

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ

LUCIANO JORGE HEIL JUNIOR

**INVESTIGAÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL, CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE  
TESTOSTERONA E ATIVIDADE DA DOENÇA EM PACIENTES COM  
ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

CURITIBA

2020

LUCIANO JORGE HEIL JUNIOR

**INVESTIGAÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL, CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE  
TESTOSTERONA E ATIVIDADE DA DOENÇA EM PACIENTES COM  
ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Trabalho Científico de Curso apresentado ao  
Curso de Medicina da Faculdade Evangélica  
Mackenzie do Paraná como requisito parcial ao  
título de médico

Orientador: Profº Dr. Renato Nisihara

Co-orientadores: Profº Dr. Bernardo Sobreiro e  
Profª Dra. Thelma Skare

CURITIBA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

H466 Heil Júnior, Luciano Jorge.

Investigação da disfunção erétil, concentração sérica de testosterona e atividade da doença em pacientes com espondilite anquilosante / Luciano Jorge Heil Júnior. — Curitiba, 2020.

Orientador : Prof. Dr. Renato Nisihara

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2020.

1. Espondilite anquilosante. 2. Disfunção erétil. 3. Testosterona. I. Título.

CDD 616.73

LUCIANO JORGE HEIL JUNIOR

INVESTIGAÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL, CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE  
TESTOSTERONA E ATIVIDADE DA DOENÇA EM PACIENTES COM  
ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Trabalho Científico de Curso apresentado ao  
Curso de Medicina da Faculdade Evangélica  
Mackenzie do Paraná como requisito parcial ao  
título de médico

Orientador: Profº Dr. Renato Nisihara

Co-orientadores: Profº Dr. Bernardo Sobreiro e  
Profª Dra. Thelma Skare

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Profº Dr. \_\_\_\_\_

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

---

Profº Dr. \_\_\_\_\_

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

---

Dedico este trabalho aos meus pais Luciano Jorge Heil e Raquel Trancosso dos Santos pela confiança depositada em mim e pelo incansável apoio.

**Luciano Jorge Heil Junior**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela benção, proteção e por permanecer ao nosso lado durante todo o percurso desta caminhada; dando forças para superar as dificuldades.

À Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, e todo o seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro.

Ao Hospital Evangélico Mackenzie, por proporcionar a estrutura ambulatorial para execução do trabalho.

Ao Professor Dr. Renato Nisihara, pela orientação, dedicação, paciência, suporte e incentivo neste período.

À Professora Dra. Thelma Skare, que através de seus ensinamentos, permitiu que eu pudesse estar concluindo este trabalho e também pelo auxílio na análise estatística.

Ao Professor Bernardo Sobreiro, pelo auxílio na revisão de literatura e na execução da logística da análise laboratorial.

Ao companheiro e amigo Felipe Guzzo Fagundes, que esteve presente na elaboração da pesquisa.

Às Professora Dra. Juliana e Ana Paula, preceptoras do ambulatório de reumatologia, que estavam sempre dispostas a nos auxiliar da melhor forma.

Ao Professor Dr. Fernando Tabushi, pelas dicas e assistência na correção das normas preconizadas.

À equipe de enfermagem do ambulatório que ajudou na realização da coleta de exames.

À equipe responsável pela organização dos prontuários.

Aos meus pais Luciano Jorge Heil e Raquel Trancoso dos Santos, por me propiciar esta oportunidade, carinho e dedicação incondicional, sendo os maiores mestres da minha vida, que sempre acreditaram em mim, apesar das circunstâncias mostrarem o contrário. Externizo aqui meu agradecimento a todos os membros da minha família.

À minha companheira Letícia Dal Bó, por sempre estar disposta a me acalmar nos momentos mais difíceis.

À todos os meus amigos, que de alguma forma, auxiliaram-me na execução desta tarefa.

E, por fim, à todos que direta ou indiretamente fizeram parte desta etapa de vida, o meu muito obrigado.

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso”

**Jonh Ruskin**



## RESUMO

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença reumática crônica pertencente ao grupo das espondiloartrites que afeta principalmente a população masculina. Sua característica mais marcante é a inflamação e eventual fusão das articulações axiais, levando a sintomatologia que evolui de forma insidiosa e progressiva. Portanto, além de ser incurável, trata-se de uma patologia de difícil compreensão e controle preventivo. Foi demonstrado que pacientes do sexo masculino com EA podem ter um desempenho sexual ruim, mas poucos estudos foram feitos para analisar os níveis hormonais sexuais nesse cenário. **Objetivo:** O presente estudo pretende avaliar a disfunção erétil em pacientes do sexo masculino com EA tentando correlacioná-lo com o perfil hormonal sexual e a atividade da doença. **Método:** através de um estudo observacional transversal analítico realizado em um centro de Reumatologia foram incluídos 35 pacientes com EA e 104 controles. Os pacientes e controles foram submetidos à dosagem de testosterona total sérica, testosterona livre, testosterona biodisponível, SHBG, albumina, LH e ao questionário IIEF, além da coleta de dados clínicos dos prontuários como atividade da doença. **Resultados:** foi possível observar que os níveis totais de testosterona e SHBG foram significativamente mais altos nos pacientes com EA do que nos controles, mas não foram observadas diferenças na testosterona livre e na testosterona biodisponível. Entretanto, apresentaram valores inferiores no IIEF, parecendo que as variáveis hormonais não se correlacionaram com as sexuais, mas os indicadores de atividade da doença e qualidade de vida fizeram-no. Como resultados secundários, levanta-se o questionamento sobre o papel da SHBG no processo de doenças vasculares sendo necessário mais estudos nesta área. **Conclusão:** destaca-se a ocorrência de disfunção erétil em alta proporção de pacientes com EA e sua associação com atividade da doença e pior qualidade de vida, mas não ao perfil hormonal sexual masculino.

Palavras-chaves: Espondilite Anquilosante. Disfunção erétil. Testosterona.

## ABSTRACT

Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic rheumatic disease belonging to the group of spondyloarthritis that mainly affects the male population. Its most striking feature is the inflammation and eventual fusion of the axial joints, leading to symptoms that evolve in an insidious and progressive way. Therefore, in addition to being incurable, it is a pathology that is difficult to understand and preventive control. It has been shown that male patients with AS can have poor sexual performance, but few studies have been done to analyze sexual hormone levels in this setting. **Objectiv:** the present study aims to evaluate the sexual performance of male patients with AS trying to correlate it with the sexual hormonal profile and disease activity. **Method:** through a cross-sectional observational analytical study carried out at a Rheumatology center, 35 patients with AS and 104 controls were included. Patients and controls underwent total serum testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, SHBG, albumin, LH and the IIEF questionnaire, in addition to collecting clinical data from medical records as disease activity. **Results:** it was possible to observe that the total testosterone and SHBG levels were significantly higher in patients with AS than in controls, but there were no differences in free testosterone and bioavailable testosterone. However, they presented worse values in the IIEF, it seems that the hormonal variables did not correlate with the sexual ones, but the indicators of disease activity and quality of life did. **Conclusion:** highlights the occurrence of erectile dysfunction in a high proportion of patients with AS and its association with disease activity and poor quality of life but not with the profile of sex hormones. As secondary results, the question arises about the role of SHBG in the vascular disease process and further studies in this area are needed.

Keywords: Ankylosing Spondylitis. Erectile dysfunction. Testosterone.

## LISTA DE SIGLAS

SpA	– Espondilo Artrite
EA	– Espondilite Anquilosante
PCR	– Proteína C reativa
TNF	– Fator de necrose Tumoral
IL-6	– Interleucina 6
VHS	– Velocidade de hemossedimentação
TRH	– Terapia de reposição hormonal
HG	– Hipogonadismo
AINEs	– Anti inflamatório não esteroidais
ASAS	– <i>Assessment in SpondyloArthritis International Society</i>
BASDAI	– <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
ASDAS	– <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
IIEF	– Índice internacional de função erétil
LH	– Hormônio luteinizante
SHBG	– Globulina de ligação ao hormônio sérico

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1	EPIDEMIOLOGIA, TRATAMENTO, ATIVIDADE DA DOENÇA, QUALIDADE DE VIDA EM 35 PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE .....	23
TABELA 2	COMPARAÇÃO DOS DETERMINANTES HORMONAIS EM PACIENTES COM EA E CONTROLES .....	24
TABELA 3	DESEMPENHO SEXUAL DE ACORDO COM OS RESULTADOS CATEGÓRICOS DO IIEF .....	25
TABELA 4	ESTUDOS DE CORRELAÇÃO DO IIEF COM PARÂMETROS HORMONAIS, ATIVIDADE DA DOENÇA E QUALIDADE DE VIDA .....	26
GRÁFICO 1	DESEMPENHO SEXUAL DE ACORDO COM OS RESULTADOS CATEGÓRICOS DO IIEF .....	25

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
2.1	OBJETIVOS GERAIS .....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
3.1	ESPONDILITE ANQUILOSANTE .....	13
3.1.1	Diagnóstico e atividade da doença .....	14
3.1.2	Tratamento.....	15
3.2	DISUNÇÃO SEXUAL E ESPONDILOARTRITE.....	15
3.3	CONCENTRAÇÕES DE TESTOSTERONA NA SpA .....	16
3.4	HIPOGONADISMO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL.....	17
3.4.1	Associação com espondilite anquilosante.....	19
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
4.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
5.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA .....	22
5.2	COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM EA E CONTROLES ...	23
5.3	DISFUNÇÃO SEXUAL EM PACIENTES COM EA .....	25
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>28</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>30</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>36</b>
	PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	36
	CRITÉRIOS ASAS PARA DIAGNÓSTICO .....	38
	QUESTIONÁRIO IIEF – 5 .....	38
	QUESTIONÁRIO SF – 12 .....	39
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>41</b>
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	41

## 1 INTRODUÇÃO

Espondiloartrite (SpA) é um grupo de doenças reumáticas com predominância masculina que engloba espondilite anquilosante (EA), artrite reativa, espondiloartrite associada a doenças inflamatórias intestinais, artrite psoriática, entre outras. (TOUSSIROT,2005)

Como a maioria das patologias reumáticas, a EA não possui cura e sua atividade está associada a diversas comorbidades que impactam no estilo de vida de seus portadores. Por exemplo, a disfunção sexual masculina pode ser encontrada em pacientes com SpA e contribui para afetar a qualidade de vida desses indivíduos. (SANTANA, 2017)

Diversos questionamentos e teorias foram levantados para tentar explicar a gênese da disfunção sexual associada à SpA. Algumas das explicações se referem a distúrbios da imagem corporal e ao seu funcionamento físico, devido à fusão óssea da coluna vertebral, culminando em dor, alterações posturais, fadiga, rigidez articular, ansiedade e depressão, sendo que todas essas consequências têm íntima relação com a atividade da doença.(AYKURT, et al.,2019)(STRAND, 2017) (PIRILDAR, et al., 2004)

Estudos específicos sobre EA demonstraram que pacientes do sexo masculino, diagnosticados com a enfermidade em questão, apresentavam redução importante da função erétil, orgásmica, desejo e satisfação sexual quando comparados a controles saudáveis. (SANTANA, 2017) (LIU, et al., 2015)(FAN, et al., 2015)

Níveis elevados de indicadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6) estão associados a baixos níveis hormonais, especificamente, à testosterona. BAILLARGEON et al. (2016), em um estudo retrospectivo – utilizando a base de dados de uma seguradora norte americana – demonstraram que homens com hipogonadismo e não tratados de forma eficiente com reposição hormonal de testosterona

possuíam um maior risco de desenvolver qualquer doença autoimune reumática que o grupo controle.

Portanto, o aparecimento de doença reumática – favorecida pelo hipogonadismo – poderia explicar a alta prevalência de disfunção sexual encontrada nesse contexto. No entanto, poucos estudos abordam a importância dos níveis hormonais sexuais em pacientes do sexo masculino com EA. (ODEH, et al., 2019) (GILTAY, et al., 1998)

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

Investigar a ocorrência de disfunção erétil e determinar as concentrações séricas de testosterona em pacientes do sexo masculino com EA e controles.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar a possível correlação das concentrações séricas do hormônio sexual masculino, atividade da doença e qualidade de vida com a disfunção erétil.

## **3 REVISÃO DA LITERATURA**

### **3.1 ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumática crônica pertencente ao grupo das espondiloartrites que afeta principalmente a população masculina (SIEPER et al., 2009). Sua característica mais marcante é a inflamação e eventual fusão das articulações axiais, levando a sintomatologia

que evolui de forma insidiosa e progressiva. Comorbidades extra-axiais, como: uveíte aguda, artrite periférica, dactilite, entesite e até mesmo inflamações intestinais também podem aparecer associadas à doença (STOLWIJK et al., 2015). Do ponto de vista do paciente, anos de dor, postura rigidamente encurvada e uma percepção deturpada de sua própria imagem implicam elevado custo econômico e grande perda da autoestima e da qualidade de vida (SANTANA et al., 2017; SMITH, 2015).

De um modo geral, as doenças autoimunes desenvolvem-se a partir de uma complexa interação de risco genético e desencadeantes ambientais. Entre as condições reumatológicas, a EA é uma das patologias com risco genético mais determinante (SMITH, 2015). A presença de genes que codificam para o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27) é responsável pela maior parte deste risco genético, ocorrendo em mais de 90% dos pacientes portadores de EA (REVEILLE, 2014). Embora o HLA-B27 desempenhe um papel importante para a patogênese da EA, apenas 5% de seus portadores desenvolvem a doença, e seus mecanismos ainda não estão totalmente elucidados. Estimativas recentes sugerem que a presença de HLA-B27 representa 40% do risco genético, sendo o restante atribuído a outros locos gênicos associados a diferentes vias imunomoduladoras (CORTES et al., 2013; REVEILLE, 2014). Portanto, além de não ter cura, trata-se de uma patologia de difícil compreensão e controle preventivo (COCK; VAN VUUREN, 2014), o que implica em dizer que seu tratamento visa basicamente melhorar a qualidade de vida e diminuir a morbimortalidade, seja pela diminuição da dor, seja pela preservação da funcionalidade do esqueleto afetado (FARMACÊUTICA; SAS-SCTIE/MS, 2017).

### 3.1.1 Diagnóstico e atividade da doença

O diagnóstico precoce de espondilite anquilosante não é fácil. Deve ser feito utilizando-se os critérios ASAS (ANEXO B). Para controle da atividade inflamatória da doença, pode-se usar provas como PCR, VHS e calcular a resposta clínica através do *ankylosing spondylitis disease activity score* (ASDAS-PCR e ASDAS-VHS) ou através do BASDAI. Com relação ao ASDAS, valores



<1,3 caracteriza doença inativa, entre 1,3 e 2,1 doença com baixa atividade, e para valores acima de 2,1 doença ativa. Já para o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), é obtido por meio da soma dos valores de uma escala visual analógica. E, para valores acima de 4, consideramos atividade da doença. (VAN DER HEIJDE, et al.,2016;)

### 3.1.2 Tratamento

O manejo dos pacientes com EA se faz com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são a primeira linha no tratamento da EA. Sulfassalazina e, em alguns casos, o metotrexato podem ser considerados em pacientes com artrite periférica, mas não há evidências do benefício de drogas antirreumáticas modificadoras da doença para o tratamento do envolvimento axial. De acordo com as recomendações do *Assessment in SpondyloArthritis International Society* (ASAS), o tratamento com biológicos anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) está indicado em pacientes que mantêm alta atividade de doença, a despeito do tratamento recomendado com AINEs. (VAN DER HEIJDE, et al.,2016) (SIEPER, et al., 2009)

### 3.2 DISFUNÇÃO SEXUAL E ESPONDILOARTRITE

Tendo em vista que a qualidade de vida é um parâmetro multifatorial, dependente de vários aspectos, dentre os quais a satisfação sexual ostenta grande relevância, SANTANA *et al.* (2017) redigiram um estudo transversal no qual investigaram a disfunção erétil em pacientes com EA. Os resultados foram de encontro ao que já havia sido constatado em outros estudos: pacientes com EA têm pior função erétil do que a população geral (FAN *et al.*, 2015; GALLINARO *et al.*, 2012).

Níveis elevados de indicadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6) estão associados a baixos níveis hormonais, especificamente, a testosterona. BAILLARGEON *et al.* (2016), em um estudo retrospectivo, utilizando a base de dados de uma

seguradora norte-americana, demonstraram que homens com hipogonadismo e não tratados de forma eficiente com reposição terapia de reposição hormonal (TRH) possuíam um maior risco de desenvolver qualquer doença autoimune reumática que o grupo controle.

### 3.3 CONCENTRAÇÕES DE TESTOSTERONA NA SpA

Em relação aos níveis séricos de testosterona estarem elevados ou não em pacientes com EA, há uma certa divergência literária. Uma vez que a população masculina prevalece no perfil epidemiológico da doença, a hipótese de que os hormônios androgênicos teriam alguma influência na patogênese da EA suscitou estudos sobre o tema. Alguns deles demonstraram que os níveis séricos de testosterona não estão elevados em pacientes do sexo masculino (GILTAY et al., 1998, 2000; STRAUB et al., 2002). EL MAGHRAOUI *et al.* (2005), por sua vez, constatou o oposto, apesar de que todos os pacientes que compuseram sua amostra estavam sob o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e GINTAY et al. (1998, 2000) já anteciparam que o uso de AINEs durante o tratamento, especialmente a fenilbutazona, pode aumentar falsamente os níveis de testosterona no soro não extraído. Outro estudo mais recente, no qual nenhum paciente estava sob o uso de AINEs, não encontrou diferenças significativas entre os níveis de testosterona dos pacientes com EA e os níveis considerados normais. Demonstrou, ainda, que a perda óssea nos casos masculinos pode estar associada a baixos níveis séricos de sulfato de desidroepiandrosterona – precursor da testosterona (AYDIN et al., 2005).

Parece, portanto, ser mais robusta a tese de que os níveis séricos de testosterona não estão elevados em pacientes com EA em relação à população normal, o que permite considerar a reposição hormonal como alternativa viável para melhoria da qualidade de vida dos portadores homens que sofrem simultaneamente com o hipogonadismo.

### 3.4 HIPOGONADISMO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

O hipogonadismo, por sua vez, relaciona-se à investigação por serem as queixas sexuais seus sintomas mais específicos (CORONA et al., 2015). Trata-se de uma síndrome clínica e bioquímica caracterizada pela presença de baixos níveis de testosterona sérica associada à sintomatologia que pode afetar múltiplos órgãos e sistemas. Integrando tal sintomatologia, destaca-se a diminuição da libido, disfunção erétil, perda de vitalidade, perda de massa muscular magra e densidade óssea, aumento da gordura abdominal, fadiga, anemia e depressão (CORONA et al., 2015; RODRIGUEZ; PASTUSZAK; KHERA, 2018). Segundo KHERA *et al.* (2016), a investigação da deficiência de testosterona pode também partir de circunstâncias como diabetes mellitus tipo 2; moderada ou severa doença pulmonar obstrutiva crônica; doenças, massa ou radiação da região selar; doença renal terminal e HIV com perda de peso.

Apesar de não haver um valor de corte universalmente aceito para determinar a deficiência de androgênio, a literatura converge num número por volta dos 627 ng/dL para definir níveis séricos de testosterona matinais considerados normais num adulto jovem, sendo tidos como baixos os níveis iguais ou menores a 325 ng/dL (HARMAN et al., 2001; VERMEULEN, 2001). Há de se notar que a prevalência do HG aumenta nas idades mais avançadas (KHERA et al., 2016), e segundo SARTORIUS et al. (2012), o declínio de esteroides sexuais é ainda maior em pacientes que apresentam comorbidades no decorrer do envelhecimento do que nos que acreditam ser saudáveis.

Expostas as evidências de que a baixa testosterona está associada ao aumento de várias causas de mortalidade, é fato que a terapia de reposição de testosterona tem potencial para trazer enormes benefícios para o paciente tanto em relação a sintomas específicos quanto à qualidade de vida em geral. HACKETT *et al.* (2017) fizeram TRT em um grupo de 189 pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 durante 30 semanas e relataram uma significativa melhoria tanto da função erétil quanto do desejo sexual. CORONA *et al.* (2016) provou em uma meta-análise de 59 estudos que a suplementação de testosterona é uma estratégia útil para o manejo do sobrepeso. Ele encontrou alterações significativas no peso corporal, circunferência abdominal e IMC,

havendo redução da gordura e aumento da massa magra, bem como, redução da glicemia em jejum e da resistência à insulina. O efeito sobre a glicemia de jejum foi ainda maior em indivíduos mais jovens e com doenças. Quando apenas ensaios clínicos randomizados inscrevendo indivíduos hipogonadais foram considerados, uma redução do colesterol e triglicérides também foi detectada. Em relação ao hemograma, espera-se um leve aumento da hemoglobina e do hematócrito, principalmente, nos pacientes com idade mais avançada. (BACHMAN et al., 2010; COVIELLO et al., 2008; SHAHANI; MAGGIO; BASARIA, 2009).

A ideia de que a TRT estaria associada à ocorrência de câncer de próstata e doenças cardiovasculares impediu que ela se popularizasse mais rapidamente. No entanto, estudos recentes já começam a expor a fragilidade desta associação, como é o caso de um estudo de base populacional de 2016, que usando bancos de dados de saúde canadenses, investigou 10.311 homens tratados com TRT e 28.029 controles durante 5 anos. Constatou-se que os homens submetidos a TRT de longo prazo tiveram uma menor incidência de câncer de próstata, doenças cardiovasculares e mortalidade quando comparados ao grupo com HG (WALLIS et al., 2016). Outro estudo recente comparou 999 homens com HG que receberam e não receberam TRT. Após 36 meses de avaliação, biópsias positivas foram semelhantes entre os homens em TRT (37,5%) e aqueles que não estavam em TRT (37,0%) (DEBRUYNE et al., 2017). LOEB et al. (2017), usando dados de registro de base populacional de âmbito nacional, não constataram associação entre a TRT e o risco geral de câncer de próstata, encontrando mais especificamente uma maior tendência à hiperplasia prostática benigna e menor tendência ao desenvolvimento de neoplasias malignas nos pacientes submetidos à terapia em questão. Por fim, uma meta-análise, que incluiu 22 estudos, todos controlados por placebo, randomizados e duplo-cegos, chegou-se à conclusão de que a TRT é segura a curto prazo (menos de 12 meses), não promovendo o desenvolvimento ou a progressão do câncer de próstata (CUI et al., 2014).

Apesar dos inúmeros benefícios potencialmente trazidos pela TRT, sua aplicação ainda é limitada devido à ideia de que há um aumento da prevalência de câncer de próstata e de doenças cardiovasculares. Essa teoria é proveniente

de dados discrepantes encontrados na literatura, as quais sofrem de falhas metodológicas graves, de deficiências científicas e de medicina baseada em evidências (CHILES, 2016; TRAISH, 2014). Na verdade, a maioria dos estudos recentes já convergem para a ideia de que a TRT não está associada ao desenvolvimento nem de um nem de outro (CUI et al., 2014; DEBRUYNE et al., 2017; LOEB et al., 2017; WALLIS et al., 2016).

#### 3.4.1 Associação com espondilite anquilosante

CHILES et al., 2016 resalta a necessidade de atenção ao processo de envelhecimento da população, principalmente, no que diz respeito à disfunção erétil e ao HG, pois é inegável que essas condições debilitantes possuem impacto direto na qualidade de vida dos homens, sobrepondo-se às múltiplas comorbidades. Em se tratando de pacientes com EA, dentre os principais aspectos que contribuem para a perda de qualidade de vida, também, figura a preocupação com a aparência e o impacto da doença na vida sexual (KOTSIS et al., 2014; SANTANA et al., 2017).

Portanto, é natural pensar que um tratamento que melhore os indicadores comuns de ambas as comorbidades trará um grande impacto positivo na saúde geral dos portadores de EA diagnosticados com HG. Ademais, o fato da EA não ter cura e apresentar profilaxia dificultada, até por ser uma das condições reumatológicas com fator genético mais determinante (COCK; VAN VUUREN, 2014; SMITH, 2015), torna, ainda, mais razoável que se destinem esforços para a investigação de métodos que melhorem a qualidade de vida destes pacientes, especialmente, os que trazem abordagens novas no combate de problemas com importância muitas vezes subestimada na composição do cada vez mais amplo conceito de saúde.

A TRT seria uma opção muito bem-vinda para tal finalidade, uma vez expostos os benefícios que ela pode trazer em relação à função erétil, desejo sexual, aparência (através do aumento da massa magra e diminuição da circunferência abdominal e gordura geral), depressão, fadiga, todos fatores-chaves na preservação da autoestima e qualidade de vida masculina, além de

sintomas muito prevalentes em ambas as patologias – EA e HG (CORONA et al., 2016; HACKETT et al., 2017; ZARROUF et al., 2009). Além disso, não foi encontrado nenhum outro estudo que se propôs a fazer uma investigação nos moldes que o presente projeto sugere, o que é determinante para conferir caráter de inovação nos resultados encontrados, sejam eles positivos ou negativos.

#### **4 MÉTODOS**

Este é um estudo observacional transversal analítico realizado em um único centro de Reumatologia do Hospital Evangélico Mackenzie do Paraná. Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa local, (Comitê de Ética da Faculdade Evangélica Mackenzie de Medicina, Curitiba, PR, Brasil, número 2873147) (ANEXO A) e obteve o consentimento por escrito de todos os participantes (APÊNDICE A). Trata-se de uma amostra de conveniência, composta por todos os pacientes do sexo masculino que consultam regularmente – durante o período de dezembro de 2018 há fevereiro de 2020 – e concordaram em participar do estudo. Os controles foram obtidos em base de dados de um consultório particular de Curitiba. Pacientes e controles foram pareados por idade e índice de massa corporal.

Para serem incluídos, os pacientes com EA deviam atender aos critérios da ASAS (ANEXO B) para espondiloartrite axial, ter início da doença após os 16 anos de idade e aceitarem o termo de consentimento. Foram excluídos da amostra pacientes que possuíam condição inflamatória crônica, além da EA, caráter de acometimento predominantemente periférico, outras doenças que poderiam levar à dor e prontuários incompletos.

Os pacientes e controles foram submetidos à dosagem de testosterona total sérica, testosterona livre, testosterona biodisponível, SHBG (globulina de ligação ao hormônio sérico), albumina, LH (hormônio luteinizante) e ao questionário IIEF (Índice Internacional de Função Erétil).

O IIEF – 5 (ANEXO C) é um instrumento com cinco perguntas respondidas em escala Likert. Pacientes com resultados menores que 7 pontos foram considerados com disfunção grave; aqueles com valores entre 8 e 11, com moderado, valores de 12 a 16 como com disfunção leve à moderada, valores de 17 a 21 como disfunção leve e aqueles com valores acima de 21 como normal. (ROSEN, et al., 1999)

Os pacientes com EA tiveram seus dados clínicos, laboratoriais e de tratamentos coletados dos prontuários; incluindo idade, tempo da doença, atividade da doença medida pela VHS (taxa de sedimentação de eritrócitos) e PCR (proteína C reativa); BASDAI (Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante do Banho), ASDAS (Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante), usando a taxa de sedimentação de eritrócitos (ou ASDAS-ESR) ou proteína C reativa (ou ASDAS-CRP). O BASDAI é um instrumento de seis itens que varia de 0 (sem atividade da doença) a 10 (pior cenário) que leva em consideração dor na coluna, dor periférica e dor na entesis, fadiga e rigidez matinal. O ASDAS é uma medida composta da atividade da doença que usa VHS ou PCR e dor nas costas, a pontuação global da atividade da doença do paciente, dor / inchaço periférico e duração da rigidez matinal. Valores abaixo de 1,3 são considerados como inatividade da doença; entre 1,3 e abaixo de 2,1 como baixa atividade da doença, entre 2,1 e menor que 3,5 como moderada atividade da doença e 3,5 ou mais como alta atividade da doença. (SIEPER, et al., 2009)

Os pacientes também tiveram a qualidade de vida mensurada através *12-Item-Short-Form Health Survey* (SF-12) (ANEXO D). Constitui-se de uma pesquisa de formulários com 12 Itens que possui um domínio mental e físico; avaliado por 12 perguntas e que medem a saúde e o bem-estar funcional do ponto de vista do paciente. Vai de 0 a 100; valores altos estão associados à melhor qualidade de vida. (ANDRADE, et al., 2007)

## 4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e contingência. Para julgar a distribuição dos dados, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. A frequência foi expressa em porcentagem, tendência central como média e desvio padrão (DP) para dados paramétricos e mediana e intervalo interquartil (IQR) para dados não paramétricos.

Pacientes e controles apresentaram níveis de testosterona total, testosterona livre, testosterona biodisponível, SHBG (globulina de ligação ao hormônio sérico), albumina, LH (hormônio luteinizante) e resultados numéricos do IIEF comparados pelo teste de Mann Whitney. Os resultados do questionário IIEF – como categoria – foram comparados entre pacientes e controles pelo teste do qui-quadrado. Os estudos de correlação do IIEF e variáveis associadas à atividade da doença (VHS, PCR, BASDAI, ASDAS) e do IIEF com medidas hormonais (testosterona total, testosterona biodisponível, SHBG, LH e albumina) foram realizados pelo teste de Spearman. A significância adotada foi de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, participaram da pesquisa 35 pacientes com EA e 104 controles. Em relação à amostra estudada as principais características dos 35 pacientes com EA, como dados epidemiológicos gerais, tratamento, tempo de doença e a qualidade de vida seguem descritos na **tabela 1** a seguir. A idade média dos pacientes com EA ficou em 52 anos, com IMC variando em eutrofia a obesidade grau 1, com tempo de diagnóstico de doença em 10 anos. Com relação ao tratamento, 70% da amostra utiliza AINS e ANTI – TNF alfa como terapêutica principal. Os indicadores de atividade de doença ASDAS VHS e PCR indicaram baixa atividade da doença na amostra analisada. Já com relação à qualidade de vida dos pacientes, através do SF-12 em seus



dois âmbitos físico e mental, os pacientes obtiveram média inferior a 50% dos quesitos analisados.

**TABELA 1 – EPIDEMIOLOGIA, TRATAMENTO, ATIVIDADE DA DOENÇA, QUALIDADE DE VIDA EM 35 PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Idade média (anos)(±DP)	52,8 ± 7,1
Tempo de doença (anos)	10,0 (6 – 12)
IMC mediana (Kg/m <sup>2</sup> )	26,0 (24,5 – 32,3)
ASDAS PCR mediana	1,86 (1,36 – 3,65)
ASDAS VHS mediana	2,10 (1,61 – 2,80)
BASDAI mediana	2,50 (0,80 – 3,60)
VHS mediana (mm)	12,4 (10 – 47)
PCR mediana (mg/dL)	5,05 (2,88 – 17,75)
Média SF-12 domínio mental (±DP)	36,6 ± 8,87
Média SF-12 domínio físico (±DP)	44,74 ± 9,13
<b>Tratamento farmacológico</b>	
AINS	25/35 – 71,4%
Glicocorticoide	1/35 – 2,8%
Sulfassalazina	4/35 – 11,4%
Metotrexato	3/35 – 8,5%
Anti TNF-α	24/35 – 68,5%
Anti IL-6	1/35 – 2,8%

*DP= desvio padrão; ASDAS= Ankylosing Spondylitis Disease activity Scor; BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ; VHS= velocidade de hemo-sedimentação; PCR= proteína C reativa; SF-12= 12-Item Short Form Health Survey*

Fonte: O Autor (2020).

Nos 104 controles, a idade média foi de 51,9 ± 8,0 anos (p = 0,52 com pacientes com EA) e o índice mediano de massa corporal foi de 26,7 (24,9 a 29,7) kg / m<sup>2</sup> (p = 0,93 com pacientes com EA).

## 5.2 COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES COM EA E CONTROLES

A **tabela 2** mostra a comparação dos dados laboratoriais de pacientes com EA e controles. É possível observar que os níveis totais de testosterona e

SHBG foram significativamente mais altos nos pacientes com EA do que nos controles, mas não foram observadas diferenças na testosterona livre e na testosterona biodisponível.

**TABELA 2 – COMPARAÇÃO DOS DETERMINANTES HORMONAIS EM PACIENTES COM EA E CONTROLES**

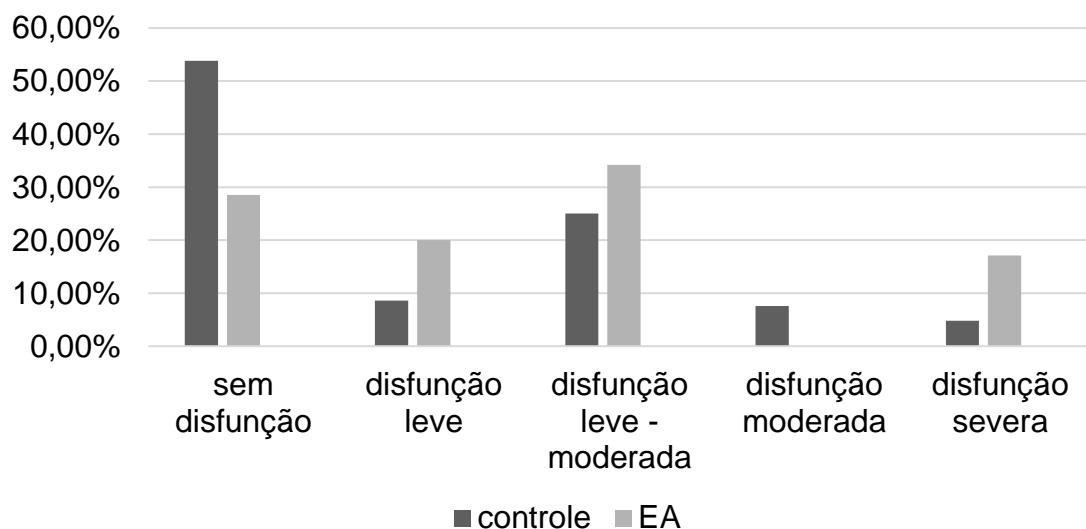
	<b>Espondilite anquilosante (N=34)</b>	<b>Controles (N= 104)</b>	<b>P</b>
LH (ug/mL) mediana (IIQ)	4,98 (3,49 – 7,01)	4,65 (3,00 – 6,01)	0,32
Testosterona total (ng/dL) mediana(IIQ)	456,0 (364,0 – 582,0)	355,0 (267,0 – 459,5)	0,01
SHBG (nmol/mL) mediana(IIQ)	44,0 (35,0 – 63,0)	32,0 (22,78 – 41,0)	<0,0001
Albumina (g/dL) mediana(IIQ)	4,57(4,18 – 4,90)	4,31 (4,30 – 4,70)	0,18
Testosterona livre (ng/dL) mediana(IIQ)	7,66 (5,25 – 8,54)	7,20 (5,57 – 8,80)	0,79
Testosterona biodisponível (ng/dL) mediana (IIQ)	179,0 (124,0 – 210,0)	176,0 (132,5 – 220,5)	0,59

LH= hormônio luteinizante; SHBG= globulina ligadora de hormônios sexuais; IIQ= interval interquartil

Fonte: O Autor (2020).

Já a comparação dos resultados do IIEF, mostrou que os pacientes com EA possuíam um valor mediano de 16,0 (13,0 - 22,0) e controles um valor mediano de 22,0 (13,0 - 25,0) com  $p = 0,004$ , demonstrando um pior desempenho sexual em pacientes com EA. O estudo do IIEF de acordo com as categorias de desempenho sexual nos dois grupos está no **gráfico 1**.

**GRÁFICO 1 - DESEMPENHO SEXUAL DE ACORDO COM OS RESULTADOS CATEGÓRICOS DO IIEF - 5**



Fonte: O Autor (2020).

A **tabela 3** expressa os dados de maneira absoluta dos resultados categóricos de disfunção erétil, quando comparados os pacientes com EA e controles.

**TABELA 1 – DESEMPENHO SEXUAL DE ACORDO COM OS RESULTADOS CATEGÓRICOS DO IIEF**

	Sem disfunção	Leve	Leve-moderada	Moderada	Severa
EA	28,50%	20%	34,20%	0	17,10%
Controles	53,80%	8,60%	25%	7,60%	4,80%

Espondilite anquilosante (EA).

Fonte: O Autor (2020).

### 5.3 DISFUNÇÃO SEXUAL EM PACIENTES COM EA

O estudo das correlações dos valores do IIEF – de acordo com as variáveis estudadas para pacientes com EA – está na **tabela 4**. Parece que as variáveis hormonais não se correlacionaram com a disfunção sexual, mas os indicadores de atividade da doença e qualidade de vida fizeram-no.

**TABELA 2 – ESTUDOS DE CORRELAÇÃO DO IIEF COM PARÂMETROS HORMONAIS, ATIVIDADE DA DOENÇA E QUALIDADE DE VIDA.**

	<b>Spearman R</b>	<b>Intervalo de confiança 95%</b>	<b>de P</b>
LH	-0,13	-0,45 a +0,21	0,42
Testosterona total	-0,004	-0,34 a +0,33	0,97
Testosterona livre	0,09	-0,25 a +0,42	0,58
Testosterona biodisponível	0,16	-0,18 a +0,47	0,34
SHBG	-0,09	-0,42 a +0,25	0,57
BASDAI	-0,52	-0,73 a -0,22	0,001
ASDAS VHS	-0,29	-0,58 a -0,04	0,08
ASDAS PCR	-0,37	-0,63 a -0,04	0,02
VHS	-0,003	-0,52 a +0,52	0,96
PCR	0,25	-0,28 a +0,67	0,32
Domínio físico SF-12	0,51	+0,21 a +0,73	0,001
Domínio mental SF-12	0,4	+0,07 a +0,65	0,01

SHBG= globulina ligadora de hormônios sexuais. BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS= Ankylosing Spondylitis Disease activity Score; VHS= velocidade de hemo-sedimentação; PCR= proteína C reativa; SF-12= 12-Item Short Form Health Survey

Fonte: O Autor (2020).

## **6 DISCUSSÃO**

Nossos resultados mostraram que pacientes com EA e controles apresentam a mesma quantidade de níveis de testosterona livre e biodisponível, que são os componentes hormonais capazes de influenciar o desempenho sexual. No entanto, não se há um consenso na literatura acerca do tema, para GILTAY (2000), STRAUB (2002) e AYDIN (2005) não há diferença na dosagem do hormônio em questão, quando comparado com a população normal, convergindo com os dados encontrados no nosso estudo. Porém, divergindo desses resultados, encontramos um estudo de EL MAGHRAOUI (2005) que afirmou que pacientes com EA apresentavam aumento de testosterona sérica, o que pode ser explicado pela sua amostra ser composta, exclusivamente, de pacientes que faziam tratamento com AINES, os quais provaram que podem causar falso aumento dos níveis hormonais extraídos no soro.

No entanto, a testosterona total (TT) e SHBG foram maiores nos homens com EA do que nos controles, mostrando que a fração hormonal ligada ao seu transportador é alta nos indivíduos com esta doença. Não há estudos similares para comparar dados. A SHBG é uma glicoproteína produzida e secretada pelo fígado e sua síntese é regulada por fatores hormonais, metabólicos e nutricionais. Curiosamente, alterações nos níveis de SHBG têm sido consideradas como um marcador para o aumento do risco de mortalidade cardiovascular (GYAWALI, 2019). Enquanto alguns autores descobriram que baixos níveis favoreceram complicações cardiovasculares (KALME, et al., 2005) outros apontaram alguns resultados no sentido oposto. Um estudo de GYAWALI et al.(2019) em 2563 homens (35 a 80 anos) mostraram que, naqueles com mais de 65 anos, SHBG elevado e menor TT associado à maior risco de doenças cardiovasculares do que naqueles sem eles. A EA é uma doença com risco aumentado de complicações cardiovasculares, como: infarto do miocárdio (PARK, et al., 2018) e acidente vascular cerebral isquêmico (LEE, 2018). E, isso foi creditado ao processo inflamatório persistente crônico (SHLOSS, 2020) e / ou ao amplo uso de AINEs (DUBREUIL, et al., 2018). Até onde sabemos, o papel do SHBG, nesse contexto, ainda não foi examinado, mas pode merecer mais atenção. Sendo assim, não havendo consenso na literatura, levanta-se o questionamento sobre o papel da SHBG no processo de doenças vasculares, necessitando de mais pesquisas futuras.

Nosso resultado converge com o de SANTANA (2017), FAN (2015) e GALLINARO (2012), os quais afirmaram que pacientes com EA apresentam IIEF baixo, quando comparado à população geral. Porém, não foram atribuídos fatores causais para seus achados.

Apesar dos níveis equivalentes de testosterona livre e biodisponível, o desempenho sexual na EA foi muito pior que os controles, mostrando que, nesse contexto, o papel central do problema não é hormonal. Por outro lado, foram encontradas correlações positivas do IIEF com a atividade da doença, mostrando que a inflamação é importante nesse cenário. Nossos resultados concordam com os de BERG et al.(2019) que estudaram o desempenho sexual

em 360 pacientes com SpA axial de ambos os sexos e constataram que a inflamação teve papel fundamental na redução da qualidade de vida sexual.

A atividade inflamatória está associada à dor, à rigidez matinal e à fadiga e é bem conhecida por prejudicar a função sexual em doenças reumáticas (GALLINARO, et al., 2012) . Além disso, devido à sua preferência noturna, a dor inflamatória, geralmente, interrompe o sono. E, os distúrbios do sono são uma variável independente; associados à diminuição da atividade sexual, segundo ROSTON et al.(2013).

Os resultados também mostraram que a disfunção erétil está ligada à diminuição da qualidade de vida nos dois domínios do questionário SF-12: físico e mental. Embora não possamos inferir nenhuma relação de causa e efeito, é claro que esses dois problemas (sexual e qualidade de vida) se associam, e o tratamento da disfunção sexual pode ajudar a melhorar a qualidade de vida. Nesse contexto, é necessário o controle rígido da atividade inflamatória da doença e de comorbidades associadas, propondo quando necessário TRH para melhoras ambas, como sugerido por HACKETT (2017).

Este trabalho é limitado pelo seu desenho transversal e pelo pequeno número de pacientes com EA que cumpriram os requisitos de inclusão. No entanto, destaca a ocorrência de disfunção erétil em alta proporção de pacientes com EA, sendo um tema pouco abordado nas consultas de rotina desses pacientes. Pensando nisso, este trabalho possui como desdobramentos a abordagem farmacológica da disfunção sexual para aqueles que assim o quiserem.

## **7 CONCLUSÃO**

Conclui-se que pacientes com EA apresentaram índices de disfunção erétil significativamente piores, quando comparados à população geral. Com relação aos níveis séricos de hormônios sexuais masculinos, não houve diferença significativa entre a fração livre de testosterona e biodisponível. No

entanto, apresentaram níveis de testosterona total e SHBG significativamente maiores que os controles.

Quanto aos testes de correlação, foi possível observar que os piores indicadores de função erétil estavam diretamente relacionados à atividade inflamatória da doença e à qualidade de vida, mas não ao perfil hormonal sexual masculino.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, T. L. et al. Applicability of the 12-Item Short-Form Health Survey in patients with progressive systemic sclerosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 4, p. 414-422, 2007.

AYDIN, T. et al. Bone loss in males with ankylosing spondylitis: Its relation to sex hormone levels. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n. 4, p. 467–469, 2005.

BACHMAN, E. et al. Testosterone Suppresses Hepcidin in Men : A Potential Mechanism for Testosterone-Induced Erythrocytosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 10, p. 4743–4747, 2010.

BAILLARGEON, J. et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. **Clinical rheumatology**, v. 35, n. 12, p. 2983-2987, 2016.

BERG, K. H. et al. Sexual quality of life in patients with axial spondyloarthritis in the biologic treatment era. **The Journal of rheumatology**, v. 46, n. 9, p. 1075-1083, 2019.

CHILES, K. A. Hypogonadism and erectile dysfunction as harbingers of systemic disease. **Translational Andrology and Urology**, v. 5, n. 2, p. 195–200, 2016.

COCK, I. E.; VAN VUUREN, S. F. The potential of selected South African plants with anti-Klebsiella activity for the treatment and prevention of Ankylosing spondylitis. **Inflammopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 21–35, 2014.

CORONA, G. et al. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. **Hormones**, v. 14, n. 4, p. 569–578, 2015.

CORONA, G. et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 39, n. 9, p. 967–981, 2016.



CORTES, A. et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. **Nature Genetics**, v. 45, n. 7, p. 730–738, 2013.

COVIELLO, A. D. et al. Effects of Graded Doses of Testosterone on Erythropoiesis in Healthy Young and Older Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 3, p. 914–919, 2008.

CUI, Y. et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 17, n. 2, p. 132–143, 2014.

DEBRUYNE, F. M. J. et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. **BJU International**, v. 119, n. 2, p. 216–224, 2017.

DUBREUIL, M. et al. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 77, n. 8, p. 1137-1142, 2018.

EL MAGHRAOUI, A. et al. Bone turnover markers, anterior pituitary and gonadal hormones, and bone mass evaluation using quantitative computed tomography in ankylosing spondylitis. **Clinical Rheumatology**, v. 24, n. 4, p. 346–351, 2005.

FAN, D. et al. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: A systematic review and metaanalysis. **Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 2, p. 252–257, 2015.

GALLINARO, A. L. et al. Sexual activity in ankylosing spondylitis. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 6, p. 887–91, 2012.

GILTAY, E. J. et al. Serum testosterone levels are not elevated in patients with ankylosing spondylitis. **The Journal of rheumatology**, v. 25, n. 12, p. 2389-2394, 1998.

GILTAY, E. J. et al. Phenylbutazone can spuriously elevate unextracted testosterone assay results in patients with ankylosing spondylitis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 12, p. 4923-4924, 2000.

GYAWALI, P. et al. Higher Serum Sex Hormone–Binding Globulin Levels Are Associated With Incident Cardiovascular Disease in Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 12, p. 6301-6315, 2019.

GOOREN, L. J. G. et al. Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 4, p. 969-987, 2000.

HACKETT, G. et al. Testosterone replacement therapy: improved sexual desire and erectile function in men with type 2 diabetes following a 30-week randomized placebo-controlled study. **Andrology**, v. 5, n. 5, p. 905–913, 2017.

HARMAN, S. M. et al. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 2, p. 724–731, 2001.

KALME, T. et al. Sex hormone-binding globulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1550-1556, 2005.

KARLIBEL, I. A. et al. Effect of cigarette smoking on sexual functions, psychological factors, and disease activity in male patients with ankylosing spondylitis. **The Aging Male**, v. 22, n. 2, p. 109-115, 2018.

KHERA, M. et al. Adult-Onset Hypogonadism. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 7, p. 908–926, 2016.

KOTSIS, K. et al. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 14, n. 6, p. 857–872, 2014.

LEE, D. H. et al. Association of ischemic stroke with ankylosing spondylitis: a nationwide longitudinal cohort study. **Acta neurochirurgica**, v. 160, n. 5, p. 949-955, 2018.

LIU, Y. et al. Impact of ankylosing spondylitis on sexual function: A systematic review and meta-analysis. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 9, n. 4, p. 1501-1507, 2015.

LOEB, S. et al. Testosterone Replacement Therapy and Risk of Favorable and Aggressive Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 13, p. 1430–1436, 2017.

ODEH, S. et al. Spinal syndesmophyte score does not correlate with serum testosterone level in male patients with ankylosing spondylitis. **Harefuah**, v. 158, n. 9, p. 568-570, 2019.

PARK, C. J. et al. Association of Acute Myocardial Infarction with ankylosing Spondylitis: A nationwide longitudinal cohort study. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 56, p. 34-37, 2018.

PIRILDAR, T.; MÜEZZINOĞLU, T.; PIRILDAR, Ş. Sexual function in ankylosing spondylitis: a study of 65 men. **The Journal of urology**, v. 171, n. 4, p. 1598-1600, 2004.

REVEILLE, J. D. An update on the contribution of the MHC to as susceptibility. **Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 6, p. 749–757, 2014.

RODRIGUEZ, K. M.; PASTUSZAK, A. W.; KHERA, M. The Role of Testosterone Therapy in the Setting of Prostate Cancer. **Current urology reports**, v. 19, n. 8, p. 67, 2018.

ROSEN, R. C. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. **International journal of impotence research**, v. 11, n. 6, p. 319-326, 1999.

ROSTOM, S. et al. Sexual activity in Moroccan men with ankylosing

spondylitis. **Rheumatology international**, v. 33, n. 6, p. 1469-1474, 2013.

RUDWALEIT, M. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 68, n. 6, p. 777-783, 2009.

SANTANA, T. et al. Erectile dysfunction in ankylosing spondylitis patients. **International Braz J Urol**, v. 43, n. 4, p. 730–735, 2017.

SARTORIUS, G. et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: The healthy man study. **Clinical Endocrinology**, v. 77, n. 5, p. 755–763, 2012.

SCHLOSS, M. J.; SWIRSKI, F. K.; NAHRENDORF, M. Modifiable cardiovascular risk, hematopoiesis, and innate immunity. **Circulation Research**, v. 126, n. 9, p. 1242-1259, 2020.

SHAHANI, S.; MAGGIO, M.; BASARIA, S. Androgens and erythropoiesis: Past and present. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 32, n. 8, p. 704–716, 2009.

SHEA, J. L.; WONG, P.; CHEN, Y. Free testosterone: clinical utility and important analytical aspects of measurement. **Advances in clinical chemistry**. Elsevier, p. 59-84, 2014.

SIEPER, J. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. SUPPL. 2, 2009.

SMITH, J. A. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 1, 2015.

STOLWIJK, C. et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: A population-based matched cohort study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, n. 7, p. 1373–1378, 2015.

STRAUB, R. H. et al. No alterations of serum levels of adrenal and gonadal hormones in patients with ankylosing spondylitis. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 20, n. 6; SUPP/28, p. S52-S59, 2002.

STRAND, V.; SINGH, J. A. Patient burden of axial spondyloarthritis. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 23, n. 7, p. 383-391, 2017.

TOUSSIROT, E.; WENDLING, D. Late-onset ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies. **Drugs & aging**, v. 22, n. 6, p. 451-469, 2005.

TRAISH, A. M. Testosterone and weight loss: the evidence. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 21, n. 5, p. 313–322, 2014.

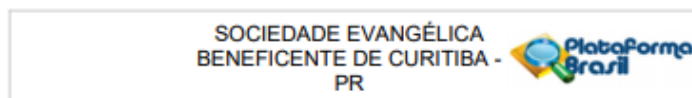
VERMEULEN, A. Androgen Replacement Therapy in the Aging Male—A Critical Evaluation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 6, p. 2380–2390, 2001.

WALLIS, C. J. D. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: An intention-to-treat observational cohort study. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 4, n. 6, p. 498–506, 2016.

ZARROUF, F. A. et al. Testosterone and depression: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Practice**, v. 15, n. 4, p. 289–305, 2009.

## ANEXOS

### ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE E HIPOGONADISMO: CORRELAÇÃO CLÍNICO/LABORATORIAL

**Pesquisador:** Renato Mitsunori Nishihara

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 96872718.0.0000.0103

**Instituição Proponente:** Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.873.147

##### Apresentação do Projeto:

O presente projeto caracteriza-se como um estudo do tipo Coorte prospectivo. Será realizado através de uma amostra de conveniência que abrangerá os pacientes com EA e HG que são atendidos regularmente no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Paraná, Brasil, desde que assim o queiram e mediante concordância e assinatura do TCLE, sendo os mesmos acompanhados durante um período de 90 dias. Grupo com EA e HG: a amostra incluirá aqueles pacientes que atendem os critérios ASAS para a EA, tiverem uma dosagem de testosterona <320ng/dL - a qual caracteriza HG se associada a sintomatologia específica - e aceitarem participar da pesquisa.

Espondilite anquilosante (EA) é uma doença reumática crônica pertencente ao grupo das espondiloartrites que afeta principalmente a população masculina (SIEPER et al., 2009). Sua característica mais marcante é a inflamação e eventual fusão das articulações axiais, levando a sintomatologia que evolui de forma insidiosa e progressiva. Comorbidades extra-axiais como uveíte aguda, artrite periférica, dacilite, entesite e até mesmo inflamações intestinais também podem aparecer associadas à doença, e o fazem frequentemente. Parece, portanto, ser mais robusta a tese de que os níveis séricos de testosterona não estão elevados em pacientes com EA em relação à população normal, o que permite considerar a reposição hormonal como alternativa viável para melhoria da qualidade de vida dos portadores homens que sofrem simultaneamente com o hipogonadismo. Apesar dos inúmeros benefícios potencialmente trazidos pela TRT, sua

aplicação ainda é limitada devido à ideia de que há um aumento da prevalência de câncer de próstata e de doenças cardiovasculares.

##### Objetivo da Pesquisa:

###### Objetivo Primário:

Investigar o perfil clínico e laboratorial pré e pós terapia de reposição de testosterona em pacientes com espondilite anquilosante e hipogonadismo, através de parâmetros clínicos e laboratoriais, estabelecendo desta forma possíveis riscos e benefícios ao tratamento.

###### Objetivo Secundário:

Avaliar a função erétil dos pacientes com hipogonadismo e Espondilite Anquilosante pré e pós terapia de reposição hormonal com cipionato de testosterona; Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com hipogonadismo e Espondilite Anquilosante pré e pós terapia de reposição hormonal; Avaliar a função cognitiva dos pacientes com hipogonadismo e Espondilite Anquilosante pré e pós terapia de reposição hormonal, comparando-os com grupos controle; Avaliar a atividade da Espondilite Anquilosante pré e pós terapia de reposição hormonal.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

###### Riscos:

Perda de confidencialidade, constrangimento por falar da sua vida sexual, desconforto no momento da coleta de sangue, dor local na aplicação intramuscular do medicamento, naqueles que o fizerem.

Para minimizar os riscos, os pacientes não serão identificados por nome ou iniciais, apenas por códigos. A coleta de sangue e a aplicação do medicamento será executada por profissional treinado e habilitado para tais medidas, minimizando o desconforto do paciente.

###### Benefícios:

Redução do colesterol, redução da glicemia, redução da resistência à insulina, redução da gordura abdominal, redução da fadiga, aumento da massa magra, efeitos antidepressivos, aumento da libido, melhora da função erétil.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

**Recomendações:**

Não há

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, manifesto pela aprovação do projeto de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1206021.pdf	27/08/2018 07:10:13		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	BERNARDO.JPG	27/08/2018 07:09:01	Renato Mitsunori Nishara	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.docx	26/08/2018 11:12:47	Renato Mitsunori Nishara	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoEA2.pdf	26/08/2018 11:12:36	Renato Mitsunori Nishara	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoEA2.docx	26/08/2018 11:12:21	Renato Mitsunori Nishara	Aceito
Folha de Rosto	FrEA.pdf	26/08/2018 10:57:16	Renato Mitsunori Nishara	Aceito

SOCIEDADE EVANGÉLICA  
BENEFICENTE DE CURITIBA -  
PR



Continuação do Parecer: 2.873.147

Outros	artigosEA.docx	24/08/2018 12:16:19	Renato Mitsunori Nishara	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	draThelma.pdf	22/08/2018 07:46:33	Renato Mitsunori Nishara	Aceito

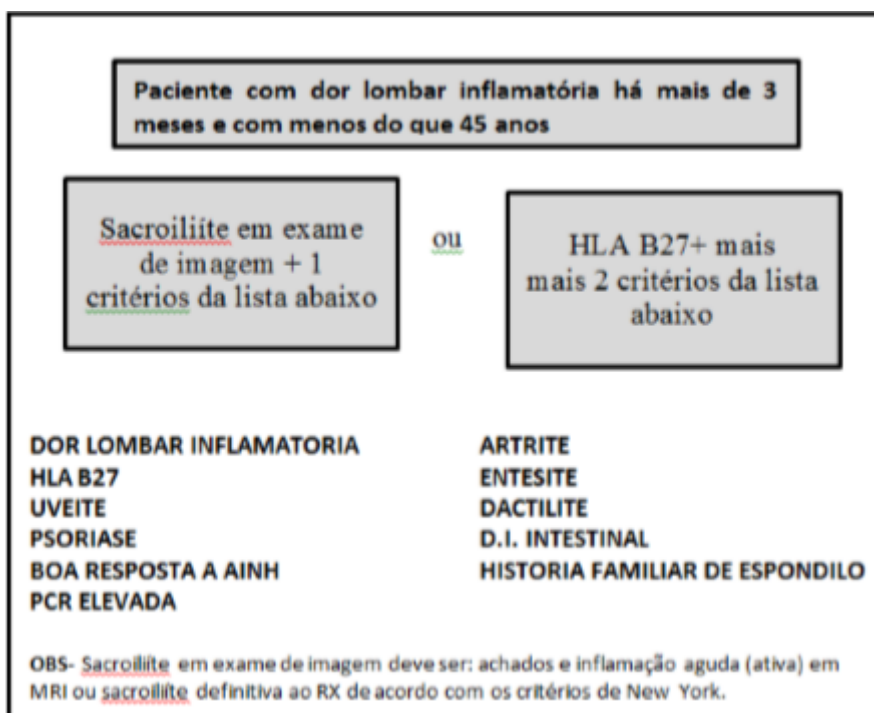
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

## ANEXO B – CRITÉRIOS ASAS PARA DIAGNÓSTICO



## ANEXO C – QUESTIONÁRIO IIEF – 5

1. Como foi a sua confiança em conseguir ter e manter uma ereção?				
Muito Baixa	Baixa	Média	Alta	Muito Alta
1	2	3	4	5
2. Quando você teve ereções com o estímulo sexual, com que frequência a sua ereção foi firme o suficiente para ter penetração?				
Quase nunca ou nunca	Poucas vezes (muito menos do que a metade das vezes)	Às vezes (mais ou menos metade das vezes)	Muitas vezes (muito mais do que a metade das vezes)	Quase sempre ou sempre
1	2	3	4	5
3. Durante o ato sexual, com que frequência você conseguiu manter a ereção após a penetração?				
Quase nunca ou nunca	Poucas vezes (muito menos do que a metade das vezes)	Às vezes (mais ou menos metade das vezes)	Muitas vezes (muito mais do que a metade das vezes)	Quase sempre ou sempre
1	2	3	4	5
4. Durante o ato sexual, qual o grau de dificuldade que você apresentou para manter uma ereção até o final da relação?				
Dificuldade Total	Muita Dificuldade	Moderada Dificuldade	Pouca Dificuldade	Nenhuma Dificuldade
1	2	3	4	5
5. Quando você teve relações sexuais, com que frequência essa relação foi satisfatória para você?				
Quase nunca ou nunca	Poucas vezes (muito menos do que a metade das vezes)	Às vezes (mais ou menos metade das vezes)	Muitas vezes (muito mais do que a metade das vezes)	Quase sempre ou sempre
1	2	3	4	5



## ANEXO D – QUESTIONÁRIO SF – 12



Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Instruções: Por favor, ler atentamente as perguntas desse questionário e responder na característica que melhor lhe representa.

1. Em geral, diria que a saúde é:
  - a. Excelente
  - b. Muito boa
  - c. Boa
  - d. Razoável
  - e. Fraca
2. As perguntas que se seguem são sobre atividades que pode executar no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde mental atual o/a limita nestas atividades? Se sim, quanto?
  - a. Atividades moderadas, tais como deslocar uma mesa, aspirar a casa, andar de bicicleta ou nadar?
    - i. Sim, muito limitado/a
    - ii. Sim, pouco limitado/a
    - iii. Não, nada limitado/a
  - b. Subir vários lanços de escada?
    - i. Sim, muito limitado/a
    - ii. Sim, pouco limitado/a
    - iii. Não, nada limitado/a
3. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo teve no seu trabalho ou outras atividades diárias regulares algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?
  - a. Realizou menos do que queria?
    - i. Sempre
  - b. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras atividades?
    - i. Sempre
    - ii. A maior parte do tempo
    - iii. Algum tempo
    - iv. Pouco tempo
    - v. Nunca
4. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo teve algum dos problemas apresentados a seguir com o seu trabalho ou outras atividades regulares devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a, ansioso/a)?
  - a. Realizou menos do que queria?
    - i. Sempre
    - ii. A maior parte do tempo
    - iii. Algum tempo
    - iv. Pouco tempo
    - v. Nunca
  - b. Realizou trabalho ou outras atividades de forma menos cuidadosa que o habitual?
    - i. Sempre
    - ii. A maior parte do tempo
    - iii. Algum tempo
    - iv. Pouco tempo
    - v. Nunca
5. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com seu trabalho normal (tanto trabalho fora de casa quanto doméstico)?
  - a. Absolutamente nada
  - b. Um pouco
  - c. Moderadamente
  - d. Bastante

- e. Imenso
6. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas durante as últimas 4 semanas. Para cada pergunta, por favor, dê a resposta que melhor descreva a forma como se sentiu. Quanto tempo, durante as últimas 4 semanas...
- a. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?
    - i. Sempre
    - ii. A maior parte do tempo
    - iii. Algum tempo
    - iv. Pouco tempo
    - v. Nunca
  - b. Teve muita energia?
    - i. Sempre
    - ii. A maior parte do tempo
    - iii. Algum tempo
    - iv. Pouco tempo
    - v. Nunca
  - c. Se sentiu deprimido/a?
    - i. Sempre
    - ii. A maior parte do tempo
    - iii. Algum tempo
    - iv. Pouco tempo
    - v. Nunca
7. Durante as últimas 4 semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua atividade social (visitar amigos ou familiares próximos)?
- i. Sempre
  - ii. A maior parte do tempo
  - iii. Algum tempo
  - iv. Pouco tempo
  - v. Nunca

## APÊNDICE

### APÊNDICE A –TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa do curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, onde será administrado testosterona exógena de forma gratuita por um período de 90 dias, visando avaliar através de questionários e exames laboratoriais possíveis melhoras da disfunção erétil, cognição e qualidade de vida.

Você poderá falar com os responsáveis pela pesquisa e perguntar possíveis dúvidas. Os principais pesquisadores são Dra. Thelma Skare e Dr. Renato Nishihara, que podem ser encontrados no telefone (41) 3240 5000 Ramal 4844.

Para realizar essa pesquisa, iremos usar sua ficha do hospital, e se necessário iremos perguntar diretamente a você para a coleta de informações. Além disso, será aplicado intramuscular doses de testosterona e coletadas amostras de sangue para exames laboratoriais relacionados à pesquisa. Suas informações pessoais, inclusive o seu nome, não serão divulgados em nenhum momento. A retirada de sangue e a aplicação podem causar dor local, gerar manchas roxa na pele, pruridos e eritemas os quais não são considerados perigosos. Esta coleta será feita junta com a dos exames necessários para o seu tratamento.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade. Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados durante 05 (cinco) anos pelos pesquisadores e, após, totalmente destruídos. Os resultados desta pesquisa poderão vir a ser publicados e apresentados em congressos, mas a sua identidade será preservada.

Você não receberá nenhum pagamento por esta participação e, também, não lhe serão cobrados nenhum dos testes realizados. Todavia, ao participar desta pesquisa você estará colaborando para o entendimento da melhora da qualidade de vida em pacientes com espondilite anquilosante.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Declaro que também fui informado:

Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa.

De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo para minha vida pessoal e nem para o meu atendimento prestado na instituição.

Da garantia de que não serei identificada quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos da presente pesquisa.

Curitiba, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento