

IMPORTÂNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO

THE IMPORTANCE OF THE INFECTION BY HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN PATIENTS OF MALE SEX

Márcio L Mendonça¹ & Joaquim CA Netto²

RESUMO

Evidências clínicas, experimentais e epidemiológicas demonstram que o Papilomavírus humano (HPV) é de transmissão sexual, estando o homem diretamente implicado na cadeia epidemiológica desse vírus, como reservatório e mesmo como transmissor. O papel das infecções persistentes por alguns genótipos destes vírus nas neoplasias intra-epiteliais cervicais, na carcinogênese do colo uterino e também no carcinoma do pênis, está definitivamente estabelecido. Assim, atuando como "portador" e/ou "reservatório" de tipos oncogênicos do HPV, o homem pode ser responsável pelo aumento do risco de carcinoma de colo uterino, pela freqüente ausência de lesões visíveis a olho nu no infectado. Este estudo descreve as principais possibilidades de diagnóstico do HPV no sexo masculino abordando desde o exame físico até as técnicas de avaliação através da biologia molecular. Os mecanismos de indução oncogênica pelo HPV e os co-fatores associados à oncogênese também são discutidos.

Palavras-chave: Papilomavírus humano, HPV, peniscopia, diagnóstico molecular, histopatologia

ABSTRACT

Clinical, experimental and epidemic evidences demonstrate that the Human Papillomavirus (HPV) is sexually transmitted, with man being directly involved in the epidemic chain of that virus as a reservoir and transmitter. The role of persistent infections by some genotypes of these viruses in the intraepithelial, cervical neoplasias, in the carcinogenesis of the cervix, and also in the carcinoma of the penis, is definitively established. So, by acting as "bearers" and/or "reservoirs" of an HPV oncogenic strain, man can be responsible for the increased risk of the cervix carcinoma, by frequent absence of lesions visible at naked eye in the infected individual. This study describes the main diagnostic possibilities of the HPV in males, from the physical exam to evaluation techniques by means of the molecular biology. The oncogenic-inducing mechanisms that lead to oncogenesis by the HPV, and the co-factors associated to oncogenesis are also discussed.

Keywords: Human papillomavirus, HPV, peniscopy, molecular diagnosis, histopathology

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 17(4): 306-310, 2005

INTRODUÇÃO

Atualmente, o Papilomavírus humano (HPV) é o principal agente viral das doenças sexualmente transmissíveis (DST). Da segunda metade da década de 1960 até o início dos anos 1980, estatísticas americanas comprovaram um número quatro vezes maior de casos atendidos em consultórios privados daquele país¹. Na Inglaterra, segundo a British Public Health Authority, a incidência de verrugas genitais saltou de 46 casos por 100.000 homens em 1976, para 56 por 100.000 homens em 1980².

O condiloma clássico foi descrito por Martius, historiador romano do primeiro século da era cristã^{3,4}. Embora gregos e romanos, na Idade Média, já descrevessem esse tipo de lesão, as citações eram imprecisas. Todavia, a transmissão sexual foi descrita por Barret *et al.*, em 1954, ao verificarem a presença de verrugas genitais em esposas de soldados que voltavam da guerra da Coreia, onde haviam mantido relações com mulheres nativas, nas quais era alta a prevalência de condilomatose genital⁵.

O HPV é um vírus DNA que apresenta uma dupla hélice espiralada, com aproximadamente 8.000 nucleotídeos, subdivididos em três regiões que codificam a transcrição e a replicação viral, bem como a proliferação e a transformação celular (**Figura 1**).

A participação do homem na infecção por HPV deve ser avaliada não apenas em termos de prevalência das infecções sintomáticas, mas também do potencial oncogênico das lesões assintomáticas, que em homens sexualmente ativos na população geral ocorre em torno de 10%, em parceiros de mulheres HPV positivas ou com alterações no Papanicolau é bem maior, em torno de 65%, conforme alguns autores⁶.

Assim, o diagnóstico da infecção pelo HPV em homens oligosintomáticos ou mesmo assintomáticos, é de considerável importância para prevenir uma seqüência de eventos que possam levar à condilomatose feminina ou à neoplasia escamosa do colo uterino.

Aspectos Biológicos do HPV

Os papilomavírus têm distribuição mundial, muito semelhantes em todas as raças, inclusive em populações mais remotas, como indígenas da Amazônia, onde recentemente foram descritos três novos subtipos. Pela genética moderna, há evidências de que eles sejam tão ou mais antigos que o *Homo sapiens*⁷.

O HPV, da mesma forma que os papilomavírus que infectam outros animais, contém DNA de filamento duplo, com 7.800 a 7.900 pares básicos em configuração circular, subdivididos em três regiões (**Figura 2**): região precoce (*early*: E), região tardia (*late*: L) e região reguladora (LCR).

Atualmente, já existem descritos mais de 100 tipos de HPV e há evidências para classificar como de alto risco para oncogenicidade os tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 83 sendo o 16 o tipo de maior importância, encontrado em cerca de 50% dos casos de câncer de colo uterino.

¹Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, na área de concentração em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás

²Professor Doutor Titular do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás

tes, na fase inicial após o contágio, apresentam prurido, hiperemia variável e descamação local. Em alguns pacientes, isso pode traduzir-se por quadros de balanopostite arrastados ou de repetição^{20,21}. A multiplicidade sempre foi uma característica do condiloma, embora não sejam infreqüentes as lesões solitárias de longa data.

Como as mulheres, a identificação de outras lesões além das acuminadas ocorre principalmente com o uso sistemático da colposcopia e da citologia oncológica; também no homem foram descritas muitas lesões de caráter plano, associados ao HPV, com o emprego da peniscopia.

Citologia

A suspeição de infecção pelo HPV pode ser feita pelos exames citológicos, com esfregaços de amostras de secreções uretrais, da mucosa do pênis e raspados de lesões cutâneas e mucosas. O encontro do efeito citopático do vírus, traduzido morfológicamente pela coilocitose, é sugestivo de HPV²².

Lesões verrucosas ou planas apresentam basicamente os mesmos padrões citomorfológicos, enquanto as lesões papilíferas podem apresentar hiperqueratose na superfície. Aproximadamente, 60% dos casos de condiloma apresentam coilocitos óbvios nos esfregaços. Cerca de um terço das infecções podem passar despercebidas citologicamente se o diagnóstico basear-se apenas no encontro de alterações coilocitóticas²².

A citopatologia peniana (raspado da glândula, sulco balanoprepucial e meato uretral) deve fazer parte da avaliação dos parceiros de mulheres com diagnóstico de HPV. Os esfregaços das amostras obtidas devem ser feitos em lâminas com silano ou cola, para evitar o descolamento das células durante o processo de coloração²².

Peniscopia

Com a consolidação das técnicas colposcópicas, no início da década de 1980, surgiu a peniscopia²³. O exame é realizado com um aumento entre 14 e 16 vezes, precedido da colocação de ácido acético a 5% durante 10 minutos nas áreas de interesse. O ácido acético tem como principal efeito a coagulação das proteínas nucleares e citoplasmáticas do epitélio, tornando-o branco-opaco. Essa coagulação apenas é visível se a quantidade de proteínas nas células for grande, fato observado na presença de replicação viral²⁴.

As lesões causadas pelo HPV, no homem, podem afetar o trato geniturinário desde a genitália externa, a região perianal e o trato urinário superior, sendo mais freqüente na região do pênis.

O exame do pênis e da região perianal mediante a utilização da peniscopia pode mostrar:

- Lesões acuminadas verrucosas clássicas, incluindo lesões mínimas.
- Lesões papulares que podem exibir, além do aspecto papular, pontilhados vasculares visíveis em graus variáveis, ou simplesmente uma reação acetopositiva.
- Lesões planas acetopositivas.

Dentro destes três grandes grupos existem muitas nuances, incluindo lesões do urotélio, que podem dificultar o diagnóstico. Alguns estudos demonstram a inespecificidade do exame para o HPV, pois também ocorrem reações acetobranças em casos de *Candida* e *Trichomonas*²³. Outros estudos consideram a peniscopia

mandatória para demarcar lesões suspeitas, devendo ser associada a outras modalidades diagnósticas^{6,25}.

A uretra é um reservatório natural do HPV²². A infecção ocorre mais freqüentemente nos dois centímetros distais, incluindo a fossa navicular, podendo apresentar-se clinicamente como mácula ou verruga. Estudos de citologia uretral e biologia molecular em homens, cujas parceiras apresentam evidências citológicas da infecção pelo HPV, revelam prevalência de 9% a 21%²². A presença do DNA-HPV na urina pode estar associada à infecção uretral pelo HPV. Estudos demonstram que homens cujas parceiras apresentavam evidências clínicas e laboratoriais da infecção pelo HPV mostraram alterações citológicas sugestivas de infecção em 53% deles, enquanto em outro estudo em homens, a presença de DNA-HPV intra-uretral foi de 76% pela técnica de PCR. Entretanto, praticamente a pesquisa de HPV na urina não tem sido utilizada²².

As lesões vesicais são raras, podendo ser confundidas com tumor de células transicionais da bexiga. Podem manifestar-se por hematúria e sintomas irritativos vesicais, sendo mais freqüentes no sexo feminino e em imunodeprimidos.

O comprometimento de ureter e rim é extremamente raro e de difícil diagnóstico. Sua identificação é, em geral, feita acidentalmente, em exploração cirúrgica face à suspeita de tumor urotelial.

Histopatologia

No condiloma acuminado, as alterações histológicas básicas são a papilomatose e a acantose da camada de Malpighi. As papilas dérmicas estão geralmente alongadas, estreitas e ramificantes, formando um padrão de pseudo-hiperplasia epiteliomatosa²⁶.

O aspecto mais característico é a presença de coilocitos no estrato superior da camada de Malpighi, no estrato granuloso e córneo. Os coilocitos são células epiteliais grandes, com núcleo pequeno ou grande, denso e irregular. As organelas citoplasmáticas agregam-se na periferia da célula e o restante do citoplasma fica claro, formando um halo na região perinuclear. Além disso, há muitas figuras de mitose, células multinucleadas e diskeratóticas. Pode haver hiperplasia das células parabasais abaixo das células atípicas. Cetoceratose e paraceratose são comuns. Normalmente há células inflamatórias crônicas, capilares e edema na derme²⁶ (**Figura 3**).

A correlação entre os achados da peniscopia, citologia e histologia é fundamental, tanto para o diagnóstico, quanto para o acompanhamento adequado dos pacientes. Lesões acetorreagentes planas mostram acantose, hiperqueratose e paraceratose em graus variáveis, podendo estar presentes coilocitos e células binucleadas. Em lesões verrucosas, há acantose irregular e papilomatose, sendo que o número de células epiteliais chega a dobrar, com irregularidades na maturação epitelial, havendo também coilocitos e células binucleadas, com hiperqueratose e paraceratose nas camadas superficiais. A maturação e a diferenciação epiteliais nas lesões provocadas pelo HPV são irregulares e as alterações nucleares podem variar de leves a severas, sendo denominadas lesões intra-epiteliais escamosas²². Todavia, mesmo na ausência de lesão histopatológica, pode haver infecção pelo HPV, que só são detectáveis por técnicas moleculares.

Imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica pode detectar o revestimento protéico das partículas virais do HPV observado na microscopia óptica, em material incluído em parafina ou em preparados citológicos, utilizando anticorpos policlonais contra antígenos específicos aos vários tipos de HPV^{22,27}. Apresenta alta especificidade, porém somente detecta

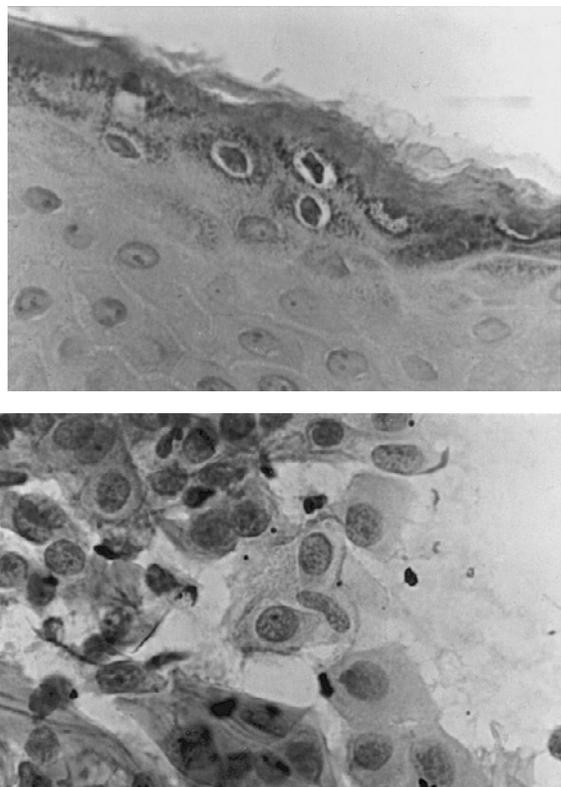


Figura 3. Exames demonstrando coilócitos, células epiteliais grandes, citoplasma claro e núcleo atípico. Característico do HPV.

as fases epissomais, com expressão do segmento da região L1 do capsídeo viral, encontradas nas lesões de baixo grau, como os condilomas e papilomas. Todavia, a sensibilidade deste método diminui quando ocorre a integração do genoma viral à célula hospedeira, como nos casos de lesões intra-epiteliais de alto grau e dos carcinomas epidermóides invasores.

Técnicas moleculares

O avanço na biologia molecular, nos últimos 20 anos, tem ampliado muito o conhecimento sobre a infecção pelo HPV e a carcinogênese viral. O reconhecido valor das técnicas de biologia molecular usada na detecção desta infecção é fundamental para qualquer discussão sobre a malignidade associada ao HPV.

O método ideal para a detecção do HPV deve-se basear na presença de DNA do HPV, já que o vírus não precisa estar intacto para induzir a doença. A detecção molecular inicial de DNA do HPV foi efetuada através do uso de técnicas de hibridização de ácido nucléico.

Southern²⁸, ao descrever o método que transferia DNA desnaturado do gel da eletroforese para o interior de um filtro de nitrocelulose, criou o método que recebeu o seu nome, o mais sensível e específico, utilizado na detecção do HPV. A desvantagem é o fato de ser caro e de requerer quantidades relativamente grandes de tecido que precisa ser congelado imediatamente após a excisão do espécime.

Os testes de hibridização molecular baseiam-se no fato de que, sob condições adequadas, uma fita simples de ácido nucléico tem complementaridade específica. Moléculas de ácido nucléico conhecido e marcado radioativamente com P32, S35 e H3 (denominada

sonda quente) ou marcado não-radioativamente com biotina (denominada sonda fria), permitem detectar especificamente sua complementar desconhecida (alvo) e determinam a formação de moléculas completas (híbridos).

Analisando os métodos então existentes, Lörincz²⁹ considerou que:

- **Southern blot** é a técnica mais sensível e específica para a detecção de DNA viral. Pode ser utilizado fragmento de biopsia ou esfoliado celular, porém consome muito tempo e é de alto custo.
- **Southern blot inversa** é menos sensível que a técnica anterior.
- **Northern blot** é uma técnica análoga ao Southern, porém é utilizada apenas na detecção de RNA viral.
- **Dot blot** trata-se de uma técnica utilizada tanto na detecção de DNA quanto de RNA viral, é simples, rápida, de baixo custo e pode empregar fragmentos de biopsia ou esfoliado celular; entretanto pode apresentar resultados falso-positivos e não distingue subtipos virais.
- **Hibridização *in situ* sobre filtro** é uma técnica simples e rápida, utiliza células esfoliativas frescas. O resultado é avaliado à vista desarmada, requer grande quantidade de células para um bom resultado, porém tem uma tendência a dar resultados falso-positivos.
- **Hibridização *in situ***, muito diferente da técnica anterior, utiliza fragmentos de tecidos parafinados ou esfregaços fixados em lâmina e o resultado é analisado em microscópio.
- **PCR (reação em cadeia de polimerase)** desenvolvida por Mullins em 1983³⁰ provocou grande impacto em função da sua grande sensibilidade. Esta técnica permite a amplificação de amostras muito pequenas de DNA ou RNA, característica que torna o método susceptível à contaminação por material nucléico exógeno ou amplificado de outra amostra³¹.
 - **Captura híbrida** foi desenvolvida em 1992 por Lörincz^{29,19} a partir de estudos realizados desde 1983 sobre métodos já existentes, amplifica o sinal dos híbridos formados, os quais são detectados por reações enzima-substrato, e sua leitura é feita por quimioluminescência. É um teste fácil de ser realizado em curto espaço de tempo, utiliza esfoliado celular, possui 18 sondas virais e pode detectar dois grupos distintos: GRUPO A, de baixo risco (6, 11, 42, 43, 44) e GRUPO B, de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Sua sensibilidade é de 0,1 cópia de agente por célula.

A aplicação destes testes tem auxiliado bastante nos casos de difícil diagnóstico, mas a sua aplicação prática na detecção do HPV ainda é discutível, face à interpretação de sua positividade, notadamente nos casos em que não há lesão.

Assim, a avaliação diagnóstica do HPV no paciente do sexo masculino requer uma associação de análises clínicas e laboratoriais para permitir o diagnóstico correto desta patologia (**Quadro 1**).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do portador de HPV do sexo masculino avançou bastante nos últimos anos, principalmente em decorrência da utilização de técnicas de biologia molecular, que permitiram apontar o HPV como o agente etiológico do câncer de colo uterino, que leve à necessidade de uma maior atenção aos parceiros das pacientes portadoras de neoplasia cervical.

Destaca-se que, diferentemente do que acontece com as mulheres, que têm na citologia o exame de triagem, tanto para a infecção pelo HPV quanto para o câncer de colo uterino, no homem há necessidade de dados de anamnese, exame físico e exames complementa-

Quadro 1. Características dos principais meios diagnósticos da infecção pelo HPV em homens.

Técnica	Requerimento de tecidos	Grau de dificuldade	Sensibilidade	Especificidade
Exame clínico	Nenhum	Muito simples	Baixa	Nenhuma
Citologia	Material colhido em escova ou raspado	Baixo	Baixa	Nenhuma
Peniscopia	Nenhum	Baixo	Baixa	Nenhuma
Histologia	Fresco ou embebido em parafina	Baixo	Moderada	Nenhuma
Imuno-histoquímica	Fresco ou embebido em parafina	Baixo	Baixa	Baixa
Southern Blot	Somente a fresco	Muito alto	Alta	Alta
Dot Blot	Somente a fresco	Baixo	Baixa	Baixa
Hibridização <i>in situ</i>	Fresco ou embebido em parafina	Alto	Baixa	Baixa
Captura híbrida	Material colhido em escova ou raspado	Moderado	Alta	Alta
PCR	Fresco ou embebido em parafina	Moderado	Alta	Alta

res para a conclusão diagnóstica. A realização de uma anamnese detalhada, com avaliação da vida sexual, a utilização ou não de métodos de prevenção contra DST, associadas à presença de patologias que possam influenciar na resposta imunológica do indivíduo são de fundamental importância na elaboração de um raciocínio diagnóstico. O exame físico metucioso, com avaliação da presença ou não de fimose, de ectopias uretrais, associados aos cuidados de higiene, ajudam na pesquisa de possíveis lesões inaparentes do HPV, sempre lembrando que a região perianal também é importante sede de verrugas genitais.

A avaliação complementar mediante peniscopia como um orientador para biopsia junto com a histopatologia de lesões sugestivas de HPV permite o diagnóstico, todavia outras lesões menos específicas também podem sugerir a possibilidade desta infecção, que nem sempre é valorizada pelos patologistas.

Assim, as técnicas de biologia molecular, como a captura híbrida e o PCR, despontam-se como métodos promissores em função da alta especificidade e sensibilidade em que se pese o grau de dificuldade inerente a estes procedimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schultz R, Skelton HG. Value of acetic acid screening for flat genital condylomata in men. *J Urol* 1988; 139:777-9.
- Sexually Transmitted Diseases. Extract from the Annual Report of the Chief Medical Officer of Department of Health and Social Security for the year 1980. *Br J Vener Dis* 1983; 59:134-8.
- Bärfverstedt B. Codilomata acuminata – past and present. *Acta Derm Venereol* 1967; 47: 476-80.
- Oriel JD. Natural history of genital warts. *Brit J Vener Dis* 1971; 47:1-13.
- Barret TJ, Silbar JD, McGinley JP. Genital Warts Venereal Diseases. *J Amer Med Ass* 1991; 154:333-44.
- Hippeläinen M, Yliskoski M. Genital human Papilomavírus lesions of male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. *Genitourin Med* 1991; 67:291-296.
- Ong CK, Bernard HU, Villa LL. Identification of genomic sequences of three novel human Papilomavírus sequences in cervical smears of Amazonian Indians. *J Inf Dis* 1994; 170:1186-8.
- Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell. *Mod Pathol* 2000; 13:243-251.
- Shah KV. Biology of genital tract. Human papillomaviruses. *Urol clin N Amer* 1992; 19(1): 63-69.
- Apicella MA, Milan SB, Byrne G. Vaccines for sexually transmitted diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1996; 9:52-5.
- Pinto AP, Siumara T, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med. Bras* 2002; 48(1): 73-78.
- Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud pública Méx* 2003; 45 (3): 345-353.
- Bosch FX, Castellsague X, Muñoz N. Male Sexual Behavior and Human Papilomavírus DNA: Key Risk Factors for Cervical Cancer in Spain. *Journal of National Cancer Institute* 1996; 88(15): 1060-1067.
- Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Male Circumcision, Penile Human Papilomavírus Infection and Cervical Cancer in Female Partners. *N Engl J Med* 2002; 346(15): 1105-1112.
- Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch X, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human Papilomavírus and invasive cervical cancer in Brazil. *J Cancer* 1994; 69: 114-119.
- Muñoz N, Castellsagué X, Bosch FX et al. Difficult in Elucidating the Male Role in Cervical Cancer In Colombia, a High-Risk Area for the Disease. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88(15): 1068-1075.
- Cho NH, Joo HJ, Ahn HJ, Jung WH, Lee KG. Detection of human Papilomavírus in warty carcinoma of the uterine cervix: comparison of immunohistochemistry, *in situ* hybridization and *in situ* polymerase chain reaction methods. *Pathol Res Pract* 1988; 194: 713-720.
- Shah KV. Biology of genital tract. Human papillomaviruses. *Urol clin N Amer* 1992; 19(1): 63-69.
- Guidi HGC, Carvalho JJM. HPV e Urologia. Porto Alegre: Artmed; 2003.
- Lowhagem GB, Bolmstedt A, Ryd W, Voog E. The prevalence of “high-risk” HPV types in penile condyloma-like lesions: correlation between HPV type and morphology. *Genitourin Med* 1993; 62: 87-90.
- Wikstrom A, Von Krogh G, Hedblad MA, Syrjanen S. Papilomavírus - associated balanoposthitis. *Genitourin Med* 1994; 70: 175-81.
- Carvalho JLL & Oyakawa N. I Consenso Brasileiro de HPV. São Paulo: BG Cultural; 2000.
- Schneider A, Kirchmayr R, Michele de Villiers E, Gissmann L. Subclinical Human Papilomavírus Infections in Male Sexual Partners of Female Carriers. *The Journal of Urology* 1988; 140: 1431-1434.
- Cartier R, Cartier I. *Practical Colposcopy*. Basel: S. Karger; 1977. p.22.
- Hippeläinen MI, Syrjänen S, Hippeläinen MJ et al. Diagnosis of genital human Papilomavírus (HPV) lesions in the male: Correlation of peniscopy, histology and *in situ* hybridization. *Genitourin Med* 1993; 69: 346-351.
- Morse AS, Moreland AA, Holmes KK. Atlas de doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. Porto Alegre: Artes Médicas. 1997. p.225-239.
- Sociedade Brasileira de Informações de Patologias Urológicas. *Uronews/Internet*. n° 2; 1996.
- Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separate by gel electrophoresis. *J. Mol.Biol* 1994; 186: 1-12.
- Lörincz AT. Detections of human Papilomavírus infection by nucleic acid hybridization In: Reid R. Human Papilomavírus. *Obst Gynecol Clin North Am* 1987; 14-451.
- Mullins K. *Bioinforme 96*. Laboratório Sérgio Franco: o passado, o presente e o futuro. Rio de Janeiro: Lab Sérgio Franco; 1996. p. 372.
- Trofatter Jr KF. Diagnosis of human Papilomavírus genital tract infection. *Am J. Méd* 1997; 102(5A): 21-7.

Endereço para correspondência

MÁRCIO LUÍS MENDONÇA

Avenida Bernardo Sayão, 67, Centro, Ceres. GO.

CEP: 76300-000.

E-mail: mmceres@globocom

Recebido em: 16/09/05

Approved em: 23/11/05