



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ADENILDA LIMA LOPES MARTINS

DISFUNÇÃO SEXUAL EM MULHERES VIVENDO COM HTLV-1.

TESE DE DOUTORADO

Salvador-Bahia
2018

ADENILDA LIMA LOPES MARTINS

DISFUNÇÃO SEXUAL EM MULHERES VIVENDO COM HTLV-1.

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientadores:

Prof. Dr. Ney Cristian Amaral Boa Sorte

Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

**SALVADOR
2018**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

M379 Martins, Adenilda Lima Lopes
Disfunção sexual em mulheres vivendo com HTLV-1. / Adenilda Lima
Lopes Martins. – 2018.
113f.:il. color. ; 30cm.

Orientadores

Prof. Dr. Ney Cristian Amaral Boa Sorte
Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

Doutora em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1.HTLV-1. 2. Disfunção sexual. Mulher. 3. Prevalência. Índice da Função
Sexual Feminina – IFSF. I. Título.

CDU: 616.98

ADENILDA LIMA LOPES MARTINS

“DISFUNÇÃO SEXUAL EM MULHERES VIVENDO COM HTLV-1”

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 23 de abril de 2018.

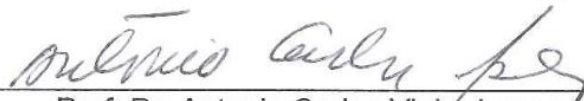
BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Márcia Sacramento Cunha Machado
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



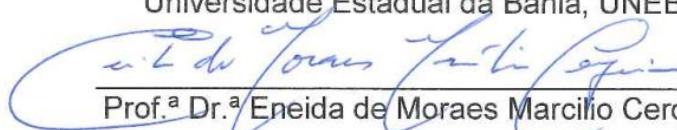
Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho
Doutor em Imunologia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof. Dr. Antonio Carlos Vieira Lopes
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia – UFBA



Prof.^a Dr.^a Ana Gabriela Alvares Travassos
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Estadual da Bahia, UNEB



Prof.^a Dr.^a Eneida de Moraes Marcílio Cerqueira
Doutora em Ciências Biológicas (Biologia Genética)
Universidade Estadual de Ferira de Santana, UEFS

À minha família, fonte permanente de estímulos; ao meu marido, pelo apoio durante todo este tempo; aos meus filhos, minha fonte inesgotável de energia e inspiração e aos meus queridos amigos, sempre solidários e presentes.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial aos meus orientadores, Prof. Dr. Ney Cristian Amaral Boasorte e Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi, pela confiança, pela oportunidade, pela dedicação, generosidade, pelas análises críticas e, principalmente pelas contribuições para este trabalho.

Ao Prof. Dr. Bernardo Galvão-Castro Filho, pelo constante estímulo e ensinamentos.

A Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), pela liberação das atividades durante a realização deste doutorado e fornecimento de bolsa.

A Alisson Aquino, pela parceria na realização dos exames laboratoriais.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicina, pelos ensinamentos e apoio.

A Taiane Silva Paixão e Jean Paulo Lacerda, pela contribuição nas revisões de prontuários e digitação dos dados.

Aos componentes da banca examinadora desta tese, professores: Dr. Bernardo Galvão-Castro Filho, Dr. Antonio Carlos Vieira Lopes, Dra. Eneida de Moraes Marcilio Cerqueira, Dra Ana Gabriela Alvares Travassos, Dra. Marcia Sacramento Cunha Machado e Dra. Rosely Cabral de Carvalho, minha gratidão pela disponibilidade e sugestões.

Aos colegas da pós-graduação, por tornarem o doutorado momentos de troca de conhecimentos e confraternização.

Ao Colega e amigo Davi Martins pelo incentivo e ajuda na resolução das dúvidas iniciais das análises de resultados.

A todos os profissionais do CHTLV, sempre gentis e dispostos a ajudar, especialmente a Sr^a. Sonia Rangel na revisão dos prontuários e a Dr^a. Thessika Araujo na classificação das pacientes quanto ao status da infecção HTLV.

A CNPq e FAPESB, pelo incentivo a participantes deste grupo de pesquisa;

Por fim, agradeço a todos as pacientes que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências – EBMSP/ FBDC

Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS

“Ninguém pode jamais aperfeiçoar -se se não tiver o mundo como mestre. A experiência se adquire na prática”.

Willian Shakespeare

RESUMO

O Vírus Linfotrófico Humano de Células T do tipo 1 (HTLV-1) infecta cerca de cinco a dez milhões de pessoas em todo o mundo e em Salvador afeta cerca de 9% das mulheres acima de 50 anos. Existem relatos de uma associação entre Síndrome de Sjögren, ceratoconjuntivite seca e xerose com a infecção pelo HTLV-1. Além disso, maior prevalência de Disfunção Erétil (DE) está relatada em homens com HTLV-1. Contudo, em mulheres infectadas pelo HTLV-1, não existem estudos sobre disfunção sexual (DS), ou a prevalência de vagina seca. **Objetivo:** Investigar se existe associação entre a infecção pelo HTLV-1 em mulheres e a presença de disfunção sexual (DS), bem como avaliar a presença de vagina seca nestas mulheres. **Métodos:** Corte transversal em que foram estudadas 72 mulheres infectadas pelo HTLV-1 (15 com e 57 sem Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical - HAM/TSP), atendidas no Centro de Neurociências do Ambulatório Docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) selecionadas sequencialmente no momento da consulta. Foram critérios de inclusão: diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 (ELISA e Western blot positivos), idade entre 20 e 50 anos, vida sexual ativa nas últimas quatro semanas. O grupo não infectado pelo HTLV-1 (n=49), foi selecionado entre familiares, relacionados ou acompanhantes dos pacientes atendidos no mesmo serviço e obedecendo os mesmos critérios, diferindo apenas em que o ELISA e Western blot tinham resultado negativo. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), as mulheres responderam um questionário com dados sócio-demográficos e o *Female Sexual Function Index* (FSFI), para avaliar a DS. A seguir, foram submetidas a exame ginecológico para coleta de secreção cérvico-vaginal objetivando realização do Papanicolaou, Índice de Maturação Vaginal (MV) e medida da lubrificação vaginal com uso da fita de Schirmmer. FSFI < 26,5 foi considerado como presença de DS. Razões de Prevalência brutas (RP) e ajustadas (RP_{aj}) foram obtidas com a regressão de Poisson com erro robusto. **Resultados:** A prevalência geral de DS foi de 53,70% (65/121), significativamente maior entre as mulheres com HAM/TSP (80,00%; RP: 1,78; IC 95%: 1,19-2,66) quando comparadas as não infectadas (44,90%). Não foi observada maior frequência de DS entre as mulheres HTLV-1 assintomáticas em relação às não-infectadas (54,40%; RP: 1,21; IC 95%: 0,82-1,79). Após ajuste para idade, número de filhos e renda o diagnóstico de HAM/TSP se manteve como um fator independente associado à presença de DS (RP_{aj}:1,89; IC 95%:1,23- 2,90). A mediana (p25-p75), no domínio de lubrificação do FSFI foi semelhante nas mulheres assintomáticas [4,8 (3,6-5,4)] e no grupo não infectado [4,8 (4,2-5,7)], mas reduzido nas mulheres com HAM/TSP [(4,2 (2,7-5,1); p = 0,032]. O teste de umidade vaginal mostrou uma média (DP), de 13,21(4,71); 13,16(5,04) e 9,53(4,87) mm no filtro de papel, respectivamente (p = 0,027) para HTLV-1 assintomáticos, não infectados e HAM/TSP mulheres. Nessa mesma ordem, as medianas (p25-p75) da MV foram de 70,00 (63,00-85,00) %; 78,00 (69,00-84,00) % e 62,50 (51,00-75,00) %, respectivamente (p=0,039). **Conclusões:** Foi encontrada associação entre DS e a presença de HAM/TSP em mulheres infectadas pelo HTLV-1, bem como indicadores de maior secura vaginal nestas mulheres.

Palavras-Chave: HTLV-1. Disfunção sexual. Mulher. Prevalência. Índice da Função Sexual Feminina – IFSF. Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP).

ABSTRACT

The Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) infects approximately of 15 to 20 million people worldwide and, in Salvador, about 9% of affects women over 50 years. There are reports of an association between Sjögren's Syndrome, keratoconjunctivitis Sicca and xerosis with infection by HTLV-1. In addition, erectile dysfunction (ED) is reported in men with HTLV-1. In women infected with HTLV-1, there are no studies on sexual dysfunction (SD), or the prevalence of dry vagina, prevalent and that cause suffering morbidities in women in general. **Objective:** To investigate if there is relationship between HTLV-1 infection and cervico-vaginal environment and sexual dysfunction. **Methods:** cross section in which they were studied 72 by the HTLV-1 infected women, with (n = 15) and without (n = 57) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), accompanied at the Neurosciences Center of the Assisting Teaching Ambulatory of the Bahian School of Medicine and Public Health (EBMSP), selected sequentially at query time. Were inclusion criteria: diagnosis of HTLV infection (ELISA and Western blot positive), age between 20 and 50 years, active sex life during the past four weeks. The group infected by the HTLV-1 (n = 49), was selected among family members, related or escorts of patients seen in the same service and obeying the same criteria. Following the consent, the patients answered a questionnaire with socialdemographic data and the Female Sexual Function Index (FSFI), to evaluate the SD. After, were subjected to a gynecological examination for cervical-vaginal secretion collection, realization of Pap smear, Maturation Hormonal Index (MHI) and measurement of vaginal moisture using the Schirmer strips. FSFI < 26.5 was considered as presence of SD. **Results:** The overall prevalence of SD was 53.7% (65/121), the greatest among women with HAM/TSP (80.0%; RP: 1.78; CI 95%: 1.19 -2.66) compared the uninfected (44.9%). It wasn't observed higher frequency of SD among women HTLV-1 asymptomatic as compared with the uninfected (54.4%; RP: 1.21; CI 95%: 0.82 -1.79). After adjusting for age, number of children and income, have HAM/TSP remained as an independent factor associated with the presence of DS (RPaj: 1.89; CI 95%: 1.23 -2.90). The median (25th-75th) in the domain of lubrication was similar to that found in the asymptomatic women [4.8 (3.6-5.4)] and uninfected group [4.8 (4.2-5.7)], but reduced in HAM/TSP [(4.2 (2.7-5.1); p=0.032]. The vaginal moisture test showed a mean (SD) of 13.21(4.71); 13.16(5.04) e 9.53(4.87) mm on the filter paper, respectively (p=0.027) to HTLV-1 asymptomatic, uninfected and HAM/TSP women. In that same order, median (25th-75th) of VMV were 70.0 (63.0-85.0) %; 78.0 (69.0-84.0) % and 62.5 (51.0-75.0) %, respectively (p=0.039). **Conclusion:** In this study, we found high association between HTLV-1 infected women with HAM/TSP and SD. As well as indicators of increased vaginal dryness in these women.

Keywords: HTLV-1. Sexual Dysfunction. Women. Prevalence. FSFI. Female Sexual Function Index. HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Modelo da estrutura do HTLV-1	18
Figura 2 - Organização genômica do HTLV	19
Figura 3 - Mapa da prevalência de infecção por HTLV-1 em doadores de sangue no Brasil.21	
Figura 4 - Coleta de material cérvico vaginal e medida da umidificação da fita de Schirmer.	30
Figura 5 - Fluxograma de atendimento e coleta	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escores de avaliação do Índice de Função Sexual Feminina - FSFI.....	29
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAB	Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana
AR	Artrite Reumatoide
ATLL	Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMSP	Células Mononucleares do Sangue Periférico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CPV	Carga Proviral
CPVV	Carga Proviral Vaginal
DC	Doença Crônica
DE	Disfunção Erétil
DRC	Doença Renal Crônica
DS	Disfunção Sexual
DSF	Disfunção Sexual Feminina
DIH	Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-1
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)
EM	Esclerose Múltipla
PAF	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
FBDC	Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências
FSFI	Female Sexual Function Index (Índice de Função Sexual Feminina)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HAM/TSP	HTLV-I-Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis (Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical)
HTLV-1	Human T Lymphotropic Virus-1 (Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1)
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMH	Índice de Maturação Hormonal
LTR	Repetições Terminais Longas
LVM	Lesão Vertebro-medular
MS	Ministério da Saúde.

OMS	Organização Mundial da Saúde
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Células Mononucleares do Sangue Periférico)
PBS	Phosphate Buffered Saline (Tampão Fosfato-Salino)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
RNA	Acido Ribonucleico
RP	Razão de Prevalência
RTL	Repetições Terminais Longas
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STATA	Data Analysis and Statistical Software
TCLE	Termo de Consentimento Live e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
Tris-EDTA	Hydroxymethyl-Ethylenediaminetetraacetic acid (Hidroximetil-Etileno Diamino Tetra-Acético)
VM	Valor de Maturação
WB	Western Blot

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	Geral	17
2.2	Específicos	17
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	Vírus Linfotrófico de Células T Humanas do Tipo 1 (HTLV-1)	18
3.1.1	Biologia viral	19
3.1.2	Imunopatogênese	19
3.1.3	Epidemiologia da infecção pelo HTLV-1	19
3.1.3.1	<i>Vias de Transmissão</i>	21
3.1.4	Manifestações Clínicas	21
3.1.5	Diagnóstico da infecção pelo HTLV-1	22
3.2	Disfunção Sexual Feminina	22
3.2.1	Aspectos gerais da sexualidade	22
3.2.2	Definição, Epidemiologia e Avaliação da Disfunção Sexual Feminina.....	23
3.2.3	Disfunção Sexual Feminina e Adoecimento Crônico.....	24
3.2.4	Disfunção sexual feminina e infecção pelo HTLV-1	25
4	METODOLOGIA	27
4.1	Desenho do Estudo	27
4.2	Local, período e população-alvo	27
4.3	Crítérios de inclusão e exclusão	27
4.4	Cálculo e seleção amostral	28
4.5	Instrumentos de coleta de dados utilizados	28
4.5.1	Questionário de dados sócio-demográficos, clínicos e ginecológicos.....	28
4.5.2	Questionário do Índice de Função Sexual Feminina – FSFI.....	28
4.6	Procedimentos de coleta de dados	29
4.6.1	Análises das amostras biológicas	31
4.7	Operacionalização das variáveis	31
4.8	Análise dos dados	32
5	ASPECTOS ÉTICOS	33
6	RESULTADOS	34
6.1	Índice de artigos científicos	34
6.1.1	Artigo 1 - HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is Associated with Sexual Dysfunction in Infected Women of Reproductive Age.	34
6.1.2	Artigo 2 - Vagina Seca em Mulheres HTLV-1+ com HAM/TSP, Assintomáticas e em Não Infectadas: Um Estudo Exploratório.....	52
7	DISCUSSÃO	70
8	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO	74
9	CONCLUSÕES	75
	REFERÊNCIAS	76
	PERSPECTIVA HISTÓRICA DA TESE	86
	RELATO DA EXPERIÊNCIA CIENTÍFICA	87

APENDICES	88
ANEXOS	100

1 INTRODUÇÃO

O Vírus Linfotrófico de Células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1) infecta cerca de cinco a dez milhões de indivíduos no mundo, principalmente no Japão, África Central, Melanésia, Caribe e América do Sul⁽¹⁾. Salvador, capital do estado da Bahia, cidade localizada no nordeste do Brasil, apresentou a prevalência mais elevada do país em doadores de sangue⁽²⁾. Posteriormente, em estudo de base populacional foi estimado que, aproximadamente, 1,8% da população desta cidade está infectada, e as prevalências de infecção em maiores de 50 anos de idade atingem 6,3% e 9,0% em homens e mulheres, respectivamente⁽³⁾. Outro estudo realizado na Bahia, no período de 2008-2010, envolvendo 2766 gestantes, encontrou prevalência de 1,05%; (IC 95%: 0,70-1,50)⁽⁴⁾, reforçando a destacada prevalência do vírus em nosso meio.

As principais formas de transmissão do HTLV-1 são a parenteral, a vertical, especialmente pelo aleitamento materno, e a sexual. Esta última ocorre com maior frequência do homem para a mulher (risco de 61,00% em dez anos), enquanto da mulher para o homem esta taxa é de 0,40% também em 10 anos⁽⁵⁾. Recentemente foi relatado que em Salvador, Bahia, a transmissão do HTLV-1 ocorre predominantemente por via sexual⁽⁶⁾. As principais doenças associadas ao HTLV-1 são a Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL), a Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP), caracterizada por alterações medulares e comprometimento da força e sensibilidades pélvicas e de membros inferiores⁽⁷⁻⁹⁾, a uveíte associada ao HTLV-1⁽¹⁰⁾ e a dermatite infectiva⁽¹¹⁾. Indivíduos infectados também podem apresentar disfunções neurológicas isoladas, tais como alteração da marcha, bexiga hiperativa e disfunção erétil (DE), entre outras⁽¹²⁻¹⁴⁾. A infecção pelo HTLV-1 está igualmente associada a manifestações como xerose, xerostomia e xerofthalmia indicando a ocorrência de uma síndrome seca nos portadores desta infecção⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Estes achados podem indicar uma relação do vírus com vagina seca e Disfunção Sexual (DS), já que duas das reações básicas da resposta sexual feminina, são a vaso congestão e a tensão neuromuscular, que poderiam estar alteradas em mulheres infectadas por este vírus. De fato, o sistema nervoso atua sobre a função sexual por meio de estímulos para a genitália, controlados pelos sistemas parassimpático e simpático (nervos: podendo, pélvico e hipogástrico) desencadeando as respostas locais, caracterizadas pela elevação do fluxo sanguíneo, com ingurgitamento e protrusão do clitóris e outros participantes da resposta sexual⁽¹⁸⁻²⁰⁾, reações semelhantes às apresentadas pelos homens, resguardadas as diferenças anatômicas.

A DS é uma alteração dos componentes orgânicos e/ou fisiológicos da resposta sexual normal, incluindo diminuição do desejo sexual, menor excitação, inibição do orgasmo e sensação de dor durante a relação sexual⁽²¹⁾. Estes achados podem ser sintomas ou efeitos colaterais de outras doenças, especialmente daquelas relacionadas ao adoecimento crônico⁽²²⁾. Comprovadamente, a DS em mulheres atinge prevalências significativas, sendo descritas, em mulheres americanas na faixa etária de 18 a 59 anos, frequências de 30% a 50%⁽²²⁻²⁴⁾ e em mulheres brasileiras na mesma faixa etária, estimativas de acometimento de 30%, das quais apenas 5% procuram tratamento^(25,26).

Apesar dos relatos de disfunção sexual em homens infectados pelo HTLV-1, da elevada frequência da DS em mulheres com adoecimento crônico e da plausibilidade biológica da infecção pelo HTLV-1 estar associada a uma síndrome seca, não foram encontrados estudos sobre a associação entre a infecção pelo vírus e a DS Feminina (DSF), morbidade associada a intenso sofrimento e dificuldades interpessoais e com elevada prevalência. Neste estudo, foi investigada a associação entre DSF e infecção pelo HTLV-1, buscando compreender o fenômeno com ênfase nos aspectos biológicos (estudo do ambiente vaginal) e epidemiológico (estudo das associações com ajuste de confundimento), para fornecer dados que estimulem políticas de saúde, gerando melhor atenção a estas mulheres e contribuindo assim para melhor resolutividade dos seus problemas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Investigar se existe associação entre a infecção pelo HTLV-1 e a disfunção sexual (DS) em mulheres

2.2. Específicos

- Determinar a prevalência de disfunção sexual;
- Avaliar se existe associação entre o DS Feminina e variáveis sócio demográficas e clínicas;
- Investigar a lubrificação vaginal destas mulheres e comparar com as controles negativas (não infectadas).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1)

O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano identificado e também o primeiro a ser relacionado a doenças⁽²⁷⁾. O vírus é formado basicamente por um envelope lipídico, seguido de uma matriz proteica e um nucleocapsídeo. Figura 1.

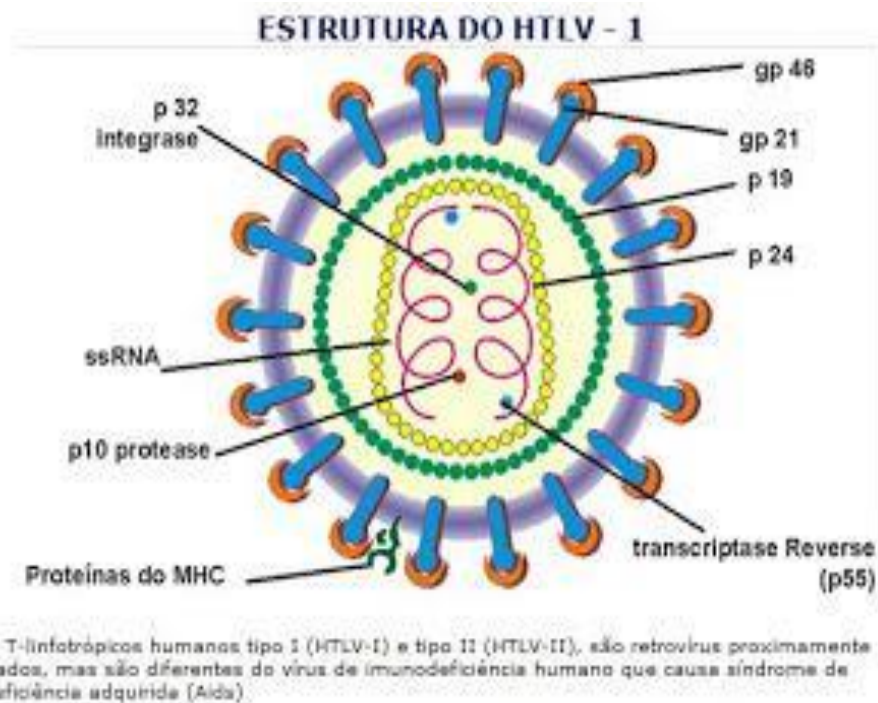


Figura 1 - Modelo da estrutura do HTLV-1

Fonte: Autoria não identificada

No interior do nucleocapsídeo encontra-se o material genético composto por duas fitas simples de RNA, que possuem regiões gênicas denominadas gag, pol e env, seguidas de uma região exclusiva denominada pX, que contém os genes reguladores tax e rex. Esse genoma é flanqueado por duas regiões de repetições terminais longas (LTR), conforme representado na Figura 2.⁽²⁸⁾

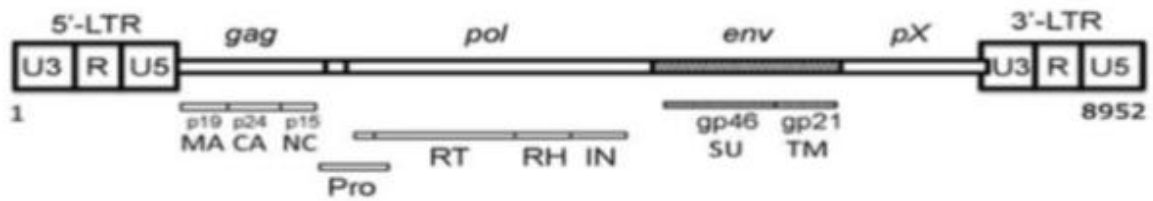


Figura 2 - Organização genômica do HTLV

Fonte: Adaptado de Hoshino, 2012⁽²⁸⁾

3.1.1 Biologia viral

O HTLV apresenta estrutura semelhante à de outros retrovírus, pertence à família Retroviridae e ao gênero Deltaretrovirus⁽²⁹⁾. Este vírus tem a capacidade de desativar a proteína p53 e, com isso, pode inibir o reparo do DNA e a morte celular programada^(30,31). O HTLV-2 foi descoberto em 1982⁽³²⁾. Apresenta três subtipos genéticos distintos⁽³³⁾ e parece estar associado a desordens neurológicas e proliferativas⁽³⁴⁾. Em 2005 foram descritos outros dois tipos de HTLV, o HTLV-3 e o HTLV-4, oriundos da África Central, cujo potencial patogênico ainda é pouco conhecido⁽³⁵⁾.

3.1.2 Imunopatogênese

O HTLV-1 infecta preferencialmente os linfócitos T CD4+, levando à proliferação espontânea dos linfócitos, monócitos e células natural killer (NK)⁽³⁶⁾ e aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias do tipo Th1 (IFN- γ , TNF- α)⁽³⁷⁾. Pode também infectar outros tipos de células, como linfócitos T CD8+, linfócitos B, monócitos, fibroblastos e células dendríticas, que são células importantes na regulação do sistema imunológico. O DNA proviral é transferido de célula a célula por proliferação da célula infectada e também pelo mecanismo de sinapse virológica, em que ocorre a fusão de células infectadas com células não infectadas por polarização, pois existem poucos vírus livres no plasma⁽³⁸⁾. Estas alterações são mais intensas em indivíduos com doenças associadas ao HTLV, mas uma proporção de portadores assintomáticos também apresenta ativação do sistema imune^(39,40).

3.1.3 Epidemiologia da infecção pelo HTLV-1

Como já comentado, este vírus infecta cerca de cinco a dez milhões de indivíduos no mundo, principalmente no Japão, África Central, Melanésia, Caribe e América do Sul e está

disseminado no Brasil, onde existem aproximadamente 800 mil portadores ⁽¹⁾. A prevalência desta infecção varia de acordo com a região geográfica, as condições socioeconômicas, comportamentais e étnicas das populações estudadas.

A infecção caracteriza-se também, por ser mais frequente em mulheres, aumentar com a idade e atingir as camadas da população menos favorecidas socioeconomicamente⁽³⁾. A prevalência aumentada no sexo feminino pode estar relacionada com a transmissão homem-mulher durante o coito e sua efetividade está relacionada a fatores hormonais^(41,39) pela perda da barreira de proteção decorrente da diminuição do número de camadas do epitélio quando há redução do estrogênio circulante, redução da lubrificação e da elasticidade da mucosa vaginal⁽⁴²⁾.

O aumento da prevalência com o envelhecimento pode ser justificado pelo acúmulo de soroconversões ao longo da vida, pelo efeito da idade-coorte, explicado pelos novos casos de infecção pelo HTLV-1 e pela soroconversão tardia^(43,44,39).

O HTLV-1 foi detectado pela primeira vez no Brasil em imigrantes japoneses na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul em 1986⁽⁴⁵⁾. Taxas mais elevadas foram observadas nas regiões Norte/Nordeste e as mais baixas na região Sul/Sudeste, com menor e maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), respectivamente⁽⁴⁶⁾. Salvador, cidade localizada no nordeste do Brasil, apresentou a prevalência mais elevada do país⁽²⁾. Em estudo de base populacional foi mostrado que 1,76% da população desta cidade está infectada, e as prevalências de infecção em maiores de 50 anos de idade atingem 6,30% e 9,00% em homens e mulheres, respectivamente, com estimativa de que 50 mil pessoas estejam infectadas nesta cidade⁽³⁾. A maior prevalência de infecção por HTLV-1 em Salvador, se deve possivelmente à constituição da sua população predominantemente afrodescendente^(3,47). O mesmo achado foi descrito em São Luiz/Maranhão, sendo estas as cidades que apresentaram as maiores prevalências em doadores de sangue no território nacional^(2,48) (Figura 3). Uma das hipóteses para explicar esta maior prevalência, é que a disseminação do HTLV pode ter ocorrido também no período pós-colombiano entre os séculos XVI e XIX, durante o tráfico negreiro^(47,49-53). Fatores sociais e ambientais sobretudo associados com a pobreza podem influenciar na transmissão do vírus⁽⁵⁴⁾. De fato, piores indicadores socioeconômicos estão associados a população parda e negra no Brasil⁽³⁾.

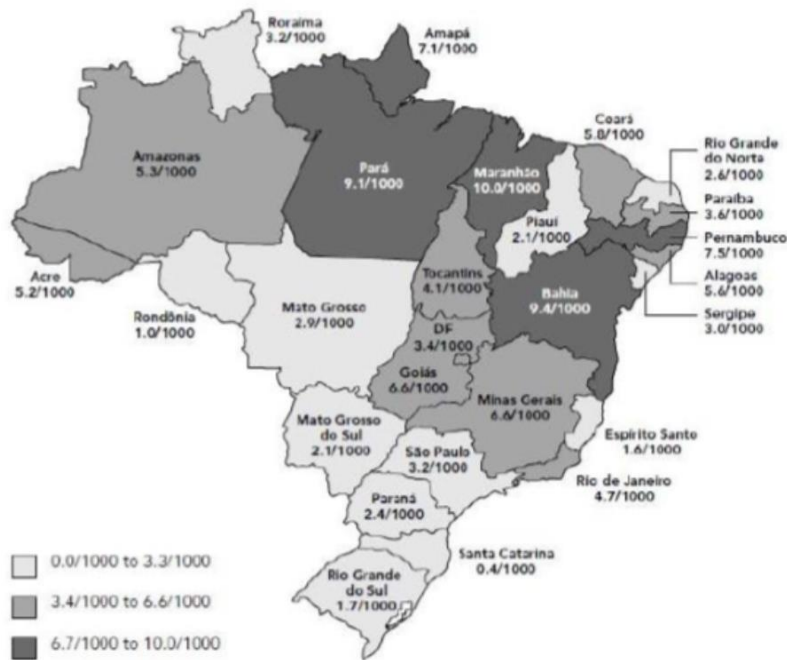


Figura 3 - Mapa da prevalência de infecção por HTLV-1 em doadores de sangue no Brasil
Fonte: Catalan-Soares et al. 2005⁽⁴⁸⁾.

3.1.3.1 Vias de Transmissão

As formas de transmissão do HTLV-1 são parenterais (transfusão de sangue, com soroconversão em 20% a 63% dos receptores⁽⁵⁵⁾, materiais perfuro cortantes contaminados e pelo compartilhamento de agulhas por usuários de drogas intravenosas)⁽⁵⁶⁾; via vertical (amamentação, transmissão transplacentária, ou durante o parto)⁽⁴⁶⁾; por transplantes de órgãos⁽⁵⁷⁾ e sexual⁽⁶⁾. Esta última ocorre com maior frequência do homem para a mulher (risco de 61% em 10 anos), enquanto da mulher para o homem este risco é de 0,4% em 10 anos⁽⁵⁾. Recentemente, foi mostrado que em Salvador, a transmissão do HTLV-1 ocorre predominantemente por via sexual⁽⁶⁾.

3.1.4 Manifestações Clínicas

Há comprovação da associação do HTLV-1 a diversas doenças. O vírus é o agente etiológico da Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP), uma doença neurológica crônico-degenerativa que atinge o sistema nervoso central^(8,58); da Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL), um linfoma/leucemia agressivo que se caracteriza pela infiltração de células T CD4+ malignas nos linfonodos, baço, trato gastrointestinal e pele, além da presença de células T anormais com núcleo lobulado ou em

forma de flor^(7,59); da uveíte⁽¹⁰⁾ e da dermatite infectiva⁽¹¹⁾. Além disso, outras manifestações podem ocorrer como artrites⁽⁶⁰⁻⁶²⁾, alveolite⁽⁶³⁾, poliomiosites⁽⁶⁴⁾, bronquiectasias⁽⁶⁵⁾ entre outras. Além das doenças classicamente associadas ao HTLV-1, indivíduos infectados podem igualmente apresentar disfunções neurológicas isoladas como alteração da marcha, bexiga hiperativa e disfunção erétil (DE).⁽¹²⁻¹⁴⁾ Alguns autores relatam que indivíduos portadores de HTLV-1 podem ser acometidos por uma síndrome seca, apresentando xerodermia⁽⁶⁶⁾, xerostomia⁽¹³⁾ e xeroftalmia⁽¹⁵⁾.

3.1.5 Diagnóstico da infecção pelo HTLV-1

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1 baseia-se na pesquisa de anticorpos específicos no soro e de segmentos de DNA proviral em células do sangue periférico. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde⁽⁶⁷⁾, o diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 deve seguir três etapas: Etapa I - Triagem sorológica: As amostras reagentes ou inconclusivas devem ser retestadas em duplicata, utilizando o mesmo conjunto de diagnóstico. Etapa II (Confirmação sorológica por meio da realização do teste de Western Blot (WB) para HTLV-I/II). Para interpretação do teste de WB, deverão ser observados os critérios recomendado pela OMS: As amostras negativas no teste de WB terão seu resultado definido como “Amostra Negativa para doença no adulto. Resultado positivo no WB inclui a reatividade para uma proteína da região gag (p19 e p24) e para uma proteína do envelope viral (gp46 e gp21), logo, terão seu resultado definido como “Amostra positiva para HTLV-I e/ou HTLV-II”. Amostras indeterminadas e/ou não-tipadas no teste de WB passarão para Etapa III (Confirmação da infecção pelo HTLV I/II, por meio da realização da Reação em Cadeia da Polimerase [PCR])⁽⁶⁷⁾.

3.2 Disfunção sexual feminina

3.2.1 Aspectos gerais da sexualidade

A resposta sexual humana é historicamente considerada como um processo linear de fases distintas (emoção, excitação, orgasmo e resolução), como inicialmente definido por Masters e Johnson⁽¹⁸⁾. Este postulado foi posteriormente modificado por Kaplan em um modelo de rede trifásica de desejo, excitação e orgasmo “como um evento singular que passava da concupiscência à excitação e atingia o clímax no orgasmo”⁽⁶⁸⁾. Estudos recentes

apontam um modelo mais complexo e não-linear da resposta sexual feminina para incluir fatores emocionais e relacionais, bem como estímulos sexuais externos e cognitivos. De acordo com Basson, 2010, “excitação sexual inclui tanto a excitação subjetiva e a excitação fisiológica ou genital. Estes dois fatores são muitas vezes distintos um do outro, e os estudos mostraram uma correlação pobre entre despertares subjetivos e fisiológicos. Mulheres saudáveis com transtorno de excitação têm mostrado fluxo sanguíneo genital normal em resposta a estímulos eróticos, apesar das reclamações de baixa excitação subjetiva”⁽⁶⁹⁾.

A sexualidade é vivida e se expressa através de pensamentos, fantasias, desejos, crenças, atitudes, valores, família, sociedade, comportamentos, práticas e se manifestam através das representações e relacionamentos. Se constitui em aspecto fundamental do ser humano, e envolve identidades de gênero, sexo, orientação sexual, erotismo, prazer, intimidade e reprodução. Está presente desde o nascimento, se desenvolve ao longo da vida, desta forma, não é um estado estável, podendo variar e se modificar de acordo com a cultura, a época, e se altera com a idade, estado de saúde, experiências pessoais ou biológicas e alterações hormonais. Além disso, pode influenciar a saúde física e mental e/ou ser influenciada por estas, determinando uma complexa relação entre o biológico e o psicossocial dos indivíduos.

3.2.2 Definição, Epidemiologia e Avaliação da Disfunção Sexual Feminina

A disfunção sexual (DS) é uma alteração dos componentes orgânicos e/ou fisiológicos da resposta sexual normal, incluindo diminuição do desejo sexual, menor excitação, inibição do orgasmo e sensação de dor durante a relação sexual⁽²¹⁾. Pode ser um sintoma ou o efeito colateral de outra doença, especialmente daquelas que cursam com um processo de cronicidade⁽²²⁾. A DS não compromete apenas a satisfação sexual, mas também a satisfação de vida global, determina uma menor qualidade de vida, baixa autoestima, depressão, ansiedade e prejuízos na relação interpessoal e dos parceiros^(70,71). O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V* (DSM-V) modificou o entendimento das quatro fases distintas do ciclo de resposta sexual. Transtornos de desejo e excitação sexuais passaram a ser combinados em uma desordem: desordem de interesse/excitação sexual feminina. Os diagnósticos de vaginismo e dispareunia foram fundidos em um novo transtorno de dor/penetração gênito-pélvico. O DSM-V também exclui os subtipos de DS devido a condição médica geral ou a psicológica, considerando-os como um resultado de fatores psicológicos e biológicos. Condições de parceiro (a), fatores de relação, fatores de vulnerabilidade individuais, fatores

culturais ou religiosos e fatores médicos também são descritos⁽⁷²⁾. Desde então, se exige uma duração mínima de seis meses e mais precisos critérios de gravidade para distinguir as dificuldades sexuais transitórias das DS mais persistentes⁽⁷³⁾.

A prevalência de DS não está muito bem estabelecida, pois os estudos disponíveis na literatura apontam dificuldades para compará-los em razão de múltiplos fatores, entre eles, diferentes metodologias aplicadas, tipos de população, faixa etária avaliada e pudor das mulheres envolvidas. Estudos de referência com mulheres americanas apontaram variação de 20% a 50%^(23,24), de 40% a 74,2% em Portugal^(74,75), 28% na Holanda⁽⁷⁶⁾ e em estudo envolvendo outros sete países europeus foi encontrada variação de 11% a 59%⁽⁷⁷⁾. No Brasil, estima-se que na mesma faixa etária, das mulheres deste estudo, 30% delas apresentem DS, das quais apenas 5% procuram tratamento^(25,26,78).

A avaliação da DSF requer a valorização da história clínica e cirúrgica, bem como, do possível efeito negativo do tratamento medicamentoso para a doença, na função sexual⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Incluir na investigação, automedicação, uso de ervas, fitoterápicos, contraceptivos e outras substâncias que podem afetar a função sexual e que não são investigados nos diferentes questionários (*Female Sexual Function Index* - FSFI por exemplo). Um exame pélvico também deve ser realizado, mas em algumas situações pode ser difícil ou impossível para a mulher, em razão de vaginismo (distúrbio frequentemente encontrado, onde a mulher apresenta espasmo da musculatura perineal, com dor que pode levar à incapacidade de ter relações sexuais com penetração ou a real contração do músculo pode impedir a penetração, cuja etiologia não está bem delineada), e de condições físicas: amputações, neuropatias, artrite, etc., que prejudicam diretamente a capacidade sexual por causarem deformações estéticas e/ou deficiência física, que podem comprometer a autoconfiança, interferindo na função sexual. Avaliação laboratorial é raramente útil⁽⁶⁹⁾.

3.2.3 Disfunção Sexual Feminina e Adoecimento Crônico

A Doença Crônica (DC), especialmente em pacientes jovens, pode provocar angústia e ansiedade de maneira considerável já no seu início, reduzindo a prioridade da função sexual durante a fase aguda⁽⁷²⁾. Quando a doença se torna crônica, pode ter um efeito significativo na atividade sexual, principalmente na presença de dor, fadiga ou esforço excessivo. É descrito também que ansiedade, raiva e depressão são mais prevalentes em mulheres com doenças debilitantes e experimentam uma "tristeza normal" em relação a doença e sua perda de função⁽⁷⁹⁾.

Quando avaliadas mulheres com Doença Renal Crônica (DRC) comparando com a população em geral foi encontrada uma alta prevalência de DS chegando a 84%, especialmente entre aquelas em diálise^(82,83). Elevação da idade, Diabetes Mellitus (DM) e depressão foram correlacionadas com DS em 20 estudos individuais de mulheres com DRC usando métodos diferentes⁽⁸²⁾. Stríppoli et al. (2012)⁽⁸³⁾, concluíram que a utilização de diferentes ferramentas para avaliação da função sexual feminina, em estudos de doenças associadas a DS, em vez do FSFI, dificulta a comparação da prevalência global. Os dados sobre a prevalência de DS em mulheres com outras doenças crônicas são limitados por amostras pequenas, heterogêneas com relação ao instrumento de avaliação utilizado e a inclusão de mulheres sexualmente inativas. A prevalência de DS nas mulheres em diálise pode ser superior a de mulheres com outras DCs, como a Síndrome Metabólica (SM) (38%)⁽⁸⁴⁾. O mesmo achado foi descrito em mulheres com Artrite Reumatoide (AR), doença na qual a competência, motivação e expressão sexual encontram-se diminuídas, variando entre 31% a 76%^(71,85,86). Em mulheres com Esclerose Múltipla (EM), que apresenta sintomatologia semelhante às infectadas pelo HTLV-1 com HAM/TSP, foi encontrada prevalência de 35% a 82,5%⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾. Nas mulheres com DM a DS está elevada, especialmente quando associada a neuropatias (53,60%)^(91,92). Mulheres com polineuropatia periférica (Polineuropatia Amiloidótica Familiar (FAP) apresentaram fator de risco quatro vezes maior para DS que os controles avaliados (prevalência de 42%)⁽⁹³⁾, porém em nenhum destes estudos, houve na metodologia, limitação de idade na avaliação das mulheres selecionadas.

3.2.4 Disfunção sexual feminina e infecção pelo HTLV-1

Não foram encontrados na literatura estudos abordando a função sexual em mulheres infectadas pelo HTLV-1. Em razão da semelhança, devido a mecanismos de lesão neurológica similares, em mulheres com EM e FAP, as infectadas pelo HTLV-1 com HAM/TSP, podem também apresentar elevadas prevalências de DS. Outra alteração neurológica, a Lesão Vertebro-Medular (LVM) afeta toda a vida da mulher, incluindo a sua sexualidade. A dor, a espasticidade muscular, a redução da motricidade e a diminuição gradual da força muscular são importantes no processo de redução da capacidade funcional. Estas alterações estão reconhecidamente associadas às disfunções erétil em homens, alteração vesical, a constipação e depressão que impactam negativamente na qualidade de vida das pessoas que vivem com o HTLV-1^(94,95). A maioria dos problemas sexuais vividos por esses pacientes está relacionada com atividade da doença, dor, perda de movimento articular, incapacidade funcional ou

fadiga. Outros fatores incluem depressão, ansiedade, perda da autoestima e dificuldade de discutir a doença⁽⁸⁵⁾. DS também é efeito colateral comum do tratamento com antidepressivos, betabloqueadores, anticolinérgicos e drogas depressoras do sistema nervoso central⁽⁹⁶⁾, medicações comumente prescritas para estes indivíduos.

Mesmo entre as mulheres assintomáticas, o fato de ter uma infecção sem perspectiva de cura e com um potencial de surgimento de doenças graves e debilitantes no futuro, pode estimular ansiedade e depressão⁽⁹⁷⁾. A relação da DSF com a ansiedade é aumentada por fatores orgânicos ou psicossociais, promotores de distúrbios do desejo e das alterações psicofisiológicas que caracterizam a resposta sexual, podendo causar angústia e dificuldades interpessoais⁽⁷²⁾. Por fim, uma maior frequência de DS em mulheres com infecção pelo HTLV-1 também poderia estar relacionada com achados de vagina seca, dado a descrição de uma provável síndrome seca. De fato, duas das principais reações da resposta sexual feminina, são: vaso congestão e tensão neuromuscular. O sistema nervoso atua sobre a função sexual por meio de estímulos para a genitália, controlados pelos sistemas parassimpático e simpático (nervos pudendo, pélvico e hipogástrico) desencadeando as respostas locais, com a elevação do fluxo sanguíneo, levando ao ingurgitamento e protrusão do clitóris e outros participantes da resposta sexual⁽¹⁸⁻²⁰⁾, reações semelhantes às apresentadas pelos homens.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo de corte transversal, cujos desfechos corresponderam à Disfunção Sexual (artigo 1) e ao ambiente cérvico-vaginal, com enfoque na vagina seca (artigo 2). A exposição principal constituiu-se no diagnóstico de infecção pelo HTLV-1.

4.2 Local, Período e População-alvo

Foram estudadas mulheres infectadas com o HTLV-1, acompanhadas no Centro de HTLV e Neurociências do Ambulatório Docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FBDC). O grupo comparativo (não exposto/controle) foi constituído de mulheres não infectadas pelo HTLV-1, na mesma faixa etária, familiares, relacionadas ou acompanhantes dos pacientes atendidos. O estudo ocorreu entre agosto de 2014 e março de 2017.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

As pacientes foram incluídas sequencialmente, no momento da consulta, de acordo com os seguintes critérios: diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 (ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática e *Western Blot* (WB) positivos), idade entre 20 e 50 anos, vida sexual ativa nas últimas quatro semanas e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice A). Foram excluídas as mulheres com condições ou tratamentos que interferem na produção hormonal, incluindo gravidez, ou tenham associação conhecida com DS, como medicações que afetam o desejo sexual (betabloqueadores, antidepressivos, depressores do SNC e anticolinérgicos) e diagnóstico prévio de depressão (descrito em prontuário e/ou por uso de medicações antidepressivas). Os mesmos critérios foram adotados para as mulheres que compuseram o grupo comparativo, diferindo apenas no fato de que estas tinham ELISA e *Western Blot* negativos para o HTLV.

4.4 Cálculo e Seleção Amostral

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na estimativa de que 30% das mulheres apresentam prevalência de DS na população geral^(25,26,78). Com a expectativa de uma razão de prevalências entre infectadas: não infectadas de 2,0, adotando-se erro alfa de 5% e erro beta de 20% (poder de 80%), o número mínimo de participantes expostas ao HTLV-1 foi de 49 mulheres, mesma quantidade de mulheres não expostas (49 controles), perfazendo uma proporção de 1:1 entre os grupos. Para as mulheres com HAM/TSP, considerando uma prevalência de 80% de disfunção sexual, baseado em estudos com mulheres com EM doença com sintomatologia similar, obteve-se a necessidade de se estudar, no mínimo 12 pacientes. Os cálculos foram realizados no software OpenEpi⁽⁹⁸⁾.

4.5 Instrumentos de coleta de dados utilizados

4.5.1 Questionário de dados sócio-demográficos, clínicos e ginecológicos (Anexo A. Apêndice B)

Foi utilizado questionário com as variáveis sociodemográficas (idade, cor auto referida, estado civil, renda familiar, número de filhos), clínicas (doenças pré-existentes ou em curso, medicações de uso contínuo, hábitos de alcoolismo ou outras drogas, uso de hemoderivados) e abordagens específicas na área de ginecologia-obstetrícia (história menstrual, história sexual, número de parceiros sexuais na vida, doenças ginecológicas prévias, contraceptivos, número de filhos, uso de hormônios, cirurgias ginecológicas e/ou pélvicas, radioterapias, quimioterapia). Foram também registrados os resultados dos exames complementares.

4.5.2 Questionário do Índice de Função Sexual Feminina – FSFI (Anexo B)

O FSFI é um questionário validado no Brasil, pode ser autoaplicável, que se propõe avaliar a resposta sexual feminina. O FSFI contém 19 itens que avaliam seis domínios: desejo sexual, excitação sexual, lubrificação vaginal, orgasmo, satisfação sexual e dor/ dispaurenia nas últimas quatro semanas. O padrão de resposta recebe pontuação de forma crescente (exceto nas questões sobre dor). O escore total é a soma de cada domínio multiplicado por um fator que homogeneiza a influência de cada um destes domínios. Esse fator de correção gera escores mínimos e máximos para cada domínio, onde valores próximos a zero, no caso

específico do domínio da lubrificação, indica mulheres com índices baixos de lubrificação vaginal e valores próximos a seis, lubrificação vaginal suficiente⁽⁹⁹⁾, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Escores de avaliação do Índice de Função Sexual Feminina - FSFI

Domínio	Questões	Variação do escore	Fator de multiplicação	Escore mínimo	Escore máximo
Desejo	1, 2	1-5	0,6	1,2	6
Excitação	3, 4, 5, 6	0-5	0,3	0	6
Lubrificação	7, 8, 9, 10	0-5	0,3	0	6
Orgasmo	11, 12, 13	0-5	0,4	0	6
Satisfação	14, 15, 16	0(ou1)-5*	0,4	0,8	6
Dispaurenia	17, 18, 19	0-5	0,4	0	6

*Questão 14 varia de 0,0 a 5,0. Questões 15 e 16 variam de 1,0 a 5,0.

Fonte: Adaptação de PACAGNELLA et al, 2008⁽⁹⁹⁾.

4.6 Procedimentos de coleta de dados

Os questionários foram aplicados pela pesquisadora, ginecologista com experiência na área de sexualidade, em local reservado. Após entrevista para coleta de dados sócio-demográficos (Anexo A), dados clínicos (Apêndice B) e preenchimento do Índice de Função Sexual Feminina – FSFI (Anexo B), as mulheres foram submetidas à exame ginecológico, pela mesma pesquisadora, respeitando-se a privacidade e individualidade de cada mulher.

Após exame detalhado da vulva, paredes vaginais e colo uterino, foi colhido com uso da espátula de Ayres e escova endocervical material cérvico-vaginal para exame citopatológico. Esse material foi fixado em lâmina com uso de álcool absoluto para posterior análise. A fita de Schirmer foi colocada no fundo de saco vaginal para avaliar a lubrificação. A coleta de secreção vaginal para quantificação da carga proviral vaginal (CPVV) do HTLV-1 foi realizada em ectocérvice, endocérvice e paredes vaginais utilizando swab estéril, conforme esquematizado na figura 4. Posteriormente, o swab foi acondicionado em tubo de transporte contendo 400µl de hidroximetil-etileno diamino tetra- acético (Tris-EDTA) e congelado a -20°C. Para quantificação de citocinas, foi realizada coleta de fluido vaginal, também utilizando swab estéril, em ectocérvice, endocérvice e paredes vaginais, preservando material em tubo Falcon contendo 2ml de tampão fosfato-salino (PBS) estéril. Após finalização dos atendimentos, o material foi acondicionado em crio tubo e congelado a -70°C

até as análises. A coleta do sangue para análises, faz parte da rotina do serviço. A figura 5 descreve o fluxograma da coleta de dados.

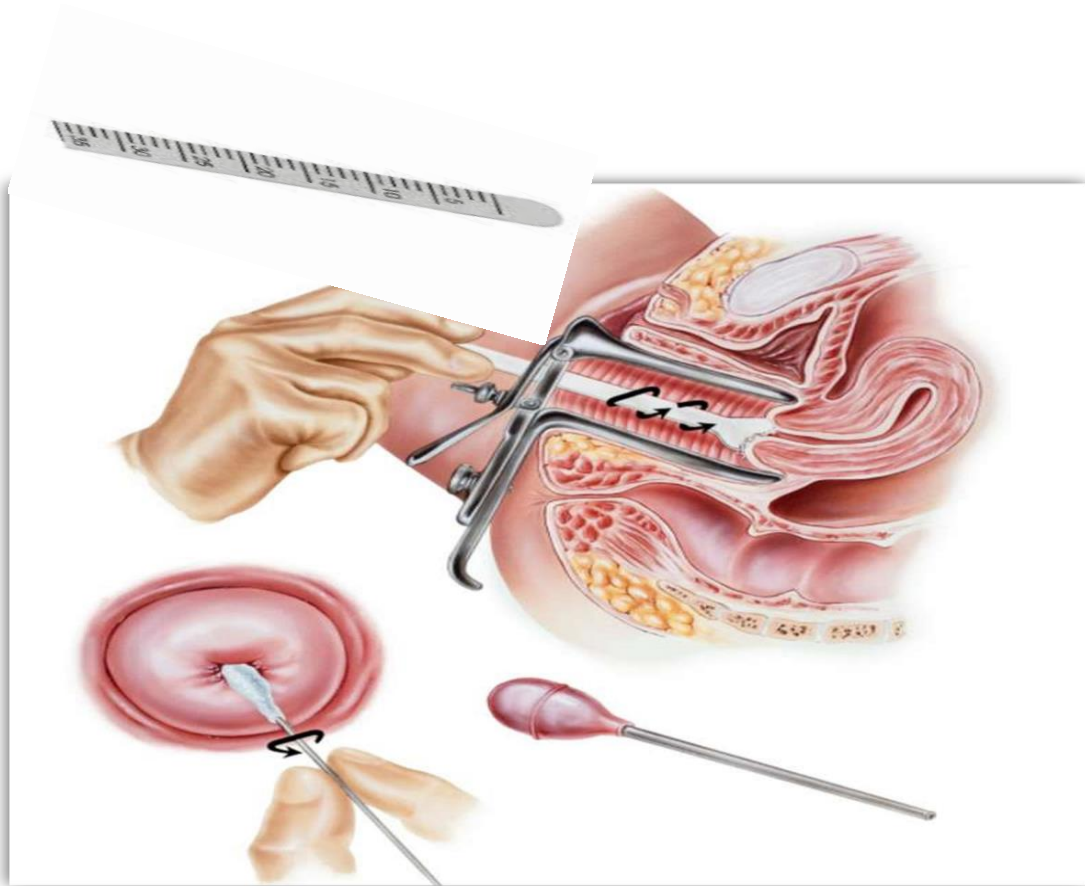


Figura 4 - Coleta de material cérvico vaginal e medida da umidificação da fita de Schirmer.

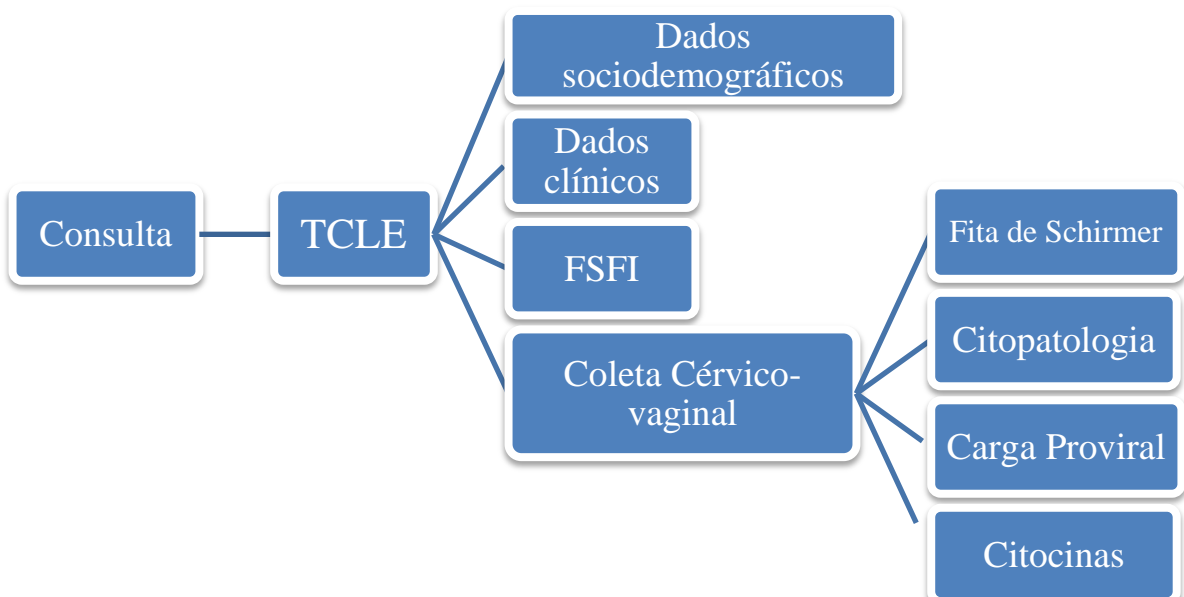


Figura 5 - Fluxograma de atendimento e coleta

4.6.1 Análises das amostras biológicas

Os esfregaços obtidos para análise citopatológica cérvico-vaginal foram corados pelo método de Papanicolaou e posteriormente analisados pelo citopatologista em microscopia óptica nas objetivas de 10 e 40 vezes⁽¹⁰⁰⁾.

As análises para as amostras de Citocinas e Carga proviral vaginal e séricas, serão descritas posteriormente nos artigos específicos que abordarão estes temas.

4.7 Operacionalização das variáveis

Foram variáveis desfechos: disfunção sexual (DS), definida como presente, quando o escore do FSFI fosse $< 26,5$ pontos; baixa lubrificação vaginal, definida como (escore do domínio da lubrificação no FSFI ≤ 3 ; umidificação da fita de Schirmer ≤ 5 , IMH/VM $\leq 50\%$).

Os valores dos scores do FSFI, já são definidos e validados no Brasil⁽⁹⁹⁾, o Valor de Maturação (VM) também faz parte do arsenal diagnóstico em ginecologia, e é calculado através do Índice de Maturação Hormonal (IMH), usando a equação (células profundas X 0 mais células intermediárias X 0,5 mais células superficiais X 1), sendo mais utilizado para a comunicação entre citologistas e em trabalhos científicos⁽¹⁰¹⁾. Entretanto, o uso do papel filtro padronizado para uso da medição da lubrificação dos olhos = fita de Schirmer⁽¹⁰²⁾, ocorreu numa perspectiva de utilização de material de fácil acesso, que permitisse mais fácil reprodutibilidade ao estudo da secura vaginal, já que não existe exame padrão ouro para este diagnóstico. A fita foi colocada no mesmo local onde é feita a coleta para a citologia hormonal: fundo de saco vaginal súperolateral, para reduzir a interferência de secreções vaginais de causas outras.

Foram exposições principais a presença de infecção pelo HTLV-1 (caracterizada pelo ELISA e WB positivos) e o diagnóstico de HAM/TSP (feito por um neurologista do Serviço, de acordo com os critérios de Castro-Costa et al. (2006)⁽¹⁰³⁾, foi obtido dos prontuários considerando apenas as mulheres classificadas como HAM/TSP definido e provável). A categoria possível foi desconsiderada pois não se pode afirmar que as alterações neurológicas provenham da infecção pelo HTLV-1, uma vez que outras causas não foram descartadas.

As co-variáveis analisadas foram: idade (em anos), escolaridade (anos de estudo), cor auto referida (branca, pardo, preto, amarelo), renda familiar (em salários mínimos), número de parceiros, idade do parceiro (em anos), número de filhos, presença de co-morbidades como

DM, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), obstipação e incontinência urinária, todas classificadas como presentes/ausentes.

4.8 Análise dos dados

As análises dos dados foram descritas nos respectivos artigos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Os softwares STATA, versão 13.0, GraphPad, versão 5 e o programa SPSS versão 14.0 para Windows foram utilizados.

5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi elaborado e executado de acordo com a resolução CNS 466/2012 ⁽¹⁰⁴⁾ e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da EBMSp sob o número de CAAE: 33098414.4.0000.5544 em 24 de setembro de 2014 (Anexo C). As mulheres convidadas foram incluídas apenas após concordar em participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - (Apêndice A). Os questionários foram identificados através de códigos, e a identidade das participantes é de conhecimento apenas da pesquisadora. Os resultados serão divulgados em eventos e revistas científicas, salvaguardando-se a identidade dos sujeitos do estudo.

6 RESULTADOS

6.1 Índice de artigos científicos

6. 1.1 Artigo 1 - HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is Associated with Sexual Dysfunction in Infected Women of Reproductive Age.

Submission Confirmation Print

Thank you for your submission

Submitted to

Sexual Medicine

Manuscript ID

SM-2018-03-0032

Title

HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is Associated With Sexual Dysfunction in Infected Women of Reproductive Age

Authors

Martins, Adenilda

Grassi, Maria Fernanda

Firmino, Alisson

Paixão, Taiane

Castro, Bernardo

Boa Sorte , Ney

Araujo, Jean Paulo

Date Submitted

18-Mar-2018

Author Dashboard

- [Author Dashboard](#)

HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is Associated with Sexual Dysfunction in Infected Women of Reproductive Age.

Adenilda Lima Lopes Martins^{1,2}, Maria Fernanda Rios Grassi^{2,3}, Jean Paulo Lacerda Araujo²,
Taiane Silva Paixao², Bernardo Galvão-Castro^{2,3}, Ney Boa Sorte

¹ Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brazil

² Centro Integrativo e Interdisciplinar de HTLV, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador- Bahia-Brazil

³ Laboratório Avançado de Saúde Pública, Instituto de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador-Bahia -Brazil

Corresponding author:

E-mail: adenildamartins.pos@bahiana.edu.br

ABSTRACT

Introduction: HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a neurological disorder that mostly affects women. This disease is characterized by a progressive loss of motor function and disruptions in sensory function in the lower limbs. HTLV-1 is also associated with isolated neurologic dysfunctions, overactive bladder and erectile dysfunction. The occurrence of sexual dysfunction (SD) in HTLV-1 infected women remain unclear.

Objective: To investigate associations between HTLV-1 infection and SD in both asymptomatic infected women and those diagnosed with HAM/TSP compared with uninfected women.

Methodology: HTLV-1-infected and uninfected women were assessed for SD using the FSFI instrument. SD was considered if global FSFI scores were < 26.5 . Prevalence ratios crude (PR_{cr}) and adjusted (PR_{adj}) with 95% confidence intervals (CI95%) were calculated to identify associations between SD (outcome), HTLV infection status – asymptomatic or HAM/TSP (main exposure), compared with uninfected women, and adjusted by sociodemographic and/or clinical characteristics (co-variables).

Results: HTLV-1 infected women (n=72; 57 asymptomatic; 15 HAM/TSP) and HTLV-1 uninfected women (n=49) were evaluated. The overall SD prevalence was 53.7% (65/121), which was higher in the HAM/TSP group (80.0%; PR_{adj} : 1.89; CI95%: 1.23- 2.90) when compared to non-infected individuals (44.9%). SD was found in 54.4% of the HTLV-1-infected asymptomatic women (PR: 1.21; CI 95%: 0.82-1.79). SD was associated with income lower than one minimum wage and number of previous births.

Conclusion: The obtained results indicate that SD is associated with HAM/TSP in women infected with HTLV-1 of reproductive age.

KEYWORDS: Sexual Dysfunction; HAM/TSP; Female Sexual Function Index; HTLV-1; Prevalence.

INTRODUCTION

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infects around 5-10 million individuals worldwide, mainly in Japan, Central Africa, Melanesia, the Caribbean and South America⁽¹⁾. The city of Salvador, located in northeastern Brazil, has the highest prevalence in the country⁽²⁾. A population-based study demonstrated that 1.8% of this city's population is infected, with the prevalence of infection in people aged 50 years or older reached 6.3% and 9.0% in men and women, respectively⁽³⁾.

The main forms of HTLV-1 transmission are parenteral, breastfeeding and sexual. In the city of Salvador, HTLV-1 transmission occurs predominantly through sexual intercourse⁽⁴⁾. An investigation conducted in HTLV-1-positive couples indicated a greater efficiency in virus transmission from men to women, which was estimated to represent a 61% higher risk for women over the 10-year study period⁽⁵⁾.

The diseases classically associated with HTLV-1 are adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)⁽⁶⁾; HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)^(7, 8), HTLV-associated uveitis⁽⁹⁾ and infective dermatitis in children⁽¹⁰⁾. HTLV-1-infected individuals may present isolated neurologic dysfunction, such as gait impairment, overactive bladder and erectile dysfunction^(11, 12). HAM/TSP is characterized by an inflammatory process and demyelination of the spinal cord, mainly around the thoracic level, leading to sensorial and/or motor alterations. HAM/TSP patients often complain of weakness in the lower limbs, paresthesia, gait disorders, back pain, constipation and urinary disorders. This disease is more prevalent in women in the fourth decade of life⁽¹³⁾. In addition, HTLV-1 infection has also been associated with what is referred to as "dry syndrome," which can arise from manifestations including xerosis, xerostomia and xerophthalmia^(11, 14). However, whether HTLV-1 represents the causal agent underlying dryness in the vaginal mucosa and/or sexual dysfunction (SD) in women has not been elucidated.

SD is defined as changes in the organic and/or physiological components of normal sexual response, including decreased sexual desire and arousal, inhibition of orgasm and dyspareunia⁽¹⁵⁾. The origin of SD is multifactorial and can be associated with a broad spectrum of factors. The use of medications, such as beta-blockers, antidepressants, anticholinergics and central nervous system depressant drugs⁽¹⁶⁾, as well as chronic systemic diseases, including rheumatoid arthritis⁽¹⁷⁾, chronic kidney disease⁽¹⁸⁾ and Sjogren's syndrome⁽¹⁹⁾ have been associated with SD. In addition, diseases affecting central system functioning, such as spinal cord injury⁽²⁰⁾ and multiple sclerosis⁽²¹⁻²³⁾, are often associated with SD. In this

context, HTLV-1-induced neurological changes, particularly spinal cord demyelination, could plausibly result in alterations in both vaginal mucosal lubrication and female sexual function. The present study aimed to investigate associations between HTLV-1 infection and SD in both asymptomatic infected women, as well as those diagnosed with HAM/TSP compared with uninfected women.

METHODS

Study design and place of study The outcome variable of the present cross-sectional controlled study was sexual dysfunction (SD) in women, and the main exposure of interest was HTLV infection *status*, categorized as follows: i) absence of infection (i.e. not exposed); ii) asymptomatic HTLV-1-infected women; (iii) women diagnosed with HAM/TSP. This study was conducted at the Integrated and Multidisciplinary HTLV Center (CHTLV), located in Salvador, Bahia-Brazil, from August 2014 to March 2016. The CHTLV possesses a multidisciplinary team that provides comprehensive care to infected individuals and their families through the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*, SUS).

Subjects HTLV-1 infected women were selected by convenience sampling. They were sequentially included at the time of their scheduled appointments at the CHTLV. Uninfected group were selected from women who accompanied patients during medical consultations, consisting of patient relatives or unrelated individuals. Inclusion criteria consisted of age ranging from 20 to 50 years. The exclusion criteria consisted of: surgery of the ovaries/uterus or vagina that affected sexual function; radiation therapy for cancer; other conditions/treatments that are known to interfere with hormone production; antidepressant and/or SD-associated medication use; menopause; no reported sexual activity in the past four weeks.

The sample size for HTLV-1-asymptomatic group was done based on an estimated prevalence of SD of 30% for HTLV-1 uninfected women⁽²⁴⁾, with an estimated prevalence ratio of 2.0 among HTLV-1 infected women and those uninfected. Adopting an alpha error of 5% and power of 80% it was determined to obtain 49 women in each group. For women with HAM/TSP diagnosis, the sample size calculation was performed estimating a SD prevalence of 80%, based on studies in women diagnosed with multiple sclerosis⁽²²⁾. Considering a ratio between uninfected women and HAM/TSP of 3: 1, a minimum sample size of 12 patients was obtained for the HAM/TSP group. Positive ELISA and Western Blot confirmed HTLV-1 infection. Infected women were considered asymptomatic if they had no neurological complaints and presented an Expanded Disability Status Scale (EDSS)score ≤ 1 ⁽²⁵⁾. A diagnosis of HAM/TSP was established using previously defined criteria⁽²⁶⁾ and EDSS > 2.

Women from uninfected group were tested negative for HTLV-1 serology. All study participants signed a written term of informed consent, and this study received approval by the Institutional Research Board of the Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP).

Data collection A specific questionnaire was drawn up to collect socio-demographic data and medical history [age, self-reported skin color, marital status, educational level, income, number of previous births, number of lifetime sexual partners, age of current partner and existing medical conditions, including systemic arterial hypertension (SAH), urinary incontinence, intestinal constipation and Diabetes Mellitus (DM)]. The Female Sexual Function Index (FSFI) ⁽²⁷⁾ was used for SD assessment, which evaluates the female sexual response in six domains consisting of questions pertaining to sexual activity in the previous four weeks: desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain/discomfort. SD was considered if global FSFI scores were < 26.5 ⁽²⁷⁾.

Statistical analysis Quantitative variables were assessed for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Means (standard deviation) were used when normal distributions were verified, while medians (p25 - p75) were used in the case of non-normal distributions. Absolute and relative frequencies were described for categorical variables. Comparisons among sociodemographic and clinical characteristics were performed using the chi-squared test or Fisher's exact test when indicated (categorical variables). Analysis of variance was performed using the Bonferroni test *pos hoc* test or non-parametric Kruskal-Wallis with Dunn-Bonferroni post-test when indicated (continuous variables). Comparisons of global FSFI scores between groups were made using the non-parametric Mann-Whitney test. Crude (bivariate analysis) and adjusted (multivariate analysis) prevalence ratios (PR) with 95% confidence intervals (CI95%) were calculated to identify associations between SD (outcome), HTLV infection (main exposure) and sociodemographic and/or clinical characteristics (co-variables). Variables presenting a P-value < 0.20 under bivariate analysis, as well as those of theoretical relevance, were selected for multivariate model. Poisson regression with robust error was used to estimate adjusted PRs. P-values < 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using STATA® version 13 software.

RESULTS

Ninety-one asymptomatic HTLV-1-infected women and 28 diagnosed with HAM/TSP were selected. Of these, 32 (16 in menopause, 11 with no reported sexual activity in the previous four weeks, two who were pregnant, and three who were on antidepressants) and 13 (10 menopausal, two with no reported sexual activity in the prior four weeks and one taking antidepressants) were excluded, respectively. Of the 61 uninfected women, 12 were excluded due to menopause (n=6), no sexual activity in the previous four weeks (n=4) and pregnancy (n=2). The final sample comprised 57 asymptomatic HTLV-1-infected women, 15 diagnosed with HAM/TSP and 49 uninfected women. Socio-demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. Most women with HAM/TSP were self-classified as brown ($p = 0.064$); asymptomatic infected women had lower educational levels ($p = 0.064$) and income ($p = 0.021$) compared to uninfected individuals. Women with HAM/TSP had older partners ($p = 0.033$) and a higher frequency of urinary incontinence and intestinal constipation ($p < 0.001$). HAM/TSP patients presented a median EDDS score (p25-p75) of 4.0 (2.0-6.0). Among the HTLV-1-infected asymptomatic women, all had an EDDS score of 0.

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of 121 women evaluated at CHTLV in Salvador, Bahia-Brazil

Variable	Uninfected (n=49)	HTLV-1-infected women		p Value
		Asymptomatic (n=57)	HAM/TSP (n=15)	
Age*	35.6 ±7.9	34.2 ±7.2	41.1±6.7	0.007
Skin color (self-reported)				0.064 [#]
Black	25 (51.0)	30 (52.6)	05 (33.3)	
Brown	22 (45.8)	18 (31.6)	08 (53.3)	
White	02 (4.1)	09 (15.8)	01 (6.7)	
Yellow	-	-	01 (6.7)	
Educational level (years)*	12.0 (8.0-12.0)	09 (5.0-12.0)	12 (8.0-14.0)	0.064
Marital status				0.095
Married/Stable union	35 (71.4)	44 (77.2)	8 (53.3)	
Single	11(22.5)	13(22.8)	7 (46.7)	
Divorced/Separated	03(6.1)	-	-	
Income (MW)*	2.0 (1.0-2.0)	1.0(1.0-2.0)	02 (1.0-2.0)	0.021
Partner age*	38.3 (9.8)	39.4(9.5)	46.7 (4.9)	0.033
No. of partners*	4.0 (2.0-7.0)	5.0(3.0-12.0)	4.0 (3.0-7.0)	0.401
No. of previous births*	2.0 (1.0-2.0)	1.0(1.0-3.0)	2.0 (0.0-3.0)	0.803
SAH				0.365 [#]
Present	04 (8.2)	10 (17.5)	01 (7.1)	
Absent	45 (91.8)	47 (82.5)	13 (92.9)	
Urinary Incontinence				<0.001 [#]
Present	03 (6.1)	12 (21.0)	10 (71.4)	
Absent	46 (93.9)	45 (79.0)	04 (28.6)	
Intestinal constipation				<0.001 [#]
Present	01 (2.0)	11(19.3)	08 (57.1)	
Absent	48 (98.0)	46 (80.7)	6.0 (42.9)	
Diabetes Mellitus				1.000 [#]
Present	03 (6.1)	03 (5.3)	-	
Absent	46 (93.9)	54 (94.7)	14 (100.0)	

Data represents number and (frequencies)

*values expressed as means (SD) or medians (p25-p75). [#]Fisher's exact test.

MW: Minimum wage (~US\$300, Oct. 2017); SAH=Systemic Arterial Hypertension

The overall prevalence of SD was 53.7% (65/121), which was higher in the HAM/TSP group (80.0%; PR: 1.78; CI 95%: 1.19-2.66) in comparison to uninfected group (44.9%). SD was found in 54.4% of the HTLV-1-infected asymptomatic women (PR: 1.21; CI 95%: 0.82-1.79). Statistical significance was observed with respect to comparisons among groups concerning both individual domain *scores* and *overall FSFI score* (Table 2). A significant difference was seen between the groups ($p = 0.032$) with respect to the lubrication domain, with HAM/TSP women presenting the lower scores compared to both asymptomatic women (Table 2, $p = 0.022$) and uninfected groups ($p = 0.004$). Comparisons made among the three groups revealed no significant differences in the median scores obtained from the desire, excitement, orgasm and pain domains. However, in group-to-group comparisons (*post hoc* tests), women with HAM/TSP presented lower scores in the orgasm domain compared to asymptomatic ($p = 0.029$) and uninfected women ($p = 0.026$). Regarding the satisfaction domain, uninfected ($p = 0.017$) and asymptomatic women ($p = 0.041$) presented higher scores than patients with HAM/TSP. Overall *FSFI* scores were also significantly lower among patients with HAM/TSP compared to both asymptomatic ($p = 0.029$) and uninfected ($p = 0.010$) women. No differences were observed when comparing the overall scores of asymptomatic and uninfected women (Table 2).

Table 2 – Comparisons of median (p25-p75) specific and overall FSFI domain scores, stratified according to infection status (uninfected, HTLV-1 asymptomatic and HAM/TSP) among the 121 women studied

Domain	Uninfected (n=49)	HTLV-1		(p value)	
		Asymptomatic (n=57)	HAM/TSP (n=15)	Uninfect. vs HAM/TSP	Asympt. vs HAM/TSP
Desire	4.2 (3.0 – 4.8)	3.6 (3.0 – 4.8)	3.6 (2.4-4.8)	0.060	0.225
Arousal	4.2 (3.6 – 5.1)	4.2 (3.6 -5.1)	4.2 (1.5-4.6)	0.122	0.137
Lubrication	4.8 (4.2 – 5.7)	4.8 (3.9 -5.4)	4.2 (2.7-5.1)	0.004	0.022
Orgasm	4.4 (3.6 – 5.2)	4.4 (3.2 -5.2)	3.2 (1.2-4.4)	0.026	0.029
Satisfaction	5.2 (3.6 – 6.0)	4.8 (3.6 -5.6)	4.4 (2.4-5.2)	0.017	0.041
Pain/Discomfort	4.4 (3.2 – 5.6)	4.8 (3.2 – 6.0)	4.4 (4.4-5.6)	0.257	0.395
Overall	27.6 (23.0 – 30.6)	26.3 (22.4-30.0)	25.0 (18.3-25.8)	0.010	0.029

p values pertaining to group-to-group analysis (*post hoc* tests).

Under bivariate analysis, SD was associated with the following variables: income lower than one minimum wage (MW) (PR: 1.40, CI95%: 1.00-1.95), number of previous births (PR: 1.95, CI95%: 1.07-3.56) and a HAM/TSP diagnosis (PR: 1.78; CI95%: 1.19-2.66) (Table 3). Even after adjusting for income and number of previous births, HAM/TSP remained associated with SD (PR: 1.89; CI95%: 1.23 - 2.90), as shown in Table 3.

Table 3 – Crude and adjusted prevalence ratios (PR) of sociodemographic and clinical factors, considering the total sample as well as women classified with SD.

Variable	Total	SD	Crude PR (IC95%)	Adjusted (IC95%)	PR
	N (%)	N (%)			
HTLV-1 status					
Absent	49 (40.5)	22 (44.9)	1.00	1.00	
Asymptomatic	57 (47.1)	31 (54.4)	1.21 (0.82-1.79)	1.08 (0.75 -1.57)	
HAM/TSP	15 (12.4)	12 (80.0)	1.78 (1.19-2.66)	1.89 (1.23- 2.90)	
Age (years)					
20-34	54 (44.6)	27 (50.0)	1.00		
35-50	67 (55.4)	38 (56.7)	1.13 (0.81-1.59)		
Skin color (self-reported)					
White/Brown	61 (50.4)	34 (55.7)	1.00		
Black	60 (49.6)	31 (51.7)	0.93 (0.66-1.29)		
Income (MW)					
>1	66 (54.6)	30 (45.4)	1.00	1.00	
≤ 1	55 (45.4)	35 (63.6)	1.40 (1.00-1.95)	1.43 (1.04-1.98)	
Educational level					
≥9 years	77 (63.6)	37 (48.0)	1.00		
≤ 8years	44 (36.4)	28 (63.6)	1.32 (0.96-1.83)		
Marital Status					
Married/Stable union	87 (73.7)	49 (56.3)	1.25 (0.81-1.92)		
Other conditions	31 (26.3)	14 (45.2)	1.00		
Previous births					
with children	26 (21.5)	08 (30.8)		1.00	
no children	95 (78.5)	57 (60.0)	1.95 (1.07-3.56)	2.04 (1.17 –3.55)	
No. partners					
≤ 2	27(22.7)	16 (59.3)	1.00		
≥3	92 (77.3)	47 (51.1)	0.86 (0.59 –1.25)		
Age of partner					
≤ 39	55 (51.9)	27 (49.1)	1.00		
≥40	51 (48.1)	27 (52.9)	1.08 (0.74-1.57)		

SAH			
Yes	15 (12.5)	7 (46.7)	0.86 (0.48-1.52)
No	105 (87.5)	57 (54.3)	1.00
Urinary Incontinence			
Yes	25 (20.8)	17 (68.0)	1.37 (0.98-1.93)
No	95 (79.2)	47 (49.5)	1.00
Intestinal Constipation			
Yes	20 (16.7)	14 (70.0)	1.40 (0.99-1.98)
No	100 (83.3)	50 (50.0)	1.00
Diabetes Mellitus			
Yes	6 (5.0)	4 (66.7)	1.27 (0.70-2.30)
No	114 (95.0)	60 (52.6)	1.00

DM: diabetes mellitus. SAH (Systemic Arterial Hypertension), MW (Minimal Wage= \sim US\$300 (Oct. 2017))

DISCUSSION

The present results indicate that HAM/TSP is associated with SD in women infected with HTLV-1 of reproductive age, since this condition was twice more prevalent in these women when compared to uninfected group. In addition, the prevalence of SD in HTLV-1-infected asymptomatic women was found to be similar to uninfected group. Lower median scores in the FSFI domains of lubrication, orgasm and satisfaction were seen in women with HAM/TSP compared to the other groups. To the best of our knowledge, this study represents the first attempt to establish an association between HTLV-1 infection and SD in women.

The present study identified SD in 80.0% of the women with HAM/TSP, 1.9 times the prevalence found in uninfected group. Two hypotheses could explain this finding. Firstly, SD could be secondary to the chronic and progressive inflammatory process induced by HTLV-1, as evidenced by the infiltration of lymphocytes, monocytes and glial-mesenchymal markers in the white matter^(28,29). This likely contributes to reduced blood supply to nervous tissue, as well as decreased conduction of the nervous stimulus. Indeed, the nervous system acts directly on sexual function through stimuli in the genitalia, controlled by the parasympathetic and sympathetic systems (pudendal, pelvic and hypogastric nerves)⁽²⁰⁾. These stimuli increase local blood supply, promoting the engorgement and protrusion of the clitoris and eventually triggering congestion and neuromuscular tension⁽³⁰⁾. Corroborating the secondary nature of SD to a progressive inflammatory process affecting the spinal cord, a high prevalence of SD

(over 50%) has also been described in women with multiple sclerosis, a demyelinating disease with clinical neuropathic characteristics similar to those evidenced in HAM/TSP⁽²¹⁻²³⁾.

Secondly, SD in women diagnosed with HAM/TSP might also be due to the chronic nature of this disease, which negatively affects physical and emotional health, especially among young people⁽³¹⁾, leading to a worsening in quality of life⁽³²⁾. In addition, chronic disease has also been shown to result in negative experiences in sexual relations, which can affect the psycho-emotional aspects associated with desire⁽³³⁾. In fact, another study reporting on the prevalence of SD in Brazilian women with chronic illness, in an age group similar to that of the present study, which also used the FSFI measurement instrument, found a similar prevalence to that described herein. In women aged 36 to 63 years with rheumatoid arthritis, the reported prevalence of SD was 79.6%⁽³⁴⁾. Moreover, a high prevalence of SD has also been described in women with chronic diseases from culturally diverse countries, e.g. 84.0% in 1,472 European and Argentinean women undergoing hemodialysis due to chronic kidney disease⁽¹⁸⁾, 82.5% in 137 women with multiple sclerosis in Poland⁽²¹⁾, and 80.4% of Turkish women with Sjogren's syndrome⁽³⁵⁾.

Interestingly, the present study found a higher prevalence of SD in uninfected group than what was previously described in other Brazilian studies carried out in HTLV-1-uninfected women of similar age. This finding becomes even more relevant when considering that women with predisposing SD conditions, such as menopause, antidepressants and/or SD-associated medications, etc. were excluded. It is possible that the observed variation in prevalence among uninfected populations could be due to different clinical and sociodemographic characteristics, variability among measurement instruments and/or specific criteria used to define SD. Using the Female Sexual Quotient (SQ-F), a comprehensive study on sexuality conducted in seven Brazilian capitals found a prevalence of 34.6% regarding SD⁽²⁴⁾. Other Brazilian studies employing the FSFI described an overall prevalence ranging from 21.9% to 37.8% in women⁽³⁶⁻³⁸⁾, lower than what was found in the present study. Recently, a systematic review evaluating the prevalence of SD in Brazilian women reported a range varying from 13.3% to 79.3%; however, several articles included in this revision focused on women with severe chronic disease, or others who were pregnant or in menopause, i.e. all factors that can contribute to SD⁽³⁹⁾.

In addition to HAM/TSP, we also observed associations between SD and number of previous births, as well as low income. The prevalence of SD in women with children was three-fold greater than those who were childless. However, other study has reported contradictory results⁽⁴⁰⁾. Concerning income, herein we found that SD was 1.5 times more likely in women with

income lower than 1 MW. A large population-based study carried out in the United States indicated that stress-inducing events of a social nature can negatively affect sexual function⁽³³⁾, which was similar to what was found by Neal KL et al.(2015) in the same country⁽⁴¹⁾. A study in Brazil found that although low-income women reported worse conditions regarding health, work and leisure, those with higher income, who worked in a highly competitive environment and handled many family obligations, had a higher prevalence of SD⁽³⁷⁾. The lack of conclusive evidence regarding associations between SD and number of previous births, as well as income level, reinforce the need to more comprehensively evaluate the role of social factors with regard to SD.

A limitation of the present study was the small number of HTLV-1-infected women with HAM/TSP diagnosis. However, HAM/TSP was consistently associated with the presence of SD, even after adjustment for confounders. Another limitation of this study was with respect to the contribution of psychosocial and emotional conditions in SD. Although women with a clinical diagnosis of depression and/or taking antidepressants were excluded, we did not perform a detailed evaluation of psychosocial profile, especially regarding anxiety. In addition, the presence of SD in women's partners, which is a recognized risk factor of SD⁽⁴²⁾, was not evaluated. This becomes particularly relevant when considering the probability that woman with HAM/TSP may also have partners with the same disease.

In conclusion, the results obtained herein indicate that an association exists between SD and women with HAM/TSP who are infected with HTLV-1. Future studies should be conducted to further investigate the role of psychosocial conditions and biological mechanisms involved in this association.

ACKNOWLEDGMENT: We thank Mr Noilson Lazaro for technical assistance.

References

1. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Front in Microbiol.** 2012;3:388. Epub 2012/11/20.
2. Galvao-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion.** 1997;2:242-243.

3. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2003;**34**:527-531.
4. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MF, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. **PloS one.** 2017;**12**:e0171303. Epub 2017/02/06.
5. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, et al. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. **J Infect Dis.** 1986;**154**:851-857.
6. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 1982;**79**:2031-2035.
7. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet.** 1985;**2**:407-410.
8. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet.** 1986;**1**(8488):1031-1032.
9. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. **Am Journal Ophthalmol.** 1992;**114**(2):123-129.
10. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. **Lancet.** 1990;**336**:1345-1347.
11. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 2007;**23**:365-371.
12. Castro N, Oliveira P, Freitas D, et al. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. **Int J Impot Res.** 2005;**17**:364-369.
13. Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. **Human Retrovirology: HTLV.** 1990;**1**:191-197.

14. Okajima R, Oliveira AC, Smid J, et al. High prevalence of skin disorders among HTLV-1 infected individuals independent of clinical status. **PLoS Negl Trop Dis.** 2013;7:e2546. Epub 2013/11/19.
15. Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, et al. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review. **BJU International.** 2004;93:1156-1164.
16. Carey JC. Pharmacological effects on sexual function. **Obstet and Gynecol Clin North Am.** 2006;33:599-620.
17. Tristano AG. Impact of rheumatoid arthritis on sexual function. **World J Orthop.** 2014;5:107-111.
18. Strippoli GF, Vecchio M, Palmer S, et al. Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2012;7:974-981.
19. van Nimwegen JF, Arends S, van Zuiden GS, et al. The impact of primary Sjogren's syndrome on female sexual function. **Rheumatology (Oxford).** 2015;54:1286-1293.
20. Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. **Lancet.** 2007;369:512-525.
21. Barak Y, Achiron A, Elizur A, et al. Sexual dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, clinical, and psychological correlates. **Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN.** 1996;21:255-258.
22. Lew-Starowicz M, Rola R. Prevalence of Sexual Dysfunctions Among Women with Multiple Sclerosis. **Sexuality and disability.** 2013;31:141-153.
23. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. **Mult Scler.** 1999;5:418-427.
24. Abdo CH, Oliveira WM, Jr., Moreira ED, Jr., et al. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women--results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). **Int J Impot Res.** 2004;16:160-166.

25. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**. 1983;33:1444-1452.
26. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Res Hum Retroviruses**. 2006;22:931-935.
27. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. **J Sex Marital Ther**. 2005;31:1-20.
28. Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. **Acta Neuropathologica**. 2000;100:245-252.
29. Moore GR, Traugott U, Scheinberg LC, et al. Tropical spastic paraparesis: a model of virus-induced, cytotoxic T-cell-mediated demyelination? **Annals of Neurology**. 1989;26:523-530.
30. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic measures of sexual function in women: a review. **Fertility and Sterility**. 2009;92:19-34.
31. Boa-Sorte N, Galvao-Castro AV, Borba D, et al. HAM/TSP and major depression: the role of age. **Braz J Infect Dis**. 2015;19:314-318.
32. Galvao-Castro AV, Boa-Sorte N, Kruschewsky RA, et al. Impact of depression on quality of life in people living with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. **Qual Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**. 2012;21:1545-1550.
33. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. **Jama**. 1999;281:537-544.

34. Costa TF, Silva CR, Muniz LF, et al. Prevalence of sexual dysfunction among female patients followed in a Brasília Cohort of early rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol.** 2014 55:123-132.
35. Isik H, Isik M, Aynioglu O, et al. Are the women with Sjögren's Syndrome satisfied with their sexual activity? . **Rev Bras Reumatol.** 2017 57:210-216.
36. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. **Menopause.** 2011;18:262-266.
37. Prado DS, Mota VPLP, Lima TIA. Prevalência de disfunção sexual em dois grupos de mulheres de diferentes níveis socioeconômicos. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2010;32:139-143.
38. Thiel RdRC, Dambros M, Palma PCR, et al. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2008;30:504-510.
39. Wolpe RE, Zomkowski K, Silva FP, et al. Prevalence of female sexual dysfunction in Brazil: A systematic review. **Eur J Obstet, Gynecol, and Reprod Biol.** 2017;211:26-32.
40. Botros SM, Abramov Y, Miller JJ, et al. Effect of parity on sexual function: an identical twin study. **Obstetrics and Gynecology.** 2006;107:765-770.
41. Neal K, Teng S, Nyamukapa M, et al. Socioeconomic Variables Effecting Female Sexual Function in an Urban, Community Setting. **Open J Obstet Gynecol.** 2015; 5:195-202.
42. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. **J Sex Med.** 2016;13:144-152.

6. 1.2 Artigo 2 - Vagina Seca em Mulheres HTLV-1+ com HAM/TSP, Assintomáticas e em Não Infectadas: Um Estudo Exploratório.

VAGINA SECA EM MULHERES INFECTADAS PELO HTLV-1 COM HAM/TSP, ASSINTOMÁTICAS E NÃO INFECTADAS: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO

Autores: Adenilda Lima Lopes Martins^{1,2}, Ney Boa-Sorte², Alisson de Aquino Firmino²,
Taiane Silva Paixao², Bernardo Galvão Castro Filho^{2,3}, Maria Fernanda Rios Grassi^{2,3}

1.Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil

2.Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil;

3.Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, Salvador, Bahia, Brasil;

RESUMO

Introdução: A infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) está associada com manifestações como xerose, xerofthalmia e xerostomia, sugerindo uma síndrome seca. No entanto, uma associação entre a vagina seca (VS) e HTLV-1 ainda necessita ser esclarecida. Este estudo teve como objetivo avaliar o nível de lubrificação vaginal em mulheres infectadas com o HTLV-1, com HAM/TSP e assintomáticas, comparando-as com mulheres não infectadas.

Métodos. Estudo de corte transversal envolvendo 121 mulheres não menopausadas, com atividade sexual, composto por infectadas pelo HTLV-1 com HAM/TSP (n = 15), HTLV-1 assintomáticas (n = 57) e mulheres não-infectadas (n = 49). Foi realizado no Centro multidisciplinar de HTLV. O domínio da lubrificação do questionário Índice de Função Sexual Feminina (FSFI), o valor de maturação Vaginal (MV) obtido por colpocitologia e a avaliação da umidade vaginal (UV) mensurada pela fita de Schirmer colocada no fundo de saco vaginal, foram usados para avaliar a lubrificação vaginal. Medianas (p25-p75) foram calculadas para cada grupo e comparados utilizando o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e com *post hoc* utilizando o teste de Dunn-Bonferroni.

Resultados. A mediana (p25-p75), no domínio de lubrificação do FSFI foi semelhante nas mulheres assintomáticas [4,8 (3,6-5,4)] e no grupo não infectado [4,8 (4,2-5,7)], mas reduzido nas mulheres com HAM/TSP [(4,2 (2,7-5,1); p = 0,032]. O teste de umidade vaginal mostrou uma média (DP), de 13,21(4,71); 13,16(5,04) e 9,53(4,87) mm no filtro de papel, respectivamente (p = 0,027) para HTLV-1 assintomáticos, não infectados e HAM/TSP mulheres. Nessa mesma ordem, as medianas (p25-p75) da MV foram de 70,0 (63,0-85,0) %; 78,0 (69,0-84,0) % e 62,5 (51,0-75,0) %, respectivamente (p=0,039).

Conclusão. Os resultados obtidos neste estudo mostram redução na lubrificação vaginal de mulheres infectadas HTLV-1 com HAM/TSP quando comparado às mulheres assintomáticas e não infectadas.

Palavras-chave. HTLV-1; lubrificação vaginal, índice de função sexual feminina, valor de maturação.

ABSTRACT

Background: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection is associated with manifestations such as xerosis, xerophthalmia, xerostomia, suggesting a dry syndrome. However, an association between dry vagina (DV) and HTLV-1 remains to be proved. This study aimed to evaluate the level of vaginal lubrication in HTLV-1 infected women compared to uninfected women.

Methods. A cross-sectional study enrolling 121 non-menopausal women with sexual activity, HTLV-1 infected with HAM/TSP (n=15), HTLV-1 asymptomatic (n=57), and non-infected women as a control group (n=49) was performed at HTLV Multidisciplinary Center in Bahiana School of Medicine and Public Health. The domain of lubrication on the Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire, Vaginal Maturation Value (VMV) obtained by colpocytology and vaginal moisture measured by Schirmer's strips placed at vaginal cul-de-sac were used to evaluate the vaginal lubrication (VL). Medians (25th-75th) were calculated for each group and compared using the Kruskal-Wallis non-parametric test and Dunn-Bonferroni post hoc method was performed.

Results. The median (25th-75th) in the domain of lubrication was similar to that found in the asymptomatic women [4.8 (3.6-5.4)] and uninfected group [4.8 (4.2-5.7)], but reduced in HAM/TSP [(4.2 (2.7-5.1); p=0.032]. The vaginal moisture test showed a mean (SD) of 13.21(4.71); 13.16(5.04) e 9.53(4.87) mm on the filter paper, respectively (p=0.027) to HTLV-1 asymptomatic, uninfected and HAM/TSP women. In that same order, median (25th-75th) of VMV were 70.0 (63.0-85.0) %; 78.0 (69.0-84.0) % and 62.5 (51.0-75.0) %, respectively (p=0.039).

Conclusion. The results obtained in this study show a reduction in vaginal lubrication of HTLV-1 infected women with HAM/TSP when compared to asymptomatic women and not infected.

Key words. HTLV-1; Vaginal dryness, Female Sexual Function Index, Maturation Value.

INTRODUÇÃO

O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano identificado e relacionado a doenças [1]. Está disseminado no Brasil, com alta prevalência nas regiões Norte e Nordeste, estimando-se que, em 2012, infectava aproximadamente 800 mil indivíduos [2]. A transmissão ocorre principalmente através de sangue ou tecido contaminado, de mãe para filho através da amamentação, bem como através da relação sexual [3]. O HTLV-1 é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T adulto (ATLL), da Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) [4,5] e da Uveíte relacionada ao HTLV (HAU) [6].

Além das doenças já estabelecidas, o vírus está associado a diversas manifestações clínicas. Alterações como xerodermia [7], xerostomia [8] e xeroftalmia [9] se mantêm associadas a patogênese viral, indicando que a infecção pelo HTLV-1 pode promover uma síndrome seca [10]. Além disso, existem evidências de que o HTLV-1 desempenha um papel no desenvolvimento de desordens inflamatórias de vários órgãos, incluindo um quadro semelhante a Síndrome de Sjogren (SS) [6,10,11,12,13,14]. Alguns estudos sugerem uma relação estreita entre a infecção pelo HTLV-1 e a SS em áreas endêmicas, sendo o vírus o indutor de uma síndrome de Sjögren-like nos órgãos exócrinos [12]. Vagina seca está presente na SS, o que, associado aos achados de xerodermia (7), xerostomia (8) e xeroftalmia (9) já descritos em infectados pelo HTLV-1 previamente, permite hipotetizarmos uma possível perda de lubrificação vaginal em mulheres infectadas pelo retrovírus.

Vários fatores podem interferir com a lubrificação vaginal, tais como a diminuição dos níveis de estrogênio e/ou testosterona e/ou uso de medicamentos que afetam o desejo sexual (betabloqueadores, antidepressivos, depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) e anticolinérgicos) [15]. A lubrificação vaginal é produzida na primeira fase da resposta sexual

feminina e o principal componente é o plasma sanguíneo que atravessa o epitélio do canal vaginal pelas reações congestivas (vasodilatação-transudação) e reações miotônicas, dependentes da inervação vegetativa dos genitais femininos e controlado pelos sistemas simpático e parassimpático [16-17]. As glândulas de Bartholin e Skene contribuem com esta lubrificação. Este aumento de lubrificação ocorre entre 10 a 30 segundos após o início do estímulo sexual e deve acontecer antes da penetração. O ressecamento vaginal caracteriza-se por lubrificação insuficiente, podendo causar dispareunia [18].

Até o momento, a relação entre infecção pelo HTLV-1 e a secura vaginal não foi estabelecida. Em nosso conhecimento, somente olho seco[19,20,21] e boca seca[22], foram estudados em mulheres com HTLV-1. Não foram encontrados estudos que avaliaram a presença de secura vaginal em mulheres com infecção pelo HTLV-1, independente da condição clínica. Desta forma, o presente estudo visa avaliar a presença de vagina seca, caracterizada por sinais de baixa lubrificação vaginal, em mulheres infectadas pelo HTLV-1 assintomáticas e com HAM/TSP, comparando os resultados com aquelas saudáveis não infectadas

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal, realizado entre agosto de 2014 e março de 2016, cujo desfecho de interesse foi a caracterização de secura vaginal em mulheres com e sem exposição ao HTLV-1.

O tamanho da amostra foi baseado em uma prevalência estimada de 30% de disfunção sexual entre as não infectadas[23] e na expectativa de uma razão de prevalências de 2,0 entre infectadas e não infectadas. Adotando um erro alfa de 5% e poder de 80% determinou-se obter 49 mulheres em cada grupo. Especificamente, entre as mulheres com HAM/TSP, estimou-se a prevalência de 80% de disfunção sexual [24] com uma razão entre estas e as

assintomáticas de 3:1, resultando em tamanho amostral mínimo de 12 pacientes com mielopatia.

As mulheres foram selecionadas no centro de neurociências do Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana (ADAB) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências. Elas foram incluídas sequencialmente, no momento da consulta, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: 1) diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 (ELISA - Ensaio de Imunoadsorção Enzimática e Western Blot positivos); 2) idade entre 20 e 50 anos; 3) vida sexual ativa nas últimas quatro semanas anteriores à avaliação do estudo, e 4) assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As mulheres infectadas pelo HTLV-1 foram classificadas clinicamente como assintomáticas e com diagnóstico de HAM/TSP [25]. O grupo de comparação foi constituído por mulheres não infectadas pelo HTLV-1 (ELISA negativo), com os mesmos critérios. Foram excluídas mulheres com condições ou tratamentos que interfiram na produção hormonal ou afetam o desejo sexual (betabloqueadores, antidepressivos, depressores do SNC e anticolinérgicos), menopausadas e com diagnóstico clínico de depressão e/ou em uso de antidepressivos.

Após a coleta da história clínica, foi aplicado o questionário Índice de Função Sexual Feminina (FSFI) para avaliar o domínio da lubrificação vaginal. Esse instrumento, validado no Brasil, avalia a resposta sexual feminina nas últimas quatro semanas, por meio de 19 perguntas distribuídas em seis domínios: desejo sexual, excitação sexual, lubrificação vaginal, orgasmo, satisfação sexual e dor. Cada domínio apresenta valores entre 0 e 6 [26]. Especificamente, o domínio de lubrificação vaginal do FSFI contém quatro perguntas sobre frequência e dificuldade de lubrificar e manter lubrificada durante e até o fim da atividade sexual. Após a aplicação do FSFI as mulheres foram submetidas a exame ginecológico. Em posição de litotomia, após exame detalhado da vulva e períneo, foi feita a colocação do

especulo, inspeção das paredes vaginais e colo uterino. A seguir, foi colhido material cérvico-vaginal com uso da espátula de Ayres e escova endocervical, para exame citopatológico e avaliações cito-hormonais. Por fim, uma tira milimetrada de papel de filtro, conhecida como fita de Schirmer (usada como um teste complementar para o diagnóstico de olho seco) [27], foi colocada no fundo de saco vaginal superior durante 3 minutos.

A lubrificação vaginal (LV) foi avaliada utilizando três parâmetros: 1) escores do domínio de lubrificação vaginal no questionário Índice de Função Sexual Feminina (FSFI); 2) o índice de maturação vaginal (IVM) (através da colpocitologia hormonal [28]; e 3) medições de umidade vaginal, utilizando fita de Schirmer. Valores dos escores do domínio de lubrificação vaginal no FSFI inferiores ao percentil 10 do grupo não infectados (pontuação = 2,7), IVM $\leq 50\%$ [26] e umidade vaginal $\leq 5\text{mm}$ de umidificação do papel [27] foram considerados como marcadores da presença de vagina seca.

Estatística descritiva foi usada para caracterizar os escores do domínio de lubrificação vaginal do FSFI, umidificação do papel filtro e IVM. Para a comparação dos parâmetros de LV entre os grupos infectados pelo HTLV-1 (HAM/TSP, assintomática) e mulheres não-infectadas, foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com análise *post hoc* realizada com o teste de Dunn-Bonferroni. Teste exato de Fischer foi utilizado para comparar descritores dicotômicos de LV e os grupos infectados (assintomático e HAM/TSP) e não infectado. A correlação de Spearman foi utilizada para avaliar a correlação entre os escores do domínio lubrificação vaginal (FSFI), IVM, umidade vaginal e idade. Regressão linear múltipla foi realizada para avaliar o efeito da idade nos indicadores de lubrificação vaginal. Valores de erro alfa menor que 5% ($p < 0,05$) foram considerados estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando o STATA, versão 13.0. O estudo foi aprovado pelo CEP da EBMS, número de protocolo (CAAE) 33098414.4.0000.5544.

RESULTADOS

Cento vinte e uma mulheres (57-HTLV-1 infectadas assintomáticas, 15 com HAM/TSP e 49 não infectadas) compuseram a amostra final.

A média (DP) da idade foi de 41,1 (6,7) anos, variando de 20 a 49 anos. A cor parda ou preta foi referida por 89,3% (108/121) das mulheres. A maioria era casada ou vivia em união estável (73,7%;87/121), com renda familiar (RF) entre 1 e 2 salários mínimos (74,4%) – R\$ 937,00-1874,00 (U\$300.00 – U\$ 600.00 (Oct. 2017), e com mais de 8 anos de escolaridade (63,6%; 77/121).

A média (DP) de idade das mulheres com HAM/TSP foi superior a das infectadas assintomáticas (41.1[6.1] *versus* 34.6[7.2] anos; $p=0,005$) e das não infectadas (35,6[7,9]; $p=0,04$). Não foram observadas diferenças entre os grupos para a cor da pele autoreferida ($p=0,399$), renda ($p=0,165$), escolaridade ($p=0,456$) e estado civil ($p=0,157$). As mulheres do grupo com HAM/TSP apresentavam comprometimento neurológico que variou de discreta perda de força dos MMII (EDSS=2), descrita em 8 pacientes, até a necessidade do uso de cadeira de rodas (EDSS=7) [29], presente em uma mulher de 45 anos.

As medianas (p25-p75) dos escores do domínio da lubrificação vaginal do FSFI foram similares no grupo HTLV-1 assintomáticas [4,8 (3,9-5,4)] e não infectadas [4,8 (4,2 -5,7)], porém menores nas mulheres com HAM/TSP [(4.2 (2.7 -5.1); $p=0.032$]. A quantificação da umidade vaginal (UV) e o valor de maturação vaginal foi similar entre os grupos de mulheres não infectadas e assintomáticas, mas superior ao observado para as mulheres HAM/TSP (tabela 1 e gráfico 1).

O valor do domínio da lubrificação $< 2,7$ foi observado em 26,7% (4/15) das pacientes com HAM/TSP, em comparação com 14,0% (8/57) de HTLV-1 assintomáticas e 10,2% (5/49) das mulheres não infectadas ($p = 0,330$). Os achados de diminuição da UV (fita de Schirmer, ≤ 5 mm) e IMV $< 50\%$ foram mais frequentes em mulheres com diagnóstico de

HAM/TSP, comparadas às assintomáticas e às não infectadas ($p=0,034$ e $p= 0,003$, respectivamente), Tabela 1.

Uma correlação significativa foi encontrada entre UV e o IMV ($\rho = 0,2234$; $p = 0,014$), porém UV não foi correlacionada ao escore de lubrificação vaginal do FSFI ($\rho = 0,0791$; $p = 0,389$), tabela 2. A idade foi correlacionada negativamente com a UV, bem como IMV e lubrificação com a presença de infecção pelo HTLV-1 (Tabela 2). O grau de disfunção neurológica, aferido pela escala EDSS, não se mostrou correlacionado aos indicadores de secreta vaginal estudados (dados não mostrados).

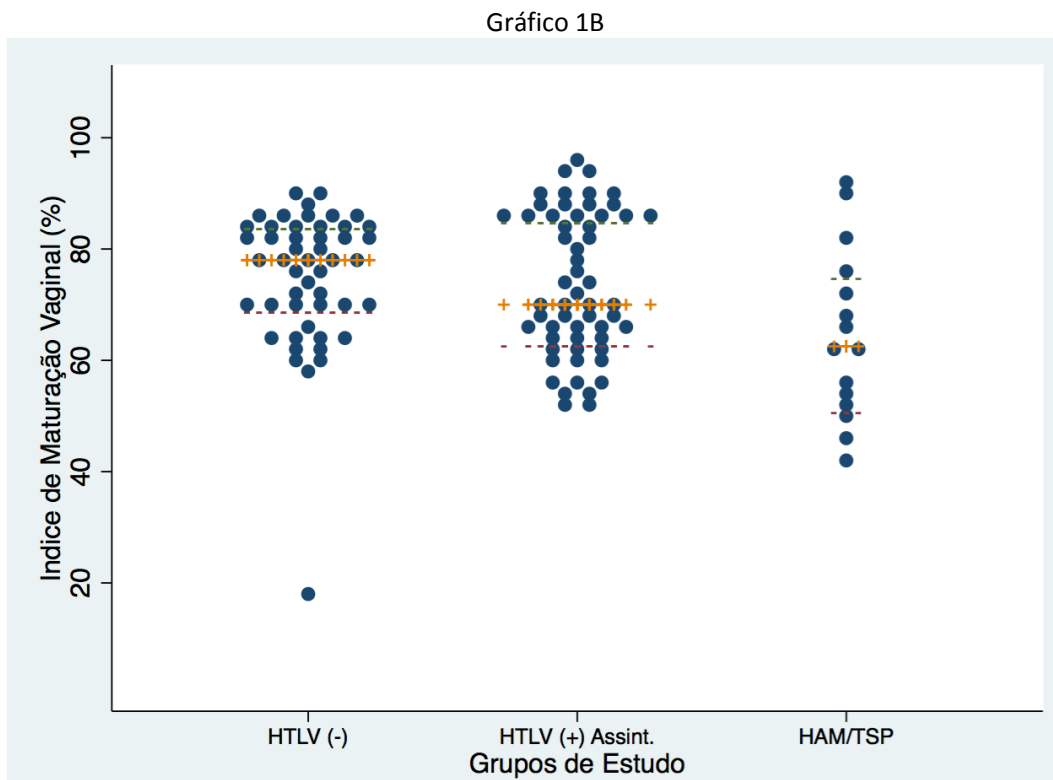
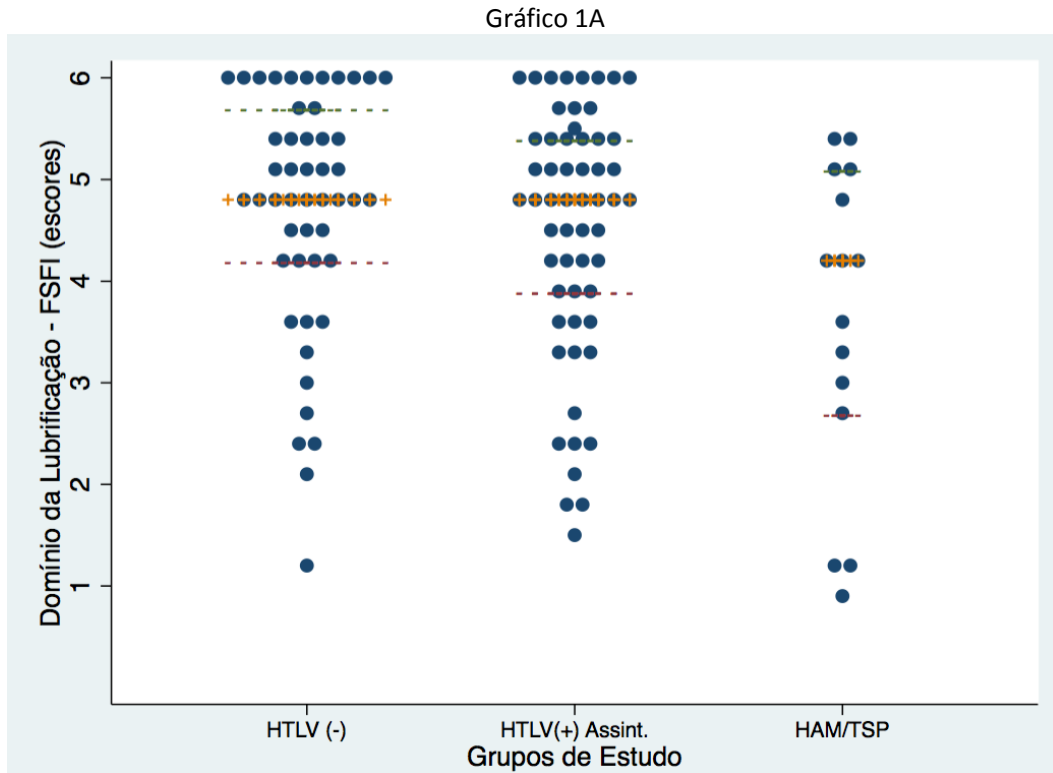
Devido a ampla variação da idade e o efeito desta na produção hormonal e, consequentemente na lubrificação vaginal, os valores dos escores do domínio da lubrificação vaginal do FSFI (LV/FSFI), do IMV e da UM foram comparados entre os grupos com ajuste para a idade (tabela 3). Observou-se que o grupo de mulheres com HAM/TSP, quando comparadas àquelas não infectadas (soronegativas), apresentavam menores escores do domínio de LV/FSFI ($\beta=-1,067$; IC95%: $-1,822$ — $-0,311$), representado por uma redução média de aproximadamente um ponto no escore de lubrificação vaginal da escala FSFI, bem como do IMV ($\beta=-9,061$; IC95%: $-16,766$ — $-1,354$), com uma redução média de 9,0% entre as mulheres com mielopatia, mesmo ajustado para a idade (tabela 3). Para os valores da UV, mensurada pela fita de Schirmer, não foi observado diferença significativa para o grupo HAM/TSP ($p=0,061$), porém o aumento da idade se mostrou associado negativamente com os valores de UV, reduzindo, em média, 0,17 mm a cada ano ($\beta=-0,169$; IC95%: $-0,286$ — $-0,052$).

Tabela 1 – Distribuição dos valores de escores de lubrificação vaginal pelo FSFI, maturação vaginal (MV) e umidade vaginal (fita de Schirmer), contínuos e dicotomizados, de acordo com a condição de infecção (HTLV-1 negativas, HTLV-1 assintomática e HAM/TSP).

Indicadores de Lubrificação Vaginal	Grupo			P
	HAM/TSP	HTLV-1 +	HTLV-1 -	
	(n=15)	(n=57)	(n=49)	
	Mediana	Mediana	Mediana	
	(p25–p75)	(p25–p75)	(p25–p75)	
Domínio Lubrificação (FSFI)	4,2 (2,7-5,1)	4,8 (3,9-5,4)	4,8 (4,2-5,7)	0,032 ^a
IMV (%)	62,5 (51,0-75,0)	70,0 (63,0-85,0)	78,0 (69,0–84,0)	0,039 ^a
UV / Fita de Schirmer (mm)	10,0 (5,0 – 14,0)	13,0 (10,0–16,0)	12,0 (9,0–18,0)	0,049 ^a
	N (%)	N (%)	N (%)	
Domínio Lubrificação < 2,7	4 (26,7)	8 (14,0)	5 (10,2)	0,330 ^b
IMV < 50%	3 (20,0)	-	1 (2,0)	0,003 ^b
Fita de Schirmer ≤ 5,0 mm	4 (26,7)	4 (7,0)	2 (4,1)	0,034 ^b

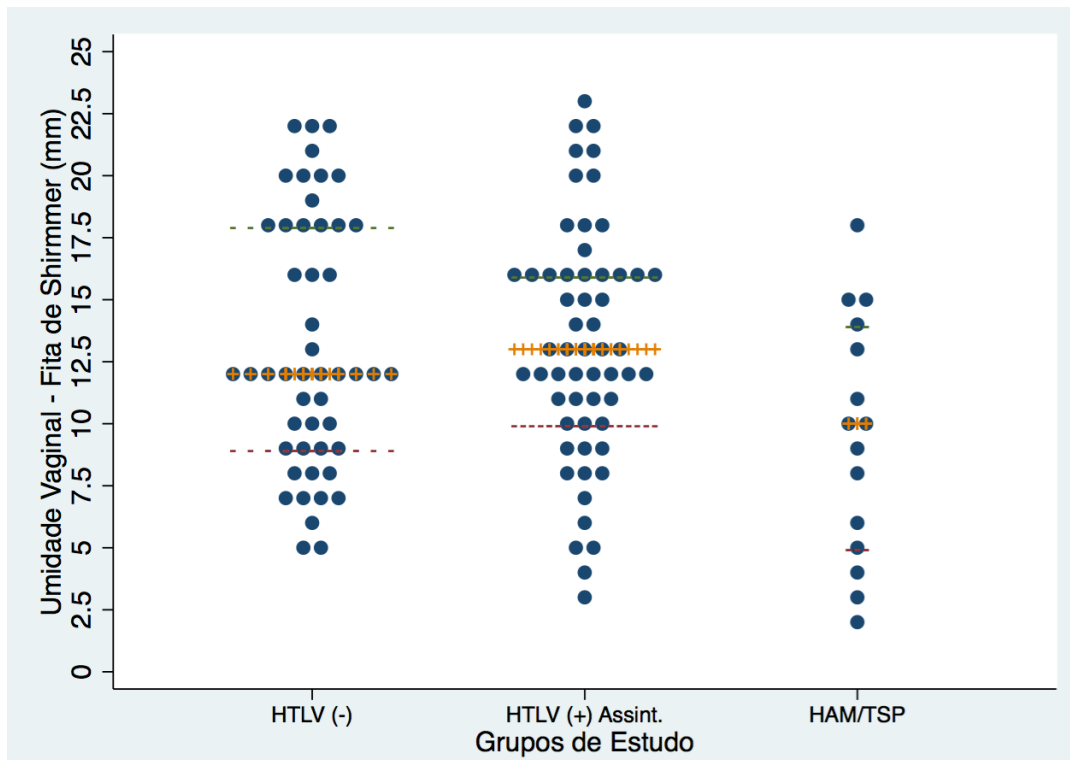
IMV=índice de maturação vaginal. ^aTeste não-paramétrico de Kruskal-Wallis; ^bteste exato de Fisher.

Gráfico 1 – Comparação dos valores dos escores do domínio da lubrificação vaginal do FSFI (1A), do índice de maturação vaginal (1B) e da umidade vaginal (1C) entre as mulheres HTLV negativas, HTLV-1 assintomáticas e com HAM/TSP.



Continuação do Gráfico 1

Gráfico 1C



As linhas pontilhadas representam os percentis 25 e 75; as cruzes laranjas representam a mediana dos valores. Assint.: Assintomático; HAM/TSP: Mielopatia Associada ao HTLV/Paraparesia Tropical;

Tabela 2 – Coeficientes de correlação (rhô) entre os escores do domínio da lubrificação vaginal do FSFI, do índice de maturação vaginal, da umidade vaginal (fita de Schirmer) da idade e da condição em relação à infecção entre as 121 mulheres estudadas.

Variáveis	Idade	Lubrificação	IMV	UV	Grupo ^a
Idade	1,0	-	-	-	-
Lubrificação	-0,1054	1,0	-	-	-
IMV	-0,1251	0,1731	1,0	-	-
UV	-0,3075**	0,0791	0,2234*	1,0	-
Grupo^a	0,0897	-0,2079*	-0,1902*	-0,1191	1,0

IMV: Índice de Maturação Vaginal; UV: Umidificação vaginal. **p<0,01; *p<0,05. ^a Grupo (0=HTLV negativa; 1=HTLV-1 positiva assintomática; 2=HAM/TSP).

Tabela 3 – Coeficientes de regressão linear (β) e os respectivos intervalos de confiança do efeito da infecção pelo HTLV-1 e a idade nos escores do domínio da lubrificação vaginal do FSFI (modelo 1), no índice de maturação vaginal (modelo 2) e na umidade vaginal - fita de Schirmer (modelo 3) entre as 121 mulheres estudadas.

Variáveis	β	IC95%	p
Modelo 1 (domínio lubrificação)			
HTLV positivo assintomático	-0,233	-0,721 — +0,255	0,346
HAM/TSP	-1,067	-1,822 — -0,311	0,006
Idade (anos)	-0,006	-0,037 — +0,025	0,694
Modelo 2 (IMV)			
HTLV positivo assintomático	-1,665	-6,643 — +3,312	0,509
HAM/TSP	-9,061	-16,766 — -1,354	0,022
Idade (anos)	-0,251	-0,569 — +0,067	0,121
Modelo 3 (UV)			
HTLV positivo assintomático	-0,196	-2,026 — +1,633	0,832
HAM/TSP	-2,706	-5,538 — +0,126	0,061
Idade (anos)	-0,169	-0,286 — -0,052	0,005

IMV: Índice de Maturação Vaginal; UV: Umidificação vaginal.

DISCUSSÃO. Este estudo encontrou que mulheres com HAM/TSP apresentam uma diminuição de lubrificação vaginal, quando comparadas às mulheres infectadas assintomáticas e às não infectadas. De fato, o escore do domínio de lubrificação vaginal do FSFI e o IMV foram significativamente menores nas mulheres com HAM/TSP, mesmo após ajuste para o efeito da idade sobre a lubrificação vaginal. Embora as mulheres com HAM/TSP fossem mais velhas do que as assintomáticas e as não infectadas, todas estavam no menacme, reduzindo a influência de fatores hormonais. Além disso, após ajuste do fator de confundimento idade, mulheres com HAM/TSP apresentaram redução média de 9% no IMV em relação as não infectadas. Além disso, foi observada uma redução média de 1,0 ponto nos escores do domínio de lubrificação vaginal do FSFI, o que corresponde a uma redução relevante, dado que a escala varia de 1 a 6 pontos [26]. Também reforçam a associação entre secreta vaginal e HAM/TSP o fato destas mulheres terem 10 vezes mais IMV < 50% comparadas com as mulheres sem infecção.

A lubrificação vaginal ocorre como resultado da transudação do plasma através do epitélio vaginal para a superfície da vagina e secreções produzidas pelo útero, pelas glândulas vestibulares e de Bartholin [17]. Os sistemas parassimpático e simpático (nervos pudendo, pélvico e hipogástrico) atuam sobre a genitália, desencadeando elevação do fluxo sanguíneo, ingurgitamento e protrusão do clitóris além da lubrificação vaginal [16,17]. O ressecamento da mucosa vaginal em mulheres com HAM/TSP poderia ser explicado por alterações no estímulo nervoso secundária à mielopatia causada pelo HTLV-1, o que reduziria a lubrificação por redução da vaso congestão. De fato, mecanismo semelhante é observado na disfunção erétil de causa orgânica, na qual alterações neurológicas levam à redução de vaso congestão peniana e testicular e dos componentes da resposta orgástica [30]. Alterações urinárias e disfunção erétil são frequentemente relatados como sintomas precoces de envolvimento neurológico em indivíduos infectados pelo HTLV-1 [31,32]. De fato, uma das possíveis alterações causadas pelo HTLV-1, sobretudo nos pacientes com HAM/TSP é a desmielinização do trato piramidal, com perda axonal, principalmente na medula espinhal torácica inferior, comprometendo a resposta aos estímulos a partir deste segmento [33].

Por outro lado, a menor lubrificação vaginal nas mulheres com HAM/TSP poderia resultar de uma resposta inflamatória local, induzida pelo vírus com envolvimento de glândulas secretoras de fluido vaginal.

O HTLV-1 está associado a outras doenças inflamatórias inclusive resultando em secura de mucosas como olho seco [9] e a síndrome de Sjögren (SS) [6,10,11,12] e artrites [13,14]. Xerostomia e xerodermia têm sido descritos em indivíduos infectados pelo HTLV-1 [34]. Particularmente, uma elevada prevalência de SS tem sido relatada em indivíduos com HAM/TSP [35,36] e inflamação das glândulas salivares e lacrimais tem sido descrito nestes indivíduos [19]. Em um modelo murinho de infecção pelo HTLV-1, observou-se que o vírus induz uma exocrinopatia de glândulas lacrimais e salivares semelhante ao da SS [12].

Disfunção sexual é descrita em mulheres não infectadas pelo HTLV-1 com diagnóstico de SS, quando comparada às mulheres saudáveis [37,38]. Diminuição da lubrificação vaginal foi relatada igualmente em mulheres com doenças autoimunes crônicas como esclerodermia e lúpus eritematoso [39,40].

Uma limitação deste estudo é a falta de um padrão-ouro para o diagnóstico de vagina seca. No entanto, três parâmetros foram utilizados: i) percepção da lubrificação vaginal através do domínio de lubrificação vaginal do FSFI; ii) as alterações citológicas da mucosa vaginal e, iii) mensuração direta da umidade vaginal, por meio de um instrumento, a fita de Schirmer, já utilizada para aferir a presença de olho seco [27]. Na ausência de uma pontuação mínima do domínio lubrificação vaginal (FSFI) para determinar transtornos específicos, usamos o valor do percentil 10 do grupo de mulheres não infectadas como o ponto de corte para definir a presença de secura vaginal. Esta estratégia não demonstrou diferença estatística entre os grupos estudados, embora tenha sido observado mais que o dobro de mulheres com esse achado no grupo com HAMTSP (26,7%) quando comparadas com as assintomáticas e não infectadas (14,0% e 10,2%, respectivamente). Apesar disso, dados objetivos (umidificação da fita de Schirmer e o IVM) foram significativamente associados com baixa lubrificação vaginal em mulheres com HAM/TSP. Este fato reforça a plausibilidade biológica da ocorrência de vagina seca em mulheres com HAM/TSP. Outra limitação se deve ao fato do estudo ser de delineamento transversal, portanto não podemos afirmar a causalidade.

Apesar das evidências encontradas no presente estudo, novos estudos do ambiente vaginal são necessários para investigar as correlações avaliando conjuntamente a carga proviral no sangue periférico e fluido vaginal, além da influência de citocinas no ambiente vaginal.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo indicam redução na lubrificação vaginal em mulheres infectadas HTLV-1 com HAM/TSP quando comparado às mulheres assintomáticas e não infectadas.

REFERÊNCIAS

- [1]. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Brunn PA, Minn JD, Gallo RC. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous t-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci. U S A.** 77:7415-19, 1980.
- [2]. Gessain, A. Cassar, O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Front Microbiol.** 3: 388, 2012.
- [3]. Bittencour T, A. L. Vertical transmission of HTLV-1/2: a review. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** 1998; 40(4):245–51.
- [4]. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cells lines of human adult T-cell leukemia and its implications in the disease. **Proc Natl Acad Sci. U S A.** 79:2031-35, 1982.
- [5]. Gessain A, Barin E, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A. Antibodies to human Tlymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet.** 2:407-10, 1985.
- [6]. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-1 uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-1. **Jpn J Cancer Res** 1992; 83: 236-39.
- [7]. Okajima R, Oliveira ACP, Smid J, Casseb J, Sanches JA Jr. High Prevalence of Skin Disorders among HTLV-1 Infected Individuals Independent of Clinical Status. **PLoS Negl Trop Dis,** 7(11), e2546, 2013.
- [8]. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. **AIDS Res Hum Retroviruses;** 23(3):365–371, 2007.
- [9]. Castro-Lima Vargens C, Grassi MF, Boa-Sorte N, Rathsam-Pinheiro RH, Olavarria VN, de Almeida Kruschewsky R, et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. **J Clin Virol.** Nov;52(3):177-80, 2011.
- [10]. Vernant JC, Buisson G, Magdeleine J, De Thore J, Jouannelle A, Neisson-Vernant C, Monplaisir N. T lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis, and Sjogren syndrome. **Lancet.** 1(8578):177, 1988.
- [11]. Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, Nakashima M, Sakai M, Sakito S, Kawakami A, Terada K, Shimada H, Kawabe Y, et al. Primary Sjogren’s syndrome with antibodies to HTLV-1: clinical and laboratory features. **Ann Rheum Dis** 1992; 51: 769-76.
- [12]. Green JE, Hinrichs SH, Vogel J, Jay G. Exocrinopathy resembling Sjogren’s syndrome in HTLV-1 tax transgenic mice. **Nature** 1989; 341: 72-74.
- [13]. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-1. **Lancet** 1989; i: 441.
- [14]- Sakai M, Eguchi K, Terada K, et al. Infection of human synovial cells by T cell lymphotropic virus type 1. **J Clin Invest** 1993; 92: 1957-66.
- [15]- Weber MA, Limpens J, Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. **Int Urogynecol J** 2015; 26:15.

- [16]- Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston; Little-Brown; 1966
- [17]- Woordard TL; Diamond MP. Physiologic measures of sexual function in women: a review. **Fertility sterility**.2009;92:19-34
- [18] – Diehl A; Leite Vieira D. Sexualidade: do prazer ao sofrer. São Paulo: Roca, 2013.
- [19]- Merle H, Cabre P, Smadja D, et al. Sicca Syndrome and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Jpn J Ophthalmol**,1999; 43(6):509-12.
- [20]- Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Pinheiro CA, Castro-Lima H, Galvão-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2009; 42: 633-7.
- [21]- Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, and Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. **J Ocul Pharmacol Ther**. Volume 00, Number 00, 2017
- [22]- Terada K, Katamine S, Moriuchi R, Miyamoto T, Eguchi K. Kita M, Shimada H, Yamashita I, Nagataki S, Iwata K, Tsuji Y. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. **The Lancet**. Volume 344, Issue 8930, 1994: 1116-1119
- [23] - Abdo CH, Oliveira WM, JR., Moreira ED, Jr., Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women--results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). **Int J Impot Res**. 2004;16(2):160-6.
- [24]- Lew-Starowicz M, Rola R. Prevalence of Sexual Dysfunctions Among Women with Multiple Sclerosis. **Sex Disabil**. 2013 Jun;31(2):141-153.
- [25]- DE Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, DA Silva EL, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS research and human retroviruses**. 2006;22(10):931-5.
- [26]- Pacagnella RC, Martinez EZ, Vieira EM. Validade de construto de uma versão em português do Female Sexual Function Index. **Cadernos de Saúde Pública**, 25(11), 2333-2344, 2009.
- [27]- Sociedade Brasileira de oftalmologia. www.sboportal.org.br/
- [28]- Meisels A. The maturation value. **Acta citologic**, 1967;11:249-55
- [29]- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. Na expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**. 1983; 33:1444-1452
- [30]- Machado Vaz I, Mira Coelho M. A Sexualidade e a Lesão Vertebro-Medula. **Acta Urol** Jul 2010; 27; 2: 49-59
- [31]- Araujo A, Andrade-Filho A, Castro-Costa C, Menna-Barreto M, Almeida S. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: A nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**. 1998;19:536–541.
- [32]- Castro NM, Rodrigues W, Jr, Muniz A, Luz GO, Porto AM, Machado A, Carvalho EM. Neurogenic bladder as the first manifestation of HTLV-I infection. **Ciência e Saúde**. 2003;3:66–69.

- [33]- Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, et al.: Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. **Acta Neuropathol** (Berl). 2000; 100: 245-52.
- [34]- Lins L, De Carvalho VJ, De Rego FF, Azevedo R, Kashima S, Gallazi VN et al. Oral health profile in patients infected with HTLV-1: clinical findings, proviral load, and molecular analysis from HTLV-1 in saliva. **J Med Virol**. 2012; 84(9): 1428-36.
- [35]- Nakamura H. et al. High prevalence of Sjogren's syndrome in patients with HTLV-1 associated myelopathy. **Ann Rheum Dis**.; 56:167-72, 1997.
- [36]- Nakamura H. et al. Relationship between Sjogren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: follow-up study of 83 patients. **J Lab Clin Med** 135(2):139-144, 2000.
- [37]- Van Nimwegen JF, Suzanne A, Van Zuiden GS., Arjan V, Kro-Ese FGM., Hendrika B. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. **Rheumatology** (Oxford) 54 (7): 1286-1293, 2015.
- [38]- Isik H, Isik M., Aynioglu O., Karcaaltincaba D., Sahbaz A., Beyazcicek T. et al. Are the women with Sjögren's Syndrome satisfied with their sexual activity? **Rev Bras Reumatol**, 2017 57(3):210-6.
- [39]- Schouffoer A A, van der Marel J, ter Kuile MM, et al. Impaired Sexual Function in Women with Systemic Sclerosis : a cross-sectional study. **Arthritis rheum**. 2009,61: 1601-1608
- [40]- Ferreira Clarissa de Castro, Mota Licia Maria Henrique da, Oliveira Ana Cristina Vanderley, Carvalho Jozélio Freire de, Lima Rodrigo Aires Corrêa, Simaan Cezar Kozak et al. Frequência de disfunção sexual em mulheres com doenças reumáticas. **Rev. Bras. Reumatol**

7 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo indicam que a infecção pelo HTLV-1 está associada à DS em mulheres com diagnóstico de HAM/TSP. De fato, observou-se quase duas vezes mais DS nestas mulheres quando comparadas às infectadas assintomáticas e àquelas não infectadas, que tiveram prevalência de DS semelhantes. Especificamente quando comparados os resultados dos domínios do FSFI entre os grupos, menores escores medianos foram encontrados no domínio da lubrificação vaginal, com diferença estatisticamente significativa para as mulheres com HAM/TSP em comparação aos demais grupos. Ademais, na comparação intra-grupos (*post hoc test*), foi observada diferença significativa entre as mulheres com HAM/TSP e os outros dois grupos, também nos domínios do orgasmo, satisfação e escore total do FSFI. Ainda corroboram os achados acima descritos, o fato das mulheres com HAM/TSP apresentarem menores valores medianos de absorvência na fita de Schirmer e do MV.

Duas hipóteses poderiam explicar esses resultados. Primeiramente, alterações medulares presentes na HAM/TSP, decorrentes do processo inflamatório crônico e progressivo da substância branca induzido pelo vírus, com infiltração de linfócitos, monócitos e marcadores glio-mesenquimais^(105,106) contribuiriam na redução do fluxo sanguíneo e da condução do estímulo nervoso para a região vulvo-perineal. A interrupção do trato espinhal entre o córtex e o cordão sacral, ou dos nervos pélvicos autonômicos, promovem desordens neurológicas, interferem na congestão genital, podendo alterar o estímulo sexual alterando o desejo, impedindo também a excitação e o orgasmo⁽¹⁰⁷⁾. De fato, o sistema nervoso atua diretamente sobre a função sexual por meio de estímulos sobre a genitália, controlados pelo sistema parassimpático e simpático (nervos pudendos, pélvicos e hipogástrico). Esses estímulos elevam o fluxo sanguíneo local promovendo o ingurgitamento e protrusão do clitóris, desencadeando, por fim, congestão e tensão neuromuscular^(18,20). Assim, a mielopatia associada ao HTLV-1 provocaria a redução da lubrificação vaginal, tal como observado neste estudo. Ademais, prevalências elevadas de DS, maiores que 50% já foram descritas em mulheres com Esclerose Múltipla (EM), doença com características similares à da neuropatia causada pelo HTLV-1^(87,88,90). Mulheres com EM podem apresentar redução da sensibilidade genital como sintoma inicial da doença. Uma investigação prévia conduzida em mulheres com EM, descreveu, como queixas de DS, principalmente redução da lubrificação vaginal, da satisfação e do orgasmo⁽⁸⁹⁾.

Em segundo lugar, a própria cronicidade da doença poderia associar-se a menor saúde física e emocional, especialmente entre os mais jovens⁽¹⁰⁸⁾, a experiências negativas nas relações sexuais⁽⁸⁵⁾ e pior qualidade de vida⁽⁹⁶⁾, afetando o aspecto psicoemocional associado à libido^(23,109,110). Doenças neurológicas podem também desafiar a habilidade física para o abraço, estímulos físicos e envolvimento no intercâmbio amoroso, além de alterar a continência urinária e fecal⁽¹⁰⁷⁾, achados observados com maior frequência entre as mulheres com HAM/TSP no presente estudo. Estes fatores de forma isolada ou em conjunto podem certamente contribuir para a presença de DS.

De fato, estudos acerca da prevalência de DS em mulheres brasileiras com doença crônica (DC), de faixa etária semelhante à do presente estudo e, utilizando o FSFI como instrumento de aferição, mostram frequências de DS próximas às descritas neste trabalho. Em mulheres com artrite reumatoide com idade variando de 36 a 63 anos, a frequência de DS foi de 79,6%⁽¹¹¹⁾, enquanto naquelas com doença pélvica crônica, entre 18 e 45 anos, essa frequência foi de 84,4%⁽¹¹²⁾. Estes dados estão de acordo com estudo de revisão nacional recente abordando mulheres com DCs e condições como gestação, menopausa e puerpério imediato⁽¹¹³⁾. Prevalências elevadas de DS são igualmente descritas em mulheres com doenças crônicas de países culturalmente diversos. Estudo multicêntrico desenvolvido na Europa e América do Sul em 2012 com 659 mulheres com Doença Renal Crônica (DRC) apontou DS em 84% delas. Na Polônia, em 2013, mulheres com Esclerose Múltipla (EM) maiores de 18 anos, apresentaram 82,5% de DS. Assim como na Turquia, 80,4% das mulheres com Síndrome de Sjögren apresentaram DS^(83,90,114).

Interessantemente, no presente estudo a prevalência de DS nas mulheres não infectadas pelo HTLV-1 (44,9%) foi superior àquelas descritas em outros trabalhos com mulheres brasileiras não infectadas na mesma faixa etária, variando de 21,9% a 37,8%^(25,26,115,116). Esse achado é ainda mais relevante pelo fato de terem sido excluídas mulheres com diversas condições que predisõem à DS. Características dos grupos estudados, instrumentos de aferição diferentes e pontos de corte variados utilizados na definição de DS poderiam justificar essa variação de prevalência. A princípio, as mulheres infectadas sem mielopatia, não apresentam alterações fisiopatológicas decorrentes da infecção como as já descritas para os indivíduos com HAM/TSP. Contudo, já foi relatado piores escores de qualidade de vida em pessoas infectadas pelo HTLV-1 sem mielopatia quando comparadas a indivíduos não infectados⁽⁹⁷⁾. Esses achados reforçam uma possível interferência de aspectos psicossociais não reconhecidos de maneira formal como doença psiquiátrica, mas que podem afetar o

desejo sexual. A falta de avaliação objetiva desta condição consistiu em uma limitação do presente estudo.

Essas hipóteses também poderiam explicar os achados referentes ao ambiente cérvico-vaginal, que apresenta fortes indícios de ser menos lubrificado em mulheres com HAM/TSP. Estes mesmos fatores interferem negativamente na produção da lubrificação vaginal, que deve ocorrer entre 10 a 30 segundos após o início do estímulo sexual pelas glândulas de Bartholin e Skene e deve acontecer antes da penetração. O ressecamento vaginal, caracterizado por lubrificação insuficiente, pode causar dor/dispareunia⁽¹¹⁷⁾. Mulheres que possuem pouca lubrificação vaginal também são mais propensas a serem acometidas por infecções do trato genital, aumentando conseqüentemente a resposta inflamatória dessa região⁽¹¹⁸⁾.

Entre as outras possíveis causas de baixa lubrificação, estão também o declínio de estrogênio e/ou níveis de testosterona e uso de medicações que afetam o desejo sexual e, conseqüentemente, a lubrificação, como betabloqueadores, antidepressivos, depressores do SNC e anticolinérgicos⁽¹¹⁹⁾. As mulheres que apresentavam estas características foram excluídas no presente estudo, o que reforça ainda mais um provável papel do vírus HTLV-1 nos achados observados.

Devido a possível síndrome seca que acomete indivíduos infectados por HTLV-1^(120,121), no presente estudo foi determinado o índice de lubrificação vaginal das mulheres infectadas e não infectadas pelo vírus, sendo observado maiores evidências de ressecamento da mucosa vaginal, significativamente, em mulheres infectadas com HAM/TSP. Estudos abordando mulheres com a Síndrome de Sjögren, mostraram índice de lubrificação vaginal significativamente menor quando comparadas ao grupo controle^(123,114). Como já foi amplamente relatado a presença de Síndrome de Sjögren-like em pacientes com HAM/TSP^(120,121), não é surpreendente ser observado achados de menor lubrificação vagina nestas mulheres.

Além da infecção pelo HTLV-1, foi observado que a DS estava associada à paridade e à menor renda. Mulheres com filhos tinham três vezes mais DS, comparadas as sem filhos. O efeito da paridade sobre a função sexual ainda é controverso, com resultados mostrando uma associação com maior paridade⁽¹²³⁾ ou contrariamente maior frequência de DS em mulheres sem filhos⁽⁷⁴⁾. Metodologias diversas, diferentes modelos explicativos e variabilidade do perfil das mulheres estudadas podem explicar essa divergência.

Em relação à renda, no presente estudo, foi observado que mulheres com renda inferior a 1 salário mínimo tinham 1,5 vezes mais DS, corroborando outro estudo brasileiro⁽¹²⁴⁾, no qual, ao estudar 228 mulheres entre 25 e 49 anos, foi observado uma maior frequência

de DS entre mulheres com renda < R\$ 210,00 (80,0% do salário mínimo vigente); [166/228 (72,8%)] quando comparadas àquelas com renda de \geq R\$ 210,00;62 (27,2%); $p < 0,005$). Não existe consenso quanto à associação entre nível socioeconômico e DS. Por sua etiologia multifatorial e fisiopatologia complexa, a DS tem sua relação com a ansiedade aumentada, por fatores orgânicos ou psicossociais, promotores de distúrbios do desejo e das alterações psicofisiológicas que caracterizam a resposta sexual⁽⁷²⁾, o que torna plausível a hipótese de que fatores socioeconômicos influenciem a sua prevalência. Resultados de um estudo americano (EUA) de base populacional sugerem que eventos de origem social, tais como experiências negativas nas relações sexuais e no bem-estar geral e a presença de distúrbios do trato urinário, induzem estresse e podem impactar negativamente na função sexual⁽²³⁾. Dados semelhantes foram relatados por Neal et al, em 2015⁽¹²⁵⁾, ao estudarem 238 mulheres deste mesmo país. Estes pesquisadores observaram que a DS feminina foi associada com depressão, incontinência urinária, menor escolaridade e menor renda familiar.

No Brasil, apesar de mulheres de baixa renda terem piores condições de saúde, trabalho e lazer, aquelas com maior renda, em trabalhos competitivos e que acumulam obrigações familiares são as que apresentam maior percentual de DS⁽¹¹⁵⁾. Isso indica que o papel destes fatores sociais na DS, em nosso meio, ainda é obscuro e novos estudos são necessários para se ter uma maior clareza acerca da direção desta associação.

Por fim, no nosso conhecimento, esse foi o primeiro estudo associando a infecção pelo HTLV-1 com a presença de HAM/TSP à DS em mulheres, investigando, em conjunto, outras características biofuncionais do ambiente cérvico-vaginal. Assim sendo, é importante que os médicos e especialmente os ginecologistas tenham uma compreensão abrangente sobre a sexualidade feminina, sua relação com as doenças crônicas, especialmente as que cursam com alterações neuromusculares, como a HAM/TSP. O uso de questionários validados disponíveis para o diagnóstico de DS deve ser incorporado à consulta ginecológica, já que a sexualidade é parte da identidade própria da mulher e por isso, importante em todos os estágios de saúde e doença.

8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

Uma das limitações do presente estudo foi em relação à qual seria a contribuição da condição psicossocial e afetiva sobre a DS. Apesar de terem sido excluídas do estudo aquelas mulheres com diagnóstico clínico de depressão e/ou em uso de antidepressivos, não foi realizada uma avaliação mais adequada desse aspecto, uma vez que o sofrimento psíquico não necessariamente está caracterizado como uma desordem clinicamente reconhecida.

Além disso, a presença de DS em parceiros de mulheres, risco reconhecido de DS não foi avaliada. Isso se torna particularmente relevante quando considerando a probabilidade da mulher com HAM/TSP poder também ter parceiros com a mesma doença. Essas duas características devem ser investigadas em futuros estudos acerca desta temática.

Devido aos consistentes achados de processo inflamatório em cavidade oral e ocular de pacientes com infecção pelo HTLV-1 e HAM/TSP^(126,120,121), a avaliação do ambiente inflamatório cérvico-vaginal poderia ser melhor estabelecida com a quantificação conjunta da carga proviral em sangue periférico e fluido vaginal, assim como a dosagem das citocinas séricas e vaginais das mulheres infectadas pelo HTLV-1 assintomáticas e HAM/TSP. Não foi possível realizar esta avaliação no presente trabalho, mas estudos com essa finalidade já estão em desenvolvimento pela equipe de pesquisadores do Centro de Atendimento Integrativo a pessoa vivendo com HTLV e parte dos dados já foram analisados (Apêndice J).

Através do domínio da lubrificação no questionário FSFI foi possível avaliar a lubrificação vaginal como um dos fatores causadores de DS nas mulheres no presente estudo, porém, não há disponível um teste padrão ouro ou outros métodos diagnósticos validados para confirmação diagnóstica de vagina seca. Essa lacuna impediu a realização das medidas de acurácia para o domínio da lubrificação do FSFI. Apesar disto, os achados de menor lubrificação vaginal em mulheres com HAM/TSP foram bem consistentes. Mesmo assim, para validar os índices de disfunção sexual feminina em mulheres com HTLV torna-se necessário, especialmente, avaliar se os questionários existentes conseguem aferir, satisfatoriamente, problemas sexuais clinicamente relevantes nesta população.

Dada a potencialmente alta prevalência de problemas sexuais em mulheres infectadas pelo HTLV-1, estudos quantitativos e qualitativos são necessários para entender a relevância de disfunção sexual na qualidade de vida e bem-estar psicológico em mulheres. Tais estudos adicionais também ajudarão e reforçarão a implementação de protocolos de intervenção para a disfunção sexual nas mulheres infectadas pelo HTLV.

9 CONCLUSÕES

A presença de HAM/TSP em mulheres infectadas pelo HTLV-1 foi associada a DS em comparação as infectadas assintomáticas e mulheres não infectadas, uma vez que aquelas apresentaram quase duas vezes mais prevalência de DS, mesmo após ajuste para confundidores.

DS também foi associada a renda familiar inferior ou igual a um salário mínimo e ter filhos.

Observou-se, igualmente, uma redução da lubrificação vaginal nas mulheres com HAM/TSP, quando comparadas com as assintomáticas e com as não infectadas.

Apesar de ter se mostrado uma ferramenta de potencial na aferição da secura vaginal, o uso da fita de Schirmer carece de uma melhor validação diagnóstica, bem como o uso do domínio da lubrificação da escala FSFI em mulheres com HTLV-1.

Futuros estudos são necessários para melhor conhecimento da lubrificação ou secura da mucosa vaginal e sua relação com disfunção sexual.

REFERENCIAS

1. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. Review Article. *Front. Microbiol.*, 15 November 2012.
2. Galvão-Castro B, Lourdes L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997; 37(2): 242.
3. Dourado I, Alcantara LCJ, 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. *JAIDS*. 2003; 34(5): 527-31.
4. Mello MA, Conceição AF da, Sousa SM, Alcântara LC, Marin LJ, Regina SMM, Boa-Sorte N, Santos LP, Almeida MC de, Galvão TC, Bastos RG, Lázaro N, Galvão-Castro B, Gadelha SR. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virology*. 2014; 11: 28. Published online 2014 Feb 13. doi: 10.1186/1743-422X-11-28.
5. Kajiyama W, Kashiwagi S, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154(5):851-7.
6. Nunes, D. et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS ONE* 12(2): e0171303, 2017.
7. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982, 79: 2031-2035.
8. Gessain A, Barin E, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985; 2:407- 10.
9. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;1(8488):1031-2. Epub 1986/05/03.
10. Mochizuki, M. et al. Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I: seroepidemiologic, clinical, and virologic studies. *J Infect Dis*. v. 166. n. 4. p. 943-944. 1992.
11. La Grenade L. HTLV-1 associated infective dermatitis; past, present and future. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 13:846-849, 1996.
12. Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res*. 2005; 17(4): 364-9.

13. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23(3): 365-71.
14. Tannus M, Costa DT, Castro NM, Oliveira P, Carvalho N, Andrade R et al. Immunologic response and proviral load in human T-lymphotropic virus type 1 infected individuals with erectile dysfunction. *Urology*. 2013; 81(6):1261-4.
15. Castro-Lima Vargens C, Grassi MF, Boa-Sorte N, Rathsam-Pinheiro RH, Olavarria VN, Kruschewsky R de A, et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. *J Clin Virol*. 2011; 52(3): 177-80.
16. Lins L, Carvalho VJ de, Rego FF de Almeida, Azevedo R, Kashima S, Gallazi VN, et al. Oral health profile in patients infected with HTLV-1: clinical findings, proviral load, and molecular analysis from HTLV-1 in saliva. *J Med Virol*. 2012; 84(9): 1428-36.
17. Dantas L, Netto E, Glesby MJ, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Int J Dermatol*. 2013 Sep 30. doi: 10.1111/ijd.12170.
18. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston; Little- Brown; 1966.
19. Anderson KD, Borisoff JF, Johnson RD, Stiens AS, Elliott SL. The impact of spinal cord injury on sexual function: concerns of the general population. *Spinal Cord*. 2007; 45(5):328-37.
20. Woordard TL, Diamond MP. Physiologic measures of sexual function in women: a review. *Fertility sterility*. 2009; 92:19-34.
21. Salonia A, Munarriz RM, Naspro R, et al. Women's sexual dysfunction: a pathophysiological review. *BJU Int*. 2004; 93:1156-6.
22. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ*. 2005; 172(10):1327-33.
23. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb 10; 281 (6): 537-44.
24. Shrifen JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008; 112:970-8.
25. Abdo CHN, Oliveira Junior WN, Moreira Junior ED, Fittipaldi JAS. Perfil sexual da população brasileira: resultado do Estudo do Comportamento Sexual (ECOS) do brasileiro. *RBM Rev Bras Med*. 2002;59(4):250-7.
26. Thiel RRC, Dambros M, Palma PCR, Thiel M, Riccetto CLZ, Ramos MF. Tradução para o português, adaptação cultural e validação do female sexual function index, 2008. Disponível em www.scielo.br.

27. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Brunn PA, Minn JD, Gallo RC. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1980; 77(12): 7415-9.
28. Hoshino H. Cellular Factors Involved in HTLV-1 Entry and Pathogenicity. *Frontiers in Microbiology*. v. 3. n. p. 2012.
29. Kroon EG, Verdonck K, Proietti ABFC. HTLV-1 e HTLV-2 – O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica. *Caderno Hemominas*. 2010;XV:11-20.
30. Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annual Reviews Immunology*, 2001;19:475-96.
31. Martins ML, Martins CPS, Carvalho LD, Souza JG, Barbosa-Stancioli EF. Patogênese da infecção pelo HTLV. *Caderno de Hemominas*, 2010;XV:30-59.
32. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of HTLV-2 associated with T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 281:571-73, 1982
33. Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, Yanagihara R, Poiesz BJ. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-1) derived from sequence analysis of a new HTLV-1 variant from Papua New Guinea. *J Virol*. 1992;66:2556-63.
34. Nédír BH, Martins ML, Barbosa-Santacioli EF. HTLV-2 – Características biológicas, patogênese e epidemiologia. *Caderno Hemominas*, 2010;XV:114-23.
35. Wolfe ND, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. v. 102. n. 22. p. 7994-7999. 2005.
36. Araya N, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses*, v. 3, n. 9, p. 1532- 1548, 2011.
37. Souza-Machado A, et al. Immunopathogenesis of HTLV-1 infection: influence upon type 2 immune response. *Rev. bras. alerg. Immunol. Patol.* 26(4):159-167, 2003.
38. Nejmeddine M, Clerc I, Taylor GP, Bangham CRM. Exclusion of actin microfilaments from the cell-cell contact zone in HTLV-1 infected T-lymphocyte during the establishment of a functional virological synapse. *Retrovirology*. 2011;8(Suppl 1):A199.
39. Proietti FA, Carneiro-Proietti AF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005; 24(39): 6058-68.
40. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*. 1990; 336(8727): 1345-7.
41. Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R, Heneine W, Wright D, Matijas L, Thomson R, Rudolph D, Switzer WM, Kleinman S, Busch M,

- Schreiber GB. Male-to-Female transmission of Human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2: association with viral load. *J. Acquir. Immune Defic Syndr.* 1996; 12:193-201.
42. Jacyntho C. Vulvovaginites. Disponível em:
http://www.jacyntho.com.br/php/artigos/FEBRASGO_2010.pdf. 2010.
43. Blattner WA, Nomura A, Clark JW, Wo GY, Gallo NR, Robert-Guroff M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of Human T-cell lymphotropic virus type 1 in Japanese migrant population in Hawaii. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83:4895-4898.
44. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, Bodner AJ, Alexander SS, Blattner WA. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol.* 1991; 133:1114-24.
45. Kitagawa T, et al. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *J Amer Med Assoc.* 256 (17): 2342, 1986.
46. Carneiro-Proietti ABF, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Oct; 35(5): 499-508, 2002.
47. Rego FFA, et al. HTLV Type 1 Molecular Study in Brazilian Villages with African Characteristics Giving Support to the Post-Columbian Introduction Hypothesis. *AIDS Res Human Retrovi* 24, 5, 2008.
48. Catalan-Soares B, et al. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saude Publica.* v. 21. n. 3. p. 926-931. 2005.
49. Gallo RC, Sliski A, Wong-Staal F. Origin of human T-cell leukemia-lymphoma virus. *Lancet* 1983; 2(8356):962-3.
50. Alcantara LC, Van Dooren S, Gonçalves MS, Kashima S, Costa MC, Santos FL, Bittencourt AL, Dourado I, Filho AA, Covas DT, Vandamme AM, Galvão-Castro B. Globin haplotypes of human T-cell lymphotropic virus type I-infected individuals in Salvador, Bahia, Brazil, suggest a post-Columbian African origin of this virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33(4): 536- 42.
51. Alcantara LC, Oliveira T de, Gordon M, Pybus O, Mascarenhas RE, Seixas MO, Gonçalves M, Hlela C, Cassol S, Galvão-Castro B. Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes. *AIDS.* 2006;20(5):780-782.
52. Mota AC, Van Dooren S, Fernandes FM, Pereira SA, Queiroz AT, Gallazzi VO, Vandamme AM, Galvão-Castro B, Alcantara LC. The close relationship between South African and Latin American HTLV type 1 strains corroborated in a molecular epidemiological study of the HTLV type 1 isolates from a blood donor cohort. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23(4):503-7.

53. Magalhães T, Mota-Miranda AC, Alcantara LC, Olavarria V, Galvão-Castro B, Grassi MFR. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in northern of Brazil: tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol.* 2008; 80(11): 2040-5.
54. Maloney EM, Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Cranston B, Hanchard B, Holding-Cobham M. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) seroprevalence in Jamaica. II. Geographic and ecological determinants *Am J Epid.* 1991; 133, 1225-1134.
55. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Dooren SV, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica.* 2007; 22:223-30.
56. Vrieling H, Reesink HW. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. *Transfus Med Rev.* 2004; 18:46-57.
57. Mylonas I. HTLV infection and its implication in gynaecology and obstetrics. *Arch Gynecol Obstet* (2010) 282:493–501.
58. Osame M, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* 1986; 1:1031-32.
59. Matsouka M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology.* v. 2. n. 1. p. 27. 2005.
60. Nishioka K, et al. Human T lymphotropic virus type I in arthropathy and autoimmune disorders. *Arthritis Rheum* 39: 1410-8, 1996.
61. Kitajima I, et al. Ribozyme-based gene cleavage approach to chronic arthritis associated with human T cell leukemia virus type I: induction of apoptosis in synoviocytes by ablation of HTLV-1 tax protein. *Arthritis Rheum* 40: 2118-27, 1997.
62. Yakova M, et al. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with Rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Retrovirology.* 2:4. 2005.
63. Setoguchi Y, et al. Detection of human T-cell lymphotropic virus type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 144:1361–1365, 1991.
64. Morgan OSC, et al. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet* 2:1184-1187, 1989
65. Einsiedel L, Fernandes L, Spelman T, Steinfort D, Gotuzzo E. Bronchiectasis is associated with human T-lymphotropic virus 1 infection in an Indigenous Australian population. *Clinical infectious diseases.* 2012. Jan 1;54(1):43-50. doi: 10.1093/cid/cir766.
66. Okajima R, et al. High Prevalence of Skin Disorders among HTLV-1 Infected Individuals Independent of Clinical Status. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(11), e2546, 2013.

67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV. Brasília; 2013.
68. Kaplan HS. Disorders of sexual desire. New York: Brunner/Mazel; 1979
69. Basson R, Wierman ME, Lankveld JV, BROTTTO L. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med* 2010;7:314–26.
70. Clayton A, Ramamurthy S. The impact of physical illness on sexual dysfunction. *Adv Psychosom Med* 2008; 29:70–88.
71. Araújo DB, Borba EF, Abdo CHN, Souza LAL, Goldstein-Schainberg C, Chahade WB, et al. Função sexual em doenças reumáticas. *Acta Reumatol Port.*, 35 (2010), pp. 16–23.
72. American Psychiatric Association. Highlights of changes from the DSM-IV to DSM-5. Washington.DC: American Psychiatric Press; 2013.
73. Latif EZ, Diamond MP. Arriving at the diagnosis of female sexual dysfunction. *Fertility and Sterility* 2013. Volume 100;4:898-904.
74. Cerejo AC. Disfunção sexual feminina: prevalência e factores relacionados. *Rev Port Clín Geral.* 2006;22(6):701-20.
75. Ribeiro B, Magalhaes AT, Mota I. Disfunção sexual feminina em idade reprodutiva – prevalência e fatores associados. *Rev Port Med Geral Fam* 2013; 29:16-24.
76. Lammerink E, et al. A survey of female SF in the general Dutch population. *J Sex Med.* 2017 Jul;14(7):937-949. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.04.676.
77. Graziottin A. Prevalence and evaluation of sexual health problems: HSDD in Europe. *J Sex Med* 2007 Mar; 4 (3): 211-9.
78. Abdo CH, Oliveira WM JR, Moreira Júnior ED, Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women: results of the Brazilian study on sexual behaviour (BSSB). *Int J Impot Res* 2004 Apr; 16 (2): 160-6.
79. Hawkins Y, Ussher J, Gilbert E, Perz J, Sandoval M, Sundquist K. Changes in sexuality and intimacy after the diagnosis and treatment of cancer: the experience of partners in a sexual relationship with a person with cancer. *Cancer Nurs* 2009;32(4):271–80.
80. Gilbert E, Ussher JM, Hawkins Y. Accounts of disruptions to sexuality following cancer: the perspective of informal carers who are partners of a person with cancer. *Health (London)* 2009;13(5):523–41.
81. Lamont J, Hamilton ON. Female Sexual Health Consensus Clinical Guidelines: chronic conditions. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada(JOGC).*2012. v. 34(8):2, Chapter 4.

82. Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, Saglimbene V, Graziano G, Pellegrini F, et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: A meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis* 56: 670–685, 2010.
83. Strippoli GF, Vecchio M, Palmer S, Berardis G de, Craig J, Lucisano G, et al. Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2012;7(6):974-81. Epub 2012/04/12.
84. Martelli V, Valisella S, Moscatiello S, Matteucci C, Lantadilla C, Costantino A, et al: Prevalence of sexual dysfunction among post menopausal women with and without metabolic syndrome. *J Sex Med* 9: 434–441, 2012.
85. Perdriger A, Solano C, Gossec L. Why should rheumatologists evaluate the impact of rheumatoid arthritis on sexuality? *J Bone Spine*, 77 (2010), pp. 493–495.
86. Miedany Y, Gaafary M, Aroussy N, et al. Sexual dysfunction in rheumatoid arthritis patients: arthritis and beyond. *Clin Rheumatol* (2012) 31: 601.
87. Barak Y, Achiron A, Elizur A, Gabbay U, Noy S, Sarova-Pinhas I. Sexual dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, clinical, and psychological correlates. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 1996;21(4):255-8.
88. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*. 1999;5(6):418-27.
89. Tzortzis V, Skriapas K, Hadjigeorgiou G, Mitsogiannis I, Aggelakis K, Gravas S, Poulakis V, Melekos MD. Sexual dysfunction in newly diagnosed multiple sclerosis women. *Mult Scler* 14: 561–563, 2008.
90. Lew-Starowicz M, Rola R. Prevalence of Sexual Dysfunctions Among Women with Multiple Sclerosis. *Sexuality and disability*. 2013;31(2):141-53.
91. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, Brown J, Wessells H, Gatcomb P, Rutledge B, Chan KL, Cleary PA. DCCT/EDIC Research Group: Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: Long-term findings from the DCCT/ EDIC study cohort. *Diabetes Care* 32: 780–785, 2009.
92. Vafaeimanesh J, Raei M, Hosseinzadeh F, Parham M. Evaluation of sexual dysfunction in women with type 2 diabetes. *Indian J Endocr Metab* 2014;18:175-9.
93. Silva TO, et al. Peripheral Polyneuropathy and Female Sexual Dysfunction-Familial Amyloidotic Polyneuropathy as an Example Besides Diabetes Mellitus. *The Journal of sexual Medicine*. 2013. Volume 10, issue 2 .430-438.
94. Champs APS, Passos VMA, Barreto SM, et al. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2010; 43(6): 668-672.

95. Galvão-Castro AV, Boa-Sorte N, Kruschewsky RA, Grassi MF, Galvão-Castro B. Impact of depression on quality of life in people living with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. *Qual Life Res.* 2012 Nov;21(9):1545-50.
96. Carey JC. Pharmacological effects on sexual function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America A.* 2006, vol. 33, n° 4, [ix, 599-620.
97. Reuter L. Qualidade de vida e depressão em pessoas vivendo com HTLV-1. Salvador, 2016.94 f.il.94. Dissertação (mestrado). Escola Bahiana de Medicina e Saúde. Pública. Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana. Orientador: Prof. Dr. Ney Boa-Sorte.
98. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. www.OpenEpi.com, atualizado 2013/04/06, acessado em 2015/11/19.
99. Pacagnella RC, et al. Validade de construto de uma versão em português do Female Sexual Function Index. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(11), 2333-2344, 2009.
100. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941; 42:193–206.
101. Meisel SA. The maturation value. *Acta citologic*, 1967;11:249-55
102. Nishiwaki-Dantas MC. Atualização em olho seco. *Arq Bras Oftalmol.* 2000; 62(1):101-5.
103. Castro-Costa CM de, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, Silva EL da, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS research and human retroviruses.* 2006;22(10):931-5.
104. Brasil. Resolução CNS n° 466/2012 - Conselho Nacional de Saúde conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf
105. Franzoi AC, Araújo AQ. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord.* 2007; 45(1): 64-8.
106. Macêdo MC, Baptista AF, Galvão-Castro B, Duarte EF, Patrício N, Kruschewsky RA, et al. Impacto dos desvios posturais na qualidade de vida de indivíduos com PET/MAH. *Rev. Bras. Neurol. Psiquiatr.* 2013; 7: 54-67.
107. Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet.* 2007;369(9560):512-25. Epub 2007/02/13.
108. Boa-Sorte N, Galvao-Castro AV, Borba D, Lima RB, Galvao-Castro B. HAM/TSP and major depression: the role of age. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2015;19(3):314-8.

109. Ferreira ALCG, Souza AI, Ardisson CL, Katz L. Disfunções sexuais femininas. *Femina*. 2007;35(11):689-95.
110. Lara LAS, Silva ACJSR, Romão APMS, Junqueira FRR. Abordagem das disfunções sexuais femininas: revisão. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(6):312-21.
111. Costa TF, Silva CR, Muniz LF, Mota LMH da. Prevalence of sexual dysfunction among female patients followed in a Brasília Cohort of early rheumatoid arthritis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2014 55(2):123-32.
112. Romão APMS, Gorayeb R, Romão GS, Poli-Neto OB, Nogueira AA. Impact of Chronic Pelvic Pain on Female Sexual Function. *International Journal of Clinical Medicine*, 2013, 4, 178-182.
113. Wolpe RE, Zomkowski K, Silva FP, Queiroz AP, Sperandio FF. Prevalence of female sexual dysfunction in Brazil: A systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017; 211:26-32. Epub 2017/02/09.
114. Isik H, Isik M, Aynioglu O, Karcaaltincaba D, Sahbaz A, Beyazcicek T, et al. Are the women with Sjögren's Syndrome satisfied with their sexual activity? *Revista brasileira de reumatologia*. 2017 57(3):210-6.
115. Prado DS, Mota VPLP, Lima TIA. Prevalência de disfunção sexual em dois grupos de mulheres de diferentes níveis socioeconômicos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2010; 32:139-43.
116. Almeida DM de, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2011;18(3):262-6. Epub 2010/12/04.
117. Dihel A, et al. *Sexualidade: do prazer ao sofrer*. São Paulo: Roca, 2013.
118. Marchesoni D, et al., Gynaecological aspects of primary Sjogren's syndrome, *Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 63:49-53, 1995.
119. Weber MA, et al. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J*. 26(1):15–28, 2015.
120. Terada K, Katamine S, Moriuchi R, Miyamoto T, Eguchi K. Kita M, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *The Lancet*. Volume 344, Issue 8930, 22 October 1994, Pages 1116-1119.
121. Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashimay, et al. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*.2015. 16:335.
122. Van Nimwegen JF, Arends S, Van Zuiden Greetje S, Vissink A, Kro-Ese FGM, Bootsma H. The impact of primary Sjögren's syndrome on fe-male sexual function. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (7): 1286-1293. doi: 10.1093/rheumatology/keu522.

123. Botros SM, Abramov Y, Miller JJ, Sand PK, Gandhi S, Nickolov A, et al. Effect of parity on sexual function: an identical twin study. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(4):765-70. Epub 2006/04/04.
124. Pacagnella RC. Ocorrência de disfunção sexual entre mulheres submetidas à laqueadura tubária no município de Ribeirão Preto [dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 200
http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17139/tde-04032008-155259/publico/PACAGNELLA_R_C.pdf.
125. Neal KL, Teng S, Nyamukapa M, Greenberg V, Braverman A, Worly B. Socioeconomic Variables Effecting Female Sexual Function in an Urban, Community Setting. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015, 5, 195-202.
126. Merle H, Cabre P, Smadja D, Josset P, Landau M, Vernant JC. Sicca Syndrome and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Jpn J Ophthalmol*, 1999; 43(6):509-12.

PERSPECTIVA HISTÓRICA DA TESE

Relatar um pouco da história desta tese é para mim bastante interessante. Afinal, são 4 anos de dedicação, experiências e descobertas que rodeiam toda essa trajetória. Este meu projeto de trabalho teve origem há 4,5 anos atrás quando após finalizar o mestrado, procurei o Professor Dr. Bernardo Galvão Castro Filho e lhe falei do meu interesse em fazer o doutorado sob sua orientação.

Através dele, fui estimulada a estudar o papel da infecção pelo HTLV-1 na mulher, especialmente na função sexual, tema até então, inexplorado. Como tenho história de vários anos de experiência profissional, com o HIV, fui facilmente envolvida no estudo sugerido.

Não considero os resultados apenas dados impressos, mas sim reflexos de muitas fases da minha carreira, seja como professora, orientando alunos nos TCCs, seja do mestrado e atualmente, doutorado! As ideias foram sempre surgindo, desde a graduação, a importância das doenças virais, me fascinava. E continua fascinando! Enquanto, durante o mestrado, estudava a infecção por Papiloma Vírus Humano (HPV) em mulheres, uma consequência da prática clínica que desenvolvo desde a minha graduação em Ginecologia e posterior Residência Médica em Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana, sempre com ênfase em doenças de transmissão sexual.

A presente Tese possui um formato alternativo de apresentação, de acordo com o permitido pelo regulamento do Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. O formato apresentado compreende uma introdução abrangente sobre o objetivo do estudo da tese, um conjunto de trabalhos científicos (um submetido e um em revisão, com contribuição original e relevante na área de estudo, seguido por uma conclusão global. Em apêndices, seguem um artigo em fase de revisão, como coautora e alguns abstracts científicos já publicados, também produtos da presente tese. Dessa forma, esses trabalhos representam apenas documentos comprobatórios da publicação de artigos científicos durante o período do doutorado (necessários para a apresentação no formato de tese apresentado) não constituindo, portanto, objeto de análise dessa tese.

Importante destacar que os resultados a serem obtidos com a análise do material coletado para determinação da carga proviral (sangue e secreção cérvico-vaginal) serão apresentados posteriormente em artigo científico.

RELATO DA EXPERIÊNCIA CIENTÍFICA

Definido qual seria o desfecho do meu estudo, fiquei extremamente motivada e dei início a redação do anteprojeto a ser apresentado durante o processo de seleção para o doutorado no Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Foi para mim um projeto de aparente facilidade, em razão da minha formação complementar (Especialização em Sexualidade Humana).

Após aprovação no processo seletivo, junto com meu orientador, demos entrada no CEP e, enquanto esperava aprovação, organizamos, o material necessário ao desenvolvimento deste estudo e desenvolvia as disciplinas do curso.

Durante dois anos, um dia por semana, fiz atendimento ginecológico das mulheres que compareciam para consulta multidisciplinar do Centro de HTLV do ADAB- Escola Bahiana de Medicina, onde aplicava os critérios de seleção e exclusão para a pesquisa.

Apesar de estar muito motivada, o fato de residir em outra cidade, tornou-se uma atividade exaustiva, em razão do deslocamento, três dias por semana, durante quatro anos.

Várias foram as dificuldades encontradas, mas a motivação, me fazia superá-las. Várias foram as lições aprendidas neste percurso, que seguirão comigo.

Mesmo havendo desencontros, os encontros e ganhos contabilizados, especialmente uma nova forma de enxergar o mundo científico e conhecer pessoas especiais, me fazem afirmar, que esta é uma grande experiência.

APENDICES

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE

Prezada Senhora,

Eu, Adenilda Lima Lopes Martins, Coordenadora do Projeto de Pesquisa “Associação entre infecção pelo HTLV-1 e disfunção sexual em mulheres”, convido você a participar de nosso projeto e pretendo lhe explicar com clareza esta pesquisa. Caso você concorde em participar, este documento servirá como comprovante que sua aceitação foi de livre vontade. Esta pesquisa investigará a ocorrência da infecção pelo HTLV-1 e disfunção sexual em mulheres de 20 a 50 anos de idade. Verificará as possíveis relações entre idade, cor da pele autorreferida, religião, estado civil, procedência, profissão/ocupação, nível educacional, faixa de renda em salários mínimos, diagnóstico médico e tempo de doença. Investigará também questões relacionadas a sexualidade. A participação consistirá em responder um formulário elaborado para esse trabalho. Esse formulário possui algumas perguntas que poderão causar constrangimento, você pode não respondê-las, se assim o desejar. Gostaria de deixar bem claro, que as informações serão tratadas com segredo e o formulário será aplicado por mim, médica ginecologista, com especialização em sexualidade, em local reservado para esse fim na Unidade. Você poderá desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, sem necessidade de explicar a sua desistência, bem como poderá pedir informações sobre a pesquisa se assim julgar necessário. Além disso, será realizado um exame ginecológico: Após deitar na mesa ginecológica, será colocado um espelho(conhecido também como bico de pato) na vagina para depois colher material para o exame preventivo . Vamos colocar também um pequeno tampão vaginal (absorvente interno) que será deixado na vagina por 3 minutos. Este tampão será utilizado para estudar as citocinas (secretados pelo sistema imunológico) e as células. Nestes exames vamos avaliar se existe secura da vagina, ou inflamação que provoquem dor ou outra dificuldade na relação sexual. As mulheres que apresentarem secura vaginal farão exame de sangue para avaliar os níveis de hormônios. Estes exames não são dolorosos, mas podem causar um pequeno desconforto passageiro. Os resultados desse trabalho poderão contribuir para a prevenção, detecção e tratamento mais adequado para a disfunção sexual e as comorbidades (outras alterações) encontradas e serão divulgados em congressos e revistas científicas, sendo que a sua identidade jamais será revelada, pois as informações coletadas nos formulários ficarão guardadas por cinco (05) anos, sob minha responsabilidade e depois serão queimados. Estaremos à disposição a qualquer momento para informar os resultados dessa pesquisa, no endereço abaixo citado. Foram elaboradas duas (02) cópias desse documento, sendo que uma (01) dessas cópias ficará com a senhora, onde consta o nome completo do pesquisador responsável, seu endereço e telefone, para que possa ser consultado sobre qualquer dúvida ou problema referente à pesquisa. Caso queira participar deste estudo, deverá assinar ou colocar a sua impressão digital após a leitura e concordância com os termos desse documento.

Salvador, _____ de _____

Adenilda Lima Lopes Martins (Coordenadora do Projeto)

Telefone: 71-3276-8265

Nome _____

Assinatura _____

Apêndice B - Orçamento

Estimativa de custos	Quantidade	Valor unitário em reais	Total em reais
Consulta (tabela SUS)	206	10,00	2.060,00
Exames bioquímicos (SUS)	206	7,90+9,00+10,15=27,05	5572,30
Papanicolaou (SUS)	206	6,64	1367,84
KIT para Elisa para HTLV	01	2000,00	2000,00
Kit para W. Blot	06	10.000,00	60.000,00
KIT preventivo c/pinça	309	3,00	927,00
Algodão	04 pacotes	10,00	40,00
Toner para impressora HP m1132	20	35,00	700,00
Xérox	2000	0,10	200,00
Papel ofício	2000	0,10	200,00
Carga proviral(X2)	206	300,00	61.800,00
Kit de citocinas Th1/Th2	206	6000,00	6000,00
Swabs	206	0,20	41,20
Tampao ginecológico(8/cx)	206 (26cxs)	9,00	234,00
Total			R\$ 141.142,34

*Os referidos exames fazem parte da rotina ambulatorial do CHTLV, desta forma são contrapartida Institucional para a realização do projeto.

Apendice D - Ficha de consulta - ginecologia e obstetrícia

NOME: _____

DATA: ____/____/____

REGISTRO

HLTV: _____

ANAMNESE

QP:

HMA:

Histórico Menstrual:

Menarca: _____ Data da Última Menstruação: ____/____/____

VOCÊ TEVE PROBLEMAS GINECOLÓGICOS?

 Sim Não Qual? _____

HISTÓRIA SEXUAL

SOROLOGIA PARA HTLV:

 Positivo Indeterminado Controle Negativo

ESTADO CIVIL:

 Solteira Casada Viúva Divorciada Outros

O (A) PARCEIRO (A) FOI TESTADO (A)?

 Sim Não Resultado _____

QUAL O N° DE HOMENS COM OS QUAIS TEVE RELACIONAMENTO SEXUAL?

Número _____ Última Relação: ____/____

QUAL O N° DE MULHERES COM AS QUAIS TEVE RELACIONAMENTO SEXUAL?

Número _____

O PRIMEIRO CONTATO SEXUAL COM ALGUM DESSES(AS) PARCEIROS (AS) FOI APÓS A SUA ÚLTIMA ENTREVISTA?

 Sim Não

COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ USA OU SEU PARCEIRO (A) USA PRESERVATIVO NAS RELAÇÕES SEXUAIS?

 Nunca Raramente Às Vezes Quase Sempre Sempre

ALGUM(A) DOS(AS) SEUS (SUAS) PARCEIROS (AS) PODE TER SIDO EXPOSTO AO VÍRUS HTLV?

 Uso de drogasinjetáveis Múltiplos parceiros sexuais Não Sabe Amamentação por mãe infectada Recebeu transfusão de sangue Outro _____

SEU PAI E/OU SUA MÃE POSSUEM SOROLOGIA POSITIVA PARA HTLV?

 Pai Mãe Ambos Nenhum

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

 Oral Injetável Implante DIU Adesivo Anel

USO DE OUTROS HORMÔNIOS

 Oral Implante Transdérmico

OUTRAS MEDICAÇÕES UTILIZADAS

Qual(is)? _____

OBSTETRÍCIA E LACTAÇÃO

N° de Gestações: _____

N° de Partos:

N° de Abortos: _____

VIA DE PARTO

 PSNV Cirúrgico

LACTANTE

 Sim Não Tempo _____

EXAMES COMPLEMENTARES HEMOGRAMA

FSH: VDRL: COLEST. TOTAL: HEMÁCIAS:

LH: TOXOPLA. IgM: HDL: HEMOGLOBINA:

ESTRADIOL: TOXOPLA. IgG: LDL: LEUCÓCITOS:

TSH: RUBÉOLA IgM: VLDL: PLAQ:

T3: T4: RUBÉOLA IgG: SUMÁRIO: _____

B12: UREIA: _____

T4 LIVRE: CREATININA: PARASITOLÓGICO: _____
ANTI-HBs: TGO: _____
ANTI-HCV: TGP:
ANTI-AgHBs: GLICEMIA:
INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Apêndice E - Abstract para XIII Simpósio Internacional de HTLV no Brasil- 2017

Vaginal Lubrication in HTLV-1 Asymptomatic Women

Autores: Adenilda Lima Lopes Martins^{1,2}, Alisson de Aquino Firmino², Jean Paulo Lacerda Araujo², Taiane Silva Paixao², Ney Boa Sorte², Maria Fernanda Rios Grassi^{2,3}, Bernardo Galvão Castro Filho^{2,3}

- 1.Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil
- 2.Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil;
- 3.Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, Salvador, Bahia, Brasil;

Introduction: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection is associated with xerosis, xerostomia (dry mouth) and xerophthalmia, indicating an occurrence of dry syndrome. This study aims test the hypothesis that infection with HTLV-1 is associated with dry vagina.

Methods. This is a cross-sectional study. Women infected with HTLV-1 and not infected (comparison group), accompanied in a specialized health service in Salvador, Bahia, were sequentially included. Inclusion criteria were: age between 20 and 50 years old and sexual activity in the last 4 weeks. Menopausal women were excluded. All volunteers answered the questionnaire Female Sexual Function Index (FSFI) and underwent to a gynecological consultation to assess vaginal mucosa dryness. The value of maturation (VM) was based on hormonal maturation index. The humidification of the mucosa was measured using a Schirmer's test strips in contact with vaginal membrane for 3 minutes. Dry vagina diagnosis was considered if: FSFI Lubrication Scores < 3, Schirmmer tape values \leq 5mms and VM <50%.

Results. 112 women were evaluated (63 HTLV-1-infected and 49 HTLV-1 non-infected). The average age was 34.7 ± 7.0 years in HTLV-1 group and 35.6 ± 7.9 years in the control group ($p = 0.53\%$); 78.8% of women were married or in a stable union in the HTLV-1 group and 71.4% in the control group. The median found in the vaginal lubrication domain FSFI was 4.8 (IIQ 3.6-5.4) in the HTLV-1 group, similar to that of control group 4.8 (IIQ 4.2-5.7), $p = 0.31$. Lubrication scores in FSFI <3 were found in 13.7% of HTLV-1 infected, compared to 10.2% in the negative controls. The mean Schirmer test value in the vaginal mucosa was 13.1 ± 4.7 mm in HTLV-1 infected women and 13.2 ± 5.0 mm in the control group, $p = 0.253$.) Schirmmer strip \leq 5 mm was found at 7.9% of HTLV-1 and 4.1% of the controls. The average of the VM was $72.2 \pm 4.7\%$ for women infected with HTLV-1 and $74.8 \pm 12.4\%$ to the uninfected, $p = 0.337$. VM < 50% has been found in 1.6% of HTLV-1 infected women and 2.0% of the controls.

Conclusion. HTLV-1 infection was not associated with the presence of dryness of the vaginal mucosa in asymptomatic women. Further studies involving women with diseases associated with infection by HTLV-1 are needed.

Key words: HTLV-1, Female Sexual Function Index, Dry vagina, vaginal lubrication, value of maturation.

Apendice F - Abstract - XIII Simpósio Internacional HTLV-1 no Brasil- 2017

Livro de Resumos – XIII Simpósio Internacional de HTLV no Brasil

Salvador – Bahia, 2017

5. MOLECULAR & CELLULAR BIOLOGY

P-54

COMPARISON OF PROVIRAL LOAD IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND VAGINAL FLUID IN HTLV-1-INFECTED WOMEN

Alisson de Aquino Firmino¹, Paulo Roberto Tavares Gomes Filho¹, Adenilda Lima Lopes Martins¹, Jean Paulo Lacerda Araújo¹, Everton da Silva Batista¹, Bernardo Galvão Castro Filho^{1,2}, Maria Fernanda Rios Grassi^{1,2}

¹Bahiana School of Medicine and Public Health, Brazil

²Gonçalo Moniz Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Brazil

Background: The HTLV-1 proviral load (PVL) has been identified as an important marker of the development of HTLV-1 associated diseases. Few studies have evaluated the proviral load in compartments other than peripheral blood. This study aimed to evaluate the impact of proviral load on the vaginal ecosystem in HTLV-1 infected women. **Methods:** HTLV-1 infected women were enrolled at the HTLV Center and EBMSp gynecology clinic in Salvador. All volunteers underwent gynecological examination to collect cervical-vaginal material. Proviral load in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and vaginal fluid were measured by real-time quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR), and cervical-vaginal cytopathology was evaluated using light microscopy. Quantification of cytokines in vaginal fluid was performed using the Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1 / Th2 / Th17 kit. The association between PVL in PBMC and vaginal fluid was assessed by Pearson's correlation. **Results:** 48 infected women were evaluated. Vaginal PVL was detectable in 27 (56.25%) women and undetectable in 21 (43.75%), of whom 3 had equally undetectable PVL in peripheral blood. The PVL was statistically higher in the blood, with a median of 23,260 copies / 10⁶ PBMC (IQR: 3,858 – 68,690) and median of 200 copies / 10⁶ cells in vaginal fluid (IQR: 0 – 2,672) (p<0.001). There was a positive correlation between PVL in the peripheral blood and vaginal PVL (p<0.001). When evaluating cytokine levels in vaginal fluid, it was observed that IL-10 levels in women with undetectable vaginal PVL were statistically higher than those with detectable vaginal PVL. No differences were observed in the levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF and IFN-γ in the vaginal fluid between groups with detectable or undetectable vaginal PVL. Regarding PVL and PBMC, cytokine levels in vaginal fluid of women with detectable PVL were similar to those in women with undetectable PVL. **Conclusion:** There was a direct correlation between PVL in peripheral blood and vaginal PVL. A regulatory cytokine increase in vaginal fluid was observed in women with undetectable vaginal PVL. Studies should be conducted to better evaluate this association.

Apendice G - Abstract 2 - XIII Simpósio Internacional HTLV-1 no Brasil- 2017

Livro de Resumos – XIII Simpósio Internacional de HTLV no Brasil

Salvador – Bahia, 2017

3.IMMUNOLOGY

P-34

EVALUATION OF THE CERVICAL-VAGINAL ENVIRONMENT IN HTLV-1 INFECTED WOMEN

Alisson de Aquino Firmino¹, Adenilda Lima Lopes Martins¹, Luana Leandro Gois^{1,2}, Taiane Silva Paixão¹, Everton da Silva Batista¹, Bernardo Galvão Castro Filho^{1,2}, Maria Fernanda Rios Grassi^{1,2}

¹Bahiana School of Medicine and Public Health, Brazil

²Gonçalo Moniz Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Brazil


Background: Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is endemic in several regions of the world, including Brazil. The prevalence of infection is higher among women and increases with age. The virus induces the production of inflammatory cytokines and the proviral load is implicated in the development of diseases associated with HTLV-1. Individuals infected with HTLV-1 may have ocular, oral, and xeroderma dryness. This study aimed to compare the cervical-vaginal environment of HTLV-1 infected and uninfected women through cytokine profile, lubrication index and cytopathologic findings. **Methods:** This is cross-sectional study. Women were sequentially included during their medical consultation in the HTLV Center and gynecology clinic both located in EBMSF in Salvador. All volunteers underwent gynecological examination to collect cervical-vaginal samples. Quantification of cytokines in vaginal fluid was performed using the Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1 / Th2 / Th17 kit. The proviral vaginal load was measured by real-time quantitative PCR (Polymerase Chain Reaction) and cervical-vaginal cytopathology by means of light microscopy. The assessment of vaginal lubrication was performed through the lubrication domain of the FSFI (Female Sexual Function Index) questionnaire. **Results:** A total of 112 women (63 infected and 49 not infected by HTLV-1) were evaluated. In relation to the cervical-vaginal cytopathological analyzes, there was no difference between groups. Median lubrication rates were similar: 4.8 (3.6 – 5.4) in HTLV⁺ and 4.8 (4.2 – 5.7) in the HTLV⁻ group. About 52.6% of the HTLV⁺ women evaluated had detectable vaginal proviral load, with a median of 62 (0 – 2057) / 10⁶ cells (0.006%). For the quantification of cytokines in vaginal fluid, concentrations of IL-2 (p=0,001), TNF (p=0,001), IL-4 (p<0,001), IL-10 (p=0,002) e IL-17 (p<0,001) in cervical-vaginal fluid were significantly higher in HTLV-1 infected women than in the infected group. The level of IL-6 did not present statistical difference between the groups evaluated (p=0,1). On the other hand, IFN-γ had a higher concentration in HTLV-1 non-infected women (p<0,001). **Conclusion:** Women infected with HTLV-1 have an inflammatory environment in the vaginal mucosa, characterized by elevated concentrations of Th1, Th2 and Th17 cytokines in vaginal fluid. However, no differences were found in the frequency and severity of cervical-vaginal cytopathologic changes or in vaginal lubrication among the groups evaluated.

Apêndice H - Abstract MCC16

Carga proviral vaginal e disfunção sexual em mulheres infectadas por HTLV-1.

(POSTER)


Autores: Jean Paulo Lacerda Araújo; Adenilda Lima Lopes Martins



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Carga proviral vaginal e disfunção sexual em mulheres infectadas por HTLV-1.

Jean Paulo Lacerda Araújo¹; Alisson Aquino Firmino^{1,2}; Bernardo Galvão Castro-Filho^{1,2}; Adenilda Lima Lopes Martins¹; Maria Fernanda Rios Grassi^{1,2};
¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública ²Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz

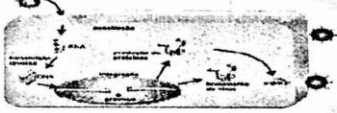


fapesb
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia

INTRODUÇÃO

- O vírus linfotrópico de células T humano do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano identificado relacionado a doenças.
- Salvador é a cidade com maior prevalência de infecção no Brasil, com cerca de 2% da população geral infectada.
- A infecção é mais frequente em mulheres e aumenta com a idade, atingindo até 10% das mulheres acima de 50 anos.
- O HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos TCD4+ e integrando-se ao genoma da célula hospedeira como provirus.

Figura 1: Ciclo de replicação viral.



Fonte: *Bezerra et al. (1998b)*.

- Sabe-se que a carga proviral (CPV) encontra-se elevada em pacientes com doenças associadas ao HTLV-1 em relação aos portadores assintomáticos.
- Pacientes portadores de HTLV relatam disfunção erétil. Sendo esta uma causa importante de disfunção sexual, comumente associada a carga proviral elevada.
- Em mulheres infectadas pelo HTLV-1, não existem relatos sobre disfunção sexual.

Tabela 1: Disfunções sexuais

Tipos de disfunções sexuais:	Definição:
Desordem subjetiva de excitação sexual	Redução dos sentimentos de satisfação sexual.
Desordem de excitação genital	Diminuição lubrificação vaginal.
Desordem de excitação sexual combinada	Redução da excitação subjetiva e da lubrificação vaginal.
Desordem de orgasmo	Possui excitação, não orgasmo.
Vaginismo	Medo de sentir dor e, às vezes, contração involuntária dos músculos pélvicos.
Dispareunia	Dor persistente durante o ato sexual.

OBJETIVO

Avaliar se existe associação entre carga proviral do HTLV-1 na mucosa vaginal e disfunção sexual.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

→

Levantamento amostral

→

Congelamento

Análise em GraphPad

←

Aplicação do ESFI

←

Quantificação proviral

*Serão incluídas mulheres com diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 (ELISA e *Western Blot* positivos), com idade entre 20 e 50 anos, vida sexual ativa, que aceitem participar do estudo e assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Serão excluídas pacientes em uso de drogas que sabidamente causam DS; submetidas a cirurgias mutiladoras em vagina e ovário; submetidas à radiação para tratamento de câncer; climatéricas.

Figura 2: exame ginecológico.





Figura 3: armazenamento da amostra.



Fonte: http://file2.answcdn.com/answer/image/upload/w_726,c_fill,g_faces:center,q_60/v1/tk/view/getty/health-screenings/8459798a/160490425.jpg

Fonte: http://www.tpp.ch/_we_thumbs/_587_4_cryo_fill_500.jpg

RESULTADOS ESPERADOS

Amplificação do DNA proviral no fluido vaginal na presença de elevada carga proviral, associado à disfunção sexual.

REFERÊNCIAS

GALVÃO, B.G.C.F. et al; Epidemiologia e origem do HTLV-1 em Salvador estado da Bahia: cidade com a mais elevada prevalência desta infecção no Brasil. *Gaz. méd. Bahia*, v.79, n.1, p.3-10, 2009.

BASSON, R; Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions; *CMAJ*, Vancouver, v. 172, n. 10, p.1327-1333,2005.

POESZ, B.J.; RUSCETTI, F.W.; GAZDAR, A.D.L.F. et al.; Detection and Isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc NATLL Acad Sci, USA*, v.7, n.12, p.7415-419, 1980.

HOSHINO, H; Cellular Factors Involved in HTLV-1 Entry and Pathogenicity. *Frontiers in Microbiology*, v. 3, n. p. 2012.

GESSAIN, A.R, et al; Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type from isolated population in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proc NATLL Acad Sci*, v.88, n.p.7894-8, 1991.

Apêndice I - Abstract MCC15

Subtipos de papilomavirus (HPV) humano em mulheres infectadas pelo htlv-1 (pôster)

Autores: Taiane Silva Paixão; Alisson de Aquino Firmino; Giselle Calasans de Souza Costa; Paulo Roberto Tavares Gomes Filho; Adenilda Lima Lopes Martins; Bernardo Galvão Castro Filho; Maria Fernanda Rios Grassi.

Introdução: A associação entre vírus linfotrófico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e papilomavirus humano (HPV) tem sido pouco avaliada, e não há consenso sobre maior frequência de infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HTLV-1. Recentemente, um estudo piloto, avaliando mulheres infectadas pelo HTLV-1 no Centro de HTLV-1 da EBMSP, evidenciou uma maior prevalência de HPV. No entanto, não foi possível determinar os subtipos de HPV envolvidos. **Objetivo:** Identificar os subtipos de HPV cervical em pacientes infectadas por HTLV-1. **Metodologia:** Foram avaliadas mulheres infectadas pelo HTLV-1 selecionadas no Centro de HTLV. Um grupo controle (mulheres não infectadas pelo HTLV-1) foi selecionado nos ambulatórios de Ginecologia do ADAB e UFBA. Foram incluídas mulheres com vida sexual ativa e excluídas aquelas vacinadas para HPV, gestantes, pacientes imunossuprimidas, submetidas à histerectomia total, HIV+ e menores de 18 anos. Amostra cervical será coletada durante exame ginecológico. A extração de DNA foi realizada através do Qiamp DNA Mini Kit®. Para o diagnóstico de HPV as amostras serão submetidas à análise pela técnica de PCR no LASP/FIOCRUZ. O sequenciamento das amostras será realizado na plataforma de genotipagem da FIOCRUZ. O cálculo amostral considerou a prevalência de HPV em mulheres saudáveis de 20%. Serão avaliados 79 casos e 76 controles. A associação entre HPV na presença de HTLV-1 será verificada juntamente com outros fatores de risco conhecidos para infecção por HPV. A análise será realizada através de GraphPad. **Resultados:** Foram avaliadas 155 pacientes (79 infectadas pelo HTLV-1 e 76 não infectadas). Os grupos apresentaram similaridade no perfil sociodemográfico não demonstrando diferenças significativas dentre as variáveis analisadas. A frequência de relações sexuais, número de parceiros nos últimos seis meses, número de gestações e de abortamentos mostraram diferença significativa na comparação entre os dois grupos. Demais procedimentos estão em curso.

Apêndice J - Artigo de co-autoria

Evaluation of the cervical-vaginal environment in HTLV-1- infected women

Abstract

Alisson de Aquino Firmino¹, Adenilda Lima Lopes Martins¹, Luana Leandro Gois^{1,2}, Taiane Silva Paixão¹, Everton da Silva Batista¹, Bernardo Galvão Castro Filho^{1,2}, Maria Fernanda Rios Grassi^{1,2}

¹Bahiana School of Medicine and Public Health, Brazil

²Gonçalo Moniz Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Brazil

Background: Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is endemic in several regions of the world, including Brazil. The prevalence of infection is higher among women and increases with age. The virus induces the production of inflammatory cytokines and the proviral load is implicated in the development of diseases associated with HTLV-1. Individuals infected with HTLV-1 may have ocular, oral, and xeroderma dryness. This study aimed to compare the cervical-vaginal environment of HTLV-1 infected and uninfected women through cytokine profile, lubrication index and cytopathologic findings. **Methods:** This is a cross-sectional study. Women were sequentially included during their medical consultation in Ambulatório Docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública located in Salvador-Brazil. All volunteers underwent gynecological examination to collect cervical-vaginal samples. Quantification of cytokines in vaginal fluid was performed using the Cytometric Bead Array (CBA) Human Th1 / Th2 / Th17 kit. The proviral vaginal load was measured by real-time quantitative PCR (Polymerase Chain Reaction) and cervical-vaginal cytopathology by means of light microscopy. The assessment of vaginal lubrication was performed through the lubrication domain of the FSFI (Female Sexual Function Index) questionnaire. **Results:** A total of 112 women (63 HTLV-1-infected and 49 HTLV-1-uninfected) were evaluated. In relation to the cervical-vaginal cytopathological analyzes, there was no difference between the groups. Median lubrication rates were similar: 4.8 (IQR 3.6-5.4) in HTLV-1-infected women and 4.8 (IQR 4.2-5.7) in HTLV-uninfected. About 52.6% of the HTLV-1-infected women had detectable vaginal proviral load, with a median of 62 (IQR 0-2057/106 cells, 0.006%). For the quantification of cytokines in vaginal fluid, concentrations of IL-2, TNF, IL-4, IL-10 and IL-17 in cervical-vaginal fluid were significantly higher in HTLV-1-infected women than in the HTLV-1-uninfected women ($p < 0,05$). On the other hand, IFN- γ had a higher concentration in HTLV-1-uninfected women ($p < 0,001$) compared to HTLV-1-infected women. **Conclusion:** Women infected with HTLV-1 have an inflammatory environment in the vaginal mucosa, characterized by elevated concentrations of

Th1, Th2 and IL17 cytokines in vaginal fluid. However, no differences were found in the frequency and severity of cervical-vaginal cytopathologic changes or in vaginal lubrication among the groups evaluated.

Keywords: HTLV-1; Inflammatory cytokines; Vaginal proviral load; Vaginal lubrication; Cervical-vaginal cytopathology

ANEXOS

Anexo A - Questionário Geral - ADAB

RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO: _____
 DATA: ____/____/____ HORA: ____:____ REGISTRO GERAL: _____

CARTÃO SUS: _____ REGISTRO CHTLV: _____

NOME: _____

NATURALIDADE: _____ NASCIMENTO: ____/____/____

IDADE: ____ anos.

FILIAÇÃO: _____ e _____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

ESTADO: _____

CEP: _____ TEL. RESID.: _____ TEL. RECADOS: _____

TEL. CELULAR: _____ TEL. COMERCIAL: _____

OUTROS DADOS

Data de Sorologia ____/____/____

Peso _____ Altura _____

Pressão Arterial _____ IMC _____

PARIDADE

Nº de Gestações: _____ Nº de Partos: _____ Tipo de Parto: _____ Nº de Abortos: _____

SOROLOGIA PARA HTLV:

HTLV-1 HTLV-1/2

HTLV-2 Controle Negativo

RELIGIÃO:

Católica Testemunha de Jeová

Espirita Matriz Africana

Protestante (Evangélica/Batista) Sem Religião

COR (AUTORREFERIDA):

Branco (a) Amarelo(a)

Pardo (a) Indígena

Negro (a) Sem Informação

ESTADO CIVIL:

Solteiro (a) Separado(a) ou Divorciado (a)

Casado (a) União Estável

Viúvo (a) Sem Informação

ESCOLARIDADE:

Analfabeto (a)

Sabe ler e escrever

1º Grau Incompleto Completo

Até que série estudou:

2º Grau Incompleto Completo

Até que série estudou:

Ensino Superior Incompleto Completo

Sem Informação Anos de estudo: _____ Ambos

PROFISSIONAL:

Profissão: _____ Sem Informação

Ocupação atual: _____ Sem Informação

RENDA FAMILIAR:

Nenhuma

Menor que um salário mínimo Valor: _____

Igual a um salário mínimo

Entre um e três salário mínimo

Entre três e seis salário mínimo

Acima de seis salários mínimos

Sem Informação

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Hemotransusão:

Sim Ano: _____ Não Sem Informação

Uso de Bebida Alcoólica:

Sim Frequencia: _____ Não Sem Informação

Uso de Tabaco:

Sim Frequencia: _____ Não Sem Informação

Uso de Drogas e Entorpecentes:

Sim Frequencia: _____ Não Sem Informação

Comorbidades:

Sim Não Sem Informação

Se sim:

Diabetes Melitus Depressão Antecedente de Tuberculose

Outras: _____

DST:

HIV HCV HBV HAV

Sífilis Outras DST: _____ Nenhuma

Uso de Preservativo:

Sempre Ocasionalmente Raramente Nunca

Número de parceiros sexuais na vida:

< 5 5 - 10 10 - 20 > 20

DADOS CLÍNICOS/EXAMES:

Sintomatologia:

2002: _____ 2009: _____

2003: _____ 2010: _____

2004: _____ 2011: _____

2005: _____ 2012: _____

2006: _____ 2013: _____

2007: _____ 2014: _____

2008: _____ 2015: _____

Tempo de Doença: _____ [] Sem Informação
Escalas - HAM/TSP
Osame: _____ Kurtzke: _____
EPE: _____
Líquor: [] Não [] Sim Origem do Líquor: _____
Carga Proviral: [] Não [] Sim Valor: _____
Vitamina B12: [] Não [] Sim Valor: _____
Ressonância:
Crânio: [] Não [] Sim
Cervical: [] Não [] Sim
Torácica: [] Não [] Sim
Lombar: [] Não [] Sim
Urologia:
Alterações Urinárias: [] Não [] Sim Qual: _____ [] Sem Informação
Incontinência: [] Não [] Sim [] Sem Informação
Se sim, qual tipo: [] Urge [] Mista [] Por Esforço
Urodinâmica: [] Não [] Sim
Quais as alterações: _____
[] Sem Informação
Dermatologia:
Alterações Dermatológicas: [] Não [] Sim Qual: _____ [] Sem Informação
Oftalmologia:
Alterações Oftalmológicas: [] Não [] Sim Qual: _____ [] Sem Informação

Anexo B - Formulário FSFI**(Female Sexual Function Index - Versão final em Português)****Instruções:**

Este questionário pergunta sobre sua vida sexual durante as últimas 4 semanas. Por favor, responda às questões de forma mais honesta e clara possível. Suas respostas serão mantidas em absoluto sigilo. Assinale apenas uma alternativa por pergunta. Para responder às questões use as seguintes definições: atividade sexual pode incluir afagos, carícias preliminares, masturbação (“punheta”/“siririca”) e ato sexual; ato sexual é definido quando há penetração (entrada) do pênis na vagina; estímulo sexual inclui situações como carícias preliminares com um parceiro, auto-estimulação (masturbação) ou fantasia sexual (pensamentos); desejo sexual ou interesse sexual é um sentimento que inclui querer ter atividade sexual, sentir-se receptiva a uma iniciativa sexual de um parceiro(a) e pensar ou fantasiar sobre sexo; excitação sexual é uma sensação que inclui aspectos físicos e mentais (pode incluir sensações como calor ou inchaço dos genitais, lubrificação – sentir-se molhada/“vagina molhada”/“tesão vaginal” –, ou contrações musculares).

1 - Nas últimas 4 semanas com que frequência (quantas vezes) você sentiu desejo ou interesse sexual?

5 = Quase sempre ou sempre

4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)

3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)

2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)

1 = Quase nunca ou nunca

2 - Nas últimas 4 semanas como você avalia o seu grau de desejo ou interesse sexual?

5 = Muito alto

4 = Alto

3 = Moderado

2 = Baixo

1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

3 - Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você se sentiu sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?

0 = Sem atividade sexual

5 = Quase sempre ou sempre

4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)

3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)

2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)

1 = Quase nunca ou nunca 54

4 - Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de excitação sexual durante a atividade ou ato sexual?

0 = Sem atividade sexual

5 = Muito alto

4 = Alto

3 = Moderado

2 = Baixo

1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

5 - Nas últimas 4 semanas, como você avalia o seu grau de segurança para ficar sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Segurança muito alta
- 4 = Segurança alta
- 3 = Segurança moderada
- 2 = Segurança baixa
- 1 = Segurança muito baixa ou Sem segurança

6 - Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você ficou satisfeita com sua excitação sexual durante a atividade sexual ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

7 - Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você teve lubrificação vaginal (ficou com a “vagina molhada”) durante a atividade sexual ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

8 - Nas últimas 4 semanas, como você avalia sua dificuldade em ter lubrificação vaginal (ficar com a “vagina molhada”) durante o ato sexual ou atividades sexuais?

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Ligeiramente difícil
- 5 = Nada difícil

9- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você manteve a lubrificação vaginal (ficou com a “vagina molhada”) até o final da atividade ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

10- Nas últimas 4 semanas, qual foi sua dificuldade em manter a lubrificação vaginal (“vagina molhada”) até o final da atividade ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil

- 3 = Difícil
- 4 = Ligeiramente difícil
- 5 = Nada difícil

11- Nas últimas 4 semanas, quando teve estímulo sexual ou ato sexual, com que frequência (quantas vezes) você atingiu o orgasmo (“gozou”)?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)
- 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)
- 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)
- 1 = Quase nunca ou nunca

12 - Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulo sexual ou ato sexual, qual foi sua dificuldade em você atingir o orgasmo (“clímax/gozou”)?

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Ligeiramente difícil 56
- 5 = Nada difícil

13- Nas últimas 4 semanas, o quanto você ficou satisfeita com sua capacidade de atingir o orgasmo (“gozar”) durante atividade ou ato sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

14- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com a proximidade emocional entre você e seu parceiro(a) durante a atividade sexual?

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

15- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita como relacionamento sexual entre você e seu parceiro(a)?

- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita

1 = Muito insatisfeita

16- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com sua vida sexual de um modo geral?

5 = Muito satisfeita

4 = Moderadamente satisfeita

3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita

2 = Moderadamente insatisfeita

1 = Muito insatisfeita

17- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal? 57

0 = Não tentei ter relação

1 = Quase sempre ou sempre

2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)

3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)

4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)

5 = Quase nunca ou nunca

18- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?

0 = Não tentei ter relação

1 = Quase sempre ou sempre

2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo)

3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo)

4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo)

5 = Quase nunca ou nunca

19- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?

0 = Não tentei ter relação

1 = Muito alto

2 = Alto

3 = Moderado

4 = Baixo

5 = Muito baixo ou absolutamente nenhum

Explicação detalhada do FSFI em português.

Figura 1

Versão final do *Female Sexual Function Index* (FSFI) em português.

INSTRUÇÕES					
Este questionário pergunta sobre sua vida sexual durante as últimas 4 semanas. Por favor, responda às questões de forma mais honesta e clara possível.					
Suas respostas serão mantidas em absoluto sigilo. Para responder as questões use as seguintes definições:					
Atividade sexual pode incluir afagos, carícias preliminares, masturbação ("punheta"/"siririca") e ato sexual.					
Ato sexual é definido quando há penetração (entrada) do pênis na vagina.					
Estímulo sexual inclui situações como carícias preliminares com um parceiro, auto-estimulação (masturbação) ou fantasia sexual (pensamentos).					
ASSINALE APENAS UMA ALTERNATIVA POR PERGUNTA					
Desejo sexual ou interesse sexual é um sentimento que inclui querer ter atividade sexual, sentir-se receptiva a uma iniciativa sexual de um parceiro(a) e pensar ou fantasiar sobre sexo.					
Excitação sexual é uma sensação que inclui aspectos físicos e mentais. Pode incluir sensações como calor ou inchaço dos genitais, lubrificação (sentir-se molhada/"vagina molhada"/"tesão vaginal"), ou contrações musculares.					
PERGUNTAS					
1- Nas últimas 4 semanas com que frequência (quantas vezes) você sentiu desejo ou interesse sexual?	8- Nas últimas 4 semanas, como você avalia sua dificuldade em ter lubrificação vaginal (ficar com a vagina "molhada") durante o ato sexual ou atividades sexuais?	14- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com a proximidade emocional entre você e seu parceiro(a) durante a atividade sexual?			
Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: D	Padrão de resposta: E			
2- Nas últimas 4 semanas como você avalia o seu grau de desejo ou interesse sexual?	9- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você manteve a lubrificação vaginal (ficou com a vagina "molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	15- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com o relacionamento sexual entre você e seu parceiro(a)?			
Padrão de resposta: B	Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: E			
3- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você se sentiu sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	10- Nas últimas 4 semanas, qual foi sua dificuldade em manter a lubrificação vaginal (vagina "molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	16- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com sua vida sexual de um modo geral?			
Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: D	Padrão de resposta: E			
4- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de excitação sexual durante a atividade ou ato sexual?	11- Nas últimas 4 semanas, quando teve estímulo sexual ou ato sexual, com que frequência (quantas vezes) você atingiu o orgasmo ("gozou")?	17- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?			
Padrão de resposta: B	Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: A			
5- Nas últimas 4 semanas, como você avalia o seu grau de segurança para ficar sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	12- Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulo sexual ou ato sexual, qual foi sua dificuldade em você atingir o orgasmo ("climax"/"gozou")?	18- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?			
Padrão de resposta: C	Padrão de resposta: D	Padrão de resposta: A			
6- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você ficou satisfeita com sua excitação sexual durante a atividade sexual ou ato sexual?	13- Nas últimas 4 semanas, o quanto você ficou satisfeita com sua capacidade de atingir o orgasmo ("gozar") durante atividade ou ato sexual?	19- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?			
Padrão de resposta: A	Padrão de resposta: E	Padrão de resposta: B			
7- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você teve lubrificação vaginal (ficou com a vagina "molhada") durante a atividade sexual ou ato sexual?		OBS- Nas questões 1 e 2, não há a alternativa "Sem atividade sexual"			
Padrão de resposta: A					
RESPOSTAS					
A	B	C	D	E	
1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	1. Sem atividade sexual.	
2. Quase sempre ou sempre.	2. Muito alto.	2. Segurança muito alta.	2. Extremamente difícil ou impossível.	2. Muito satisfeita.	
3. A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo).	3. Alto.	3. Segurança alta.	3. Muito difícil.	3. Moderadamente satisfeita.	
4. Algumas vezes (cerca de metade do tempo).	4. Moderado.	4. Segurança moderada.	4. Difícil.	4. Quase igualmente satisfeita e insatisfeita.	
5. Poucas vezes (menos da metade do tempo).	5. Baixo.	5. Segurança baixa.	5. Ligeiramente difícil.	5. Moderadamente insatisfeita.	
6. Quase nunca ou nunca.	6. Muito baixo ou absolutamente nenhum.	6. Segurança muito baixa ou sem segurança.	6. Nada difícil.	6. Muito insatisfeita.	
ESCORES DE AVALIAÇÃO DO FSFI 17					
Domínio	Questões	Varição do escore	Fator de multiplicação	Escore mínimo	Escore máximo
Desejo	1, 2	1-5	0,6	1,2	6,0
Excitação	3, 4, 5, 6	0-5	0,3	0,0	6,0
Lubrificação	7, 8, 9, 10	0-5	0,3	0,0	6,0
Orgasmo	11, 12, 13	0-5	0,4	0,0	6,0
Satisfação	14, 15, 16	0 (ou 1)-5 *	0,4	0,8	6,0
Dor	17, 18, 19	0-5	0,4	0,0	6,0

* Questão 14 varia de 0-5; questões 15 e 16 variam de 1-5.

Anexo C - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre infecção pelo HTLV-1 e disfunção sexual em mulheres

Pesquisador: Bernardo Galvão Castro Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33098414.4.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 746.273

Data da Relatoria: 23/07/2014

Apresentação do Projeto:

O Vírus Linfotrófico Humano de Células T do tipo 1 (HTLV-1) infecta cerca de 15 a 20 milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, Salvador é a cidade que apresenta a maior prevalência desta infecção, atingindo cerca de 9% das mulheres acima de 50 anos. A transmissão sexual é uma das principais vias de transmissão do vír. O HTLV-1 é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), da mielopatia

associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), da uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) e da dermatite infecciosa (DIH). Existem relatos de uma associação entre Síndrome de Sjögren/Ceratoconjuntivite seca infecção pelo HTLV-1. Além disso, disfunção Erétil (DE) está amplamente relatada em portadores de HTLV-1, porém em mulheres infectadas pelo HTLV-1, não existem estudos sobre disfunção sexual (DS), ou a prevalência de vagina seca.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1) Determinar a associação entre infecção pelo HTLV-1 e disfunção sexual em mulheres.

Objetivo Secundário:

- 1) Determinar a prevalência e os tipos de disfunção sexual;
- 2) Determinar a carga proviral, citocinas pró-inflamatórias e microflora na secreção vaginal;
- 3) Estudar o perfil clínico e laboratorial na DS e o papel da infecção pelo HTLV nesse fenômeno.

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

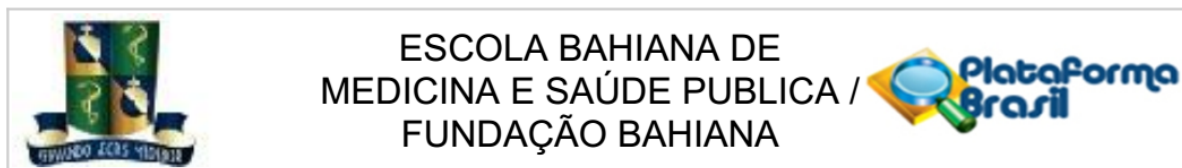
CEP: 40.050-420

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-2944

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 746.273

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo o Pesquisador Responsável não haverá riscos determinados pois as entrevistas e exames serão feitos por profissional médico com especialidade na área da pesquisa.

Benefícios:

Apontam os benefícios diretos relacionados ao diagnóstico e acompanhamento dos casos positivos e orientações à todas as participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será realizado estudo observacional - transversal descritivo e analítico, cuja variável desfecho é a Disfunção Sexual e a exposição ter ou não diagnóstico de HTLV-1.

Crítérios de inclusão:

Diagnóstico de HTLV-1, idade entre 20 e 50 anos; Vida sexual ativa nas últimas quatro semanas; Concordem em participar do estudo e assinem o TCLE.

Crítérios de Exclusão: Pacientes em uso de drogas que sabidamente causam DS; Pacientes submetidas a cirurgias mutiladoras em vagina e ovário; Pacientes submetidos à radiação para tratamento de câncer; Pacientes climatéricas.

Local do estudo e população: As pacientes serão atendidas no Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV (CHTLV) do Ambulatório Docente Assistencial (ADAB) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

O ambulatório possui uma equipe multidisciplinar formada por médicos, psicólogos, fisioterapeutas, urologistas, neurologistas, enfermeiros e técnicos, sob a coordenação do pesquisador Prof. Dr. Bernardo Galvão. As pacientes de controle serão atendidas no ambulatório de Ginecologia do ADAB, que atende aproximadamente 400 mulheres por mês distribuídas em 10 turnos por semana.

Neste caso o número de participantes estimado será de 103 mulheres com diagnóstico de HTLV-1, após correções. Serão selecionadas igualmente 103 mulheres não infectadas (controles) no ambulatório de Ginecologia do ADAB. Após convite para participar do estudo, as pacientes assinarão o

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Será aplicado um questionário para coleta de dados sócio demográficos. A disfunção sexual será avaliada mediante a aplicação, pela pesquisadora, do questionário Female Sexual

Function Index (FSFI), validado no Brasil. O FSFI contém 19 itens que avaliam 6 domínios: desejo

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

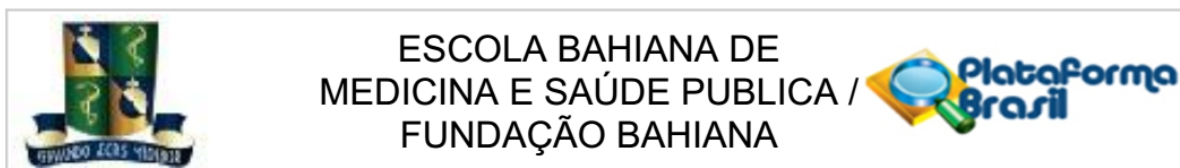
CEP: 40.050-420

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-2944

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 746.273

sexual, excitação sexual, lubrificação vaginal, orgasmo, satisfação sexual e dispareunia nas últimas quatro semanas. O padrão de resposta recebe pontuação de crescente de 0 a 5 (exceto nas questões sobre dor). O escore total é a soma de cada domínio multiplicado por um fator que homogeneiza a influência de cada um destes domínios. Valores 26 indicam disfunção sexual

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: parcialmente preenchida;

Cronograma: início previsto de coleta 01 de agosto;

Orçamento: adequado informando que a EBMSMP será a financiadora;

TCLE: inadequado;

Declaração de concordância da instituição: anexada.

Recomendações:

Indicar apenas o CEP como órgão de referencia em caso de denúncia dos participantes da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise dos aspectos bioéticos de acordo com a Resolução 466/12, o CEP -EBMSMP lista as seguintes pendências.

TCLE:

1. Atualizar o endereço do CEP;
2. Incluir o local para impressão datiloscópica;
3. Adequar a linguagem ao participante da pesquisa (EX: "a cor da pele autorreferida", "estudar as citocinas (secretados pelo sistema imunológico);
4. Apontar o teor das perguntas do questionário.

Folha de Rosto:

1. Datar e preencher os dados necessários.

Riscos:

1. Definir os riscos e como saná-los caso as perguntas do questionário mobilize os participantes da pesquisa.

Situação do Parecer:

Pendente

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

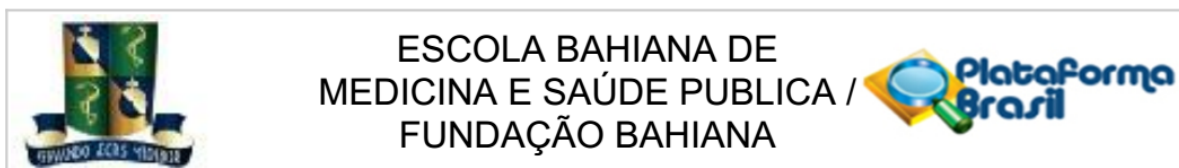
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-2944

CEP: 40.050-420

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 746.273

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO

De acordo com a orientação da CONEP não existe pendência de pendência, ou seja, nos casos em que as pendências não forem devidamente sanadas o protocolo será julgado NÃO APROVADO

SALVADOR, 11 de Agosto de 2014

Assinado por:
CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS
(Coordenador)

Endereço: RUA FREI HENRIQUE, Nº 08.

Bairro: NAZARÉ

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-2944

CEP: 40.050-420

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Anexo D - Formulário padrão de Colposcopia



Av. D. João VI, 275 - Brotas

LAUDO DO EXAME COLPOSCÓPICO

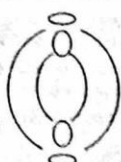
DADOS DA PACIENTE / EXAME

Nome _____
 Idade: _____ DUM: _____ AO: _____ Convênio: _____
 Fluxo: _____ Contraceção: _____
 Data do exame: ____/____/____ Registro: _____
 Médico solicitante: _____

LOCAL DA COLHEITA

 Colo Vagina Vulva

COLO



VULVA

1. TAMANHO

- Tam. normal
 Grande
 Pequeno
 Aplanado
 Amputado

2. MUCOSA

- Rosada
 Arroxeadas
 Pálida
 Edemacia

3. VASCULARIZAÇÃO

- Normal
 Aumentada
 Irregular
 Atípica
 Sufusões hemorrágicas

4. ORIFÍCIO

- Circular
 Em fenda
 Lacerado
 Punctiforme
 Anômalo

5. J.E.C.

- Se everte com espátulo aberto
 Visualizada
 Não visualizada
 LA _____ LP _____

6. ÚLTIMA GLÂNDULA LA _____ LP _____7. SCHILLER

- Pos. (Iodo negativo) em
 Neg. (Iodo positivo)
 Iodo claro em
 Irreg. corado
 Corado com pont. Iodo claro.

8. ECTOPIA

- Pequena
 Extensa
 Papilar
 Polipóide

9. ZONA DE TRANSFORMAÇÃO

- Pequena
 Extensa
 Espessa
 C/ ovos de nabo
 C/ ilhotas de ectopia
- TIPO 1
 TIPO 2
 TIPO 3
- C/ orifícios glandulares
 Bordas delgadas
 Bordas espessas

9. ACHADO COLPOSCÓPICO ANORMAL

- Epitélio aceto branco Plano Duro
 Pontilhado (base) Fino Grosseiro
 Mosaico Fino Grosseiro
 Vasculatização atípica
 Zona de Iodo negativo
 Zona de Iodo parcialmente positivo

10. MISCELÂNEA

- Inflamação / pontilhado / colpite
 Vermelho Em foco DISCRETO INTENSO
 Branco
 Difuso DISCRETO INTENSO
 Condiloma Atrofia
 Queratose Decidualização
 Erosão Pólipos endocervicais

11. DIU (Fios externos pelo OE)12. VULVA13. OUTROS14. IMAGEM COLPOSCÓPICA SUGESTIVA DE CA INVASAR15. ACHADOS COLPOSCÓPICA INSATISFATÓRIOS

- Colo não visualizado
 J e c. Não visualizada
 Atrofia intensa (impossibilitando o exame colposcópico)
 Inflamação intensa (impossibilitando o exame colposcópico)
 Trauma
 Sequela de irradiação

16. OBSERVAÇÕES

- Realizamos exérese de pólipos endocervicais
 Sugerimos biópsia de _____
 Realizamos biópsia de _____
 Sugerimos controle colposcópico após tratamento

CONCLUSÃO:

Data: ____/____/____

Assinatura / CREMEB: _____

Anexo E - Formulário padrão de Colpocitologia

RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
Tipo de Amostra: () Convencional () Em meio líquido	
AVALIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA Amostra rejeitada por: <input type="checkbox"/> Ausência ou erro na identificação da lâmina, frasco ou formulário <input type="checkbox"/> Lâmina danificada ou ausente <input type="checkbox"/> Causas alheias ao laboratório(especificar): _____ <input type="checkbox"/> Outras causas(especificar): _____ Epitélios representados na amostra: <input type="checkbox"/> Escamoso <input type="checkbox"/> Glandular <input type="checkbox"/> Metaplásico	ADEQUABILIDADE DO MATERIAL <input type="checkbox"/> Satisfatória Insatisfatória para avaliação oncológica devido a: <input type="checkbox"/> Material acelular ou hipocelular em menos de 10% do esfregaço <input type="checkbox"/> Sangue em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Piócitos em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Outros _____
DIAGNÓSTICO DESCRITIVO <input type="checkbox"/> DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE, NO MATERIAL EXAMINADO ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS <input type="checkbox"/> Inflamação <input type="checkbox"/> Metaplasia escamosa imatura <input type="checkbox"/> Reparação <input type="checkbox"/> Atrofia com inflamação <input type="checkbox"/> Radiação <input type="checkbox"/> Outros(especificar): _____ MICROBIOLOGIA <input type="checkbox"/> Lactobacillus sp <input type="checkbox"/> Cocos <input type="checkbox"/> Sugestivo de Chlamydia sp <input type="checkbox"/> Actinomyces sp <input type="checkbox"/> Candida sp <input type="checkbox"/> Trichomonas vaginalis <input type="checkbox"/> Efeito citopático compatível com vírus do grupo herpes <input type="checkbox"/> Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de Gardnerella/Mobiluncus) <input type="checkbox"/> Outros bacilos <input type="checkbox"/> Outros(especificar): _____ Obs: _____ _____ _____ _____ _____	CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO Escamosas: <input type="checkbox"/> Possivelmente não neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afastar lesão de alto grau Glandulares: <input type="checkbox"/> Possivelmente não neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afastar lesão de alto grau De Origem <input type="checkbox"/> Possivelmente não neoplásicas Indefinida: <input type="checkbox"/> Não se pode afastar lesão de alto grau ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS <input type="checkbox"/> Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial cervical grau I) <input type="checkbox"/> Lesão intraepitelial de grau alto (compreendendo neoplasia intra-epitelial cervical graus II e III) <input type="checkbox"/> Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir micro-invasão <input type="checkbox"/> Carcinoma epidermóide invasor ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma "in situ" Adenocarcinoma invasor: <input type="checkbox"/> Cervical <input type="checkbox"/> Endometrial <input type="checkbox"/> Sem outras especificações <input type="checkbox"/> Outras neoplasias malignas _____ <input type="checkbox"/> Presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora do período menstrual)
_____ Responsável pelo resultado	_____ Data