

# Saúde reprodutiva em homens com lúpus eritematoso sistêmico

Clovis Artur Almeida da Silva<sup>1</sup>, Eloísa Bonfá<sup>2</sup>, Eduardo Ferreira Borba<sup>3</sup>, Aline Presto Braga<sup>4</sup>, Pollyana Maria Ferreira Soares<sup>5</sup>, Ana Julia Pantoja de Moraes<sup>6</sup>, Osmar Saito<sup>7</sup>, Marcello Cocuzza<sup>8</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a saúde reprodutiva em homens com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e compará-la com controles saudáveis. **Métodos:** Vinte e cinco pacientes com LES do sexo masculino foram avaliados com dados demográficos, exame urológico (incluindo parâmetros pubertários e função sexual/erétil), ultrassonografia testicular com Doppler, 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 LES comparada aos controles (26 *versus* 27 anos,  $P = 0,756$ ). As frequências de disfunções sexual/erétil foram significativamente maiores nos pacientes com LES em relação aos controles (20% *versus* 0%,  $P = 0,0001$ ) e o número de gestações espontâneas foi menor (20% *versus* 60%,  $P = 0,0086$ ). Uma tendência de uso infrequente de contraceptivos foi observada em pacientes com LES comparada aos controles (48% *versus* 76%,  $P = 0,079$ ). Além disso, as frequências de parâmetros de disfunção gonadal: atrofia testicular avaliada pela ultrassonografia (36% *versus* 8%,  $P = 0,037$ ), níveis elevados de FSH e/ou LH (36% *versus* 0%,  $P = 0,002$ ) e alterações dos espermatozoides (48% *versus* 0%,  $P = 0,0001$ ) foram estatisticamente maiores nos pacientes com LES *versus* controles. Os pacientes com LES e disfunção sexual/erétil não realizaram atividade sexual no último mês *versus* 95% dos pacientes sem disfunção ( $P = 0,0001$ ). Entretanto, nenhuma diferença foi evidenciada nos pacientes com LES com e sem disfunção sexual/erétil em relação a dados demográficos, atividade da doença, dano cumulativo e tratamento. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo que identificou disfunção sexual/erétil e gonadal em homens lúpicos. Uma abordagem multidisciplinar é essencial para oferecer medidas preventivas para esses pacientes.

**Palavras-chave:** saúde reprodutiva, função sexual, sêmen, hormônio, lúpus eritematoso sistêmico, homem.

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica que apresenta menor prevalência no sexo masculino, habitualmente acometido durante o período reprodutivo.<sup>1</sup> Novas opções terapêuticas têm também melhorado a sobrevivência dos homens com LES e reforçam a importância da qualidade de vida, incluindo aspectos relacionados à avaliação da fun-

ção testicular e da saúde reprodutiva, como marcos puberais, função sexual e infertilidade.<sup>2-5</sup>

Recentemente, nosso grupo avaliou vários parâmetros de função gonadal em 35 homens com LES e identificou alterações seminais (reduções das medianas da concentração, motilidade e formas normais dos espermatozoides), atrofia testicular e elevações do hormônio foliculo estimulante (FSH) associadas

Recebido em 03/11/2008. Aprovado, após revisão, em 18/02/2009. CA Almeida recebeu auxílio dos fundos remanescentes da SBR. Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, Disciplinas de Reumatologia e Urologia e Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

1. Professor Livre-Docente do Departamento de Pediatria da FMUSP. 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. Professora Titular da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP

3. Professor Livre-Docente e Médico Assistente da Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP

4. Biomédica do Setor de Andrologia do Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP

5. Doutor em Ciências pela FMUSP

6. Mestre em Ciências pela FMUSP. Professora do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Pará

7. Doutor em Radiologia pela FMUSP. Médico Responsável pelo Setor de Ultrassonografia de Pequenas Partes do Departamento de Radiologia do HC-FMUSP

8. Médico Assistente da Disciplina de Urologia do HC-FMUSP. Responsável pelo Setor de Andrologia do Centro de Reprodução Humana 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: 55 (11) 3069-8503. E-mail: clovis.silva@icr.usp.br

à terapia com ciclofosfamida endovenosa.<sup>6</sup> Posteriormente, estudamos a função das células testiculares de Sertoli através da determinação dos níveis séricos de inibina B em 34 pacientes com LES e evidenciamos menores níveis deste hormônio em pacientes tratados com ciclofosfamida endovenosa quando comparados aos níveis daqueles que não utilizaram a droga.<sup>7</sup> Entretanto, uma avaliação global de todos os parâmetros da saúde reprodutiva e sua comparação com o grupo-controle de homens saudáveis ainda não foi realizada.

Por outro lado, existem raros relatos na literatura médica de alteração da saúde reprodutiva em adolescentes, jovens e adultos do sexo masculino com LES, que incluem a descrição de atraso dos marcos puberais e da espermarca,<sup>2,3</sup> bem como de disfunção sexual e/ou erétil.<sup>2,8-10</sup> Porém, nas suas avaliações nenhum destes estudos utilizou adequadamente o termo infertilidade, como é preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Na verdade, a OMS reforça a necessidade da avaliação do casal, sendo que infertilidade é definida como ausência de concepção após um período consecutivo de 12 meses de atividade sexual frequente sem a utilização de métodos contraceptivos.<sup>11</sup>

Assim sendo, o objetivo do presente estudo foi avaliar a possível associação entre parâmetros da saúde reprodutiva (incluindo avaliação da função gonadal) em homens com LES e comparar com os homens saudáveis do grupo-controle. Além disso, procurou-se estabelecer nos pacientes que apresentam disfunção sexual e/ou erétil possíveis associações entre dados demográficos, parâmetros da saúde reprodutiva, da atividade de doença, dano cumulativo e tratamento utilizado.

## PACIENTES E MÉTODOS

### 1. Pacientes com LES e controles saudáveis

Setenta e cinco pacientes do sexo masculino com idades entre 15 e 45 anos, acompanhados na Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) e no Ambulatório de Lúpus da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), foram selecionados para este estudo entre janeiro de 2003 e janeiro de 2006. Todos os pacientes preencheram os critérios de classificação para o diagnóstico de LES propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia.<sup>12</sup> Os critérios de exclusão foram hidrocele, hipospádia, criptorquidia, infecção testicular por caxumba, câncer testicular, orquite, vasculite testicular, disfunção ureteral, história prévia de cirurgia escrotal ou inguinal, *diabetes mellitus*, história prévia ou atual de uso de álcool ou tabagismo, e recusa a coletar amostra de sêmen ou

avaliação incompleta. Ao final do estudo, 50 pacientes foram excluídos por recusa (n = 31), avaliação incompleta (n = 17) e vasectomia prévia (n = 2).

Para a comparação com os 25 pacientes com LES incluídos no estudo, formou-se um grupo-controle composto de oito adolescentes saudáveis regularmente acompanhados na Unidade de Adolescentes do ICr-HC-FMUSP e 17 adultos férteis em planejamento de vasectomia na Divisão de Urologia do HC-FMUSP. A Comissão de Pesquisa e Ética do HC-FMUSP aprovou o estudo, e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes ou seus responsáveis.

## 2. Avaliação da saúde reprodutiva

### 2.1 História clínica e exame urológico

Estas avaliações incluíram dados demográficos (idade de início da doença, tempo de duração do LES e idade atual), idade da primeira ejaculação percebida (espermarca por masturbação, atividade sexual ou poluição noturna),<sup>6</sup> idade de início da atividade sexual, realização e número de atividade sexual no último mês, número de 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), uso de contraceptivo masculino nas relações sexuais (preservativo ou camisinha masculina). A infertilidade, de acordo com os critérios da OMS, foi definida como ausência de concepção após um período consecutivo de 12 meses de atividade sexual frequente sem a utilização de métodos contraceptivos.<sup>11</sup>

Um exame clínico sistemático da genitália foi realizado nos pacientes e controles por um único andrologista do Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP e inclui avaliação dos testículos, epidídimos, vasos deferentes, escroto e pênis.<sup>6</sup> As características sexuais foram determinadas de acordo com os critérios de alterações puberais (distribuição dos pelos pubianos e características da genitália) propostos por Tanner.<sup>13</sup> Os volumes testiculares foram medidos usando o orquidômetro de Prader, que consiste em 12 modelos elipsoides graduados de 1 a 25 mL (1 a 6, 8, 10, 12, 15, 20 e 25 mL).<sup>14</sup> Em adolescentes pós-púberes e homens adultos, a atrofia testicular por Prader foi definida quando o volume testicular foi inferior a 12 mL.<sup>15</sup> A varicocele foi classificada de acordo com graus: grau I (pequena) – palpável apenas com a manobra de Valsalva; grau II (média) – palpável com paciente em posição ortostática; e grau III (grande) – visível através da pele escrotal e palpável com o paciente em decúbito dorsal.<sup>6</sup>

## 2.2 Avaliação da função gonadal

**2.2.1 Ultrassonografia testicular com Doppler:** A 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. Os testículos foram mensurados nos planos axial e longitudinal, e pelo menos duas medidas de largura, comprimento e espessura foram obtidas. A maior medida em cada dimensão foi gravada e usada para calcular o volume testicular de acordo com a fórmula: largura X comprimento X espessura X 0,52. Em adolescentes pós-púberes e homens adultos, a atrofia testicular pela ultrassonografia testicular foi definida quando o volume testicular foi inferior a 7 mL.<sup>19</sup>

**2.2.2 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 FSH, hormônio luteinizante (LH) e testosterona total foram dosados através de imunofluorescência, usando *kits DELPHIA<sup>R</sup> time-resolved fluoroimmunoassay* (WALLAC Ou, Turku, Finlândia). Os coeficientes de variação intra e interanálise 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). O hipogonadismo primário foi definido como níveis séricos elevados de gonadotrofinas hipofisárias (FSH e/ou LH) e reduzidos de testosterona total.<sup>17</sup>

**2.2.3 Alterações dos espermatozoides:** A análise dos espermatozoides foi realizada de acordo com as diretrizes da OMS<sup>11,18</sup> 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 em uma sala de coleta. O material foi processado dentro de uma hora de liquefação, após 48 a 72 horas de abstinência sexual, no período de até um mês após a admissão ao estudo. As amostras eram 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 inclui a avaliação da cabeça do espermatozoide, pescoço, peça intermediária e cauda por dois biomédicos que desconheciam os outros parâmetros da saúde reprodutiva e função gonadal dos pacientes e controles.<sup>11</sup> A oligozoospermia foi definida quando a concentração espermática foi < 20 milhões/mL, a astenozoospermia quando a motilidade dos espermatozoides foi < 50%, a teratozoospermia quando a morfologia normal dos espermatozoides foi < 15% segundo a OMS e a oligoastenoteratozoospermia foi definida por alterações nas três variáveis.<sup>11</sup> A morfologia dos espermatozoides foi também avaliada de acordo com o critério estrito de Kruger, pelo qual a morfologia normal < 14% está associada à subfertilidade.<sup>19</sup>

**2.2.4 Anticorpos antiespermatozoides:** A avaliação de anticorpos antiespermatozoides foi realizada no início do estudo do Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP e determinada pelo teste direto de *Immunobead*, que utiliza reagentes contendo imunoglobulinas de coelho dirigidas contra anticorpos antiespermatozoides 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 de o teste ser considerado clinicamente significativo.<sup>11</sup> O controle de qualidade foi definido conforme recomendado pelo fabricante (Irvine Scientific, Santa Ana, Califórnia, Estados Unidos da América).

## 3. Avaliações da atividade do LES, dano cumulativo da doença e tratamento

A atividade da doença e o dano cumulativo do LES foram avaliados em todos os pacientes no início do estudo, usando os escores *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*<sup>20</sup> e *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index (SLICC/ACR-DI)*, respectivamente.<sup>21</sup> Dados referentes ao tratamento com prednisona, ciclofosfamida, azatioprina e metotrexato foram determinados.

#### 4. Análise estatística

Os resultados foram apresentados em mediana (variação) para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Também foram comparados pelos testes “t” e Mann-Whitney para variáveis contínuas para determinar diferenças entre pacientes com LES *versus* controles e entre pacientes com LES 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 Fischer. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

### Aspectos da saúde reprodutora e da função gonadal em pacientes com LES *versus* controles saudáveis

A idade atual foi similar entre pacientes com LES e grupo-controle (26 *versus* 27 anos,  $P = 0,756$ ). Todos os pacientes e controles apresentaram o último estágio puberal de Tanner (P5G5),<sup>13</sup> com pelos pubianos adultos atingindo a superfície interna das coxas e com genitais adultos em tamanho e forma (100% *versus* 100%,  $P = 1,0$ ). Não houve diferença estatística em relação à idade da espermarca nos dois grupos estudados (13 *versus* 12 anos,  $P = 0,168$ ). A primeira ejaculação percebida ocorreu predominantemente por masturbação em ambos os grupos (68% *versus* 60%,  $P = 0,768$ ). Os dados demográficos, aspectos da saúde reprodutiva de homens com LES *versus* controles estão na Tabela 1.

Com relação aos aspectos da saúde reprodutiva, a disfunção sexual/erétil (presença de libido reduzida, disfunção erétil, ejaculação precoce e/ou anorgasmia) e a insatisfação da vida sexual foram relatadas em 20% dos pacientes com LES e nenhum dos controles ( $P = 0,0001$  e  $P = 0,0001$ , respectivamente). Além disso, a porcentagem de parceiras com gestações foi estatisticamente menor nos pacientes com LES comparada aos controles (20% *versus* 60%,  $P = 0,0086$ ). Houve uma tendência estatística de menor utilização de preservativo masculino entre LES na comparação com os controles (48% *versus* 76%,  $P = 0,079$ ). Por outro lado, não houve diferença estatística entre idade da espermarca, idade da primeira atividade sexual, realização e número de ato sexual no último mês, bem como as presenças de diminuição da libido, disfunção erétil, ejaculação precoce e anorgasmia nos pacientes com LES *versus* controles saudáveis ( $P > 0,05$ ) (Tabela 1).

Um aspecto relevante do presente estudo foi que o diagnóstico de infertilidade de acordo como os critérios da OMS foi

estabelecido em apenas um casal cujo homem tinha LES e em nenhum controle saudável ( $P = 1,0$ ). A mulher desse paciente com LES foi avaliada no Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP. Tinha ciclos menstruais ovulatórios, sem história prévia de abortamento. 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 com LES tinha uma doença inativa e não utilizou ciclofosfamida. Apresentava disfunção erétil, apesar de todos os parâmetros da função gonadal serem normais (exceção de teratozoospermia). Ele foi orientado a utilizar citrato de sildenafil 25 mg 30 minutos antes da atividade sexual, com posterior normalização da ereção. Está em tratamento no Centro de Reprodução Humana do HC-FMUSP e ainda sem relato de gravidez espontânea.

Com relação aos parâmetros da função gonadal, 60% dos pacientes com LES *versus* nenhum controle apresentaram alterações dos espermatozoides – azoospermia (ausência de espermatozoides) ou teratozoospermia (morfologia anormal de espermatozoides) associada a oligozoospermia (baixa concentração de espermatozoides) e/ou astenozoospermia (baixa motilidade de espermatozoides);  $P = 0,0001$ . Atrofia testicular por ultrassonografia e elevações das gonadotrofinas hipofisárias (FSH e/ou LH) foram significativamente mais evidenciadas nos pacientes com LES quando comparados aos controles (36% *versus* 8%,  $P = 0,037$  e 36% *versus* 0%,  $P = 0,002$ ; respectivamente). Entretanto, nos dois grupos estudados não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências dos outros parâmetros da função gonadal: atrofia testicular por Prader, hipogonadismo primário, redução da testosterona total e presença de anticorpos antiespermatozoides ( $P > 0,05$ ). Tampouco houve diferença estatística em relação à presença de varicocele grau I ou II em pacientes com LES *versus* controles ( $P > 0,05$ ) (Tabela 1).

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

Os dados demográficos, aspectos da saúde reprodutiva, atividade de doença, dano cumulativo da doença e tratamento de homens com LES com e sem disfunção sexual/erétil estão na Tabela 2.

A idade de início do LES (15 *versus* 20 anos,  $P = 1,0$ ), o tempo de duração da doença (13 *versus* 8 anos,  $P = 0,316$ ) e a idade atual (29 *versus* 26 anos,  $P = 0,795$ ) foram similares entre os pacientes com LES com e sem disfunção sexual/erétil. Relato de atividade sexual no último mês não foi reportado por nenhum dos pacientes com LES com disfunção sexual e/ou

**Tabela 1**Dados demográficos, aspectos da saúde reprodutiva de homens com lúpus eritematoso sistêmico (LES) *versus* controles

Variáveis da saúde reprodutiva	LES (n = 25)	Controles (n = 25)	P
<b>Dado demográfico</b>			
Idade atual, anos	26 (15-45)	27 (15-54)	0,756
<b>Marcos puberais e função sexual</b>			
Idade da espermarca, anos	13 (12-13)	12 (11-15)	0,168
Espermarca por masturbação	17 (68)	15 (60)	0,768
Estágio puberal de Tanner P5G5	25 (100)	25 (100)	1,0
Idade de início da atividade sexual, anos	15 (12-21)	16 (12-24)	0,629
Atividade sexual no último mês	20 (80)	24 (96)	0,189
Número de atividades sexuais no último mês	4 (0-30)	8 (0-16)	0,139
Parceiras com gestações espontâneas	5 (20)	15 (60)	0,0086
Disfunção sexual e/ou erétil	5 (20)	0 (0)	0,0001
Libido reduzida	1 (4)	0 (0)	1,0
Disfunção erétil	2 (8)	0 (0)	0,49
Ejaculação precoce	2 (8)	0 (0)	0,49
Anorgasmia	2 (8)	0 (0)	0,49
Insatisfação com a vida sexual	5 (20)	0 (0)	0,0001
Uso de preservativo masculino	12 (48)	19 (76)	0,079
Infertilidade	1 (4)	0 (0)	1,0
<b>Função gonadal</b>			
Atrofia testicular por Prader (D e/ou E)	6 (24)	1 (4)	0,098
Atrofia testicular por US (D e/ou E)	9 (36)	2 (8)	0,037
Varicocele grau I ou II	6 (24)	2 (8)	0,246
Hipogonadismo primário	2 (8)	0 (0)	0,49
Testosterona total < 271 ng/dL	4 (16)	1 (4)	0,349
FSH > 10,5 UI/L e/ou LH > 8,4 UI/L	9 (36)	0 (0)	0,002
Alterações dos espermatozoides*	12 (48)	0 (0)	0,0001
Anticorpos antiespermatozoides > 50%	1 (4)	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 a oligozoospermia (baixa concentração de espermatozoides) e/ou astenozoospermia (baixa motilidade de espermatozoides).

erétil *versus* 95% dos que tinham função normal ( $P = 0,0001$ ). Os pacientes com LES que apresentaram disfunção sexual e/ou erétil tiveram frequência significativa de disfunção erétil (40% *versus* 0%,  $P = 0,033$ ), ejaculação precoce (40% *versus* 0%,  $P = 0,033$ ), anorgasmia (40% *versus* 0%,  $P = 0,033$ ) e insatisfação sexual (100% *versus* 0%,  $P = 0,0001$ ) comparados aos pacientes com função normal (Tabela 2).

Entretanto, não houve diferença estatística em relação às medianas ou frequências de idade da espermarca, estágio puberal de Tanner (P5G5),<sup>13</sup> idade de início da atividade sexual, parceiras com gestações e utilização de preservativo masculino entre pacientes com LES que relataram disfunção sexual e/ou

erétil *versus* os que tinham função normal. Além disso, nos dois grupos estudados não ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre as frequências dos parâmetros da função gonadal: atrofia testicular por Prader e ultrassonografia, hipogonadismo primário, redução da testosterona total, alterações dos espermatozoides e presença de anticorpos antiespermatozoides ( $P > 0,05$ ). Tampouco houve diferença estatística em relação à presença de varicocele grau I ou II nos dois grupos estudados ( $P > 0,05$ ) (Tabela 2).

As medianas do SLEDAI [0 (0-12) *versus* 0 (0-6),  $P = 0,295$ ] e SLICC/ACR-DI [0 (0-1) *versus* 0 (0-3),  $P = 0,36$ ] foram similares nos pacientes com LES com disfunção sexual e/ou

**Tabela 2**

Dados demográficos, aspectos da saúde reprodutiva, atividade, dano cumulativo da doença e tratamento de homens com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com e sem disfunção sexual/erétil

Variáveis da saúde reprodutiva	LES com disfunção sexual/erétil (n = 5)	LES sem disfunção sexual/erétil (n = 20)	P
<b>Dados demográficos</b>			
Idade de início do LES	15 (13-36)	20 (2-40)	1,0
Tempo de duração do LES	13 (4-19)	8 (2-20)	0,316
Idade atual, anos	29 (23-38)	26 (15-45)	0,795
<b>Marcos puberais e função sexual</b>			
Idade da espermarca	13,5 (13-15)	13 (12-15)	0,187
Estágio puberal de Tanner P5G5	5 (100)	20 (100)	1,0
Idade de início da atividade sexual, anos	15,5 (15-19)	15 (12-21)	0,434
Atividade sexual no último mês	0 (0)	20 (95)	0,0001
Libido reduzida	1 (20)	0 (0)	0,2
Disfunção erétil	2 (40)	0 (0)	0,033
Ejaculação precoce	2 (40)	0 (0)	0,033
Anosgamia	2 (40)	0 (0)	0,033
Insatisfação com a vida sexual	5 (100)	0 (0)	0,0001
Parceiras com gestações espontâneas	1 (20)	4 (20)	1,0
Uso de preservativo masculino	3 (60)	9 (45)	0,644
Infertilidade	1 (20)	0 (0)	0,2
<b>Função gonadal</b>			
Atrofia testicular por Prader (D e/ou E)	0 (0)	6 (30)	0,287
Atrofia testicular por US (D e/ou E)	1 (20)	8 (21)	0,620
Varicocele grau I ou II	0 (0)	6 (29)	0,540
Hipogonadismo primário	1 (20)	1 (5)	0,366
Testosterona total < 271 ng/dL	1 (20)	3 (15)	1,0
FSH > 10,5 UI/L e/ou LH > 8,4 UI/L	3 (60)	6 (30)	0,312
Alterações dos espermatozoides*	3 (60)	9 (45)	0,644
Anticorpos antiespermatozoides > 50%	1 (20)	0 (0)	0,2
<b>Atividade e dano cumulativo do LES</b>			
SLEDAI	0 (0-12)	0 (0-16)	0,295
SLICC/ACR-DI	0 (0-1)	0 (0-3)	0,360
<b>Terapêutica do LES</b>			
Prednisona	4 (80)	20 (100)	0,2
Ciclofosfamida	2 (40)	9 (45)	1,0
Azatioprina	4 (80)	11 (55)	0,614
Metotrexato	1 (20)	6 (30)	1,0

Valores são expressos em n (%) ou mediana (variação), P = pelos pubianos, G = genitália, D = direito, E = esquerdo, US = ultrassonografia testicular.

FSH = hormônio folículo estimulante, LH = hormônio luteinizante, \*pacientes com azoospermia (ausência de espermatozoides) ou teratozoospermia (morfologia anormal de espermatozoides) associada a oligozoospermia (baixa concentração de espermatozoides) e/ou astenozoospermia (baixa motilidade de espermatozoides).

SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, SLICC/ACR-DI = *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index*.

erétil comparados aos que tinham função normal. As frequências do uso de prednisona e imunossuppressores (ciclofosfamida, azatioprina e metotrexato) também foram similares nos dois grupos estudados ( $P > 0,05$ ) (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo na literatura médica que avaliou concomitantemente aspectos da saúde reprodutiva e da função testicular no LES e identificou a presença de disfunção sexual/erétil em homens lúpicos quando comparados aos controles com mesmo estágio puberal. Apesar da maior prevalência de alterações dos parâmetros seminais e da menor frequência de gestações espontâneas nas parceiras dos homens com LES, a infertilidade foi raramente evidenciada nesta população.

Neste estudo, a função sexual masculina inclui características de dados da história clínica, como é sugerido pela OMS para avaliação da infertilidade masculina,<sup>11</sup> que compreende aspectos de função erétil (manutenção da ereção), orgástica (atingir orgasmo), ejaculatória, além de libido (desejo ou vontade sexual) e satisfação com a vida sexual como um todo.<sup>2</sup> Dificuldades no intercurso sexual ou na ejaculação podem causar infertilidade em 2% dos casais,<sup>11</sup> mas apenas um paciente deste estudo apresentou o problema, solucionado com o uso de sildenafil. Os raros estudos que avaliaram a função sexual de homens com LES não tinham grupo-controle e geralmente incluíram ambos os sexos, mas nenhum realizou uma avaliação concomitante da função gonadal. Stein *et al.*<sup>8</sup> evidenciaram que 4% das mulheres e dos homens com LES apresentaram disfunções sexuais por dados de história clínica. Folomeev & Alekberova<sup>9</sup> identificaram alta frequência de disfunção sexual/erétil (alteração da libido, ereção e/ou ejaculação) em 17/48 (35%) homens com LES. A disfunção erétil ocorreu em 7/17. Entretanto, apenas dois tiveram disfunção após o início do LES, e ela não estava relacionada com a atividade da doença ou medicamentos imunossuppressores, como observado no presente estudo.

A disfunção sexual/erétil no homem com LES é multifatorial e pode ocorrer pela própria atividade da doença (com redução da libido e da frequência da atividade sexual) ou pelos medicamentos, como corticosteroides e imunossuppressores, podendo determinar um hipogonadismo primário com redução do hormônio sexual masculino.<sup>2</sup> Apesar da ausência de significância estatística entre disfunções sexual e/ou erétil *versus* atividade, dano cumulativo e tratamento da doença, outras possíveis causas dessas disfunções e que não foram contempladas no presente estudo são: redução da auto-estima e estresse causados pela própria doença crônica, depressão

associada, assim como incompreensão e falta de apoio da parceira no ato sexual.

Um aspecto interessante observado no presente estudo é o de que os pacientes com LES iniciaram sua atividade sexual precocemente (mediana de 15 anos), assim como os homens saudáveis. Esta observação também foi constatada no nosso estudo com adolescentes lúpicos do sexo feminino, entre as quais a idade de início da vida sexual foi semelhante à dos controles (média de 15,3 anos),<sup>22</sup> o mesmo sendo observado em adolescentes com outras doenças crônicas, como evidenciamos em pacientes com epilepsia (mediana de 15 anos).<sup>23</sup>

Outra constatação foi a de que o preservativo masculino nas relações sexuais rotineiras foi utilizado apenas por metade dos homens com LES deste estudo, semelhante aos 59% de uso de métodos anticoncepcionais em adolescentes americanos com LES.<sup>10</sup> Este comportamento de risco pode acarretar, indubitavelmente, maior risco de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)<sup>2</sup> e papiloma vírus humano (HPV).<sup>22</sup> Este dado também é relevante para adolescentes com LES do sexo feminino, pois a prática da atividade sexual desprotegida tem aumentado os números de gestações indesejadas e não programadas nessas pacientes, conforme constatado em recente estudo multicêntrico nacional realizado em 12 Serviços de Reumatologia Pediátrica.<sup>24</sup>

No presente estudo não se observou retardo na idade da primeira ejaculação dos pacientes com LES, diferentemente de pacientes com LES do sexo feminino cuja menarca ocorreu aproximadamente um ano depois do esperado em adolescentes saudáveis brasileiras.<sup>22,25,26</sup> Entretanto, a precisão da idade da espermarca e da idade da primeira atividade sexual na história urológica é questionável, diferindo da idade da menarca, esta sim um marco definitivo na vida reprodutora da mulher.

É importante enfatizar que a avaliação do volume testicular é uma etapa essencial na avaliação da função gonadal, uma vez que os túbulos seminíferos representam 95% do volume testicular e correlacionam-se com a espermatogênese.<sup>4</sup> A importante redução do volume testicular observada na ultrassonografia, correlacionada à gravidade das alterações do sêmen encontradas, sugere uma lesão grave dos túbulos seminíferos pelo lúpus. Além disso, os níveis de gonadotrofinas hipofisárias foram maiores nos pacientes com LES. De fato, o FSH é o principal marcador de função do epitélio seminífero<sup>27</sup> e níveis elevados sugerem lesão testicular, conforme foi evidenciado por nosso grupo previamente. Isso reforça a necessidade de criopreservação do sêmen, particularmente antes da ciclofosfamida.<sup>6</sup>

A varicocele é uma das principais causas de infertilidade masculina. Entretanto, os graus I e II podem não apresentar

anormalidades dos espermatozoides e, habitualmente, não determinam alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e disfunção sexual.<sup>4</sup> Um outro aspecto relevante é que, mesmo com a disfunção testicular observada no nosso estudo, a maioria dos pacientes (80%) tem função sexual satisfatória.

Esta pesquisa inclui uma ampla avaliação da saúde reprodutiva – particularmente marcos puberais, funções sexual e testicular – que pode ser utilizada na prática do reumatologista. No entanto, serão necessários estudos utilizando instrumentos específicos de função sexual,<sup>28</sup> validados na população brasileira de homens lúpicos, além da avaliação global da função sexual nas suas parceiras.

Os achados sugerem que a saúde reprodutiva e a função gonadal nos homens com LES são afetadas durante os anos reprodutivos desses pacientes. Uma abordagem multidisciplinar, incluindo avaliações urológica e psicológica, é fundamental para uma melhor qualidade de vida dos pacientes e de suas parceiras.

---

## AGRADECIMENTOS

Este estudo teve apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (*Grants* 04/07832-2 e 05/52668-9 para CAAS), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ (*Grants* 300248/2008-3 para CAAS e 305468/2006-5 para EB) e da *Federico Foundation (Grant to EB)*. Os autores agradecem à professora Thelma Suely Okay, pela realização das dosagens hormonais, e ao Dr. Ulysses Dória-Filho, pelo auxílio na análise estatística.

## REFERÊNCIAS

## REFERENCES

1. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2100-10.
2. Silva CA, Leal MM, Campos LM, Liphau BL, Barros VI, Takiuti AD *et al.* Aspectos da sexualidade e gravidez de adolescentes e adultos jovens com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol* 2001;41:213-9.
3. Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF, Barba MF, Salto ML, Kiss MH. Gonadal function in adolescents and young men with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2000-5.
4. Silva CA, Brunner HI. Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:593-9.
5. Silva CA, Moraes AJ. Avaliação da função gonadal em adolescentes e jovens com doenças reumáticas. *Rev Paulista Reumatol* 2008;7:6-9.
6. Soares PM, Borba EF, Bonfa E, Hallak J, Corrêa AL, Silva CA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:2352-61.
7. Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E, Okay TS, Cocuzza M, Soares PM *et al.* Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1692-7.
8. Stein H, Walters K, Dillon A, Schulzer M. Systemic lupus erythematosus – a medical and social profile. *J Rheumatol* 1986;13:570-5.
9. Folomeev M, Alekberova Z. Impotence in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:117-9.
10. Britto MT, Rosenthal SL, Taylor J, Passo MH. Improving rheumatologists screening for alcohol use and sexual activity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:478-83.
11. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. World Health Organization (WHO) for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile men. Cambridge University Press, pp.1-86, 2000.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
13. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1962.
14. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance. *Triangle* 1966;7:240-3.
15. Colli AS, Berquió ES, Marques RM. Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. Volume testicular. São Paulo, Brasileira de Ciências, pp. 1-34, 1984.
16. 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.
17. Turner HE, Wass JA: Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:379-403.
18. World Health Organization (WHO). Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4 ed, New York: Cambridge University Press, pp. 1-128, 1999.
19. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:112-7.
20. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Karon D, Chang CH and The Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
21. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
22. Febronio 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.
23. 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.
24. Silva CA, Hilario MO, Febronio MV, Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR *et al.* Pregnancy outcome in juvenile systemic lupus erythematosus: a Brazilian multicenter cohort study. *J Rheumatol* 2008;35:1414-8.
25. Silva CA, Leal MM, Leone C, Simone VP, Takiuti AD, Saito MI *et al.* Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:419-25.
26. Medeiros P, Febrônio M, Bonfá E, Borba E, Takiuti A, Silva C. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:38-43.
27. Vilarinho ST, Costallat LT. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25:1097-103.
28. Quarersma MR, Goldsmith CH, Lamont J, Ferraz MB. Assessment of sexual function in patients with rheumatic disorders: a critical appraisal. *J Rheumatol* 1997;24:1673-76.