

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

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

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

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

IIEF-5 diminuiu entre os portadores e mais ainda nos prováveis HAM e nos HAM/TSP definido ($P < 0,001$) evidenciando a piora da DE em todos os grupos. Em uma análise de sobrevivência, o tempo para desenvolver DE grave foi menor nos indivíduos com HAM/TSP comparado aos indivíduos portadores do vírus ($P = 0,001$) e comparado com os prováveis HAM/TSP ($P = 0,014$). A presença de HAM/TSP definida no início do estudo foi independentemente associada com o desenvolvimento de DE grave, mesmo após ajustes para idade basal e carga proviral (HR 6,74; $P = 0,008$).

Conclusão: A DE é uma manifestação clínica lenta e progressiva da infecção pelo HTLV-1 e está fortemente associada com o grau de comprometimento neurológico da doença. O desenvolvimento da DE pode servir de sinal de alerta para uma possível degeneração neurológica. Como os sujeitos com DE associada ao HTLV-1 ainda não tem dano neurológico irreversível, esses pacientes podem ser os que mais se beneficiarão com a existência de um tratamento feito para reduzir a carga pró-viral do HTLV-1.

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

Abstract

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

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

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

Outcomes: Time to development of severe ED.

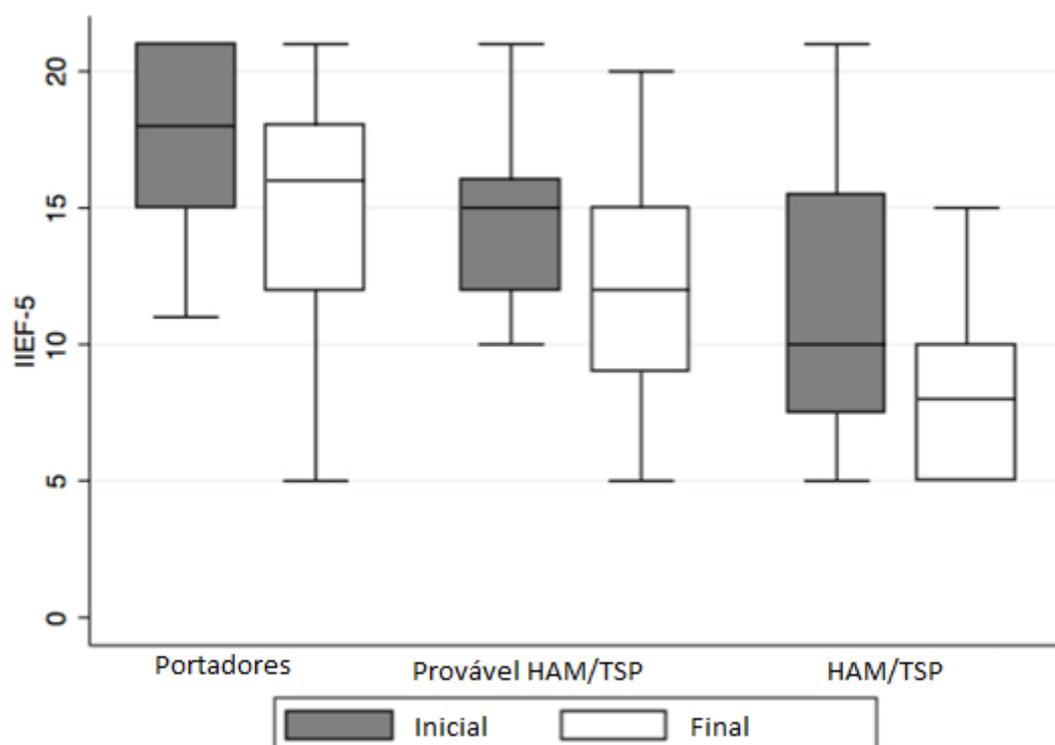
Results: We studied 90 men with ED, mean age 52.8 ± 9.78 years. At baseline, 42 were carriers, 16 had probable HAM/TSP and 32 had definite HAM/TSP. IIEF-5 was highest among carriers and lowest in patients with definite HAM/TSP whereas OABSS was lowest in carriers and highest in definite HAM/TSP patients.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

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

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

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

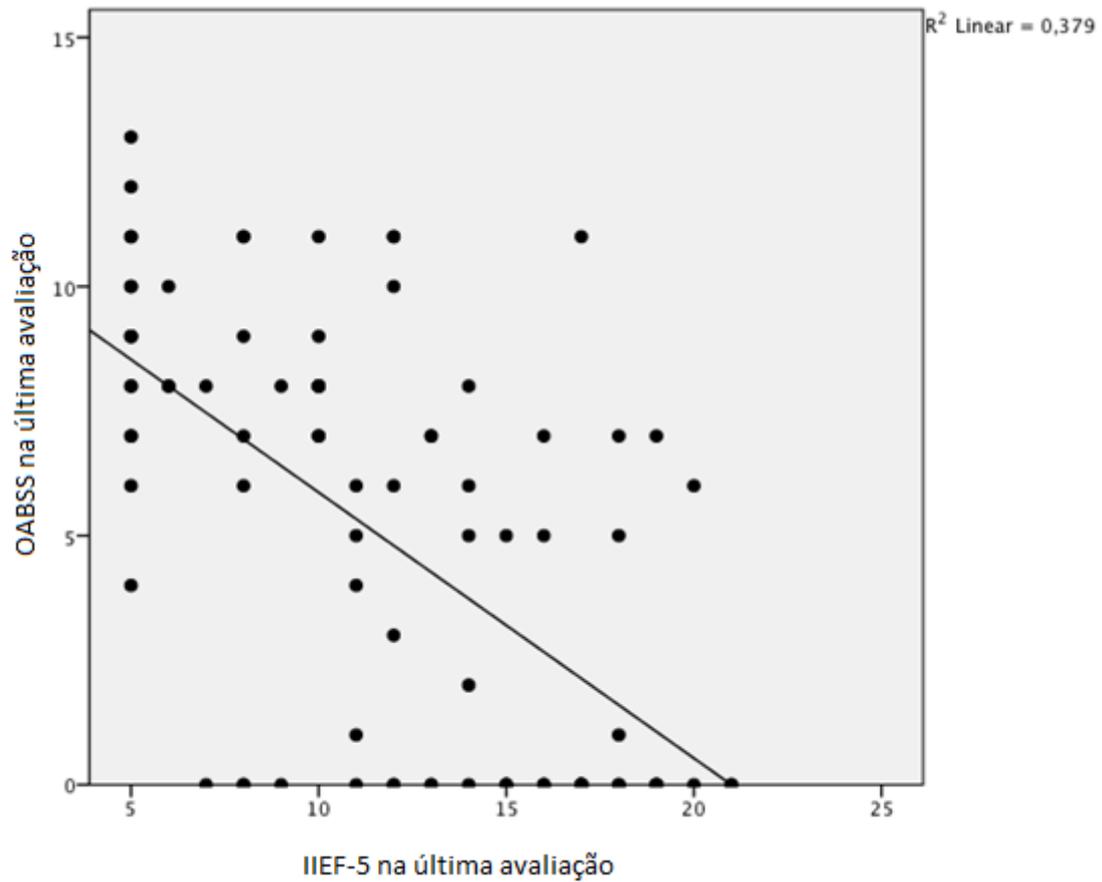
Figura 2. Mediana IIEF-5 no início e no final da coorte em 90 indivíduos infectados com HTLV-1 estratificados por formulário clínico na entrada da coorte.



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

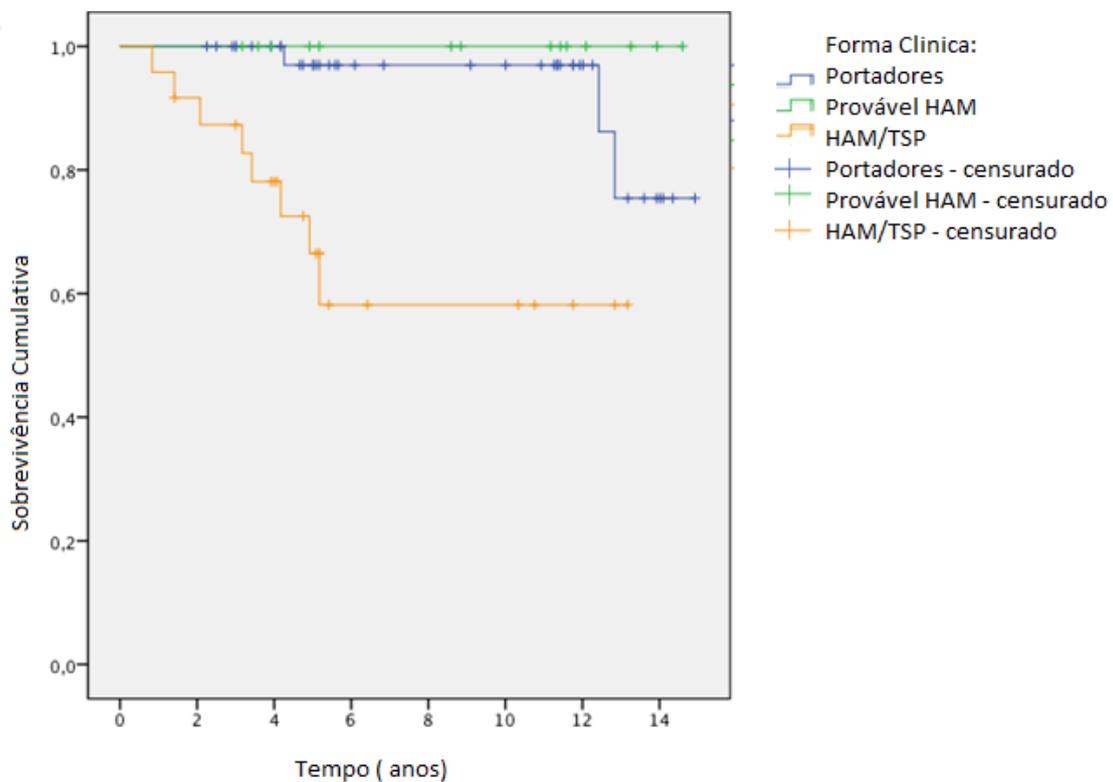
marginalmente maior do que HAM/TSP provável ($P = 0,058$) e significativamente maior do que HAM/TSP definido ($P < 0,001$); O IIEF-5 também foi significativamente maior em HAM/TSP provável do que em HAM/TSP definido ($P = 0,012$).

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



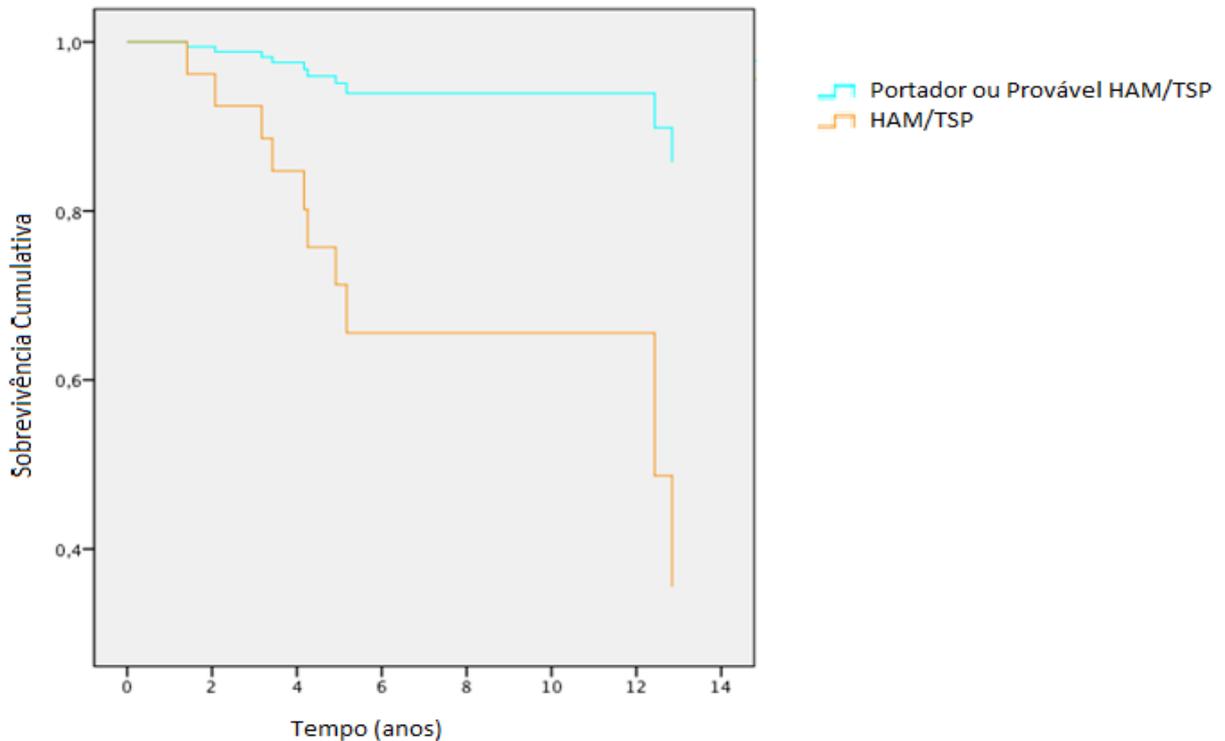
Legenda: Coeficiente de correlação de Spearman = - 0,62, valor $P < 0,001$.

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



Legenda: Dez pacientes (dois com HAM/TSP provável e oito com HAM/TSP) foram excluídos desta análise porque já apresentavam disfunção erétil grave na linha de base. Não houve diferença significativa no tempo para evento entre portadores e provável HAM/TSP ($P = 0,307$), mas houve diferenças significativas entre portadores e HAM/TSP definido ($P = 0,001$) e HAM/TSP provável e HAM/TSP definitivo ($P = 0,014$). Todas as comparações foram feitas usando o teste Log Rank.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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