

Aspectos da saúde reprodutiva em homens com miopatia inflamatória idiopática. Um estudo multicêntrico

Clovis Artur Almeida da Silva¹, Ana Julia Pantoja Moraes², Marta Miranda Leal³, Adriana Maluf Elias Sallum⁴, Eloísa Bonfá⁵, Claudia Tereza Lobato Borges⁶, Maria Odete Esteves Hilário⁷, Maria Teresa Terreri⁸, Marcos Ronchezel⁹, Osmar Saito¹⁰, Jorge Hallak¹¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a saúde reprodutiva de homens com miopatia inflamatória idiopática (MII) e compará-la com controles saudáveis. **Métodos:** Vinte e cinco pacientes com MII (dermatomiosite ou polimiosite) foram avaliados com relação aos dados demográficos, exame urológico (incluindo parâmetros pubertários e função sexual/erétil), ultrassonografia testicular, perfil hormonal, análise seminal, características clínicas e tratamento. O grupo controle incluiu 25 homens saudáveis. **Resultados:** A mediana da idade atual foi similar nos pacientes com MII e controles (24 *versus* 27 anos, $P = 0,566$). As frequências de atividade sexual, número de parceiras com gestações espontâneas após início da doença e uso de preservativo masculino foram significativamente menores nos pacientes com MII *versus* controles (60% *versus* 96%, $P = 0,004$; 16% *versus* 60%, $P = 0,0031$; 40% *versus* 76%, $P = 0,021$; respectivamente). Além disso, as frequências de atrofia testicular (28% *versus* 4%, $P = 0,049$), níveis elevados de FSH e/ou LH (25% *versus* 0%, $P = 0,05$) e alterações dos espermatozoides (40% *versus* 0%, $P = 0,0006$) foram estatisticamente maiores nos pacientes com MII quando comparados aos controles. As medianas das idades de início da doença e atual foram estatisticamente maiores nos pacientes com MII que apresentaram disfunção sexual/erétil *versus* sem disfunção (41 *versus* 12,5 anos, $P = 0,014$; 46 *versus* 21 anos, $P = 0,027$; respectivamente). Entretanto, comparando-se, pacientes com disfunção sexual/erétil e sem disfunção, nenhuma diferença foi evidenciada em relação à idade da espermarca, parâmetros de função gonadal, atividade da doença, enzimas musculares e tratamento. **Conclusão:** Este foi o primeiro estudo que identificou alterações da saúde reprodutiva e disfunção gonadal em homens com MII. Reumatologistas devem discutir problemas sexuais e orientar contracepção aos seus pacientes.

Palavras-chave: saúde reprodutiva, função sexual, sêmen, hormônio, miopatia inflamatória idiopática, homem.

Recebido em 09/04/2009. Aprovado, após revisão, em 28/09/2009. Esse estudo teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Grant 05/56482-7 para CAAS), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ (Grants 300248/2008-3 para CAAS e 305468/2006-5 para Eloísa Bonfá) e da Federico Foundation (Grant para Eloísa Bonfá). Clovis Artur Almeida da Silva recebeu auxílio dos fundos remanescentes da SBR.

1. Professor Livre Docente do Departamento de Pediatria da FMUSP. Médico Responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
2. Doutor em Ciências pela FMUSP. Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Pará.
3. Mestre em Medicina pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Adolescentes do ICr-HC-FMUSP.
4. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.
5. Professora Titular da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.
6. Doutora em Medicina pela FMUSP. Médica Assistente da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.
7. Professora Livre Docente do Departamento de Pediatria da UNIFESP. Médica Responsável pelo Setor de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP.
8. Doutora em Medicina pela UNIFESP. Médica Assistente do Setor de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP.
9. Doutor em Medicina pela UNIFESP. Médico Assistente do Setor de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo.
10. Doutor em Radiologia pela FMUSP. Médico Responsável pelo Setor de Ultrassonografia de Pequenas Partes do Departamento de Radiologia do HC-FMUSP.
11. Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Assistente da Disciplina de Urologia do HC-FMUSP.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva. Rua Araiões, 152/81. Vila Madalena – São Paulo – SP. CEP: 05442-010. Fax: (11) 3069-8503. E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), entre elas dermatomiosite (DM), dermatomiosite juvenil (DMJ) e polimiosite (PM), são doenças autoimunes sistêmicas caracterizadas por inflamação muscular crônica e fraqueza muscular progressiva. As características clínicas e eletromiográficas são similares entre as doenças e a biópsia muscular é considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico diferencial.^{1,2} A incidência anual das MII é de aproximadamente 0,5 a 8,4 casos por milhão de habitantes, com maior frequência entre duas faixas etárias (10 e 15 anos, 45 e 64 anos) e raramente evidenciadas no sexo masculino.^{1,2}

Desde 1960, a sobrevida e o prognóstico dos pacientes com MII têm melhorado significativamente com a introdução dos corticosteroides e posteriormente dos imunossuppressores.² Estes aspectos reforçam a importância de estudos sobre a qualidade de vida relacionada à saúde, incluindo avaliação da função testicular e da saúde reprodutiva,³⁻⁶ como marcos pubertários, função sexual e potencial de fertilidade.³

Recentemente, estudando parâmetros da função gonadal exclusivamente em 10 homens adultos com DM e 10 controles pareados, sem avaliação da função sexual, identificamos nesses pacientes disfunção gonadal em frequência superior a dos seus controles saudáveis associada à atividade de doença.⁶ No lúpus eritematoso sistêmico (LES), essa alteração esteve associada com o uso de ciclofosfamida endovenosa.⁷⁻¹⁰

Há também um relato na literatura médica de alteração da saúde reprodutiva em adolescentes do sexo masculino com DMJ.⁴ Entretanto, nenhuma pesquisa avaliou a função sexual e/ou erétil em pacientes com MII e utilizou adequadamente o termo infertilidade, como preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A OMS reforça a necessidade da avaliação do casal e a infertilidade é definida como ausência de concepção após um período consecutivo de 12 meses de atividade sexual, sem a utilização de métodos contraceptivos.¹¹

Assim sendo, o objetivo do presente estudo foi avaliar a função gonadal e a saúde reprodutiva de homens com MII, comparando-os a controles saudáveis. Além de estabelecer possíveis associações entre dados demográficos, parâmetros da função gonadal e da saúde reprodutiva, atividade da doença, enzimas musculares e tratamento dos pacientes que apresentam disfunção sexual e/ou erétil *versus* os pacientes que têm função normal.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes com MII e controles

Quarenta pacientes do sexo masculino com idades entre 15 e 54 anos foram selecionados consecutivamente para este estudo entre janeiro de 2006 e janeiro de 2008. Esta população representa

a totalidade dos pacientes que estavam em acompanhamento regular em quatro Serviços de Reumatologia da cidade de São Paulo: Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Ambulatório de Miopatias da Divisão de Reumatologia do HC da FMUSP, Serviço de Reumatologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo e Serviço de Reumatologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo. Todos os pacientes preenchem os critérios de Bohan e Peter para o diagnóstico de MII.¹² Nenhum deles apresentava câncer associado a MII.

Os critérios de exclusão foram hidrocele, hipospádia, criptorquidia, infecção testicular por caxumba, câncer testicular, orquite, vasculite testicular, disfunção ureteral, história de cirurgia escrotal ou inguinal, diabetes mellitus, história atual de uso de álcool ou tabagismo, e recusa a coletar amostra de sêmen ou avaliação incompleta. Quinze pacientes foram excluídos: oito por recusarem, cinco por avaliação incompleta dos exames, um por apresentar orquidopexia por criptorquidia e outro por ectopia testicular à esquerda. Os 25 pacientes restantes foram avaliados (13 DMJ, 10 DM e dois PM) e comparados com o grupo controle que consistia de 25 homens saudáveis: 10 adolescentes acompanhados na Unidade de Adolescência do ICr-FMUSP e 15 adultos da Divisão de Urologia do Ambulatório de Vasectomia da FMUSP. As classes socioeconômicas foram avaliadas de acordo a classificação da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercados.¹³ O Comitê de Pesquisa e Ética do HC-FMUSP aprovou o estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes e, quando necessário, de seus responsáveis.

Avaliação da saúde reprodutiva

História clínica e exame urológico

Estas avaliações incluíram: dados demográficos (idade de início da doença, tempo de duração da MII e idade atual), índice de massa corpórea (IMC que corresponde ao peso corpóreo em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados), idade da primeira ejaculação percebida (espermarca por masturbação, poluição noturna ou atividade sexual), idade de início da atividade sexual, realização e número de atividade sexual no último mês, parceiras com gestações, presença de disfunção sexual ou ejaculatória pela história clínica [libido reduzida, disfunção erétil, ejaculação precoce, ausência de orgasmo (anorgasmia) e/ou insatisfação da vida sexual].^{11,14} Infertilidade foi definida como ausência de concepção após um período consecutivo de um ano de atividade sexual, sem a utilização de métodos contraceptivos.

Um exame clínico sistemático da genitália foi realizado nos pacientes e controles pelo mesmo urologista do Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP e incluiu avaliação dos testículos, epidídimos, vasos deferentes, escroto e pênis.¹¹ As características sexuais foram avaliadas de acordo com os critérios pubertários propostos por Tanner, através da distribuição dos pelos pubianos e características da genitália.¹⁵ Os volumes testiculares foram medidos usando o orquidômetro de Prader, que consiste de 12 modelos elipsóides graduados de 1 a 25 mL (1 a 6, 8, 10, 12, 15, 20 e 25 mL).¹⁶ Em adolescentes pós-púberes e homens adultos, atrofia testicular foi definida quando volume testicular era < 12 mL.¹⁷

Avaliação da função gonadal

Ultrassonografia testicular com Doppler

Ultrassonografia testicular foi realizada em todos os pacientes e controles pelo mesmo ultrassonografista do Departamento de Radiologia do HC-FMUSP, especialista em exame testicular, usando um *scanner* de 14-MHz (Logic 9-GE- Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos da América), de maneira cega, à análise da saúde reprodutiva e dos outros parâmetros da função gonadal. A ultrassonografia testicular tem maior acurácia e precisão para mensurar o tamanho dos testículos em relação a orquidometria de Prader.³ Os testículos foram mensurados nos planos axial e longitudinal e foram obtidas pelo menos duas medidas de largura, comprimento e espessura. A maior medida em cada dimensão foi gravada e usada para calcular o volume testicular de acordo com a forma para uma elipsoide (largura X comprimento X espessura X 0,52). Em adolescentes pós-púberes e homens adultos, atrofia testicular pela ultrassonografia testicular foi definida quando volume testicular era < 7 mL.¹⁸

Perfil hormonal e hipogonadismo primário

As determinações hormonais foram realizadas no início do estudo no Laboratório de Investigação Médica (LIM 36) do Departamento de Pediatria da FMUSP. Resultados anormais foram repetidos para confirmação. O hormônio folículo estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH) e a testosterona total foram dosados através de imunofluorescência usando *kits DELPHIA^R time-resolved fluoroimmunoassay* (WALLAC Ou, Turku, Finlândia). Os coeficientes de variação intra e inter-análise foram 3,5% e 2,1%, respectivamente. Os valores normais foram: FSH (1 – 10,5 UI/L), LH (1 – 8,4 UI/L) e testosterona total (271 – 965 ng/dL). Hipogonadismo primário foi definido como níveis séricos elevados de gonadotrofinas hipofisárias (FSH e/ou LH) e reduzidos de testosterona total.¹⁹

Alterações dos espermatozoides

A análise dos espermatozoides foi realizada de acordo com as diretrizes da OMS^{11,20} por dois biomédicos experientes do Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP, de maneira cega aos outros parâmetros da saúde reprodutiva e função gonadal. Todos os pacientes e controles coletaram duas amostras de sêmen por masturbação numa sala de coleta, após 48 a 72 horas de abstinência sexual, no período de até um mês após a admissão ao estudo. Após a coleta, as amostras foram processadas dentro de uma hora de liquefação e analisadas pela contagem manual, assim como pelo sistema de análise dos espermatozoides assistida por computador sob uma ampliação de 400X, usando um HTM-2030 (Hamilton Thorne Research, Beverly, Massachusetts, Estados Unidos). Cada diapositivo foi escaneado para estimar o número de espermatozoides por campo equivalente a 1 mL, para obter uma concentração de espermatozoide aproximada em milhões de espermatozoides por mililitro de sêmen. A motilidade dos espermatozoides foi determinada através da análise de pelo menos cinco campos microscópicos de maneira sistemática para classificar 200 espermatozoides. A morfologia dos espermatozoides incluiu a avaliação da cabeça do espermatozoide, pescoço, peça intermediária e cauda.¹¹ Oligozoospermia foi definida quando a concentração espermática foi < 20 milhões/mL, astenozoospermia quando a motilidade dos espermatozoides < 50%, teratozoospermia quando a morfologia normal dos espermatozoides foi < 15% segundo a OMS e oligoastenoteratozoospermia foi definida por alterações das três variáveis.¹¹ A morfologia dos espermatozoides foi também avaliada de acordo com o critério estrito de Kruger, no qual morfologia normal < 14% está associada a subfertilidade.²¹

Anticorpos antiespermatozoides

A pesquisa de anticorpos antiespermatozoides foi realizada na primeira amostra de sêmen no Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP. Estes foram determinados pelo teste direto de *Immunobead* que utiliza reagentes contendo imunoglobulinas de coelho dirigidas contra anticorpos anti-espermatozoides humanos (IgA, IgG e IgM) (Irvine Scientific, Santa Ana, Califórnia, Estados Unidos da América). Os testes diretos com anticorpos marcados detectam anticorpos que se ligam à superfície celular do espermatozoide (cabeça do espermatozoide, parte intermediária e/ou cauda). Pelo menos 50% dos espermatozoides móveis devem estar revestidos com anticorpos marcados antes do teste ser considerado clinicamente significativo.²⁰ O controle de qualidade foi definido conforme recomendado pelo fabricante (Irvine Scientific, Santa Ana, Califórnia, Estados Unidos).

Avaliações dos escores da MII, enzimas musculares e tratamento

No momento da realização de todos os parâmetros da saúde reprodutiva e função gonadal, as avaliações de atividade global da doença pelo médico e pelo paciente foram realizadas através da escala visual analógica (EVA)²² de zero cm (doença inativa) a 10 cm (atividade máxima)]. Além disso, as seguintes enzimas musculares foram aferidas: creatinoquinase (CK), desidrogenase lática (DHL), aldolase, aminotransferase alanina (ALT) e aminotransferase aspartato (AST). O tratamento foi também avaliado com a utilização de prednisona, ciclofosfamida, azatioprina e metotrexato.

Análise estatística

Resultados foram apresentados em mediana (variação) para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Os resultados foram comparados pelos testes *t* ou Mann-Whitney para variáveis contínuas para determinar diferenças entre pacientes com MII *versus* controles e entre pacientes com MII de acordo com dois grupos: com e sem disfunção sexual e/ou erétil. Para as variáveis categóricas, as diferenças foram calculadas pelo teste exato de Fisher. Valores de *P* \leq 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Dados demográficos, índice de massa corpórea, aspectos da saúde reprodutiva e função gonadal em homens com MII e controles saudáveis

A idade atual e o IMC foram similares entre pacientes com MII e grupo controle (24 *versus* 27 anos, *P* = 0,566; 23 *versus* 21 kg/m², *P* = 0,149; respectivamente). Todos os pacientes e controles apresentavam maturação sexual completa segundo os critérios de Tanner, com pelos pubianos adultos atingindo superfície interna das coxas (P5) e genitais adultos em tamanho e forma (G5).¹⁵ Não houve diferença estatística em relação a idade da espermarca nos dois grupos estudados (13 *versus* 12 anos, *P* = 0,093). Houve um predomínio da raça parda em 100% dos pacientes com MII e 96% nos controles (*P* = 1,0). As frequências de classes socioeconômicas B e C foram similares em pacientes com MII e controles (80% *versus* 80%, *P* = 1,0). A primeira ejaculação percebida por masturbação foi similar em ambos os grupos (72% *versus* 60%, *P* = 0,551). Houve uma diferença estatística entre uma menor frequência da utilização de preservativo masculino entre MII e controles (40% *versus* 76%, *P* = 0,021).

Com relação aos aspectos da saúde reprodutiva, atividade sexual no último mês foi relatada por 60% dos pacientes com MII e por 96% dos controles saudáveis, com diferença estatisticamente significativa (*P* = 0,004). Além disso, o percentual de parceiras com gestações espontâneas após o início da doença foi estatisticamente menor nos pacientes com MII *versus* controles (16% *versus* 60%, *P* = 0,0031). A mediana do tempo de doença dos quatro pacientes com MII cujas parceiras tiveram gestação espontânea foi de sete anos (1-10).

Por sua vez, não houve diferença estatística entre idade da primeira atividade sexual, número de atividade sexual no último mês, presença de disfunção sexual/erétil (libido reduzido, disfunção erétil, ejaculação precoce e/ou anorgasmia) e insatisfação da vida sexual nos pacientes com MII *versus* controles saudáveis (*P* > 0,05, Tabela 1).

Um aspecto relevante do presente estudo foi que infertilidade foi diagnosticada em apenas um homem com MII aos 38 anos de idade e nenhum controle saudável (*P* = 1,0). A esposa deste paciente com MII foi avaliada no Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP, tinha ciclos menstruais ovulatórios, sem história prévia de abortamento e todos os exames complementares preconizados para avaliação da mulher do casal infértil foram normais: ultrassonografia pélvica e hormônios (tireoidianos, FSH, LH, estradiol e prolactina). O paciente em questão tinha uma doença ativa (EVA do médico foi de três e EVA do paciente foi de quatro), não utilizou ciclofosfamida previamente e apresentava teratozoospermia. Apresentava disfunção erétil e foi orientado a utilizar citrato de sildenafil 25 mg, 30 minutos antes da atividade sexual, com posterior normalização da ereção. Está em acompanhamento no Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP e ainda sem procriar.

Com relação à função gonadal, 40% dos pacientes com MII *versus* nenhum controle apresentaram alterações dos espermatozoides [azoospermia (ausência de espermatozoides) ou teratozoospermia (morfologia anormal de espermatozoides) associada com oligozoospermia (baixa concentração de espermatozoides) e/ou astenozoospermia (baixa motilidade de espermatozoides)] (*P* = 0,0006). Atrofia testicular avaliada pela orquidometria de Prader e elevações das gonadotrofinas hipofisárias (FSH e/ou LH) foram mais evidenciadas nos pacientes com MII do que nos controles (28% *versus* 4%, *P* = 0,049 e 25% *versus* 0%, *P* = 0,05; respectivamente). Entretanto, nos dois grupos estudados não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências dos outros parâmetros da função gonadal: atrofia testicular por ultrassonografia, hipogonadismo primário, redução da testosterona total e presença de anticorpos antiespermatozoides (*P* > 0,05, Tabela 1).

Tabela 1. Dado demográfico, índice de massa corpórea, aspectos da saúde reprodutiva e função gonadal em homens com miopatia inflamatória idiopática (MII) versus controles saudáveis.

Variáveis	MII (n = 25)	Controles (n = 25)	P
Dado demográfico e IMC			
Idade atual, anos	24 (15-54)	27 (15-55)	0,566
IMC, Kg/m ²	23 (15-38)	21 (18-27)	0,149
Aspectos da saúde reprodutiva			
Idade da espermarca, anos	13 (11-18)	12 (11-15)	0,093
Espermamarca por masturbação	18 (72)	15 (60)	0,551
Estágio pubertário de Tanner P5G5	25 (100)	25 (100)	1,0
Idade de início da atividade sexual, anos	15,7 (13-21)	16 (12-24)	0,944
Atividade sexual no último mês	15 (60)	24 (96)	0,004
Número de atividades sexuais no último mês	4 (0-28)	8 (0-16)	0,139
Parceiras com gestações espontâneas após início da MII	4 (16)	15 (60)	0,0031
Disfunção sexual e/ou erétil	3 (12)	0 (0)	0,235
Libido reduzido	1 (4)	0 (0)	1,0
Disfunção erétil	1 (4)	0 (0)	1,0
Ejaculação precoce	2 (8)	0 (0)	0,49
Anorgasmia	2 (8)	0 (0)	0,49
Insatisfação com vida sexual	3 (12)	0 (0)	0,235
Uso de preservativo masculino	10 (40)	19 (76)	0,021
Infertilidade	1 (4)	0 (0)	1,0
Função gonadal			
Atrofia testicular por Prader (D e/ou E)	7 (28)	1 (4)	0,049
Atrofia testicular por US (D e/ou E)	4 (16)	2 (8)	0,667
Hipogonadismo primário	2 (8)	0 (0)	0,49
Testosterona total < 271 ng/dl	5 (25)	1 (4)	0,189
FSH >10,5 UI/L e/ou LH > 8,4 UI/L	5 (25)	0 (0)	0,05
Alterações dos espermatozoides*	10 (40)	0 (0)	0,0006
Anticorpos antiespermatozoides > 50%	0 (0)	0 (0)	1,0

Valores são expressos em n (%) ou mediana (variação); P = pelos pubianos; G = genitália; D = direito; E = esquerdo; US = ultrassonografia testicular; FSH = hormônio foliculo estimulante; LH = hormônio luteinizante; *pacientes com azoospermia (ausência de espermatozoides) ou teratozoospermia (morfologia anormal de espermatozoides) associada com oligozoospermia (baixa concentração de espermatozoides) e/ou astenozoospermia (baixa motilidade de espermatozoides).

Aspectos da saúde reprodutora e da função gonadal em pacientes com MII com e sem disfunção sexual e/ou erétil

Três pacientes (12%) com MII apresentaram disfunção sexual/erétil e 22 pacientes (88%) tiveram função normal. Um dos pacientes com MII que apresentava disfunção erétil e infertilidade foi previamente descrito e os outros dois pacientes com disfunção sexual são também descritos.

Paciente 1 – 46 anos, apresentava três anos de diagnóstico de DM (critérios de Bohan & Peter).¹² Sua primeira ejaculação percebida foi aos 12 anos e aos 17 anos iniciou atividade sexual, sem relações sexuais no último mês. Relatava ejaculação precoce, sem alterações da libido, ereção e orgasmo. Não faz uso de preservativo masculino e no momento está insatisfeito sexualmente. Com 41 anos de idade sua parceira engravidou espontaneamente. Apresentava atrofia testicular esquerda [orquidometria de Prader e ultrassonografia testicular (10 mL e 3,4 mL, respectivamente)]. Os níveis séricos hormonais evidenciaram: FSH 22,7 UI/L (1-10,5), LH 7,7 UI/L (1-8,4) e testosterona total 296 ng/dL (271 – 965). As duas amostras de sêmen apresentaram teratooligozoospermia e a pesquisa de anticorpo antiespermatozoide foi negativa. Este paciente apresentava doença ativa com EVA do médico de cinco e EVA do paciente de quatro. As seguintes enzimas musculares foram aferidas: CK 420 UI/L (39-308), ALT 28 UI/L (24-49), AST 14 UI/L (10-36), DHL 485 UI/L (240-480), aldolase 5 UI/L (< 7,6). A terapêutica usada para controle da doença foi prednisona (dose atual de 15 mg/dia e dose cumulativa de 5 gramas) e azatioprina (dose atual de 150 mg/dia e dose cumulativa de 17 grama).

Paciente 2 – 38 anos, apresentava há um ano diagnóstico de DM (critérios de Bohan & Peter).¹² A primeira ejaculação percebida ocorreu aos 16 anos e sua primeira atividade sexual foi aos 17 anos, sem relações sexuais no último mês. No interrogatório da função sexual referia redução da libido e anorgasmia, sem dificuldade na ereção e na ejaculação. Não faz uso de preservativo masculino e no momento está insatisfeito sexualmente. Não reporta gravidez. Os volumes testiculares direito e esquerdo foram normais [orquidometria de Prader (25/25 mL) e ultrassonografia (13/15,7 mL)]. Os valores dos hormônios foram: FSH 3,9 UI/L, LH 1,2 UI/L e testosterona total 231 ng/dL. As duas análises do sêmen demonstraram teratozoospermia e a pesquisa de anticorpo antiespermatozoides foi negativa. No momento da avaliação da saúde reprodutiva apresentava atividade cutânea da doença (EVA do médico de quatro e EVA do paciente de três). As enzimas musculares foram normais CK 68 UI/L, ALT 24 UI/L, AST 19 UI/L, DHL 454 UI/L, aldolase 4 UI/L. A terapêutica

usada para controle da doença foi prednisona (dose atual de 15 mg/dia com dose cumulativa de 4,5 gramas) e azatioprina (dose cumulativa de 15 gramas).

DISCUSSÃO

O presente estudo multicêntrico inédito avaliou simultaneamente aspectos da saúde reprodutiva e da função testicular em pacientes com miopatias inflamatórias e demonstrou uma redução da atividade sexual, assim como uma maior frequência de disfunção gonadal em homens com MII *versus* controles.

A função sexual refere-se à capacidade de finalizar o ciclo sexual que inclui interesse, desejo ou vontade sexual (libido), ereção, ejaculação, orgasmo e satisfação.²³ Neste estudo, todas estas características da função sexual foram avaliadas por dados da história clínica, como sugerido pela OMS para avaliação da infertilidade masculina,¹¹ não sendo aplicado um instrumento genérico ou específico de função sexual e/ou depressão. Disfunção e redução da atividade sexual, conforme evidenciadas em homens com MII neste estudo, têm sido descritas em populações masculinas com doenças reumáticas crônicas, principalmente: artrite reumatoide,²⁴ espondilite anquilosante²⁵ e LES.^{26,27} Por sua vez, pesquisas avaliando a função sexual em pacientes com MII são escassas, com apenas relatos de casos de gravidez em populações de mulheres com estas doenças.²⁸⁻³⁰ No presente estudo, 12% da população com miopatia apresentou disfunção sexual, com predomínio em homens de meia idade e que iniciaram tardiamente a sua doença. De fato, disfunção sexual global ou específica (como disfunção erétil, ejaculação precoce, anosgamia e insatisfação sexual) ocorre progressivamente com o aumento da idade.³¹ A disfunção sexual poderia também ocorrer pela atividade da doença, por mialgia, fraqueza ou contratura muscular dificultando o ciclo sexual, o que não foi observado nos nossos pacientes.

Além disto, o preservativo masculino nas relações sexuais rotineiras foi utilizado em apenas 40% dos homens com MII deste estudo. A orientação contraceptiva envolve o conceito de dupla proteção, ou seja, proteção contra gravidez e doenças sexualmente transmissíveis (incluindo síndrome da imunodeficiência adquirida e papiloma vírus humano). Dessa forma, deve ser enfatizado o uso de preservativo masculino em todas as relações sexuais, na orientação contraceptiva dos pacientes com MII.^{13,29} Com relação ao sexo feminino, a prática da atividade sexual desprotegida tem aumentado as gestações nestas pacientes, conforme evidenciado em nossas pacientes com DMJ²⁹ e em recente estudo multicêntrico brasileiro com LES juvenil, envolvendo 12 Serviços de Reumatologia Pediátrica distribuídos em quatro estados.³²

Um aspecto interessante é que tanto os pacientes com MII como os controles iniciaram sua atividade sexual precocemente (mediana de 15,7 *versus* 16 anos). Este dado foi similar em dois de nossos outros estudos em mulheres com doenças crônicas, cujo início da vida sexual em adolescentes com LES foi similar ao grupo controle (média de 15,3 anos),³³ o mesmo observado em adolescentes com epilepsia *versus* controles pareados (mediana de 15 anos).³⁴

A espermarca representa um marco pubertário importante da capacidade reprodutora nos homens, assim como é a menarca no sexo feminino.⁸ A idade da primeira ejaculação percebida não foi atrasada nos pacientes com miopatias inflamatórias quando comparada aos controles. Este achado foi distinto em pacientes do sexo feminino com LES, cuja menarca ocorreu aproximadamente um ano após, quando comparadas com adolescentes saudáveis brasileiras.^{33,35}

Na avaliação da função gonadal do homem, as reduções dos volumes testiculares avaliadas pela orquidometria de Prader e alterações dos espermatozoides sugerem uma agressão grave aos túbulos seminíferos nos pacientes com MII. Além disto, os níveis de gonadotrofinas hipofisárias foram maiores nestes pacientes. De fato, FSH é um marcador de função do epitélio seminífero⁹⁻¹¹ e níveis elevados sugerem lesão testicular, conforme evidenciado por nosso grupo previamente em homens com LES, e reforça a necessidade de criopreservação do sêmen, mesmo sem uso prévio de imunossupressores, como a ciclofosfamida.^{9,10} Outro aspecto relevante é que apesar da disfunção testicular observada no nosso estudo, a maioria dos pacientes tem ainda uma função sexual satisfatória, apesar de uma reduzida frequência de parceiras com gestações após o início da doença. Outra pesquisa sobre avaliação da função gonadal baseada na disfunção das células de Sertoli será realizada. Esta disfunção será avaliada através do hormônio inibina B, produzido exclusivamente pelo testículo.

Em conclusão, saúde reprodutiva e função gonadal estão comprometidas nos homens com MII. O atendimento ao paciente deve incluir discussão dos aspectos da sexualidade e contracepção, prevenção das doenças sexualmente transmissíveis, teratogenicidade de algumas drogas utilizadas para tratamento, assim como conscientização dos riscos da doença e dos medicamentos sobre a sua fertilidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Profa. Thelma Suely Okay, pela realização dos hormônios, e ao Dr. Ulysses Dória-Filho, pelo auxílio à análise estatística.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Sallum AM, Marie SK, Wakamatsu A *et al.* Difference in adhesion molecule expression (ICAM-1 and VCAM-1) in juvenile and adult dermatomyositis, polymyositis and inclusion body myositis. *Autoimmun Rev* 2006; 5:93-100.
2. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371:2201-12.
3. Silva CA, Moraes AJ. Avaliação da função gonadal em adolescentes e jovens com doenças reumáticas. *Rev Paulista Reumatol* 2008; 7:6-9.
4. Moraes AJ, Pereira RM, Cocuzza M, Casemiro R, Saito O, Silva CA. Minor sperm abnormalities in young male post-pubertal patients with juvenile dermatomyositis. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41:1054-8.
5. Sallum AM, Garcia AJ, Saito OC, Silva CA. Scrotum and testicular calcinosis in juvenile dermatomyositis (JDM). Report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2009 (in press).
6. Moraes AJ, Bonfá E, Borges CT, Sato O, Silva CA. Global gonad evaluation in male idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2009 (submitted).
7. Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF *et al.* Gonadal function in adolescents and young men with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:2000-5.
8. Silva CA, Brunner HI. Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:593-9.
9. Soares PM, Borba EF, Bonfá E *et al.* Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2352-61.
10. Suehiro RM, Borba EF, Bonfá E *et al.* Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1692-7.
11. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. World Health Organization (WHO) for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile men. 1 ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2000, pp. 1-86.

12. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344-7.
13. Almeida PM, Wickerhauser H. Critério de classe econômica da Associação Brasileira de Anunciantes (ABA) e Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME), 1991, pp. 1-29.
14. Silva CA, Leal MM, Leone C *et al.* Aspectos da sexualidade e gravidez de adolescentes e adultos jovens com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol* 2001; 41:213-9.
15. Tanner JM. Growth at adolescence. 2 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.
16. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle* 1966; 7:240-3.
17. Colli AS, Berquió ES, Marques RM. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. Volume testicular. In: Colli AS, Berquió ES, Marques RM. São Paulo: Brasileira de Ciências, 1984, pp. 1-34.
18. Atkinson GO, Patrick LE, Ball TI. The normal and abnormal scrotum in children: evaluation with color Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1992; 158:613-7.
19. Turner HE, Wass JA. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1997; 47:379-403.
20. World Health Organization (WHO). Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4 ed. New York: Cambridge University Press, 1999, pp. 1-128.
21. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, *et al.* Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49:112-7.
22. Isenberg DA, Allen E, Farewell V *et al.* International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:49-54.
23. Quaresma MR, Goldsmith CH, Lamont J, Ferraz MB. Assessment of sexual function in patients with rheumatic disorders: a critical appraisal. *J Rheumatol* 1997; 24:1673-6.
24. Helland Y, Dagfinrud H, Kvien TK. Perceived influence of health status on sexual activity in RA patients: associations with demographic and disease-related variables. *Scand J Rheumatol* 2008; 37:194-9.
25. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Assessment of sexual dysfunction in male patients with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Int* 2007; 27:561-6.
26. Stein H, Walters K, Dillon A, Schulzer M. Systemic lupus erythematosus – a medical and social profile. *J Rheumatol* 1986; 13:570-5.
27. Folomeev M, Alekberova Z. Impotence in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17:117-9.
28. Pinheiro GR, Goldenberg J, Atra E, Pereira RB, Camano L, Schmidt B. Juvenile dermatomyositis and pregnancy: report and literature review. *J Rheumatol* 1992; 19:1798-801.
29. Silva CA, Leal MM, Febrônio MV *et al.* Gravidez em adolescentes com dermatomiosite juvenil (DMJ). *Rev Bras Reumatol* 2005; 45:180-4.
30. Váncsa A, Ponyi A, Constantin T, Zeher M, Dankó K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int* 2007; 27:435-9.
31. Mulligan T, Reddy S, Gulur PV, Godschalk M. Disorders of male sexual function. *Clin Geriatr Med* 2003; 19:473-81.
32. Silva CA, Hilario MO, Febrônio MV *et al.* Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol* 2008; 35:1414-8.
33. Febrônio MV, Pereira RM, Bonfa E, Takiuti AD, Pereyra EA, Silva CA. Inflammatory cervicovaginal cytology is associated with disease activity in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:430-5.
34. de Vincentiis S, Febrônio MV, da Silva CA, Saito MI, Takiuti AD, Valente KD. Sexuality in teenagers with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13:703-6.
35. Silva CA, Leal MM, Leone C *et al.* Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11: 419-25.