAS VEZES (MUITO MENOS DA METADE DAS VEZES)
3. ALGUMAS VEZES (CERCA DE METADE DAS VEZES)
4. NA MAIORIA DAS VEZES (MAIS DE METADE DAS VEZES)
5. SEMPRE OU QUASE SEMPRE

4. NOS ÚLTIMOS 6 MESES, DURANTE A RELAÇÃO SEXUAL, QUAL FOI O SEU GRAU DE DIFICULDADE EM MANTER A EREÇÃO E COMPLETAR A RELAÇÃO SEXUAL?

0. NÃO TEVE RELAÇÃO
1. EXTREMAMENTE DIFÍCIL
2. MUITO DIFÍCIL
3. DIFÍCIL
4. POUCO DIFÍCIL
5. NÃO FOI DIFÍCIL

5. NOS ÚLTIMOS 6 MESES, QUANDO VOCÊ TENTOU TER UMA RELAÇÃO SEXUAL, COM QUE FREQUÊNCIA ELA FOI SATISFATÓRIA PARA VOCÊ?

0. NÃO TEVE RELAÇÃO
1. QUASE NUNCA OU NUNCA
2. POUCAS VEZES (MUITO MENOS DA METADE DAS VEZES)
3. ALGUMAS VEZES (CERCA DE METADE DAS VEZES)
4. NA MAIORIA DAS VEZES (MAIS DE METADE DAS VEZES)
5. SEMPRE OU QUASE SEMPRE

SCORE TOTAL: 5-7 GRAVE; 8-11: MODERADA; 12-16: LEVE A MODERADA; 17-21: LEVE; ≥22: NORMAL.