

# Infecção pelo Papilomavirus Humano: História, Biologia e Epidemiologia

Gutemberg Leão de Almeida Filho\*

Professor Assistente do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço do Autor: Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Moncorvo Filho, 90, Rio de Janeiro-RJ.

## Histórico

As verrugas genitais são conhecidas desde a Antiguidade. Consideradas como doença de origem venérea e associadas ao homossexualismo masculino, foram registradas em escritos médicos e despertavam interesse entre poetas eróticos e satíricos. Suas denominações mais antigas são *Thymus* e *Ficus*. O termo *Thymus*, logo abandonado, era encontrado em escritos médicos respeitáveis, enquanto *Ficus* era utilizado no sentido obsceno e sobreviveu até o século XIX nos idiomas francês, sueco, italiano e espanhol (BAFVERSTEDT, 1967). Outras denominações, em distintas épocas, foram verrugas venéreas, verrugas gonocócicas e condiloma acuminado. No Brasil, as verrugas genitais são conhecidas popularmente como “crista-de-galo”, “cavalo-de-crista” e “figueira”.

O termo condiloma provém do grego antigo e significa algo como “tumor redondo” (BAFVERSTEDT, 1967), enquanto acuminado é derivado do latim *acuminare*, que significa “tornar pontudo” (BUTLER & STANBRIDGE, 1984).

As múltiplas localizações e expressões clínicas desta enfermidade levam-nos a repudiar tais denominações. O termo genérico aceito atualmente é *virose do papiloma humano* ou *infecção pelo vírus do papiloma humano*, devendo-se caracterizar a topografia da doença.

As verrugas genitais despertam real interesse após a epidemia de sífilis, na Europa, no final do século XV. A partir de então, todas as úlceras e descargas genitais passaram a ser atribuídas ao “veneno venéreo” daquela doença. Assim, as verrugas genitais eram confundidas com os condilomas *lata*, fazendo com que durante muitos anos não fossem considerados como enfermidade independente, mas uma manifestação clínica da sífilis (ORIEL, 1971).

PAGET (1865), relatando um caso de “doença sifilítica do reto e do colon”, alertou para o tipo de lesão perianal encontrada, que atribuiu à sífilis. A confusão clínica cristaliza um equívoco histórico tão importante que vale a pena reproduzir as palavras do autor:

“Elas (as lesões) são crescimentos de pele agrupados ao redor do ânus, cor-de-rosa, com textura macia, carnudas, brilhantes, úmidas e tremendamente secretantes; com contorno irregular, bem

agudas, cônicas ou achatadas como se por pressão mútua ou pressão entre as nádegas. Se pudessem ser comparadas com alguma coisa o seriam com cristas-de-galo, com as quais, realmente, parecem muito. Eu não ousarei afirmar que estes crescimentos cutâneos só são encontrados com doença sifilítica do reto, mas eles são muito comuns em associação com ela e tão raras sem ela que eu não vi ainda um caso no qual existissem sozinhos ou com alguma outra doença que não a sífilis”.

BENJAMIN BELL foi o primeiro a reconhecer que as verrugas genitais não tinham relação direta com a sífilis. Todavia, esta crença errônea só foi abandonada no fim do século XVIII. (ORIEL, 1984).

No século XIX, as verrugas genitais passaram a ser atribuídas à gonorréia. STUMPKE, em 1914 (apud RAVOGLI, 1916), descreveu o desenvolvimento de vegetações em torno da genitália feminina e do ânus a partir da gonorréia. Contudo, tal crença só foi desprezada após a constatação de que mais da metade das pacientes com verrugas genitais não apresentavam sinais clínicos de gonorréia.

Em meados do século XIX, surgiu a teoria do irritante inespecífico, que vigorou até meados do nosso século, e segundo a qual as verrugas genitais eram causadas por irritação cutânea determinada por corrimentos vaginais, esgema decomposto e higiene genital precária. RAVOGLI (1916), em excelente artigo ilustrado por dois casos clínicos, defendia que o condiloma acuminado era originado por agentes irritantes de natureza inespecífica, como o esgema ou corrimentos vaginais capazes de inflamar a pele ou a mucosa, produzindo escoriações que desnudariam as papilas dérmicas e promoveriam o crescimento das vegetações papilares.

CELSUS, no primeiro século, referiu que as verrugas poderiam localizar-se nas plantas dos pés, nas palmas das mãos ou nos genitais, sendo possivelmente o primeiro a perceber uma identidade etiológica entre as verrugas cutâneas e as genitais (BAFVERSTEDT, 1967).

No final do século XIX, as verrugas genitais passaram a ser correlacionadas às verrugas cutâneas. Naquela época, observou-se a presença de ambos os tipos de verrugas, com grande semelhança histológica, em alguns pacientes, e constatou-se o desenvolvimento de verrugas cutâneas em áreas extra-genitais inoculadas com extrato de verruga genitais. Estes fatos levaram à suposição da origem única das verrugas, o que originou a chamada teoria unitária (ORIEL, 1971).

Experimentalmente, LICHT, em 1984 (apud ROWSON & MAHY, 1967), foi o primeiro a relatar o desenvolvimento da verruga humana. O autor inoculou em sua própria pele material não-filtrado de verruga removida de seu irmão e verificou o desenvolvimento de uma verruga em um dos dois locais inoculados.

JADASSOHN, em 1896 (apud GOLDSCHMIDT & KLIGMAN, 1958), confirmou a natureza infecciosa das verrugas cutâneas. Utilizando extrato não-filtrado de quatro lesões diferentes (duas verrugas planas e duas papilomatosas), inoculando-as em 74 áreas de pele normal de mãos e braços de seis indivíduos, após um período de incubação de dois a três meses, surgiram lesões verrucosas planas em 31 locais inoculados. Todos desenvolvem pelo menos uma lesão e alguns, várias lesões.

CIUFFO (1907) foi o primeiro a provar a natureza viral das verrugas cutâneas. Utilizando extrato filtrado de verruga plana suspenso em solução salina, inoculou-o em área escarificada no dorso da própria mão, observando, cinco meses depois, o desenvolvimento de pequenas pápulas.

WAELESCH, em 1917 (apud GOLDSCHMIDT & KLIGMAN, 1958), foi o primeiro a obter sucesso com a inoculação de material de condiloma na pele humana. Foi também o primeiro a confirmar a hipótese de que o mesmo agente causava a verruga vulgar e o condiloma acuminado. Usando material não-filtrado de condiloma de pênis, inoculou áreas escarificadas da pele de três voluntários. Dois deles desenvolveram verrugas planas no antebraço, respectivamente, após três e nove meses. Surgiram, em uma voluntária, lesões típicas de condiloma em pequeno lábio, após três meses.

SERRA (1924) estabeleceu a origem viral do condiloma acuminado. Utilizando material filtrado de condiloma de pênis inoculado em áreas escarificadas da pele de três voluntários, surgiram lesões no dorso do pé e região supra-púbica, porém nenhuma lesão desenvolveu-se na região genital.

GOLDSCHMIDT e KLIGMAN (1958) empregaram material não-filtrado de condiloma de pênis inoculado em sete voluntários, em diferentes áreas de pele normal e em outras preparadas especialmente pela técnica da dermabrasão. Todos os indivíduos desenvolveram lesões verrucosas nas áreas de pele normal. No entanto, não foi possível reproduzir lesões condilomatosas na área de pênis inoculada.

ORIEL e ALMEIDA (1970) observaram, com muita propriedade, que os experimentados com inoculação de extratos de condiloma acuminado são poucos e o material utilizado tem sido obtido sempre do pênis, enquanto que extratos de verrugas de vulva e ânus nunca foram empregados. Por outro lado, extratos de verrugas cutâneas jamais foram inoculados com sucesso na região genital.

STRAUSS et alii (1949) demonstraram a origem viral das verrugas cutâneas ao observarem em extrato de cinco papilomas cutâneos, através da microscopia eletrônica, a presença de partículas virais arrançadas em padrão de cristal. O exame histológico das lesões revelou corpos de inclusão intranucleares.

DUNN e OGILVIE (1968), analisando extrato de verrugas penianas através da microscopia eletrônica, demonstraram a presença de partículas virais intranucleares, embora em concentração muito baixa.

ORIEL e ALMEIDA (1970), examinando 25 espécimes de verrugas genitais através da microscopia eletrônica com coloração negativa, identificaram a presença de partículas virais intranucleares em treze deles.

Na realidade, os vírus causadores das verrugas cutâneas e

genitais têm aparência similar à luz da microscopia eletrônica. Todavia, ALMEIDA et alii (1969) demonstraram, através da imunomicroscopia eletrônica, que o vírus das verrugas genitais diferiam antígenicamente daqueles isolados de verrugas cutâneas.

A discussão em torno da etiologia e a aceitação por longo tempo da origem única das verrugas desviou a atenção dos estudiosos quanto ao modo de transmissão das verrugas genitais. BARRET et alii (1954) foram os primeiros a demonstrar clinicamente a possibilidade de transmissão sexual das verrugas genitais, ao examinarem esposas de soldados norte-americanos egressos da guerra na Coréia.

TEOKHAROV (1969), achando incomum a concomitância de verrugas genitais e cutâneas, concluiu que as primeiras eram infecção viral venérea independente e distinta das últimas.

ORIEL (1971) verificou que as verrugas genitais são de transmissão sexual provável e confirmou a independência dos dois tipos de verrugas. Excetuou, no entanto, um pequeno grupo de pacientes com verrugas cutâneas que desenvolveram lesões genitais semelhantes à *Verruga vulgaris* e que, provavelmente, teriam sido causadas pelo mesmo vírus transferido para a área genital através das mãos.

O conhecimento mais aprofundado da estrutura e da organização viral permitiu o desenvolvimento de técnicas imunológicas que possibilitaram a detecção do vírus através de seus antígenos.

zur HAUSEN et alii (1974) deram passo decisivo no sentido da identificação viral, ao fazerem publicar o primeiro trabalho sobre hibridização molecular, utilizando sondas de RNA derivadas de verruga plantar. A técnica, aperfeiçoada por SOUTHERN em 1975, permite distinguir os vários tipos de HPV existentes, segundo o grau de semelhança de suas bases nitrogenadas.

GISMANN e zur HAUSEN (1976), somente dois anos depois da publicação pioneira, obtiveram sucesso com a hibridização molecular e estabeleceram a pluralidade do vírus do papiloma humano.

O crescente e atual interesse pelo estudo das infecções causadas pelo HPV deveu-se aos trabalhos de MEISELS e FORTIN (1976) e PUROLA e SAVIA (1977), que caracterizaram os já conhecidos padrões cito-histológicos da infecção cervical e correlacionaram-nos às lesões subclínicas cervicais descritas, pela primeira vez, por MEISELS et alii (1977).

O conhecimento das lesões subclínicas cervicais e vaginais originou a investigação de lesões semelhantes na genitália masculina e em outras partes da genitália feminina. A utilização do colposcópico com esta finalidade possibilitou o surgimento da Peniscopia e da Vulvoscopia e, dessa forma, foram descritas as lesões subclínicas do pênis, da vulva e do ânus.

zur HAUSEN (1976) admite a hipótese de envolvimento do HPV na etiologia do câncer genital. Em 1977, publicou extensa revisão da literatura sobre a possibilidade de envolvimento do HPV na gênese dos carcinomas de células escamosas.

O domínio e a diversificação das técnicas de hibridização molecular possibilitaram que, em curto espaço de tempo, fossem identificados vários tipos de HPV. Assim, foram caracterizados o tipo 6, derivado de um condiloma acuminado (GISSMAN & zur HAUSEN, 1980); o tipo 11, de um papiloma de laringe (GISSMANN

et alii, 1982); o tipo 16, de biopsias de carcinoma cervical (DÜRST et alii, 1983); e o tipo 18, de pacientes com neoplasia genital (BOSHART et alii, 1984).

Estas publicações vieram renovar e fortalecer o interesse em torno dessa infecção genital e estimular os pesquisadores a desenvolver grandes esforços no sentido de caracterizar as lesões com potencial de conversão maligna e definir o seu verdadeiro papel na oncogênese genital.

### O Vírus do Papiloma Humano

As características do HPV só começaram a ser melhor estudadas há quatro décadas. CRAWFORD e CRAWFORD, em 1963, foram os primeiros a determinar a estrutura genética e o peso molecular dos vírus do papiloma obtidos de verrugas humanas.

O gênero dos vírus do papiloma (PV) e dos vírus do polyoma (PY), que inclui o vírus vacuolizante dos macacos (SV40), é conhecido como o grupo dos *Papovavírus*.

O termo *Papovavíru* foi sugerido por MELNICK em 1962. Esta denominação foi obtida tomando-se as duas primeiras letras dos nomes dos vírus na ordem em que foram sendo descobertos: PA=papiloma, PO=polyoma e VA=vacuolizante (ROWSON & MAHY, 1967). Estes gêneros constituem a família *Papovaviridae*, responsável por várias infecções superficiais e profundas em animais e humanos.

Os PV acometem animais e humanos, os PY acometem humanos e os SV40 acometem macacos. Pertencem ainda ao gênero dos vírus do polyoma os vírus JC e BK, que acometem humanos. Todos estes gêneros, pelo fato de não serem envelopados, de apresentarem um capsídeo protéico icosaédrico e uma molécula de DNA dupla, circular e fechada, apresentam grande semelhança física entre si. No entanto, o estudo das seqüências do DNA dos PY e SV40 revela organização genética que tem pouco em comum com os PV.

Os vírus do papiloma têm diferenças significativas em relação aos outros grupos. Seus capsídeos são maiores (55 nm), seus cromossomos são mais longos (7900 pares de bases nitrogenadas) e a análise das seqüências de bases do seu DNA revela diferenças marcantes. BROKER (1987) admite que é mais apropriado classificá-los como uma família única e distinta.

As partículas do vírus do papiloma isoladas de coelhos, de bois ou de homens infectados revelam aparências semelhantes. Os *virions*, analisados à luz da microscopia eletrônica, têm um capsídeo de forma icosaédrica, composto por 72 capsômeros muito bem encaixados. Ao contrário dos vírus envelopados, não contêm membrana ou qualquer componente lipídico e são constituídos por poucas proteínas arranjadas de forma muito simples.

A proteína *major* (L1) do capsídeo tem peso molecular de 54.000 daltons. Esta proteína desnaturada, tanto de PV de animais como de humanos, apresenta reação cruzada antígenicamente. Isteo tem uso clínico e serve de base para os estudos imunológicos. Comercialmente, é utilizada na confecção de reagentes para anticorpos contra HPV grupo-específico. KURMAN et alii (1983) relatam que somente 50% das infecções genitais causadas por HPV produzem a proteína *major*; a percen-

tagem é ainda menor nos graus mais avançados da neoplasia intra-epitelial.

A proteína *minor* (L2) do capsídeo tem peso molecular de 76.000 daltons, é bastante variável entre os HPV e serve como marcador para estudos imunocitoquímicos. No entanto, por estar bastante protegida no interior do capsídeo intacto, não serviria de base para uma possível vacina.

Maiores conhecimentos da estrutura viral poderão redundar no desenvolvimento de vacina específica ou possibilitar um alvo para interferência farmacológica na maturação viral. No momento, ainda não está identificada a fase da replicação do DNA viral que possa ser bloqueada por uma droga específica, sem que esta bloqueie também a replicação do DNA da célula hospedeira.

O cromossomo do HPV possui uma molécula de DNA de dupla fita, circular e fechada covalentemente. A molécula do DNA constitui 12% do peso do *virion*, apresenta comprimento molecular de 7900 pares de bases nitrogenadas, peso molecular de 5.200.000 daltons e a relação de pares de bases Adenina: Timina / Citosina: Guanina é de aproximadamente 58/42%.

O DNA viral pode apresentar-se de forma integrada ou não-integrada no interior da célula hospedeira. A integração do mesmo acontece em um ou mais sítios do DNA celular, freqüentemente próximos a um proto-oncogene. Certas proteínas presentes no interior dos *virions* são capazes de eliminar a repressão sobre os proto-oncogenes, transformá-los em oncogenes e, promovendo a anarquia celular, determinar as graves lesões epiteliais.

O genoma do HPV contém seqüências de nucleótidos reconhecidas através de endonucleases de restrição que promovem a clivagem do DNA em duas moléculas lineares completas ou um fragmento subgenômico, característico para cada tipo de vírus do papiloma. Os fragmentos gerados pelo método, que permite o reconhecimento de simples sítio dentro de uma molécula do DNA viral, são particularmente úteis na clonagem do DNA do vírus dentro de vetores (plasmídeo de *Escherichia coli*).

Há poucos anos, acreditava-se que todas as verrugas eram causadas por um único tipo de vírus. Atualmente, sabe-se que o vírus é espécie-específico, isto é, o vírus que ataca animais não é o mesmo que acomete o homem; da mesma forma, tem especificidade por um sítio no organismo e determina tipo específico de lesão.

Até hoje não se conseguiu cultivar o PV, nem reproduzi-lo *in vitro*, o que parece indicar que o mesmo está intimamente ligado a aspectos desconhecidos da diferenciação celular do hospedeiro. A inexistência de sistema de cultura celular e de modelo animal experimental, que possibilitem a replicação, dificulta seu estudo.

Os genomas dos PV são clonados pela técnica dos DNA recombinantes e comparados com um outro para identificar o grau de relação entre eles. Quando o DNA submetido à degradação pela desoxiribonuclease resulta numa cadeia heterodúplex pareadas são estudadas por sondas de DNA marcadas.

Os tipos de vírus do papiloma são identificados pelo grau de similitude de seus DNA. A homologia dos DNA dos novos tipos de HPV varia de 45% a 90%; isto é, dois tipos virais distintos apresentam obrigatoriamente menos de 50% de homologia. Os

**QUADRO 1**  
**Tipos de HPV e suas manifestações clínicas**  
**(Transcrito e adaptado de SYRJANEN, 1989)**

HPV	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
HPV 1a, b, c	Verruga plantares tipo Myrmecia
HPV 2a - e	Verrugas vulgares, verrugas filiformes, verrugas plantares tipo mosaico, verrugas palatais
HPV 3a, b	Verrugas planas, verrugas juvenis, juvenis, formas leves da EV
HPV 4	Verrugas palmares e plantares tipo hiperkeratótico
HPV 5a, b, 8	Lesões maculares da EV, carcinomas de células escamosas (EV)
HPV 6a - f	Condiloma acuminado, CIN I-III, VIN I-III, papilomas laringeano, Tumores de Buschke-Lowenstein
HPV 7	Verrugas vulgares da mão de manipuladores de carne e açougueiros
HPV 9, 12, 15 19, 23, 24 25, 47, 60	Lesões verrucosas maculares e planas da EV
HPV 10a, b	Verrugas planas
HPV 11a, b	Condiloma acuminado, CIN I-III, papilomas laringeanos, conjuntivais, e invertidos do nariz
HPV 13a, b	Hiperplasia focal epitelial em mucosa oral
HPV 14a, b 17a, b, 20	Lesões verrucosas maculares e planas da EV, carcinomas de células escamosas (EV)
HPV 16	Condiloma acuminado, CIN I-III, VIN I-III, papulose bowenóide, carcinoma da cerviz, pênis, brônquios e seios para-nasais
HPV 18	Condiloma acuminado, CIN I-III, VIN I-III, papulose bowenóide, carcinoma da cerviz e pênis
HPV 21	Lesões verrucosa plans de EV
HPV 22	Lesões maculares da EV
HPV 26, 27	Verrugas cutâneas (Paciente imunodeprimido)
HPV 28, 49	Lesões verrucosas plans cutâneas
HPV 29, 60	Verrugas cutâneas
HPV 30	Carcinoma escamoso de laringe, CIN I, II
HPV 31, 35, 45 52, 51, 56	CIN I-III, carcinoma da cerviz
HPV 32	Hiperplasia epitelial focal em mucosa oral, papiloma oral
HPV 33	Papulose bowenóide, CIN I-III, carcinoma da cerviz
HPV 34	Doença de Bowen, CIN
HPV 36	Ceratose actínica, lesões benignas da EV
HPV 37	Cerato-acantoma
HPV 38	Melanoma maligno
HPV 39	Carcinoma da cerviz, CIN I, II, papulose bowenóide
HPV 40	PIN, CIN
HPV 41	Lesões múltiplas verrucosas planas da pele, câncer de células escamosas
HPV 42	Papilomas genitais, papulose bowenóide, condilomas planos, CIN
HPV 43, 44, 53 58, 59	CIN
HPV 46	Lesões benignas da EV
HPV 48	Carcinoma de células escamosas da pele
HPV 54	Condiloma acuminado
HPV 55	Papulose bowenóide
HPV 57	CIN, Verrugas da pele, papilomas invertidos nasais

Neoplasia intra-epitelial cervical, vulvar, peniana (CIN, VIN, PIN); Epidermodisplasia verruciforme (EV)

HPV com mais de 50%, porém menos de 100% de homologia do DNA, são identificados como subtipos.

Os vários tipos de PV foram isolados de lesões epiteliais hiperproliferativas ou planas, localizadas na pele ou na mucosa oral, respiratória ou genital e caracteristicamente, não causam doenças sistêmicas.

DANOS (1987) agrupa os PV em quatro subfamílias de acordo com sua organização genética: 1) infectantes da pele; 2) associados aos tumores genitais benignos; 3) associados aos tumores genitais malignos e 4) os que provocam fibropapilomas em animais.

REID (1987) divide os HPV em três grupos clínico-patológicos: 1) os cutâneo-trópicos isolados de indivíduos imunologicamente normais e que parecem não ter potencial oncogênico; 2) os cutâneo-trópicos identificados em indivíduos imunodeprimidos (Epidermodisplasia verruciforme) que, atuando em conjunto com a luz solar, produzem transformação maligna e 3) os mucosotrópicos que infectam a mucosa oral, respiratória e genital e cujo potencial oncogênico não está bem definido.

O desenvolvimento das técnicas de hibridização molecular permitiu o rápido reconhecimento de grande número de tipos e subtipos de HPV. Até 1989, já haviam sido identificados 60 tipos diferentes de HPV. O trato genital pode ser infectado pelos seguintes tipos: 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 60 e 51-59 (SYRJÄNEN, 1989) (Quadro 1).

JENSON et alii (1987) admitem que o tipo de HPV parece ter importância na localização anatômica, na aparência clínica e na história natural das lesões.

Os HPV 6 e 11 são encontrados, comumente, não-integrados no interior do genoma da célula hospedeira. São ditos de baixo risco e têm sido demonstrados em lesões papilares e displasias leves genitais, papiloma de laringe e outras lesões orais com risco mínimos de progredir para lesões mais graves (BROKER, 1987).

Os HPV 16, 18, 30, 31, 33, 34 e 35 são encontrados, frequentemente, integrados ao genoma da célula hospedeira. São ditos de alto risco e estão associados às displasias moderadas, acentuadas, carcinomas *in situ*, invasores e metastáticos genitais (BROKER, 1987). Para SYRJÄNEN (1989), as infecções que contêm o HPV 16 são as que apresentam maior risco de progressão clínica; entretanto, os vírus reconhecidos mais recentemente e encontrados nos mesmos tipos de lesões deverão ter seu comportamento biológico melhor caracterizado. Dependendo do *status* imunológico do hospedeiro, o mesmo tipo de HPV poderá determinar lesões benignas ou malignas.

A transmissão da infecção genital pelo HPV dá-se através do contato direto epitélio/epitélio. Embora não existam provas concretas de que a camada basal, seja o sítio primário da infecção, na infecção natural do epitélio, o HPV penetra através das células basais. Estas células são ditas não-permissivas porque não permitem a multiplicação viral. Talvez seja necessária pequena solução de continuidade (microtraumatismo) no epitélio para possibilitar o acesso direto das partículas virais até as camadas mais profundas. O conseqüente processo cicatricial, devido ao crescimento de capilares e da acelerada multiplicação celular, contribui para a instalação da infecção. A multiplicação celular é incrementada pela pró-

pria presença do DNA viral que estimula, por sua vez, a multiplicação do DNA celular. Nesta fase do processo, não há replicação autônoma do vírus. Seguindo o processo natural de maturação, as células migram para a superfície epitelial, não mais se multiplicam e tornam-se permissivas, possibilitando a multiplicação independente do DNA viral. As células maduras queratinizadas contêm grande quantidade de *virions* que, liberados durante a descamação celular, infectam as células vizinhas, finalizando o chamado ciclo lítico viral.

PITOT (1978) (*apud* CASAS-CORDERO et alii, 1981) e De BRUX et alii (1983) demonstraram que, após a infecção, dois caminhos podem ser percorridos: 1) A infecção clássica, na qual não há integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira imatura. A célula basal, contendo o DNA viral, multiplica-se aceleradamente, replicando seu DNA e impedindo a replicação do DNA viral. No processo natural de maturação do epitélio a célula alcança a camada superficial, não mais se multiplica, possibilitando, então, a replicação viral autônoma e seu efeito citopático clássico (coilocitose). A célula coilocitótica descamada permite a liberação dos *virions* que, em processo contínuo, infectam as células vizinhas, levando à formação das lesões planas e papilares conhecidas. 2) A célula basal infectada, devido à nova infecção por HPV ou ação de um mutágeno qualquer, sofre a integração do DNA viral e profundas alterações em sua função. O DNA viral integrado promove o aparecimento de sínteses protéicas anormais e, em conseqüência, mitoses anárquicas e perda da diferenciação celular. O vírus não mais se reproduz na célula agora dita transformada. Todavia, esta célula guarda cópias de genomas completos ou subgenomas do DNA viral no seu interior. A infecção traduz-se, clinicamente, por graves lesões epiteliais.

REID et alii (1987) não admitem os HPV de baixo risco como facilitadores desse processo, pois os mesmos podem ser encontrados em diferentes sítios na mesma paciente, mas não são encontrados dois tipos diferentes do vírus na mesma biopsia. VILLA e FRANCO (1989) observaram, em estudo epidemiológico realizado em Recife e São Paulo, que a infecção mista (HPV 6,11/16,18) foi treze vezes superior ao esperado.

Terceiro caminho foi apontado por FERENCZY et alii (1985), ao demonstrarem que a infecção pode permanecer latente sem que haja qualquer expressão clínica da ação viral. O autor defende que esta modalidade pode ser responsável pelas constantes recidivas observadas.

SYRJÄNEN (1989) acredita que, na realidade, a infecção possa ter curso flutuante, passando de clinicamente aparente para subclínica e/ou latente e vice-versa.

As células basais possuem pequena quantidade de DNA viral no seu interior, parecendo funcionar como reservatórios de vírus. Nas camadas profundas do epitélio, a detecção do DNA viral situa-se abaixo do nível de detecção mesmo através da hibridização molecular. Nas camadas superficiais, os antígenos virais são facilmente identificáveis, mesmo com métodos menos sensíveis como a microscopia eletrônica e a imunquímica.

A quantidade de partículas virais detectáveis pela microscopia

pia eletrônica e imunológica está na dependência do tipo de vírus infectante. Nas verrugas comuns, a quantidade de vírus intracelular é enorme, enquanto que nas verrugas genital é escassa. Da mesma forma, a quantidade de partículas virais livres está na dependência do grau de diferenciação da lesão. Nas lesões diferenciadas, o número de partículas é maior do que naquelas pouco diferenciadas ou indiferenciadas.

Quando a quantidade de partículas do vírus no interior das células é pequena, sua identificação só se torna viável através da hibridização molecular. No entanto, através deste método, a detecção do HPV só é possível quando são encontradas cerca de 50 cópias do seu DNA em cada célula. Atualmente, tem-se utilizado a técnica da PCR (*Polimerase Chain Reaction*) que, permitindo a amplificação do DNA do vírus, tem a capacidade de detectar uma cópia do seu DNA por grupo de até dez células.

## Epidemiologia

### 1. Incidência e Prevalência

As verrugas genitais são comuns atualmente, não havendo dúvidas de que sua incidência aumentou, consideravelmente, nos últimos anos.

Dados do relatório anual do *Chief Medical Officer of the Department of Health and Social Security* da Inglaterra para 1980 revelam o total de 26.144 casos de verrugas genitais comparados com os 24.405 casos ocorridos em 1979. Na mesma fonte, pode-se constatar que o número de casos novos de verrugas genitais por 100.000 habitantes aumentou de 45,13 em 1976 para 56,34 em 1980.

JENKIS e RILEY (1980) relatam que a incidência de condiloma vulvar tem crescido 10% ao ano no Reino Unido.

As verrugas genitais são a quarta mais comum DST no Reino Unido, ultrapassada apenas pelas infecções inespecíficas (incluindo a *Chlamydia trachomatis*), gonorréia e candidíase.

ORIEL (1984) observou que, na Inglaterra no período de 1971 a 1978, o número de casos em homens elevou-se de 39,8 para 66,9 por 100.000 habitantes, enquanto que em mulheres passou de 20,3 para 34,6.

CHUANG et alii (1984), realizando estudo epidemiológico das verrugas genitais no período de 1950-1978, em Rochester (EUA), analisaram a taxa de incidência por intervalo quinquenal e verificaram grande crescimento em ambos os sexos. No primeiro intervalo (1950-1954), constataram 25 casos (7 homens/18 mulheres), enquanto no último intervalo, de apenas quatro anos (1975-1978), observaram 264 casos (85 homens/179 mulheres).

BECKER et alii (1987), baseados no *National Disease and Therapeutic Index* (EUA), relataram que o número de "consultas" por verrugas genitais, que incluem consultas em hospitais, em consultórios e por telefone, no período de 1966 a 1984, passou de 169.000 para 1.150.000, aumentando 6,7 vezes. As "primeiras consultas" para verrugas genitais, que incluem as consultas de primeira vez em hospitais e consultórios, aumentaram 4,5 vezes no mesmo período, passando de 53.560 para 224.900. Embora os dados sejam estatisticamente significativos e as primeiras consultas sejam o melhor indicador para casos novos de verrugas

genitais, os autores advertem para os seguintes fatos: um paciente visto a primeira vez por um médico pode não representar novo caso; muitos pacientes com infecção subclínica permanecem sem diagnóstico; alguns pacientes com verrugas genitais não procuraram tratamento; e há possibilidade de registro de um mesmo paciente em clínica pública e privada.

No Brasil, os dados estatísticos são escassos e não traduzem, com certeza, a verdadeira magnitude da infecção induzida por HPV no país; todavia, ratificam a tendência mundial de avanço da virose.

PASSOS e GOULART FILHO (1989) publicaram dados do seu serviço, vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de São Gonçalo (RJ), onde foram atendidos 52 casos (10,21%) de condiloma acuminado em 1983 e 195 casos (17,34%) em 1987. No ano de 1988, dados computados até junho, mostraram o atendimento de 123 pacientes (20,54%) com condiloma acuminado.

Na mesma publicação, podem ser encontrados dados de dois serviços do estado de São Paulo onde se observa o crescimento da infecção. O Serviço de Atendimento às Moléstias Transmissíveis Sexualmente da Faculdade de Ciências Médicas de Santos, no período de agosto/81 a dezembro/83, registrou o atendimento de 96 casos (10,03%) de condiloma acuminado, tornando-o a terceira mais freqüente DST. O Serviço de Dermatologia Sanitária da Faculdade de Saúde Pública da USP revelou o atendimento de 11 pacientes (3,45%) com condiloma acuminado em 1979, contra 91 (8,06%) em 1983.

É inegável que a otimização dos métodos de diagnóstico e identificação viral, para detectar infecções subclínicas disponíveis. É provável que, atualmente, as infecções subclínicas sejam mais freqüentes que as clinicamente aparentes (BECKER et alii, 1987). No entanto, a sensibilidade e a especificidade desses métodos necessitam ser melhor estabelecidas.

MEISLS e MORIN (1981) referiram a prevalência de infecção subclínica pelo HPV em 1 a 3% de todos os esfregaços cervicovaginais de seu laboratório de patologia.

WICKENDEN et alii (1985), através da hibridização molecular, detectaram seqüências de DNA do HPV em 10,5% das mulheres atendidas em uma clínica de DST, que tinham citologia cervical e exame colposcópico normais.

BERNSTEIN et alii (1985), revisando 1264 biopsias cervicais consecutivas do ano de 1972 com prevalência original de 0,7%, obtiveram 36,5% de prevalência da infecção. No ano de 1982, em 965 biopsias cervicais consecutivas, observaram prevalência de 34%. Concluem que a infecção da cerviz pelo HPV, mal interpretada como inflamação e CIN, não constitui uma nova entidade clínica e sua prevalência permanece estável há mais de dez anos.

SYRJÄNEN (1989) relatou, na população geral da Finlândia entre 25-60 anos, prevalência de 2-3% da infecção genital clinicamente aparente.

No homem, a detecção da infecção subclínica também tem sido avaliada. SEDLACEK et alii (1986), estudando 51 parceiros de mulheres com infecção pelo HPV comprovada histologicamente, observaram que 88% apresentavam sinais histológicos de infecção, sendo que 72% apresentavam infecção subclínica do pênis detectada pela peniscopia.

Entre nós, JACYNTHO (1989), submetendo à peniscopia 70 parceiros de mulheres com infecção pelo HPV, detectou 60% de infecção subclínica do pênis.

### 2. Idade

As verrugas são doença do adulto jovem. Todavia, podem incidir em qualquer fase da vida, sendo mais frequentes naquela em que há maior vigência de relações sexuais.

GORTHEY e KREMBS (1954), em sua série de 6531 pacientes ginecológicas e 6248 obstétricas admitidas no período de 1943 a 1952, relataram idade média de 21,5 anos.

ORIEL (1971) relatou que 67% dos homens brancos do seu estudo tinham entre 16 e 25 anos, sendo a idade mais comum 22 anos. Entre as mulheres, 82% das brancas do seu estudo estavam entre 16 a 25 anos, porém a idade mais comum foi 19 anos.

CHUANG et alii (1984), em estudo epidemiológico de 746 indivíduos de ambos os sexos, verificaram que a idade destes variou de dois dias a 83 anos, sendo que mais de 80% dos pacientes estavam entre 17 e 33 anos. A idade média foi de 30 anos para homens e 26 anos para mulheres. O pico da taxa de incidência entre homens e mulheres ocorreu no intervalo de 20 a 24 anos.

STONE et alii (1986) (apud BECKER et alii, 1987), analisando dados de clínica de DST de Ohio (EUA), no período de 1980 a 1985, revelaram que as taxas mais altas da infecção ocorreram até os 19 anos entre as mulheres e até os 29 anos entre os homens.

BECKER et alii (1987), baseados em dados do *National Disease and Therapeutic Index* (EUA) levantados nos períodos de 1966-72, 1973-78 e 1979-84, constataram que a maior frequência de consultas por verrugas genitais, em ambos os sexos, foi entre 20 e 24 anos nos três períodos.

### 3. Raça

Os dados estatísticos americanos e ingleses mostram, claramente, que as verrugas genitais são mais frequentes entre os indivíduos da raça branca. É importante lembrar que a maioria da população destes países é constituída por brancos. Nos países de maioria negra, os dados podem ser diferentes. No Brasil, não há dados disponíveis ou suficientemente fidedignos sobre o assunto.

GORTHEY e KREMBS (1954) registraram, em sua série de 6531 pacientes ginecológicas e 6248 obstétricas, 12 brancas e 10 negras.

ORIEL (1971a), em sua série de 332 casos, observou que as verrugas genitais foram mais frequentes entre pacientes brancos. Os 191 homens examinados encontravam-se assim distribuídos, segundo a raça: 20 negros (10,5%), 4 índios (2%), 1 amarelo (0,5%) e 166 brancos (87%). Quanto às 141 mulheres examinadas, constatou a seguinte distribuição: 9 negras (6%), 2 índias (1,5%), 2 amarelas (1,5%) e 128 brancas (91%).

CHUANG et alii (1984) observaram que 98% das verrugas genitais incidiram na raça branca. No entanto, ressaltaram que a população estudada da cidade de Rochester (EUA) era constituída predominantemente por indivíduos brancos.

BECKER (1984), analisando dados de clínica de DST na Georgia

(EUA), confirmou que as verrugas genitais são mais frequentes em mulheres brancas do que em negras.

STONE et alii (1986) (apud BECKER et alii, 1987), baseados em dados de clínica de DST em Ohio (EUA) no período de 1980-1985, observaram que a frequência de verrugas genitais aumentou 138% em mulheres brancas e 225% em negras. A doença foi duas vezes mais frequente entre as brancas do que entre as negras.

### 4. Sexo

A maioria dos estudos realizados em clínicas de DST revela que as verrugas genitais são mais comuns em homens do que em mulheres (ORIEL, 1971; WRIGHT & JUDSON, 1978; SCHOFIELD, 1979).

No relatório anual do *Chief Medical Officer of the Department of Health and Security* da Inglaterra para 1980, pode-se observar que o número de casos de verrugas genitais foi de 16.760 em homens e de 9.384 em mulheres. No ano de 1979, constatou-se um número de 15.668 em homens e 8.737 em mulheres. O número de casos novos, por 100.000 habitantes, foi de 60,31 em homens e 30,71 em mulheres no ano de 1976, enquanto em 1980 foi de 74,13 em homens e 39,44 em mulheres.

CHUANG et alii (1984) mostraram dados opostos. No período de 1950-1978 em Rochester (EUA), constataram 746 casos de verrugas genitais, sendo 500 em mulheres e 246 em homens. A taxa de incidência, por 100.000 habitantes, foi de 70,3 para mulheres e 42,2 para homens.

### 5. Período de Incubação

É variável e pode ser bastante longo, parecendo estar intimamente relacionado com a competência imunológica individual.

BARRET et alii (1954), estudando mulheres com verrugas vulvares, relataram período de incubação de quatro a seis semanas.

ORIEL (1971) mostrou que o período de incubação, com média de 2,8 meses, variou de três semanas a oito meses.

TEOKHAVOV (1969) relatou, em sua série, período de incubação médio de 3,1 meses.

ADLER (1984) referiu período de incubação médio de três meses e variação de duas semanas até oito meses.

O grau de infectividade das verrugas genitais é de aproximadamente 60% e parece decrescer com o decorrer do tempo. As lesões queratinizadas possuem baixo grau de infectividade (ADLER, 1984).

TEOKHAROV (1969), analisando a taxa de infectividade, demonstrou que dois terços dos pacientes que tiveram coito com indivíduos com verrugas genitais desenvolveram a doença.

ORIEL (1971) observou que de 97 pacientes que tiveram coito com pessoas que, reconhecidamente, tinham verrugas genitais, 62 desenvolveram lesões semelhantes, o que equivale a taxa de infectividade de 64%.

GROSS (1989) relatou que não estava totalmente claro se o grau de infectividade dependia da idade das lesões ou da quantidade de vírus infectante. Como o contato sexual não produz verrugas genitais em todos os casos, parecia não haver dúvida da presença de algum grau de resistência individual representado

por um fator endógeno (imunidade celular) ou fatores locais influenciando na transmissão da enfermidade.

#### 6. Transmissão

A discussão gerada em torno da etiologia das verrugas genitais reteve a atenção dos autores, evitando, assim, que se estudasse mais precocemente a forma de transmissão da doença.

Na Antiguidade, o condiloma acuminado não era considerado como doença venérea "verdadeira". Entretanto, admitia-se que fosse, primariamente, transmitida pelo intercuro homossexual masculino (BAFVERSTEDT, 1967).

BARRET et alii (1954) foram os primeiros a demonstrar clinicamente a possibilidade de transmissão sexual. Os autores examinaram e trataram um grupo de 24 mulheres com verrugas vulvares, esposas de militares das Forças Armadas dos Estados Unidos que prestaram serviço na Coreia e Japão. Todos os parceros admitiram ter tido relações sexuais com mulheres nativas e com verrugas genitais antes do aparecimento de lesões semelhantes em suas esposas. Vinte e dois apresentavam verrugas penianas e estavam em tratamento e dois apresentavam a lesão quando ainda no Oriente. Após demonstrarem a baixa incidência de verrugas em militares que nunca estiveram no Oriente, sugeriram o intercuro sexual como modo de transmissão da doença e sua classificação como venérea.

McCANCE et alii (1986) levantaram a hipótese de transmissão iatrogênica da doença, ao investigarem a possibilidade do HPV ser detectado em células aderentes aos espéculos utilizados no exame de pacientes com CIN I - III associadas à infecção subclínica pelo HPV. Várias destas pacientes tinham lesões causadas pelo HPV em outras partes da genitália. De 29 espéculos examinados através da hibridização molecular *in situ*, em quatro foram detectadas seqüências de DNA do HPV 16 e em três o resultado foi duvidoso. Advertem que se o instrumental utilizado nestas pacientes não for autoclavado ou lavado e fervido por dez minutos, poderá servir como fonte potencial de infecção em pacientes subsequentes.

Segundo GROSS (1989), teoricamente, células epiteliais HPV positivas podem ser transmitidas por meio do uso repetido de luvas ou instrumental endoscópico.

OSTROW et alii (1986) detectaram, através da hibridização molecular, a presença de DNA dos HPV 2 e 5 no sêmen de pacientes com verrugas cutâneas crônicas. Sugeriram que a transmissão do DNA de HPV para as parceiras sexuais pode ocorrer via sêmen. Todavia, ressaltaram que este achado não lhes permitia concluir, inequivocamente, sobre este tipo de transmissão, o que requereria o estudo de uma amostra maior.

ORIEL (1971) admitiu a autoinoculação como forma de transmissão. Em pequeno número de casos de sua série, constatou a presença de lesões tipo *Verruga vulgaris* em mãos e genitália. A autoinoculação é, na realidade, a forma usual de disseminação local regional da doença, levando à formação de múltiplas lesões ou massas volumosas.

DANOS (1987) reconheceu que pode haver grande variedade de vírus capaz de propagar-se na população de maneira não detectável. A transmissão pode ser horizontal e as lesões provocadas podem ser indetectáveis, ou vertical com o vírus trans-

mitido *in utero*, em seguida contido por competente mecanismo imunitário. Isto pode explicar o aparecimento de infecção por HPV em transplantados renais imunossuprimidos.

O modo de infecção das crianças é facilmente explicável quando se pode constatar abuso ou agressão sexual. Na impossibilidade de confirmação destas situações, a forma de transmissão é especulativa.

A transmissão através de fômites, embora seja possível, não foi demonstrada de maneira inquestionável.

SAIT e GARG (1985) relataram quatro casos de condiloma acuminado (dois meninos e duas meninas), sendo que somente em uma menina havia relato de agressão sexual. Advertiram que, como na maioria dos casos de condiloma acuminado em crianças os informantes são os pais, é possível que, devido a implicações sociais ou médico-legais, neguem a história de contato sexual ou realmente a desconheçam. Contudo, admitiram que um modo de transmissão não-coital possível seria a autoinoculação acidental através dos pais, como foi proposto por BARUAH et alii (1984).

TANG et alii (1978) propuseram a transmissão hematogênica transplacentária, ao relatarem a presença de condiloma acuminado em região perianal em um feto masculino e prematuro, na ocasião do seu nascimento.

#### 7. Topografia

As verrugas não se distribuem uniformemente sobre a genitália e, tanto no homem como na mulher, algumas partes são mais frequentemente afetadas que outras. ORIEL (1971) observou que as partes mais acometidas no homem foram o freio, corona e glândula (52%) e o prepúcio (33%), enquanto na mulher foram a fúrcula (73%), lábios menores e clitóris (32%) e lábios maiores (31%). A parte menos acometida da genitália feminina foi a cerviz (6%) e esta incidência decresceu para 2%, quanto analisadas apenas verrugas de até um mês de duração. O autor acentou que esta distribuição era mais claramente estabelecida em pacientes que apresentavam doença recente, antes que, por autoinoculação, ocorresse disseminação secundária.

CHUANG et alii (1984) observaram, em série de 500 casos de verrugas genitais em mulheres e 246 em homens, que 86% dos homens e 14% das mulheres apresentavam lesões localizadas em um único sítio, enquanto que 57% dos homens e 43% das mulheres em múltiplos sítios. No homem, as partes mais envolvidas foram corpo do pênis (51%), glândula, freio e corona (10%) e prepúcio (8%), enquanto nas mulheres foram vulva/clitóris (66%), vagina/intróito vaginal (37%). A cerviz foi envolvida em apenas 8% das pacientes.

#### 8. Regressão

A integridade do sistema imunológico desempenha papel decisivo na suscetibilidade do indivíduo à infecção pelo HPV, no crescimento e regressão das lesões e na prevenção das recidivas.

A imunidade humoral, representada pelos anticorpos circulantes, parece não exercer qualquer efeito sobre a suscetibilidade ou controle à infecção (KIENZLER, 1985). O aumento de anti-corpos circulantes, que coincide com a regressão das lesões, provavelmente reflete a destruição das células

infectadas e a correspondente liberação de antígenos virais intracelulares. Todavia, níveis elevados de anticorpos circulantes podem ter alguma ação na prevenção das reinfecções, mas não protegem contra as infecções (JENSON et alii, 1987 e BRESCIA et alii, 1986).

A imunidade celular sistêmica parece ser o fator mais importante envolvido na suscetibilidade à infecção e regressão das lesões (CHARDONNET, 1985). As gestantes e os pacientes imunodeprimidos representam um claro exemplo de redução da imunidade celular, nos quais as lesões papilares, como resposta, podem apresentar crescimento exagerado.

GORTHEY e KREMBS (1954) registraram que, de 14 pacientes grávidas admitidas e não tratadas, seis obtiveram regressão espontânea da infecção após o parto.

A imunidade celular local parece ser fator importante na prevenção e evolução da infecção por HPV localizada em mucosas. A resposta celular é controlada pelos mediadores celulares solúveis (Linfocinas) e pelas células macrófagos-símile estacionárias (Células de Langerhans). As células de Langerhans podem ser o agente mais importante na imunidade celular local; são elas que processam e apresentam os antígenos virais ao sistema imunológico do hospedeiro.

Foi sugerido que a diminuição do número e/ou danificação às células de Langerhans favorecem e aumentam a suscetibilidade à infecção pelo HPV. BHAWAM et alii (1986) demonstraram que nas lesões viróticas o número de células de Langerhans era extremamente baixo e MORRIS et alii (1983) defenderam que o próprio HPV determinaria um efeito citotóxico sobre estas células, danificando-as e diminuindo seu contingente.

O trauma local (biopsias, agentes cáusticos, cauterizações repetidas) exerce papel imuno-estimulador no hospedeiro. JENSON et alii (1987) admitiram que o traumatismo do epitélio facilitaria a exposição dos antígenos do HPV ao sistema imunológico do hospedeiro, promovendo uma resposta eficaz. Por outro lado, a excisão cirúrgica não pareceu ser efetiva na prevenção de recorrência, provavelmente porque a remoção abrupta dos antígenos virais evitaria uma resposta imnológica adequada. Desta forma, o traumatismo, tanto de lesões cutâneas como de mucosas, parece ser importante na resistência à infecção, bem como na regressão das lesões.

GOLSCHMIDT e KLIGMAN (1958), estudando verrugas penianas inoculadas experimentalmente, observaram que após ressecção de metade de uma lesão, o restante regredia, espontaneamente, entre quatro e cinco semanas.

BRESCIA et alii (1986) registraram que grande proporção de displasias cervicais, avaliadas através da biopsia, regrediu espontaneamente.

SYRJANEN (1989) observou, em estudo prospectivo de pacientes com infecção cervical induzidas pelo HPV não tratadas e seguidas durante cinco anos, 40% de regressão espontânea, 45% de persistência e 15% de progressão até carcinoma *in situ*.

Não há dados específicos sobre a taxa de regressão espontânea das verrugas vulvares. Sua análise é difícil por ser evidente o óbice de estudá-las na ausência de tratamento. Entretanto, diversos autores ressaltaram a regressão espontânea, em grande pro-

porção, de lesões verrucosas da vulva. Mesmo aquelas causadas por HPV de alto risco, como a Papulose bowenóide, podem sofrer regressão espontânea (FRIEDRICH, 1972; SKINNER et alii, 1973; ULBRIGHT et alii, 1982).

As verrugas cutâneas regredem em maior proporção que as genitais. MASSING e EPSTEIN (1963), tentando caracterizar a história natural das verrugas cutâneas, estudaram 1000 crianças deficientes mentais com verrugas cutâneas não-tratadas e seguidas por período de dois anos. O seguimento mostrou regressão completa em 53% e parcial em 16% dos pacientes no primeiro ano, enquanto no segundo ano a regressão completa e parcial alcançaram, respectivamente, 67% e 15%. Observaram, ainda, que a regressão espontânea foi mais frequente no sexo masculino (56%) que no feminino (32%). Contudo, ao não encontrarem evidências da importância da imunidade local no processo de regressão, consideraram que cada verruga teria um ciclo vital próprio e independente do hospedeiro ou das verrugas vizinhas.

MORISON (1974) demonstrou um incremento da imunidade celular medida *in vitro* no momento da resolução da infecção em 14 pacientes adultas com verrugas cutâneas tratadas por vários métodos. Concluiu, ambigualmente, que a imunidade celular estaria envolvida na erradicação da infecção ou a mudança do *status* imunológico seria resultado da erradicação da infecção.

SYRJANEN (1989) observou que, em pacientes seguidas individualmente por longo período, a infecção cervical causada por HPV apresentava curso flutuante, passando de clinicamente aparente para subclínica e/ou latente.

JENSON et alii (1987) admitiram que a regressão de lesões benignas causadas por HPV, espontânea ou após tratamento, parecia depender da imunidade tipo-específica contra o vírus, adquirida naturalmente ou através de estimulação iatrogênica.

### 9. Envolvimento Anal

A área extra-genital mais frequentemente acometida é a anal. A associação de verrugas genitais e anais é frequente em mulheres e menos comum nos homens. Nestes casos, porém, o acometimento anal é secundário e acontece provavelmente por autoinoculação do vírus. ORIEL (1971a) observou, em série de 332 casos, que 8% dos homens e 18% das mulheres com verrugas genitais apresentavam envolvimento anal.

No entanto, as verrugas podem se localizar exclusivamente no ânus, sendo associadas ao coito anal. ORIEL (1971b), estudando um grupo de 80 pacientes (72 homens e oito mulheres), verificou que 60 homens (83%) (três homo e 57 bissexuais) e cinco mulheres (62%) admitiram a prática do coito anal.

CARR e WILLIAM (1977), estudando 682 homens homo ou bissexuais de New York (EUA), verificaram que 152 (22%) tinham verrugas anais no momento do exame ou as tiveram no passado.

As verrugas confinadas ao ânus são comuns entre os homossexuais masculinos. ORIEL (1971b), em estudo retrospectivo de 500 homossexuais, verificou que 49 (9,8%) tinham verrugas anais e apenas sete (1,4%) tinham verrugas penianas.

CHUANG et alii (1984), analisando 746 pacientes (500 mulheres e 246 homens) no período de 1950-1978, verificaram que o envolvimento anal/perianal foi, significativamente, maior em ho-

mens (34%) do que em mulheres (23%).

VILLA e FRANCO (1989), em estudo realizado no Brasil, mostraram que o coito anal foi mais frequente em mulheres com infecção por HPV 6/11 e constituiu-se fator de risco para a infecção.

## 10. Outros Fatores Associados

### 10.1 Infecções

É frequente, em ambos os sexos, a associação de verrugas genitais com outras doenças sexualmente transmissíveis. RAVOGLI (1916), abordando a confusão reinante em torno das verrugas genitais, esclareceu que o condiloma acuminado era de natureza inespecífica e precedido por ou associado com doenças venéreas.

Tem sido postulado que o calor e a umidade persistentes da genitália, associados às secreções anormais, não são causas, mas parecem criar ambiente favorável ao desenvolvimento das verrugas genitais. Desta forma, qualquer infecção genital que aumente estas secreções parece predispor a proliferação e a perpetuação das verrugas genitais (KINGHORN, 1978).

ORIEL (1971b), comparando a incidência de infecções associadas em mulheres brancas com e sem verrugas genitais, verificou que, à exceção da candidíase (18% x 12%), as outras infecções como a sífilis (1% x 1%), a gonorréia (20% x 23%) e a tricomoníase (16% x 14%) não eram, significativamente, mais comuns nas pacientes com verrugas genitais do que naquelas sem verrugas genitais.

ORIEL (1971b), estudando um grupo de 72 homens, homo ou bissexuais com verrugas anais, verificou a associação com gonorréia uretral ou retal em 16 pacientes (22%) e com sífilis em 11 pacientes (15%). Adicionalmente, 23 pacientes (32%) relataram passado de gonorréia e 14 de sífilis (19%).

KINGHORN (1978), comparando um grupo de 278 homens e 200 mulheres com verrugas genitais, verificou que a incidência de infecções genitais associadas foi de 61% nos homens e de 32% nas mulheres. Os patógenos mais frequentes na mulher foram *Candida albicans* (25%), *Corynebacterium vaginale* (21%), *Neisseria gonorrhoeae* (12%) e *Trichomonas vaginalis* (12%). A infecção genital inespecífica (17%) e a gonorréia (10%) foram as infecções mais comuns no homem.

COOPER e SINGHA (1985), estudando um grupo de 316 mulheres com verrugas genitais, observaram que em 151 (48%) havia associações com outras infecções, assim distribuídas: candidíase - 73 pacientes (23%), vaginite inespecífica - 60 pacientes (19%), tricomoníase - 12 pacientes (4%) e gonorréia - seis pacientes (2%).

JACYNTHO (1989) observou, em série de 70 homens, que a monilíase foi a infecção associada mais frequente.

A eliminação das infecções associadas é importante no encurtamento do período de tratamento e erradicação rápida das verrugas genitais (KINGHORN, 1978). Na prática, observa-se diminuição ou regressão total das lesões após simples tratamento das infecções associadas.

COOPER e SINGHA (1985), estudando a resposta terapêutica à Podofilina, em um grupo de 151 pacientes com verrugas genitais

e infecções associadas e outro de 162 pacientes somente com verrugas genitais, verificaram que, com o tratameto concomitante das infecções, os resultados foram significativamente melhores no primeiro grupo.

### 10.2 Gravidez

A associação da gravidez com verrugas genitais tem se tornando comum.

GORTHEY e KREMBS (1954) observaram que, de 6248 pacientes obstétricas admitidas no período de 1943 a 1952, apenas 14 apresentavam condiloma acuminado (0,2%).

ORIEL (1971) relatou, em seu estudo de 141 mulheres, que 13 estavam grávidas (9,2%) e, em dez destas, as verrugas eram muito extensas.

CHUANG et alii (1984) observaram gravidez concomitante em 11% do seu material.

É marcante o efeito da gravidez sobre as verrugas genitais, tornando-as extensas e volumosas. O elevado nível estrogênico e o aumento da vascularização e da umidade da genitália da grávida foram incriminados por ORIEL (1971).

PETRUCO et alii (1976) admitiram que o crescimento exagerado das verrugas genitais durante a gravidez estava relacionado com a redução transitória da imunidade celular nesse período.

VILLA e FRANCO (1989) observaram 85 pacientes grávidas (3,7%) em sua série; estas tiveram duas vezes mais risco de adquirir uma infecção por HPV 6/11.

Embora não sendo regra imutável, a diminuição e mesmo o desaparecimento das lesões no puerpério foram relatados por vários autores.

### 10.3 Diabetes

O Diabetes mellitus não parece ser fator predisponente ao aparecimento das verrugas genitais. Todavia, são sobejamente conhecidas as dificuldades da terapia, a persistência e as frequentes recidivas das lesões viróticas genitais em pacientes acometidas por esta enfermidade.

CHUANG et alii (1984), em série de 746 pacientes de ambos os sexos, diagnosticaram o Diabetes em 12 (1,6%), frequência semelhante à da população em geral.

### 10.4 Circuncisão

A presença do precúpio parece ser fator modificador na incidência e desenvolvimento das verrugas genitais.

KINGHORN (1978) observou que no espaço subprepuccial dos não-circuncidados existiram as condições ideais (calor e umidade) para a proliferação das verrugas genitais.

São conflitantes, porém, os dados sobre a incidência de verrugas genitais em circuncidados e não-circuncidados.

ORIEL (1971a) observou que 79% dos homens brancos com verrugas genitais eram não-circuncidados. Da mesma forma, as formações verrucosas mais extensas foram observadas nos não-circuncidados.

CHUANG et alii (1984) relataram que, de 71 homens cujas lesões localizavam-se na porção distal do pênis, somente 32% eram não-circuncidados.

## Referências Bibliográficas

- BAFVERSTEDT, B.** Condylomata acuminata - past and present. *Acta Derm Venereol*, 47: 376, 1967.
- BARRET, T.J., SILBAR, J.D. & MCGINLEY, J.P.** Genital warts - a venereal disease. *JAMA*, 154: 333, 1954.
- BARUAH, M.C.; LAL, S.; SELVARAJU, M. & VELIATH, A.J.** Perianal condyloma in a male child. *Br J Vener Dis*, 60:60, 1984.
- BECKER, T.M.** Genital warts - a sexually transmitted disease epidemic? *Colposc Gynecol Laser Surg*, 1: 193, 1984.
- BECKER, T.M.; STONE, K.M. & ALEXANDER, E.R.** Genital human papillomavirus infection. A growing concern. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 389, 1987.
- BENSCHINE, F.W.** Massive condylomata acuminata of the vulva complicating labor. *Am J Obstet Gynecol*, 42: 338, 1941.
- BERGER, B.W.; HORI, V.** Multicentric Bowen disease of the genitalia. *Arch Dermatol*, 114: 1698, 1978.
- BERNSTEIN, S.G.; VOET, R.L.L.; GUZIEK, DOS.; MELACON, J.T.; ROMANCOWEN, L.; LIFSHITZ, S. & BUSCHSBAUM, H.T.** Prevalence of papillomavirus infection in colposcopically directed cervical biopsy specimens in 1972 and 1982. *Am J Obstet Gynecol*, 151: 577, 1985.
- BHAWAN, J.; DAYAL, Y. & BHAN, A.K.** Langerhans cells in molluscum contagiosum, verruca vulgaris, plantar wart and condyloma acuminatum. *J Am Acad Dermatol*, 15: 645, 1986.
- BOGOMOLETZ, W.V.; POTET, F. & MOLAS, G.** Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumour) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? *Histopathology*, 9: 1155, 1985.
- BOSHART, M.; GISSMANN, L.; IKENBERG, H.; KLEINHEINZ, A.; SCHEUERLEN, W. & ZUR HAUSEN, H.** A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *Embo J*, 3: 1151, 1984.
- BOUTSELIS, J.G.** Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*, 113: 733, 1972.
- BRESCIA, R.J.; JENSON, A.B.; LANCASTER, W.D. & KURMAN, R.J.** The role of human papillomavirus in the pathogenesis and histologic classification of the precancerous lesions of the cervix. *Human Pathol*, 17: 552, 1986.
- BROKER, J.R.** Structure and genetic expression of papillomaviruses. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 329, 1987.
- BURNS, T.N.C.; LAUVETZ, R.J.; KERR, E.S. & ROSS, G.** Buschke-Lowenstein giant conycolomas - pitfalls in management. *Urology*, 5: 773, 1975.
- BUTLER, E.B. & STANBRIDGE, C.M.** Lesões condilomatosas das vias genitais femininas inferiores. *Clin Obstet Gynecol*, 11: 179, 1984.
- CAMPION, M.J.; CLARKSON, P. & McCANCE, D.J.** Squamous neoplasia of cervix in relation to other genital tract neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*, 12: 265, 1985.
- CAMPION M.J.** Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 363, 1987.
- CARR, G. & WILLIAM, D.C.** Anal warts in a population of gay men in New York City. *Sex Transm Dis*, 4: 56, 1977.
- CASAS-CORDEIRO, M.; MORIN, C.; ROY, J.; FORTIER, J. & MEISELS, A.** Origin of the koilocyte in condylomata of the human cervix. Ultrastructural study. *Acta Cytol*, 25: 383, 1981.
- CHARDONNET, Y.; VIAC, J.; STAQUEST, J.J. et al.** Cell-mediated immunity to human papillomavirus. *Clin Dermatol*, 3: 156, 1985.
- CHARLEWOOD, G.P.; SHIPPEL, S.** Vulval condylomata acuminata as a premalignant lesion in the Bantu. *S Afr Med J*, 27: 149, 1953.
- CHUANG, T.; PERRY, H.O.; KURLAND, L.T. & ILSTRUP, D.M.** Condyloma acuminatum in Rochester Minn, 1950-1978. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol*, 1120: 469, 1984.
- CIUFFO, G.** Inneso positivo com filtrato di verruca volgare. *Gior Ital Mal Ven*, 48: 12, 1907.
- COLLINS C.G.; THERIOT, E. & HANSEN, L.N.** A clinical stain for use in selectin biopsy sites in patients with vulvar diseases. *Obstet Gynecol*, 28: 158, 1966.
- COOPER, C. & SINGHA, N.S.H.** Condylomata acuminata in women: The effect of concomitant genital infection on response to treatment. *Acta Derm Venereol*, 65: 150, 1985.
- COPPLESON, M.** Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 197, 1987.
- CRAWFORD, L.V. & CRAWFORD, E.M.** A comparative study of polyoma and papilloma viruses. *Virology*, 21: 258, 1963.
- CRUM, C.P.; EGAWA, K.; BARRON, B.; FENOGLIO, C.M.; LEVINE, R.U. & RICHART, R.M.** Human papilloma virus infection (Condyloma) of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia: A histopathologic and statistical analysis. *Gynecol Oncol*, 15: 88, 1983.
- CRUM, C.P.; IKENBERG, H.; RICHART, R.M. et al.** Human papillomavirus and early cervical neoplasia. *N Engl J Med*, 310: 880, 1984.
- DANOS, O.** Papillomavirus: progres récents. *Sem Hôp Paris*, 63: 68, 1987.
- de BRUX, J.; ORTH, G.; CROISSANT, O.; COCHARD, B. & IONESCO, M.** Lésions conycolomateuses du col utérin: évolution chez 2.466 patients. *Bull Cancer*, 70: 140, 1983.
- De GIROLAMI, E.** Perinuclear halo versus kiolocytotic atypia. *Obstet Gynecol*, 29: 479, 1967.
- DELLA TORRE, G.; PILOTTI, S.; de PALO, G. & RILKE, F.** Viral particles condylomatous lesions. *Tumori*, 64: 549, 1978.
- DI PAOLA, G.R.; RUEDA, N.G.** Deceptive vulvar papillomavirus infection: A possible explanation for certain cases of vulvodynia. *J Reprod Med*, 31: 966, 1986.
- DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T.** *Clinical Gynecologic Oncology*. 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1989.
- DRAKE, M.; MEDLEY, G.; & MITCHELL, H.** Cytologic detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 431, 1987.
- DUNN, A.E.G. & OGILVIE, M.M.** Intranuclear virus particles in human genital wart tissue: observations on the ultrastructure of the epidermal layer. *J Ultrastruct Res*, 22: 282, 1968.
- DÜRST, M.; FISSMAN, L.; IKENBERG, H. & zur HAUSEN, H.** A new type of papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsies from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80: 3812, 1983.
- FAVREAU, J.J.** Papillomavirus, Herpes virus et cancer de la vulve. *Rev fr Gynécobstét*, 80: 383, 1985.
- FERENCZY, A.; MITAO, M.; NAGAI, N. et al.** Latent papillomavirus and recurring genital wart. *N Engl J Med*, 313: 784, 1985.
- FRIEDRICH, E.G.** Reversible vulvar atypia: A case report. *Obstet Gynecol*, 39: 173, 1972.
- FRIEDRICH, E.G.; WILKINSON, E.J. & FU, Y.S.** Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 136: 830, 1980.
- FRIEDRICH, E.G.** *Vulvar diseases*. 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1983.

- \_\_\_\_\_. The vulva vestibule. *J Reprod Med*, 28: 773, 1983.
- FU, Y.S.; REAGAN, J.W. & RICHART, R.M.** Definition of precursors. *Gynecol Oncol*, 12:9222, 1981.
- GISSMANN, L. & zur HAUSEN, H.** Human papilloma viruses: physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73: 1310, 1976.
- \_\_\_\_\_. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condilomata acuminata). *Int J Cancer*, 25: 605, 1980.
- GISSMANN, L.; DIEHL, V.; SCHULZ-COULON, H. & zur HAUSEN, H.** Molecular cloning and characterization of human papillomavirus DNA from a laryngeal papilloma. *J Virol*, 44: 393, 1982.
- GISSMANN, L.; WOLNIK, L.; IKENBERG, H. et al.** Human papillomavirus types 6 and 11 DNA. Sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80: 560, 1983.
- GOLDSCHMIDT, H. & KLIGMAN, M.M.** Experimental inoculation of humans with ectodermotropic viruses. *J Invest Derm*, 31: 175, 1958.
- GORTHEY, R.L. & KREMB, M.A.** Vulvar condylomata acuminata complicating labor. *Obstet Gynecol*, 4: 67, 1954.
- GROSS, G.; HAGEDORN, M.; IKENBERG, H. et al.** Bowenoid papulosis: Presence of human papillomavirus structural antigens and HPV 16 related DNA sequences. *Arch Dermatol*, 12: 858, 1985.
- GROSS, G.** Lesions of the male and female external genitalia associated with human papillomaviruses. In: **SYRJÄNEN, K.J., GISSMANN, L. & KOSS, L.** (Eds). *Papillomaviruses and human diseases*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1987.
- GROWDON, W.A., FU, Y.S., LEBHERB, T.B. et al.** Pruritic vulvar squamous papillomatosis: Evidence for human papillomavirus etiology. *Obstet Gynecol*, 66: 564, 1985.
- GRUSSENDORF, E. & BÄR, T.** Condylomata acuminata associated with Morbus Bowen (*Carcinoma In Situ*). A light and electron microscopic study. *Dermatologica*, 155: 50, 1977.
- HILLS, E. & LAVERTY, C.R.** Electron microscopic detection of papillomavirus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. *Acta Cytol*, 23: 53, 1979.
- IKENBERG, H.; GISSMANN, L.; GROSS, G. et al.** Human papillomavirus type 16 DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int J Cancer*, 32: 563, 1983.
- IKENBERG, H.** Human papillomavirus DNA in invasive genital carcinomas. In: **GROSS, G.; JABLONSKA, S.; PFISTER, H. & STEGNER, H.E.** (Eds). *Genital papillomavirus infections: Modern diagnosis and treatment*. Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 1990.
- JABLONSKA, S.; DABROWSKI, J. & JAKUBOWICZ, K.** Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papoviruses in oncogenesis. *Cancer Res*, 32: 583, 1982.
- JACYNTHO, C.M.A.** Condiloma genital: Importância do teste do azul do toluidina na avaliação masculina. Tese de Mestrado. UFRJ. Rio de Janeiro, 1989.
- JANNKE, H.A. & ISOLAN, T.B.** Papulose bowenóide. Doença sexualmente transmissível? *J Bras Doenças Sex Transm*, 1: 97, 1989.
- JENKIS, H.M. L & RILEY, V.C.** A review of outpatient management of female genital warts. *Br J Clin Pract*, 34: 273, 1980.
- JENSON, A.B.; ROSENTHAL, J.; OLSON, C.; PASS, F.; LANCASTER, W.D. & SHAH, K.** Immunologic relatedness of papillomaviruses from different species. *JNCI*, 64: 495, 1980.
- JENSON, B.A.; KURMAN, R.J. & LANCASTER, W.D.** Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. In: **REID, R.** *Human papillomavirus*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 397, 1987.
- JUDGE, J.R.** Giant condyloma acuminatum involving vulva and rectum. *Arch Pathol*, 88: 46, 1969.
- JUVÉ, X.; GISPERT, M.F. & DEXEUS, S.** Vulva, vagina e pene associados a la patologia cervical. In: **DEUXEUS, S.; LÓPEZ-MARIN, L.; LABASTIDA, R. & CARARACH, M.** *Tratado e Atlas de Patologia Cervical - Colposcopia, microcolpohisteroscopia*. Barcelona, Salvat, 1989.
- KIENZLER, J.L.** Humoral immunity to human papillomaviruses. *Clin Dermatol*, 3: 144, 1985.
- KINGHORN, G.R.** Genital warts: incidence of associated genital infections. *Br J Dermatol*, 99: 405, 1978.
- KOSS, L.G. & DURFEE, G.R.** Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci*, 63: 1245, 1956.
- KOVI, J.; TILLMAN, L. & LEE, S.M.** Malignant transformation of condyloma acuminatum. *Am J Clin Pathol*, 61: 702, 1974.
- KURMAN, R.J.; SHAH, K.H.; LANCASTER, W.D. & JENSON, A.B.** Immunolocalization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condyloma. *Am J Obstet Gynecol*, 140: 931, 1981.
- KURMAN, R.J.; JENSON, A.B. & LANCASTER, W.D.** Papillomavirus infection of the cervix: 2. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *Am J Surg Pathol*, 7: 39, 1983.
- LACK, E.E.; JENSON, A.B.; SMITH, H.G.; HEALY, G.B.; PASS, F. & VALUTER, G.F.** Immunoperoxidase localization of human papillomavirus in laryngeal papillomas. *Intervirology*, 14: 148, 1980.
- LANCASTER, W.D.; CASTELLANO, C.; SANTOS, C.; DELGADO, G.; KURMAN, R.J. & JENSON, A.B.** Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 115, 1986.
- LANCASTER, W.D.; JENSON, A.B.** Human papillomavirus infections and anogenital neoplasia: speculations for the future. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 601, 1987.
- LISTER, U.M. & AKINLA, O.** Carcinoma of the vulva in childhood. *J Obstet Gynecol Br Cwlth*, 79: 470, 1972.
- LLOYD, K.M.** Multicentric pigmented disease of the groin. *Arch Dermatol*, 101: 48, 1970.
- LÖRINCZ, A.T.** Detection of human papillomavirus infection by nucleic acid hybridization. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 451, 1987.
- MASSING, A.M. & EPSTEIN, W.N.** Natural history of warts. A two-year study. *Arch Dermatol*, 87: 306, 1963.
- MCCANCE, D.J.; CAMPION, M.J.; BARAM, A. & SINGER, A.** Risk of transmission of human papillomavirus by vagina specula. *Lancet*, 4: 816, 1986.
- MCCANCE, D.J.** Human papillomavirus and cancer. *Biochem Biophys Acta*, 823: 195, 1986.
- MCCANCE, D.J. & SINGER, A.** The importance of HPV infections in the male and female genital tract and their relationship to cervical neoplasia. In: *Banbury Report 21: Viral etiology of cervical cancer*. Cold Spring Harbor, New York. Cold Spring Harbor Laboratory, 1986.
- MEISELS, A. & FORTIN, R.** Condylomatous lesions of the cervix and vagina: I. Cytologic patterns. *Acta Cytol*, 20: 505, 1976.
- MEISELS, A.; FORTIN, R. & ROY, M.** Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol*, 21: 379, 1977.
- MEISELS, A.; ROY, M.; FORTIER, M.; MORIN, C.; CASAS-CORDERO, M.; SHAH, K.V. & TURGEON, H.** Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol*, 25: 7, 1981.
- MEISELS, A. & MORIN, C.** Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 12: 111, 1981.
- MEISELS, A.; MORIN, C. & CASAS-CORDERO, M.** Human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Intern J Gynecol Pathol*, 1: 75, 1982.

- MORIN, C. & MEISELS, A.** Human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Acta Cytol*, 24: 82, 1980.
- MORIN, C.; BRAUN, L.; CASAS-CORDERO, M.; SHAH, K.V.; ROY, M.; FORTIER, M. & MEISELS, A.** Confirmation of the papillomavirus etiology of condylomatous cervix lesions by the Peroxidase-Antiperoxidase Technique. *JNCI*, 66: 831, 1981.
- MORRIS, H.H.B.; GATTER, K.C.; SYKES, G.; CASEMORE, V. & MASON, D.Y.** Langerhans' cells in human cervical epithelium: effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol*, 90: 412, 1983.
- MORISON, W.L.** *In vitro* assay of cell-mediated immunity to human wart antigen. *Br J Dermatol*, 99: 531, 1974.
- NAIB, Z.N. & MAJUKAWA, N.** Identification of condyloma acuminata cells in routine vaginal smears. *Obstet Gynecol*, 13: 735, 1961.
- OBALEK, S.; JABLONSKA, S.; BEAUDENOMI, S. et al** Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: Risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol*, 14: 433, 1986.
- ORIEL, J.D. & ALMEIDA, J.D.** Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener Dis*, 46: 37, 1970.
- ORIEL, J.D.** Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis*, 47: 1, 1971a.
- \_\_\_\_\_. Anal warts and anal coitus. *Br J Vener Dis*, 47: 373, 1971b.
- \_\_\_\_\_. Genital warts. In: **HOLMES, K.K.; MARDH, P.; SPARLING, P.F. & WIESNER, P.J.** (Eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1984.
- OSTROW, R.S.; ZACHOW, K.R.; NIIMURA, M.; OKAGAKI, T.; MULLER, S.; BENDER, M. & FARAS, A.J.** Detection of papillomavirus DNA in human semen. *Science*, 231: 731, 1986.
- PAGET, J.** Notes of a clinical lecture on syphilitic disease of the rectum and colon. *Med Times and Gazette*, 1: 279, 1865.
- PAPANICOLAOU, G.N.** The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am J Anat*, 52: 519, 1933.
- PASSOS, M.R.L. & GOULART FILHO, R.A.** Dados estatísticos. In: **PASSOS, M.R.L.** (Ed). *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 3ª ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1989.
- PETRUCCO, D.M.; SEAMARK, R.F.; HOLMES, K.; FORBES, I.J. & SYMONS, R.G.** Changes in lymphocytes function during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 83: 245, 1976.
- PILOTTI, S.; ROTOLA, A.; D'AMATO, L.; DI LUCA, D.; SHAH, K.V.; CASAL, E. & RILKE, F.** Vulvar carcinoma: search for sequences homologous to human papillomavirus and herpes simplex virus DNA. *Mod Pathol*, 3: 442, 1990.
- PUROLA, E. & SAVIA, E.** Cytology and gynecologic condiloma acuminatum. *Acta Cytol*, 21: 26, 1977.
- RAVOGLI, A.** Condyloma acuminatum of the anal region in the male. *J Amer Med Ass*, 67: 109, 1916.
- REID, R.; LAVERTY, C.R.; COPPLESON, M. et al.** Noncondylomatous cervical wart virus infection. *Obstet Gynecol*, 55: 476, 1980.
- REID, R.; CRUM, C.D.; HERWSCHMAN, B.R. et al.** Genital warts and cervical cancer. III. Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change. *Cancer*, 53: 943, 1984.
- REID, R.** Preface. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 407, 1987.
- REID, R.; GREENBERG, M.; JENSON, A.B. et al.** Sexually transmitted papillomaviral infections. I. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol*, 156: 212, 1987.
- RHATIGAM, R.M. & SAFOS, R.O.** Condyloma acuminatum and squamous carcinoma of the-vulva. *South Med J*, 70: 591, 1977.
- ROSEMBERG, S.K.; GREENBERG, M.D. & REID, R.** Sexually transmitted papillomaviral infection in men. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 495, 1987.
- ROUS, P. & BEARD, J.W.** The progression to carcinoma of virus induced rabbit papillomas (Shope). *J Exp Med*, 62: 523, 1935.
- \_\_\_\_\_. The effect of chemical carcinogens on virus-induced rabbit papillomas. *J Exp Med*, 79: 511, 1944.
- ROWSON, K.E.K. & MAHY, B.W.J.** Human papova (wart) virus. *Bacteriol Rev*, 31: 110, 1967.
- ROY, M.; MEISELS, A.; FORTIER, M. et al.** Vaginal condylomata: A human papillomavirus infection. *Clin Obstet Gynecol*, 24: 461, 1981.
- SAIT, M.A. & GARG, B.A.** Condylomata in children: report of four cases. *Genitourin Med*, 61: 338, 1985.
- SCHOFIELD, C.B.S.** Seasonal variations in the reported incidence of sexually transmitted diseases in Scotland (1972-1976). *Br J Vener Dis*, 55: 218, 1979.
- SEDLACEK, T.U.; CUNNANE, M. & CAPINIELLO, V.** Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 494, 1986.
- SERRA, A.** Studi sul virus della verruca del papilloma del condiloma acuminato. *Gior Ital Mal Ven*, 65: 1808, 1924.
- SHAFEEK, M.A.; OSMAN, M.I. & HUSSEIN, M.A.** Carcinoma of the vulva arising in condilomata acuminata. *Obstet Gynecol*, 54: 120, 1979.
- SHOPE, R.E.** Infectious papillomatosis of rabbits; with a note on the histopathology. *J Exp Med*, 58: 706, 1933.
- SINGER, A.; CAMPION, M.J.; CLARKSON, P.K. et al.** Recognition of subclinical human papillomavirus infection of the vulva. *J Report Med*, 31: 985, 1986.
- SKINNER, M.S.; STERNBERG, W.N.; ICHINOSE, H. & COLLINS, J.** Spontaneous regression of Bowenoid atypia of the vulva. *Obstet Gynecol*, 42: 40, 1973.
- SOTHERN, E.M.** Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol*, 98: 503, 1975.
- STRAUSS, M.J.; SHAW, E.W.; BUNTING, H. & MELNICK, J.L.** "Crystalline" virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 72: 46, 1949.
- SYRJÄNEN, K.J.** Histological and cytological evidence of a condylomatous lesion in association with an invasive carcinoma of uterine cervix. *Arch. Geschwulstforsch*, 49: 436, 1979.
- \_\_\_\_\_. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. *APMIS*, 97: 957, 1989.
- TANG, C.K.; SHEMETA, D.W. & WOOD, C.** Congenital condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol*, 131: 912, 1978.
- TEOKHAROV, B.A.** Non-gonococcal infections of the female genitalia. *Br J Vener Dis*, 45: 334, 1969.
- TIDY, J.A.; VOUSDEN, K.H. & FARREL, P.J.** Relation between infection with a subtype of HPV 16 and cervical neoplasia. *Lancet*, 1: 1225, 1989.
- ULBRIGHT, T.M.; STEHMAN, F.B.; ROTH, L.M.; EHRlich, C.E. & RANSBURG, R.C.** Bowenoid dysplasia of the vulva. *Cancer*, 50: 2910, 1982.
- VILLA, L.L. & FRANCO, E.L.F.** Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *JNCI*, 81: 332, 1989.
- von KROGH, G.** Warts: Immunologic factors of prognostic significance. *Int J Dermatol*, 18: 195, 1979.
- WADE, T.R.; LOPEZ, A.W.; ACKERMAN, B.** Bowenoid papulosis of the penis. *Cancer*, 42: 1890, 1978.
- \_\_\_\_\_. Bowenoid papulosis of the genitalia. *Arch Dermatol*, 115:

306, 1979.

**WALKER, T.R.; SINGER, A.; DYSON, J. et al.** The natural history of cervical epithelial abnormalities in patients with vulval warts. *Br J Vener Dis*, 59: 327, 1984.

**WALKINSHAW, S.A.; DODGSON, J.; McCANCE, D.J. & DUNCAN, I.D.** Risk factors in the development of cervical intraepithelial neoplasia in women with vulval warts. *Genitourin Med*, 64: 316, 1988.

**WARHOL, M.J.; PINKUS, G.S.; RICE, R.H.; EL-TAWIL, G.H.; LANCASTER, W.D.; JENSON, A.B. & KURMAN, R.J.** Papillomavirus infection of the cervix. III: Relationship of the presence of viral structural proteins to the expression of involucrin. *Int J Gynecol Pathol*, 3: 71, 1984.

**WHITE, T.Y.; ARNHEIN, N. & ERLICH, H.A.** The polymerase chain reaction. *Trends in Genetics*, 5: 185, 1989.

**WICHENDEN, C.; MALCOLM, A.D.B.; STEELE, A. et al.** Screening for wart virus infection in normal and abnormal cervixes by hybridisation of cervical scrapes. *Lancet*, 1: 65, 1985.

**WILKINSON, E.J.; KNEALE, B. & LYNCH, P.J.** Report of the

ISSVD Terminology Committee. *J Reprod Med*, 31: 973, 1986.

**WILSON, J.** Extensive vulval condylomata acuminata necessitating cesarian section. *Aust NZ J Obstet Gynecol*, 13: 121, 1973.

**WOODRUFF, J.D.; BRAUN, L.; CAVALIERI, R.; GUPTA, P.; PASS, F. & SHAH, K.V.** Immunologic identification of papillomavirus antigen in condiloma tissues from the female genital tract. *Obstet Gynecol*, 56: 727, 1980.

**WRIGHT, R.A. & JUDSON, F.N.** Relative and seasonal incidences of the sexually transmitted diseases: A two-year statistical review. *Br J Vener Dis*, 54: 433, 1978.

**zur HAUSEN, H.; MEINHOF, W.; SCHREIBER, W. & BORNKAMM, G.W.** Attempts to detect virus-specific sequences in human tumours. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*, 13: 650, 1974.

**zur HAUSEN, H.** Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res*, 36: 530, 1976.

\_\_\_\_\_. Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. Current topics. *Microbiol Immunol*, 78: 1, 1977.

# DST Doenças Sexualmente Transmissíveis

## VIDEO PROGRAMA

Prof.: Mauro Romero

Chefe do setor de DST, professor e coordenador do curso de DST da UFF.

O curso de DST da UFF é o único curso de especialização em DST da UFF ser a única Faculdade que tem a disciplina de DST para alunos de graduação em medicina. O setor de DST da UFF é credenciado pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência Nacional em DST, no qual é ministrado treinamento para profissionais de Saúde de todo o Brasil.

### VÍDEO-PROGRAMA 1

Fita nº 1 (120')

EDUCAÇÃO E SAÚDE

GONORRÉIA

URETRITE NÃO GONOCÓCICA

### VÍDEO-PROGRAMA 2

Fita nº 2 (120')

SÍFILIS

CANCRO MOLE

LINFOGRANULOMA VENÉREO

DONOVANOSE

HERPES GENITAL

### VÍDEO-PROGRAMA 3

Fita nº 3 (120')

PAPILOMA VIROSE GENITAL

(CONDILOMA ACUMINADO)

CORRIMENTO VAGINAL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fax. (021) 263-6770

(021) 269-0655 / 263-1767 / 233-5098

233-5098 / 233-6030 / 263-6770

INBRAM - Av. Passos, 101 s/ 808

Rio de Janeiro - RJ - CEP.: 20051-040

ACEITAMOS TODOS  
OS CARTÕES DE CRÉDITO

Fitas VHs 120'

Preço por fita:

R\$ 62,00