

Condilomatose genital em homens e soropositividade para HIV

Genital Condylomatosis in Men and Human Immunodeficiency Virus Seropositivity

Rogério R Tavares¹, Mauro RL Passos², Sílvia MB Cavalcanti², Vandira MS Pinheiro³, Irineu Rubinstein⁴

RESUMO

Foi feito um estudo transversal, observacional, baseado em dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos, dos prontuários de 1168 pacientes masculinos que fizeram sua primeira consulta no Setor de DST/UFF entre janeiro de 1996 e dezembro de 1997, com o objetivo de determinar e comparar as freqüências de lesões genitais por HPV, do tipo condiloma, em homens HIV-negativos e HIV-positivos. O estudo visou ainda determinar e comparar com a literatura as freqüências de soropositividade para HIV e da presença de condiloma genital na amostra. Foi determinado também o perfil socioeconômico, cultural e de comportamento sexual dos pacientes estudados. Resultados: A freqüência de lesões condilomatosas em homens HIV-positivos foi de 12,5% em pacientes HIV-negativos 17%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas dos dois grupos. A freqüência de soropositividade para HIV na amostra foi de 9,9%, compatível com as taxas encontradas na literatura para pacientes masculinos de clínicas de DST em outras cidades do Brasil em 1997. A freqüência de condiloma genital na amostra foi de 15,8%, compatível com dados da literatura médica internacional para pacientes masculinos de clínicas de DST.

Palavras-chave: Condilomatose genital, HIV

ABSTRACT

This is a transversal, observational study, based on the clinical, laboratorial and epidemiological data collected from the patient records of 1168 male patients who had their first visit to the STD Clinic of the Universidade Federal Fluminense (UFF) in Niterói, Brasil, between January, 1996 and December 1997. The objectives of the study were: to determine and to compare the frequencies of genital condylomatous HPV lesions in HIV-negative and in HIV-positive men; to determine the frequencies of HIV seropositivity and genital condylomatosis of the whole sample and compare these to the literature. A socioeconomic, cultural and sexual behaviour profile of the population studied was also done. Results: The frequency of genital condylomatous lesions in HIV-positive men was 12.5% and that of the HIV-negative men was 17%. This difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The HIV seropositivity frequency was 9.9%, compatible with those found in the Brazilian medical literature for 1997 for STD clinic patients in other cities. The frequency of genital condylomatous lesions for the whole sample was 15.8%, comparable to the rates for STD male patients found in the international literature.

Keywords: Genital Condylomatosis, HIV

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 12(1):4-27, 2000

INTRODUÇÃO

A infecção genital pelo papilomavírus humano está hoje entre as mais freqüentes doenças sexualmente transmissíveis em todo o mundo. Estima-se que ela acometa 30 a 50% dos adultos sexualmente ativos e que 2% apresentem verrugas genitais (Koutsky, citado por Severson, 1999). Os poucos dados brasileiros sobre esta doença, como aqueles dos estudos feitos no Serviço de Dermatologia Sanitária da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em 1992, assim como aquele realizado no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, referente ao período de outubro de 1990 a outubro de 1993, ou ainda o levantamento das

DST detectadas no mesmo Setor de DST da UFF abrangendo o ano de 1995, destacam esta infecção como a principal ou uma das principais DST diagnosticadas nestes serviços, com freqüências de infecção genital por papilomavírus humano em ambos os sexos variando de, respectivamente, de 17.5% a 28.3% a 14.6% (Nascimento, 1992; Passos, 1995; Tibúrcio, 1997).

Devido às suas características peculiares, como a impossibilidade de remover totalmente, através de intervenções médicas, o vírus do epitélio infectado (Ward, K. A., 1994; Lassus, 1994), e por ser uma infecção muitas vezes multicêntrica e oligo ou assintomática do epitélio (Gross, 1997), sua tendência é de crescimento da prevalência, pela acumulação de casos de infecção. Estas infecções têm sido extensamente estudadas na mulher; os estudos feitos com homens são ainda muito limitados em número (idem).

A pandemia do vírus da imunodeficiência humana ("human immunodeficiency virus" ou HIV) piora este quadro, pois já foi estabelecida sua interação facilitadora da infecção pelo papilomavírus humano (Maymon, 1994). A prevalência de soropositividade para HIV vem sendo alvo de pesquisa, em todo o Brasil, através de estudos de vigilância epidemiológica,

¹ Médico Dermatologista, Mestre em DST - pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

² Professor Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia a UFF Chefe do Setor de DST-UFF

³ Professora Convidada do Programa de Pós-Graduação em DST/Setor de DST/MIP/CMB/CCM-UFF

⁴ Professor Adjunto de Urologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

cujos primeiros resultados tem vindo à tona recentemente, e mostram taxas preocupantes de prevalência (Ministério da Saúde, 1998), discutidas neste estudo. Alguns dos sítios da Rede Sentinela Nacional para HIV, gerenciada pelo Programa Nacional de DST e Aids, são centros de atendimento a DST, sendo o Setor de DST da UFF, centro nacional de referência para DST, um dos sítios desta rede.

Alguns dos estudos de vários países, pesquisando homens com infecção genital por HPV, foram feitos com pacientes de clínicas de DST (Gross, 1997). Estes grupos, embora pré-selecionados para fatores de risco para a aquisição de doenças sexualmente transmissíveis, são por esta mesma razão grupos representativos das populações locais de alto risco para estas doenças.

O interesse do autor por este tema, já preexistente, aumentou com sua experiência na Clínica do Setor de DST da UFF, onde foi possível constatar, no dia-a-dia, o relevo desta DST na prática médica, tanto em pacientes soropositivos quanto soronegativos para HIV, e seu impacto sobre os vários aspectos da vida dos indivíduos acometidos.

Neste estudo abordamos as infecções genitais, por HPV, em homens, com sua típica expressão clínica: a lesão condilomatosa; por esta razão utilizamos o termo condilomatose. Isto deve-se ao fato do estudo das infecções genitais assintomáticas por estes vírus requerer, para seu diagnóstico, técnicas de biologia molecular sofisticadas e caras, de difícil acesso para uso rotineiro. Estas técnicas têm sido mais difundidas no diagnóstico das infecções por HPV em mulheres, pela relação de alguns tipos virais com a carcinogênese dos tumores do colo do útero. Em homens, o diagnóstico destas infecções é ainda predominantemente clínico ou por peniscopia com o uso de colposcópio. O diagnóstico clínico, feito por especialistas nesta área, tem, entretanto, alta acurácia, conforme já foi demonstrado em estudo de correlação de detecção do DNA de HPV com as lesões clinicamente diagnosticadas, realizadas no Setor de DST da UFF (Cavalcanti, 1994).

Alguns trabalhos mostram prevalência aumentada de infecção anogenital por HPV em pacientes HIV-positivos (Palefsky *et al.*, 1994; Williams *et al.* 1994, Brown *et al.*, 1994).

Em um estudo, recente, entretanto, abordando a frequência dos tipos de lesões produzidos na região genital de homens por este vírus, verificou-se uma frequência maior de lesões condilomatosas nos pacientes HIV-negativos do que nos HIV-positivos (Aynaud, 1998).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência de lesões genitais de HPV do tipo condiloma (infecções portanto sintomáticas e de diagnóstico clínico) em homens HIV-negativos e em homens HIV-positivos, em um grupo de alto risco para DST.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Caracterizar a amostra de pacientes masculinos com condiloma genital, dentre os pacientes acima descritos, em termos socioeconômico e culturais e de prática sexual;

- b) Determinar se existe diferença estatisticamente significativa entre as taxas de frequência de lesões condilomatosas dos dois grupos (HIV positivos e HIV-negativos) e comparar estes dados com aqueles encontrados na literatura médica;
- c) Comparar a taxa de frequência de soropositividade para HIV da amostra com aquelas encontradas na literatura;
- d) Comparar as taxas de frequência de lesões condilomatosas da amostra como um todo com aquelas encontradas na literatura médica.

REVISÃO DA LITERATURA INFECÇÃO GENITAL PELO HPV

PROPRIEDADES GERAIS E CLASSIFICAÇÃO DOS HPV

Os Papilomavírus pertencem à família *Papovaviridae* e consistem de vírus pequenos, de 55 nm de diâmetro, sem envelope, com 72 capsômeros, em um capsídeo com simetria icosaédrica. Seu genoma consiste de uma molécula circular de DNA de dupla hélice, d e aproximadamente 8000 pares de bases. Apenas uma das fitas de DNA codifica informação genética, ou seja, o genoma viral só é transcrito em uma direção. O genoma dos papilomavírus contém um certo número de "áreas delimitadas abertas de leitura" ("open reading frames" ou "ORFs", em inglês), as quais podem ser transcritas em proteínas (Gross, 1997; Wikström, 1995). Estas "áreas" ou "ORFs" se dividem em:

- a) "ORFs" da região "precoce" ou "inicial" ("early region ORFs"), numeradas de E1 a E7, necessárias para a transformação da célula hospedeira e para a manutenção do genoma viral como epissômico e
- b) "ORFs" da região "tardia" ("late"), numeradas de L1 a L2, que codificam as proteínas do capsídeo viral.

Já foram identificados mais de noventa tipos (Alani, 1998) diferentes de Papilomavirus humanos ou "HPV" (da sigla inglesa utilizada também em nosso meio para "Human Papillomavirus", a qual adotaremos daqui em diante neste texto). Destes, trinta e quatro foram isolados a partir de lesões genitais (Gross, 1997). Inicialmente, a definição de um novo tipo determinava que o vírus isolado deveria ter menos de 50% de homologia de DNA em hibridização cruzada na hibridização líquida de DNA com qualquer HPV conhecido. Hoje já é possível o seqüenciamento rotineiro das ORFs E6, E7 e L1 dos novos vírus isolados, o que levou a uma nova definição: se a homologia de nucleotídeos nestas ORFs é menor que 90% com aquelas de todos os tipos conhecidos de HPV, temos um novo tipo de HPV (Wikström, 1995).

Os tipos de HPV foram classificados como "cutâneos" ou "genitais", de acordo com a localização da qual foram inicialmente isolados. Os tipos associados com displasia intraepitelial genital e câncer são chamados de tipos de "alto risco"; aqueles achados em lesões de verrugas benignas genitais (condylomata acuminata) são chamados de tipos de "baixo

risco". Harald Zur Hausen e seus associados do Centro Alemão de Pesquisas do Câncer, em Heidelberg, foram os primeiros a fazer estas associações, em 1979, iniciando o estudo dos HPV carcinogênicos (citado por Alani, 1995).

Os tipos cutâneos são subdivididos em tipos que causam verrugas benignas como a "verruca vulgaris" e verrugas planas (tipos 1/4/41/49/63/65), e aqueles que são achados exclusivamente em lesões de pacientes com uma entidade dermatológica rara, a epidermodisplasia verruciforme. Os tipos encontrados nas lesões desta doença dividem-se em três subgrupos: 1) tipos 5/8/12/47, 2) tipos 14/19/20/21/25 e 3) tipos 9/15/17, sendo que aqueles do primeiro subgrupo representam risco significativo de degeneração maligna. Este últimos tipos também foram encontrados em cânceres de pele em pacientes receptores de órgãos transplantados (de rim, por exemplo) (Wikström, 1995).

Os tipos genitais de baixo risco infectam geralmente a mucosa genital ou oral (tipos 6/11/40/42/43/44), estando associados a condilomas genitais benignos e à neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de baixo grau. Os genitais de alto risco foram clonados a partir de lesões de NIC de alto grau e de lesões de câncer cervical invasivas, com 3 subgrupos: 1) tipos 16/31/33/35/52/58, 2) tipos 18/26/34/39/45/51/68 e 3) tipos 30/53/56/66 (Gross, 1997).

HISTÓRIA DO ESTUDO DAS INFECÇÕES POR PAPILOMAVIRUS HUMANO

As verrugas genitais clássicas, ou *condilomata acuminata*, são conhecidas desde os tempos antigos. Os médicos gregos foram os primeiros a descrever esta doença, e a utilizarem o termo "condiloma", que significa tumor arredondado. Esta condição era já então considerada como tendo origem venérea e acreditava-se ser transmitida principalmente através da prática do sexo anal entre homens. Os médicos romanos discutiam a origem dos condilomas; esta condição chega a ser mencionada em antigas poesias romanas (Dutkiewicz, 1994). Foram utilizados ainda outros termos, tais como "Thymus" (derivado da semelhança entre a planta *Thymus capitatus* e as lesões de condiloma) e "Ficus" (esta uma palavra mais obscena, provavelmente utilizada devido à similaridade da superfície da planta *Ficus sycomorus* aos condilomas; esta palavra sobrevive e ainda é utilizada na língua alemã: "Feigwarze") (Wikström, 1995).

Durante a Idade Média o estudo das doenças de transmissão sexual foi deixado de lado, e somente após a chegada da sífilis à Europa, ao final do século 15, houve um ressurgimento do interesse neste tema. Neste período histórico, entretanto, não era feita uma distinção clínico-patológica entre manifestações de sífilis, gonorréia e de verrugas genitais, sendo todas consideradas como manifestações de sífilis; ainda hoje utilizamos o termo "condiloma lata" para determinadas lesões de sífilis secundária. Em 1793, Benjamin Bell relatava considerar sífilis e gonorréia como doenças distintas (citado por Gross, 1997). Já no século 19, Gémy discutiu as semelhanças entre as verrugas genitais as verrugas cutâneas (citado por Gross, 1997). As

verrugas cutâneas estão entre as primeiras doenças das cuja etiologia viral pôde ser provada pela inoculação experimental (de filtrados de verruga vulgar) (Waelsch, citado por Dutkiewicz, 1994). As partículas virais foram primeiro visualizadas por microscopia eletrônica usando extratos de verrugas cutâneas.

BIOLOGIA MOLECULAR DOS HPV

Os papilomavírus são comuns em uma grande gama de espécies diferentes, incluindo o homem e outros animais como macacos, cães, carneiros e também peixes e pássaros. Os papilomavirus são espécie-específicos, cada um infectando apenas seu hospedeiro natural. Os HPV, portanto, não infectam outras espécies além do homem. Seu ciclo reprodutivo é dependente da diferenciação das células epiteliais infectadas. A maioria dos papilomavírus, assim como os HPV, infectam somente os ceratinócitos, com exceção de alguns papilomavírus animais que também infectam fibroblastos dérmicos (Gross, 1997).

Proteínas virais

E1

E1 é o mais longo ORF e o segundo mais conservado. O ORF E1 completo codifica uma fosfoproteína ligante de DNA, que é responsável pela manutenção da forma epissômica do DNA viral. A proteína E1 forma complexo com a proteína E2, sendo este um complexo de iniciação que se liga à origem viral da replicação (Wikström, 1995; Gross, 1997).

E2

A proteína E2 age como um trans-ativador da transcrição, ao ligar-se aos elementos E2-responsivos ("E2-RE") localizados no LCR ("long control region" ou região de controle longa - vide 3.3.2). Entretanto, quando E2 liga-se aos seus sítios de ligação próximos a "caixa TATA" do gen promotor de E6/E7 ela pode, ao contrário, agir como repressora da transcrição da expressão de E6/E7 (Dostani, citado por Gross, 1997). A integração do genoma viral ao DNA celular pode levar à uma alteração dos ORFs de E1 ou E2, que por seu turno podem levar à perda do controle regulador negativo exercido pela proteína E2. Isto pode provocar um aumento da expressão das proteínas E6 e E7. E2 também é necessária para a replicação viral, função mediada pelo complexo E1-E2 que se liga à origem viral da replicação (Wikström, 1995; Gross, 1997).

E4

A proteína E4 é expressa tardiamente no ciclo viral e localiza-se primariamente no citoplasma. A proteína E4 altera o citoesqueleto da célula hospedeira, resultando no aspecto típico, vacuolizado, das células infectadas pelo HPV, conhecidas como coilócitos. O dano causado ao citoesqueleto parece facilitar a liberação de partículas virais (Wikström, 1995).

E5

A proteína E5 do papilomavírus bovino é pequena e hidrofóbica, tendo apenas 44 aminoácidos. O gen E5 do HPV 16 pode transformar ceratinócitos humanos. O principal mecanismo de transformação no BPV ("bovine papillomavirus") é através da ativação do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), expondo a célula a persistente estímulo mitogênico (Gross, 1997).

E6

A proteína E6 do HPV é necessária para a transformação celular, e o gen E6 do HPV 16 pode também transformar fibroblastos humanos. A proteína E6 dos HPV 16 e 18 forma complexos com a proteína celular p53, induzindo degradação acelerada da p53, a qual normalmente funciona como uma proteína tumor-supressora (Alani, 1998).

E7

E7 é uma proteína transformadora do HPV. Em colaboração com o oncogen ras ativado, ela é capaz de efetuar transformação maligna em células de roedores. Esta proteína liga-se à proteína do retinoblastoma (RB), prevenindo assim a interação normal entre RB e o fator celular de transcrição E2F, o qual em sua forma livre é capaz de trans-ativação da transcrição na fase S (de síntese) do ciclo celular. A E7 do HPV 16 liga-se à RB com 5 a 20 vezes mais afinidade do que a E7 dos HPV 6 e 11 (Wikström, 1995; Alani, 1998).

L1

L1 é a ORF mais conservado nos papilomavírus e possui aproximadamente 40% de homologia de aminoácidos mesmo entre tipos de HPV distantemente relacionados. Esta região codifica para a principal proteína do capsídeo, que possui uma massa molecular de aproximadamente 57 kDa (Gross, 1997).

L2

Esta ORF codifica para a proteína menor ("minor") do capsídeo, que juntamente com a proteína L1 forma o capsídeo do vírion (Wikström, 1995).

LCR

A região de controle longa ("long-control region"), também chamada de região não codificadora ("non-coding region" ou NCR), é uma extensão intermediária de DNA localizada entre L1 e E6. Esta parte do genoma viral não possui capacidade de codificar proteínas, mas contém sinais para o controle da transcrição e da replicação do vírus (*idem*).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: ASPECTO MACROSCÓPICO E DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA

Alguns autores dividem as lesões epiteliais por HPV, por seu aspecto clínico, em três tipos morfológicos: verrugas acu-

minadas, papulosas e planas. O termo "infecção genito-anal por HPV" tem sido utilizado para incluir todos estes tipos sob uma denominação comum (von Krogh, 1989).

As verrugas acuminadas (figura 1) são geralmente causadas por HPV dos tipos 6/11 (Strand *et al.*, 1996), enquanto as lesões papulosas e planas também podem conter os tipos de HPV oncogênicos que raramente são encontrados em lesões acuminadas (tipos 16 e 18). Muitas vezes ocorre mais de um tipo de lesão concomitantemente no mesmo paciente. As manifestações clássicas de infecção genital por HPV, geralmente descritas como "condilomas", são papilíferas, com pedúnculos digitiformes exibindo alto grau de vascularização. As verrugas acuminadas são vistas mais freqüentemente nas áreas úmidas, tais como a "cavidade do prepúcio" (glande, sulco coronal, frênulo e face interna do prepúcio) (Wikström, 1995) e o meato uretral nos homens. Já em mulheres estas lesões localizam-se mais amiúde nos pequenos lábios, nas porções mais internas dos grandes lábios, no clitóris, intróito vaginal, vagina e cérvix. Além destas áreas intertriginosas, as lesões verrucosas e acuminadas também podem ser vistas em áreas secas e ceratinizadas de pele genital e peri-genital, tais como o corpo do pênis e as porções externas dos grandes lábios e das virilhas.

Ao contrário das lesões acuminadas, as lesões papulosas são protuberantes, mas exibem uma superfície mais lisa e arredondada, sendo encontradas com mais freqüência nas áreas ceratinizadas e secas de pele como no corpo peniano, nas porções laterais da vulva, no períneo e na região perianal. A coloração das lesões é geralmente amarronzada nos locais mais pigmentados e rosada nas mucosas.

Embora não sejam muito protuberantes, as lesões planas também são algo elevadas em relação ao epitélio ao redor e geralmente mostram superfícies onduladas, algumas vezes

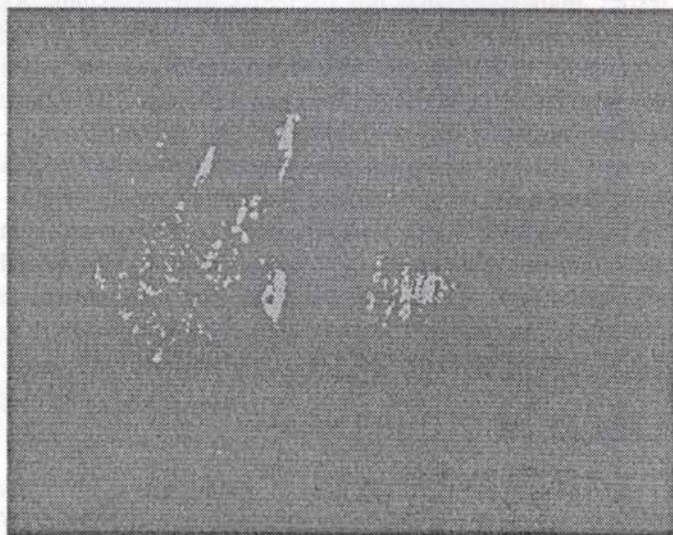


Figura 1- Lesão condilomatosa peniana.

Nota: Observar aspecto acuminado.

Fonte: Arquivo de fotografia, Moreira, LC - Niterói - RJ

com microespículas. Estas lesões podem ser vistas em qualquer local do epitélio genital, sendo provavelmente mais comuns que as verrugas acuminadas, e passam muitas vezes despercebidas.

A papilomatose vulvar já foi descrita como sendo associada ao HPV, embora outros autores tenham considerado estas formações como variantes anatômicas, similarmente às pápulas peroladas penianas. Provavelmente algumas "papilomatoses" representam variantes anatômicas normais, enquanto outras podem ser vistas como manifestações de infecção por HPV (Sawchuk, 1992).

A distribuição dos condilomas no pênis difere nos homens circuncidados e nos não-circuncidados; nos primeiros o acometimento ocorre principalmente na glande e no prepúcio; nos circuncidados as lesões predominam no corpo do pênis. Aproximadamente 10 a 28% dos homens com condilomas apresentam envolvimento da uretra distal (Wikström, 1995).

Em mulheres, este número está abaixo de 5% (van Doornum *et al.*, 1994). O acometimento da bexiga é muito incomum, sendo descrito em poucos casos na literatura, sendo que os casos de maior extensão ocorreram em pacientes imunossuprimidos. A meatoscopia simples é geralmente suficiente para a delimitação das lesões. São raras as lesões localizadas proximalmente à fossa navicular. Ainda assim, calcula-se que aproximadamente 5% dos pacientes necessitam de um encaminhamento ao urologista.

O envolvimento da área perianal e do canal anal é comum em ambos os sexos. Verrugas anais ocorrem tanto em homens heterossexuais quanto em homens homossexuais, sendo comum a concomitância de verrugas penianas e anais. Alguns estudos mostram inclusive a predominância de verrugas anais concomitantes a penianas em homens heterossexuais quando comparados a grupos de homens homossexuais (von Krogh, 1995). Em pacientes selecionados a partir da presença de condilomas anais, na Noruega, houve maior concomitância de lesões anais e penianas nos pacientes heterossexuais. As lesões foram ainda mais difíceis de tratar, com tempo maior para atingir a cura, nos pacientes heterossexuais (*idem*). Além dos problemas cosméticos, a infecção genital por HPV pode causar sintomas locais tais como prurido, ardência, sangramento e dispareunia; também problemas psicossociais podem advir deste quadro, como sensação de culpa e medos de caráter hipocondríaco, e outro estudo, até 40% dos homens com condiloma relataram um efeito negativo sobre sua vida sexual (Wikström, 1995). Os problemas tendem a aumentar em pacientes acometidos por verrugas por longos períodos.

LESÕES ACETOBANCAS

As verrugas clássicas são menos comuns que as infecções latentes ou subclínicas. Nas infecções latentes o DNA do HPV é detectável no epitélio, sem causar lesões visíveis à colposcopia ou à histologia (Freedberg, 1999).

A presença de lesões clinicamente ocultas de infecção genital por HPV foi descrita primeiro na cérvix uterina por Meisels *et al.* (citado por Wikström, 1995). A expressão

"infecção subclínica por HPV" foi inicialmente utilizada para descrever as lesões de infecção genital por HPV da cérvix, mas foi posteriormente também utilizada para lesões da genitália externa que encontram-se em grande parte ocultas ao exame à vista desarmada (von Krogh, 1989). Ainda existe entretanto confusão na nomenclatura quanto à diferenciação entre lesões planas e lesões subclínicas; estes termos são usados como sinônimos por alguns autores. Em seu sentido estrito, contudo, segundo Wikström (1995, p. 13) "as infecções por HPV com expressão clínica ou causam sintomas ou são visíveis a olho nu". As lesões subclínicas, por outro lado, não são visíveis a olho nu, mas podem ser detectadas através da ampliação visual com ajuda do colposcópio e principalmente após a aplicação de ácido acético ao local estudado. É importante lembrar que o diagnóstico com ajuda do colposcópio nem sempre é muito preciso. Já foi demonstrado que a correlação entre a colposcopia e a histologia pode ser fraca (Byrne, 1988).

As lesões acetobranças podem algumas vezes ser sintomáticas em ambos os sexos. Esta condição, descrita em mulheres como "vulvite por papilomavírus", provoca sintomas tais como coceira, ardência, fissuras, ressecamento e disúria, e foi mais tarde também descrita em homens por Wikström *et al.* (1995) e denominada "balanopostite associada a papilomavírus". De qualquer forma, nestes pacientes, lesões acetobranças típicas ao exame com colposcópio podem ser detectadas, e quando estas são biopsiadas, pode-se ver alterações histológicas típicas de infecção por HPV.

EXAME FÍSICO ARMADO E MÉTODOS LABORATORIAIS DE DIAGNÓSTICO

O teste do ácido acético

A aplicação de uma solução de ácido acético a 5% sobre o epitélio genital leva ao surgimento de uma coloração esbranquiçada, devido ao edema das células suprabasais infectadas, que se deve principalmente à excessiva expressão de citoceratina 10 (Gross, 1997). O teste ajuda a delinear a lesão, principalmente no diagnóstico da infecção subclínica, que não é visualizada sem a ajuda do ácido acético. O teste é bastante sensível, mas está associado a um certo grau de falso-positividade: doenças inflamatórias, por exemplo, também podem causar o branqueamento do epitélio quando este é exposto ao ácido acético (Schultz, 1988).

Colposcopia

A observação da cérvix uterina com a ajuda da lente de aumento do colposcópio vem sendo utilizada há várias décadas, sendo um importante instrumento para a detecção de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas (von Krogh, 1989). Nos últimos anos, esta técnica também tem sido utilizada para visualizar lesões por infecção genito-anal por HPV em geral. Apesar disso, as investigações para as definições de critérios

para as lesões visíveis e típicas induzidas pelo HPV foram poucas e não foram levadas a cabo com detalhe em homens com infecção genito-anal por HPV, apesar do termo "peniscopia" ter sido utilizado para descrever este método de exame quando este é aplicado à investigação do pênis (Wikström, 1995). Uma vantagem deste método é que ele auxilia, sob a ampliação do colposcópio, a obtenção de biópsias das áreas representativas, sendo ainda de ajuda na delimitação das áreas afetadas na aplicação das terapêuticas.

Citologia e histopatologia

A microscopia óptica de material de lesões induzidas por HPV mostra geralmente uma epiderme com acantose, hiperqueratose e paraceratose, associada a graus variáveis de hiperplasia. Apenas a presença de coilocitose é patognomônica de infecção pelo HPV. O coilocito é característico da infecção por HPV com replicação viral ativa e apresenta-se como uma célula epitelial com núcleo irregular e hiper cromático cercado por um halo citoplasmático (figura 2). A histologia pode entretanto ter resultados falso-negativos, como demonstrado por Rock *et al.* (1992), em cujo trabalho, correlacionando histopatologia e hibridização de DNA para HPV, 88% das amostras de lesões genitais verrucosas típicas de infecção por HPV eram positivas à hibridização, mas somente 71% preenchiam pelo menos três de cinco critérios histopatológicos. Demonstrou-se ainda que lesões positivas para HPV por PCR muitas vezes não apresentam coilocitose na histopatologia. A hibridização *in situ* pode portanto complementar a histopatologia, aumentando sua sensibilidade.

O grau de neoplasia intraepitelial (NI ou IN - "intraepitelial neoplasia") é classificado em graus: I, II ou III, dependendo da extensão do envolvimento displásico do epitélio. Nomeia-se também o sítio anogenital, como em NIC - neoplasia intraepitelial cervical (ou CIN), NIV - neoplasia intraepitelial vulvar (ou VIN), NIVA - neoplasia intraepitelial vaginal (ou VAIN), NIP - neoplasia intraepitelial peniana (ou PIN), NIPE - neoplasia intraepitelial perineal (ou PEIN) e NIA - neoplasia intraepitelial anal (ou AIN).

Os coilocitos são encontrados principalmente nas lesões condilomatosas e nas displasias de baixo grau, estando ausentes nas lesões de alto grau e nos cânceres.

O esfregaço de Papanicolaou, descrito nos anos 40, tem sido usado como método de varredura diagnóstica para o câncer cervical e para a NIC na maioria dos países ocidentais, com o objetivo de detectar precocemente a displasia e o câncer. Isto se baseia na observação que, quando estes são detectados em seus estágios iniciais, há uma redução significativa da incidência de doença invasiva e da mortalidade por câncer invasivo. Em vários países nos quais existem grandes programas de varredura diagnóstica isto tem sido observado, sendo que em alguns estudos a taxa de câncer invasivo diminuiu em até 70%. É importante que os programas de varredura diagnóstica obtenham uma grande cobertura para a população em risco, pois já foi demonstrado, em estudos de caso-controle, que as mulheres que participam destes programas apresentam risco bastante reduzido de câncer cervical. O efeito protetor é proporcional ao número de exames feitos previamente (Gross, 1997).

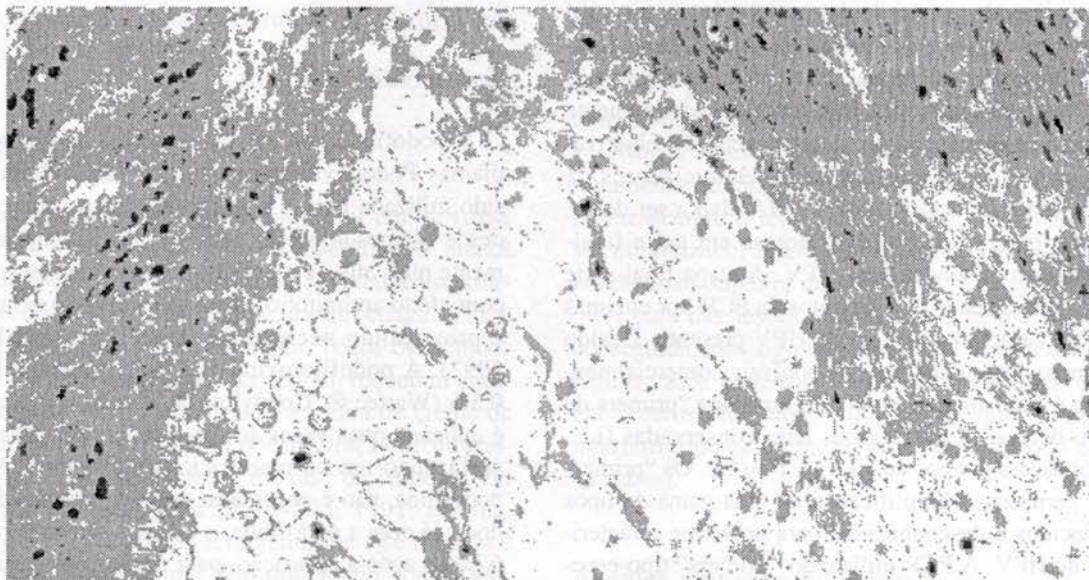


Figura 2 – Histopatologia de lesão de condiloma.

Fonte: Arquivo de fotografias, Moreira, LC, Niterói - RJ - 1999
Nota: Presença de coilocitos

Ensaios de tipagem do HPV

Hibridização pelo "Southern Blot"

Esta técnica tem sido vista como o padrão entre os métodos para detecção de DNA do HPV, com uma sensibilidade entre 0.1 e 0.01 cópias virais por célula, mas é uma técnica que consome muito tempo e recursos para ser utilizada no diagnóstico de rotina. Após a extração do DNA celular de um espécime, este é clivado com uma enzima de restrição e os fragmentos são separados por eletroforese em gel. Depois disto, o DNA é desnaturado, neutralizado e transferido para um filtro, o qual é então submetido à hibridização com sondas marcadas com isótopos radioativos ou enzimas, feitas de DNA complementar ao do HPV. Se o filtro é hibridizado com uma mistura de sondas sob condições menos controladas, é possível detectar uma grande gama de tipos de HPV; condições mais controladas são utilizadas para realizar a tipagem do DNA do HPV pesquisado (Gross, 1997).

Hibridização *in situ*

Esta técnica é aplicada em cortes de tecido, permitindo a visualização do DNA do HPV na amostra. Podem ser utilizadas sondas marcadas radioativamente ou sondas não radioativas, tais como as sondas acopladas à biotina ou digoxigenina. As sondas com marcadores radioativos podem detectar a partir de 20 a 50 genomas virais por célula, enquanto as sondas marcadas com biotina podem ter uma sensibilidade que varia de 800 genomas por célula até 20 a 50 genomas por célula ou menos. As sondas com biotina são mais estáveis e não radioativas (idem).

Reação em cadeia de polimerase ("polymerase chain reaction" ou PCR)

Esta técnica revolucionou a virologia, devido à sua sensibilidade extremamente alta, podendo detectar até 1 genoma viral em 100.000 células. Após ciclos repetitivos de: 1) desnaturação de DNA, 2) ligação dos "primers" ao DNA em estudo e 3) extensão dos "primers", com os quais obtém-se efetivamente uma multiplicação exponencial do material genético objetivado com os "primers" (segmentos de DNA iniciadores da replicação, escolhidos de acordo com o DNA alvo a ser detectado), a amostra é separada por eletroforese em gel e finalmente hibridizada com sondas para HPV. A etapa final pode ser substituída pela digestão dos produtos da PCR por enzimas de restrição para caracterizar o tipo de HPV presente. Devido ao grande número de primers hoje disponíveis comercialmente, sua escolha é fundamental. A maior parte dos "primers de consenso" são derivados das regiões bem conservadas (i.e., invariáveis nos diversos tipos de HPV) E1 ou L1. Os "primers de consenso" permitem a amplificação de uma gama de tipos de HPV conhecidos e desconhecidos para posterior caracterização do tipo de HPV. A PCR utilizando "primers" tipo-específicos é, entretanto, mais sensível que a PCR utilizando "primers de consenso". A PCR pode ainda ser realizada com material de cortes parafinados.

A técnica de PCR no início sofria de muitos resultados falso-positivos resultantes de contaminação, mas estes proble-

mas foram minimizados com o uso de procedimentos laboratoriais estritamente controlados. A PCR é hoje muito utilizada nas pesquisas sobre HPV por sua sensibilidade, embora seja conveniente confirmar seus resultados com técnicas menos sensíveis quando o sítio estudado é menos usual para a infecção por estes vírus (Gross, 1997).

TRATAMENTO

É importante que se continue a desenvolver tratamentos eficazes para a infecção genital por HPV, uma vez que alguns tipos de HPV estão associados a condições pré-malignas e malignas (idem). Infelizmente, nenhuma das técnicas atualmente disponíveis é universalmente eficaz. As recorrências pós-tratamento são geralmente bem altas (Lassus, 1994). A maior parte dos tratamentos, exceto a podofilotoxina, é para execução em consultório, demanda tempo e requer aplicações repetidas (Reynolds, 1993). Segundo Wikström, 1995, "No momento, o tratamento só é recomendado para condilomas visíveis, por razões cosméticas, e para lesões planas, quando estas são sintomáticas". Para Ferenczy, 1991, "Nos pacientes com múltiplos parceiros, o tratamento também pode ser tentado com um objetivo epidemiológico, com o intuito de minimizar o risco de contágio dos parceiros". É interessante porém observar que alguns estudos de parceiros sexuais não mostraram concordância entre os tipos de HPV presentes em cada indivíduo (Hippeläinen, 1994). O tratamento de um parceiro também não parece alterar a evolução do quadro do outro. A remoção de neoplasias intraepiteliais também é altamente recomendável, embora a magnitude do risco de malignização seja desconhecida (Obalek, 1986). O tratamento inclui métodos químicos e físicos, visando quase sempre a destruição dos tecidos infectados.

Tratamentos químicos

A podofilina, um extrato alcoólico ou oleoso da resina das plantas *Podophyllum emodi* ou *Podophyllum peltatum*, tem sido utilizada para o tratamento tópico das verrugas genitais desde os anos 40 (Wikström, 1995). O componente biologicamente mais ativo é a podofilotoxina, que age como citostática, com efeito antimitótico, parando a divisão celular na metáfase e provocando necrose das lesões de condiloma (Greene, 1992). A podofilotoxina está hoje disponível em solução a 0,5% (Wartec®, Condylone®, disponíveis nos EUA), a qual é aplicada duas vezes ao dia, pelo próprio paciente, em casa, perfazendo um ou mais ciclos de três dias. Ao contrário da podofilina, não é necessário remover a podofilotoxina, lavando-a. Já com a podofilina, o excesso deve ser removido de 4 a 6 horas após a aplicação, para minimizar os efeitos colaterais locais, que podem ser importantes, acarretados pelo processo inflamatório que a substância pode desencadear. Outras vantagens da podofilina, quando comparada à podofilotoxina, são a sua pouca confiável estabilidade e a variação de qualidade com relação aos compostos biologicamente ativos entre

diferentes lotes (Gross, 1997). A eficácia da solução de podofilotoxina para tratamento em casa é superior àquela da podofilina, sendo que a podofilotoxina é mais conveniente para o paciente pois reduz o número de idas ao consultório médico. Em um estudo, a taxa de cura cumulativa a longo prazo, após 1 a 2 períodos de tratamento com podofilotoxina, de três dias cada, para verrugas penianas, foi de até 82%, consistindo em uma melhora significativa com relação ao tratamento com 1 a 2 aplicações de podofilina a 20% (von Krogh, 1989). Outros autores mostraram taxas de cura variando de 38 a 63% para podofilina e de 68 a 88% e podofilotoxina (Wikström, 1995). A eficácia é maior nas lesões localizadas na cavidade do prepúcio do que naquelas que se encontram no corpo do pênis ou no meato uretral (Gross, 1997). A auto-aplicação para verrugas vulgares na mulher também parece ser segura e eficaz (Baker *et al.*, 1990), mas esta substância não deve ser utilizada em grávidas devido a sua embriotoxicidade. Com relação à absorção sistêmica e aos aspectos de segurança, o uso da podofilotoxina a 0,5% é altamente satisfatório, o que não é o caso da podofilina a 20%. Já foram ocasionalmente descritos efeitos sistêmicos graves, especialmente neurotoxicidade com fraqueza, polineurite, íleo paralítico, coma e morte associados ao uso da podofilina (Gross, 1997). Os efeitos colaterais locais ocorrem em aproximadamente metade dos pacientes e incluem a irritação cutânea, a qual, geralmente, é leve e de curta duração (*idem*).

O 5-fluorouracil, um antagonista de pirimidinas, age através da inibição da síntese de DNA e RNA, podendo ser usado topicamente em verrugas genitais; entretanto, são comuns efeitos colaterais locais com ulcerações dolorosas. É utilizado também em condilomas do meato uretral; em até 90% dos casos as lesões regredem com o tratamento com o creme, após cada micção, por 2 a 3 semanas (von Krogh, 1992). O 5-fluorouracil também tem sido utilizado profilaticamente, para o controle das recorrências, após a destruição de verrugas por outros métodos (Gross, 1997).

Tratamento cirúrgico

Em verrugas presentes há algum tempo ou em verrugas muito ceratóticas, o tratamento químico é geralmente menos eficaz, e a cirurgia faz-se então necessária. O tratamento cirúrgico inclui a excisão simples com tesoura, a eletrocoagulação, o laser de dióxido de carbono e a crioterapia. Todos os métodos cirúrgicos, quando aplicados à mucosa genital, requerem anestesia local, que pode ser ministrada sob a forma de creme de lidocaína e prilocaína (EMLA®) ou por infiltração de lidocaína ou prilocaína. O uso do laser de dióxido de carbono tem sido descrito por vários autores (BAR-AM, 1991; Bellina, 1983; Ferenczy, 1991), e alguns acreditam que este método é superior à cirurgia convencional. Em um estudo controlado, Duus *et al.* (citado por Wikström, 1995) comparou o tratamento com laser à eletrocoagulação e não encontrou diferenças significativas no número de recorrências, dor pós-operatória, tempo de cicatrização e na formação de cicatrizes definitivas. Na realidade, a terapia de lesões recidivantes com laser

não mostrou nenhuma vantagem sobre a terapia convencional destas lesões. Taxas de sucesso no tratamento de verrugas genitais, variando entre 60% e 90%, foram relatadas com o uso de várias técnicas cirúrgicas, tais como o laser (Krauss, 1990), excisão cirúrgica e eletrocoagulação (Stone *et al.*, 1990), com recorrências em aproximadamente 25% dos casos. Os resultados do uso de cirurgia no tratamento do condiloma são diferentes quando esta é utilizada no tratamento de lesões acetobranças; nestas as taxas de recidiva chegam a até 88% (Carpiniello, 1987).

Já foi demonstrado que a fumaça produzida pelo uso do laser de dióxido de carbono contém DNA de HPV (Ferenczy, 1990), e existem relatos isolados de infecção de vias aéreas de cirurgiões que utilizam laser para este tratamento (Hallmo, 1991). Sawchuk *et al.* (1989) descreveram a existência de uma maior quantidade de DNA viral na fumaça produzida pelo laser do que naquela derivada do eletrocautério. Em função disto, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas hoje recomenda, como medida de segurança, que todo o pessoal, em uma sala em que esteja sendo usado o laser, use máscaras adequadas (*idem*). Por outro lado, alguns autores reconhecem que as máscaras cirúrgicas comuns foram projetadas para manter as bactérias do trato respiratório fora do campo cirúrgico, com o objetivo de minimizar as infecções iatrogênicas, mas estas mesmas máscaras são inúteis para proteger o cirurgião de vírus inalados (Wisniewski, 1990). O uso combinado de aparelhos aspiradores de fumaça com as máscaras cirúrgicas parece oferecer um risco mínimo de transmissão de HPV para a equipe de saúde (Sawchuk, 1989).

A crioterapia com CO₂ ou nitrogênio líquido é geralmente utilizada sem anestesia e é geralmente bem tolerada por muitos pacientes, embora outros refiram dor intensa, quando então utiliza-se anestesia. A crioterapia geralmente tem que ser aplicada por várias semanas. Sua maior vantagem é seu uso na cérvix uterina e em mulheres grávidas, mas também pode ser utilizada na genitália externa e no canal anal. No Brasil este método é pouco utilizado; em outros países esta é uma das terapias cirúrgicas mais comuns (Gross, 1997).

Muitas vezes as lesões do meato uretral não respondem ao tratamento químico, sendo necessário o tratamento cirúrgico. Existe sempre o temor de produzir cicatrizes, mas isto pode ser minimizado, limitando-se o nível de destruição tecidual à porção mais superior da derme.

A cura das lesões subclínicas é na maior parte das vezes conseguida após algumas sessões de tratamento cirúrgico, mas alguns casos podem ser resistentes à terapia, constituindo-se em severos problemas clínicos, nos quais o tratamento com interferons ou isotretinoína tem sido discutido como alternativa (*idem*).

Agentes imunomoduladores

Os interferons alfa (derivados de leucócitos), beta (derivados de fibroblastos) e gama (derivados de linfócitos), são todos hoje produzidos pela tecnologia do DNA recombinante, e deveriam ter utilidade no tratamento da infecção genital por

HPV, por suas ações antiviral, antiproliferativa e imunomoduladora. Já foram utilizadas as vias tópica, intralesional e parenteral, com os resultados os mais variados, sendo em geral a resposta dose-dependente; suas maiores limitações são o alto custo, os parafeitos sistêmicos que imitam o quadro clínico da gripe e sua eficácia questionável (Greene, 1992). Alguns autores também já recomendaram o uso do creme de iodoxiuridina (Happonen, 1990).

Hoje dispomos de um novo imunomodulador, o imiquimod, substância que age de maneira ainda não totalmente esclarecida, para uso tópico, em creme, para uso pelo paciente, em casa (Severson, 1999).

Agentes antivirais

Estão sendo feitos no momento estudos com o agente antiviral cidofovir, que vem sendo testado, com boa resposta, contra várias viroses cutâneas, incluindo a infecção genital por HPV. Nestes estudos esta substância tem sido utilizada sob a forma de creme, para aplicação local. Seu altíssimo custo ainda impede seu uso clínico, mas isto deve mudar em breve, pois este medicamento tem mostrado bons resultados em testes (Severson, 1999).

IMUNOLOGIA

Resposta imune celular

Os anticorpos não podem penetrar em células infectadas, não sendo portanto capazes de eliminar vírus dentro das células. Se os antígenos virais estão sendo apresentados na superfície das células infectadas, os anticorpos podem ajudar a lisar estas células. Os antígenos virais são apresentados às células "T-helper" por macrófagos, através das moléculas do complexo major de histocompatibilidade ou MHC ("major histocompatibility complex") classe II. Na epiderme esta função é exercida pelas células de Langerhans. Estas células estão reduzidas em número, tanto na NIC quanto nos condilomas, e este fato pode contribuir para o estabelecimento de uma infecção persistente. Células T CD4-positivas epidérmicas também encontram-se reduzidas em número nas verrugas genitais, assim como nas lesões pré-malignas em geral. As células CD8 positivas citotóxicas reconhecem antígenos virais, tais como peptídeos curtos, que sejam apresentados na superfície das células como complexos com as moléculas MHC classe I. A presença de uma resposta específica por células T citotóxicas contra células infectadas por papilomavírus ainda não foi demonstrada em seres humanos; entretanto já foram identificados peptídeos virais com a capacidade de ligarem-se às moléculas MHC classe I (Gross, 1997).

Já é sabido há algum tempo que pacientes com doenças que afetam a imunidade celular, tais como pessoas com infecção pelo HIV (HO, 1994) ou pacientes com depressão iatrogênica da imunidade celular, tais como pacientes receptores de transplantados renais em uso de imunossupressores (Euvrard, 1993),

enfrentam grandes problemas com infecções por HPV tanto da pele quanto da genitalia, incluindo lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. Estas verrugas geralmente regridem totalmente com a suspensão do uso das drogas imunossupressoras. Já pacientes com hiperfunção da imunidade humoral, como a hipergamaglobulinemia, não apresentam este problema. Esta observação sugere que é a imunidade celular, mais do que a humoral, aquela necessária para proteger o organismo das manifestações clínicas da infecção por HPV (Gross, 1997).

Sorologia

Na resposta imune humoral, os anticorpos são produzidos pelos plasmócitos. A indução de uma resposta de anticorpos eficaz depende da ajuda das células "T-helper",

CD4+. Ao contrário das células T, os anticorpos podem ligar-se a qualquer tipo de moléculas (Freedberg 1999).

Antígenos compostos

Anticorpos para vírus de verrugas em humanos foram relatados pela primeira vez em 1965, com a demonstração de anticorpos que reagiam com partículas virais na microscopia eletrônica (Almeida, 1965, citado por Wikström, 1995). Nos primeiros estudos foram utilizados como alvos antigênicos extratos não processados de verrugas ou vírions de HPV 1, feitos a partir de biópsias de pele de lesões de verrugas. Detectou-se que os anticorpos aumentavam vagarosamente durante o curso da doença. Estudos de seguimento de pacientes com verrugas revelaram que a presença de anticorpos da classe IgG associavam-se a um prognóstico algo melhor com relação à regressão das verrugas (Wikström, 1995). É possível que estes títulos de IgG vistos na fase de rejeição tenham representado um evento secundário durante a cura, em um momento em que a destruição de células das lesões leva a uma exposição dos antígenos dos papilomavírus. Embora indivíduos que apresentam anticorpos possam desenvolver novas verrugas, estes anticorpos podem reduzir o número de locais afetados por lesões quando ocorre uma reinfecção. Em todos estes estudos iniciais foram utilizados como alvos, nos ensaios sorológicos, antígenos compostos que continham uma multiplicidade de epítomos. Nos últimos anos varios estudos tem sido feitos usando proteínas virais de fusão, expressas por bactérias. O problema que surge ao se utilizar vários epítomos no mesmo teste é o de distinguir a resposta aos epítomos úteis, que possuem boa sensibilidade e especificidade, da resposta àqueles que não possuem especificidade. Em um estudo feito por Jenison *et al.* (Jenison, 1990), utilizando proteínas recombinantes codificadas por E2, E7, L1 e L2 dos HPV dos tipos 6, 16 e 18 em ensaios do tipo "Western blot", não foram encontradas diferenças nas respostas de anticorpos entre pacientes com doenças sexualmente transmissíveis e crianças. Em alguns estudos foram vistas, entretanto, significativas diferenças nas taxas de prevalência de anticorpos para proteínas virais de fusão do HPV entre pacientes com carcinoma cervical e controles (Jochmus-Kudielka *et al.*, 1989)

Uso de peptídios sintéticos na sorologia

Existem várias vantagens no uso de ensaios do tipo ELISA baseados no uso de peptídios sintéticos. A sensibilidade pode ser aumentada por um aumento da densidade antigênica. Ganha-se também confiabilidade pelo uso de um único epítipo, quimicamente definido; além disto a técnica é também simples e de baixo custo (Wikström, 1995).

Existem diferenças entre os diferentes epítipos na sua taxa de indução de anticorpos após a infecção, com a resposta a alguns epítipos desenvolvendo-se rapidamente após a mesma, enquanto a resposta a outros pode vir décadas após a infecção, surgindo somente quando já ocorrem tumores HPV-positivos no paciente. A memória imunológica também pode ser diferente para respostas contra diferentes epítipos, sendo que algumas podem desaparecer rapidamente após a infecção, enquanto outras podem persistir por mais tempo (*idem*).

Partículas HPV-vírus-símile

Partículas vírus-símile ("VLPs ou virus-like particles") de L1 e L2 do HPV 16 já foram produzidas por expressão mediada por baculovírus recombinantes em células de inseto (Wikström, 1995). Em ensaios tipo ELISA, o soro de 59% das mulheres PCR-positivas para HPV 16 foi ELISA-positivo para estas partículas; das mulheres HPV-negativas à PCR apenas 6% foram positivas ao ELISA para estas partículas; das mulheres PCR-positivas para os HPV 6/11 somente 9% foi ELISA-positiva para partículas vírus-símile (Gross, 1997). Soroconversões contra partículas vírus-símile de HPV 16 são vistas concomitantemente à aquisição de DNA de HPV 16 (Wikström, 1995). Em mulheres adolescentes que adquirem infecção por HPV 16, a maioria chega à soroconversão.

Partículas semelhantes, de outros tipos de HPV, também já foram produzidas, embora sua reatividade sorológica só tenha sido caracterizada recentemente (*idem*).

EPIDEMIOLOGIA

Alguns estudos mostraram uma taxa de incidência para verrugas genitais clássicas, entre pessoas sexualmente ativas, em torno de 1%, com um pico de incidência nas faixas etárias de 19 a 22 anos para mulheres e de 22 a 26 anos para homens (Gross, 1997). A maioria das infecções, segundo alguns autores, entretanto, desapareceria espontaneamente, não causando doença clínica (van Doornum *et al.*, 1994).

A infecção genital por HPV é transmitida principalmente por via sexual, por contato de genitália com genitália; o fato desta infecção ser tão prevalente entre as populações jovens, sexualmente ativas, sugere que a transmissão é relativamente eficiente (*idem*). Também parece que a abrasão e a umidade na superfície epitelial facilitam a transmissão.

Surpreendentemente, ainda segundo Gross, 1997, p. 89, "não existem dados que abordem conclusivamente a questão de se o condom consiste em uma barreira eficaz para a transmissão do HPV".

A transmissão perinatal também ocorre, com frequência desconhecida (*idem*).

Infecção genital por HPV em crianças

Os papilomavírus podem infectar a área gênito-anal de crianças de várias maneiras: por contaminação materno-fetal durante a gravidez, durante o parto, por contato com a área gênito-anal em situações outras que não de abuso sexual, como por exemplo o contato de dedos da própria criança nos quais existam lesões de verruga, e por abuso sexual (Oriol, 1992). O papel do abuso sexual em crianças com infecções genitais por HPV tem sido discutido ultimamente, sendo que as estimativas da importância desta forma de transmissão variam muito entre os diferentes estudos. Em sua revisão da literatura, Gutman *et al.* (1993) relataram que a proporção de crianças com verrugas genitais nas quais se podia documentar o abuso sexual como forma de transmissão variava entre 4 a 91%.

O contágio com HPV tipos 6 e 11, pelo contato com um canal vaginal infectado, durante o parto, pode causar papilomatose respiratória recorrente na criança. A tríade clínica de um primogênito de mãe adolescente, nascido de parto vaginal, é típica das crianças com papilomatose respiratória. Este quadro é raro nas crianças nascidas por cesariana (Wikström, 1995). A presença de DNA de HPV também já foi relatada em recém-nascidos normais; nestes foi detectado DNA de HPV em 33% dos aspirados de nasofaringe (Sedlacek, 1989). Também foram descritos alguns casos de positividade para DNA de HPV a partir da pele do prepúcio de crianças submetidas à circuncisão (Wikström, 1995). Uma investigação mais recente, porém, usando a técnica de PCR, mais sensível, não mostrou a presença de DNA de HPV na mucosa de 98 neonatos (*idem*).

O período de incubação das verrugas em crianças é incerto, mas papilomas de laringe geralmente surgem entre os dois e três anos de idade, embora esta condição possa apresentar-se inicialmente até aos doze anos (Lacey, 1991). Em uma revisão de vários estudos, foi constatado que 75% das verrugas genitais em crianças são causadas pelos HPV de tipo 6 ou 11 e que apenas 13% são causadas pelo tipo 2, indicando que a transmissão destes vírus às crianças por contato com lesões de verrugas das mãos, com conseqüentes verrugas genitais é pouco comum (*idem*).

Infecção genital por HPV em homens

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre infecção genital por HPV até hoje foi feita em mulheres jovens. Poucos estudos foram realizados com homens, e muitos destes foram feitos com pacientes de clínicas de DST, um grupo de risco para infecções genitais, como é o caso deste trabalho. Em pacientes de clínicas de DST, a frequência de condilomas relatada em trabalhos estrangeiros é em geral de 4 a 70% maior nos homens do que nas mulheres, sendo estas diferenças creditadas mais a diferenças no comportamento relacionado aos cuidados pessoais com saúde do que a causas biológicas (Gross, 1997).

Embora existam poucos trabalhos de prevalência de infecção genital por HPV em homens, os estudos até agora sugerem que, na população em geral, as taxas são similares para ambos os sexos. Assim como para as mulheres, elas são mais altas entre os homens adultos jovens sexualmente ativos, sendo o HPV 16 o tipo mais comum detectado (*idem*).

Como visto abaixo, a detecção do DNA de HPV a partir de material colhido da região genital é mais comum nos homens com infecção pelo HIV, principalmente naqueles com baixos níveis de linfócitos CD4 (*ibidem*).

Estudos com homens não pacientes de clínicas de DST:

a) Dados sobre frequência da infecção e dos tipos de lesões em homens:

Em um estudo com homens que não eram pacientes de clínica de DST, à análise com PCR de esfregaços do peniano, 5,8% foram positivos para HPV (Grussendorf-Conen *et al.*, 1987).

Em um estudo similar, feito com homens jovens convocados para o exército da Suécia, 12% destes (sem lesões acetobranças à peniscopia) foram positivos para DNA de HPV à PCR (Kataoka *et al.*, 1991).

Já em um detalhado estudo de homens jovens finlandeses convocados para o serviço militar (Hippeläinen, 1993), foi constatada a presença de verrugas genitais clássicas em 5,6% destes; lesões acetobranças foram vistas em 35%, dos quais 14,1% apresentavam um padrão penoscópico típico. Nos esfregaços feitos com a técnica de Papanicolaou, havia coilocitose em 6,5%; 16,5% eram positivos para HPV à PCR.

b) Fatores de risco para a aquisição de HPV genital:

Existe uma correlação entre a detecção de DNA de HPV na genitália masculina e o número de parceiros/parceiras sexuais durante a vida, principalmente nos pacientes com mais de 20 parceiros e/ou parceiras (Hillman *et al.*, 1993). Assim também foi observada correlação entre o número de parceiros/parceiras e a presença de condilomas genitais em homens, assim como da recorrência destas lesões. Também há registro da associação de outros fatores comportamentais com a recorrência das lesões, tais como o uso "recreativo" de drogas (van den Eeden *et al.*, 1998).

Estudo da evolução natural da infecção em homens:

A evolução natural da infecção por HPV em homens foi analisada em um estudo (van Doornum *et al.*, 1994), com 48 homens heterossexuais que relatavam haverem tido >5 parceiras sexuais nos últimos seis meses. Neste estudo foram colhidas amostras de soro e raspados de pele com escova a partir de vários locais da região gênitó-anal, em várias ocasiões, em intervalos de 4 meses. No total, 31% dos homens foram positivos para HPV ao entrar para o estudo pelo método da PCR, sendo os HPV 16 e 18 os tipos mais comuns encontrados. Outros 29% destes homens adquiriram a infecção por HPV durante o acompanhamento do trabalho. A maioria das infecções foi transitória e desapareceu de uma consulta para a outra: somente 6% das infecções foram detectadas em duas visitas consecutivas; assim também, apenas 8% dos pacientes

infectados apresentava lesões colposcopicamente detectáveis. A maior parte das infecções foi detectada no pênis (65%), e o resto foi diagnosticada na região ano-genital (35%). Nenhum destes homens apresentava DNA de HPV na mucosa oral.

Estudos com pacientes masculinos de clínicas de DST:

Em um estudo sueco, quase um terço dos pacientes masculinos de uma clínica de DST apresentava lesões associadas ao HPV (Strand, 1993).

Em uma pesquisa feita no Setor de DST da UFF, com homens e mulheres com lesões condilomatosas, houve detecção apenas dos tipos 6/11 de HPV no material das lesões dos pacientes masculinos (Oliveira *et al.*, 1994).

Correlação entre tipos de lesões e histologia

Já foi observada a correlação entre a escopia de lesões genitais masculinas características de condiloma e a histologia, quanto aos achados característicos de infecção por HPV, em trabalho brasileiro, realizado no Setor de DST da UFF, com 68,4% de correlação (Cacalcanti, 1994), assim como a alta prevalência do achado de DNA de HPV nestas lesões pela hibridização de DNA (67,1%). O DNA viral de HPV foi detectado em 75% das lesões papulosas penianas sugestivas de infecção por HPV e das lesões de condiloma, e em apenas 65% das lesões acetobranças, o que, em acordo com outros trabalhos, mostra que as lesões acetobranças são, em muitos casos, causadas por processos inflamatórios e outros, o que leva alguns autores a questionarem sua eficácia como método isolado de detecção de lesões causadas por HPV na genitália masculina (*idem*).

Diferenças clínicas entre pacientes masculinos homo e heterossexuais

Verrugas anais em pacientes homo e heterossexuais: em pacientes selecionados a partir da presença de condilomas anais, na Noruega, houve maior concomitância de lesões anais e penianas nos pacientes heterossexuais. As lesões foram ainda mais difíceis de tratar, com tempo maior para atingir a cura, nos pacientes heterossexuais (von Krogh, 1995).

Infecção genital por HPV no paciente HIV-positivo

Existem ainda até o momento surpreendentemente poucos artigos na literatura médica dedicados a este tópico. Sabe-se que a imunossupressão iatrogênica aumenta o risco do desenvolvimento das neoplasias associadas ao HPV (Vernon, 1995). Similarmente, a imunossupressão causada pelo HIV está associada à neoplasia intra-epitelial cervical e à neoplasia intraepitelial anal (*idem*). Existe um aumento de várias vezes do risco de infecção cervical por HPV e de ocorrência de neoplasia intraepitelial cervical em mulheres infectadas pelo HIV (Wikström, 1995).

HIV e expressão clínica de HPV genital em homens

Um estudo mostrou diferença na expressão clínica das lesões genitais, em homens, da infecção por HPV entre pacientes HIV positivos e negativos. Nos primeiros, as lesões

Embora existam poucos trabalhos de prevalência de infecção genital por HPV em homens, os estudos até agora sugerem que, na população em geral, as taxas são similares para ambos os sexos. Assim como para as mulheres, elas são mais altas entre os homens adultos jovens sexualmente ativos, sendo o HPV 16 o tipo mais comum detectado (*idem*).

Como visto abaixo, a detecção do DNA de HPV a partir de material colhido da região genital é mais comum nos homens com infecção pelo HIV, principalmente naqueles com baixos níveis de linfócitos CD4 (*ibidem*).

Estudos com homens não pacientes de clínicas de DST:

a) Dados sobre frequência da infecção e dos tipos de lesões em homens:

Em um estudo com homens que não eram pacientes de clínica de DST, à análise com PCR de esfregaços do peniano, 5,8% foram positivos para HPV (Grussendorf-Conen *et al.*, 1987).

Em um estudo similar, feito com homens jovens convocados para o exército da Suécia, 12% destes (sem lesões acetobranças à peniscopia) foram positivos para DNA de HPV à PCR (Kataoka *et al.*, 1991).

Já em um detalhado estudo de homens jovens finlandeses convocados para o serviço militar (Hippeläinen, 1993), foi constatada a presença de verrugas genitais clássicas em 5,6% destes; lesões acetobranças foram vistas em 35%, dos quais 14,1% apresentavam um padrão penoscópico típico. Nos esfregaços feitos com a técnica de Papanicolaou, havia coilocitose em 6,5%; 16,5% eram positivos para HPV à PCR.

b) Fatores de risco para a aquisição de HPV genital:

Existe uma correlação entre a detecção de DNA de HPV na genitália masculina e o número de parceiros/parceiras sexuais durante a vida, principalmente nos pacientes com mais de 20 parceiros e/ou parceiras (Hillman *et al.*, 1993). Assim também foi observada correlação entre o número de parceiros/parceiras e a presença de condilomas genitais em homens, assim como da recorrência destas lesões. Também há registro da associação de outros fatores comportamentais com a recorrência das lesões, tais como o uso "recreativo" de drogas (van den Eeden *et al.*, 1998).

Estudo da evolução natural da infecção em homens:

A evolução natural da infecção por HPV em homens foi analisada em um estudo (van Doornum *et al.*, 1994), com 48 homens heterossexuais que relatavam haverem tido >5 parceiras sexuais nos últimos seis meses. Neste estudo foram colhidas amostras de soro e raspados de pele com escova a partir de vários locais da região gênitano-anal, em várias ocasiões, em intervalos de 4 meses. No total, 31% dos homens foram positivos para HPV ao entrar para o estudo pelo método da PCR, sendo os HPV 16 e 18 os tipos mais comuns encontrados. Outros 29% destes homens adquiriram a infecção por HPV durante o acompanhamento do trabalho. A maioria das infecções foi transitória e desapareceu de uma consulta para a outra: somente 6% das infecções foram detectadas em duas visitas consecutivas; assim também, apenas 8% dos pacientes

infectados apresentava lesões colposcopicamente detectáveis. A maior parte das infecções foi detectada no pênis (65%), e o resto foi diagnosticada na região ano-genital (35%). Nenhum destes homens apresentava DNA de HPV na mucosa oral.

Estudos com pacientes masculinos de clínicas de DST:

Em um estudo sueco, quase um terço dos pacientes masculinos de uma clínica de DST apresentava lesões associadas ao HPV (Strand, 1993).

Em uma pesquisa feita no Setor de DST da UFF, com homens e mulheres com lesões condilomatosas, houve detecção apenas dos tipos 6/11 de HPV no material das lesões dos pacientes masculinos (Oliveira *et al.*, 1994).

Correlação entre tipos de lesões e histologia

Já foi observada a correlação entre a escopia de lesões genitais masculinas características de condiloma e a histologia, quanto aos achados característicos de infecção por HPV, em trabalho brasileiro, realizado no Setor de DST da UFF, com 68,4% de correlação (Cacalcanti, 1994), assim como a alta prevalência do achado de DNA de HPV nestas lesões pela hibridização de DNA (67,1%). O DNA viral de HPV foi detectado em 75% das lesões papulosas penianas sugestivas de infecção por HPV e das lesões de condiloma, e em apenas 65% das lesões acetobranças, o que, em acordo com outros trabalhos, mostra que as lesões acetobranças são, em muitos casos, causadas por processos inflamatórios e outros, o que leva alguns autores a questionarem sua eficácia como método isolado de detecção de lesões causadas por HPV na genitália masculina (*idem*).

Diferenças clínicas entre pacientes masculinos homo e heterossexuais

Verrugas anais em pacientes homo e heterossexuais: em pacientes selecionados a partir da presença de condilomas anais, na Noruega, houve maior concomitância de lesões anais e penianas nos pacientes heterossexuais. As lesões foram ainda mais difíceis de tratar, com tempo maior para atingir a cura, nos pacientes heterossexuais (von Krogh, 1995).

Infecção genital por HPV no paciente HIV-positivo

Existem ainda até o momento surpreendentemente poucos artigos na literatura médica dedicados a este tópico. Sabe-se que a imunossupressão iatrogênica aumenta o risco do desenvolvimento das neoplasias associadas ao HPV (Vernon, 1995). Similarmente, a imunossupressão causada pelo HIV está associada à neoplasia intra-epitelial cervical e à neoplasia intraepitelial anal (*idem*). Existe um aumento de várias vezes do risco de infecção cervical por HPV e de ocorrência de neoplasia intraepitelial cervical em mulheres infectadas pelo HIV (Wikström, 1995).

HIV e expressão clínica de HPV genital em homens

Um estudo mostrou diferença na expressão clínica das lesões genitais, em homens, da infecção por HPV entre pacientes HIV positivos e negativos. Nos primeiros, as lesões

anogenitais difusas foram mais comuns (33% versus 10.5% em pacientes HIV negativos). No grupo de pacientes HIV positivos, as lesões eram condilomatosas em 67.5% e displásicas em 57%, contra 86% de lesões condilomatosas e 14% de lesões displásicas nos pacientes HIV negativos. Dentro do grupo de pacientes HIV positivos os achados de lesões não variaram naqueles com CD4 > 500 mm³. Os pacientes com CD4 abaixo de 500 mm³ foram os que mostraram maior risco para a presença de infecção concomitante por múltiplos tipos de HPV e lesões genitais difusas (Aynaud, 1998).

Positividade para HIV e prevalência de infecção pelo HPV - infecção por múltiplos tipos de HPV em homens

Homens homossexuais e bissexuais HIV positivos apresentam maior prevalência de infecção pelo HPV na região anal do que homens HIV negativos homossexuais ou bissexuais, assim como maior prevalência também de lesões intraepiteliais escamosas neste local. Nos pacientes HIV positivos, a prevalência de infecção pelo HPV, a proporção de pacientes infectados com múltiplos tipos de HPV e a prevalência de lesões intraepiteliais escamosas aumentam com a queda da contagem de linfócitos CD4 (Palefsky, 1998).

HIV e verrugas genitais com HPV de alto risco em homens

Um estudo mostrou que HPV associados ao câncer são detectados com maior frequência a partir de lesões de verrugas genitais de pacientes HIV-positivos do que daquelas de indivíduos HIV-negativos. As lesões do primeiro grupo podem exibir alterações displásicas; não se sabe entretanto qual a frequência destas alterações. Desconhece-se o prognóstico destas lesões que contém HPV associados ao câncer. O autor deste estudo concluiu que a biópsia deve ser feita nas verrugas genitais de pacientes HIV-positivos e que estas lesões devem ser removidas preferencialmente por excisão. Este estudo porém foi realizado com pequeno número de pacientes (15 HIV-positivos e 15 HIV-negativos) (Bryan *et al.*, 1998). Seria portanto interessante fazer um estudo prospectivo com pacientes com condilomatose, HIV negativos e positivos, com maior número de casos.

Outro estudo recente, com maior número de casos, confirma a predominância de tipos oncogênicos de HPV nas lesões de pacientes HIV positivos (35% versus 12% em pacientes HIV negativos) (Aynaud, 1998).

Infecção genital por HPV em mulheres

A prevalência da infecção por HPV é muito dependente da idade. Esta dependência foi bem demonstrada em um grande estudo populacional holandês com quatro grupos de mulheres divididos por faixas etárias, sendo que todas apresentavam esfregaços vaginais normais. Com o método da PCR, a maior taxa de prevalência foi encontrada no grupo etário dos 20 aos 24 anos, com uma taxa de 20 a 25% de positividade para DNA de HPV. Por outro lado, após os 35 anos, uma taxa constante de 1 a 2% de HPV dos tipos 16/18 foi observada (Wikström,

1995). Muitos outros estudos também mostraram altas taxas de prevalência de infecção por HPV em mulheres jovens (Gross, 1997). A taxa de prevalência está diretamente relacionada ao número de parceiros sexuais (*idem*); o número de parceiros sexuais parece ser o único fator de risco independente para a infecção por HPV (Gross, 1997). Entretanto, o número de parceiros sexuais recentes (no último ano) parece ser um elemento preditor mais forte ainda da positividade para HPV do que o número total de parceiros durante a vida (Burkett *et al.*, 1992). Em seu conjunto, os estudos longitudinais sugerem que a história natural da infecção pelo HPV é de uma rápida remoção espontânea da infecção na maioria das pessoas. Apenas quando a infecção é persistente pode haver a indução de lesões associadas ao HPV, tais como a NIC.

A baixa prevalência ou ausência de HPV cervicovaginal em mulheres virgens dá apoio ao achado de que a infecção é de transmissão primariamente sexual (Wikström, 1995).

Estudos com parceiros sexuais

Os parceiros de mulheres com lesões cervicais apresentam lesões penianas em 50-70% dos casos (Hippeläinen, 1991). Existe uma correlação interessante entre os tipos de lesões dos parceiros. Barasso *et al.* (1991) descreveram que condilomas estavam presentes em 41% dos parceiros de mulheres com condiloma, contra 5% de presença de condilomas nos parceiros de mulheres com NIC. Já a neoplasia intraepitelial peniana foi detectada em 32% dos parceiros de mulheres com NIC, contra 1% nos parceiros de mulheres com condilomas benignos. Monsonogo *et al.* (1993) encontraram lesões à peniscopia em 220/410 (54%) dos parceiros de mulheres com infecção genital por HPV. Entretanto, apenas em 32% dos casos o tipo de HPV detectado era o mesmo em ambos os parceiros. Ho *et al.* (1994) estudaram a seqüência de variantes de HPV 16 de casais nos quais ambos estavam infectados. Foi visto que em apenas 4 de 8 casais era possível demonstrar a presença da mesma variante de HPV 16. Portanto, o achado de que ambos os parceiros estão infectados com HPV 16 não significa que ambos estejam infectados com a mesma cepa viral. Não está ainda clara a razão desta baixa concordância de tipos virais entre parceiros sexuais, mas isto poderia ser, segundo Wikström (1995, p.63), "um reflexo do fato que tanto a resolução da infecção quanto a aquisição de novas infecções são eventos comuns".

Surpreendentemente, entre parceiros fixos com lesões condilomatosas presentes, o tratamento de um dos parceiros não afeta o resultado do tratamento do outro (Krebs, 1991). Na conduta atual, o uso de condom não é mais recomendado para parceiros fixos quando ambos estão sob tratamento para infecção genital por HPV (Wikström, 1995).

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer da cérvix uterina

O câncer cervical é o segundo tipo mais comum de câncer em mulheres em todo o mundo, tendo sido por muito tempo

visto como uma doença sexualmente transmissível. Já no século XIX era relatado que o câncer cervical era extremamente incomum nas mulheres sem experiência sexual, mas foi preciso mais de um século para que sua etiologia fosse descoberta e para que os fatores de risco a ele relacionados fossem melhor definidos (Wikström, 1995).

Já foram identificados vários fatores de risco para o câncer cervical relacionados ao comportamento sexual, tais como a idade à época da primeira relação sexual e o número de parceiros sexuais ao longo da vida, ou seja, os mesmos fatores de risco ligados à infecção pelo HPV (Gross, 1997). O perfil epidemiológico das pacientes com NIC mostra que estas mulheres tem mais parceiros, fumam mais, tem idades menores à época da primeira relação sexual e um status socioeconômico mais baixo do que as mulheres que não apresentam este quadro. Estas correlações epidemiológicas vistas para NIC são bem explicadas pela infecção por HPV (*idem*). Ter muitos filhos também foi um fator de risco leve a moderado para doença invasiva em locais de alta incidência de câncer cervical (Wikström, 1995), sendo que a infecção pelo HPV não explica o risco associado a esta variável (*idem*). O comportamento do parceiro também tem um papel na carcinogênese. Para mulheres com apenas um parceiro em toda a vida, o fato de o parceiro ter tido relações com outras mulheres antes e durante o casamento aumentaram o risco das mulheres de desenvolver câncer cervical em 6,9 vezes (Agarwal *et al.*, 1993). O HPV tem um papel importante na carcinogênese no colo uterino (Gross, 1997). Os genomas do grupo de "alto risco" foram detectados em até 100% das amostras, variando a taxa de positividade de acordo com o método de hibridização utilizado (Wikström, 1995). Foi vista uma prevalência total crescente para HPV que se correlacionava a graus crescentes de displasia em um estudo utilizando PCR, indo esta taxa de prevalência de 71% em amostras com displasia leve a até 100% nas amostras de carcinoma *in situ* (*idem*). O risco relativo (RR) de câncer cervical já foi estimado em 24 para pessoas HPV-positivas (*ibidem*).

MATERIAL E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Este foi um estudo transversal (de prevalência), observacional, baseado em dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos, de pacientes do Setor de DST da UFF.

POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes do sexo masculino, que tiveram fichas de prontuário abertas no Setor de DST da UFF, de janeiro de 1996 a dezembro de 1997, representando, portanto, apenas pacientes que fizeram sua primeira consulta neste período.

PESQUISA DE PRONTUÁRIOS E OUTRAS FONTES DE REGISTRO

Foram pesquisados todos os prontuários dos pacientes selecionados conforme o item anterior, dos quais foram coletadas as informações referentes a dados pessoais, dados clínicos e laboratoriais destes pacientes. Estas informações constavam das fichas de anamnese do Setor de DST. Os dados pessoais são coletados rotineiramente na primeira consulta do paciente no Setor.

Os dados sobre a sorologia para HIV foram confirmados através de consulta aos livros de sorologia do laboratório do Setor, referentes aos anos de 1996 e 1997.

Todos os dados assim coletados foram armazenados e processados utilizando-se o programa de computador de base de dados Microsoft Access 2.0 (*Microsoft Corp.*).

Diagnóstico de condilomatose genital

Foram considerados como portadores de condilomatose genital os pacientes em cujo prontuário constava o registro de lesões de verruga genital ou condiloma acuminado genital. Não foram incluídos os registros de lesões de condiloma anal; restringindo-nos portanto àquelas lesões condilomatosas que foram detectadas exclusivamente na região genital masculina.

Perfil sorológico para HIV

A sorologia para o diagnóstico da infecção por HIV foi feita através da técnica de ELISA, utilizando-se os sistemas Vironostika® HIV Uni-Form II (*Organon Teknika*), VIDAS HIV 1 & 2 new® (*Bio-Mérieux*), e Immuno Comb II HIV 1 & 2 Bispot® (*Orgenics*). Os três sistemas utilizam antígenos e/ou peptídeos sintéticos do HIV 1 e 2. O sistema VIDAS HIV 1 & 2 new permite a realização de um teste qualitativo com dosagem de IgG anti-HIV 1 e anti-HIV 2. O sistema Immuno Comb II permite a realização de um teste qualitativo rápido de enzima-imunoensaio (EIA) de fase sólida indireta.

As amostras de sangue que apresentaram reações anti-HIV positivas, duvidosas ou discordantes por alguma das três técnicas citadas acima foram enviados para outros laboratórios (LACEN, no Rio de Janeiro, e Miguelote Viana, em Niterói) para análise complementar pela técnicas de imunofluorescência e *Western Blot*.

É importante ressaltar que o teste de anticorpos anti-HIV é oferecido rotineiramente aos pacientes em nosso setor, com aconselhamento pré e pós-teste, sendo que a maioria dos pacientes aceita submeter-se ao teste.

Coleta de dados

Foram revistos todos os prontuários abertos de janeiro de 1996 a dezembro de 1997 prontuários. Destes, foram identificados:

- 1) O número total de pacientes masculinos;
- 2) destes, o número de pacientes masculinos que se submeteram ao teste para anticorpos anti-HIV;
- 3) destes, o número de pacientes masculinos HIV positivos e HIV negativos.
- 4) o número de pacientes masculinos com lesões clinicamente diagnosticadas como condiloma acuminado na região genital, exclusivamente

Foi ainda determinado o número de pacientes com condiloma acuminado genital, HIV positivos e HIV negativos. Os dados referentes ao perfil sócio-econômico-cultural dos pacientes portadores de condiloma acuminado genital (idade, cor, renda familiar, escolaridade, informação sobre DST) assim como os dados referentes à sua atividade sexual (prática sexual, número de parceiros, uso de preservativo) foram também registrados a partir dos prontuários.

Determinação de taxas de frequência

Foram determinados os seguintes valores, com o objetivo de comparar a frequência de condiloma acuminado genital nos pacientes HIV-negativos e HIV-positivos:

- 1) O número total e o percentual de pacientes da amostra (total) submetidos à sorologia para anti-HIV;
- 2) O número total e o percentual de pacientes que se submeteram à sorologia e eram HIV-negativos;
- 3) O número total e o percentual de pacientes que se submeteram à sorologia e eram HIV-positivos;
- 4) O número total e o percentual de pacientes da amostra (total) com condiloma acuminado genital;
- 5) O número total e o percentual de pacientes HIV-negativos com condiloma acuminado genital;
- 6) O número total e o percentual de pacientes HIV-positivos com condiloma acuminado genital.

Determinação do perfil socioeconômico e cultural e do perfil de comportamento sexual

Foi feita a descrição do perfil socioeconômico e cultural dos pacientes com diagnóstico de condilomatose genital a partir dos seguintes dados dos prontuários, a saber:

- 1) idade
- 2) cor
- 3) estado civil
- 4) escolaridade
- 5) renda familiar
- 6) naturalidade

Foi ainda feita a descrição do comportamento sexual destes mesmos pacientes a partir dos dados seguintes:

- 1) grau informação sobre DST

- 2) uso de condom
- 3) prática sexual (heterossexual, homossexual, bissexual)
- 4) prática de coito oral (este dado foi registrado como positivo quando na ficha de anamnese constava como positiva qualquer das possíveis opções da ficha: coito oral ativo, ou seja, assinalada como "cliente no parceiro" ou coito oral passivo, assinalada como "parceiro no cliente")
- 5) prática de coito anal (este dado foi registrado como positivo quando na ficha de anamnese constava como positiva qualquer das possíveis opções da ficha: coito anal ativo, assinalada como "cliente no parceiro", ou coito anal passivo, assinalada como "parceiro no cliente")
- 6) número e tipo de parceiros no momento da entrevista (primeira consulta do paciente no Setor), com as opções "fixo exclusivo", "fixo não exclusivo", "múltiplos" e "atualmente sem". O Setor convenciou usar o termo "parceiro fixo exclusivo" para parceiro/a único, e "parceiro fixo não-exclusivo" para a presença de um parceiro/a fixo e outros ocasionais. A expressão "múltiplos parceiros" refere-se a um número maior que três nos meses precedentes à entrevista.

A partir deste conjunto de informações foram confeccionadas tabelas de frequência de cada dado, assim como gráficos ilustrativos.

Tratamento Estatístico

Para análise da associação entre sorologia para HIV e a presença de condiloma foi utilizado o teste não-paramétrico do qui-quadrado (χ^2), adotando-se o nível de significância estatística de 5% ($p = 0,05$) (Rodrigues, 1993).

RESULTADOS

PERFIL SOROLÓGICO PARA INFECÇÃO POR HIV E PRESENÇA DE LESÕES DE CONDILOMA NA REGIÃO GENITAL

Total de pacientes masculinos

Foram identificados 1168 pacientes masculinos que fizeram sua primeira consulta no Setor de DST de janeiro de 1996 a dezembro de 1997.

Total de pacientes masculinos com condiloma

Destes 1168, 185 (15.8%) apresentavam lesões na região genital diagnosticadas clinicamente como condilomas.

Pacientes masculinos que se submeteram à sorologia para HIV

Dos 1168 pacientes, 727 (62.3%) submeteram-se à sorologia para HIV.

Destes, 72 (9.9%) mostraram-se HIV-positivos.

Os restantes 655 (90.1%) mostraram-se HIV-negativos.

Total de pacientes com sorologia para HIV conhecida e com lesões de condiloma

Dos 727 pacientes com sorologia para HIV, 121 (16.6%) apresentavam lesões de condiloma genital.

Total de pacientes HIV-positivos com condiloma e de pacientes HIV-negativos com condiloma

Dentre os 72 pacientes HIV-positivos, 9 (12.5%) apresentavam condilomatose genital.

Dentre os 655 pacientes HIV-negativos, 112 (17.0%) apresentavam condilomatose genital.

Aplicou-se o teste do qui-quadrado para avaliar se a diferença encontrada na presença de condiloma nos dois grupos é estatisticamente significativa. O χ^2 encontrado, igual à 0,99 ($p = 0,31$) mostrou que esta diferença não é estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

OUTROS DADOS: CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM CONDILOMA GENITAL

Foram identificados 185 pacientes, dos 1168 homens, que apresentavam lesões de condiloma conforme definido anteriormente. Suas características sócio-econômico-culturais e os dados de comportamento sexual recolhidos dos prontuários são apresentados a seguir.

Quanto à cor, foram identificados 103 (55.7%) pacientes brancos, 47 (25.4%) pardos e 35 (18.9%) negros, conforme vemos na tabela 1.

Tabela 1- Distribuição dos pacientes com condiloma genital de acordo com a cor

COR	N	%
Branco	103	55.7%
Pardos	47	25.4%
Negros	35	18.9%
TOTAL	185	100%

Com relação à idade, por faixas, temos: de 10 a 14 anos, 1 (0.5%) paciente; de 15 a 19 anos, 18 (9.7%) pacientes; de 20 a 24 anos, 69 (37.3%) pacientes; de 25 a 29 anos, 40 (21.7%) pacientes; de 30 a 34 anos, 31 (16.8%) pacientes; de 35 a 39 anos, 13 (7.0%) pacientes; de 40 a 44 anos, 9 (4.9%) pacientes; de 45 a 49 anos, 1 (0.5%) paciente, de 50 a 54 anos, 1 (0.5%) paciente e acima de 60 anos 2 (1.1%) pacientes, como visto na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital quanto à faixa etária

FAIXAS DE IDADE	N	%
10 a 14 anos	1	0.5%
15 a 19 anos	18	9.7%
20 a 24 anos	69	37.3%
25 a 29 anos	40	21.7%
30 a 34 anos	31	16.8%
35 a 39 anos	13	7.0%
40 a 44 anos	9	4.9%
45 a 49 anos	1	0.5%
50 a 55 anos	1	0.5%
Acima de 60 anos	2	1.1%
TOTAL	185	100.0%

Com relação ao estado civil, encontramos: 94 (50.8%) solteiros, 48 (25.9%) casados, 9 (4.9%) separados, 33 (17.8%) solteiros com companheira, 0 (0%) viúvos e 1 (0.5%) com estado civil ignorado, como expresso na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital por estado civil

Estado civil	n	%
Solteiro	94	50.8%
Casado	48	25.9%
Separado	9	4.9%
Solteiro com companheira	33	17.8%
Viúvo	–	–
Ignorado	1	0.5%
TOTAL	185	100.0%

No relativo à escolaridade, encontramos: 2 (1.1%) analfabetos, 56 (30.3%) com o primeiro grau completo, 28 (15.1%) com primeiro o grau completo, 29 (15.7%) com o segundo grau incompleto, 43 (23.2%) com o segundo grau completo, 18 (9.7%) com o terceiro grau incompleto e 9 (4.9%) com o terceiro grau completo, como demonstra a tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital por escolaridade

ESCOLARIDADE	n	%
Analfabeto	2	1.1%
1 Grau incompleto	56	30.3%
1 Grau completo	28	15.1%
2 Grau incompleto	29	15.7%
2 Grau completo	43	23.2%
3 Grau incompleto	18	9.7%
3 Grau completo	9	4.9%
TOTAL	185	100.0%

No que concerne à renda familiar, 40 (21.6%) pacientes tinham renda de até 2 salários-mínimos; 73 (39.5%) de 3 a 5 salários, 35 (18.9%) de 6 a 10 salários, 14 (7.6%) renda superior a 10 salários, e para 23 (12.4%) não constava esta informação no prontuário, como visto na tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital por faixas de renda

RENDA FAMILIAR	N	%
Até 2 salários-mínimos	40	21.6%
3 a 5 salários	73	39.5%
6 a 10 salários	35	18.9%
Acima de 10 salários	14	7.6%
Ignorada	23	12.4%
TOTAL	185	100.0%

No que concerne ao nível de informação sobre DST relatado pelos pacientes, de acordo com as opções da ficha de anamnese, 38 (20.5%) dos pacientes referiu não ter nenhuma informação sobre este assunto 53 (28.6%) disseram ter pouca informação, 54 (29.2%) bom nível de informação e para 5 (2.7%) dos pacientes não havia registro na ficha neste item, como visto na tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital de acordo com o nível de informação relatado sobre DST

INFORMAÇÃO SOBRE DST	N	%
Nenhuma	38	20.5%
Pouca	53	28.6%
Média	54	29.2%
Boa	35	18.9%
Ignorada	5	2.7%
TOTAL	185	100.0%

Com relação ao uso rotineiro de condom, 55 (29.7%) dos pacientes com condiloma genital reeriu utilizá-lo, enquanto 130 (70.3%) referiu não fazê-lo, conforme visto na tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital de acordo com o uso de condom

USO DE CONDOM	N	%
Sim	55	29.7%
Não	130	70.3%
TOTAL	185	100.0%

Quanto à prática sexual, 174 (94.1%) dos pacientes com condiloma genital descreveram-se como heterossexuais, 10

(5.4%) como homossexuais e 1 (0,5%) paciente como bissexual, como visto na tabela 8.

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital por prática sexual

PRÁTICA SEXUAL	N	%
Heterossexual	174	94.1%
Homossexual	10	5.4%
Bissexual	1	0.5%
TOTAL	185	100.0%

Quanto ao à prática de coito oral, 133 (71.9%) pacientes referiram ter esta prática, enquanto 52 (28.1%) negaram tê-la, conforme vemos na tabela 9.

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital de acordo com a prática de coito oral

PRÁTICA DE COITO ORAL	N	%
Sim	133	71.9%
Não	52	28.1%
TOTAL	185	100.0%

Com relação à prática de coito anal, 85 (45.9%) dos pacientes relataram exercer esta prática e 100 (54.1%) negaram fazê-lo, como visto na tabela 10.

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes com condiloma genital de acordo com a prática de coito anal

PRÁTICA DE COITO ANAL	N	%
Sim	85	45.9%
Não	100	54.1%
TOTAL	185	100.0%

Com relação aos parceiros sexuais à época da entrevista, 106 (57.3%) declararam possuir parceiro fixo exclusivo, 31 (16,8%) parceiro fixo não-exclusivo, 15 (8,1%) múltiplos parceiros e 33 (17,8%) declararam estar no momento sem parceiros, conforme visto na tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes com condiloma genital de acordo o número de parceiros sexuais

PARCEIROS À ÉPOCA DA ENTREVISTA	N	%
Fixo exclusivo	106	57.3%
Fixo não exclusivo	31	16.8%
Múltiplos	15	8.1%
Atualmente sem	33	17.8%
TOTAL	185	100.0%

CARACTERIZAÇÃO DOS SUBGRUPOS DE HOMENS COM CONDILOMA:

HIV-POSITIVOS (N=9) E HIV-NEGATIVOS (N=176)

A distribuição por faixa etária está apresentada nos gráficos 1 (HIV-positivos) e 2 (HIV-negativos).

Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, por faixa etária

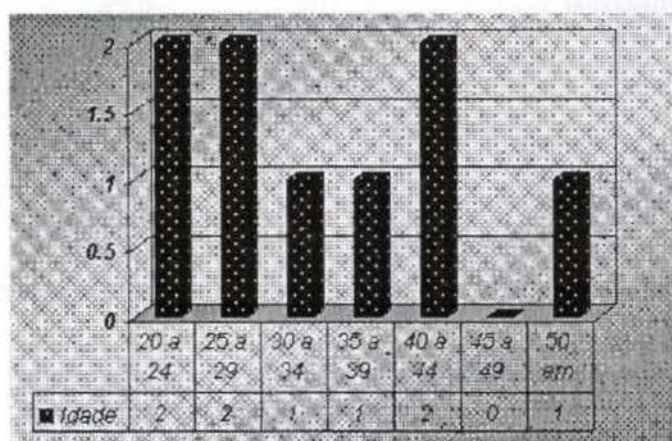
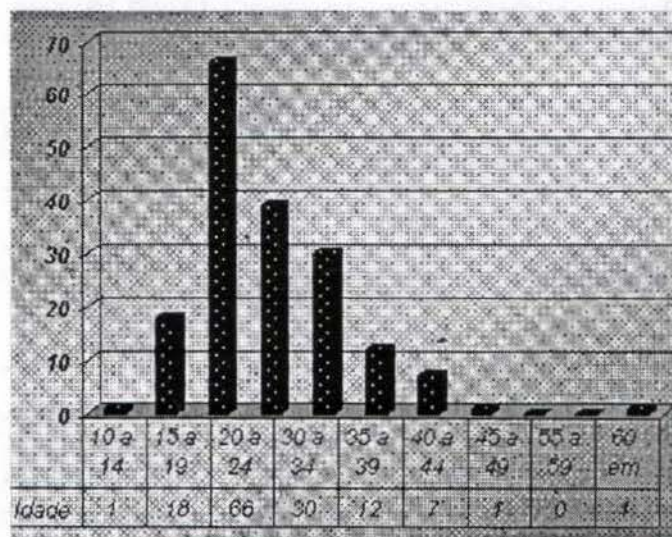


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, por faixa etária



A distribuição dos dois grupos por cor pode ser vista nos gráficos 3 (HIV-positivos) e 4 (HIV-negativos).

A distribuição dos dois grupos quanto ao estado civil está visível nos gráficos 5 (HIV-positivos) e 6 (HIV-negativos).

A distribuição dos dois grupos de pacientes com condiloma por renda familiar encontra-se nos gráficos 7 (HIV-positivos) e 8 (HIV-negativos).

A distribuição dos dois grupos de pacientes com condiloma por escolaridade encontra-se nos gráficos 9 (HIV-positivos) e 10 (HIV-negativos).

Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à cor

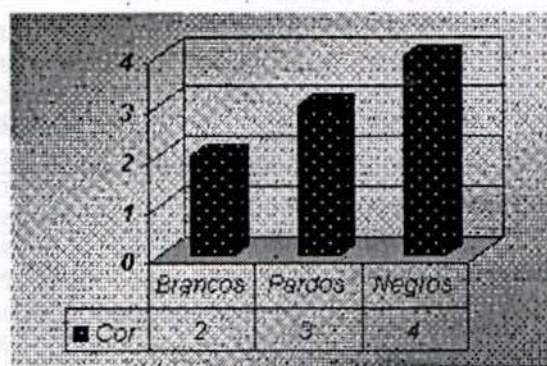


Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à cor

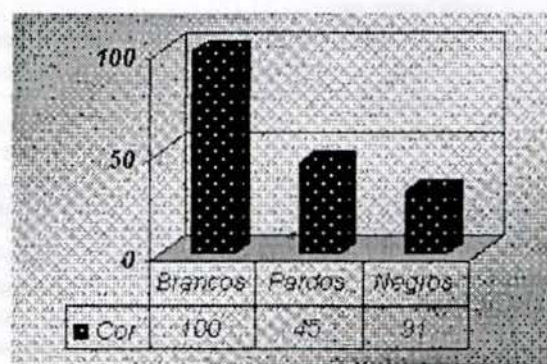


Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes com condiloma HIV-positivos, por estado civil

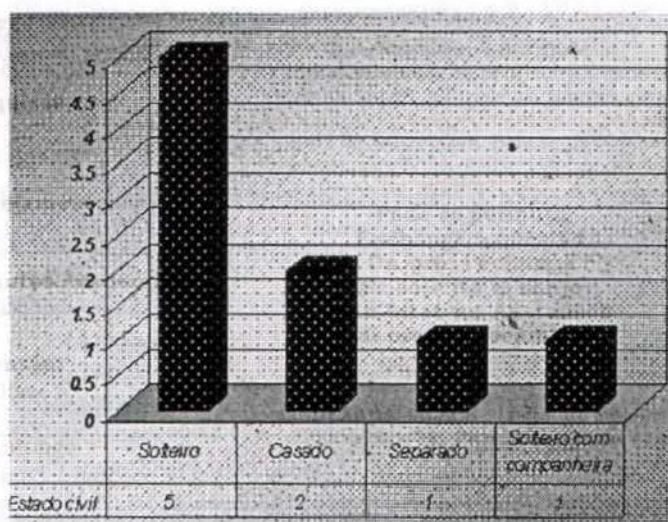


Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, por estado civil.

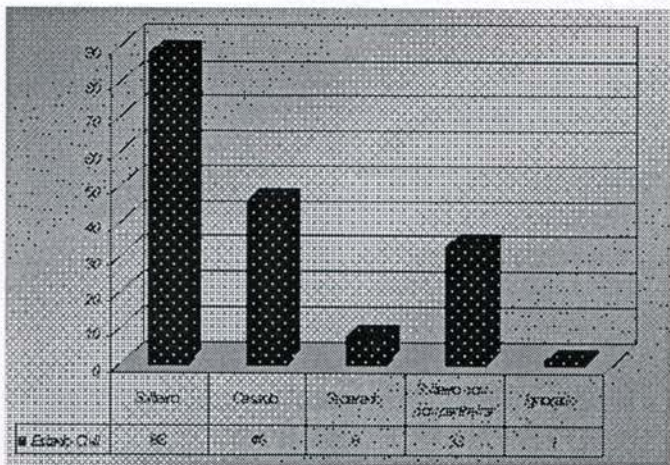


Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à escolaridade

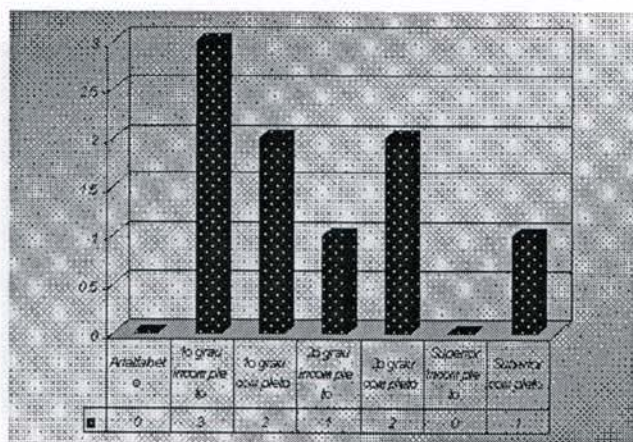


Gráfico 7 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à renda familiar

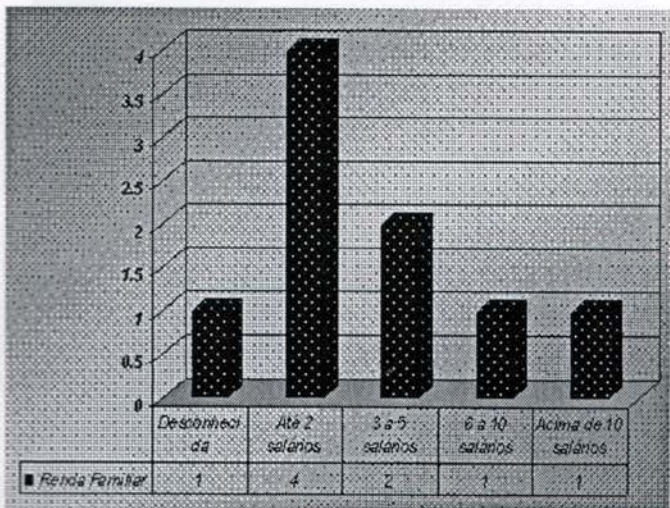


Gráfico 10 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à escolaridade

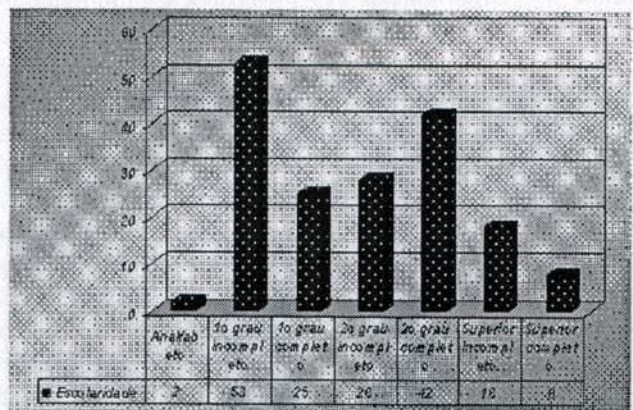
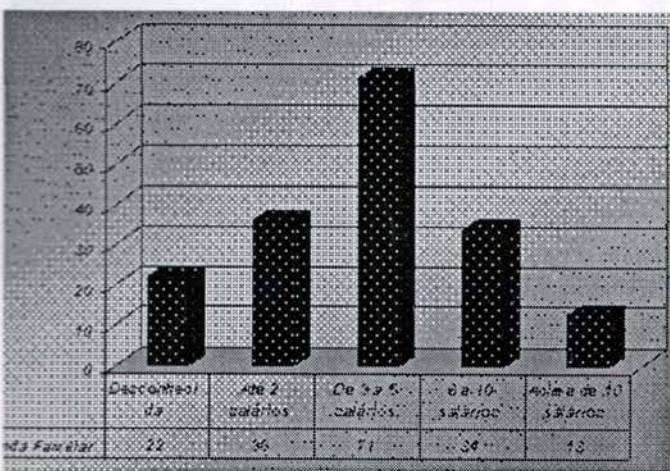


Gráfico 8 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à renda familiar



A distribuição dos dois grupos de pacientes com condiloma por sua auto-avaliação quanto à educação sexual encontra-se nos gráficos 11 (HIV-positivos) e 12 (HIV-negativos).

Gráfico 11 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à educação sexual

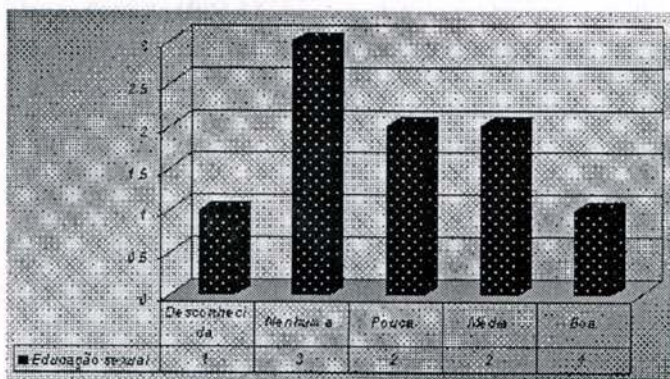
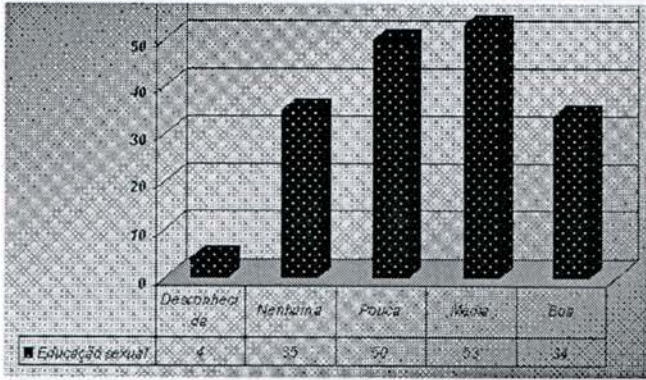


Gráfico 12 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à educação sexual



A distribuição dos dois grupos de pacientes com condiloma por sua descrição de opção sexual encontra-se nos gráficos 13 (HIV-positivos) e 14 (HIV-negativos).

Gráfico 13 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à opção sexual

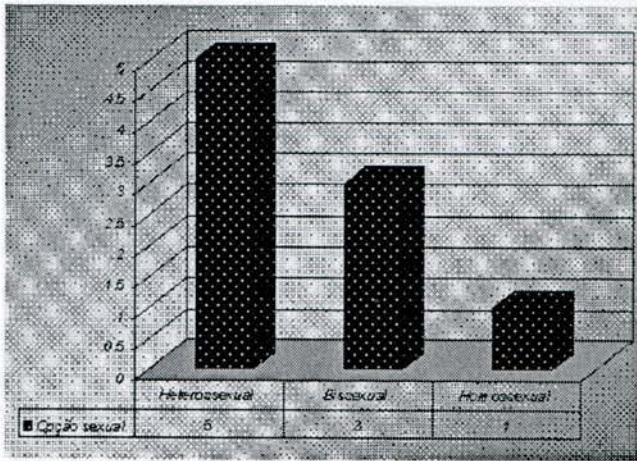
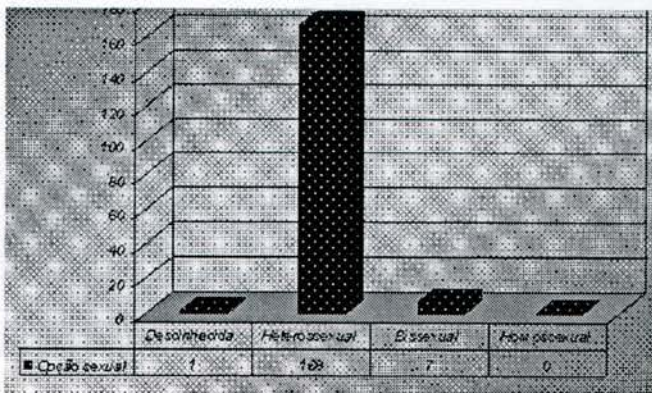


Gráfico 14 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à opção sexual



A distribuição dos dois grupos de pacientes com condiloma quanto ao uso de condom encontra-se nos gráficos 15 (HIV-positivos) e 16 (HIV-negativos).

Gráfico 15 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto ao uso de condom.

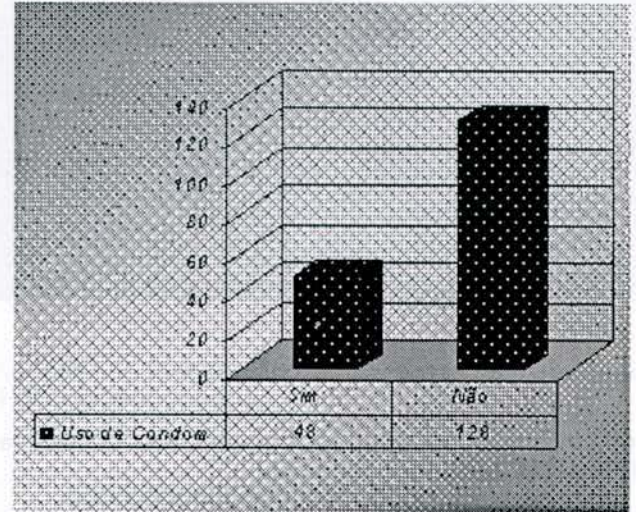
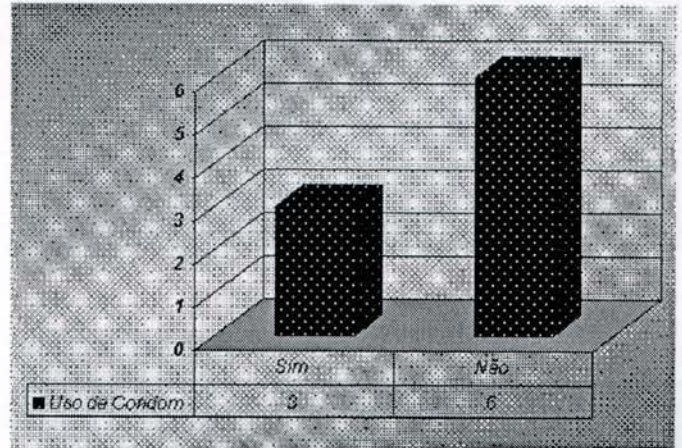


Gráfico 16 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto ao uso de condom.



A distribuição dos dois grupos de pacientes com condiloma quanto à prática de coito oral encontra-se nos gráficos 17 (HIV-positivos) e 18 (HIV-negativos).

A distribuição dos dois grupos de pacientes com condiloma quanto à prática de coito anal encontra-se nos gráficos 19 (HIV-positivos) e 20 (HIV-negativos).

Gráfico 17 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à prática de coito oral.

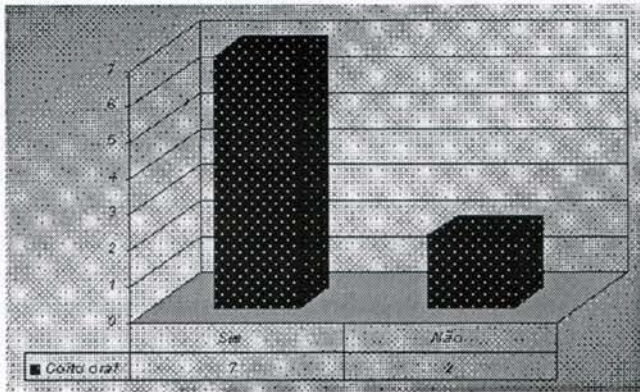


Gráfico 20 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à prática de coito anal.

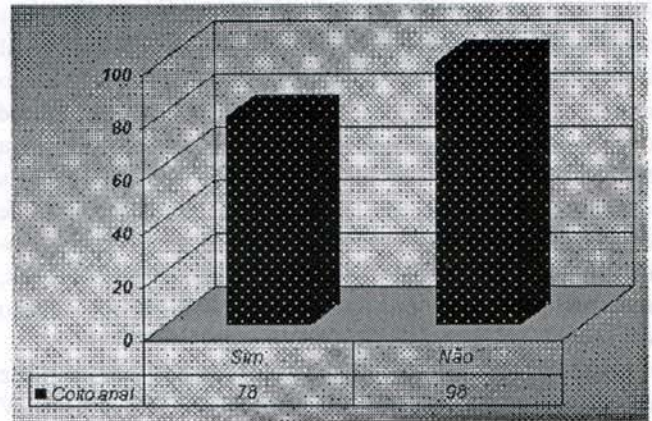


Gráfico 18 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à prática de coito oral.

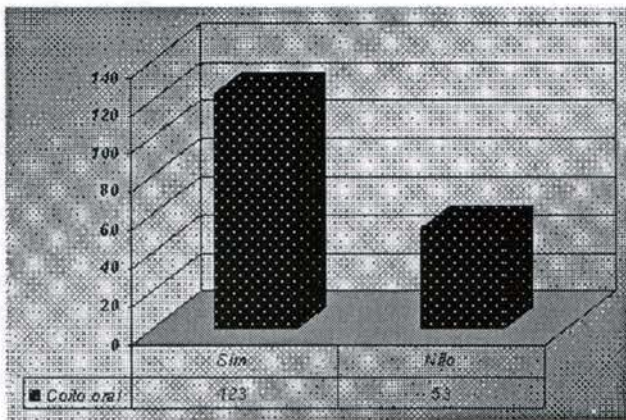
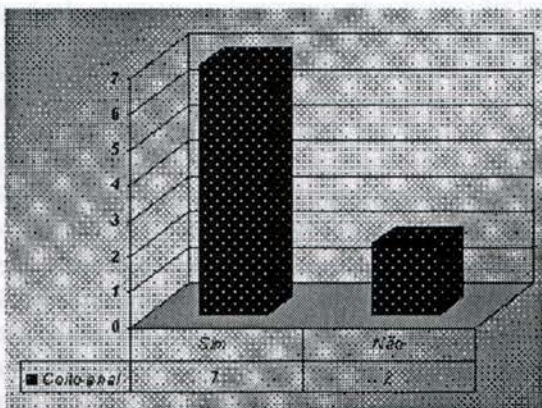


Gráfico 19 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à prática de coito anal.



DISCUSSÃO

Foram utilizadas para o levantamento bibliográfico deste trabalho algumas das mais importantes bases de dados médicas disponíveis, a saber, o sistema *Medline* e a base de dados *Lilacs*, referentes, respectivamente, às publicações de periódicos internacionais e àquelas de países latino-americanos e do Caribe. Foi feita ainda uma consulta, via Internet, aos dados do Programa Nacional de DST/Aids. Foi possível constatar a pequena quantidade de trabalhos científicos sobre infecção genital por HPV em homens, tanto no exterior quanto no Brasil. Mesmo os dados epidemiológicos disponíveis, tais como taxas de prevalência e incidência, são apenas episódicos, em todo o mundo; no Brasil dispomos apenas de números absolutos de casos notificados de condiloma, por ano, para os anos mais recentes, tendo a maioria destas notificações partido de centros de tratamento para DST, como é o caso do Setor de DST da UFF.

Esta falta de trabalhos e dados aumenta o relevo de novas informações obtidas sobre este assunto, importante não só pela prevalência estimada desta infecção, a qual, em vários países, é relatada como sendo alta em ambos os sexos, quanto em vista da já estabelecida correlação epidemiológica entre alguns tipos de HPV e tumores epiteliais em homens e mulheres (Dutkiewicz, 1994; Gross, 1997; Wikström, 1995).

Ainda não estão definidos alguns aspectos fundamentais do curso natural desta infecção em homens e em mulheres. Existem alguns relatos de infecções chamadas “transitórias” (van Doornum *et al.*, 1994), em virtude de não ter sido possível detectá-las, após certo tempo, nem mesmo pelos métodos de biologia molecular mais sensíveis disponíveis no momento. Esta conclusão é a nosso ver discutível, pois os mesmos autores que admitem a “eliminação” do vírus do epitélio dos pacientes admitem também que a infecção é normalmente multicêntrica, o que traz à tona a questão da confiabilidade de um exame, por mais sensível ue seja, de amostras obrigatória-

mente de parte do epitélio ano-genital de um paciente, visto que obter amostras de todo o epitélio ano-genital de um mesmo paciente é no mínimo, de difícil obtenção. Talvez por este motivo muitos médicos, entre os quais o autor desta dissertação, considerem a pessoa infectada como permanentemente potencialmente infectante, pela impossibilidade atual de provar o contrário sem sombra de dúvida. Alia-se a isto o fato de que a recorrência de lesões no mesmo paciente é comum, mesmo após anos de latência. Também contribui para esta forma de avaliar o paciente infectado o fato de os exames de biologia molecular não fazerem ainda parte da rotina de acompanhamento clínico destes doentes. Alguns autores consideram que o uso rotineiro, na prática clínica, destes exames, ainda não provou ser útil, nem apresentar uma boa relação custo-benefício (Wikström, 1995).

Outro aspecto interessante desta infecção, trazido à luz recentemente, diz respeito à divergência de tipos de HPV detectados em parceiros sexuais, assim como à evolução da resposta ao tratamento de cada parceiro, que parece ser independente do tratamento do outro parceiro (Hippeläinen, 1994). Estes achados contrariam as expectativas geradas pelo senso comum, de igualdade de tipos detectáveis em ambos os parceiros, de uma influência negativa da presença de lesões altamente infectantes (com grande quantidade de vírus viáveis) de um parceiro sobre a evolução da doença do outro, e do benefício da ausência deste tipo de lesões em um deles para a melhora do outro.

A interrelação entre as infecções por HPV e por HIV já foi demonstrada (Vernon, 1995), e especificamente em pacientes masculinos, tanto no sentido de maior prevalência de infecção ano-genital nos pacientes HIV-positivos, como no sentido da diferença de frequência dos tipos de lesões produzidas pelo HPV na região genital em pacientes HIV-positivos e HIV-negativos. Em particular, as lesões do tipo condiloma foram vistas, no trabalho de Aynaud (1998), com homens referidos para uma clínica de tratamento de infecção anogenital por HPV, HIV-negativos e HIV-positivos, com mais frequência nos pacientes HIV-negativos que nos HIV-positivos, também ao contrário do que sugeriria o senso comum, pois as lesões condilomatosas refletem uma acentuada proliferação epitelial a nível histológico, induzidas pelo genoma viral expresso nestas células. Seria assim razoável supor que estas lesões fossem mais comuns nos pacientes HIV-positivos, em virtude de sua imunossupressão, a exemplo do que ocorre com as lesões provocadas por tipos cutâneos de HPV nos pacientes imunossuprimidos, como é o caso dos pacientes receptores de transplantes renais.

Foi a este ponto, à diferença entre a expressão clínica da infecção genital por HPV, em sua forma mais característica, a lesão condilomatosa, em pacientes do sexo masculino, que este trabalho se ateve.

Não foi possível detectar uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de frequência de lesões condilomatosas em homens entre pacientes HIV-negativos e HIV-positivos. Estes achados diferem do único estudo encontrado pelo autor, na literatura médica, que avaliou a diferença da frequência dos tipos de lesões entre estes dois grupos de pacientes (idem).

Estes resultados não são diretamente comparáveis, contudo, pois, no trabalho de Aynaud (1998), todos os pacientes eram pacientes referidos para acompanhamento em uma clínica de tratamento de infecção genital por HPV, portanto suspeitos de terem esta infecção; nossa casuística, diferentemente, foi composta de homens que procuraram um Setor de DST espontaneamente ou por referenciamento de outras instituições, para tratamento de qualquer DST da qual eram portadores ou da qual temiam ser portadores; todos os pacientes do trabalho citado (idem) tiveram a infecção genital por HPV comprovada por PCR e foram registrados todos os tipos de lesões relacionadas a esta infecção presentes nestes pacientes, havendo assim o registro de lesões maceradas comprovadamente causadas por HPV, assim como de lesões condilomatosas, planas, papulosas. Mesmo utilizando metodologia diferente, é importante notar que não foi detectado um maior número de lesões condilomatosas no grupo dos pacientes HIV-negativos do que no dos pacientes HIV-positivos. Ainda no mesmo trabalho (ibidem), foi visto que os tipos de apresentações clínicas não variaram dentro do grupo de pacientes HIV-positivos, exceto naqueles com $CD4 < 50 \times 10^6$, nos quais foi mais frequente a presença de lesões maceradas. Não dispusemos dos níveis de $CD4$ dos pacientes HIV-positivos, pois o Setor refere estes pacientes para acompanhamento em centros especializados. A progressiva imunodepressão poderia portanto, à primeira vista, estar associada, em homens com infecção genital por HPV, a lesões arquiteturalmente menos organizadas.

Com relação ao perfil dos pacientes com condiloma genital de nossa amostra, ficou evidente que predominaram homens jovens, do Estado do Rio de Janeiro, heterossexuais, solteiros, de baixo grau de escolaridade, de baixa e média renda, que referiam não usar com frequência preservativo, que referiam estar com apenas uma parceira ou parceiro sexual no momento da entrevista, e que referiam praticar sexo oral. Embora os pacientes que referiram não praticar o sexo anal tenham sido majoritários, quase metade referiu ter esta prática. Não dispusemos de dados sobre o número de parceiros durante a vida.

Já foram estabelecidos como fatores de risco para a infecção genital por HPV, em homens e em mulheres, apenas o número total de parceiros sexuais durante a vida, o número destes nos últimos dois anos, a idade (pacientes jovens sexualmente ativos), o estar atualmente fumando, a presença de verrugas genitais no parceiro sexual, e maior frequência de relações sexuais por semana (Gross, 1997).

O detalhamento de nossos dois grupos, de homens HIV-negativos e HIV-positivos, com relação às variáveis de idade, uso de condom, etc, tem objetivo apenas descritivo, uma vez que o trabalho foi retrospectivo, e não prospectivo. Entretanto, nos únicos fatores avaliados que talvez pudessem exercer alguma influência sobre o objeto de nosso estudo, ou seja, sobre a manifestação clínica da infecção por HPV, a saber, idade, opção sexual e uso de condom, estes grupos foram semelhantes (houve predominância de homens com até 40 anos, heterossexuais e baixo uso de condom). Uma diferença na manifestação clínica da infecção provavelmente estará relacionada a fatores orgânicos tais como a atividade do sistema imune. Também não foi nosso objetivo buscar relações de

risco para a aquisição de HPV a partir das variáveis disponíveis, o que seria a base de um outro trabalho.

Com relação à soropositividade para HIV em nossa amostra, que foi de 9.9%, mesmo levando em conta o viés introduzido pela testagem apenas de voluntários, vemos que as taxas encontradas são compatíveis com aquelas encontradas para centros de tratamento de DST, no Brasil, como detectadas pelo Projeto Rede Sentinela Nacional de Vigilância Epidemiológica do Programa Nacional de DST/Aids, que utiliza o método de testagem anônima não-vinculada, utilizando o excedente de soro colhido para outras sorologias, eliminando assim o viés da testagem voluntária. Este programa, que foi iniciado em 1996, pesquisa a soroprevalência da infecção por HIV em vários sítios (setores de emergência, maternidades) incluindo centros de atendimento a DST. O Setor de DST da UFF faz parte desta rede. Neste tipo de estudo, porém, as sorologias são realizadas em laboratórios de referência da rede e não nas unidades nas quais o soro foi coletado, e as informações sobre seus resultados não são diretamente acessíveis a cada unidade, sendo publicadas pelo Programa Nacional de DST. Os resultados dos dois primeiros cortes deste estudo, referentes a março e a outubro de 1997, mostraram taxas de 6.6% e 4.0% para clínicas de DST, computando todas as regiões do país. Na região Sudeste, estas taxas foram de 10.8% e 8.8%, respectivamente. Estes dados referem-se a homens e mulheres atendidos nestas clínicas. Os dados referentes apenas a pacientes masculinos de clínicas de DST, para os mesmos cortes, mostraram taxas de 9.0% e 5.0% respectivamente, o que mostra que nossa amostra se encaixa nos dados obtidos no resto do país nesta mesma época (*Ministério da Saúde*, 1998).

Outro trabalho realizado no Setor de DST-UFF, abrangendo os anos de 1996 e 1997 (Santos *et al.*, 1998), com pacientes soropositivos, de ambos os sexos, mostrou, no grupo estudado, um percentual elevado de jovens (50% tinham idade entre 20 e 29 anos), predominantemente heterossexuais (65.3%), com grande número de DST associadas (28.7% de concomitância de sífilis) e comportamentos de risco para aquisição de DST (26.5% com múltiplos parceiros e 75.5% não utilizavam preservativo com frequência).

Estes dados mostraram, como os nossos portanto, que ainda há muito o que fazer em termos educativos, no que se refere à prevenção de DST, com relação à população sexualmente ativa de nosso estado.

Trabalhos como o nosso e o de Aunaud (1998), estudando diferenças entre as expressões clínicas da infecção genital por HPV em homens soropositivos e soronegativos são, apesar de interessantes, entretanto ainda iniciais; certamente muitos outros serão necessários para que se estabeleça se existe ou não esta associação.

Este é assim mais um dos muitos aspectos ainda por esclarecer no desenvolver-se da compreensão científica desta infecção sexualmente transmissível de importância crescente.

CONCLUSÕES

Tendo por base o estudo transversal realizado a partir da revisão de 1168 prontuários de pacientes masculinos, atendidos pela primeira vez no Setor de DST da UFF de janeiro de 1996 a dezembro de 1997, assim como a revisão bibliográfica efetuada, foi concluído que:

- 1- A frequência de lesões de condiloma genital na população estudada não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes HIV-negativos (17%) e HIV-positivos (12,5%) ($p > 0,05$).
- 2- A taxa de frequência de soropositividade para HIV, encontrada na amostra, através de testagem voluntária, foi de 9.9%, compatível portanto com aquelas publicadas pelo Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde, para pacientes masculinos de clínicas de DST, de várias cidades brasileiras, referentes a 1997, que foram de 9.0% para o primeiro semestre daquele ano e de 5.0% para o segundo semestre do mesmo.
- 3- A frequência de condiloma genital no total da amostra foi de 15.8%, compatível com taxas descritas em um trabalho estrangeiro em pacientes masculinos de clínicas de DST (15.3% no trabalho de Strand(1993) na Suécia).
- 4- O perfil sócio-econômico-cultural do grupo de pacientes com condiloma genital mostrou predominância de pacientes jovens (fator de risco independente citado na literatura para a infecção genital por HPV) com 59% na faixa de 20 a 29 anos, heterossexuais (94%), solteiros (50,8%), de baixo grau de escolaridade (46.5% com educação até o primário), de baixa e média renda (61,1% com renda até 5 salários-mínimos), com uma parceira ou parceiro sexual no momento do registro (57,3%), e que referiram praticar sexo oral (71,9%). A prática de sexo anal foi também relatada por um percentual elevado do grupo estudado (45,9%). Na auto-avaliação destes pacientes, quanto ao nível informação sobre DST, prevaleceram as categorias de "nenhuma" a "média" (78,3%). 70% destes pacientes negavam o uso rotineiro de condom, o que não é, porém, citado na literatura como um fator de risco associado para esta infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alani, Rhoda, Münger, Karl. Human Papillomaviruses. *Science & Medicine*, v. 5, n. 3, p. 28-35, mai./jun., 1998
- Aynaud, O. Comparison of clinical, histological and virological symptoms of HPV in HIV-1 infected men and immunocompetent subjects. *Sex. Transm. Infect.*, v. 74, n. 1, p. 32-34, 1998.
- Baker, D. A. *et al.* Topical podofilox treatment of condylomata acuminata in women. *Obstet Ginecol*, v. 76, p. 656-659, 1990.
- BAR-AM, A. *et al.* Treatment of male genital condylomatous lesions by carbon dioxide laser after failure of previous nonlaser methods. *J Am Acad Dermatol*, v. 24, p. 87-89, 1991.
- Barasso, R. *et al.* High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cer-

- vical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, v. 317, p. 916-923, 1987.
- Bellina, J. H. The use of carbon dioxide laser in the management of condyloma acuminatum with eight-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol*, v.147, p. 375-378, 1983.
- Brown, D. R. Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata from immunosuppressed patients. *Journal of Infectious Diseases*, v. 170, p. 759-765, 1994
- Bryan, J. T. et al. High-grade dysplasia in genital warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol*, v. 54, n. 1, p. 69-73, jan. 1998.
- Byrne, P. et al. How accurate is colposcopy in the diagnosis of cervical human papillomavirus infection? *J Obstet Gynecol*, v. 9, p. 60-64, 1988.
- Burkett, B. J. et al. The relationship between contraceptives, sexual practices, and cervical human papillomavirus infection among a college population. *J Clin Epidemiol*, n. 45, p. 1295-1302, 1992.
- Carpiniello, V. L. et al. Carbon dioxide laser therapy of subclinical condyloma found by magnified penile surface scanning. *Urology*, v. 29, p. 608-610, 1987.
- Cavalcanti, Silvia M. B. et al. Diagnóstico de lesões causadas por papilomavírus humanos no trato genital masculino: correlação da escopia genital, histologia e hibridização in situ. *Rev. Bras. Pat. Clín.*, v. 30, n. 3, p.120-124, jul./ago./set. 1995.
- Dutkiewicz, Sławomir, Witeska, Alojzy. Human Papillomavirus (HPV) infection in premalignancy and carcinoma of the penis. Clinical relevance. *Materia Medica Polona*, Varsóvia, v. 26, fasc. 4, p. 139-141, 1994.
- Euvrard, S. et al. Skin malignancies and human papillomaviruses in renal transplant patients. *Transplant Proc*, v. 25, p.1392-1393, 1993.
- Ferenczy et al. Human papillomavirus DNA in CO2 laser-generated plume of smoke and its consequences to the surgeon. *Obstet Gynecol*, v. 75, p. 114-118, 1990.
- Ferenczy, A. Laser treatment of genital human papillomavirus infections in the male patient. *Obstet Gynecol Clin North Amer*, v. 18, p.525-535, 1991.
- Freedberg, Irwin M. et al. (ed). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5a ed., New York, McGraw-Hill, 1999.
- Greene, I. Therapy for genital warts. *Dermatol Clin*, v. 10, p. 53-267, 1992.
- Gross, Gerd, von KROG, Geo.(ed.). *Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology*. 1st ed., Boca Raton: CRC Press, Inc, 1997.
- Grussendorf-Conen, E.-I. et al. Occurrence of HPV genomes in penile smears of healthy men. *Arch Derm Research*, v. 279, p. 73-75, 1987.
- Gutman, L. T. et al. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics*, v. 91, p. 31-38, 1993.
- Hallmo, P., Naess, O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *European Archives Otorrinolaryngology*, v. 248, p. 425-427, 1991.
- Happonen, H. P. et al. Topical idoxuridine for treatment of genital warts in males: a double-blind comparative study of 0.025% and 0.05% cream. *Genitourin Med*, v. 66, p. 254-256, 1990.
- Hillman, R. J. et al. Human papillomavirus DNA in the urogenital tracts of men with genital dermatoses: evidence for multifocal infection. *Int J STD Aids*, v. 4, n. 3, p. 147-154, 1993.
- Hippeläinen, M. et al. Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. *Journal of the American Venereal Disease Association*, v. 21, n. 2, p. 76-82, 1994.
- Hippeläinen, M. et al. Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 20, p. 321-328, 1993.
- Hippeläinen, M. et al. Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of penoscopy. *Genitourin Med*, v. 67, p.291-296, 1991.
- Ho, G. Y. F. et al. Risk of genital human papillomavirus infection in women with human immunodeficiency virus-induced immunosuppression. *Int J Cancer*, v. 56. P. 788-792, 1994.
- Jenison, S. A. et al. Evidence of prevalent genital-type human papillomavirus infections in adults and children. *J Infect Dis*, v. 162, p. 60-69, 1990.
- Jochmus-Kudielka et al. Antibodies against the human papillomavirus type 16 early proteins in human sera: correlation of anti-E7 reactivity with cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, v. 81, p.1698-1704, 1989.
- Kataoka, A. et al. Human papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and the polymerase chain reaction: comparison between urethral samples and penile biopsy specimens. *Journal of Medical Virology*, v. 33, p. 159-164, 1991.
- Krauss, S. J., Stone, K. M. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev Infect Dis (Supplement 6)*, v. 12, p. 620-632, 1990.
- Krebs, H. B., Helmkamp, B. F. Does the treatment of genital condylomata in men decrease the treatment failure rate of cervical dysplasia in the female sexual partner? *Obst Gynecol*, v. 76, p. 660-663, 1990.
- Lacey, C. J. N. Genital warts in children. *Papillomavirus report*, v. 2, p.31-33, 1991.
- Lassus, Jan. et al. Carbon dioxide (CO2)-laser therapy cures macroscopic lesions, but viral genome is not eradicated in men with therapy-resistant HPV infection. *Sexually Transmitted Diseases*, v.21, n. 6, p.297-302, 1994.
- Maymon, Ron et al. Penile Condilomata: a gynecological epidemic disease: a review of the current approach and management aspects. *Obstetrical and Gynecological Survey*, v. 49, n. 11, 1994.
- Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. Aids no Brasil: um esforço conjunto governo-sociedade. Brasília, 1998.
- Monsenigo et al. Genital human papillomavirus infections: correlation of cytological, colposcopic and histological features with viral types in women and their male partners. *Int J STD & Aids*, v. 4, p. 13- 20, 1993.
- Nascimento, A. V. S. et al. *Doenças Sexualmente Transmissíveis: Ação Preventiva em Niterói- RJ : Limites e Possibilidades*. Niterói, 1993. 2 volumes. Monografia (Curso de Especialização em Doenças Sexualmente Transmissíveis). Setor de DST (MIP / CMB / CCM) – Universidade Federal Fluminense.
- Obalek, S. et al. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *Am Acad Dermatol*, v.14, p. 433-444, 1986.
- Oliveira, L. H. S. et al. Human papillomavirus detection in genital lesions by in situ hybridization and ultrastructural observations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 195-202. abr./jun., 1994.

- Oriel, J. D. Sexually transmitted diseases in children: human papillomavirus infection. *Genitourinary Medicine*, v. 68, p. 80-83, 1992.
- Palefsky, J.M. *et al.* Natural history of anal cytologic abnormalities and papillomavirus infection among homosexual men with group IV HIV disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, v. 5, p. 1258-65, 1992.
- Passos, M. R. L. **DST - Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1995. 552 p. Cap. 4: Epidemiologia das Doenças Sexualmente Transmissíveis, p. 22-39.
- Reynolds, M. *et al.* An audit of the treatment of genital warts: opening the feedback loop. *Int J STD & Aids*, v. 4, p. 226-231, 1993.
- Rock *et al.* A morphologic, pathologic, and virologic study of anogenital warts in men. *Arch Dermatol*, v. 127, p. 495-500, 1992.
- Rodrigues, P. **Bioestatística**. 2ª ed. Niterói: EDUFF, 1993. 268 p. Capítulo 12: Testes de hipóteses, p. 79-88.
- Santos, C.C.C., Passos, M.R.L., Barreto, N.A. Pacientes HIV positivos e ou com SIDA atendidos no Setor de DST/UFF nos anos de 1996 e 1997. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 63, set. 1998.
- Sedlacek, T. V. *et al.* Mechanisms for human papillomavirus transmission at birth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.161, p. 55-59, 1989.
- Sawchuk *et al.* Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 21, p.41-49, 1989.
- Sawchuk, W. S. Vulvar manifestations of human papillomavirus infection. **Dermatologic Clinics**, v. 10, p. 405-414, 1992.
- Schultz, R. E. Skelton, H. G. Value of acetic acid screening for flat genital condylomata in men. **J Urol**, v. 139, p. 777-779, 1988.
- Severson, Jessica L. Viral Disease Update. **Current Problems in Dermatology**, St. Louis, v. 11, n.2, p. 37-72. mar./abr., 1999
- Stone, K. M. *et al.* Treatment of external genital warts: a randomized clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. **Genitourinary Medicine**, v. 66, p. 16-19, 1990
- Strand, Anders *et al.* Histopathologic examination of penile epithelial lesions is of limited diagnostic value in human papillomavirus infection. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 23, n. 4, jul./ago., 1996
- Strand, Anders *et al.* Genital human papillomavirus infection among patients attending an STD clinic. **Genitourinary Medicine**, v. 69, p. 446-449, 1993.
- Tiburcio, Alberto Saraiva. **Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense em 1995**, 114 p. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1997.
- van den Eeden, S. K. *et al.* Risk factors for incident and recurrent condylomata acuminata among men: a population-based study. **Sex Trans Dis**, v. 25, n. 6, p. 278-284, Jul, 1998.
- van Doornum, G. J. J *et al.* Regional Distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. **Genitourinary Medicine**, v. 70, n. 4, p. 240-246, 1994.
- Vernon, S. D. *et al.* Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 21, suppl. 1, p. S121-S124, ago., 1995.
- von Krogh, Geo. **GPVI – Genitoanal Papillomavirus Infection: a survey for the clinician**. Karlstad, Suécia: Conpharm AB/ KABI / Pharmacia AB, 1989.
- von Krogh, Geo. Topical treatment of HPV lesions of the external genitalia. **The Cervix**, v. 10, p. 125-131, 1992.
- von Krogh, Geo *et al.* Anal and penile condilomas in HIV-negative and HIV-positive men: clinical, histopathological and virological characteristics correlated to therapeutical outcome. **Acta Derm Venereol** (Stockh), v. 75, p. 470-474, 1995.
- Ward, Kathleen A. Detection of human papillomavirus by the polymerase chain reaction in histologically normal penile skin adjacent to penile warts. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 21, n.2, p. 83-88, mar./abr., 1994.
- Williams, A. B. *et al.* Anal and Cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstetrics and Gynecology**, v. 83, p. 205-211, 1994
- Wikström *et al.* Papillomavirus associated balanoposthitis. **Genitourin. Med.**, v. 70, p. 175-181, 1994.
- Wikström, Arne. Clinical and Serological Manifestations of Genital Human Papillomavirus Infection. **Acta Dermato-Venereologica**, Supplementum 193, p. 1-85, 1995.
- Wisniewski, P. M. *et al.* Studies on the transmission of viral disease via the CO2 laser plume and ejecta. **J Reprod Med**, v.35, p. 1117-1123, 1990.

Endereço para correspondência:

Rogério R Tavares
 catsmaster@bigfoot.com
 catsmaster@uol.com.br