

HISTÓRIA NATURAL DO HPV EM HOMENS: O QUE SABEMOS? O QUE FALTA APRENDER?

NATURAL HISTORY OF HPV IN MEN: WHAT DO WE KNOW? WHAT REMAINS TO BE LEARNT?

Maria Luiza Baggio¹, Roberto José C Silva², Lenice Galan¹, Elimar Gomes³, Luisa L Villa¹

RESUMO

Sabe-se que o papilomavírus humano (HPV) contribui para a ocorrência de câncer de ânus, pênis e orofaringe e verrugas genitais e anais masculinas. Além disso, a infecção pelo HPV influencia significativamente a infecção e subsequente displasia e câncer cervical invasivo nas mulheres. Os estudos de coorte estão contribuindo para o conhecimento da história natural destas infecções em homens, principalmente nas regiões genital e anal; além disso, o impacto das coinfeções com HIV e os estudos sobre o papel da circuncisão são fundamentais na definição de estratégias para a prevenção e o controle da infecção e de doenças causadas pelo HPV nos homens e, consequentemente, nas mulheres.

Palavras-chave: HPV, homens, epidemiologia, história natural, DST

ABSTRACT

It is known that human papillomavirus (HPV) contributes to the occurrence of cancer of the anal, penile, oropharynx and genital and anal warts in men. Furthermore, HPV infection significantly influences the infection and subsequent dysplasia and invasive cervical cancer in women. Cohort studies are contributing to the knowledge of the natural history of these infections in men, especially in the genital and anal regions; in addition, the impact of coinfection with HIV, and studies on the role of circumcision are fundamental in defining strategies for prevention and control of infections and diseases caused by HPV in men and hence women.

Keywords: HPV, men, epidemiology, natural history, STD

A década de 1990 marcou o início dos amplos estudos epidemiológicos de história natural das infecções por HPV e risco de doença em mulheres. O empenho de grupos de pesquisa em todo o mundo, inclusive no Brasil, resultou na elucidação das diversas etapas envolvidas, desde a infecção das células da cérvix uterina até o desenvolvimento do câncer invasivo, com grande detalhamento dos fatores de risco atribuíveis, seja ao HPV, com destaque para os tipos de alto risco oncogênico, seja àqueles associados ao hospedeiro e seus hábitos. Ficou claro, por exemplo, que o comportamento do parceiro sexual exerce um papel mensurável no risco de infecção e desenvolvimento de doença na mulher. Assim, o foco dos grandes estudos epidemiológicos voltou-se para os homens, e os resultados passam a ser divulgados^{1,2}. Dentre eles, destacamos o único estudo prospectivo multicêntrico internacional sobre a história natural da infecção pelo HPV em homens, conhecido como Estudo HIM (do inglês, *HPV In Men*), realizado em Tampa, FL, USA; Cuernavaca, México; e São Paulo, Brasil. Este estudo objetiva descrever a distribuição geográfica dos tipos virais, oncogênicos e não oncogênicos, por idade e sítios anatômicos; resposta imune humoral aos HPV; fatores de risco independentemente associados, como comportamento sexual, associação de doenças sexualmente transmissíveis, circuncisão, entre outras variáveis.

O Estudo HIM, iniciado em 2005, acompanhará uma coorte de aproximadamente 4.500 homens de 18 a 70 anos de idade, sem história prévia de verrugas ou câncer no pênis ou ânus, sem sinais e sintomas ou diagnóstico atual de DST, incluindo HIV, por 4 anos, em dez visitas realizadas a cada 6 meses³. O recrutamento nos Estados Unidos ocorreu predominantemente na Universida-

de do Sul da Flórida em Tampa; no México, junto aos beneficiários e funcionários do Instituto Mexicano de Seguro Social, trabalhadores de indústrias e militares do Estado de Morelos. No Brasil, foram recrutados usuários dentre os assistidos pelo Núcleo de DST do Centro de Referência e Treinamento – DST/Aids de São Paulo e em grande parte através da divulgação em rádio, jornais, internet e atividades em universidades, comunidades e empresas reunindo homens da Região Metropolitana de São Paulo. Após assinatura de termo de consentimento, os participantes respondem a questionários de fatores de risco, através dos quais são coletados dados sociodemográficos sobre comportamentos sexuais relacionados a transmissão do HPV, uso de preservativo, consumo de álcool e fumo, hábitos alimentares, atividade física, bem como história médica incluindo uso de medicamentos, antecedentes de DST, câncer e vacinação contra HPV, através de questionários autorresponsivos e gerenciados pelo *Computer-Assisted Self-Interviewing* (CASI). Diante da preocupação com a validade das informações autorreferidas sobre o comportamento sexual de participantes cultural e linguisticamente distintos, um estudo de confiabilidade das respostas foi realizado com 1.069 homens recrutados nos três centros, com resultados muito favoráveis à adequada aplicação do instrumento⁴.

Em todas as visitas os homens são submetidos a exames de palpação e inspeção visual das regiões abdominal, genital e inguinal para verificação da presença de lesões, verrugas ou outros sinais de DST. A fim de maximizar a detecção de HPV genital são coletados esfregaços da superfície da glândula, do corpo do pênis e escroto com Dacrons umedecidos em solução salina, depositados em meio de transporte STM (Qiagen, USA)³. Também são colhidos esfregaços anal (se consentido), bem como das verrugas e lesões, que são ainda biopsiadas mediante consentimento adicional. Os espécimes anogenitais são analisados para detecção de DNA do HPV por PCR de amplo espectro capaz de detectar 37 tipos de HPV. Adicionalmente, são coletadas amostras de sangue para sorologia

¹Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, SP, Brasil.

²Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids, São Paulo, SP, Brasil.

³Hospital AC Camargo, Fundação Antônio Prudente e Universidade Federal de São Paulo – Serviço de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis.

de HPV, sífilis e herpes tipo II; de urina para pesquisa de clamídia e gonorreia por PCR e amostras da cavidade oral através de bochecho com solução para enxágue bucal.

Embora o acompanhamento da coorte venha se estender até o final de 2013, análises parciais realizadas em um grupo de 1.160 homens, de forma geral, indicam uma alta prevalência do HPV (65,2%), sendo maior no centro brasileiro (72,3%) e menor no centro americano (61,3%). Foram observadas diferenças na prevalência de tipo específico entre os países e a relação entre idade e prevalência varia com o tipo de infecção³. Análises subsequentes com aproximadamente 1.000 homens dos três países apontam que a circuncisão é consistentemente associada à significativa redução de risco de HPV, de baixo e alto risco oncogênico, e o número de parceiras femininas ao longo da vida e nos últimos 3 meses é associado à elevação do risco de contrair HPV. Ao contrário do que acontece em mulheres, não há evidência de associação entre idade e detecção de HPV em homens. Assim como demonstrado por outros autores, observa-se forte associação entre comportamento sexual e detecção de HPV na região genital masculina⁵.

Dentre um grupo de 1.189 participantes do Estudo HIM, que fazem sexo com mulheres (HSM), 1.010 consentiram a coleta do esfregaço anal. A presença de HPV no canal anal é frequente neste grupo de HSM nos três centros e está associada ao grande número de parceiras sexuais durante a vida, aos relacionamentos sexuais recentes com duração inferior a 1 ano, e história de relação oral ou anal com homens⁶. O estudo HIM também inclui um número considerável de homens que têm sexo com homens (HSH), nos quais se evidencia um risco maior de prevalência de HPV no canal anal. Tais resultados estão em vias de publicação, incluindo HSM, HSH e também homens que se relacionam com mulheres e homens (Alan Nitray, em preparação). De fato, o risco de desenvolvimento de câncer anal, relacionado ao HPV em alta proporção, vem sendo alvo de diversos estudos visando o potencial controle desta neoplasia, cuja incidência vem aumentando tanto em homens quanto em mulheres. Além disso, o estudo HIM já está gerando dados sobre as infecções orais nesta coorte de homens⁷.

Uma parte relevante deste estudo se refere às medidas de sorologia específica para os tipos mais frequentes de HPV, o que vem sendo reportado no contexto das variáveis epidemiológicas estudadas⁸. Enfim, o estudo HIM, com uma das maiores coortes em andamento, poderá contribuir de forma significativa para o conhecimento das infecções por HPV e do risco de desenvolvimento de neoplasia oral, genital e anal atribuíveis ao HPV em homens.

Um claro reflexo do interesse em conhecer melhor as infecções por HPV em homens e o risco de desenvolvimento de doença, tanto para si quanto para suas parceiras sexuais, é o considerável número de trabalhos sobre o tema, apresentados na 26^a Conferência Internacional sobre Papilomavírus, realizada em Montreal, Canadá, no período de 3 a 8 de julho de 2010⁹. Dentre as centenas de trabalhos apresentados, foram selecionados alguns estudos epidemiológicos relacionados aos homens, com destaque para aqueles relacionados a infecções no trato anogenital, HIV-positivo e à circuncisão. Um dos maiores estudos de prevalência de HPV em homens e mulheres jovens atendidos em 12 clínicas de DST na Holanda foi reportado por Henrike e colaboradores. Altas taxas de HPV foram encontradas tanto em homens (56%) quanto em mulheres (73%), sendo a maioria dos tipos de alto risco oncogênico.

Kelley e colaboradores analisam coorte de homens jovens, na qual a incidência cumulativa de HPV de alto risco após 36 meses de seguimento é 63,1%, não diferindo pelo estado de circuncisão. A chance de positividade para HPV de alto risco na glândula e/ou urina em relação ao prepúcio/escroto foi 2,3 vezes maior em não circuncidados, em relação aos circuncidados, da mesma forma que os não circuncidados apresentam chance 5,6 vezes maior de positividade em relação aos circuncidados no momento da detecção inicial. Jennifer S. Smith e colaboradores também constatam, através de estudo randomizado em homens no Quênia, que a circuncisão resulta em diminuição de incidência e infecções persistentes por HPV em 24 meses, além de demonstrarem que as parceiras de homens circuncidados tiveram uma redução significativa de HPV de alto risco, quando comparadas com as parceiras de homens não circuncidados.

Já Aaron Tobian e colaboradores, em Rakai, Uganda, em ensaio clínico randomizado envolvendo parceiras de homens HIV-negativo submetidos a circuncisão imediata e outros tardiamente, concluem que a circuncisão masculina reduz a prevalência e a incidência de infecções por HPV de alto risco e aumenta a eliminação de infecções por HPV de alto risco das parceiras do sexo feminino.

No tocante ao desenvolvimento de verrugas genitais em homens jovens, Yuzo Arima e colaboradores, em Seattle, EUA, concluem que estas são comuns após a infecção pelos HPV 6/11 e raras após a infecção por outros tipos de baixo risco, e que o tempo para o desenvolvimento das verrugas na população estudada é cerca de três vezes maior do que o relatado em grupo similar de mulheres jovens.

Resultados do estudo da incidência de detecção dos HPV 6, 11, 16, 18 em uma coorte de 2.000 homens jovens em 14 países na África, Ásia, América do Norte e do Sul, Austrália e Europa, conduzido por Kai-Li Liaw e colaboradores, sugerem que a aquisição dos tipos de HPV existentes na vacina quadrivalente de HPV (MSD, USA) é comum nos homens, sobretudo entre os HSH (incidência de 22,3/100 pessoas-ano). Independentemente da orientação sexual, os HPV 6 e 16 foram os tipos mais frequentemente encontrados. Dada a elevada taxa de novas infecções por HPV em homens jovens, a vacinação de HPV masculina poderá reduzir a infecção em homens e contribuir para aumentar a imunidade a nível comunitário. Esta sugestão foi ouvida várias vezes durante a Conferência, indicação clara de que enquanto a cobertura vacinal não for elevada em mulheres, a recomendação de vacinar homens pode trazer uma excelente relação custo-benefício, acelerando a redução das doenças relacionadas a estes tipos de HPV tanto em homens quanto em mulheres.

Dentre os estudos de coorte que corroboram para a elucidação da infecção e de lesões de canal anal, destacam-se: o de Wieland e colaboradores, na Alemanha, sobre o câncer anal e neoplasias intraepiteliais anais (HG-AIN) em uma grande série de homens HIV-positivo que fazem sexo com homens (HSH HIV-positivo). Diferentemente das biópsias de câncer anal, múltiplos tipos de HPV, tanto de alto como de baixo riscos, foram encontrados em esfregaços anais de pacientes. A excisão cirúrgica resultou no controle da doença a longo prazo de todos os carcinomas de margem anal, ao passo que quimiorradioterapia combinada para carcinomas do canal anal foi associada a altas taxas de recidiva, toxicidade e mortalidade. Verificou-se que HG-AIN podem progredir para câncer

invasivo em um curto período em HSH HIV-positivo, mesmo naqueles que participam em programas de prevenção de câncer anal.

Destaca-se a realização de anuscopia de alta resolução, ferramenta com precisão diagnóstica cada vez mais indicada na prospecção dos tumores anais. Os carcinomas de margem anal e do canal anal diferem no espectro de HPV lesional, prognóstico e resposta ao tratamento, sendo que 46% dos cânceres de ânus não possuem os tipos de HPV incluídos nas vacinas profiláticas contra o HPV. Também Fengyi Jin e colaboradores, em Sydney, Austrália, relataram a prevalência e os fatores de risco para neoplasia intraepitelial anal de alto grau (HG-AIN), em duas coortes de base comunitária de homossexuais HIV-negativo e positivo. Além da realização de testes de HPV, este estudo empregou citologia líquida (Thinprep) para a análise dos esfregaços anais e anuscopia de alta resolução. A prevalência de HG-AIN foi significativamente maior em homens homossexuais sexualmente ativos, quase três vezes mais comum em homens HIV-positivo, comparados aos HIV-negativo, e não foi relacionada a idade, tabagismo atual, sintomas anais ou coito anal receptivo nos últimos 6 meses. A presença de HG-AIN foi fortemente associada à detecção dos tipos de alto risco de HPV anal, mas não aos tipos de baixo risco.

Nos últimos anos se observa um claro avanço no conhecimento das infecções por HPV nos homens, com predomínio para as infecções genitais. Há uma tendência para ampliação dos estudos envolvendo as infecções do ânus e da cavidade oral, reflexo direto dos estudos epidemiológicos que evidenciam um aumento da incidência de tumores nestas localizações anatômicas. É patente que a mudança de comportamento sexual ocorrida nas últimas 5 décadas se traduz no aumento de doenças atribuídas ao HPV que impactam tanto homens quanto mulheres. Há informações muito relevantes quanto a aquisição e transmissão do HPV em homens, incluindo homens que têm sexo com homens e homens HIV-positivo, que têm um risco aumentado de infecções e doenças relacionadas ao HPV. Os estudos sugerem, ainda, que a circuncisão poderá ser um método de baixo custo para reduzir a infecção pelo HPV. No entanto, ainda há um longo caminho na elucidação da história natural das doenças causadas por HPV em diferentes localizações anatômicas no homem.

Assim, estudos que visam elucidar as variáveis de risco envolvidas na persistência das infecções por HPV e na progressão tumoral têm grande potencial de contribuir para a definição de novas estratégias de controle de doenças comuns, tanto em relação à prevenção quanto ao desenvolvimento de novas terapias. Neste sentido, é importante considerar a recente aprovação de uma vacina profilática de HPV para homens de 9 a 26 anos de idade, a vacina quadrivalente de HPV contra os tipos 6, 11, 16 e 18¹⁰. Apesar das controvérsias relativas a vacinar mulheres apenas, ou mulheres e homens, está claro que vacinas profiláticas contra os tipos mais frequentes de HPV já se tornaram peças essenciais de qualquer algoritmo de controle de doenças associadas ao HPV, tanto em mulheres quanto em homens.

Agradecimentos

A todos envolvidos no estudo HIM: no Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA, Anna R. Giuliano, investigadora principal, Martha Abrahamsen, Alan G. Nyitray, Beibei Lu, Dan'elle Smith, Mary Papenfuss, Christine Gage, Kathy Eyring, Nadia Lambermont, Emily Jolles, Kayoko Kay, Kim Isaacs, Andrea Leto, Kyle Wolf,

Anthony Bilotto, Abidemi Ajidahun, Michael Blackmer, Michael O'Keefe, Bradley Sirak, Ray Viscidi (Johns Hopkins, Baltimore, USA); no Instituto Nacional de Salud Publica, Cuernavaca, Mexico, Eduardo Lazcano-Ponce, Jorge Salmeron, Manuel Quiterio Trenado, Aurelio Cruz, Pilar Hernandez, Carlos Hernandez, Griselda Diaz Garcia, Oscar Rojas Juarez, Alejandrina Alvarez Martinez, Isabel Conde Cruz; no Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer e CRT-DST/Aids, São Paulo, Brasil, Filomena Cernicchiaro, Rubens Matsuo, Vera Souza, Ricardo Cintra, Raquel Hessel, Viviane Relvas, Juliana Antunes, Graças Ribeiro, Roberta Bocallon, Rosária Otero, Sandra Araujo, equipe de enfermagem do Núcleo de DST do CRT- DST/Aids, Maria Cecília Costa, Lara Termini. Agradecemos ao apoio da Qiagen, pela doação de insumos de coleta, e ao NIH, pelo financiamento deste estudo. Aos voluntários dos três centros do estudo HIM, que generosamente e com muita dedicação participam deste estudo epidemiológico prospectivo, que registra taxas de retenção ao longo dos anos acima de 80%, graças ao emprego de metodologias e protocolos elaborados, além da dedicação de cada um dos membros das diversas equipes envolvidas neste projeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl. 10): K17-28.
2. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1): 187-200.
3. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH et al. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2008; 17(8): 2036-2043.
4. Nyitray AG, Kim J, HSU C-H et al. Test-retest reliability of a sexual behavior interview for men residing in Brazil, México, and United States: the HPV in Men (HIM) study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 965-974.
5. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH et al. Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009; 124: 1251-1257.
6. Nyitray AG, Smith D, Villa L, Lazcano-Ponce E, Abrahamsen M, Papenfuss MR et al. Prevalence of anal risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: A cross-national study. *JID* 2010; 201.
7. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, Abrahamsen M, Papenfuss M, Smith D et al. Rates of oral human papillomavirus persistence and clearance among healthy men: a short report. *J Infect Dis* 2010, in press.
8. Lu B, Viscidi R, Lee J-H, Wu Y, Villa LL, Lazcano E et al. Human Papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 Seroprevalence is Associated with Age and Sexual Practice: Results from the Multi-National HPV Infection in Men Study (HIM Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*, 2010, in press.
9. 26th International papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. Disponível em: www.ipv2010.org
10. US Food and Drug Administration. News and Events. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/>

Endereço para correspondência:

LUISA LINA VILLA

Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer
Rua João Julião 210, 1^o andar, São Paulo – SP
CEP: 01323-903
Tel.: 55 11 3141-1442
Fax: 55 11 3284-5311

ALTERAÇÕES NUTRICIONAIS E METABÓLICAS EM PACIENTES COM AIDS EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

NUTRITIONAL AND METABOLIC CHANGES IN PATIENTS WITH AIDS IN ANTIRETROVIRAL THERAPY

Maria Clara A Silva¹, Maria Goretti PA Burgos², Rafaella A Silva³

RESUMO

Introdução: alterações nutricionais e suas complicações podem tornar indivíduos soropositivos mais suscetíveis a infecções oportunistas e reduzir a eficácia dos medicamentos. **Objetivo:** avaliar as alterações nutricionais e metabólicas em pacientes portadores de aids, em uso de TARV atendidos a nível ambulatorial em um hospital do Nordeste brasileiro. **Métodos:** foram estudados transversalmente 31 pacientes, atendidos ambulatorialmente, através de parâmetros antropométricos e bioquímicos. **Resultados:** os pacientes foram classificados como eutróficos segundo o IMC, porém apresentaram redução das reservas gordurosas em membros superiores, refletindo lipodistrofia, associada a dislipidemia mista, como provável consequência da TARV. Anemia foi encontrada em ambos os sexos. O tempo de diagnóstico não se correlacionou com o estado nutricional. **Conclusão:** alterações nutricionais e metabólicas em pacientes com aids podem ser minimizadas através de adequada terapia medicamentosa e dietoterápica.

Palavras-chave: estado nutricional, HIV/aids, metabolismo, desnutrição, avaliação nutricional, terapia antirretroviral, DST

ABSTRACT

Introduction: nutritional changes and its complications can become HIV-positive individuals more susceptible to opportunistic infections and reduce the effectiveness of medicines. **Objective:** assess the nutritional and metabolic changes in patients with AIDS, in antiretroviral therapy treated at outpatient treatment at a hospital in Northeast Brazil. **Methods:** we studied 31 patients across, patient clinic, using the anthropometric and biochemical parameters. **Results:** Patients were classified as normal according to BMI, but showed reduction of adipose reserves in the upper limbs, reflecting lipodystrophy associated with mixed dyslipidemia, as probable consequence of HAART. Anemia was found in both sexes. The time of diagnosis did not correlate with nutritional status. **Conclusion:** nutritional and metabolic changes in aids patients can be minimized through proper drug therapy and diet therapy.

Keywords: nutritional status, HIV/aids, metabolism, malnutrition, nutritional status, antiretroviral therapy, STD

INTRODUÇÃO

Desde 1995 observa-se crescente aumento no tempo de sobrevivência nos portadores de HIV, assim como a queda nas taxas de morbimortalidade, viremia e incidência de infecções oportunistas¹⁻⁶. No entanto, as alterações metabólicas e morfológicas decorrentes da terapia antirretroviral (TARV), inicialmente relacionadas ao uso de inibidores de protease, podem ocorrer em pacientes que não tenham feito uso de drogas desta classe, ou mesmo, de quaisquer antirretrovirais^{7,8}.

A desnutrição e suas complicações podem tornar o indivíduo soropositivo mais suscetível a infecções oportunistas e reduzir a eficácia dos medicamentos¹. A perda de peso e baixos níveis séricos de albumina têm sido relatados como indicativos de alto risco para o aumento da morbimortalidade nestes pacientes, sejam hospitalizados ou não, desempenhando papel crítico na evolução da infecção pelo HIV. A produção de citocinas pode estar associada à exacerbação do consumo corporal, anorexia e caquexia¹⁰.

Resistência à insulina com hiperglicemia, dislipidemia (aumento de colesterol total, da fração LDL e de triglicerídeos, com diminuição na fração HDL), redistribuição de gordura (acúmulo visceral, nas mamas, na região cervical posterior e depósitos localizados em diferentes regiões), perda de gordura subcutânea nos membros

e na face, comumente referida como lipodistrofia periférica, são também complicações frequentes nestes pacientes⁹.

Quanto aos efeitos clínicos do metabolismo, pode-se observar uma ampla e complexa resposta à infecção, incluindo febre, hipermetabolismo, leucopenia, uso inapropriado dos substratos metabólicos, proteólise muscular, síntese hepática de proteínas de fase aguda, gerando aumento na gliconeogênese e lipogênese, com diminuição da síntese de albumina¹⁹.

Diante dos dados da literatura, da escassez de resultados referentes à terapia nutricional, da necessidade de direcionar uma conduta dietoterápica adequada, a fim de minimizar os efeitos colaterais indesejáveis da TARV, colaborando para a redução da morbimortalidade e promovendo uma melhor qualidade de vida, desenvolvemos este estudo.

OBJETIVO

Avaliar as alterações nutricionais e metabólicas em pacientes portadores de aids em uso de TARV, atendidos a nível ambulatorial em um hospital do Nordeste brasileiro.

MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo do tipo transversal com 31 pacientes portadores de aids em tratamento com TARV, atendidos no Ambulatório de Nutrição/Doenças Infecções e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de abril a outubro de 2008.

Para composição da casuística foram considerados os seguintes critérios de inclusão: indivíduos com aids em uso regular e contínuo de antirretrovirais, de ambos os sexos, sem patologias associadas, acima de 20 anos de idade, com diagnóstico há mais de 6

Instituição: Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

¹ Mestranda de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas no IPEC/FIOCRUZ.

² Pro^{fa} de Nutrição Clínica da UFPE, Doutora e Mestre em Nutrição pela UFPE, Especialista em nutrição clínica pela ASBRAN, Nutricionista do Serviço de Doenças Infecções e Parasitárias do HC/UFPE.

³ Nutricionista residente do HC/UFPE.

meses. Não foram incluídos no estudo pacientes que realizaram suporte nutricional oral, enteral ou parenteral no último ano, gestantes, nutrízes e aqueles que passaram a usar drogas associadas a ganho ou redução ponderal.

Foram coletadas variáveis de sexo; idade; tempo de diagnóstico (TD) pelo vírus HIV; peso; altura; índice de massa corporal (IMC); circunferência do braço (CB); pregas: bicipital (PB), tricípital (PT), subescapular (PSE) e suprailíaca (PSI); circunferência da cintura (CC) e do quadril (CQ); exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, glicemia de jejum, ureia e creatinina, colesterol total e frações e triglicerídeos).

O peso foi aferido em uma balança da marca Filizola, com capacidade para 150 kg e escala em divisões de 0,1 kg; a altura aferida em antropômetro de alumínio acoplado à balança. O IMC, calculado através do peso (em quilos) dividido pela altura (em metros) ao quadrado, classificou os pacientes segundo as classificações da OMS (1997) e de Lipschitz (1994) para idosos¹¹.

A mensuração das pregas cutâneas foi realizada de acordo com a técnica de Lohman (1991), pele e tecido celular subcutâneo foram pinçados suavemente com o plicômetro (tipo Cescorf) durante 3 segundos. A medição de cada uma delas foi realizada três vezes e tomou-se a média, expressa em milímetros. A partir da soma dos valores da PT, PB, PSE e PSI foi calculado o somatório de pregas (Σ de pregas)¹¹.

Foram utilizados os seguintes parâmetros de normalidade para a avaliação bioquímica: glicemia de jejum (70-115 mg/dL – GOD-PAP), hematócrito (homens: 42-50 e mulheres: 37-44% – micro-hematócrito), hemoglobina (homens: 14-16 e mulheres: 12-15 g/dL – cianometa-hemoglobina), ureia (14-45 mg/dL – urease gluDH-UV), creatinina (0,6-1,3 mg/dL – Architect), colesterol total (baixo risco \leq 200 mg/dL, risco moderado 200-240 mg/dL e alto risco $>$ 240 mg/dL – esterase oxidase), HDL-c (homens: 32-72 e mulheres: 39-96 mg/dL – Architect C8000), LDL-c (baixo risco $<$ 170 mg/dL, risco moderado 170-199 mg/dL e alto risco \geq 200 mg/dL – Architect C8000) e triglicerídeos ($<$ 200 mg/dL – Architect C8000).

Esta pesquisa foi conduzida após avaliação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Humanos do Centro de Ciên-

cias da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, de acordo com a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sob o número de 205/2005. As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Analysis System*, sendo adotado o nível de significância estatística de 5%.

RESULTADOS

Dos 31 participantes da pesquisa, 20 (64,5%) eram do sexo masculino e 11 (35,5%), feminino. A faixa etária foi de 27 a 74 anos, sendo a média de $43,35 \pm 10,47$ anos, com coeficiente de variação de 24,14%, medida que indica uma variabilidade reduzida para esta característica.

A **Tabela 1** apresenta os valores médios e desvios-padrão das variáveis antropométricas e o TD, com maiores valores de IMC, TD, peso e CB para o sexo masculino, com significância apenas nos dois últimos. Nas mulheres, apenas a PT se mostrou mais elevada que nos homens.

Os níveis de hemoglobina e hematócrito apresentavam-se abaixo dos valores de referência em ambos os sexos; enquanto o contrário ocorreu para colesterol e triglicerídeos (**Tabela 2**).

Diferença significativa foi encontrada entre as distintas classificações do estado nutricional e os valores de CB, PT e Σ de pregas, e a desnutrição foi maior nos indivíduos com maior TD (5 a 9 anos), apesar de não ocorrer diferença significativa entre os grupos. Como era de se esperar, no IMC $>$ 24,9 kg/m² foram encontrados maiores valores de CB, PT e Σ de pregas; o mesmo não foi observado na RC/Q nos pacientes com excesso de peso (**Tabela 3**).

Quando relacionamos as variáveis laboratoriais com tempo de infecção pelo HIV (**Tabela 4**), observamos que apenas no grupo $<$ 1 ano a hemoglobina e o hematócrito apresentaram redução, com diferenças significativas entre os três grupos; no entanto, pode-se observar valores de triglicerídeos elevados em todas as faixas da doença.

Nas comparações entre exames laboratoriais e estado nutricional, utilizando-se o teste F (ANOVA), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados, no entanto, nos desnutridos observou-se uma tendência de valores menores para glicose, porém dentro dos padrões de normalidade. Por outro

Tabela 1 – Variáveis antropométricas e tempo de diagnóstico segundo o sexo.

Variáveis	Gênero		Total (Média \pm DP)	Valor p
	Masculino (Média \pm DP)	Feminino (Média \pm DP)		
Peso	64,39 \pm 13,91	55,10 \pm 9,18	60,03 \pm 13,65	p ⁽¹⁾ = 0,0138
IMC	23,07 \pm 3,74	22,60 \pm 3,91	22,91 \pm 3,74	p ⁽¹⁾ = 0,7441
TD	5,66 \pm 3,31	4,30 \pm 3,18	5,19 \pm 3,27	p ⁽¹⁾ = 0,2950
CB	27,66 \pm 3,12	24,65 \pm 4,28	26,62 \pm 3,78	p ⁽¹⁾ = 0,0387*
PT	7,29 \pm 3,25	12,02 \pm 6,04	8,92 \pm 4,87	p ⁽²⁾ = 0,0402
Σ de pregas	9,41 \pm 4,07	12,83 \pm 6,65	10,59 \pm 5,26	p ⁽¹⁾ = 0,0958
RC/Q	0,90 \pm 0,08	0,86 \pm 0,11	0,89 \pm 0,09	p ⁽¹⁾ = 0,2709

(*) – Diferença significativa no nível de 5,0%.

(1) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

lado, o colesterol total e os triglicerídeos apresentaram-se acima da normalidade, com risco moderado para doença cardiovascular nas três classes de IMC, sem, contudo, apresentar diferença entre eles.

DISCUSSÃO

A doença pelo HIV é caracterizada por contínua replicação viral e destruição de CD₄ e linfócitos T, dominando a desregulação imune, infecção por patógenos oportunistas e malignidades^{1,6}. Estes pacientes têm tendência a desenvolver desnutrição grave e caquexia, com suas causas nos quadros avançados não totalmente esclarecidas, mas sabe-se que um conjunto de fatores interage para a evolução do comprometimento nutricional^{10,12,13}. A desnutrição pode ser devida a outras situações, que não estão relacionadas à síndrome consumptiva (*wasting syndrome*)¹⁴, como alterações de consumo alimentar, deglutição, absorção, infecções oportunistas, depressão e dificuldade de acesso ao alimento pela precariedade

socioeconômica da maioria da população atingida^{1,13,14}. Por outro lado, dados da literatura evidenciam que o gasto energético da massa magra de repouso é significativamente mais alto em indivíduos HIV+ do que em indivíduos saudáveis^{1,15}.

No nosso estudo, o sexo masculino correspondeu a 64,5%, como encontrado por De Luis (73,94%)¹⁶, Engelson (57,69%)¹⁷ e Hadigan (72,94%)¹⁸.

Quanto aos parâmetros antropométricos, o peso e o IMC mantiveram-se normais, similarmente aos resultados de De Luis¹⁶ e contrários aos de Hadigan¹⁸, que evidenciou sobrepeso. Pode-se observar, com as medidas de PT e CB, que houve depleção do compartimento proteico muscular e possivelmente conservação da gordura subcutânea, fato também observado por De Luis¹⁶.

A RC/Q segundo o tempo de doença apresentou elevada significância, corroborando os dados de Hadigan¹⁸, que verificou elevada RC/Q e baixo percentual de gordura nas extremidades em pacientes HIV+, comparados com o grupo-controle (indivíduos normais), refletindo lipodistrofia.

Tabela 2 – Variáveis bioquímicas segundo o sexo.

Variáveis	Gênero		Total (Média ± DP)	Valor p
	Masculino (Média ± DP)	Feminino (Média ± DP)		
Hemoglobina	13,62 ± 1,97	11,30 ± 2,26	12,91 ± 2,29	p ⁽¹⁾ = 0,0213*
Hematócrito	41,26 ± 6,12	33,40 ± 6,30	38,97 ± 7,05	p ⁽¹⁾ = 0,0095*
Creatinina	0,95 ± 0,15	1,01 ± 0,36	0,97 ± 0,23	p ⁽²⁾ = 0,6467
Ureia	27,58 ± 10,25	36,51 ± 14,95	30,23 ± 12,25	p ⁽¹⁾ = 0,0837
Glicemia jejum	94,45 ± 16,00	93,36 ± 19,62	94,13 ± 16,77	p ⁽¹⁾ = 0,8809
Colesterol total	233,64 ± 130,63	241,87 ± 77,92	236,04 ± 116,06	p ⁽¹⁾ = 0,8785
Triglicerídeos	396,50 ± 191,67	282,33 ± 93,82	337,80 ± 165,89	p ⁽¹⁾ = 0,2449
HDL-c	39,48 ± 19,29	45,30 ± 18,16	41,25 ± 18,74	p ⁽¹⁾ = 0,5059
LDL-c	111,42 ± 48,47	150,93 ± 54,65	126,24 ± 52,87	p ⁽¹⁾ = 0,1540

(*) – Diferença significativa no nível de 5,0%.

(1) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

Tabela 3 – Estado nutricional (IMC) segundo o tempo de diagnóstico e antropometria.

Variáveis	Estado Nutricional			Total (Média ± DP)	Valor p
	Desnutrido (Média ± DP)	Eutrófico (Média ± DP)	Sobrepeso/Obesidade (Média ± DP)		
TD	5,30 ± 3,00	5,43 ± 3,49	4,20 ± 3,11	5,19 ± 3,27	p ⁽¹⁾ = 0,7780
CB	22,30 ± 3,05 ^(A)	26,14 ± 1,92 ^(B)	32,80 ± 1,30 ^(C)	26,62 ± 3,78	p ⁽¹⁾ < 0,0001*
PT	4,64 ± 1,13 ^(A)	8,70 ± 3,92 ^(B)	14,06 ± 6,30 ^(C)	8,92 ± 4,87	p ⁽²⁾ = 0,0085*
Σ de pregas	6,10 ± 1,07 ^(A)	9,83 ± 3,51 ^(B)	17,96 ± 6,39 ^(C)	10,5 ± 5,26	p ⁽¹⁾ = 0,0003*
RC/Q	0,82 ± 0,08	0,90 ± 0,09	0,90 ± 0,07	0,89 ± 0,09	p ⁽¹⁾ = 0,3293

(*) – Diferença significativa no nível de 5,0%.

(1) – Através do teste F (ANOVA).

OBS.: Se todas as letras entre parênteses forem distintas, então existe diferença significativa entre as médias das categorias correspondentes.

Tabela 4 – Variáveis laboratoriais de acordo com o tempo de diagnóstico do HIV.

Variáveis	Tempo de Infecção			Total (Média ± DP)	Valor p
	< 1 ano (Média ± DP)	1 a 6 anos (Média ± DP)	> 6 anos (Média ± DP)		
Hemoglobina	10,66 ± 2,02 ^(A)	13,87 ± 2,18 ^(B)	13,31 ± 1,91 ^(AB)	12,91 ± 2,29	p ⁽¹⁾ = 0,0433*
Hematócrito	31,74 ± 5,93 ^(A)	40,79 ± 6,68 ^(AB)	41,30 ± 6,17 ^(B)	38,97 ± 7,05	p ⁽¹⁾ = 0,3362*
Creatinina	1,02 ± 0,35	0,95 ± 0,23	1,00 ± 0,20	0,97 ± 0,23	p ⁽²⁾ = 0,3314
Ureia	33,50 ± 12,47	30,93 ± 15,77	28,50 ± 8,47	30,23 ± 12,25	p ⁽¹⁾ = 0,6735
Glicemia jejum	98,63 ± 27,21	92,82 ± 17,84	93,10 ± 14,02	94,13 ± 16,77	p ⁽¹⁾ = 0,8754
Colesterol total	183,43 ± 53,78	293,21 ± 168,52	207,92 ± 55,48	236,04 ± 116,06	p ⁽¹⁾ = 0,2688
Triglicerídeos	280,05 ± 113,42	294,42 ± 105,42	449,94 ± 217,70	337,80 ± 165,89	p ⁽¹⁾ = 0,1300
HDL-c	32,98 ± 7,90	48,25 ± 23,48	37,88 ± 18,43	41,25 ± 18,74	p ⁽¹⁾ = 0,5927
LDL-c	108,33 ± 64,40	153,92 ± 54,73	106,14 ± 50,21	126,24 ± 52,87	p ⁽¹⁾ = 0,4409

(*) – Diferença significativa no nível de 5,0%.

(1) – Através do teste F (ANOVA).

OBS.: Se todas as letras entre parênteses forem distintas, então existe diferença significativa entre as médias das categorias correspondentes.

Quanto às variáveis laboratoriais, a maioria dos estudos utiliza apenas albumina, demonstrando que a hipoalbuminemia é associada a sobrevida desses pacientes¹⁶. Nesta pesquisa, o número de indivíduos com dados de albumina foi extremamente baixo, não permitindo a utilização deste parâmetro como resultado significativo do grupo.

De Luis¹⁶ demonstrou que a hipertrigliceridemia pode ser um marcador inicial da progressão da infecção pelo HIV, do estágio evolutivo da doença, e pode ser secundária ao tratamento antirretroviral. A dislipidemia padrão (diminuição do HDL, aumento do LDL e aumento nos triglicerídeos) é extremamente aterogênica e faz par com outros fatores presentes em HIV+, como resistência à insulina, inflamação vascular, obesidade central, levando estes pacientes a um aumento nos riscos para doença cardiovascular prematura e aterosclerose^{19,20}, ocorrendo em 70% dos pacientes HIV+ recebendo TARV¹⁹, e tem sido também relatada em indivíduos com infecção pelo HIV sem TARV⁶.

Em nossa casuística, foi encontrado triglicerídeo elevado em todos os subgrupos, porém com valores menores para mulheres, fato também evidenciado por Hadigan¹⁸. Resultados de outros centros têm demonstrado que a hipercolesterolemia é um marcador de evolução clínica desfavorável²¹, nesse estudo, o colesterol apresentou-se elevado no grupo total, bem como quando agrupado por sexo, semelhantemente aos resultados de Hadigan¹⁸. Em relação ao HDL-c, encontraram-se padrões normais, com valores mais elevados para as mulheres, quando comparadas aos homens; resultado similar aos de Hadigan¹⁸. Na análise do LDL-c denotam-se valores normais no grupo total, porém as mulheres e o grupo de 1 a 6 anos de TD apresentaram tendência à elevação, ao passo que Hadigan¹⁸

encontrou relação positiva entre o consumo de álcool e a elevação dos níveis de LDL-c, sendo mais alto em indivíduos com redistribuição de gordura, bem como com elevação no colesterol total e nos triglicerídeos.

A resistência à insulina e a dislipidemia podem ocorrer secundárias a alterações na distribuição de gordura, e Mulligan²² diz ter encontrado 10% de diabéticos entre indivíduos HIV+. Em nossa amostra, a glicose não mostrou alteração significativa, diferentemente de Hadigan¹⁸, que relata mulheres com glicemias significativamente menores que os homens.

Em relação à anemia, sabe-se que é um achado comum na infecção pelo HIV, particularmente em estados avançados da doença²³, no nosso estudo foi detectada anemia em ambos os sexos e principalmente no grupo com menos de 1 ano de diagnóstico. Ao analisar ureia e creatinina, observamos que se mantiveram normais, tanto no grupo todo, como nas estratificações por gênero, faixa etária, tempo de diagnóstico e estado nutricional; no entanto, por falta de resultados de outros autores avaliando estes parâmetros, não foi possível sua comparação.

Dados da literatura indicam que a ingestão nutricional é um fator observacional frequente na progressão da infecção, e a perda de peso é um dos parâmetros mais acessíveis¹³, sendo considerada como risco de mortalidade¹⁶ se igual ou maior que 10% do peso usual. A intervenção nutricional precoce, portanto, é fundamental para pacientes com HIV+/aids, a fim de maximizar o ganho de massa corporal magra e minimizar o ganho de gordura visceral²⁴.

Por fim, o estado nutricional não se correlacionou com o tempo de diagnóstico pelo HIV, como era de se esperar em uma doença infecciosa crônica, fato que provavelmente ocorreu devido ao

acompanhamento clínico nutricional periódico, pela boa adesão aos medicamentos e à terapia nutricional da maioria do grupo; e ainda por serem pacientes tratados ambulatorialmente, ou seja, sem infecções oportunistas graves no período do estudo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Polacow VO, Scagliusi FB, Furtado LSM, Carré ML, Pereira GM, Avileis CG et al. Alterações do estado nutricional e dietoterapia na infecção por HIV. *Rev Bras Nutr Clín* 2004; 19(2): 79-85.
- Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000; 20: 2625.
- Jain RG, Eric SF, Pedneault L. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Research* 2001; 51(3): 151-177.
- Salas-Salvadó J, Garcia-Lorda P. The metabolic puzzle during the evolution of HIV infection. *Clin Nutr* 2001; 20(5): 379-391.
- Coppini LZ, Ferrini MT. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). In: Cuppari L. *Guia de Nutrição Clínica no Adulto*. Barueri-SP, 2002.
- Tereshakovec AM, Frank I, Rader D. HIV-related lipodystrophy and related factors. *Atherosclerosis* 2004; 174: 1-10.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet* 2000; 356(21): 1423-1430.
- Roca B. Transtornos metabólicos relacionados com el VIH y el tratamiento antiretroviral. *Anales de Medicina Interna* 2003; 20(11): 585-593.
- Ferrini MT, Coppini LZ, Oliveira GPC. Abordagem nutricional antes e depois do coquetel. GANEP – Grupo de Apoio à Nutrição Enteral e Parenteral – monografia em Nutrição Clínica XIV – Terapia Nutricional em Doenças de Consumo – Câncer e AIDS. São Paulo – GANEP, setembro 2000.
- Barbosa RMR, Fornés NS. Avaliação Nutricional em pacientes infectados pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida. *Rev Nutr* 2003; 16(4): 461-470.
- Kamimura MA, Baxman A, Sampaio LR, Cuppari L. Avaliação Nutricional. In: Cuppari L. *Nutrição Clínica do Adulto*. Barueri: Manole; 2005. p. 71-98.
- Monier PL, Wilcox R. Metabolic complications associated with the use of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1 – Infected Adults. *Am J Med Sci* 2004; 328(1): 48-56.
- Quintaes KD, Garcia RWD. Adesão de pacientes HIV positivos à dietoterapia ambulatorial. *Rev Nutr* 1999; 12(2): 175-181.
- Feton M, Silveira E. Terapia Clínica Nutricional na Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida. In: Mahan, LK; Escott Stump, S. *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*. 10ª ed, São Paulo: Ed. Rocca; 2010.
- Batterham MJ. Investigating heterogeneity in studies of resting expenditure in persons with HIV/AIDS: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(3): 702-713.
- De Luis DA, Bachiller P, Izaola O, Eiros Bouza JM. Estado Nutricional de pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). *Anais de Medicina Interna* 2001; 18(12): 619-623.
- Engelson ES, Kotler DP, Tan E, Agin D, Wang J, Pierson RN et al. Fat distribution in HIV-infected patients reporting truncal enlargement quantified by whole-body magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1162-9.
- Hadigan C, Jeste S, Anderson EJ. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with Human Immunodeficiency Virus and fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 710-7.
- Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JSG et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV. *CMAJ* 2004; 170(2): 229-38.
- Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patient treated with protease inhibitors: a Review. *JAIDS* 2000; 25S4-S11.
- Nguemaïm NF, Mbuabaw J, Nkoa T, Alemnji G, Tétó G, Fanhi TC et al. Serum lipid profile in highly active antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients in Cameroon: a case-control study. *HIV Med* 2010; 11(6): 353-9.
- Mulligan K. Metabolic abnormalities in patients with HIV infection. *JIA-PAC* 2003; 2(2): 66-74.
- Moore, RD, Forney, D. Anemia in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2002; 29(1): 54-57.
- Salomon J, Truchis PD, Melchior JC. Nutrition and HIV infection. *British J Nutr* 2002; 87(suppl. 1): S111-S119.

Endereço para correspondência:

MARIA GORETTI PESSOA DE ARAÚJO BURGOS

Rua Baltazar Pereira, nº 70, aptº 601, Boa Viagem, Recife – PE

CEP: 51011-550

E-mail: gburgos@hotmail.com.br

Recebido em: 13.09.2010

Aprovado em: 16.11.2010

COMPARAÇÃO DA COLETA DAS AMOSTRAS DE SANGUE NA TRIAGEM PRÉ-NATAL, UTILIZANDO O PAPEL DE FILTRO E PUNÇÃO VENOSA NA TÉCNICA DE ELISA PARA DETECÇÃO DE SÍFILIS

COMPARISON OF THE COLLECTION OF BLOOD SAMPLES IN PRENATAL SCREENING, USING THE FILTER PAPER AND VENIPUNCTURE TECHNIQUE ELISA FOR THE DETECTION OF SYPHILIS

Juan FB Gómez¹, Marco AO Appolinário², Antonio JW de Castro³, Jordi Martí⁴, Sidney Prates⁵, Cristimar dos Santos⁶, Áquila Oliveira⁶

RESUMO

Introdução: a sífilis é uma doença infecciosa sistêmica, de evolução crônica e causada pelo *Treponema pallidum*, um espiroqueta de transmissão sexual e vertical, que pode produzir, respectivamente, as formas adquirida e congênita da doença. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (MS), embora a subnotificação de casos de sífilis seja alta, alguns dados disponíveis indicam a elevada magnitude deste problema infeccioso. **Objetivo:** comparar a coleta das amostras de sangue no papel de filtro (PF) e no plasma (padrão-ouro) na triagem pré-natal, utilizando anticorpos antitreponêmicos totais (IgG + IgM) no procedimento imunológico ELISA, registrado pelo Imunoscreen, da firma MBIolog. **Métodos:** foram estudadas 1.142 grávidas de quatro municípios do Estado de Rio de Janeiro: Itaboraí (N = 131), Itaguaí (N = 597), Niterói (N = 377) e São João de Meriti (N = 37) a partir do mês de novembro de 2008 até fevereiro de 2009. As grávidas foram submetidas a punção venosa e digital para a rotina da triagem pré-natal, sendo a última aplicada em PF. Foram calculados os limites de especificidade, sensibilidade e valores preditivos positivo e negativo para o estudo. **Resultados:** os resultados da sorologia para sífilis nas amostras do município de Itaboraí apresentaram ELISA positivo em 4,58%, os municípios de Itaguaí, Niterói e São João de Meriti mostraram positividade em 3,18%, 2,65% e 0%, respectivamente. Os procedimentos realizados tiveram uma sensibilidade e especificidade de 100% e os critérios preditivos positivos e negativos para todas as grávidas, estudadas nas 1.142 amostras, foram de 100%. **Conclusão:** os resultados da sorologia para sífilis no sangue seco coletado em PF foram semelhantes aos da coleta por punção venosa, validando esta técnica.

Palavras-chave: sorologia, sífilis, pré-natal, papel de filtro, ELISA, DST

ABSTRACT

Introduction: syphilis is a systemic disease of chronic evolution and caused by *Treponema pallidum*, a spirochete of sexual and vertical transmission, which can produce, respectively, the form of acquired and congenital disease. In Brazil, according to the Ministry of Health (MoH), although the under-reporting of cases of congenital syphilis is high, some available data indicate the high magnitude of this problem that especially affects the weakness of pregnant women. Congenital syphilis causes great social impact, which results in deterioration of quality of life on a important stratum of the population, and indirect costs to the economy of the country, which, added to the direct costs resulting from hospitalizations and procedures for the treatment of its complications, increasing the total costs of care of public health. **Objective:** to compare the collection of blood samples on filter paper (FP) and plasma (gold standard) in prenatal screening, using anti-treponema total (IgG + IgM) in ELISA immunochemical. **Methods:** we studied 1,142 pregnant of the following cities: Itaboraí (N = 131), Itaguaí (N = 597), Niterói (N = 377) and St. João de Meriti (N = 37). Blood samples were collected from the finger and venipuncture of pregnant women in stations of collection of these counties, calculating elapsed time from sample collection to delivery of the report to the council. We calculated the limits of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative for the study. **Results:** Itaboraí showed positive ELISA in 4.58%, in Itaguaí, Niterói and St. João de Meriti showed, respectively, 3.18%, 2.65% and 0%. The procedures performed had a sensitivity and specificity of 100%, and the positive and negative predictive criteria for all pregnant women studied in 1,142 samples were 100%. All positive cases were reported to the Municipality within 10 days of sample collection. **Conclusion:** we conclude that the implementation of collection of dried blood on filter paper in pregnant women screening, was similar to that collected by venipuncture, validating this technology.

Keywords: sorology, syphilis, prenatal, filter paper, ELISA, STD

INTRODUÇÃO

A sífilis congênita é o resultado da disseminação hematogênica do *Treponema pallidum* da gestante infectada não tratada ou inadequadamente tratada, para infectar por via transplacentária o feto em qualquer fase gestacional ou estágio clínico da doença materna¹.

Os principais fatores que determinam a probabilidade de transmissão são o estágio da sífilis na mãe e a duração da exposição do

feto intraútero. Todos aceitam a divisão da sífilis em *sífilis adquirida*, que pode ser: a *forma recente* (menos de 1 ano de evolução), com as formas primária, secundária e latente recente; e a *forma tardia* (com mais de 1 ano de evolução), com as formas latente tardia e terciária².

A taxa de transmissão vertical da sífilis em mulheres não tratadas é de 70 a 100% nas fases primária e secundária da doença, reduzindo-se para aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção materna (latente tardia e terciária). Mais de 50% dos casos notificados são assintomáticos ao nascimento, por isso é muito importante a triagem sorológica da mãe na maternidade³⁻⁸.

Apesar de a transmissão vertical (TV) ter um denominador comum no mecanismo do processo de infecção (mãe-criança), cada um dos agentes infecciosos tem características particulares na penetração do treponema no corpo do embrião, do feto e do recém-nascido.

¹ Doutor em Ciências Médicas. Coordenador do BioMarc, Instituto Vital Brazil. Niterói, RJ.

² Médico, Mestre em DST pela UFF, BioMarc, Instituto Vital Brazil. Niterói, RJ.

³ Médico, Mestre em Ciências Médicas. Diretor Presidente do Instituto Vital Brazil. Niterói, RJ.

⁴ Engenheiro Químico, IQS. Parceiro Científico de Barcelona. Barcelona. Espanha.

⁵ Biólogo. BioMarc, Instituto Vital Brazil. Niterói, RJ.

⁶ Técnica de Laboratório. BioMarc, Instituto Vital Brazil. Niterói, RJ.

Na gravidez, a infecção por esta doença sexualmente transmissível (DST), denominada primoinfecção, é muito mais agressiva do que a infecção crônica, pela reprodutibilidade do agente infeccioso que, em casos de vírus, é assinalado como incremento da virulência, facilitando o aumento da transmissão vertical².

A triagem deste grupo de risco, selecionado desde as etapas precoces, e inclusive antes da aparição de sinais clínicos, faz parte de estudos epidemiológicos em que, a cada dia, a participação dos laboratórios toma uma maior dimensão. O controle de pessoas supostamente sãs, como é o caso das grávidas, é alvo prioritário, com a finalidade de evitar doenças crônicas⁹.

Por ser uma doença infecciosa sistêmica, a sífilis cursa até uma evolução crônica sujeita aos episódios de agudização e latência; às vezes, não é detectável clinicamente, permitindo assim, a transmissão do *Treponema pallidum* por via eminentemente sexual, transfusões de sangue e materno-fetais, proporcionando as formas adquiridas e congênicas da doença^{10,11}.

Tecnologias tradicionais e modernas permitiram, durante as últimas décadas, o estudo massivo de populações para evitar a transmissão do *Treponema*, evitando o incremento da epidemia em algumas partes do mundo^{10,11}. Contudo, os marcadores e tecnologias usados não têm a sensibilidade e especificidade necessárias para assumir a detecção e o diagnóstico da sífilis em etapas, quando é tão necessário o diagnóstico rápido e eficaz.

O uso da tecnologia de papel de filtro é um método barato e conveniente para coletar, armazenar, transportar e conservar, por longos períodos, amostras de sangue para serem utilizadas em estudos populacionais e programas de triagem sorológica. Graças ao uso deste tipo de amostra, têm-se conseguido boas coberturas e,

por conseguinte, estabelecer o diagnóstico de doenças congênicas, o que possibilita a diminuição ou eliminação das sequelas associadas a cada uma, aspecto fundamental quando se fala em programas de saúde preventiva.

OBJETIVO

Comparar o procedimento imunológico ELISA através de amostras de sangue seco no papel de filtro (PF) e no plasma (padrão-ouro) na triagem pré-natal, usando como marcador de estudo anticorpos antitreponêmicos totais (IgG + IgM).

MÉTODOS

Foram selecionados quatro municípios do Estado de Rio de Janeiro: Itaboraí, Itaguaí, Niterói e São João de Meriti para o estudo nas grávidas a partir do mês de novembro de 2008 até fevereiro de 2009.

Um projeto-piloto foi aprovado pelo Conselho Científico do Instituto Vital Brazil, com a determinação de que todas as gestantes deveriam assinar um termo de consentimento após a orientação sobre a sua participação no projeto.

Nos postos de saúde as grávidas foram submetidas a punção venosa e digital para a rotina da triagem pré-natal, sendo a última aplicada em papel de filtro Schleicher & Schuell 903¹¹ (Figuras 1 e 2). Todas as amostras foram enviadas ao Laboratório BioMarc do Instituto Vital Brazil (IVB), órgão da Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro.

No Laboratório BioMarc, as amostras foram processadas para a detecção de anticorpos IgG e IgM do *Treponema pallidum* no PF



Figura 1 – Coleta de amostra de sangue no PF.

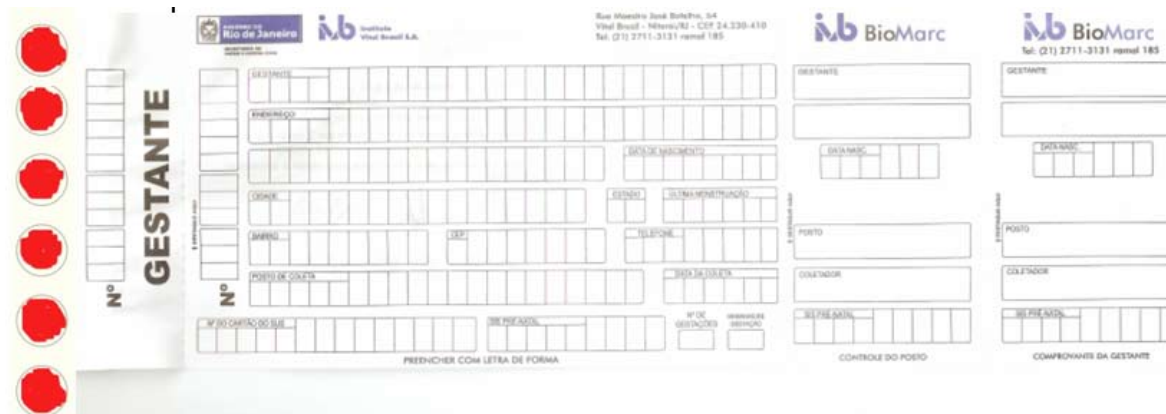


Figura 2 – Ficha de cadastro das grávidas e o PF com a amostra impregnada.

e no plasma, pela técnica ELISA registrada pelo Imunoscreen, da firma MBIolog¹². No procedimento técnico para o PF foram obtidos os marcadores imunológicos (anticorpos) por um processo de eluição, com uma solução tamponada que contém solução proteica, detergente, estabilizantes, 0,1% de azida sódica.

Seguiu-se a técnica imunológica (eluato e plasma) para o estudo dos anticorpos IgG e IgM para o *T. pallidum*, na placa ELISA previamente sensibilizada com antígeno recombinante. Após a lavagem da placa, o material não ligado é retirado e, posteriormente, é adicionado o substrato em base na enzima peroxidase de rábano, que garante a reação de enzima substrato final¹².

Foram estudadas no total 1.142 grávidas, com a seguinte frequência nos diferentes municípios: Itaboraí (131), Itaguaí (597), Niterói (377) e São J. de Meriti (37), nas quais foram autorizadas as coletas por consentimento escrito pessoal.

Os resultados da absorbância para a presença de anticorpos do *T. pallidum* foram analisados dependendo do seu *cut-off*, o qual é calculado mediante a soma de 0,200 com a média das absorbâncias dos controles negativos. As absorbâncias das amostras sobre o valor do *cut-off* menor que 0,9 foram consideradas negativas, entre 0,9-1,0, indeterminadas, e maior ou igual a 1,0, positivas.

A reprodutibilidade e a precisão para ambas as técnicas foram calculadas. Para a reprodutibilidade foi medida a absorbância de cinco replicatas em quatro ensaios diferentes de amostras negativas e positivas, embora fosse calculada a precisão no intraensaio de repetibilidade de uma amostra negativa e outra positiva em 30 replicatas, onde foi calculado o coeficiente de variação dependendo do valor das absorbâncias obtidas no estudo intraplaca. Foram testados a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo para ambos os procedimentos comparados (plasma e PF)^{13,14}.

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

A **Tabela 1** representa o estudo realizado com cinco amostras negativas coletadas no PF e no plasma, processadas em 4 dias diferentes para medir o indicador estatístico de reprodutibilidade. Os resultados da absorbância encontrados para as amostras negativas, em ambas as técnicas (não tem anticorpos IgG e IgM para o *T. pallidum*), não mostraram diferenças significativas entre os valo-

Tabela 1 – Representação dos valores de absorbância obtidos no estudo de reprodutibilidade no grupo de amostras negativas.

Tipo de Técnica	Indicadores Estatísticos da Reprodutibilidade de Amostras Negativas					
	PF	N	Média	D.M.	CV	T Student
1	Plasma	5	0,036	0,0024	6,67	Não D.S. p > 0,05
	PF	5	0,038	0,0018	6,43	
2	Plasma	5	0,048	0,0028	5,83	Não D.S. p > 0,05
	PF	5	0,038	0,0018	4,74	
3	Plasma	5	0,042	0,0027	6,43	Não D.S. p > 0,05
	PF	5	0,028	0,0028	10,00	
4	Plasma	5	0,044	0,0037	8,41	Não D.S. p > 0,05
	PF	5	0,038	0,0021	5,53	

res do seguimento (P > 0,05) quando foi usado o primeiro valor do seguimento como ponto de referência para aplicar o teste T de Student. Também foi aplicado o mesmo teste e não foi encontrada diferença significativa quando se compararam as absorbâncias nas duas técnicas em cada dia estudado.

Estes resultados expressam a existência de semelhança entre os valores de absorbância na técnica para medir os anticorpos contra o *T. pallidum* no PF e as amostras do plasma sanguíneo que têm valores muito baixos à reação colorimétrica do procedimento imunológico. É conclusivo que os valores dos coeficientes de variação (CV) menores do que 10% dos obtidos em todos os processos de homogeneização das variâncias analisados demonstram os mesmos critérios de precisão para as duas técnicas.

O **Gráfico 1** representa os valores de absorbância dos diferentes dias do seguimento longitudinal. O estudo de teste T entre os diferentes valores não mostrou diferença significativa, expressando sua semelhança também no estudo de reprodutibilidade de seus valores em função do tempo. Estes valores são representados pela curva tracejada (valores do plasma) e pela curva pontilhada (valores no PF), e as retas intermitentes representam os valores do desvio padrão nos pontos estudados.

A **Tabela 2** representa o estudo realizado com cinco amostras positivas coletadas no PF e no plasma e processadas em 4 dias

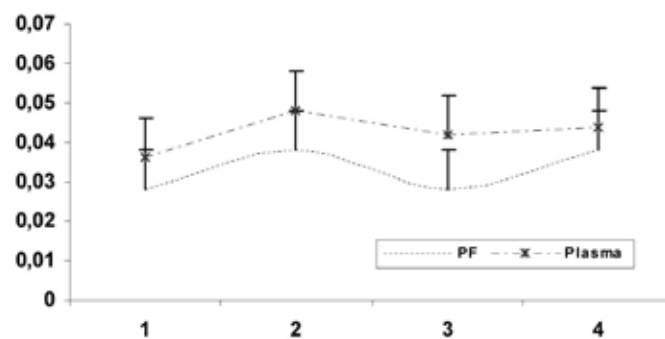


Gráfico 1 – Representação dos valores de absorbância no seguimento longitudinal de 4 dias para os anticorpos IgG e IgM do *T. pallidum* nas amostras negativas.

Tabela 2 – Representação dos valores obtidos no estudo de reprodutibilidade no grupo de amostras positivas.

Tipo de Técnica	Indicadores Estatísticos da Reprodutibilidade de Amostras Negativas					
	N	Média	D.M.	CV	T Student	
1	Plasma	5	2,158	0,1400	6,49	Não D.S. P > 0,05
	PF	5	1,952	0,2800	14,34	
2	Plasma	5	2,421	0,0480	1,98	Não D.S. P > 0,05
	PF	5	2,108	0,0900	4,27	
3	Plasma	5	2,259	0,1700	7,53	Não D.S. P > 0,05
	PF	5	1,952	0,1210	6,20	
4	Plasma	5	2,542	0,1300	5,11	Não D.S. P > 0,05
	PF	5	2,234	0,0511	2,29	

diferentes para medir o indicador estatístico de reprodutividade. Os resultados de absorvância encontrados para as amostras negativas em ambas as técnicas (ausência de anticorpos IgG e IgM) não mostraram diferenças significativas entre os valores do seguimento ($P > 0,05$) quando foi usado o primeiro valor do seguimento como ponto de referência para aplicar o teste T de *Student*. Também foi aplicado o mesmo teste e não foi encontrada diferença significativa quando se compararam as absorvâncias nas duas técnicas em cada dia estudado.

Mesmo com os valores de amostras negativas, estes resultados expressam a existência de semelhança entre os valores de absorvância na técnica para medir os anticorpos contra o *T. pallidum* no PF e as amostras do plasma sanguíneo que têm valores muito baixos à reação colorimétrica do procedimento imunológico. Também é conclusivo que, em amostras com valores elevados de anticorpos do *T. pallidum*, os valores dos coeficientes de variação menores que os 10% obtidos em todos os processos de homogeneização das variâncias analisados, demonstram os mesmos critérios de precisão para as duas técnicas.

O **Gráfico 2** representa os valores de absorvância dos diferentes dias do seguimento longitudinal no estudo com as amostras que apresentam elevado valor de anticorpos do *T. pallidum*. Neste caso, o estudo de teste T entre os diferentes valores também não mostrou diferença significativa, expressando sua semelhança também no estudo de reprodutividade de seus valores em função do tempo. Estes valores são representados pela curva tracejada (valores do plasma) e a curva pontilhada (valores no PF), e as retas intermitentes representam os valores do desvio padrão nos pontos estudados.

A **Tabela 3** representa os resultados do estudo para o ensaio de repetitividade com as duas técnicas estudadas (plasma e PF) de amostras com baixos e altos valores de anticorpos de *T. pallidum*. A valoração analítica em função das análises de precisão intraplaca mostrou valores de coeficiente de variação (CV) menores para os ensaios feitos no plasma que os feitos no PF, embora todos os casos mostrassem resultados abaixo dos 10% exigidos por *European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS)*¹⁴ e outras instituições reguladoras^{13,15}. Neste mesmo ensaio de repetitividade, calculou-se o teste T para a valoração da especificidade entre ambos os métodos, obtendo-se valores para $P > 0,05$ nos

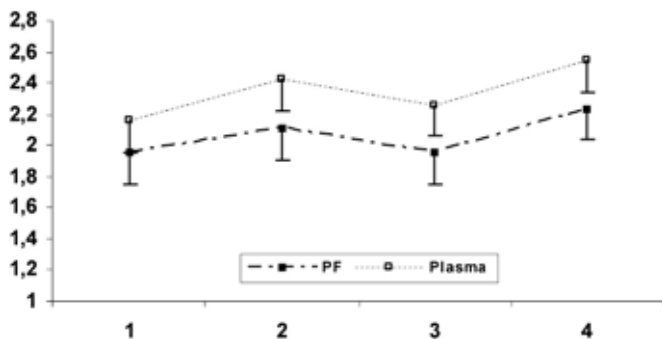


Gráfico 2 – Representação dos valores de absorvância no seguimento longitudinal de 4 dias para os anticorpos IgG e IgM do *T. pallidum* nas amostras positivas.

ensaios com resultados de anticorpos baixos e com valores de anticorpos elevados (positivos), que demonstraram a semelhança em ambos os procedimentos.

A **Tabela 4** integra os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo em ambos os procedimentos tecnológicos nas 1.142 grávidas estudadas no projeto pré-natal do Rio de Janeiro, desenhado para demonstrar a utilidade do PF na coleta do sangue e no processo de análises de qualidade da efetividade na aplicação no sistema de coleta para estudos populacionais. Nos cálculos estatísticos foi considerada a técnica no plasma como padrão-ouro.

Independentemente da triagem que foi praticada no projeto-piloto de coleta de amostras no PF e sua comparação com os resultados obtidos no plasma em estudo paralelo terem sido realizadas em condições ótimas de pesquisa, é um fato epidemiologicamente significativo que em mais de 1.000 grávidas estudadas não apareceram casos falso-negativos ou falso-positivos.

Outro fato de ótima confiabilidade é a possibilidade de contar, na triagem, com a aplicação de um procedimento ELISA e com a informação da presença de anticorpos IgM e IgG garantindo uma informação conclusiva na mesma triagem. Muitos autores com reconhecimento internacional acreditam que as proteínas recombinantes têm ótima qualidade para captar os anticorpos IgG e IgM em pessoas com sífilis, desde a primeira etapa da infecção, com ótima sensibilidade¹³⁻²⁰. No Brasil, Sáez-Alqézar *et al.* expressaram em uma referência onde estudaram, em 2.990 doadores de sangue, a diferença de qualidade dos testes treponêmicos sobre os não treponêmicos; neste estudo, os autores confirmaram que, dentro dos 2.990 casos selecionados, a seletividade dos ensaios ELISA para a captura de anticorpos IgG e IgM, confirmados analiticamente pelo ensaio de *Western Blot (WB)* foi de nove, e cinco deles não foram detectados com o teste não treponêmico VDRL (Laborclin), quatro com o testeUSR (Weiner), USR (Wama), Trust (Laborclin) e cinco por RPR (Wama). Neste estudo foi confirmada a especificidade para os ensaios treponêmicos pela técnica ELISA em 99,7%¹⁵.

Além da elevada sensibilidade do teste ELISA para anticorpos IgG e IgM (100%), os *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* recomendam o teste treponêmico de imunofluorescência indireta: *fluorescent treponemal antibody absorption (test*

Tabela 3 – Representação dos valores obtidos no estudo de repetitividade intraplaca para as amostras negativas e positivas.

Tipo de Técnica	Indicadores Estatísticos na Repetitividade de Amostras Negativas					
	N	Média	D.M.	CV	T Student	
1	Plasma	30	0,1258	0,0104	8,27	Não D.S. $P > 0,05$
	PF	30	0,1257	0,0120	9,55	
Tipo de Técnica	Indicadores Estatísticos na Repetitividade de Amostras Positivas					
	N	Média	D.M.	CV	T Student	
1	Plasma	30	2,048	0,028	1,37	Não D.S. $P > 0,05$
	PF	30	2,138	0,038	1,78	

Tabela 4 – Representação dos resultados obtidos nas análises epidemiológicas das 1.142 grávidas estudadas com anticorpos IgG e IgM para *T. pallidum* no PF.

1.142 Exames para Anticorpos IgG-IgM contra o <i>T. pallidum</i> no PF S & S						
Especificidade	Sensibilidade	Valor Preditivo + (VPP)	Valor Preditivo – (VPN)	Eficiência	Incidência	
100%	100%	100%	100%	100%	3,06%	
1.142 Exames para Anticorpos IgG-IgM contra o <i>T. pallidum</i> no plasma						
100%	100%	100%	100%	100%	3,06%	

FTA-Abs da Wama) como confirmatório¹³, mas o inconveniente é que tem menor sensibilidade que o teste ELISA, pelo que se acredita que a utilização adequada dos testes ELISA IgG e IgM com frações antigênicas recombinantes possa substituir a associação de testes treponêmico e não treponêmico para o diagnóstico da sífilis¹³⁻²⁰.

A representação dos resultados epidemiológicos encontrados no estudo das 1.142 grávidas nos quatro municípios do estado do Rio de Janeiro confirma a possibilidade de usar, nos estudos de triagem para a sífilis, o PF como procedimento de coleta. A **Tabela 4** mostra os resultados de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo na amostra populacional estudada.

A sífilis congênita, considerada como a transmissora do *Treponema pallidum* para o bebê pela via transplacentária durante o parto ou por meio de contato com lesões vaginais é, junto com as relações sexuais, a maior forma de transmissão da sífilis^{1,3,4,8}. Está identificado que a taxa de transmissão vertical da sífilis em mulheres não tratadas é de 70 a 100% nas fases primárias e secundárias da doença, onde os valores da IgM são elevados, reduzindo-se para 0 a 30% nas fases latentes e tardias. A sífilis pode acarretar aborto espontâneo, parto prematuro, recém-nascidos infectados sintomáticos ou assintomáticos, porém, sem tratamento imediato pode levar à morte^{6,10,19,20}. Em geral, o bebê contrai a doença quando há ausência de assistência pré-natal na gestante, quando a sífilis primária costuma não ser percebida pelo paciente e pode se prolongar por muitos anos.

Em alguns estados do Brasil existem programas de triagem pré-natal utilizando a forma de coleta de sangue seco em PF. Em Mato Grosso do Sul, esta metodologia está em funcionamento há 8 anos, com triagem de várias doenças infecciosas²¹. Em Goiás, o Teste da Mamãe, como é conhecido, tem um serviço disponível em todos os 246 municípios goianos, com parceria estabelecida entre a SES, Apae de Goiânia e as Secretarias Municipais de Saúde. Foi implantado em 2003, a exemplo do que já vinha sendo feito na Apae de Mato Grosso do Sul, a partir da constatação de que muitas gestantes nas consultas de pré-natal não conseguiam realizar os exames complementares de laboratório, por dificuldade de cobertura ou acesso²². Em Sergipe durante o quadrimestre de julho a outubro de 2007, foram avaliados os resultados de testes sorológicos de 9.550 gestantes atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de todas as regiões do estado, com detecção de anticorpos totais para sífilis e HIV, entre outros exames. O grande tamanho amostral e sua representatividade com relação à população de gestantes sergipanas o tornam adequado para a estimativa que se pretendeu. Este

estudo demonstrou que a soroprevalência em gestantes assistidas no Sistema Único de Saúde é semelhante à da maioria dos dados brasileiros. Em 74 municípios do Estado de Sergipe, a amostra foi obtida de sangue absorvido em PF (S&S 903 Symbiosis Diagnóstica Ltda., São Paulo, Brasil)²³.

Cabe informar que os autores deste estudo se interessaram apenas por realizar a pesquisa com o teste treponêmico ELISA e comparar as duas técnicas de coleta para o procedimento, sem realizar o teste não treponêmico VDRL, o qual sabidamente é reconhecido como o exame de triagem nas grávidas e utilizado para acompanhamento sorológico pós-tratamento.

Além disso, outros trabalhos devem ser realizados com um número maior de gestantes para auxiliar este estudo, visto que é uma nova técnica de coleta de sangue que facilita o acesso aos exames, devido a sua praticidade de coleta, armazenamento e envio das amostras.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a aplicação da coleta do sangue seco em PF, na triagem de grávidas, foi semelhante à coleta por punção venosa, o que valida esta tecnologia.

Conflito de interesse

Os autores são funcionários contratados do laboratório Bio-Marc do Instituto Vital Brazil, órgão ligado à SESDEC (Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil) do Rio de Janeiro. O projeto foi financiado totalmente pela SESDEC, como projeto-piloto no Programa de Proteção à Gestante do Estado do Rio de Janeiro (Pró-Mãe).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. Bulletin of the World Health Organization 2004; 8: 433-438.
- Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. Bull World Health Organ 2004; 82: 402-9.
- Pan American Health Organization (PAHO). Plan of action for the elimination of congenital syphilis in the Americas: Area of Family and Community Health HIV/AIDS unit. 2004 July.
- Passos MRL. Dessesologia – Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST 5). 5ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
- Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids.
- Finelli L, Berman SM, Koumans EH. Congenital syphilis. Bull World Health Organ 1998; 76 (Suppl. 2): 126-8.
- Sánchez PJ, Gutman LT. Syphilis. In: Textbook of pediatric infectious diseases. 5ª ed. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ et al., eds. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2004. p. 1724-43.

8. Dezateaux C. Evaluating newborn screening programmes based on dried blood spots: future challenges. *Br Med Bull* 1998; 54(4): 877-90.
9. Lewis LL. Congenital syphilis: serologic diagnosis in the young infant. *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6(1): 31-39.
10. Paryani SG, Vaughn AJ, Crosby M, Lawrence S. Treatment of asymptomatic congenital syphilis: Benzathine versus procaine penicillin G therapy. *J Pediatr* 1994; 125(3): 471-5.
11. Schleicher & Schuell Bioscience, Inc. Profile, [base de dados na internet] Disponível em: www.bioscieregister.com/Schleicher_Schuell_BioScience_Inc/Supplier/sid1276.htm - 55 k. Acessado em: 10/05/2009.
12. Sífilis total. Imunoscreen – SS MBIolog Diagnósticos Ltda Contagem Belo Horizonte MG. assessoria@mbiolog.com.br
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases – Treatment Guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; 51(RR6): 1-80.
14. European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS). Guidelines for a user laboratory to evaluate and select a kit for its own use. Quantitative test; 1987.
15. Sáez-Alquizar A, Albieri D, Garrini RHC, Marques WP, Lemos EA, Alves A. Desempenho de testes sorológicos para sífilis, treponêmico (ELISA) e não treponêmico (VDRL e RPR), na triagem sorológica para doadores do sangue, confirmação dos resultados por meio de testes treponêmicos (FTA ABS, WB E TPHA). *Patol Tropical* 2007; 36(3): 215-228.
16. Young H, Aktas G, Moyes A. Enzywell recombinant enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *J STD AIDS* 2000; 11: 288-291.
17. Young H, Moyes A, Seagar L, McMillan A. Novel recombinant antigen enzyme immunoassay for the serological diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol* 1988; 36: 913-917.
18. Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 403-405.
19. Orton SL, Liu H, Dodd RY, Williams AE. Prevalence of circulating *Treponema pallidum* DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. *Transfusion* 2002; 42: 94-99.
20. Peeling WR, Htun YE. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 439-446.
21. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Moraes OO, Souza Júnior VG, Maia TL et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV-I/II em gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* mar-abr, 2007; 40(2):181-187.
22. Carneiro TRQS, Viana TC. Gestantes Portadoras de Doenças Infecto-Contagiosas: Prevenção, Maternagem e Psicanálise. *Vita et Sanitas, Trindade/Go* 2008; 2(2).
23. Inagaki ADM, Oliveira LAR, Oliveira MFB, Santos RCS, Araújo RM, Alves JAB et al. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* set-out, 2009; 42(5): 532-536.

Endereço para correspondência:

JUAN FIDEL BENCOMO GÓMEZ

Instituto Vital Brazil

Rua Vital Brazil Filho, 64, Niterói – RJ

CEP: 24230-340

Tel.: 21 7110-0112 – Ramais 157/185

E-mail: jfbg440114@yahoo.com

Recebido em: 13.10.2010

Aprovado em: 01.12.2010

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR CLAMÍDIA E GONOCOCO EM MULHERES ATENDIDAS NA CLÍNICA DE DST DA FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA, MANAUS, AMAZONAS

PREVALENCE OF CHLAMYDIA AND GONOCOCCAL INFECTION IN WOMEN ASSISTED IN THE STI CLINIC OF ALFREDO DA MATTA FOUNDATION, MANAUS, AMAZON

Adele S Benzaken¹, Drielle N Sales², Jamile IL Palheta Junior³, Valderiza L Pedrosa⁴, Enrique G García⁵

RESUMO

Introdução: a pouca correspondência entre a queixa de corrimento vaginal ou cervical e a positividade da infecção gonocócica ou por clamídia tem sido amplamente divulgada na literatura, por isso é necessário continuar buscando novos elementos que permitam melhorar o seu diagnóstico. **Objetivo:** estimar a prevalência e os fatores de risco associados à infecção gonocócica e por clamídia em população feminina sintomática ou não, atendida por demanda espontânea em uma clínica especializada em DST, e avaliar a utilidade do emprego da definição, atualmente em uso no Brasil, para escore de risco em mulheres com corrimento vaginal. **Métodos:** foram incluídas 239 mulheres, atendidas na clínica de DST da Fundação Alfredo da Matta, na cidade de Manaus, Amazonas, em 2008, e que realizaram exames para clamídia e gonorreia. **Resultados:** a prevalência por clamídia e gonococo foi de 18,4% e a coinfeção, de 12,9%; a prevalência da infecção por clamídia (captura híbrida) foi de 13,0% e a de cervicite gonocócica (Thayer Martin), 7,1%. As maiores prevalências foram encontradas entre adolescentes e mulheres com antecedentes de ter parceiro com corrimento uretral, porém só a última foi um preditor significativo na análise multivariada para a infecção gonocócica [OR = 4,8 (2,2-10,5)]. As mulheres com corrimento e escore de risco positivo (≥ 2) tiveram prevalência significativamente maior só para infecção gonocócica ($p < 0,001$). Os resultados de sensibilidade, especificidade e VPP para a definição de risco tiveram valores baixos e não conseguiram evitar uma elevada taxa de tratamentos desnecessários. **Conclusão:** a infecção cervical por clamídia foi a mais frequente e dentre as pacientes, 58% eram assintomáticas. Ter parceiro com corrimento uretral foi a única variável independente significativa para infecção gonocócica e para aquelas com coinfeção, porém não foi para infecção somente por clamídia. A definição atual do escore de risco tem sensibilidade e especificidade muito baixas para o diagnóstico de infecção cervical por clamídia, gonorreia ou ambas.

Palavras-chave: DST, corrimento vaginal, infecção gonocócica, infecção por clamídia, escore de risco

ABSTRACT

Introduction: the weak correspondence between the syndrome of vaginal or cervical discharge and gonococcal or chlamydial infection has been widely reported. Therefore it is necessary to find new elements permitting to improve the diagnostic. **Objective:** to estimate prevalence and risk factors associated with gonococcal and chlamydial infection in symptomatic and asymptomatic women who sought care in a STI clinic and to evaluate the performance of risk assessment score for vaginal discharge, actually used in Brazil. **Methods:** in 2008, 239 women, symptomatic and asymptomatic for vaginal discharge, were recruited in the STI clinic of Fundação Alfredo da Matta in Manaus, State of Amazon, and tested for *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. **Results:** prevalence for chlamydial infection (DNA hybridization) was 13.0%, for gonococcal cervical infection 7.1% (Thayer Martin), for coinfection 12.9% and 18.4% to have either one of them. Highest prevalence were found in adolescents and women who had a partner presenting urethral discharge in the past, this being the only significant predictor in multivariate analysis for gonococcal infection [OR = 4.8 (2.2-10.5)]. Symptomatic women with a positive risk score (≥ 2) showed only significantly higher prevalence for gonococcal infection ($p < 0.001$). Evaluation of sensibility, specificity and PPV for the Brazilian risk assessment score showed low values and therefore not contribute to decrease the proportion of unnecessary treatments. **Conclusion:** chlamydia is the most prevalent infection among the women seeking for care at the STI clinic, and 58% of them were asymptomatic cases. Having a partner with urethral discharge represents the only independent variable for gonococcal infection or for those with coinfection, but not specifically for chlamydial infection. The risk assessment score showed insufficient sensitivity and specificity to detect cervical infection with chlamydia and gonorrhea or both.

Keywords: STD, vaginal discharge, risk score, gonococcal and chlamydial infection

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) estão entre as principais causas de busca por assistência no mundo, com consequências econômicas, sociais e sanitárias importantes¹. Algumas dessas doenças afetam significativamente a saúde sexual e reprodutiva dessas mulheres, dentre as quais se destacam, por sua magnitude e transcendência, as infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, causadoras de elevadas taxas de infecções do trato genital superior feminino, afetando especialmente mulheres jovens e adolescentes².

A *Chlamydia trachomatis* é um importante agente causador de endocervicite em mulheres sexualmente ativas. Esta pode ser assintomática ou apresentar sintomas inespecíficos. A ausência de diagnóstico e tratamento representa um grave problema de saúde pública, já que pode evoluir para sérias complicações como endometrite, doença inflamatória pélvica, esterilidade e infecções neonatais, pulmonares e oftálmicas³.

A gonorreia é uma doença infecciosa do trato urogenital, bacteriana, transmitida quase que exclusivamente por contato sexual ou perinatal. Acomete principalmente as membranas mucosas do trato genital inferior e menos frequentemente aquelas do reto, da orofaringe e conjuntiva. Trata-se de afecção de manifestações clínicas pleomórficas, variando desde a ausência total de sintomas até a ocorrência de salpingite aguda, uma das causas mais comuns de infertilidade feminina no mundo⁴.

A possibilidade de associação de mais de uma DST é frequente. Aproximadamente 35 a 50% das mulheres infectadas

¹ Doutora em Saúde Pública, Fundação Alfredo da Matta.

² Bolsista de Iniciação Científica - Projeto PAIC/FAPEAM.

³ Gerente de Redes de Computadores e Subgerente de Informação em Saúde, Fundação Alfredo da Matta.

⁴ Especialista em Epidemiologia e Sistema de Informação, Fundação Alfredo da Matta.

⁵ Prof. Doutor em Epidemiologia, Escola de Medicina de La Habana, Cuba.

com a *Neisseria gonorrhoeae* são coinfectadas com a *Chlamydia trachomatis*⁵.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a cada ano ocorram em torno de 92 milhões de novos casos de clamídia e 62 milhões de gonorreia, dos quais a maioria ocorre em países em desenvolvimento, afetando principalmente adolescentes e jovens^{6,7}. Os Centros de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América informa que, anualmente, metade das novas infecções sexualmente transmissíveis ocorra entre 15 e 24 anos de idade, o que representa mais de nove milhões de jovens infectados, dos quais se estima haver 2,8 milhões de casos de clamídia genital nesse país⁸.

Estudos epidemiológicos publicados sobre a infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* têm documentado uma prevalência substancial do organismo em adultos jovens e sexualmente ativos^{2,9,10}. O diagnóstico é dificultado pela inadequação laboratorial e pela falta de sintomas específicos, particularmente em mulheres, das quais até aproximadamente 70% podem ser assintomáticas¹¹.

Nessa perspectiva, a infecção por gonococos e clamídia não é diagnosticada e tratada, levando a complicações tardias como a doença inflamatória pélvica e infertilidade em até 40% e 25% dos casos, respectivamente¹².

OBJETIVO

No Brasil, em 2004 e 2005 foi realizado um estudo de prevalência que envolveu seis capitais brasileiras (Fortaleza, Rio de Janeiro, São Paulo, Porto Alegre, Goiânia e Manaus) incluindo 3.303 mulheres gestantes e 2.274 mulheres que procuraram atendimento em clínica de DST. A prevalência da infecção gonocócica nas primeiras foi de 1,5% e para clamídia, 9,4%, ocorrendo no segundo grupo uma prevalência de 3,3% para gonorreia e 7,3% para clamídia¹³.

Em Manaus, o mesmo estudo mostrou uma prevalência de gonorreia e infecção por clamídia em mulheres de 6,1% e 10%, respectivamente¹³.

O rastreamento de indivíduos em risco, porém sem sintomas de DST, é parte importante de qualquer estratégia de controle dessas doenças, o que justifica este estudo para estimar a prevalência em mulheres da infecção genital causada por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, e validação do escore de risco padronizado pelo Ministério da Saúde para a abordagem síndrome de cervicite.

É conhecida a ausência de correspondência entre a queixa de corrimento vaginal ou cervical e a positividade de infecção por clamídia e gonorreia para a identificação de casos mediante o uso da abordagem síndrome estabelecida como política de atenção no País desde os anos 1990. Por esta razão, foi estabelecido o uso do escore de risco que inclui quatro fatores (idade < 20 anos; parceiro com corrimento uretral; parceiro novo nos últimos 3 meses e mais de um parceiro) com o objetivo de aprimorar a sensibilidade do algoritmo para o tratamento de corrimento cervical. A Fundação Alfredo da Matta incrementou outros fatores na tentativa de melhorar a eficácia do diagnóstico síndromico, do qual faz parte do objetivo do presente trabalho.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, no qual participaram 239 mulheres atendidas na clínica de DST da Fundação Alfredo da Matta no ano 2008 e que fizeram testes para os dois agentes. Todas as pacientes foram submetidas a consulta médica por meio de anamnese, com preenchimento da ficha de notificação e questionário com variáveis clínicas e epidemiológicas, exame físico e coleta de material do endocervicite para cultura em meio de Thayer-Martin modificado para *Neisseria gonorrhoeae* e captura híbrida (Digene®) para *Chlamydia sp.*

A seleção da amostra seguiu os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- mulheres que apresentaram vida sexual ativa;
- mulheres sintomáticas ou assintomáticas, independentemente da patologia atual.

Critério de exclusão:

- mulheres em terapia antibiótica sistêmica ou local;
- mulheres que não aceitaram participar do estudo.

A análise dos dados se pautou em modelo de estudo seccional, apresentando-se na forma de gráficos, tabelas, frequências simples e percentuais obtidos através do programa Epiinfo.

A primeira parte do estudo compreenderá enfoque descritivo, determinando a prevalência do desfecho (positividade da infecção por gonococo e/ou clamídia), características clínicas, laboratoriais e comportamentais. Na segunda parte utilizaremos um estudo analítico, avaliando a associação entre o desfecho e um grupo de variáveis selecionadas da literatura, pertinentes e disponíveis para análise. Consideraremos como variáveis do estudo (independentes) os dados epidemiológicos, comportamentais e o resultado da propedêutica ginecológica.

Uma análise univariada, com o emprego do *software* Epiinfo 3.5.1 (versão para Windows 2008), foi realizada objetivando avaliar a associação entre a presença da infecção e as variáveis independentes e análise multivariada por regressão logística múltipla (Regressão Logística Binária com emprego do *software* Minitab 14) para controlar as possíveis variáveis de confusão. Em seguida, os resultados de significância estatística ($p < 0,005$) foram submetidos à análise, estabelecendo-se as razões de chances com os respectivos intervalos de confiança a 95%.

O projeto foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Fundação Alfredo da Matta.

RESULTADOS

Foram estudadas 239 mulheres que buscaram atendimento no serviço de DST da Fundação Alfredo da Matta. O número de participantes incluídas no estudo foi determinado pela disponibilidade de reativo para o diagnóstico de cervicite por *Chlamydia trachomatis* (captura híbrida).

O modo de entrada de 59% das participantes foi por demanda espontânea, 18,8% vieram encaminhadas por outras unidades de saúde e 14,2% por serem parceiras de homens com corrimento uretral; estas três categorias foram as mais importantes do ponto de vista numérico, representando 92% do total incluído na amostra.

A idade média foi de 24,4, anos com valores extremos entre 13 e 59 anos, 69,5% (166) vivem na cidade de Manaus, 16,7% (40) residem em vários municípios do interior do estado do Amazonas,

8,3% (20) procediam de outros estados do País e em 5,4% (13) delas não foi possível precisar o lugar de residência.

Em relação à cor da pele, 82% (197/239) eram pardas (cor da pele que predomina na cidade e na região), 10,5% (25/239), brancas, e as de pele negra, amarela e os indígenas representaram o conjunto de 3,8% (9/239).

Segundo o estado civil, os grupos de solteiras-separadas-viúvas (53%) e de casadas – “acompanhadas” (48,5%) foram bastante similares. Setenta e cinco (31,4%) referiram ter tido um ou mais parceiros eventuais nos últimos 3 meses e apenas 9,2% do total referiram usar preservativos sempre, em suas relações sexuais com parceiros eventuais.

As taxas de prevalência específicas para cada agente estudado foram de 13,0% para a cervicite por clamídia, 7,1% para infecção gonocócica e 18,4% para qualquer uma das duas. A taxa de coinfeção clamídia/gonorreia foi de 13,0% (4/31).

As adolescentes menores de 16 anos apresentaram as maiores prevalências específicas de infecção, tanto para *Chlamydia trachomatis* (23,1%) como para *Neisseria gonorrhoeae* (15,4%) ou por terem uma cervicite por qualquer uma delas (30,8%) (**Tabela 1**).

A maior prevalência de infecção cervical por qualquer das duas DST estudadas foi encontrada entre as que referiram ter algum parceiro sexual com corrimento uretral (44,1%), seguidas das que tiveram parceiro(s) com outra(s) DST (18,1%) e as de demanda espontânea (14,9%). Entre as sete mulheres que não relataram a causa da busca do atendimento, duas (28,6%) apresentaram infecção por clamídia. As maiores prevalências específicas para cervicite por clamídia (20,6%) e cervicite gonocócica (29,4%) foram observadas também no grupo das que referiram ter um companheiro sexual com corrimento uretral (**Tabela 2**).

A **Tabela 3** mostra os resultados da análise univariada efetuada com as possíveis variáveis independentes para a infecção cervical por clamídia, gonorreia ou qualquer uma das duas.

A ficha de notificação de casos de DST utilizada na Fundação Alfredo da Matta incluiu um total de nove possíveis variáveis preditoras da infecção cervical para ambos agentes.

Para a cervicite por clamídia, a análise univariada não pôde demonstrar que algumas variáveis haviam se comportado como preditoras da infecção, porém, para a infecção gonocócica (OR = 4,79; 2,19-10,48) e para a infecção por qualquer uma delas (OR

= 11,79; 4,10-33,83), o antecedente de ter um parceiro com corrimento uretral foi a única variável independente que se comportou como um fator de risco para a infecção cervical adquirida por contato sexual.

Para controlar possíveis variáveis de confusão, foi utilizada a técnica de análise multivariada por regressão logística binária e foram feitos modelos que incluíram as nove possíveis variáveis independentes. A análise realizada mostrou que nenhuma das variáveis esteve significativamente associada à infecção por clamídia, porém para a infecção gonocócica [OR = 12,9 (3,1-53,80)], ou para qualquer das duas infecções em conjunto [OR = 4,20 (1,6-11,1)] a variável “ter um parceiro com corrimento uretral” foi significativa, reforçando o resultado observado com a utilização da análise univariada, previamente referido.

Entre as mulheres incluídas no estudo, comprovou-se a existência de corrimento cervical em 65 (27,2%), o que permitiu comparar as prevalências de infecção por clamídia e infecção gonocócica com as restantes 174 (72,8%) que não apresentaram corrimento no momento do exame ginecológico. Tanto para clamídia (20,0% vs. 10,3%) como para gonorreia (13,8 vs. 4,6%) e para as que tinham qualquer das duas infecções, as prevalências específicas foram significativamente maiores ($p = 0,048$; $p < 0,001$ e $p < 0,001$) no primeiro grupo.

O protocolo de tratamento da instituição compreende a identificação em cada caso sintomático de corrimento vaginal da exposição a quatro variáveis “fatores de risco”, consideradas as mais importantes, e que são: ser menor de 20 anos; ter um contato sexual novo nos últimos 3 meses; possuir mais de um parceiro sexual e ser contato de um homem com corrimento uretral, às quais são dadas valores de 1, 1, 1 e 2 pontos, respectivamente. Se o valor total resultante for igual ou maior a 2 pontos, considera-se escore de risco positivo, indicando-se tratamento para as infecções por gonorreia e clamídia; caso contrário (escore de risco < 2 ou negativo), indica-se tratamento para outras infecções vaginais.

A **Tabela 4** mostra o escore alcançado pelas 65 mulheres que apresentaram corrimento cervical. Um grupo de 28 delas (43%) foi classificado como “escore de risco positivo” (pontuação igual ou maior que 2) e as restantes 37 (57%), “escore de risco negativo” (< 2 pontos). As infectadas com gonococo ou com qualquer dos dois agentes etiológicos estudados mostraram, respectivamente, prevalências significativamente maiores ($p < 0,01$ e $p = 0,06$) no grupo escore positivo e, ao contrário, para a infecção por clamídia, a prevalência foi maior no grupo de escore negativo ($p = 0,7$).

Comprova-se a existência, para ambas as infecções, de uma importante proporção de mulheres assintomáticas (sem corrimento), sendo maior para clamídia (58%) que para gonorreia (47,0%).

Das quatro variáveis incluídas na definição de escore de risco para o Brasil, somente ter um parceiro com corrimento uretral mostrou ser verdadeiramente um preditor efetivo da infecção cervical, fundamentalmente por *Neisseria gonorrhoeae*.

Finalmente se validou a utilização do escore de risco do País, utilizando como *gold standard* para o diagnóstico da infecção por clamídia a técnica de captura híbrida e, para a infecção gonocócica, o cultivo em meio de Thayer Martin, o que se demonstra na

Tabela 5.

Tabela 1 – Prevalência de infecção cervical por clamídia e gonorreia segundo o grupo de idade. Mulheres atendidas em serviço de DST. Fundação Alfredo da Matta, 2008.

	Estudadas	Prevalência (%)		
		Clamídia	Gonorreia	Ct/Ng*
< 15 anos	26	23,1	15,4	30,8
16 – 20	69	14,5	4,3	18,8
21 – 24	49	18,4	6,1	22,4
25 – 29	40	5,0	7,5	12,5
30 – 34	32	6,3	9,4	15,6
35 – 39	7	14,3	14,3	14,3
40 – 44	10	10,0	0,0	10,0
44 e mais	6	0,0	0,0	0,0
Total	239	13,0	7,1	18,4

* Clamídia ou gonorreia.

Tabela 2 – Prevalência de infecção por clamídia ou gonorreia segundo o motivo de consulta. Mulheres atendidas em serviço de DST. Fundação Alfredo da Matta, 2008.

Motivo da Consulta	Nº	%	Prevalência (%)		
			Clamídia	Gonococo	Ct/Ng**
Parceiro com corrimento	34	14,2	20,6	29,4	44,1
Parceiro outra DST	11	4,6	9,1	9,1	18,1
Demanda espontânea	141	59,0	12,8	3,5	14,9
Referido outra unidade	45	18,8	6,7	2,2	8,9
PACS-PSF	1	0,4	9,1	0,0	0,0
Não informado	7	2,9	28,6	0,0	28,6
Total	239	100,0	13,0	7,1	18,4

Em sete pessoas não foi informado o motivo da consulta e inclui dois casos positivos para clamídia.

** Infecção por clamídia ou gonorreia.

A sensibilidade e a especificidade para clamídia e para ambas as infecções analisadas em conjunto apresentaram valores baixos, ao contrário da infecção por gonococo, que foi de 100%; porém o número de positivos com que se realizou o cálculo para esta última foi de apenas nove casos.

O valor preditivo positivo apresentou valores muito baixos para clamídia (17,9%) e gonorreia (32,1%), o que expressa que podem estar sendo realizados tratamentos desnecessários a duas de cada três pessoas. Há uma melhora discreta, mas ainda insuficiente (42,9%), quando se analisam as duas infecções em conjunto.

É importante ter presente que se trabalhou com uma população atendida em clínica especializada de DST, o que significa, em um marco teórico, que a prevalência da infecção gonocócica seja mais elevada que a encontrada em serviços de atenção primária ou em estudos realizados em populações gerais, pelo que é provável que os valores preditivos positivos para estas últimas sejam ainda mais baixos devido à dependência que este indicador tem com a prevalência¹⁴.

Tabela 3 – Fatores de risco para a infecção cervical por clamídia, gonorreia ou qualquer uma delas. Análise univariada. Mulheres que buscaram atendimento em clínica de DST. Fundação Alfredo da Matta, 2008.

Variável	Clamídia		Gonorreia		Ct/Ng*	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Adolescente (menor 20 anos)	1,81	0,84-3,89	1,46	0,53-3,99	1,71	0,87-3,34
Ter parceiro novo últimos 3 meses	0,69	0,29-1,64	1,61	0,49-5,09	0,87	0,42-1,80
Passado venéreo	1,61	0,42-6,00	0,00	Indefinido	1,04	0,28-3,83
Parceiro com corrimento	1,95	0,76-4,97	4,79	2,19-10,48	11,79	4,10-3,83
Cor da pele	0,69	0,28-1,73	0,67	0,21-2,17	0,68	0,30-1,49
Não usar preservativo sempre	1,03	0,28-3,72	Indefinido	Indefinido	1,52	0,43-5,42
Menor nível escolar	0,69	0,38-1,49	1,70	0,63-4,64	0,84	0,44-1,64
Solteira	1,69	0,78-3,72	1,27	0,47-3,46	1,67	0,85-3,30
Procedência (Manaus/não Manaus)	0,91	0,40-2,05	1,06	0,36-3,12	0,93	0,46-1,88

*Clamídia e gonorreia.

DISCUSSÃO

As infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* podem causar sérios problemas à saúde sexual e reprodutiva da mulher, o que pode constituir uma carga importante para os sistemas locais de saúde, devido aos frequentes e importantes problemas clínicos e psicológicos que podem ocasionar algumas de suas complicações mais comuns. Este trabalho identificou prevalências relativamente elevadas de ambas infecções, especialmente por clamídia, presente em 13% das integrantes da amostra, mulheres em geral jovens que buscaram atenção de maneira espontânea em uma clínica especializada em DST.

A infecção genital por *Chlamydia trachomatis* tornou-se, durante a década passada, a infecção bacteriana mais comumente notificada na América do Norte e Europa¹⁵ e a maioria dos estudos demonstra que os jovens, especialmente as mulheres, têm um maior risco de estarem infectados. A diferença da infecção gonocócica nos países desenvolvidos não parece concentrar-se em subpopulações de baixos ingressos nem em grupos *core*, com elevadas taxas de troca de parceiros¹⁶. Ao comparar os resultados do presente estudo com os de uma investigação de desenho similar, realizada no ano de 2005, na qual foram incluídos grupos de mulheres que buscaram atenção em clínicas de DST de seis capitais brasileiras¹³, observou-se que a taxa global de prevalência para a cervicite por clamídia estimada na investigação atual (13,1%) foi quase o dobro que a taxa média para as participantes das seis cidades em conjunto (7,3%; 150/2.032), tendo-se empregado em ambas a captura híbrida como teste para o diagnóstico. Sem dúvida, a prevalência específica para o componente de voluntárias residentes na cidade de Manaus do estudo multicêntrico alcançou um valor mais próximo (10%; 41/408).

Por sua vez, a taxa global de prevalência de infecção gonocócica daquela investigação foi 3,3% (67/2057), sendo para o componente da cidade de Manaus, 6,1% (25/408), muito próximo aos 7,1% atuais, esclarecendo que, na primeira, o teste de laboratório

Tabela 4 – Prevalência de infecção por clamídia ou gonorreia segundo o valor do escore de risco. Mulheres com corrimento cervical. Manaus, 2008.

Escore	Clamídia		Gonorreia		Ct/Ng	
	+/Est	%	+/Est	%	+/Est	%
< 2	8/37	21,6	0/37	0,0	8/37	21,6
≥ 2	5/28	17,8	9/28	32,1	12/28	42,9
Total	13/65	20,0	9/65	13,8	20/65	30,8

* Clamídia p = 0,70; gonorreia p < 0,001 e qualquer uma p = 0,06.

utilizado para o diagnóstico foi a captura híbrida, e neste utilizou-se cultivo em meio de Thayer Martin.

Outro estudo realizado no ano 2000 em mulheres que buscaram atenção na clínica de DST da Fundação Alfredo da Matta, na cidade de Manaus¹⁷, e que incluiu 522 mulheres estudadas somente para infecção gonocócica, empregando cultivo em meio de Thayer Martin, estimou a prevalência também em 6,1%, razão pela qual se pode dizer que este valor que se repete em ambos parece ser próximo da realidade para este grupo de mulheres da cidade de Manaus.

A comparação das medidas de prevalência entre diferentes regiões do mundo é difícil, devido aos diversos testes diagnósticos utilizados e às amostras populacionais não comparáveis. Um estudo de revisão para clamídia encontrou 150 artigos publicados entre 1998 e 2005, com busca sistemática de dados de prevalência e fatores de risco para infecção por clamídia. As prevalências descritas para casos assintomáticos nos Estados Unidos foram de 5, 12 e 27%, respectivamente, entre adolescentes residentes em periferias, estudantes e adolescentes grávidas em grandes centros e mulheres presidiárias. No continente africano, da mesma forma, as prevalências de infecções por clamídia variaram de 7% entre estudantes, a 38% entre trabalhadoras do sexo; na Austrália, entre 2,8 e 5%; na Europa, de 1% na Espanha a 17% na França; na Europa Oriental as variações foram de menos de 10% e superiores a 21%^{18,19}.

O modelo de análise multivariado empregado mostrou que nenhuma das nove variáveis incluídas no questionário que foi apli-

cado se comportou como um fator de risco independente para a infecção por clamídia. A tal efeito assinalamos que a juventude e adolescência tem sido a variável independente mais frequentemente associada a esta infecção em numerosos estudos internacionais, informando de maneira consistente altas taxas de incidência da infecção, tanto no Canadá como nos Estados Unidos^{20,21}. No estudo multicêntrico realizado no Brasil em 2005¹³, a adolescência se comportou como uma das duas variáveis independentes de maior importância. No estudo atual, as adolescentes também mostram a maior taxa de prevalência, e a OR em comparação com as maiores de 20 anos foi quase o dobro, porém não foi estatisticamente significativa [OR = 1,8 (0,8-5,0)].

Outras variáveis, consideradas independentes na literatura internacional e que foram incluídas no modelo de regressão múltipla utilizado no presente estudo, como são a raça/cor da pele, o número e tipo de parceiros e uso de preservativo, não aparecem associadas à infecção cervical por clamídia de maneira consistente, como mostra a ampla revisão realizada por Navarro e Jolly em um artigo onde compilam resultados de 50 investigações realizadas em população feminina¹⁶. A variável raça/cor da pele só foi estatisticamente significativa com o uso de análises multivariadas em 15 (30%) dos 50 estudos; o número de parceiros sexuais, em 8% quando foi definido por vida; 16% quando se tratou de parceiros do último ano e 28% quando se investigaram períodos recentes de 2 ou 3 meses. O uso de preservativo foi estatisticamente significativo em apenas 22% dos estudos compilados por estes autores.

Para a infecção gonocócica, ter um parceiro com corrimento uretral foi a única das nove variáveis independentes incluídas em nosso estudo estatisticamente significativa, tanto na análise univariada como no modelo multivariado aplicado. Esta mesma variável aparece como a de maior importância no estudo anterior realizado em Manaus no ano 2000 e no estudo multicêntrico que incluiu seis capitais brasileiras. Resultados similares foram obtidos quando se utilizou o modelo multivariado para a infecção cervical por qualquer dos dois agentes, *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*.

Finalmente, a validação da utilidade do escore de risco utilizado no Brasil para a tomada de decisão do tratamento para clamídia e gonorreia mostra que os valores de sensibilidade, especificidade,

Tabela 5 – Validação das definições para escore de risco padrão brasileiro para a população amazonense.

Indicador	Clamídia*		Gonorreia**		Ct/Ng***	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidade	38,5	17,7-64,5	100,0	70,1-100,0	60,0	38,7-78,1
Especificidade	55,8	42,3-68,4	66,1	53,0-77,1	64,4	49,8-76,8
VPP	17,9	7,9-35,6	32,1	17,9-50,7	42,9	26,5-60,9
VPN	78,4	62,8-88,6	100,0	90,6-100,0	78,4	62,8-88,6
% Falso-positivos (+)	44,2	31,6-57,7	33,9	22,9-47,0	35,6	23,2-50,2
% Falso-negativos (-)	61,5	35,5-82,3	0,0	0,0-29,9	40,0	21,9-61,3
Exatidão	52,3	40,4-64,0	70,8	58,8-80,4	63,1	50,9-73,8
OR	0,79	0,23-2,73	NC	NC	2,72	0,92-8,03

Diagnóstico para clamídia por técnica de captura híbrida.

** Diagnóstico de gonorreia por emprego de cultivo em Thayer Martin.

*** Emprego dos testes diagnósticos.

NC = não calculável por Div/0.

VPP e VPN não são totalmente satisfatórios, o que é consistente com estudos anteriores realizados no Brasil^{17,22} e em outras regiões do mundo^{23,24}.

Se a definição de risco levasse em conta o antecedente de ter contato com um parceiro com corrimento, a especificidade obtida, então de 90,0% (84,9-93,5%), seria aceitável, porém a sensibilidade de 35,7% (23,0%-50,8%) e o valor preditivo positivo de 44,1% (28,9%-60,5%) continuariam sendo excessivamente baixos.

CONCLUSÃO

As maiores prevalências de infecção cervical gonocócica ou por clamídia se encontram entre as mulheres que tiveram contato com homens com corrimento uretral e nas menores de 20 anos, porém só a primeira variável foi um preditor estatisticamente significativo em um modelo de análise multivariada para a infecção gonocócica.

Os valores de sensibilidade e especificidade alcançados com a definição padronizada, recomendada atualmente no Brasil, para a tomada de decisão do tratamento sintomático da cervicite gonocócica e por clamídia, foram baixos, e o valor preditivo positivo que se obteve indica que se pode estar recomendando tratamento de maneira inadequada em mais de 50% das mulheres com corrimento cervical, cifra que pode ser incrementada muito mais ainda quando se refere a corrimento vaginal.

Nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido: Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, Brasil.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandes MAS, Daher G, Nuzzi RXP, Petta CA. Infecção por Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae em mulheres atendidas em serviço de planejamento familiar. Rev bras Ginecol Obstet 2009; 31(5).
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases surveillance [Internet]. 2006 [cited 2008 Jun 7]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/stats/toc2006.htm>
3. Varella RQ, Passos MRL, Pinheiro VMS, Lopes HR, Santos SB, Guimarães CC et al. Pesquisa de Chlamydia Trachomatis em mulheres do município de Pirai – Rio de Janeiro. DST J bras Doenças Sex Trans 2000; 12(3):27-44.
4. Penna GO, Hajjar LA, Braz TM. Gonorreia. Ver Soc bras Med Trop set/out 2000; 33(5): 451-464.
5. Batteiger BE, Jones RB. Chlamydial infections. Infect Dis Clin North Am 1:55. 1987.
6. Kucinskiene V, Sutaite I, Valiukeviciene S, Milauskiene Z, Domeika M. Prevalence and risk factors of genital Chlamydia trachomatis infection. Medicina (Kaunas) 2006; 42(11): 885-94.
7. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates [document on the Internet]. Geneva: WHO; 2001 [cited 2008 May 28]. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/sti/who_hiv_aids_2001.02.pdf [Links]
8. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Tracking the hidden epidemics. Trends in STDs in the United States 2000 [document on the Internet]. 2000 [cited 2008 Jun 15]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Stats_Trends/Trends2000.pdf

9. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Lemon SM et al., eds. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 593-614.
10. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates [document on the Internet]. Geneva: WHO; 2001 [cited 2008 May 28]. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/sti/who_hiv_aids_2001.02.pdf
11. Ortiz L, Demick KP, Petersen JW, Polka M, Rudersdorf RA, Van der Pol B et al. Chlamydia trachomatis major outer membrane protein (MOMP) epitopes that activate HLA class II-restricted T cells from infected humans. J Immunol 1996; 157(10): 4554-67.
12. Organización Mundial de la Salud. Prevención y control de las infecciones de transmisión sexual: proyecto de estrategia mundial. 2006.
13. Brasil. Ministério da saúde do Brasil. Prevalências e frequências relativas de doenças sexualmente transmissíveis em populações selecionadas em seis capitais brasileiras, 2005. 2008.
14. OPAS/FNS. Métodos de Investigação Epidemiológica em Doenças Transmissíveis: volume 1, 1997.
15. Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1996. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 1997.
16. Navarro C, Jolly A. Risk factors for genital Chlamydial infection. Can J Infect Dis 2002; 13(3): 195-207.
17. Benzaken AS, Pedrosa V, Garcia EG, Dutra J, Sardinha JCG. Utilidade do escore de Risco Padrão do Brasil na avaliação da infecção gonocócica em mulheres com Síndrome de Corrimento Vaginal. DST – J bras Doenças Sex Transm 2001; 13(5): 4-7.
18. Shakarishvili A, Dubovskaya LK, Zohrabyan LS, St Lawrence JS, Aral SO, Dugasheva LG et al. Sex work, drug use, HIV infection, and spread of sexually transmitted infections in Moscow, Russian Federation. Lancet. 2005; 366(9479): 57-60.
19. Franceschi S, Smith JS, van den Brule A, Herrero R, Arslan A, Anh PT et al. Cervical infection with Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in women from ten areas in four continents. A cross-sectional study. Sex Transm Dis 2007; 34(8): 563-9.
20. División of Sexual Health Promotion and STD Prevention & Control. STD Data Tables: Reported Genital Chlamydia Cases and Rates in Canada by Age Group and Sex, 1991-2000. Ottawa: Beureau of HIV/AIDS, STD & TB, Health Canada, 2001.
21. Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1998. Atlanta: Centers for Disease Control And Prevention, 1999.
22. Moherdau F, Vuysteke B, Siqueira LFG et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multicentric study. Sex Transm Inf 1998; 74(Suppl. 1): S38-S43.
23. Alary M, Baganizi E, Guèdèmè A et al. Evaluation of clinical algorithms for the diagnosis of gonococcal and chlamydial infections among men with urethral discharge of dysuria and women with vaginal discharge in Benin. Sex Transm Inf 1998; 74(suppl. 1): S44-9.
24. Mayaud P, Uledi E, Cornelissen J, KaGina G, Todd J, Rwakate M et al. Risk scores to detect cervical infections in urban antenatal clinic attenders in Mwanza, Tanzania. Sex Transm Inf 1998; 74(Suppl. 1): S139-S146.

Endereço para correspondência:

ADELE SCHWARTZ BENZAKEN

Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta. Rua Codajás 24, Manaus – AM
CEP: 69065-130
Tel.: 55 92 3212-8301
E-mail: abenzaken@fuam.am.gov.br

Recebido em: 05.10.2010

Aprovado em: 18.11.2010

PREVENÇÃO DO CÂNCER CERVICAL: ASSOCIAÇÃO DA CITOLOGIA ONCÓTICA A NOVAS TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR NA DETECÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

CERVICAL CANCER PREVENTION: ASSOCIATION OF NEW TECHNIQUES OF MOLECULAR BIOLOGY WITH THE ONCOTIC CYTOLOGY IN DETECTION OF HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV)

Márcia Elena Z Bringhenti¹, Ticiano G Dozza¹, Tiago G Dozza¹, Toni Ricardo Martins², Maria Luiza Bazzo³

RESUMO

Introdução: o câncer do colo uterino é conhecido como uma das causas mais frequentes de óbito na população feminina em todo o mundo. A infecção persistente por papilomavírus humano (HPV) é o principal fator de risco para o câncer cervical e suas lesões precursoras. **Objetivo:** avaliar os métodos diagnósticos do câncer cervical: citologia oncótica, DNA do HPV pela PCR, detecção do RNA das proteínas E6 e E7 dos HPV de alto risco, para acrescentar novos marcadores na detecção do HPV em amostras com citologia alterada. **Métodos:** foram avaliados os resultados da citologia oncótica de 3.000 pacientes, atendidas no Laboratório Vital, Nonoai – RS, de março de 2009 a janeiro de 2010, classificando-as conforme a faixa etária e codificação de Bethesda, 2001. Foram selecionados dois grupos: o grupo A incluiu pacientes com citologia prévia alterada e o grupo B, pacientes com citologia sem anormalidades. Foram coletadas 47 amostras, 22 do grupo A e 25 do grupo B. Três amostras do grupo B apresentaram inibidores da PCR e foram excluídas. A análise dos dados considerou 22 amostras em cada grupo. A detecção do HPV foi feita pela reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando-se os *primers* consenso MY9/11 e GP5+/6+. O RNA das proteínas E6 e E7 foi detectado pelo método *Real-Time* NASBA. **Resultados:** nas amostras do grupo A, houve detecção do DNA/HPV pela PCR em 14 (64%) amostras, e RNA das proteínas E6 e E7 do HPV em seis (27%) amostras. Todas as 22 amostras do grupo B foram negativas nos métodos moleculares. **Conclusão:** neste estudo, a citologia prévia alterada associada a testes moleculares indica a necessidade de monitoramento ou intervenção terapêutica das pacientes. Assim, conclui-se que a citologia oncótica associada à detecção do DNA do HPV pela PCR e à expressão das oncoproteínas E6 e E7 é a alternativa para identificar precocemente pacientes com elevado risco de desenvolver o câncer cervical.

Palavras-chave: HPV, DST, PCR, E6, E7, câncer

ABSTRACT

Introduction: worldwide, the cervical cancer is known as one of the most frequent cause of death in female population. Persistent infection with oncogenic human papillomavirus (HPV) is the main risk factor for cervical cancer and its precursor lesions. **Objective:** to evaluate the diagnostic methods of cervical cancer: oncotoc cytology, HPV DNA by PCR, detection of mRNA E6 / E7 proteins of high-risk HPV, to add new markers in the detection of HPV. **Methods:** were evaluated 3,000 results of oncotoc cytology from patients referred to Vital Laboratory, Nonoai- RS, Brazil, from March 2009 to January 2010. The results were grouped according age and Bethesda classification, 2001. Group A included patients with previous altered cytology and Group B patients without abnormalities in cytology. To molecular tests were collected 47 samples, 22 from group A and 25 from group B. Three samples from group B presented PCR inhibitors and were excluded. The detection of HPV was made by polymerase chain reaction (PCR) using the consensus primers MY9/11 and GP5 +/6 +. The mRNA E6 / E7 proteins were detected by real-time NASBA. **Results:** in samples of group A, DNA/HPV was detected in 14 (64%) samples, and mRNA E6 / E7 proteins of HPV was detected in 6 (27%) samples. All 22 samples of group B were negative to molecular methods. **Conclusion:** in this study, the previous altered cytology associated with molecular methods indicates the need for monitoring or therapeutic intervention of patients. The oncotoc cytology associated with the detection of HPV DNA by PCR and the expression of oncoproteins E6 / E7 are alternatives to identify early lesions in patients with high risk of developing cervical cancer.

Keywords: HPV, STD, PCR, E6, E7, cancer

INTRODUÇÃO

O carcinoma de colo uterino apresenta-se como a segunda neoplasia mais prevalente na população feminina, responsável por cerca de 250.000 mortes a cada ano no mundo^{1,2}. No Brasil, esta neoplasia situa-se como a terceira mais comum, apenas suplantada pelo câncer de pele (não melanoma) e pelo câncer de mama, sendo a quarta causa de morte feminina por câncer³.

A despeito destes números elevados, este é um tipo de câncer altamente prevenível, pois possui um agente específico, o papilomavírus humano (HPV) e pode ser rastreado em suas fases pré-

-malignas⁴. É considerado o câncer que apresenta o maior potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente³.

O HPV desempenha papel central na carcinogênese, está implicado em 99,7% dos casos mundiais de carcinoma cervical e, atualmente, é reconhecido como o agente causal inequívoco de condilomas, neoplasias intraepiteliais e carcinomas cervicais⁵.

Mais de 200 tipos de HPV foram identificados por meio de análises das sequências de DNA. Os diferentes tipos virais variam no seu tropismo tecidual, nas associações com diferentes lesões e no seu potencial oncogênico⁶. Cerca de 40 tipos de HPV infectam o trato genital, e destes pelo menos 20 estão associados ao câncer de colo do útero⁶⁻⁸.

Os HPV são classificados de acordo com seu potencial oncogênico, HPV 6, 11, 42, 43 e 44 são considerados de baixo risco quando associados a lesões benignas, enquanto HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70 são de alto risco quando associados ao câncer cervical^{6,7}.

¹ Curso de Especialização em Citologia – CCS – Universidade Federal de Santa Catarina.

² Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Farmácia – CCS – Universidade Federal de Santa Catarina.

³ Professora do Departamento de Análises Clínicas – CCS – Universidade Federal de Santa Catarina.

A maioria das infecções por HPV é assintomática e autorresolutiva, podendo ter regressão espontânea em até 80% dos casos. Contudo, em cerca de 20% das mulheres, a infecção pelo HPV pode ser persistente, podendo evoluir para câncer cervical em até 10% dos casos. O diagnóstico precoce da infecção, especialmente nas mulheres com um elevado risco de desenvolvimento do câncer, possibilita o acompanhamento clínico ou intervenções terapêuticas curativas nas lesões precursoras^{9,10}.

Além disso, mulheres com infecção persistente pelo HPV são quatro vezes mais suscetíveis de ter uma lesão persistente na cérvis. Nestes casos, os HPVs 16 e 18 estão implicados em cerca de 70% dos casos de câncer cervical^{11,12}.

Características e patogênese do HPV

Os papilomavírus humanos (HPV) são vírus pertencentes à família *Papovaviridae*, constituídos por uma única molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA) circular duplo, contendo aproximadamente 7.900 pares de base^{5,9}.

O genoma do HPV é organizado em três regiões: região precoce (E), região tardia (L) e região reguladora (URR). Os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo viral e os genes E codificam as proteínas envolvidas na replicação viral e na transformação celular. Os genes E1 e E2 estão envolvidos na replicação viral. Os genes E5, E6 e E7 codificam proteínas responsáveis pela transformação celular¹³ (Figura 1).

Métodos de diagnóstico para a prevenção do câncer cervical

Exame citopatológico – Papanicolaou (citologia oncótica)

O exame citológico é o principal método utilizado para a detecção do câncer do colo uterino e das lesões precursoras. É indicado na rotina como um método de triagem (*screening*) para diagnosti-

car neoplasia intraepitelial ou câncer invasivo associado. Este exame não detecta o vírus HPV, mas as alterações celulares causadas pelo HPV¹⁵.

Apresenta grande especificidade, mas possui sensibilidade limitada devido à variação da interpretação dos resultados^{15,16}. Entretanto, quando bem realizado, o que inclui coleta, processamento e leitura das lâminas, este exame ainda é de fundamental importância no rastreamento de câncer do colo uterino e suas lesões precursoras^{5,15}.

Programas de diagnóstico precoce do câncer uterino são considerados medidas de saúde pública para prevenção, baseando-se no fato de que esta neoplasia é precedida por lesões intraepiteliais cervicais, que podem ser detectadas e tratadas, reduzindo-se assim as taxas de incidência do câncer do colo do útero¹⁷. Porém, com a citologia não se distingue quais alterações podem regredir espontaneamente ou progredir ao câncer, sendo necessários exames complementares¹².

As alterações citológicas no epitélio escamoso, segundo Bethesda (2001), são classificadas como LSIL (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau), HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau), ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado), ASC-H (células escamosas atípicas, não é possível excluir HSIL), e carcinoma de células escamosas¹⁸.

Métodos moleculares

PCR – reação em cadeia da polimerase

A PCR (reação em cadeia da polimerase) é um teste de alta sensibilidade, utilizado, principalmente, em pesquisas para comprovar a existência ou não do DNA do HPV¹⁹. A reação de PCR consiste na amplificação do DNA viral (HPV) utilizando-se, como iniciadores (*primers*), sequências conservadas da região L do HPV. E, nas amostras com DNA detectado, possibilita a identificação do genótipo do HPV por meio da amplificação de regiões específicas para cada um dos vírus de alto ou baixo grau, geralmente sequências dos genes E6 e E7 dos subtipos de HPV^{5,17}.

A pesquisa do DNA do HPV, utilizada em associação à citologia, é considerada muito eficaz, principalmente para o diagnóstico precoce, uma vez que é possível fazer acompanhamento clínico e/ou terapêutico para o seguimento das pacientes que apresentam DNA de HPV de alto grau, e evitar a evolução para o câncer²⁰.

Captura híbrida – HC

Método de amplificação de sinal que usa sondas de RNA marcadas para hibridização ao DNA-alvo do HPV¹⁷. A segunda geração desta técnica, a versão captura híbrida II, está sendo utilizada nos laboratórios de diagnóstico, em complemento à citologia. Este método detecta o DNA viral em materiais cérvico-vaginais, por meio de sondas de RNA capazes de reconhecer sequências de HPV de baixo e de alto risco⁵. Os tipos de HPV de baixo risco são testados como sonda A e os tipos de HPV de alto risco são testados como sonda B. Estas sondas não distinguem os tipos de HPV dentro destes grupos. A sensibilidade desta técnica é comparável à da PCR, em particular para detectar lesões de alto grau. Este método é útil para determinar a carga viral^{5,21}.

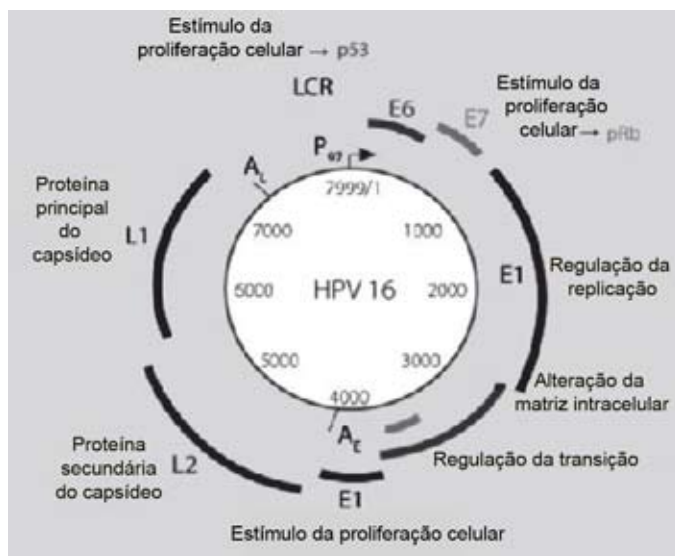


Figura 1 – Representação esquemática do genoma do HPV 16¹⁴. L (*Late*) – genes que se expressam tardiamente no ciclo vital do vírus. E (*Early*) – genes que se expressam precocemente no ciclo vital do vírus. LCR (*Long Control Region*) – gene que fica entre o final de L1 e o início de E6.

Expressão gênica das proteínas E6 e E7 do HPV (mRNA de E6 e E7 de HPV)

Tecnologias que permitem detectar e quantificar os transcritos dos oncogenes virais E6 e E7 são estratégias atuais que visam avaliar a atividade oncogênica viral. Os principais fatores que provocam a transformação do epitélio do colo uterino são desencadeados pela expressão desregulada dos oncogenes virais E6 e E7 dos HPV de alto risco no epitélio infectado²².

As proteínas codificadas pelos genes E6 e E7 se ligam, respectivamente, às proteínas p53 e pRB, que são proteínas reguladoras do ciclo celular, consideradas supressoras do tumor, que determinam desbloqueio do ciclo celular e instabilidade genética, levando ao câncer por impedirem a apoptose e causar imortalização celular, confirmando assim o papel do HPV na carcinogênese viral^{22,23}.

Por este motivo, a pesquisa dos transcritos E6 e E7 de HPV de alto risco aumenta a especificidade e sensibilidade dos testes usados na triagem (citologia e detecção de DNA do HPV), indicando as lesões com maior chance de progressão ao câncer²². As oncoproteínas E6/E7 são, portanto, marcadores precoces de câncer¹.

OBJETIVO

Analisar os métodos laboratoriais para o diagnóstico do câncer cervical (citologia e detecção do DNA-HPV) incluindo a expressão gênica das proteínas E6 e E7 do HPV, a fim de acrescentar novos marcadores na detecção do HPV e avaliação da oncogenicidade dos HPV de alto risco, representando uma informação relevante à classe médica para a triagem de citologias alteradas (ASC-US, LSIL, ASC-H e HSIL) no intuito de auxiliar na conduta clínica das lesões com alto potencial oncogênico, que poderão evoluir ao câncer cervical.

MÉTODOS

Foram avaliados os resultados de citologias esfoliativas de 3.000 pacientes, que realizaram o exame citopatológico convencional pelo método de Papanicolaou no Laboratório Vital, de Nonoai – RS, no período de março de 2009 a janeiro de 2010, classificando-as de acordo com a faixa etária e a classificação de Bethesda, 2001.

Das pacientes que realizaram o exame citopatológico no período avaliado, foram selecionados dois grupos de pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Destas, foi coletada uma amostra cervical para a detecção do DNA do HPV e para a expressão gênica de E6 e E7. Como critério para inclusão neste estudo, os grupos foram selecionados conforme o resultado da citologia prévia. O primeiro grupo, definido como Grupo A, incluiu mulheres com citologia prévia alterada (ASC-US, LSIL, ASC-H e HSIL). O segundo grupo incluiu mulheres com citologia dentro dos limites de normalidade (NLIM), definido como Grupo B. Foram coletadas 47 amostras, 22 de pacientes do Grupo A e 25 de pacientes do Grupo B. Deste total, três amostras do Grupo B apresentaram a presença de inibidores da PCR e foram excluídas. Para a análise dos dados, consideraram-se 22 amostras do Grupo A e 22 amostras do Grupo B.

A detecção do HPV foi feita pela amplificação do DNA, pela reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando-se os *primers* consenso MY9/11 e GP5+/6+. A detecção do mRNA de E6 e E7 de HPV de alto risco foi feita pelo método *Real-Time* NASBA. A coleta do material cervical foi realizada utilizando-se o *kit* Thin-Prep/PreservCyt (Cytic Corp. – USA) Estes testes foram realizados no Laboratório de Biologia Molecular e Micobactérias – LBMM/CCS/UFSC.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina e aprovado em 27/04/2009 sob nº 248158.

RESULTADOS

A análise dos resultados das citologias esfoliativas de 3.000 pacientes, de acordo com a classificação de Bethesda (2001), mostrou 2.827 (94,23%) laudos de citologias normais, classificadas como NLIM. Dentre os 173 (5,77%) laudos que apresentaram alterações citológicas, verificaram-se: 96 (3,2%) pacientes com ASC-US, oito (0,27%) pacientes com ASC-H, 45 (1,50%) com LSIL, 15 (0,50%) com HSIL, sete (0,23%) com carcinoma escamoso e duas (0,07%) com adenocarcinoma.

Em relação à faixa etária, os resultados alterados se distribuíram entre 15 e 35 anos, com predomínio de ASC-US entre 25 e 35 anos e LSIL entre 15 e 25 anos, decrescendo a incidência em idades mais avançadas. Entretanto, carcinoma escamoso e adenocarcinoma estão presentes, principalmente, em pacientes com idade superior a 36 anos (**Tabela 1**).

Das pacientes do Grupo A, com citologia prévia alterada (ASC-US, LSIL, ASC-H e HSIL), houve detecção do DNA do HPV na PCR qualitativa em 14 (64%) das 22 amostras, e mRNA de E6 e E7 foi encontrado em seis (27%) das 22 amostras. Nas 22 amostras das pacientes do Grupo B, sem alterações citológicas (NLIM), não houve detecção do DNA de HPV pela PCR e nem do mRNA de E6 e E7 (**Tabela 2**).

Das seis amostras positivas para mRNA de E6 e E7, duas amostras são do HPV subtipo 31, uma do HPV 16, duas do HPV 18 e uma apresentou coinfeção com os subtipos HPV 16 e 33. Na PCR qualitativa, das 14 amostras positivas, seis concordaram com os subtipos encontrados na detecção de mRNA de E6 e E7. Das oito amostras que tiveram amplificação apenas na PCR qualitativa, os subtipos encontrados foram de baixo grau, e destas, sete foram subtipadas como HPV 6 e uma, como HPV 11 (**Tabela 3**).

DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde, por intermédio do Instituto Nacional de Câncer, busca desenvolver ações para diminuir as altas taxas de mortalidade por câncer cervical, pois as ações para seu controle contam com tecnologias para o diagnóstico e tratamento de lesões precursoras, permitindo a cura em 100% dos casos diagnosticados na fase inicial. Estas ações contemplam a detecção precoce por meio do exame citopatológico; a garantia do tratamento adequado da doença e de suas lesões⁵.

A distribuição dos resultados citológicos alterados do presente estudo, correspondente a 5,77% do total, considerando-se atípias de significado indeterminado, lesões pré-malignas e malignas, concorda com estudos nos quais estas alterações totalizaram 6,1% dos resultados alterados²⁵.

Tabela 1 – Distribuição dos resultados dos exames citológicos classificados segundo Bethesda (2001) e a faixa etária das pacientes.

Resultados das citologias realizadas no período de março/2009 a janeiro/2010							
Resultados de Citologia	Faixa Etária					Total	Resultados (%)
	15-25	26-35	36-45	46-55	> 55		
NLIM	398	728	744	568	389	2.827	94,23%
ASC-US	33	39	17	6	1	96	3,20%
ASC-H	0	2	3	2	1	8	0,27%
LSIL	23	12	8	1	1	45	1,50%
HSIL	1	4	3	3	4	15	0,50%
Ca escamoso	–	1	1	2	3	7	0,23%
Adenocarcinoma	–	–	1	–	1	2	0,07%
Total	455	786	777	582	400	3.000	100,00%

NLIM – Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.

ASC-US – Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

ASC-H – Células escamosas atípicas de significado indeterminado, não se pode excluir lesão de alto grau.

LSIL – Lesão intraepitelial cervical de baixo grau.

HSIL – Lesão intraepitelial cervical de alto grau.

Ca escamoso – Carcinoma escamoso.

Tabela 2 – Distribuição dos resultados das pacientes dos Grupos A e B, de acordo com os resultados da PCR para HPV e expressão gênica das proteínas E6 e E7 (mRNA de E6 e E7)

	Citologia Prévia	Número de Pacientes	PCR Positiva*	PCR Negativa*	E6/E7 Positiva	E6/E7 Negativa
Grupo A	ASC-US	11	5	6	1	10
	ASC-H	3	3	0	2	1
	LSIL	7	5	2	3	4
	HSIL	1	1	0	0	1
	Total	22	14	8	6	16
Grupo B	NLIM	22	0	0	0	22
	Total	22	0	0	0	22

(iniciadores MY 09/11 e/ou GP5+, GP6+)

Em relação aos resultados citológicos com ASC-US o percentual de 3,2% atende o estabelecido no consenso de que este diagnóstico não deve ultrapassar a 5% dos resultados^{26,27}. Também a proporção de ASC-H de 0,27% não ultrapassou o percentual de 10% do total de ASC²⁰. A idade das pacientes com diagnóstico de ASC-US predominou entre 15 e 35 anos de idade. Esse dado é semelhante ao de estudos realizados²⁹.

A proporção entre os diagnósticos de ASC-US e LSIL encontrada, de 2:1, também era a esperada, pois segundo a literatura a proporção entre o diagnóstico de ASC-US e SIL aceita é de até 3:1^{12,20}. Os baixos índices de carcinoma escamoso e adenocarcinoma devem-se ao diagnóstico precoce e ao tratamento de lesões precursoras do câncer cervical²⁷.

A detecção de HPV de baixo risco não está diretamente relacionada com o desenvolvimento de câncer cervical, entretanto em nossa casuística todos os sete casos encontrados (HPV 6 e HPV 11) são de pacientes com citologias alteradas, que devem ser monitoradas para avaliar uma possível remissão espontânea da infecção.

Com a comprovação de que a persistência da infecção por HPV de alto risco e o câncer do colo uterino estão diretamente relacionados, os testes negativos para a presença viral ou HPV de baixo risco conferem um alto valor preditivo negativo para o desenvolvimento desta doença. Desta forma, testes negativos para a presença de HPV de alto risco tornam-se de suma importância para a triagem de mulheres que apresentam esfregaço do colo uterino alterado²⁸.

Dentre as pacientes com citologia dentro dos limites de normalidade, o DNA do HPV não foi detectado em nenhum caso e, consequentemente, não houve expressão gênica das proteínas E6 e E7. Embora este estudo tenha sido conduzido com uma pequena amostra, os dados encontrados não concordam com estudos que relatam prevalência de 3,4 a 14% de DNA do HPV detectado pela PCR em espécimes com citologia oncológica considerada normal³⁰. A detecção de HPV, nestes casos, sugere latência clínica. Outros estudos demonstram que os HPV de baixo risco podem ser encontrados em parcela significativa de mulheres sexualmente ativas, oscilando entre 10% a 40% dos casos³¹. A divergência dos nossos achados pode estar

Tabela 3 – Distribuição dos resultados das PCR para HPV e da expressão gênica das proteínas E6 e E7 (mRNA de E6 e E7), de acordo com os resultados das citologias prévias.

Citologia Prévia	Número de Pacientes	PCR Subtipo	E6/E7 Subtipo
ASC-US	1	HPV 18	HPV 18
	3	HPV 6	–
	1	HPV 11	–
ASC-H	2	HPV 31	HPV 31
	1	HPV 6	–
	1	HPV 18	HPV 18
	1	HPV 16	HPV 16
LSIL	1	HPV 16 e HPV 33	HPV 16 e HPV 33
	2	HPV 6	–
	1	Indeterminada	–
HSIL	1	HPV 6	–

relacionada com o número amostral ou pode ser resultado de políticas de saúde preventivas e educacionais adotadas no município onde foram coletadas as amostras.

Das pacientes com resultados de citologia prévia alterados, submetidos aos exames de PCR para HPV, houve uma positividade representativa, confirmando os dados de estudos que recomendam o acompanhamento de mulheres que tiveram diagnóstico de células escamosas atípicas ou LSIL na citologia com testes moleculares, como o teste para detecção do DNA do HPV e a subtipagem do vírus²⁰.

A positividade dos testes moleculares em cinco das 11 pacientes com ASC-US concorda com dados de que 40 a 50% das mulheres com ASC-US na citologia cervical são positivas para o DNA do HPV. Assim, a utilização do teste para detectar o DNA do HPV permite identificar adequadamente as mulheres com ASC-US que necessitam de acompanhamento posterior^{20,29}.

A detecção do DNA do HPV pela PCR neste estudo, em 14 de 22 pacientes com citologia prévia alterada, indica apenas a infecção pelo HPV, que pode ser transitente ou persistente, por isso torna-se importante a detecção do mRNA das proteínas E6 e E7 do HPV, a fim de identificar as lesões com alto potencial de evoluir ao câncer. Neste estudo foram detectadas em seis das 22 pacientes com citologia prévia alterada.

Diversas publicações têm demonstrado que a detecção das oncoproteínas E6/E7 do HPV está intimamente relacionada à presença de lesões pré-cancerosas de alto grau em mulheres com resultado de citologia anormal. Este tipo de teste é mais específico e tem maior valor clínico, se comparado aos testes de HPV-DNA, identificando, deste modo, quais as mulheres com alto risco de evoluir ao câncer cervical, e reduzindo, assim, o número de exames invasivos desnecessários^{33,34}.

O câncer cervical invasivo é uma doença passível de prevenção, por meio de detecção precoce e tratamento de lesões precursoras.

Atualmente, além da citologia oncótica e da detecção do DNA-HPV, diversos biomarcadores estão sendo analisados. Os dados mais contundentes são associados à detecção persistente do genoma de HPV de alto risco e a avaliação dos transcritos de E6/E7 dos HPV dos tipos 16, 18, 31, 33 e 45 em amostras do colo uterino.

Considerando-se a rápida evolução e o aprimoramento de técnicas moleculares que permitem avaliar alterações celulares, acredita-se que a análise simultânea destes marcadores possa contribuir para a queda significativa do número de pacientes que evoluem ao câncer cervical.

CONCLUSÃO

A associação dos resultados da citologia prévia com os resultados dos testes moleculares do presente estudo indicou a necessidade de se intervir rapidamente em seis pacientes e de monitorar outras oito pacientes, que totalizam 63% da nossa casuística alterada. Esses dados apontam que a identificação e a utilização de ferramentas que possam complementar tanto o diagnóstico como o rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino é de suma importância. E uma medida de saúde pública indispensável é identificar as mulheres com elevado risco de desenvolvimento de câncer de útero ainda em estágio inicial.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zur-Hausen H. papillomaviruses abd câncer: from basic students to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(5): 342-350.
- Mahmud SM, Franco EL. 2004. An overview of epidemiological and public health research on HPVs. *Papillomavirus Rep* 2004; 15:121-123.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex* 2003; 45(suppl. 3): 306-14.
- Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 1-17.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
- Silva RJC. Prevalência da infecção pelo HPV em homens soropositivos para HIV e homens parceiros de mulheres com infecção pelo HPV. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2006 (Tese de mestrado).
- Hudelist G, Manavi M, Pischinger KID. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 873-880.
- Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26(10): 1-16.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-

- blind placebo- controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 271-278.
12. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11(4): 201-222.
 13. Stoler MH. Human papillomavirus biology and cervical neoplasia: implications for diagnostic criteria and testing. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8): 935-939.
 14. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storzh K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 727-746.
 15. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103(2): 04-09.
 16. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006; 3: 63-70.
 17. Tang WK. Oncogenic human papillomavirus infection: epidemiology in local high-risk women. *Hong Kong Dermatol Venereol Bulletin* 2002; 10(4): 160-163.
 18. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287(16): 2114-2119.
 19. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Publica* 2002; 36: 95-100.
 20. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6): 1383-1392.
 21. Paraskeva E, Malamou-Mitsi V, Koliopoulos G et al. Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human papillomavirus testing. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 355-359.
 22. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers* 2007; 23(4): 315-330.
 23. Di Bonito P, Grasso F, Mochi S et al. Serum antibody response to human papillomavirus (HPV) infections detected by a novel ELISA technique based on denatured recombinant HPV 16 L1, L2, E4, E6 and E7 proteins. *Infect Agent Cancer* 2006, 1: 6.
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher. 1996-2007. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/INCA, 2007.
 25. Nascimento MDSB, Pereira ACS, Silva AMN, Silva LM, De CastroViana GM. Programa Nacional de combate ao câncer de colo uterino no estado do Maranhão: Análise de aspectos citológicos e epidemiológicos. *Acta Oncol Bras* 2003; 23(3): 530.
 26. Lima DNO, Câmara S, Mattos MGG, Ramalho R. Diagnóstico citológico de Ascus: sua importância na conduta clínica. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(1): 45-49.
 27. Ivor B. Evaluation of neoplasia of the female lower genital tract. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/classroom/colp/> Acessado em: 07/07/2000.
 28. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 293-299.
 29. Eleutério JJ, Cavalcante JR, Santiago RO, Silva DS. Colposcopia e Histologia no Diagnóstico de Lesões Epiteliais do Colo Uterino. *Citologia Oncótica* 2004; 63: 126-130.
 30. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 293-299.
 31. Van Den Brulle AJ. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal Cancer* 1991; 48: 404-408.
 32. Noronha V, Mello W, Villa L, Britto A, Macedo R, Bisi F et al. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1999; 32: 235-240.
 33. Cattani P. RNA (E6 and E7) Assays versus DNA (E6 and E7) Assays for Risk Evaluation for Women Infected with Human Papillomavirus. *Journal of Clinical Microbiology* 2009; 47(7): 2136-2141.
 34. Lie AK, Risberg B, Borge B et al. DNA- versus RNA-based methods for HPV detection in cervical neoplasia *Gynec Onc* 2005; 97(3): 908-915.
 35. Cuschieri KS, Whitley MJ, Cubie HA. HPV type specific DNA and RNA persistence –implications for cervical disease progression and monitoring. *J Med Virol* 2004; 73: 65-70.

Endereço para correspondência:

MÁRCIA ELENA ZAMIN BRINGHENTI

Rua Borges de Medeiros, 963, Nonoai – RS

CEP: 99600-000

Tel.: 54 3362-1151 – Fax: 54 3362-1727

E-mail: marciaezb@hotmail.com

Recebido em: 04.10.2010

Aprovado em: 17.11.2010

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EM PARTURIENTES JOVENS ATENDIDAS EM UMA MATERNIDADE PÚBLICA

PREVALENCE OF *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* AT PREGNANTS ADMITTED IN THE PUBLIC HEALTH MATERNITY

Newton Sergio de Carvalho¹, Mariana G Pegoraro¹, Marcos Takimura¹, Fernando Cesar Oliveira Jr.²

RESUMO

Introdução: a bactéria *Chlamydia trachomatis* (CT) é um dos principais agentes responsáveis por desfechos desfavoráveis em parturientes acometidas por doenças sexualmente transmissíveis no Brasil. Está envolvida com parto prematuro, rotura prematura de membranas, gestação ectópica e aborto recorrente, bem como com conjuntivite e pneumonia no recém-nascido. A prevalência da infecção é variável conforme o método utilizado e a população em estudo.

Objetivo: estimar a prevalência da infecção por CT em parturientes jovens, entre 18 e 24 anos, admitidas no pronto-atendimento da Maternidade Victor Ferreira do Amaral; caracterizar comportamentos de risco através da avaliação dos dados epidemiológicos; identificar os determinantes de infecção por CT na população estudada. **Métodos:** na etapa do trabalho realizada em Curitiba – PR, os objetivos englobaram a estimativa da prevalência da infecção por CT em parturientes jovens entre 18 e 24 anos admitidas no pronto-atendimento da Maternidade Victor Ferreira do Amaral do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná, que atende população de gestantes de baixo risco, bem como a caracterização do comportamento de risco para a infecção na população estudada. Esse estudo faz parte de uma pesquisa multicêntrica, de âmbito nacional, transversal, cuja coleta de dados foi realizada no período compreendido entre julho de 2009 e janeiro de 2010. Amostras de urina foram coletadas durante a internação e analisadas pelo método de PCR, para identificação da bactéria. Além disso, foi aplicado um questionário abrangendo dados sociodemográficos, gineco-obstétricos e de comportamento de risco para doenças sexualmente transmissíveis. **Resultados:** nos resultados obtidos, das 65 amostras de urina coletadas nesta maternidade, quatro mostraram-se positivas para CT, revelando uma prevalência de 6,15%. Fatores de risco para DST, como a presença de início da atividade sexual precoce, bem como a baixa idade, tiveram relação positiva com a infecção. **Conclusão:** a prevalência da infecção foi inferior à obtida em outras populações de gestantes por métodos que usaram a coleta endocervical; os fatores de risco foram a ausência de parceiro sexual fixo, baixa idade e concomitância com outras DST; a pesquisa de CT em gestante é justificável e necessária.

Palavras-chave: clamídia, DST, prevalência, gestação, maternidade pública

ABSTRACT

Introduction: *Chlamydia trachomatis* (CT) is one of the main agents related with adverse outcomes in pregnant women in Brazil. Is involved in premature labor, premature rupture of membranes, ectopic pregnancy and recurrent abortion, as well as conjunctivitis and pneumonia in the newborn. The prevalence of infection varies according to diagnosis method and target population. **Objective:** the goal from this study was to estimate the prevalence of CT infection in young pregnant women, between 18 and 24 years, admitted in the emergency room of the Maternity Victor Ferreira do Amaral the Obstetric Low Risk Sector from Gynecology and Obstetrics Department; The characterization from risk behaviors by assessing epidemiological data to identify the determinants conditions for CT infection in this population was evaluated. **Methods:** this study is part of a multicenter study, nationwide, cross-sectional data collection was performed during the period between July 2009 and January 2010. Urine samples were collected during hospitalization and analyzed by PCR for identification of CT. In addition, a questionnaire was administered covering socio-demographic, obstetric and gynecological risk behavior for sexually transmitted diseases. **Results:** the results obtained from 65 urine samples collected in this interim analysis showed four subjects positives for CT, indicating a prevalence of 6.15%. Risk factors for STDs, such as the presence of early sexual activity and low age from the pregnant was positively associated with the infection. **Conclusion:** the prevalence of infection was 6.15%, lower than those obtained in other populations of pregnant women who used methods for collecting endocervical. The risk factors found relating with CT were absence of sexual relationship with the same partner, younger age from the pregnant and presence of association with other STDs. The CT screening in pregnant women is justifiable in addition with an evaluation from the risk factors.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, STD, prevalence, pregnancy, public health maternity

INTRODUÇÃO

A infecção pela bactéria *Chlamydia trachomatis* está relacionada a inúmeros desfechos desfavoráveis entre parturientes. Além do risco de ruptura prematura de membranas e de parto prematuro, a presença do microrganismo está envolvida com conjuntivite e manifestações respiratórias no recém-nascido¹⁻⁴. Segundo o artigo *Infection due to Chlamydia trachomatis in pregnancy and in the newborn*, entre gestantes não tratadas, a conjuntivite pode acometer entre 20 a 50% dos recém-nascidos, bem como a pneumonia pode estar envolvida em 10 a 20% dos nascimentos⁵.

A infecção do trato genitourinário pela *Chlamydia* em geral se manifesta de forma assintomática, com a paciente raramente apresentando leucorreia, comum em outras infecções sexualmente transmissíveis. Como consequências dessa infecção silenciosa,

ainda se pode citar a DIP, a gestação ectópica e a endometrite pós-parto¹⁻⁴.

A prevalência do acometimento varia enormemente, dependendo do método de detecção utilizado e da população abrangida⁶⁻⁸. Dentre os principais testes existentes para o diagnóstico da infecção, destaca-se a pesquisa de antígenos, por meio de cultura, imunofluorescência direta (IFD) e a enzimaímmunoensaio; a pesquisa de ácidos nucleicos por métodos de amplificação (PCR, LCR); e a pesquisa de anticorpos, pela imunofluorescência indireta (IFI), microimunofluorescência indireta e enzimaímmunoensaio indireto.

As coletas de amostras, tanto para a cultura quanto para a pesquisa direta, empregam o *swab* endocervical ou uretral. Já as técnicas de amplificação também podem contar com a amostra urinária⁹.

No momento de se escolher um método diagnóstico, a sensibilidade e a especificidade devem ser sempre levadas em consideração. A cultura é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico das infecções por *Chlamydia trachomatis*, entretanto, seu custo elevado restringe a sua utilização. Apesar de apresentarem também alto

¹ Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná – Setor de Infecções em Ginecologia e Obstetrícia.

² Serviço de Obstétrica da Maternidade Victor Ferreira do Amaral.

custo e ainda pouca disponibilidade, as técnicas de amplificação de DNA apresentam elevada sensibilidade e especificidade para a detecção do microrganismo, com resultados semelhantes aos das culturas⁹.

Esse estudo fez parte de uma pesquisa desenvolvida em âmbito nacional, com o intuito de determinar a prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis* em parturientes entre 18 e 24 anos atendidas em maternidades públicas do Brasil. Como demonstrado por inúmeras pesquisas desenvolvidas no exterior, a prevalência dessa infecção sexualmente transmissível é grande entre jovens grávidas em todo o mundo. Esse trabalho visa a estimar essa magnitude dentro do território brasileiro, bem como associá-la a fatores de risco para ISTs e indicadores socioeconômicos.

OBJETIVO

Estimar a prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis* em parturientes jovens, entre 18 e 24 anos, admitidas no pronto-atendimento da Maternidade Victor Ferreira do Amaral.

Caracterizar comportamentos de risco através da avaliação dos dados epidemiológicos (preenchimento de questionário).

Identificar os determinantes de infecção por *Chlamydia trachomatis* na população estudada.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e realizado em corte transversal.

População do estudo

A população estudada abrange 65 parturientes entre 18 e 24 anos, admitidas no pronto-atendimento da Maternidade Victor Ferreira do Amaral, no período compreendido entre julho de 2009 e janeiro de 2010. Como critérios de inclusão para o estudo estão o intervalo de idade assinalado e a presença de trabalho de parto diagnosticado no momento do atendimento.

Área de estudo

A área de estudo remete à Maternidade Victor Ferreira do Amaral, localizada na cidade de Curitiba – PR.

Coleta de dados

O estudo envolveu uma coleta de urina de cada paciente incluída, além da aplicação de um questionário que abrange dados sociodemográficos, gineco-obstétricos e de comportamento de risco para infecções sexualmente transmissíveis.

Testes laboratoriais

A coleta de urina foi realizada a partir do primeiro jato urinário em frasco estéril, totalizando de 10 a 30 mL. Foi recomendado que não fosse realizada higienização da região perineal previamente e que um período de no mínimo 2 horas sem micção fosse respeitado. Cuidado especial foi tido para que as amostras não contivessem quantidade aparente de sangue. O exame foi realizado no Laboratório de Biologia Molecular do Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Questionário

De cada paciente incluída na pesquisa foram colhidas informações referentes a condições sociodemográficas, estado clínico, dados gineco-obstétricos e comportamentos de risco para infecções sexualmente transmissíveis.

Termo de consentimento livre e esclarecido

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi apresentado e assinado por todas as pacientes.

RESULTADOS

Foram colhidas 65 amostras de urina no ato do internamento das parturientes na Maternidade Victor Ferreira do Amaral. Dessas, quatro se mostraram positivas para *Chlamydia trachomatis* pelo método PCR, o que revelou uma prevalência de infecção entre as gestantes jovens de 6,15%.

As **Tabelas 1 e 2** apresentam a distribuição dos dados socioeconômicos e fatores de risco para infecções sexualmente transmissíveis entre as parturientes.

Dentre as quatro pacientes que obtiveram a mostra urinária positiva para *Chlamydia trachomatis*, as características quanto aos fatores socioeconômicos e de risco para infecções sexualmente transmissíveis estão explicitadas na **Tabela 3**.

Dentre as quatro pacientes que obtiveram amostra urinária positiva para *Chlamydia trachomatis*, 100% eram da cor branca; 50% tinham 19 anos e 50%, 23 anos. Quanto ao estado civil, 50% viviam em união estável, 25% eram solteiras e 25%, divorciadas. Todas as quatro pacientes tinham o ensino fundamental completo, sendo que duas delas também apresentavam ensino médio completo. Finalmente, quanto à renda, 50% das pacientes tinham renda inferior a 1,9 salário mínimo e 50% apresentavam renda mensal entre 2 e 3,9 salários.

Quanto ao comportamento de risco para infecções sexualmente transmissíveis, nenhuma das pacientes apresentou mais de um parceiro sexual no último ano e apenas duas apresentaram mais de um parceiro durante toda a vida (três parceiros). A idade média da sexarca foi de 15,25 anos entre as infectadas, sendo a menor, 14 e a maior, 17.

Quanto a sintomatologias relacionadas ao trato genitourinário, uma das pacientes queixou-se de leucorreia, e uma, de infecções urinárias recorrentes durante a gestação.

Os fatores mais relacionados à infecção foram a sexarca precoce e a baixa idade das pacientes, sendo que ambas as associações tiveram um valor de *p* não significativo.

Tabela 1 – Dados socioeconômicos e fatores de risco para IST.

Variáveis	Média/Moda
Idade	Média = 20,8
Escolaridade em anos	Média = 9,63
Renda em S.M.	Moda = 2-3,9
Estado civil	Moda = U.E
Cor	Moda = BCA
Nº de parceiros na vida	Moda = 1 ou 2
Nº de parceiros no último ano	Moda = 1
Idade da sexarca	Média = 15,7

Tabela 2 – Dados socioeconômicos e fatores de risco para IST.

Variável	PCR negativo (61 Pacientes)	PCR positivo (4 Pacientes)	Associação
Idade	Média = 20,83	Média = 21	Idade inferior a 20 anos: p = 0,444
Escolaridade	Média = 9,73	Média = 9,5	
Renda	Moda = 2-3,9	2-3,9 / < 1,9	
Estado civil	Moda = UE	Moda = UE	
Cor	Moda = BCA	Moda = BCA	
Nº de parceiros na vida	Moda = 1 ou 2	1 ou 2 / 3 A 5	3 ou mais parceiros: p = 0,6
Nº de parceiros no último ano	Moda = 1	Moda = 1	
Sexarca	Média = 15,7	Média = 15,25	Sexarca antes dos 14 anos: p = 0,251

Tabela 3 – Características quanto aos fatores socioeconômicos e de risco para IST.

Especificação	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade	23 anos	19 anos	23 anos	19 anos
Escolaridade	11 anos	8 anos	11 anos	8 anos
Estado civil	União estável	União estável	Solteira	Divorciada
Renda	Até 1,9 SM	Até 1,9 SM	De 2 a 3,9 SM	De 2 a 3,9 SM
Cor	Branca	Branca	Branca	Branca
Nº Parceiros na vida	1	3	1	3
Nº Parceiros no último ano	1	1	1	1
Idade da 1ª relação sexual	17	16	14	14

DISCUSSÃO

A prevalência das infecções por *Chlamydia trachomatis* é variável conforme a população estudada e o método diagnóstico utilizado^{6,7}. No caso do estudo de gestantes, comportamento de risco para infecções sexualmente transmissíveis, queixas urológicas, bem como história pregressa de abortos recorrentes, ruptura prematura de membranas, parto prematuro ou conjuntivite e/ou pneumonia no recém-nascido podem ser fatores de risco ou indícios de uma infecção¹⁰.

A prevalência encontrada entre as parturientes atendidas na Maternidade Victor Ferreira do Amaral, considerada uma maternidade referência para gestações de baixo risco em Curitiba, mostrou-se inferior às obtidas em outras cidades brasileiras. O estudo “Prevalência da infecção por clamídia e gonococo em seis cidade brasileiras” realizou coletas endocervicais e posterior análise por meio da captura híbrida em gestantes das cidades de Manaus, Fortaleza, Goiânia, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre. A prevalência geral obtida para *Chlamydia trachomatis* foi de 9,4%. Os fatores encontrados que estavam mais envolvidos com a infecção foram idade inferior a 20 anos, cor negra, estado civil solteiro e presença de mais de um parceiro no último ano¹⁰. O principal desses fatores de risco foi a baixa idade. Na cidade de Porto Alegre, onde foi realizado o estudo “Prevalência de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em urina de gestantes adolescentes e mulheres atendidas em ambulatórios de ginecologia em hospital público em Porto Alegre, Brasil”, a prevalência encontrada foi semelhante (9,3%)¹¹.

No estudo em questão, a prevalência obtida foi de 6,15%. Esse percentual pode ser considerado relativamente baixo com relação a algumas publicações, e a diferença pode ter sido causada

devido ao número de gestantes pesquisadas ter sido inferior ao dos outros estudos referidos na revisão da literatura. Entretanto, observamos que na maioria da população existia referência de contato com apenas um parceiro no último ano e com um ou dois parceiros em toda a vida sexual, o que poderia também explicar esta baixa prevalência da infecção^{12,13}.

Quanto aos fatores de risco para a infecção por *Chlamydia trachomatis*, os dados obtidos no estudo divergiram dos encontrados bibliografia, sendo que o único fator verdadeiramente associado ao maior risco para infecções sexualmente transmissíveis foi a idade precoce da primeira relação sexual, além da baixa idade das gestantes triadas. Deve ser levado em conta o número reduzido de amostras coletadas no município, de modo que apenas quatro apresentaram resultados positivos e permitiram a análise dos fatores relacionados.

CONCLUSÃO

A infecção urogenital por *Chlamydia trachomatis* representa uma causa importante de morbidade perinatal, que pode ser fácil e adequadamente tratada por meio de antibióticos durante a gravidez. A prevalência da infecção obtida no estudo mostrou-se inferior às obtidas em outras populações de gestantes por métodos que usaram a coleta endocervical. Esse fato pode ser devido a uma particularidade da área estudada, bem como pode dever-se à menor sensibilidade da PCR quando realizada em amostras de urina, em relação à cervical.

Fatores de risco para infecções sexualmente transmissíveis, como a ausência de parceiro sexual fixo, baixa idade e concomitância com outras IST apresentam-se importantes também dentro do quadro da infecção pela *Chlamydia trachomatis*.

O *screening* para a infecção é justificável¹⁴ frente ao enorme benefício obtido tanto para a mãe quanto para o conceito em termos de diminuição da morbidade por meio de um tratamento de fácil aplicabilidade e efetivo. Apesar do alto custo do rastreamento através da técnica empregada, uma pesquisa universal pelo menos entre as gestantes quanto à presença da infecção pela *Chlamydia trachomatis* representaria um grande impacto para a saúde neonatal e materna.

Conflito de interesses

NSC, MPG e MT são pesquisadores no estudo-sentinela do Departamento de DST/Aids/Hepatites Virais do Ministério da Saúde, em conjunto com o Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Agradecimentos

Agradecemos ao Departamento Nacional de DST/Aids/Hepatites Virais do Ministério da Saúde e ao Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo pelo fornecimento dos testes de PCR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rastogi S, Kapur S, Salhan S, Mittal A. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: Risk factor for an adverse outcome. *British Journal of Biomedical Science*, 1999.
- Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Sep; 183(3): 662-8.
- Paul VK, Singh M, Gupta U, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D et al. Chlamydia trachomatis Infection Among Pregnant Women: Prevalence and Prenatal Importance. *Natl Med J India* 1999 Jan-Feb; 12(1):11-4.
- Melzer-Lange M, Good L, Hennes H. Chlamydia trachomatis Infections: Implications for Pregnant Adolescents and Their Infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1994; 2(1): 10-15.
- Smith JR, Taylor-Robinson D. Infection due to Chlamydia trachomatis in pregnancy and the newborn. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993 Mar; 7(1): 237-55.
- Alary M, Joly JR, Moutquin JM, Labrecque M. Strategy for screening pregnant women for chlamydial infection in a low-prevalence area. *Obstetrics & Gynecology* Sept 1993; 82(3): 399-404.
- Brown P, Kilmarx H, Bhullar V, Yanpaisarn S, Chaisilwattana P, Siriwasin W et al. Typing of Chlamydia trachomatis strains from urine samples by amplification and sequencing the major outer membrane protein gene (omp1). *Sex Transm Infect* 2001; 77: 419-422.
- Michelon J, Boeno A, Cunha Filho EV et al. Diagnóstico da infecção urogenital por Chlamydia trachomatis. *Scientia medica Porto Alegre – PUCRS*, abr/jun 2005.
- Seadi CF. Diagnóstico laboratorial da infecção por Chlamydia trachomatis: vantagens e desvantagens das técnicas. Rio de Janeiro. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38: 2.
- Jalil EM, Pinto VM, Benzaken A, Ribeiro D, Oliveira EC, Garcia E et al. Prevalência da infecção por clamídia e gonococo em gestantes de seis cidades brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(12): 614-9.
- Ramos MC, Becker D, Germany C et al. Prevalência da Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em urina de gestantes adolescentes e mulheres atendidas em ambulatórios de ginecologia em hospital público em Porto Alegre, Brasil. *JBDST – 2002*.
- Simões PC, Giraldo A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 6:129-133 (1998).
- Leite RCS. Infecção Cervical Causada por Chlamydia trachomatis em Gestantes. Estudo de Prevalência e Fatores de Risco. Orientador: Prof. Dr. Marcos Mendonça. Rio de Janeiro *Rev Bras Ginecol Obstet* Jan/Feb 2001; 23(1).
- Pospisil L, Stroblová H. Importance of regular screening for genital chlamydia in adolescents. *Ceska Gynecol* Mar 2003; 68(2): 68-71.

Endereço para correspondência:

NEWTON SERGIO DE CARVALHO

Hospital de Clínicas UFPR

Departamento de Tocoginecologia – Maternidade do HC – 6º andar

Av. General Carneiro, 181 – Curitiba – PR

CEP: 80060-900

Tel.: 41 3360-1865

E-mail: newtonsdsc@gmail.com

Recebido em: 19.10.2010

Aprovado em: 20.11.2010

UPDATE IN THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION PREVALENCE RATES AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH PENILE CANCER CASES

ATUALIZAÇÃO NO CONHECIMENTO ACERCA DA PREVALÊNCIA DAS INFECÇÕES CAUSADAS PELOS PAPILOMAVÍRUS HUMANOS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AOS CASOS DE CÂNCER DE PÊNIS

Larissa A Afonso¹, Elisabeth Dobao², Gilda Alves³, Antônio Augusto Ornelas³, Ledy HS Oliveira¹,
Silvia Maria B Cavalcanti¹

ABSTRACT

Penile carcinoma is an uncommon and potentially mutilating disease with a still unknown etiology. Human papillomavirus (HPV) infection seems to play an important role in the development of a subset of these carcinomas and its presence is thought to be related to the histological type of the lesion. HPV prevalence in penile tumors is reported to be associated to a variety of morphological changes. In recent years, increased insight has been gained into the pathogenesis of penile cancer, the risk factors associated with penile cancer development and the clinical and histological precursor lesions related to this disease. Although penile carcinoma is recognized to be a multi-step process showing a polyclonal profile, a proportion of penile carcinoma is attributable to high risk HPV infection, while in the remaining penile cancers molecular mechanisms independent of HPV are likely to represent the more common underlying events. However, research on the mechanisms behind penile carcinogenesis is warranted.

Keywords: HPV, penile cancer, prevalence, circumcision, STD

RESUMO

O carcinoma de pênis é uma doença rara e potencialmente mutilante, com etiologia ainda pouco conhecida. A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) parece ter um papel importante no desenvolvimento de um subgrupo desses carcinomas e a sua presença parece estar relacionada com determinados tipos histológicos. A prevalência do HPV em tumores de pênis é descrita como sendo associada a uma variedade de alterações morfológicas. Recentemente, houve um aumento de conhecimento acerca da patogênese do câncer de pênis, dos fatores de risco associados ao desenvolvimento das lesões precursoras relacionadas com essa doença. Embora o carcinoma de pênis seja reconhecido como um processo que ocorre em várias etapas, demonstrando um perfil policlonal, uma parte dos carcinomas de pênis é atribuída à infecção pelo HPV de alto risco, enquanto nos outros carcinomas de pênis, mecanismos moleculares independentes do HPV podem apresentar papel subjacente relevante. Entretanto, mais pesquisas sobre os mecanismos por trás da carcinogênese são necessárias.

Palavras-chave: HPV, câncer de pênis, prevalência, circuncisão, DST

Penile cancer is a disease with a high mortality rate. Although its occurrence is relatively rare worldwide, it can be high in some developing countries. The incidence rates of penile cancer vary enormously among different populations, being highest in some poor countries. The disease can constitute up to 10% of malignant disease in men in some African, Asian, and South American countries, with incidence rates of 4.2 and 4.4 per 100,000 in Paraguay and Uganda, respectively^{1,2}. In Western Europe and the United States, age-standardized incidence rates range from 0.3 to 1.0 per 100,000, accounting for 0.4–0.6% of all malignancies in this part of the world^{3,4}. In Brazil, incidence rates reach 2.0 per 100,000, placing our country as a highly prevalent area (INCA, 2010). The mean age at diagnosis of patients with penile cancer is 60 years with an age-related incidence rising constantly to reach its highest level at 70 years but the disease may occasionally present in young men. The substantial worldwide variation in penile cancer incidences is likely linked to differences in socio-economic and religious conditions⁵. Of note, penile cancer is predominantly seen in men who have not been circumcised shortly after birth, and is very rare in populations who routinely practice circumcision during the neo-

natal or childhood period^{6,7}. Even in developing countries with high incidence of penile cancer, such as Nigeria and India, the disease is rare in subpopulations that ritually practice circumcision after⁷.

Insight into its precursor lesions, pathogenesis and risk factors offers options to prevent this potentially mutilating disease. Consistently, poor penile hygiene, smegma retention and phimosis (or an unretractable foreskin), are described as risk factors for penile cancer⁶⁻⁸. In addition, a number of penile conditions, including penile rash, tear, urethral stricture, and inflammation have been reported to be associated with penile cancer⁸. Inflammation may represent a critical component of tumour development or progression as many penile cancers arise at sites of infection, chronic irritation or injury. Complete circumcision prevents most of these pathologic conditions. Phimosis leads invariably to retention of the normally desquamated epidermal cells and urinary products (smegma) resulting in conditions of chronic irritation with or without bacterial inflammation of the prepuce and the glans. The frequency of phimosis in men with penile carcinoma is high, ranging from 44% to 85%⁷. Tumour development has been attributed to chronic inflammation due to the irritating effects of smegma although no harm evidence indicates that smegma per se acts as a carcinogen⁸. Other risk factors for penile cancer include number of sex partners and history of genital warts or other sexually transmitted diseases⁹.

It is well established that part of the penile cases is related to infection with human papillomavirus (HPV). Several studies have shown that an infection with mucosal high-risk (hr) HPV, mainly type 16, is involved in the pathogenesis of a subset of penile

¹ Laboratório de Diagnóstico Viroológico do Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Instituto Biomédico da UFF.

² Serviço de Patologia Genital da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

³ Laboratório de Genética Aplicada do Instituto Nacional de Câncer
Financial support: Proppi/UFF.

carcinoma^{1,10,11}. The prevalence of penile carcinomas carrying hrHPV DNA ranges from 30 to 100%, depending on methods of HPV detection, population studied and histological subtype^{1,6,10}. In a systematic review of the literature, Parkin *et al.* (2006) that 40% of penile cancers were HPV-associated, with HPV16 being the dominating causal virus type (found in 63% of the cases)¹². A more recent systematic review described 45% of penile cancers to be HPV-associated⁷, corroborating the data from Backes *et al.*¹⁰. In terms of annual number of penile cancers globally, it represents a total cancer burden of about 26,000 cases, of which about 8,000 cases would be expected to be prevented by eradication of HPV16/18^{10,12}. The association of HPV16 infection with penile cancer has been consistently supported by many epidemiological studies⁷, including prospective studies¹³. Seropositivity to HPV16 is strongly associated with penile cancer as it is with cervical cancer and the association has been remarkably consistent in many case-control studies over the years^{7,11,14}. Association of a small subset of penile cancers with low-risk HPV types has also been suggested¹⁵. However, whether mucosal low risk or cutaneous HPV types are etiologically involved in the pathogenesis of penile cancer is not clear¹¹. Recently, a study involving 776 biopsies from 43 countries worldwide described HPV 6 as the second type of HPV, after HPV 16, more frequent in cases of penile cancer¹⁶.

The use of tobacco in any form, as a risk factor for penile carcinoma has been described in several studies^{6,9,17}. In these studies, cigarette smoking was found to be strongly associated with risk of penile cancer. Maden *et al.*⁶ found an elevated risk for penile cancer in current cigarette smokers with an increase in risk with the number of pack-years. Although an association with smoking has been repeatedly observed for penile cancer, the exact role that smoking plays in the development of this disease is not yet known. Tobacco might act through its metabolites or directly after systemic absorption¹⁸.

In Brazil, information regarding penile HPV infection is primarily derived from studies that examined husbands of female cervical cancer cases, cross-sectional studies of selected populations such as individuals attended at sexually transmitted diseases Clinics, as well as from small prospective studies. HPV infection has been detected in up to 73% of healthy individuals¹⁹. Data are summarized in **Table 1**.

Increased insight has also been gained into the pathogenesis of penile cancer and the clinical and histological precursor lesions related to this disease. Careful monitoring of men with lichen sclerosis, genital Bowen's disease, erythroplasia of Queyrat and bowenoid papulosis seems useful, thereby offering early recognition of penile cancer and, subsequently, conservative therapeutic options.

Special attention is given to flat penile lesions, which contain high numbers of HPV. Their role in HPV transmission to sexual partners is highlighted, but their potential to transform as a precursor lesion into penile cancer has been unsatisfactorily explored⁷.

As described by the IARC group¹⁹, nearly 95% of penile cancers from Brazil comprises squamous cell carcinoma (SCC) and both warty and keratinizing types are the most common histological types (45 and 49%, respectively). Penile cancers are thought to arise from precursor lesions and can be subdivided into HPV positive and HPV negative cases. Similar to vulvar and head and neck carcinomas, squamous cell carcinoma of the keratinizing and the warty types display the strongest association with hrHPV (ranging from 70 to 100%) and their etiological relationship with hrHPV infection is most plausible^{1,21,22}. The remaining penile squamous cell carcinomas demonstrate about 30% positivity for hrHPV DNA¹⁵.

In Brazil, few studies have been conducted regarding the histological grade of the lesion. In the study by Scheiner *et al.*²⁰ HPV DNA was detected in 75% of patients with invasive carcinomas and in 50% of patients with verrucous carcinomas. High risk HPV were detected in 15 of 54 (27.8%) patients with HPV positive invasive tumors and in 1 of 4 (25%) patients with HPV positive verrucous tumors. HPV 16 was the most frequent type observed. No correlation was observed among histopathological subtypes of invasive squamous cell penile carcinomas and HPV infection, although the majority of HPV DNA positive cases were observed among the moderately and poorly differentiated carcinomas. The overall survival was related only to the presence of lymph node metastases. In the HPV positive cases, HPV 16 is the predominant type found in Brazil²³⁻²⁶ as well as world wide^{1,6,10,11,23,27} (**Tables 2 and 3**).

Despite the similarities between penile and vulvar cancer including their presence of HPV (mainly HPV 16) and their precursor lesions, the clear bimodal age distribution that is found for vulvar cancer is not clearly seen for penile cancer²⁸. Cubilla *et al.*²² observed a lower age of patients with basaloid or warty types (i. e., average 55 years) of cancer compared to other types of penile squamous cell carcinomas. However, in another study, including large series of penile cancer cases, no age difference was found between HPVpositive and negative cases (i. e., average 64 years)²⁹.

Low-risk HPV (lrHPV) associated condylomata acuminata do not have a malignant potential although in some cases, long-lasting giant condylomata acuminata (Buschke-Löwenstein tumour) might become malignant, showing invasion in more than 50% of the cases³⁰. Although in the literature these tumours are sometimes classified as verrucous carcinomas, it seems best to consider this type of carcinoma as a separate entity, which is supported by distinct clinicopathological characteristics like the pre-

Table 1 – Studies on HPV prevalence among male population from Brazil.

Study	HPV detection method	Population	HPV prevalence	
			Men tested	%
Giuliano, 2008	PCR-PGMY09/11	General population	382	72.3
Nicolau, 2005	Hybrid Capture II	Partners of women with HPV	50	56
Franceschi, 2002	PCR GP5+/6+	Partners of women with cervical cancer	53	35.8
Carestiato, 2006	Hybrid Capture II	General population	1481	26.2
Cavalcanti, 2008	PCR-PGMY09/11	Partners of women with HPV	88	40

Table 2 – Studies on high risk HPV prevalence among male population from Brazil.

Study	HPV types tested	Population	HPV prevalence	
			Sample	%
Giuliano, 2008	PCR and probing for 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66	General population	382	36.1
Nicolau, 2005	Hybrid capture hr-cocktail 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66	Partners of women with HPV	50	56
Franceschi, 2002	16, 18, 31 and 33	Partners of women with cervical cancer	53	28.3
Carestiato, 2006	Hybrid capture hr-cocktail 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66	General population	1.063	17.1
Cavalcanti, 2008	Specific PCR for 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 58	Partners of women with CIN	88	40

Table 3 – Studies on HPV prevalence among penile cancers from Brazil.

Study	HPV types tested	HPV prevalence		
		Sample	%	HPV 16
Bezerra, 2001	gp5/6 and Type-specific PCR for 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45	82	30.5	15.9
Levi, 1988	MY and probing for 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35	50	56	32
McCance, 1986	Southern blot analysis for HPV 16, 18	72	49	45
Scheiner*, 2008	MY09/11 + restriction length polymorphisms(RFLP)	80	44%	54.2

*HPV DNA was detected in 44% (35 of 80) of patients using the MY9/11 first round PCR. The overall detection of HPV DNA increased to 72.5% (58 of 80) using the nested GP5+/6+ PCR.

sence of lrHPV (i. e., HPV 6 and 11), its relative young age at presentation and their condylomatous appearance (both clinically and histopathologically)^{30,31}. Yet, the role of lrHPV types in penile carcinogenesis merits further investigation, particularly the clinical behavior of lrHPV positive penile carcinomas (i. e., its potential to metastasizing disease).

Although benign lesions of the penis are the most common manifestations related to HPV infection, penile neoplasias (PIN) are also described and may represent the true precursor lesions to penile cancer. HPV-DNA has been found in 70-100% of PINs and in 29-81% of invasive penile cancers (depending on the histological type), with HPV16 being the most prevalent type^{1,27,32}. HPV-associated PIN is considered a precursor of some forms of penile SCC. In immune competent patients, only 5-30% of PIN cases will progress to invasive SCC and even high-grade PIN lesions may regress spontaneously³³. HIV infected men who have sex with men (HIV+MSM) have a strongly increased risk for development of AIN and anal cancer^{15,34}. Highly active antiretroviral therapy is not associated with reduction of AIN³⁴. Although up to 29% of younger men bear HR-HPV-DNA on the penis, PIN/penile cancer is a relatively rare disease in immunocompetent patients in Europe and North America and mostly elderly men are affected^{32,35}. Compared with HIV-negative men, those HIV-positive patients have a somewhat higher penile HPV prevalence³⁶.

Molecular pathogenesis

Although the etiology of penile cancers is not yet fully understood, penile carcinoma is recognized to be a multi-step process showing a polyclonal profile. A proportion of penile carcinoma is attributable to hrHPV infection, while in the remaining penile cancers molecular mechanisms independent of HPV are likely to represent the more common underlying events¹. It is established that HPV-mediated penile carcinogenesis hrHPV-associated penile cancers are developed from precursor lesions caused by an hrHPV

infection. The penile carcinogenic pathway is thought to be equivalent to cervical carcinogenesis: a persistent infection with hrHPV is the initiating causative event, and subsequent (epi)genetic alterations are necessary for an hrHPV-infected cell to become fully malignant. HrHPVs exert their oncogenic effect by expressing the oncoproteins E6 and E7, which bind to and inactivate the p53 and Rb tumour suppressor gene products, respectively³⁷.

The E6 and E7 gene products of the oncogenic HPV types are required for induction and maintenance of the transformed phenotype of the infected cells. By disturbance of the ubiquitin pathways, oncogenic HPV types interfere with control of the cell division cycle and apoptosis. Subsequent host-cell (epi)genetic events involved in hrHPV-induced penile carcinogenesis are not well studied, but may include those identified for hrHPV-mediated cervical carcinogenesis, for example promoter methylation of CADM-1, an immunoglobulin (Ig)-like cell surface protein involved in cell-cell adhesion²⁷, and a change in the composition of the AP-1 complex, a transcription factor consisting of different proteins³⁷. Whether the same (epi)genetic alterations are involved in hrHPV-mediated penile carcinogenesis as in cervical carcinogenesis warrants further research. It should be realized that despite a common causative event, differences exist between hrHPV associated cervical and penile carcinoma, which are reflected by different incidence rates (26,300 penile cancer cases vs. 492,800 cervical cancer cases) worldwide in 2002¹² and time-span of development. While penile hrHPV infections are equally common as those of the cervix^{37,38}, the incidence of HPV-associated penile carcinoma is very rare as compared to cervical cancer. This may infer that penile epithelium represents a less favorable environment for virus-induced transformation compared to the epithelium of the cervical transformation zone, in which cervical cancers arise. Furthermore, the peak incidence of cervical cancer is around the age of 35-45 years while the peak incidence of hrHPV-associated penile cancer is, as indicated above, about 64 years²⁹, similar to non-HPV associated penile can-

cer. These findings suggest that there exist tissue and/or hormonal specific variables that influence the course of the hrHPV-mediated carcinogenic process that should gain further attention.

Targets for preventive strategies

Several preventive strategies for penile cancer can be considered. Among them, circumcision has been described as an important and protective measure, not only for HPV and cancer development but for different sexually transmitted infections (STIs). Neonatal circumcision has been well established as an effective prophylactic measure for penile cancer. The protective effect of circumcision is mainly explained by the fact that certain conditions like phimosis with retention of smegma and lichen sclerosus (LS) are less prevalent in neonatal circumcised men³⁹. The prophylactic efficacy of circumcision at older age requires further research but male circumcision is associated with a reduced risk of penile HPV infection⁴⁰, which proved to be a significant risk factor for penile cancer. In male partners of women with cervical neoplasia, a lower rate of penile neoplasia was found in neonatal circumcised when compared to uncircumcised men⁴¹.

In Brazil, prevalent religious and cultural practices do not recommend circumcision and its occurrence is often related to phimosis. Its application as a medical procedure ranges from 7% to 18% of the studied populations¹⁹.

Regarding other primary prophylactic measures, eradication of the etiological agent mediated by vaccination has proven to be a successful goal for other human viral infections. To date, two prophylactic HPV vaccines, that is a bivalent HPV16/18 vaccine Cervarix® (GlaxoSmithKline.) and a quadrivalent HPV16/18/6/11 vaccine Gardasil® (Merck), have been registered by the European Medicines and Evaluation Agency (EMA) and the Federal Drug Administration (FDA) and are commercially available in a great number of countries worldwide, including Brazil. High prophylactic efficacy of these vaccines for persistent HPV infection and incident high grade cervical lesions has been observed in HPV negative women in preliminary large multicentric trials⁴²⁻⁴⁴. Similar effects might be expected in the prevention of HPV associated penile lesions. Preliminary results from Australian trial on vaccinated young women showed that male sexual partner protection was observed, leading to the decrease of condylomata cases in both sexes, in a period of two years after vaccination program was established, reinforcing the role of vaccines in HPV infection prevention⁴⁵.

Another important tool for HPV infection and subsequent cancer development is the adoption of safe sex behavior. Although there is no 100% protection, condom use is effective in the prevention of sexually transmitted infections (STI), including HPV⁴⁶. To study whether viral shedding among sex partners might have consequences for viral persistence and the natural history of genital lesions, a randomized clinical trial has been performed. In this study, sex partners were randomized for condom use and it was shown that healing of HPV associated genital lesions was considerably shortened in condom using couples⁴⁷. The healing time of hrHPV associated FPL was 7.4 months in male partners of the condom group compared to 13.9 months in the non-condom group.

Other behavioral factors such as smoking, once proven to be associated with penile cancer would contribute to preventive cam-

paigns regarding smoking cessation. Although the precise role of tobacco use in penile carcinogenesis is undefined, a strong association between tobacco use and penile cancer has been found, alike for other (HPV associated) anogenital cancers. Smoking is most important in cases who are current smokers at time of diagnoses as compared to former or never smokers^{6,9}. Consequently, it seems advisory to put efforts in smoking cessation programmes.

CONCLUSION

Further research are necessary, mainly in our country and should not only focus on HPV mediated pathogenic pathways but also on related molecular and genetic factors that play a role in penile cancer development. Options for prevention of penile cancer include circumcision, limitation of penile HPV infections (either by prophylactic vaccination or condom use), prevention of phimosis, treatment of chronic inflammatory conditions associated to hygienic measures and smoking cessation.

Conflict of interest

No conflict of interests to be declared.

REFERENCES

- Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001; 159(4): 1211-1218.
- Wabinga HR, Parkin DM, Wabwire-Mangen F, Namboozee S. Trends in cancer incidence in Kyadondo County, Uganda, 1960-1997. *Br J Cancer* 2000; 82(9): 1585-1592.
- Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992; (120): 45-173.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1): 43-66.
- Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol* 2007; 25(5): 361-367.
- Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer (see comments). *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(1): 19-24.
- Bleeker MCG, Heideman VDAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer JLM. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention *World J Urol* 2009; 27: 141-150.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004; 5(4): 240-247.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116(4): 606-616.
- Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 449-457.
- Heideman DA, Waterboer T, Pawlita M, Delis-van Diemen P, Nindl I, Leijte JA et al. Human papillomavirus-16. Is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4550-4556.
- Parkin DM, Bray F. Vaccine 2006. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Suppl 3: S11-S25*.
- Bjorge T, Dillner J, Anttila T, Engeland A, Hakulinen T, Jellum E et al. Prospective seroepidemiological study of role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancers. *BMJ* 1997; 315(7109): 646-649.

14. van Doornum GJ, Korse CM, Buning-Kager JC, Bonfrer JM, Horenblas S, Taal BG et al. Reactivity to human papillomavirus type 16 11 virus-like particles in sera from patients with genital cancer and patients with carcinomas at five different extragenital sites. *Br J Cancer* 2003; 88(7): 1095-1100.
15. Senba M, Kumatori A, Fujita S, Jutavijittum P, Yousukh A, Moriuchi T et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from Northern Thailand. *J Med Virol* 2006; 78(10): 1341-1346.
16. Sanjosé S, Alemany L, Quint W, Tous S, Geraets D, Guimera N et al. HPV burden and genotype distribution in anogenital cancers worldwide 26th International Papillomavirus Conference, Montreal, July 3-8, 2010, O439. p. 101.
17. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J* 1987; 295(6609): 1306-1308.
18. Harish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995; 75(3): 375-377
19. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. Human Papillomavirus and Related cancers in Brazil. Summary Report, 2010. Available at: www.who.int/hpvcentre, Accessed in: 12/05/2010.
20. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serpa MJ. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *Int Braz J Urol*. 2008; 34(4): 467-74.
21. Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm MC Jr, Young RH. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(4): 505-512.
22. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001; 91(12): 2315-23211.
23. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The YoungWomen's Health Study. *J Infect Dis* 2002; 186(4): 462-9.
24. Carestati FN, Silva KC, Dimetz T, Oliveira LHS, Cavalcanti SMB. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined Hybrid Capture Assay II. *Braz J Infec Dis* 2006; 10(5): 332-337.
25. Cavalcanti SMB, Afonso LA, Moyses N, Magalhães IM, Passos MRL, Oliveira LHS. Human papillomavirus infection of sexual partners of women presenting cervical intraepithelial neoplasia. *Virus Reviews and Research* 2008; 13: 29-34.
26. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Cancer* 1986; 37(1): 55-59.
27. Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, Gallee MPW, Raaphorst FM, Doeberitz MV et al. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the P16(INK4A)/ Cyclin D/Rb Pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. *J Pathol* 2003; 201(1): 109-118.
28. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician* 2002; 66(7): 1269-1274.
29. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1078-1081.
30. Chu QD, Vezeridis MP, Libbey NP, Wanebo HJ. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the anorectal and perianal regions. analysis of 42 cases. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(9): 950-957.
31. Grussendorf-Conen EI. Anogenital premalignant and malignant Tumors (including Buschke-Lowenstein tumors). *Clin Dermatol* 1997; 15(3): 377-388.
32. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205: 189-93.
33. Gross G, Pifster H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193(1): 35-44.
34. Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19: 1407-14.
35. Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1107-14.
36. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67.
37. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006; 208(2): 152-164.
38. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer* 2002; 86(5): 705-711.
39. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(11): 1448-1453.
40. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346(15): 1105-1112.
41. Levine RU, Crum CP, Herman E, Silvers D, Ferenczy A, Richart RM. Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. *Obstet Gynecol* 1984; 64(1): 16-20.
42. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247-1255.
43. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 271-278.
44. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-1943.
45. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw C. Rapid decline in presentations for genital warts after the implementation of a national quadrivalent human Papillomavirus vaccination program for young women. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 499-502.
46. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ* 2004; 82(6): 454-461.
47. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107(5): 804-810.

Corresponding author:**SILVIA MARIA BAETA CAVALCANTI**

Laboratório Diagnóstico Viroológico, Dept^o de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal Fluminense
Rua Ernani Melo 101, lab. 319, Centro, Niterói – RJ
CEP: 24210-130
E-mail: silviacavalcanti@vm.uff.br

Recebido em: 24.10.2010

Aprovado em: 27.11.2010

A IMPORTÂNCIA DE INCLUIR NEUROSSÍFILIS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES COM DÉFICIT COGNITIVO E ALTERAÇÃO DO COMPORTAMENTO

THE IMPORTANCE OF INCLUDING NEUROSYPHILIS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH COGNITIVE DECLINE AND BEHAVIOR DISTURBANCES

Hilda Maria PA Santos¹, Camilee P Tostes¹, Amanda B Peixoto¹, Camile P Figueira¹, Renata J Bortolini¹, Carolina M Torrado², José Augusto C Nery³

RESUMO

Neurossífilis é resultado da infecção do cérebro, das meninges ou medula espinhal pelo *Treponema pallidum* e desenvolve-se em cerca de 25-40% das pessoas que não são tratadas para a sífilis. A demência por neurossífilis é uma manifestação tardia da sífilis e era causa frequente de deterioração cognitiva antes do aparecimento e da disseminação do uso da penicilina no tratamento das fases iniciais da doença. Embora incomum nos dias de hoje, a demência por neurossífilis ainda constitui diagnóstico diferencial a considerar-se, diante de síndromes demenciais atípicas ou com manifestações frontais, particularmente em populações menos favorecidas socialmente. Esse caso destaca a importância do diagnóstico precoce da neurossífilis, e que os médicos devem se alertar para a possibilidade desta doença em pacientes que apresentam demência, principalmente por pertencer ao grupo das demências potencialmente reversíveis, pois o tratamento adequado pode reverter o declínio cognitivo. E ainda, pelo aumento no número de casos de sífilis na última década, particularmente pela coinfeção com HIV, que pode acelerar o curso e alterar a resposta ao tratamento da sífilis. Este aumento da incidência de sífilis, observado também na Europa e nos Estados Unidos, poderá traduzir-se num acréscimo do número de casos de neurossífilis observados na prática clínica.

Palavras-chave: neurossífilis, declínio cognitivo, diagnóstico precoce, tratamento adequado, DST

ABSTRACT

Neurosyphilis results from infection of the brain, meninges or spinal cord by *Treponema pallidum* and develops in about 25-40% of persons who are not treated for syphilis. Dementia by neurosyphilis is a late manifestation of syphilis and was a frequent cause of dementia before the advent and widespread use of penicillin in the treatment of early stages of the disease. Although uncommon today, dementia of neurosyphilis still a differential diagnosis to consider in the face of atypical dementia or with manifestations front, particularly in socially disadvantaged populations socially. This case underscores the importance of early diagnosis of neurosyphilis, which clinicians should alert the possibility of neurosyphilis in patients who present with dementia, mainly belonging to the group of potentially reversible dementias, because proper treatment can reverse cognitive decline. And also, by increasing the number of syphilis cases in the last decade, particularly in combination with HIV, which can accelerate the course and alter the response to treatment of syphilis. This increased incidence of syphilis, also observed in Europe and the United States, could result in an increase in the number of cases of neurosyphilis observed in clinical practice.

Keywords: neurosyphilis, cognitive decline, early diagnosis, proper treatment, STD

INTRODUÇÃO

A incidência da neurossífilis vinha apresentando um contínuo declínio desde a disseminação da penicilinoterapia, o que fez com que clínicos de diversas especialidades progressivamente deixassem de pensar nessa patologia. Nas últimas décadas, no entanto, tem-se verificado um recrudescimento de sua incidência e várias são as razões apontadas para esse fato, como a liberação dos hábitos sexuais, o tratamento inadequado das formas primárias, a falta de diagnóstico e tratamento precoces^{1,2} e, particularmente, a coinfeção com HIV, que pode acelerar o curso e alterar a resposta ao tratamento da sífilis nesses pacientes^{2,3}.

No Brasil são diagnosticados anualmente cerca de 930.000 novos casos de sífilis. Dos pacientes com sífilis primária não tratada, 25 a 40% vão desenvolver neurossífilis, que resulta da infecção do cérebro, das meninges ou medula espinhal por *Treponema*

pallidum^{1,4,5}. A invasão das meninges pelo treponema é precoce, de 12 a 18 meses após a infecção, mas desaparece em 70% dos casos sem tratamento. Quando a infecção persiste, estabelece-se o quadro de neurossífilis, que pode ser assintomática ou sintomática⁶.

As manifestações clínicas da neurossífilis são extremamente variadas, apresentando-se de cinco formas básicas, as quais, no entanto, podem se sobrepor: forma assintomática, meningite sífilítica aguda, sífilis vascular cerebral, *tabes dorsalis* e paralisia geral progressiva, demência sífilítica ou demência paralítica⁶. Esta última é a que pode apresentar sintomatologia psiquiátrica importante⁴.

A paralisia geral progressiva, apesar de ser uma das manifestações, já pode ser observada nos estágios iniciais de neurossífilis, apresentando-se com um quadro leve⁴. Este evolui de forma progressiva e pode mimetizar qualquer síndrome neuropsiquiátrica, mais frequentemente a demência associada a elementos paranoides (delírios e alucinações) e a psicose maníaca^{4,7}.

Relataremos neste artigo o caso de paciente que tivemos a oportunidade de acompanhar, imunocompetente, com declínio cognitivo e alterações do comportamento devidas a neurossífilis e apresentando uma boa resposta após tratamento com penicilina intravenosa.

Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azuly, da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Setor de Dermatologia Sanitária.

¹ Alunas da liga de DST/Hanseníase da Santa Casa de Misericórdia.

² Médica pós-graduanda em dermatologia pela Santa Casa da Misericórdia.

³ Chefe do setor de dermatologia sanitária da Santa Casa da Misericórdia.

RELATO DE CASO

Homem, caucasiano, 64 anos, analfabeto, tratamento irregular de hanseníase paucibacilar, foi encaminhado pelo Centro Municipal de Saúde Pindaro de C. Rodrigues ao nosso serviço para avaliação de neurosífilis devido a um quadro de disfunção cognitiva e alteração do comportamento. Apresenta história de sífilis não tratada desde 2005 (VDRL 1/64) e um VDRL de abril de 2010 com titulação 1:32. Segundo o relato do sobrinho, o paciente em questão apresentou inicialmente, há cerca de 2 anos, dificuldade em realizar as suas atividades laborais e rotinas de cuidados pessoais, perda da memória, sobretudo para fatos recentes, seguidas de dificuldades em se expressar, diminuição da capacidade de julgamento, alteração de comportamento, como apatia, ansiedade e agitação. Além disso, o paciente relatou tontura ocasional, ataxia e distúrbio do sono, com frequentes episódios de insônia. Há 2 meses apresentou um episódio de delírio persecutório, necessitando de internação. No momento, não está em uso de nenhuma medicação.

O exame físico à admissão revelou um paciente alerta, desorientado no tempo e no espaço e com importante déficit de atenção. O restante do exame físico mostrou ausência de reflexos patológicos, dismetria na mão esquerda no teste dedo/nariz e evidência de instabilidade observada durante o exame de propriocepção, além de edema erisipela-simile bilateral nos pés, sugestivo de reação reversa.

O estado cognitivo foi avaliado pelo minixame do estado mental (MMSE) e uma detalhada bateria neuropsicológica para avaliação da memória, linguagem e das funções executivas, atenção e concentração. O resultado do minixame do estado mental foi 12/30, perdendo pontos em memorização, orientação temporo-espacial, atenção, cálculo e execução de comando seriado, caracterizando um quadro de demência moderada (MMSE = 12/30; paciente analfabeto) com síndrome amnésica e disexecutiva moderada. A tomografia computadorizada (TC) do cérebro demonstrou atrofia cerebral difusa leve.

A partir dos achados clínicos e radiológico, fez-se uma investigação laboratorial para causas de demência. Exames laboratoriais:

- TSH: 1,04 µm/mL; T₃: 147 ng/dL; T_{4L}: 1,12 mg/dL
- VDRL: 1/32; FTA-abs: +
- Anti-HIV I e II: negativo
- Hb: 14 g%; Ht: 41%; Hem: 4,88 M/mm³; VCM: 84 fl; HCM: 29 pg; CHCM: 34%
- Leucometria global: 8.600/mm³; Bastões: 3%; Segmentados: 64%; Eosinófilos: 3%; Monócitos: 3%; Linfócitos: 27%
- Ácido fólico: 6,8 ng/mL; vit B₁₂: 584,2 pg/mL

Hipótese diagnóstica: neurosífilis (paralisia geral progressiva).

O diagnóstico foi confirmado através de punção lombar: VDRL: + (título: 1/16); citologia: 0; proteína: 83; Cl: 115; glicose: 62; BAAR: negativo; Gram: negativo; fungos: negativo.

Feito o diagnóstico de neurosífilis, forma parética, o paciente foi internado na sétima enfermaria da Santa Casa da Misericórdia (RJ), onde se procedeu tratamento com penicilina cristalina, 4 milhões de UI, EV, de 4/4 horas, durante 21 dias.

Um mês após a alta, segundo relato do sobrinho, houve melhora do padrão do sono e da memória recente (intermitente). O último minixame do estado mental, realizado 4 meses após o término do

tratamento, foi de 18, com melhora na orientação espacial, na execução e na praxia visuoespacial. Além da melhora clínica, verificou-se a normalização do LCR: o último exame, realizado 3 meses após o tratamento, mostrou VDRL não reagente e normalização da proteína.

Após tratamento para neurosífilis, o paciente reiniciou poliquimioterapia para hanseníase, está sendo acompanhado pelo serviço de DST e hanseníase da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (RJ) e segue em acompanhamento pelo serviço de neurologia do mesmo Hospital.

DISCUSSÃO

O presente caso ilustra uma forma clínica da paralisia geral progressiva. As alterações de memória, principalmente, motivaram a solicitação da interconsulta com o serviço de dermatologia – setor de DST e hanseníase – em conjunto com o serviço de neurologia. Foi solicitada a realização da tomografia craniana, que mostrou hipotrofia cortical difusa leve. A partir dos achados clínicos e radiológico, fez-se uma investigação laboratorial para causas de demência. Encontrou-se VDRL positivo no soro (título 1:32), FTA-abs positivo e anti-HIV negativo. A confirmação diagnóstica deu-se através do exame do líquido, o qual apresentou VDRL positivo (título 1:16), FTA-abs reagente e aumento da concentração de proteínas.

O diagnóstico foi estabelecido aproximadamente 2 anos após o aparecimento dos primeiros sinais prodrômicos (dificuldade em realizar as suas atividades laborais e rotinas de cuidados pessoais e perda da memória, sobretudo para fatos recentes) e 2 meses após ter sofrido o seu primeiro quadro maniaco. Em um período de seguimento de 4 meses após o término do tratamento com penicilina, observou-se melhora do padrão do sono e da memória recente (intermitente). O LCR de controle, realizado 3 meses após o tratamento, mostrou VDRL não reagente e normalização da proteína. Apesar da persistência do déficit cognitivo, este tem progressivamente esboçado um certo grau de melhora, observado através do último minixame do estado mental realizado 4 meses após o término do tratamento, de 18/30, com evolução na orientação espacial, na execução e na praxia visuoespacial ainda em curso.

Neurosífilis é uma meningovascularite crônica capaz de produzir lesões vasculares e parenquimatosas no cérebro e na medula espinhal^{4,8}, que ainda ocorre hoje em dia, e devido ao seu polimorfismo clínico e radiológico deve ser considerada como diagnóstico diferencial em uma série de doenças neurológicas e psiquiátricas^{4,9}. Não é possível prever quais dos casos irão resolver espontaneamente, desconhecendo-se as razões pelas quais alguns doentes nunca desenvolvem a doença⁴.

As manifestações radiológicas vão desde resultados normais na ressonância magnética e tomografia computadorizada, até atrofia cerebral de leve a moderada, infarto cerebral, lesões da matéria branca, gomas cerebrais, espessamento das leptomeninges e arterite cerebral¹⁰. Em pacientes com neurosífilis, o achado de lesões frontais à ressonância magnética mostra associação estatisticamente significativa com o grau de morbidade psiquiátrica. Atrofia cortical correlacionou-se significativamente com déficit cognitivo^{10,11}.

Em relação às manifestações clínicas, o início geralmente é insidioso, com deterioração sutil da cognição, que se manifesta como dificuldade de concentração, diminuição da capacidade intelectual, alterações da personalidade e do comportamento e discretas alterações de memória. O desenvolvimento de manifestações psicóticas pode levar ao internamento destes doentes em hospitais psiquiátricos^{7,9}. As alterações neurológicas mais comuns, apesar de raras, consistem em tremores faciais e da língua, perturbações da fala, atrofia óptica e anomalias pupilares, denominadas pupilas de Argyll Robertson (pupilas pequenas, que não reagem à luz, mas que convergem)^{7,12}.

A paralisia geral progressiva, demência sífilítica ou demência paralítica aparece em geral 5 a 15 anos após a infecção primária^{5,9,12}, e evolui de forma progressiva^{4,5,7}. No geral, o início é insidioso e o curso pode ser flutuante, com períodos de exacerbação e remissão. Pode mimetizar qualquer síndrome neuropsiquiátrica, e em mais da metade dos casos ocorrem as formas demenciais simples^{9,12,13}, associadas ou não a alterações neurológicas, como disartria, disgrafia, paralisia de nervos cranianos, convulsões, neuropatia periférica e outros⁴⁻⁷.

O tratamento precoce e adequado evita o agravamento da progressão da doença e promove uma resposta dramática nos sintomas psiquiátricos^{5,9,10}, mas raramente ocorre recuperação completa da capacidade cognitiva, principalmente quando já se observa atrofia cerebral^{9,12,13}. A penicilina continua sendo a droga de escolha para o tratamento da sífilis. Embora vários estudos tenham sugerido que a azitromicina pode ter eficácia clínica, resistência aos macrolídeos tem sido amplamente documentada entre as cepas de *Treponema pallidum*, e falhas no tratamento têm sido relatadas. A ceftriaxona é eficaz para o tratamento da sífilis quando utilizada em regimes de dose múltipla¹⁴.

Consequentemente, o prognóstico dos pacientes com neurosífilis depende muito da precocidade do tratamento^{5,9,10}. Caso sejam tratados nos primeiros 3 meses da doença, até 50% poderão apresentar remissão dos sintomas. Após 1 ano de evolução, no entanto, são poucas as chances de melhora. Os casos não tratados tendem a evoluir para o óbito em cerca de 3 anos¹⁰. Portanto, o diagnóstico precoce e preciso é fortemente desejado.

CONCLUSÃO

Este caso demonstra um problema complexo de diagnóstico para o clínico, pois a obtenção da história de um paciente com neurosífilis pode ser difícil. O prognóstico desses pacientes está diretamente relacionado a um diagnóstico precoce e à instituição imediata do tratamento. Quanto mais precoce, melhor o prognóstico. Por conseguinte, a neurosífilis deve fazer parte do diagnóstico diferencial de todo paciente com deterioração cognitiva e/ou alteração de comportamento de início recente em pacientes de meia-idade ou idosos. Durante o acompanhamento, a avaliação neuropsicológica e o exame de LCR são instrumentos úteis para avaliar o declínio cognitivo e a resposta ao tratamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Friedrich F, Geusau A, Greisenegger S, Ossege M, Aigner M. Manifest psychosis in neurosyphilis. *Gen Hosp Psychiatry* 2009 Jul-Aug; 31(4): 379-81. Epub 2008 Oct 9. Review. PubMed PMID: 19555800.
- Ministério da Saúde – Programa Nacional de DST-AIDS. Manual de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs). Brasília-DF. 2006.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2002.
- Mehrabian S, Raycheva MR, Petrova EP, Tsankov NK, Traykov LD. Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases J*. 2009 Sep 1; 2: 8334. PubMed PMID: 19918420; PubMed Central PMCID: PMC2769430.
- Lee CH, Lin WC, Lu CH, Liu JW. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis. *Neurologist*. 2009 Mar; 15(2): 95-7. PubMed PMID: 19276787.
- Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol [serial on the Internet]*. 2006 Mar [cited 2010 Aug 20]; 81(2): 111-126.
- Vargas AP, Carod-Artal FJ, Negro MCD, Rodrigues MPC. Demência por Neurosífilis: Evolução Clínica e Neuropsicológica de um Paciente. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(2-B): 578-582.
- Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- Gelderblom H, Pachner AR. Spirochetal Infections (Neurosyphilis and Lyme Neuroborreliosis). In: Evans RW, ed. *Saunders Manual of Neurologic Practice*. 1ª ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 730-35.
- Silva A, Arrojo M, Ferreira P, Sá MJ, Palha AP. Interface neurology/psychiatry: a case report of neurosyphilis. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31:231-3.
- Zifko U, Wimberger D, Lindner K, Zier G, Grisold W, Schindler E. MRI in Patients with General Paresis. *Neuroradiology* 1996; 38 (2): 120-3.
- Estévez RF. Neurosyphilis presenting as rhabdomyolysis and acute renal failure with subsequent irreversible psychosis and dementia. *Psychosomatics*. 2006 Nov-Dec; 47(6): 538-9. PubMed PMID: 17116961.
- Hama K, Ishiguchi H, Tuji T, Miwa H, Kondo T. Neurosyphilis with mesiotemporal magnetic resonance imaging abnormalities. *Intern Med* 2008; 47(20): 1813-7. Epub 2008 Oct 15. Review. PubMed PMID: 18854635.
- Madhusudhan M. Neurosyphilis. *Neurol India* 2009 May-Jun; 57(3): 233-4. PubMed PMID: 19587460.

Endereços para correspondência:

HILDA MARIA PASCOAL ALVES DOS SANTOS

Rua Sócrates Guanaes Gomes, 137, aptº 601

Mansão Antônio Andrade, Cidade Jardim, Salvador – BA
CEP: 40296-720

Tel.: 71 3351-6962 / 74 9119-2646 / 21 8122-7678

E-mail: hmpascoal@gmail.com

CAMILEE PEREIRA TOSTES

Rua Amadeu Gomes, 126, casa 401, Sapé, Niterói – RJ

Tel.: 21 2611-0500 / 21 8226-0774

E-mail: camileetostes@yahoo.com.br

Recebido em: 06.11.2010

Aprovado em: 18.11.2010

PÁPULAS PERLÁCEAS PENIANAS: APRESENTAÇÃO CLÍNICA ATÍPICA EM CRIANÇA

PEARLY PENILE PAPULE: ATYPICAL CLINICAL PRESENTATION IN A CHILD

*Amanda B Peixoto¹, Camillee P Tostes¹, Hilda Maria PA Santos¹, Renata J Bartolini¹,
Paula B Modesto², José Augusto C Nery³*

RESUMO

Introdução: as pápulas perláceas penianas (PPP), também conhecidas como glândulas de Tyson, são um tipo de angiofibroma; portanto, lesões benignas. São pápulas branco-peroladas, assintomáticas, localizadas na glândula do pênis e com maior incidência na idade pós-puberal. Não necessitam de outro tratamento além da informação. Neste trabalho, apresentamos um caso de PPP com localização, idade e sintomatologia atípicas, mostrando a importância da diferenciação clínica com papilomavírus humano (HPV) e outras entidades, e da realização de exame histopatológico nas lesões de diagnóstico incerto.

Palavras-chave: pápulas perláceas penianas, HPV, apresentação atípica, DST

ABSTRACT

Introduction: pearly penile papules (PPPs), also known as Tyson's glands, are a type of angiofibroma; thus, benign lesions. They are characterized by asymptomatic pearly white papules, located on the glans penis, most often in postpubertal males. They do not require any treatment other than reassurance. At this work, we present a case of PPP with atypical localization, age and symptomatology, showing the importance of the clinical distinction with human papillomavirus (HPV) and other diseases, and the histopathologic exam on uncertain diagnosis lesions.

Keywords: pearly penile papule, HPV, atypical presentation, STD

INTRODUÇÃO

As pápulas perláceas penianas (PPP) são também conhecidas como glândulas de Tyson, papilomas hirsutoides, papilas na glândula coronal, hirsutismo da papila coronal do pênis, *capilliti coronal* e pápulas perláceas róseas¹. Caracterizam-se por lesões assintomáticas, branco-peroladas, em forma de cúpula, medindo 1 a 4 mm, intimamente agregadas, localizadas na glândula do pênis. Inicialmente foram postuladas como produtoras de sebo ou um órgão do sistema nervoso. Mais tarde, foi demonstrado ser um tipo de angiofibroma². Sua etiologia é desconhecida. São comumente encontradas em fileira única ou dupla, distribuídas circunferencialmente no sulco ou na região coronal. Tendem a ser mais proeminentes no dorso da região coronal e desaparecem no freio³. Incidem em 14-48%¹ dos homens na idade pós-puberal, mais comumente na 2ª ou 3ª década de vida e em homens negros e não circuncidados^{1,4,5}.

Os achados histológicos são uniformes, mostrando um epitélio afinado sobre áreas de fibrose e proliferação vascular na derme superior. Um discreto infiltrado inflamatório linfocítico está frequentemente presente⁶. São lesões benignas que diminuem com a idade^{5,7}, não necessitando de tratamento. Entretanto, muitos pacientes expressam preocupação ou sentimento de vergonha em relação a esta condição, o que os estimula a procurar tratamento. Algumas modalidades têm sido tentadas para fins estéticos, como crioterapia^{1,4}, eletrodessecção^{1,4}, excisão por *shaving*, podofilina⁵, curetagem⁵ e ablação por *laser* de CO₂^{1,4,5}.

Neste trabalho, apresentamos um caso de PPP com localização, idade e sintomatologia atípicas. Acreditamos que este caso é extremamente raro, sendo encontrados apenas dois casos semelhantes^{8,9} na literatura consultada.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 12 anos de idade, solteiro, estudante do ensino fundamental, natural do Rio de Janeiro, residente em Campo Grande. Previamente hígido. Procurou atendimento médico no Serviço de Dermatologia Sanitária com a queixa de lesões pruriginosas no pênis com evolução de 3 semanas. Ele negou prática de relação sexual e a existência de lesões semelhantes em outras partes do corpo ou em outros membros da família. Ao exame dermatológico foram observadas várias micropápulas, de superfície plana, hipocrômicas, algumas confluentes, dispostas em toda a circunferência do corpo do pênis (**Figura 1**). Não houve eliminação de material à expressão das lesões. Foram sugeridas as seguintes hipóteses diagnósticas: PPP, HPV, glândulas sebáceas ectópicas, molusco contagioso e líquen nítido. Exames laboratoriais (VDRL, FTA-ABSe anti-HIV) foram não reagentes. A análise histopatológica de uma das lesões foi conclusiva para o diagnóstico de PPP.

DISCUSSÃO

PPP é uma entidade muito comum com a qual todo agente da saúde deve estar familiarizado. São lesões benignas de localização preferencial na circunferência do sulco ou na região coronal do pênis. No caso descrito, as lesões localizam-se na haste peniana; sendo, portanto, uma localização atípica. São comumente encontradas na idade pós-puberal, sendo difícil explicar o desenvolvimento precoce deste caso. Em 1909, Buschke⁸ publicou que estruturas semelhantes foram observadas em recém-nascido. Neri *et al.*⁹

Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Setor de Dermatologia Sanitária

¹ Alunas da liga de DST/Hanseníase da Santa Casa de Misericórdia.

² Médica pós-graduanda em dermatologia pela Santa Casa da Misericórdia.

³ Chefe do setor de dermatologia sanitária da Santa Casa da Misericórdia.



Figura 1 – Micropápulas, de superfície plana, hipocrômicas, algumas confluentes, dispostas na circunferência do corpo do pênis.

descreveram um caso semelhante em uma criança de 11 anos com localização também na haste peniana. Tipicamente são assintomáticas. Glicksman *et al.*¹⁰ relataram um único caso com sensibilidade intermediária das lesões; porém, o autor afirma que as sensações podem ser subjetivas. No caso clínico descrito, o paciente queixava-se de prurido e, apesar de ser uma sintomatologia subjetiva, não foram encontrados relatos equivalentes em nossa busca.

A semelhança da PPP com outras entidades pode gerar a falsa impressão de doença sexualmente transmissível e levar a tratamentos perigosos e desnecessários. Os principais diagnósticos diferenciais são HPV, glândulas sebáceas ectópicas, molusco contagioso e líquen nítido. O HPV é menos uniforme em tamanho e forma, frequentemente muda com o tempo e responde à podofilina. As glândulas sebáceas ectópicas são mais amareladas, presentes na haste do pênis, aumentam em tamanho quando a pele do pênis é esticada e um material cremoso pode ser eliminado à expressão. As lesões de molusco contagioso são umbilicadas, podem ser maiores no tamanho e eliminam material à extirpação. As pápulas do líquen nítido têm a cor da pele, superfície plana e tendem a ocorrer mais na haste do pênis. Sendo assim, o achado de lesões atípicas deve sempre estimular a realização de exame histopatológico confirmatório.

Acreditamos que este caso é extremamente raro, não só pela idade do paciente, mas também pela sua localização e sintomatologia atípicas, sendo encontrados apenas dois casos semelhantes^{8,9} na literatura consultada.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Körber A, Dissemmond J. Pearly penile papules. *CMAJ* 2009;181(6-7):397. Epub 2009 Aug 4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742148/pdf/1810397.pdf> Acessado em: 17/04/2010.
2. Ackerman AB, Kronberg R. Pearly penile papules. *Acral angiofibromas. Arch Dermatol* 1973;108(5): 673-5. Disponível em: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/108/5/673> Acessado em: 25/04/2010.
3. Agrawal SK, Bhattacharya SN, Singh N. Pearly penile papules: a review. *Int J Dermatol* 2004;43(3):199-201. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118749523/abstract> Acessado em: 17/04/2010.
4. Rokhsar CK, Ilyas H. Fractional Resurfacing for the Treatment of Pearly Penile Papules. *Dermatol Surg* 2008;34(10):1420-2;discussion 1422. Epub 2008 Jul 22. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/120848090/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0> Acessado em: 17/04/2010.
5. Agha K, Alderson S, Samraj S, Cottam A, Merry C, Lee V *et al.* Pearly penile papules regress in older patients and with circumcision. *Int J STD AIDS* 2009;20(11):768-70. Epub 2009 Oct 15. Disponível em: <http://ijsa.rsmjournals.com/cgi/content/full/20/11/768> Acessado em: 18/04/2010.
6. Oates JK. Pearly penile papules. *Genitourin Med.* [periódico na Internet]. 1997;73(2):137-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1195791/pdf/genitmed00002-0055.pdf> Acessado em: 17/04/2010.
7. Rehbein HM. Pearly penile papules: incidence. *Cutis* 1977;19:54-57. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837718> Acessado em: 25/04/2010.
8. Buschke A. Über die bedeutung der papillen der corona glandis. *Klin Med* 1909;5:1621-3. Citado por Neri I *et al.* In: Ectopic pearly penile papule: a paediatric case. *Genitourin Med* 1997;73:136.
9. Neri I, Bardazzi F, Raone B, Negosanti M, Patrizi A. Ectopic pearly penile papules: a paediatric case. *Genitourin Med* 1997;73:136. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1195790/pdf/genitmed00002-0054.pdf> Acessado em: 17/04/2010.
10. Glicksman JM, Freeman RG. Pearly penile papules. A statistical study of incidence. *Arch Dermatol* 1966;93(1):56-9. Disponível em: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/93/1/56> Acessado em: 18/04/2010.

Endereço para correspondência:

AMANDA BRAGA PEIXOTO

Rua Cesar Zama 185, Lins de Vasconcelos

Rio de Janeiro – RJ

Tel: (21) 2594-9994

E-mail: amandabrag@globom.com

Recebido em: 25.09.2010

Aprovado em: 10.11.2010

Os Números Revelam mais do que Supõe nossa Vã Filosofia

Niterói, dezembro de 2010. Final de um dia de plantão na enfermaria de aids no Hospital Municipal Carlos Tortelly. Ao navegar no *site* do Departamento Nacional de DST e Aids (DN-DST/Aids), deparo-me com a incidência de casos de aids no Brasil em 2009: 38.538 ou seja, 20,1/100.000 habitantes.

Fiquei me perguntando, o que esta taxa de incidência pode oferecer em termos de informação? Talvez, somente uma comparação com outros países, no mesmo ano de 2009. A comparação com anos anteriores ou que estão por vir, no Brasil, pode ser confusa, pois neste caso entra em cena a taxa de crescimento da população.

Lembrei-me que neste ano de 2010 tivemos censo demográfico no País e, curioso que sou, fui visitar a página do IBGE. Lá encontrei a pirâmide etária da população: de um lado, o sexo feminino, e do outro, o sexo masculino. População do Brasil em 2010: 190.732.694.

Porém, faltava-me ainda o número de casos de aids por faixa etária. Neste caso, quem possui a resposta é o Boletim Epidemiológico, do próprio DN-DST/Aids.

Pronto, eu tinha agora todos os dados para construir informações sobre os grupos mais afetados pela epidemia.

Em um exercício mental frenético para saciar minha curiosidade, multipliquei o percentual de cada faixa etária pela população total. Depois, peguei o número de casos por faixa etária, dividi pelo resultado da primeira conta e multipliquei por 100.000.

Eis alguns resultados: 40,6/100.000 para homens de 25-29 anos, 54,3/100.000 para homens de 30-34 anos, 56,6/100.000 para homens de 35-39 anos, 24,5/100.000 para mulheres de 25-29 anos, 31,0/100.000 para mulheres de 30-34 anos e 34,5/100.000 para mulheres de 35-39 anos.

Só existia um problema: os casos de aids eram aqueles notificados em 2009 e a população do Brasil era a de 2010. Ora, neste caso é possível que as taxas de incidência em 2009 fossem até mesmo maiores, pois o denominador (população) seria menor.

Agora, às inferências. Se a incidência anual por sexo e faixa etária for constante, ao final de 5 anos existiriam mais de 250 homens entre 35-39 anos com aids/100.000, o que resulta em um indivíduo notificado em cada 400 pessoas desta fração populacional.

Mas o que mais me chamou a atenção foi a incidência de novos casos na faixa de 25-29 anos. Esta é uma informação muito importante, uma vez que diz respeito ao HIV adquirido provavelmente na segunda década de vida, ou seja, na adolescência.

A Saúde Pública necessita de informações refinadas e oportunas para desenvolver intervenções prioritariamente em grupos populacionais mais atingidos por um agravamento de saúde qualquer, otimizando os recursos disponíveis.

E agora à noite, ao final de um dia exaustivo de plantão, eu conhecia mais uma das diversas facetas do inimigo, o qual eu combato na linha de frente da batalha há 20 anos.

ALBERTO SARAIVA TIBÚRCIO

Médico infectologista, especialista em Doenças Sexualmente Transmissíveis (UFF), pós-graduado em Saúde Pública.

26TH INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE & CLINICAL AND PUBLIC HEALTH WORKSHOPS (CONT.)

PART II - HPV IN MEN

JULY 3-8, 2010 / PALAIS DES CONGRÈS DE MONTRÉAL, CANADA

Abstracts selected by Mauro Romero L Passos, Felipe DL Passos, Marc Steben

APRESENTAÇÃO / PRESENTATION

Human papillomavirus (HPV) is the most frequent sexually transmitted infection causing 5% of all cancers in human. HPV is the source of various ano genital genital such as cervical, anal, vulvar, vaginal, penile as well as of oropharyngeal cancers. HPV also causes non neoplastic anogenital and respiratory track papillomatosis. Both high risk and low risk HPV now represent, at least partially, preventable burden on the health care system and global loss of productivity.

The 26th International Papillomavirus Conference and its two workshops were held under the theme of "Sharing Knowledge for Global Health". Four commitments were made by the local organizing committee and we made sure to keep them to the International Papillomavirus Society: 1) to foster integrative research, 2) to enhance developing countries' capacities, 3) to inspire young researchers and 4) to offer an affordable learning experience.

There were 1978 participants at the conference. Two 2-day Workshops, Public Health Workshop & Clinical Workshop, preceded the main conference. During the conference we had 12 plenary sessions, 29 parallel Oral Communications Sessions, eight Early Morning Workshops (for young researchers and addressing capacity building in emerging countries), 18 Satellite Symposia (12 academic and 6 industries sponsored), 642 regular Posters and 70 e-posters.

The organisers followed very consistently an environment-friendly policy avoiding printed paper documents, increases the distribution of CD-ROM with all conference abstracts, free web-cast dissemination of the presentations and the book of abstracts through www.hpv2010.org. To recognize the strength and the variety of researchers in our society, awards were given for both oral and poster presentation in all of our four group of interest: basic sciences, clinical and laboratory sciences, epidemiology and public health as well as capacity building. Awards for young

researchers and from developing countries were also given. The current paper contains short summaries of award recipients. Readers interested in the details of certain sessions or presentations are invited to consult www.hpv2010.org.

Held under the theme: sharing knowledge for global health, the conference continues the tradition started last year in Malmö where every presentations were made available free to anyone joining the website, after an identification process, anyone can look or download presentations from the conference or the clinical or the public health workshop. This generosity from our speakers makes it possible to access the high quality of science and methods to all and not only to those able to make it to Montréal. This certainly helped us guarantee that in fact we delivered on our theme of sharing knowledge for global health and this unique collaboration with the Brazilian Journal of STD is a vibrant show of the interest our brazilian colleagues have spread the knowledge on HPV to their scientific community of Brazil and the editor has to be applauded for his vision and help in sharing the highest quality of knowledge!

Obrigado,

MARC STEBEN, MD

Médecin Conseil

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Institut national de santé publique du Québec

190, boulevard Crémazie Est -

Montréal (Québec) Canada H2P 1E2

Téléphone: (514) 864-1600 ext. 3234

Télécopieur: (514) 864-7646

secrétaire: Amélie Dugué ext. 3261

ORAL PRESENTATIONS

VIRAL ONCOGENE EXPRESSION DEFINES OROPHARYNX CARCINOMAS WITH ACTIVE HPV16 INVOLVEMENT

Dana Holzinger^{1,2}, Markus Schmitt², Gerhard Dyckhoff¹, Michael Pawlita², Franz X. Bosch¹

Background: A subset of oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCC) contains HPV16 DNA and appears to have a better prognosis. However, this subset may be heterogeneous. To better define the group of HPV-driven tumors we included HPV RNA analysis in a large OPSCC series and evaluated the association of viral DNA and RNA status with clinical parameters.

Methods: Fresh-frozen tissues from 199 German OPSCC collected between 1990 and 2008 were subjected to semi-quantitative multiplex papillomavirus genotyping (MPG). HPV16 DNA positive tumors were quantitatively analyzed for viral oncogene E6*II RNA expression by NASBA amplification and bead-based hybridization.

Results: HPV16 DNA was present in 97/199 (48.7%) OPSCC, viral load was low (HPV⁺) in 61 (31.1%) and high (HPV⁺⁺) in 36 (18.4%) tumors. Prevalence of HPV16 was highest in tonsillar carcinomas (60.7% vs. 41.1% in the other oropharyngeal subsites) and increased by 24.4% from 1990 to 2008. HPV16 E6*II RNA was expressed in 35/37 (94.6%) HPV⁺⁺ tumors but only in 14/60 (23.3%) HPV⁺ tumors. Kaplan Meier analyses showed that viral load and even more viral oncogene RNA were associated with better overall survival (OS) and progression free survival (PFS; OS: $p = 0.015$ vs. $p = 0.035$; PFS: $p = 0.007$ vs. $p = 0.030$, logrank test). Oncogene RNA positive tumors were associated with never smoking and never drinking and with the absence of distant metastasis, but not with younger age.

Conclusion: This study demonstrates a pronounced heterogeneity among HPV16 DNA positive tumors and confirms that DNA genotyping alone is insufficient to define the role of the virus. OPSCC expressing oncogene HPV16 RNA are truly HPV-driven tumors. OPSCC harboring HPV16 DNA but negative for E6*II behave like the HPV negative tumors with regard to clinical parameters.

¹Molecular Biology Laboratory, Department of Otolaryngology, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; ²Division of Genome Modifications and Carcinogenesis, Infection and Cancer Program, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

HPV INFECTION CLEARANCE AMONG MEN AGES 18-70 YEARS: THE HIM STUDY

Anna Giuliano¹, Ji-Hyun Lee¹, William Fulp¹, Luisa Villa², Eduardo Lazcano³, Mary Papenfuss¹, Danelle Smith¹, Martha Abrahamsen¹

Introduction: Little is known regarding the natural history of HPV infections in men. The purpose of this study was to describe the overall, age specific, and country specific duration of genital HPV infections in men.

Methods: 1160 men ages 18-70 years residing in Brazil, Mexico, and the US were examined every six months, with a median follow-

up of 27.5 months. Samples obtained from the coronal sulcus, glans penis, shaft, and scrotum were analyzed for presence of HPV DNA. Duration of HPV infection was estimated by the Kaplan-Meier method for any HPV type, oncogenic HPV, non-oncogenic HPV, and HPV 16. Differences in median time to clearance of HPV by age and country were evaluated using the log-rank test.

Results: Median time to HPV clearance was significantly longer for infections positive at enrollment (12.8 months, 95% CI: 12.1, 14.3) vs. newly acquired (7.5 months, 95% CI: 6.8, 8.8). Duration of incident HPV 16 infections was significantly longer at 12.2 months (95% CI: 7.4, 20.2) compared to non-oncogenic HPV types (7.6 months, 95% CI: 6.8, 9.3). Duration of incident HPV 16 infection was also longer among US men (18.2 months) compared with men from Brazil (11.4 months) and Mexico (6.7 months). With increasing age duration of any HPV and non-oncogenic HPV significantly decreased (6.2 months for men 45-70 years compared with 9.5 months for men 18-30 years for any HPV; and 6.5 months for men 45-70 years compared to 9.1 months for men 18-30 for non-oncogenic HPV). In contrast, the duration of HPV 16 was longer for men 45-70 years compared with men 18-30 years (17.3 months vs. 14.7 months).

Conclusion: Overall, HPV 16 had a longer time to clearance than non-oncogenic HPV types, and the duration of HPV 16 was longer for older men, and those residing in the US.

¹H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA; ²Ludwig Institute of Cancer Research; ³Instituto Nacional de Salud Publica.

CIRCUMCISION AND ACQUISITION OF HIGH-RISK HPV INFECTION IN YOUNG MEN

Kelley M. VanBuskirk¹, Rachel L. Winer¹, James P. Hughes², Qinghua Feng³, Shu-Kuang Lee², Michael E. Stern¹, Sandra F. O'Reilly¹, Laura A. Koutsky¹

Background: While previous cross-sectional studies of prevalent HPV infections in men have reported positive associations between lack of circumcision and infection, the role of circumcision in HPV acquisition is not clear.

Objective: To investigate whether high-risk (HR) HPV is acquired differentially based on circumcision status.

Methods: Heterosexual male university students 18-20 years of age were recruited from 2003-2009 and followed tri-annually for up to four years. Samples from the shaft/scrotum and glans, as well as urine, were tested for 37 HPV genotypes by a liquid bead microarray assay (LBMA). Kaplan-Meier methods were used to evaluate the cumulative incidence of HR HPV. To evaluate whether incident detection site (glans and/or urine vs shaft/scrotum only) or number of sites infected at the time of incident detection varied according to circumcision status, all incident type-specific HR HPV infections were included in a multivariate logistic regression model where circumcision status was the outcome and detection site and number of sites were the covariates. Robust variance estimates were used to account for correlation between multiple HPV types within subjects.

Results: Among 464 participants, the 36-month cumulative incidence of HR HPV was 63.1% (95% CI: 57.1,69.2) and did not differ by circumcision status ($p = 0.98$, logrank test). In

multivariate logistic regression, the odds of positivity for HR HPV in the glans and/or urine versus the shaft/scrotum was 2.3 times (95%CI:1.4,3.8) higher in uncircumcised versus circumcised men. Similarly, uncircumcised men had an odds of being positive at all sites (vs only one) 5.6 times higher than uncircumcised men (95%CI:1.6,19.4) at the time of initial detection.

Conclusion: Although the cumulative incidence of HR HPV acquisition did not differ between circumcised and uncircumcised men, incident infections in uncircumcised men were more likely to be detected in the glans and/or urine and to be detected in multiple sites.

¹Department of Epidemiology/HPV Research Group, University of Washington, Seattle, WA, USA; ²Department of Biostatistics/HPV Research Group, University of Washington, Seattle, WA, USA; ³Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA, USA.

THE EFFECT OF MALE CIRCUMCISION ON INCIDENT AND PERSISTENT PENILE HPV INFECTIONS IN MEN FROM KENYA

Jennifer S. Smith¹, Danielle M. Backes¹, Robert C. Bailey², Stephen Moses³, Kawango Agot⁴, Ian Maclean³, J.O. Ndinya-Achola⁵, Michael G. Hudgens¹, Chris J.L.M. Meijer⁶, Peter J.F. Snijders⁶

Background: Male circumcision (MC) may reduce the carriage of penile human papillomavirus (HPV) infection. Proof that MC reduces HPV penile infection acquisition and/or persistence in men can only be obtained through a prospective randomized controlled trial (RCT).

Methods: An HPV-ancillary study was nested within an ongoing RCT of MC in Kisumu, Kenya. The primary aim was to assess the effect of MC on penile HPV incidence and/or persistence. Penile exfoliated cell specimens were collected from the glans/coronal sulcus of sexually active men who were HIV sero-negative, uncircumcised and aged 18-24 years at baseline. Specimens were tested with the GP5+/6+ PCR assay to detect a wide-range of HPV-DNA types. Cross-sectional analyses were conducted to compare HPV-DNA positivity at the baseline and 24-month visits.

Results: A total of 1,809 participating men had HPV-DNA results at both the baseline and 24-month follow-up visits. Of these, 982 (54%) were HPV-negative at baseline in the glans/coronal sulcus specimen. Among the 982 HPV-DNA negative men at baseline, 223 (22.7%) were HPV-DNA positive at the 24-month visit. Incident HPV infections were significantly lower in the circumcised (15.1%) than uncircumcised arm (30.8%) (odds ratio [OR] = 0.4; 95% confidence interval [CI]: 0.3-0.5). Among 827 HPV-DNA positive men at baseline, 292 (35.3%) remained positive at 24-months (23.6% among circumcised compared to 47.4% among uncircumcised men; OR = 0.3; 95% CI: 0.3-0.5). Analyses were similar for incident type-specific HPV 16 infections (2.2% among circumcised, versus 6.5% among uncircumcised men; OR=0.3; 95% CI: 0.2-0.6). Circumcised men were also less likely, albeit non-significantly, to have a persistent HPV type 16 infection (5.6%) compared with uncircumcised men (9.2%) (OR = 0.6; 95% CI: 0.2-2.1). Analyses will be presented on the effect of male circumcision on penile HPV infections, stratified by anatomical site and specific HPV type.

Conclusions: Male circumcision resulted in a decrease in incident and persistent HPV infections 24 months after baseline.

¹University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; ²University of Illinois at Chicago, IL, USA; ³University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; ⁴Research and Development Organization, Kisumu, Kenya; ⁵University of Nairobi, Nairobi, Kenya; ⁶VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

ASSOCIATION BETWEEN HPV-16 L1 VLP SERUM ANTIBODIES AND FUTURE RISK OF GENITAL HPV INFECTIONS IN MEN

Beibei Lu^{1,5}, Raphael Viscidi², Eduardo Lazcano-Ponce³, Luisa Villa⁴, Martha Abrahamsen¹, Danelle Smith¹, Mary Papenfuss¹, Anna Giuliano¹

Background: No study has examined whether anti-HPV-16 serum antibodies elicited by natural infections protect against future genital HPV infections in men.

Objectives: We examined risk of genital infection with HPV 16 and phylogenetically-related types in the alpha-9 genus in an international cohort of men.

Methods: HPV 16 antibodies were detected using an L1-VLP-based ELISA and classified using low and high seroreactivity cut-points. Incidence rates of new infection and 6-month persistent infections with HPV-16 and other alpha-9 genotypes were estimated. Tests based on binomial distribution were applied to compare incidence rates between seropositive and seronegative men.

Results: 2,482 men aged 18-70 years residing in USA, Brazil and Mexico were followed every 6 months for a median duration of 17.9 months. HPV 16 seroprevalence at enrollment was 10.8% and 8.2%, using low and high cut-points respectively. Seroprevalence was significantly higher among men with male sexual partners (MSM and MSMW). Overall the HPV 16 incidence rate was 6.0 and 5.5 per 100-person-years for HPV-16 seropositive and seronegative men (p = 0.796) using the lower cut-point. Incidence of other alpha-9 genotypes was 10.9 and 8.1 per 100-person-years, respectively (p = 0.138). Incidence rates of 6- and 12-month persistent infection with HPV-16 or other alpha-9 genotypes did not differ significantly by enrollment HPV-16 sero-status. No significant differences in incidence rates by sero-status were detected for any age group or subgroups of men with different number of lifetime sexual partners or sexual practice using the lower cut point. When a higher seroreactivity cut-point was applied, a significantly lower incidence rate of genital HPV-16 was observed in seropositive men compared to seronegative men (p = 0.015) among MSM.

Conclusion: The presence of HPV-16 serum antibodies at enrollment does not appear to confer protection against future genital infection with HPV-16 or its phylogenetically-related types. However, a protective effect was observed among MSM with higher seroreactivity at enrollment.

¹Risk Assessment, Detection and Intervention Program, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA; ²School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ³Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México; ⁴Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil; ⁵College of Public Health, University of South Florida, Tampa, FL, USA.

HPV TRANSMISSION IN HETEROSEXUALLY ACTIVE COUPLES OVER 12 MONTHS

Zizipho Z. A. Mbulawa¹, Dianne J. Marais¹, David Coetzee², Anna-Lise Williamson^{1,3}

Background: There are few reports on sexual transmission of HPV types. This study investigated the extent of HPV transmission in couples that were HIV-positive, HIV-discordant (one partner was HIV-positive) and HIV-negative. **Methods:** Participants were black, heterosexually active couples, aged 19 to 65 years followed up over a 12 month period. At baseline, 6-month and 12-month visits there were 433, 245 and 159 couples respectively. Cervical and penile HPV types were determined by Roche Reverse Linear Array HPV genotyping assay. **Results:** Transmission analysis was restricted to couples in which at least one partner was HPV infected at baseline. In 170 couples observed between baseline and 6 months, there were 44 HPV transmission events in 32 couples. Female-to-male transmission was most common compared to male-to-female transmission (34/44, 77% compared to 10/77, 23%; $P < 0.0001$). Female-to-male transmission events were mostly HR-HPV types (24/34, 71%) compared to LR-HPV types (10/34, 29%; $P = 0.0007$), while male-to-female transmission events were mostly LR-HPV types (6/10, 60%) compared to HR-HPV types (4/10, 40%; $P = 0.37$). In 104 couples observed between baseline and 12 months visit, there were 30 HPV transmissions events in 27 couples. Female-to-male transmission was again most prevalent compared to male-to-female transmission (18/30, 60% compared to 12/30 40%, $P = 0.12$). Female-to-male HR-HPV transmission events were again more prevalent than LR-HPV types (10/18, 56%) (8/18, 44%); while male-to-female transmission events were more likely to be LR-HPV types (7/12, 58%) compared to HR-HPV types (5/12, 42%) however the difference was not significant. Between baseline and 6-months HPV transmission was higher in couples that were HIV-positive (17/39, 44%) compared to HIV discordant (21/83, 25%; $P = 0.04$) and compared to couples that were HIV-negative (6/47, 13%; $P = 0.001$). **Conclusion:** HPV transmission is common in sexually active couples especially among HIV-positive and HIV discordant couples compared to HIV-negative couples. The most common type of transmission is female-to-male.

¹Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ²Centre of Infectious Disease, Epidemiology and Research, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ³National Health Laboratory Service, Groote Schuur Hospital, Observatory, Cape Town, South Africa.

INCIDENCE RATES OF ANOGENITAL WARTS IN GERMANY

Edeltraut Garbe¹, Tania Schink¹, Renate Schulze-Rath², Sarah Jow², Angela Kraut¹

Background: HPV types 6 and 11 account for 90 percent of anogenital warts. Assessment of the effectiveness of quadrivalent vaccine on the reduction of anogenital warts requires population-based incidence data to estimate the impact of vaccination on a population level.

Objectives: To estimate the incidence rate of anogenital warts in Germany stratified by age, sex, and region. To determine the

specialty of physician who made the initial diagnosis and the type of drug treatment received.

Methods: Historical cohort study in a population aged 18-35 years from a population-based, large healthcare insurance database including more than 14 million insurance members from all over Germany during the years 2004-2006. A case of anogenital warts was considered incident if a disease-free period of twelve months preceded the diagnosis of anogenital warts. Descriptive analyses were conducted as to the physician specialty of the first diagnosing physician and drug treatment received.

Results: 9,553 and 9,642 new cases of anogenital warts were diagnosed in 2005 and 2006, resulting in an overall incidence rate of 406/100,000 person years (py) (95% CI 389 to 414/100,000) and 409/100,000 py (95% CI 401-to 417/100,000), respectively. The incidence rate was higher in females (2006: 462/100,000 py) than in males (2006: 345/100,000 py) and showed a peak at earlier ages in females (22 to 23 y vs. 24 y to 29 y). In females, initial diagnosis of anogenital warts was most frequently made by gynecologists (76.8%), whereas in males, anogenital warts were more frequently diagnosed by dermatologists (44.6%) and urologists (31.5%). Women were most frequently treated with imiquimod cream (60.5%), whereas men received more often podophyllotoxin (59.2%).

Conclusions: Incidence of anogenital warts is high in Germany. Ultimately, with longer follow-up extending beyond 2006, our study will allow to analyze the benefit of quadrivalent HPV vaccination on the reduction of the burden of anogenital warts.

¹University of Bremen, Bremen, Germany; ²Sanofi-Pasteur MSD GmbH, Leimen, Germany.

THE QOLIGEN STUDY: INVESTIGATION OF QUALITY OF LIFE LOSS, DURATION OF EPISODE AND TREATMENT COSTS ASSOCIATED WITH GENITAL WARTS IN THE UK

S.C. Woodhall^{1,2}, Mark Jit², K. Soldan², C.J.N. Lacey¹, on behalf of the QOLIGEN Study Group

Cost effectiveness analysis (CEA) to inform decisions about vaccine procurement for the UK's national HPV immunisation programme requires data on the cost of treatment and quality of life (QoL) loss associated with genital warts (GW). Initial analyses used data from a study carried out at a single sexual health clinic in England in 2007. To improve on these estimates, we are conducting a larger, multi-site study in eight sexual health clinics in England and Northern Ireland. Recruitment and data collection began in August 2009 and will continue until the end of March 2010, with a projected sample size of 800. Study sites were selected to provide a mix of urban and semi-urban settings, along with clinics of different sizes and case mixes. Patients with GW attending the participating clinics for either a first or follow up visit are asked to complete a standardised QoL questionnaire (the EQ-5D) during their clinic visit and a follow up questionnaire two weeks later. Participants' responses are compared to the UK population reference values to determine QoL-loss associated with GW. Information about the nature and cost of treatment and duration of episodes is being collected by standardised review of the case notes of 320 patients (20 male, 20 female per clinic). In a preliminary analysis of 722 participants

diagnosed with GW, there was no difference in the average EQ-5D index score by participating site. There was a lower average score (indicating a greater QoL loss) in females than males, and the QoL detriment among study participants when compared to the average UK population was greatest amongst younger women. Costs appeared to vary more by site. Results of this multi-site study will also describe the treatment of GW in sexual health clinics and should contribute to CEA informing future vaccine procurement decisions in the UK.

¹Hull York Medical School, University of York, York, UK; ²Centre for Infections, Health Protection Agency, London, UK.

MALE CIRCUMCISION REDUCES HPV INFECTION IN FEMALE PARTNERS IN RAKAI, UGANDA

Aaron Tobian¹, Patti Gravitt^{6,7}, Ronald Gray³, Godfrey Kigozi², Xiangrong Kong³, Thomas Quinn^{4,5}, David Serwadda^{2,3}, Stephan Watya², Maria Wawer³

Background: Randomized controlled trials (RCTs) have shown that male circumcision (MC) significantly reduces high-risk human papillomavirus (HR-HPV) prevalence and incidence, and increases clearance (i. e., loss of detection) in males. We assessed the efficacy of male circumcision to prevent HPV infection in female partners.

Methods: An RCT of MC in HIV-negative men was conducted in Rakai, Uganda. Consenting HIV-negative female spouses of male participants were enrolled and followed. 632 spouses of men randomized to immediate circumcision and 576 spouses of men randomized to the control arm (delayed circumcision) were interviewed regarding their sexual risk behaviors and symptoms. Cervical swabs at enrollment, 12 and 24 months were evaluated for HR-HPV by Roche HPV Linear Array. Incident HR-HPV was estimated in women who acquired a new HR-HPV genotype. HR-HPV clearance (loss of detection) was determined in women with prior genotype-specific HR-HPV infections. Rate ratios (RR) and 95% confidence intervals (95% CI) of HR-HPV were estimated by Poisson multiple regression.

Results: Baseline and follow-up characteristics of women in both RCT arms were similar. Female baseline HR-HPV prevalence was 34.4% (208/605) in the intervention and 36.2% (203/561) in the control arm ($p = 0.540$). Year 2 female HR-HPV prevalence was 27.5% (148/538) in the intervention and 38.6% (187/485) in the control arm ($p < 0.001$). HR-HPV incidence was 20.0/100 py (181/904 py) in intervention arm women and 26.1/100 py (203/779 py) in the control arm ($p = 0.010$). Intervention arm women had 542 HR-HPV genotypes detected at enrollment and 357 (65.9%) of these were undetectable at 24 months. Among controls, 552 HR-HPV genotypes were detected at enrollment, of which 326 (59.1%) had cleared at follow up (RR = 1.12, 95% CI: 1.02-1.22).

Conclusions: Male circumcision reduces the prevalence and incidence of HR-HPV infections and increases clearance of HR-HPV infections in female partners.

¹Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ²Institute of Public Health, Makerere University, Kampala, Uganda; ³Department of Population, Family, and Reproductive Health Sciences, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ⁴Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ⁵Division of Intramural Research, NIAID,

NIH, Bethesda, MD, USA; ⁶Department of Epidemiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ⁷Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

MEN'S PSYCHOSOCIAL RESPONSES TO HPV TEST RESULTS: IMPLICATIONS FOR VACCINE PROMOTION

Ellen Daley¹, Stephanie Marhefka¹, Eric Bui¹, Cheryl Vamos¹, Stephanie Kolar¹, Natalie Hernandez¹, Anna Giuliano²

Background: There is a rich literature on the psychosocial impact of HPV in women, but limited data on the impact in men due to lack of routine testing.

Purpose: To provide an overview of the full cohort baseline findings from the Cognitive and Emotional Response to HPV in Men (CER) Study, focusing on the major constructs of Levanthal's Parallel Processing Model.

Methods: Men participating in a natural history study of HPV completed a psychosocial survey after receiving their first HPV test results. There were differences between HPV DNA results and what participants reported as test results; thus, self-reported HPV results were used in analyses because they are most closely associated with cognitive and emotional responses.

Results: The majority of the 551 men completing the survey (ages 18-69 years, mean = 30) were white (69%), non-Hispanic (82%), and single (66%); most reported having some college credit (87%) and being insured (74%). Lab results were 41% HPV+ ($n = 226$), with only 78% ($n = 162$) self-reporting correctly, and 59% HPV- ($n = 325$) with 91% ($n = 312$) self-reporting correctly. HPV knowledge was high in both (self-reported) HPV+ and HPV- groups (mean = 15.1 and 14.6 correct of 20 true/false knowledge questions, respectively, $p = 0.07$). Self-reported HPV+ participants reported more negative emotions in response to test results ($p < .0001$) than HPV- participants; fewer self-reported HPV+ (73%) than HPV- men (89%) reported telling their main sex partner their HPV test result ($p < 0.01$). HPV+ men were significantly more likely than HPV- men to answer 'very likely/likely' when asked if they would get the HPV vaccine if it became available for males (96% vs. 88%; $p = .003$). Participants perceived HPV-related cancers as more of a threat to themselves than to their sexual partners.

Conclusions: Now that the US has approved the HPV vaccine for men, and in other countries, these findings can be used to guide HPV vaccination promotion.

¹Department of Community and Family Health, College of Public Health, University of South Florida, Tampa, FL, USA; ²H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA.

MODEL-BASED PREDICTIONS OF THE IMPACT OF HPV IMMUNIZATION PROGRAMS FOR MALES AND CATCH-UP PROGRAMS FOR FEMALES

Chris T. Bauch¹, Orges Ormanidhi², Ba' Pham², Roberta Howlett³, Vladimir Gilca⁴, Andrea Anonychuk², Catherine M. McLachlin⁵, Verna Mai³, Lawrence Paszat⁶, Murray Krahn²

Background: HPV immunization programs were initiated in 2007 for 9- to 13-year-old females in several Canadian provinces. Catch-up vaccination of older females, and vaccination of males, has also been considered. The long-term impact on HPV prevalence and

disease outcomes can be projected with models, although previous models do model transmission through sexual partnerships.

Objectives: To project the impact of catch-up vaccination of females, and vaccination of males, on prevalence of HPV in females.

Methods: We simulated a dynamic sexual partnership network through which HPV spreads. The population was stratified by age, sex, and sexual activity level. Model outputs included prevalence of types 16, 18, other high-risk, and low-risk HPV by age and time. The model was fitted to survey data on sexual behaviour and epidemiological data on HPV prevalence by age and type. Scenarios of low versus high vaccine coverage were: vaccination of 12-year-old females at 50% or 80% coverage starting in 2007 (baseline); adding vaccination of 12-year-old males at 40% or 70% coverage to baseline starting in 2012; adding catch-up vaccination of 20% or 40% of females aged 17-26 to baseline in 2012.

Results: The average prevalence of types 16/18 in females aged 15-69 drops from 4.4% (\pm 1.3%) in 2007 to 2.4% (\pm 1.0%) (resp. 1.9% (\pm 0.8%)) by 2030 with vaccination of 50% (resp. 80%) of 12-year-old females only. Additionally vaccinating males further reduces this to 2.1% (\pm 0.8%) (resp. 1.7% (\pm 0.6%)) by 2030. Catch-up vaccination of females further reduces this to 2.1% (\pm 0.7%) (resp. 1.4% (\pm 0.5%)) by 2030, but with a particularly rapid initial decline in 2012. Herd immunity results in moderate declines in prevalence in older, unvaccinated females.

Conclusions: Augmenting existing programs of vaccination of 12-year-old females through either vaccination of 12-year-old males or catch-up vaccination of older females is not predicted to have a large impact on long-term prevalence of types 16/18 in females.

¹Department of Mathematics and Statistics, University of Guelph, Guelph, ON, Canada; ²Department of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Department of Prevention and Screening, Cancer Care Ontario, Toronto, Ontario, Canada; ⁴Institut national de santé publique du Québec, Québec, QC, Canada; ⁵Department of Pathology, University of Western Ontario, London, ON, Canada; ⁶Institute for Clinical and Evaluative Sciences, Toronto, ON, Canada.

HPV BURDEN AND GENOTYPE DISTRIBUTION IN ANOGENITAL CANCERS WORLDWIDE

Silvia de Sanjosé^{1,2}, Laia Alemany^{1,2}, Wim Quint³, Sara Tous¹, Daan Geraets³, Nuria Guimerà^{1,3}, Carles Miralles¹, JoEllen Klaustermeier^{1,2}, Nubia Muñoz¹, F. Xavier Bosch¹

Objective: To describe the HPV prevalence and type distribution in invasive cancers of the cervix, vulva, vagina, anus and penis worldwide.

Methods: Formalin-fixed paraffin embedded invasive cancer cases of the cervix (ICC), vulva, vagina, anus and penis were collected from historical pathology archives from 43 countries. After histological evaluation, HPV detection was done by amplifying HPV/DNA using SPF-10 broad-spectrum primers PCR subsequently followed by DEIA and genotyping by LiPA25 (version 1). Samples were tested by HPV laboratories at ICO (Barcelona, Spain) and at DDL (Voorburg, The Netherlands). HPV type-specific relative contributions were calculated counting single and multiple infections; for the latter, the cases were proportionally distributed taking into account the frequency of each type in the distribution of single infections.

Results: Among 10,575 analyzed ICC cases, 8,977 (84.9%) were HPV positive. The eight most common types identified in ICC were: HPV16 (60.6%), HPV18 (10.2%), HPV45 (5.9%), HPV33 (3.8%), HPV31 (3.7%), HPV52 (2.8%), HPV58 (2.3%) and HPV35 (1.9%). Furthermore, HPV/DNA detection was done in 1,290 vulvar, 356 vaginal, 328 anal and 779 penile cancers. HPV was identified in 25.7%, 67.1%, 78.7% and 32.1% in these cases, respectively. HPV16 was the most frequent type found in all sites, ranging from 60.6% (vagina) to 80.2% (anus); followed by HPV types 18/31/33/35/45/52/58/6 in less than 6% each. Some variability in HPV distributions were observed among different regions and histologies. HPV16,18 or 45 ICC cases were found more often in younger patients than in other HPV types ($p < 0.05$). This age-genotype pattern was not observed in other genital sites.

Conclusions: This study confirms the extraordinary role of HPV 16 in anogenital sites. It identifies that the 8 most common HPV types in cervical cancer are also the most common types in other genital sites. HPV6 is not as rare in penile and anal cancers.

¹Unit of Infections and Cancer, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, Barcelona, Spain; ²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain; ³DDL Diagnostic Laboratory, Voorburg, The Netherlands.

MODELING THE INCREMENTAL IMPACT OF VACCINATING BOYS AGAINST HPV

Marc Brisson^{1,2}, Nicolas Van de Velde¹, Marie-Claude Boily^{2,3}

Objectives: The aim of this study is to examine the potential incremental impact of vaccinating boys, in addition to girls.

Methods: A stochastic individual-based dynamic model of sequential partnership formation and dissolution, and HPV transmission (16, 18, 6, 11 and 14 other high risk HPV types) in a population stratified by age, gender, sexual activity levels and HPV type-specific infection status (susceptible, infected, and immune) was developed. We identified multiple parameter sets that fitted Canadian sexual behaviour and epidemiological data. Strategies investigated included vaccination of: 1) girls and 2) girls+boys. For each strategy, we varied: 1) coverage, 2) duration of vaccine protection and 3) vaccine efficacy.

Results: Under base assumptions (per-act vaccine efficacy = 99%, average duration of protection = 20 yrs, coverage = 70%), the model predicts that vaccinating 12-year-old girls will produce a rapid decrease in vaccine type-specific prevalence in females and males. Furthermore, at equilibrium, HPV-16/18 (HPV-6/11) prevalence in females and males is reduced by 64% [IQR: 51,71] (100% [100,100]) and 62% [54,68] (100% [100,100]), respectively. Assuming 70% coverage, vaccinating 12-year-old boys, in addition to girls, produces a slightly faster decline in vaccine type-specific prevalence as well as a lower prevalence at equilibrium. This results in an incremental reduction in HPV-16/18 (HPV-6/11) incidence over 70 years of 16% [13,19] (3% [2,5]) in females and 23% [20,25] (4% [2,5]) in males. The incremental impact of vaccinating boys decreases significantly with improved vaccination characteristics (i.e. higher vaccine efficacy and coverage, and longer duration of protection).

Conclusions: Given the important direct and herd immunity impact of vaccinating girls under moderate to high vaccine coverage,

the incremental gains of vaccinating boys are limited. These results partly explain why many modeling studies show that male vaccination is not cost-effective when coverage is high in girls.

¹Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, QC, Canada; ²Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital Saint-Sacrement, Québec, QC, Canada; ³Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College, London, United Kingdom.

EFFICACY OF THE QUADRIVALENT HPV VACCINE TO PREVENT ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AMONG YOUNG MEN WHO HAVE SEX WITH MEN

Joel Palefsky¹

Introduction: Most anal cancers are associated with HPV, particularly HPV 16. The incidence of anal cancer is increased among men who have sex with men (MSM) compared with the general population. Screening and treatment of anal intraepithelial neoplasia (AIN), the anal cancer precursor, are not yet standard of care, and prevention efforts are needed to reduce the incidence of anal cancer. We tested the quadrivalent HPV vaccine to determine its ability to reduce the incidence of AIN/anal cancer.

Methods: 598 MSM aged 16-26 years with 5 or fewer lifetime sex partners were randomized to receive vaccine or placebo at enrollment, month 2 and month 6. Subjects underwent detailed anogenital exams and HPV sampling from the penis, scrotum, perineal/perianal and anal canal at enrollment, month 7 and at 6-month intervals afterwards. Efficacy analyses were performed in a per-protocol (PPE) population (sero-negative and DNA-negative from day 1 through month 7 to the relevant vaccine HPV type) and in all enrollees in an intent-to treat (ITT) analysis. Median follow-up of the PPE population was 2.5 years (post-dose 3).

Results: Vaccine efficacy against HPV 6/11/16/18-related AIN and anal cancer in the PPE population was 77.5% (95% CI: 39.6, 93.3) (5 vaccine cases versus 24 placebo cases). Efficacy against high-grade AIN (AIN 2+) was 74.9% (95% CI: 8.8, 95.4). In the ITT population the efficacy was 50.3% (95% CI: 25.7, 67.2) and 54.2% (95% CI: 18.0, 75.3), respectively. No anal cancer was seen in either treatment group.

Conclusions: These results demonstrate that the quadrivalent HPV vaccine is efficacious in preventing AIN related to HPV 6/11/16/18 in MSM subjects naïve to vaccine HPV types at enrollment, as well as in an ITT population. The quadrivalent HPV vaccine may be a useful measure to reduce the incidence of anal disease in at-risk populations.

¹Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA.

THE DYNAMICS OF HPV INFECTION ARE MAINLY DRIVEN BY FEMALE-TO-MALE TRANSMISSION: IMPLICATIONS FOR VACCINATING BOYS

Johannes Bogaards^{1,2}, Mirjam Kretzschmar^{2,3}, Maria Xiridou², Chris Meijer⁴, Jacco Wallinga^{2,3}, Johannes Berkhof¹

Objectives: To estimate the contribution of males and females to the transmission dynamics of HPV and to determine the effectiveness

of vaccinating boys relative to girls in reducing the prevalence of HPV infections in men and women and of pre-cancerous lesions in women.

Methods and Results: We developed a type-specific susceptible-infected-resistant-susceptible (SIRS) model, which accounts for the transmission of high-risk HPV types in heterosexual couples and the development of persistent infections and pre-cancerous cervical lesions in women. We assumed that women continue to remain infectious after the development of cervical lesions. Type-specific transmission rates and the duration of infection-induced resistance to re-infection with the same type were jointly estimated with progression and clearance parameters from the pre-vaccine prevalence of type-specific HPV infection. Based on this model, we calculated the male and female components of the basic reproduction number R_0 and assessed the impact of vaccinating 12-year-old girls and/or boys on the post-vaccination dynamics of HPV infection. We found that the dynamics of HPV infection were mainly driven by female-to-male transmission, primarily as a result of the asymmetry in the duration of the infectious period between men and women. As a consequence, vaccinating pre-adolescent girls was estimated to be more effective than vaccinating boys at any given coverage of vaccination, both in reducing the prevalence of HPV infections on a population level and in reducing the incidence of cervical lesions.

Conclusions: To prevent cervical cancer as well as to reduce the HPV prevalence in the whole population, it is more effective to vaccinate one additional girl than it is to vaccinate a boy irrespective of the coverage of vaccination. Therefore, the question whether male vaccination is cost-effective needs to be addressed only when vaccine uptake among girls cannot be further increased.

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; ²Centre for Infectious Disease Control, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; ³Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁴Department of Pathology, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands.

POSTERS PRESENTATIONS

P-138: MULTIPLE HPV SERUM ANTIBODIES ARE MORE EVIDENT IN WOMEN THAN MEN

Zizipho Z. A. Mbulawa¹, Dianne J. Marais¹, Tim Waterboer⁴, Michael Pawlita⁴, David Cotzee², Anna-Lise Williamson^{1,3}

Background: This study examined human papillomavirus (HPV) serum antibodies in human immunodeficiency virus seropositive (HIV+) and seronegative (HIV-) women and men.

Methods: Sera from 265 HIV+ women, 171 HIV- women, 158 HIV+ men and 278 HIV- men were analysed for HPV antibodies (combined IgG, IgA and IgM) to the major capsid protein L1 of types 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 by Luminex-based multiplex serology. HPV genotyping in cervical and penile cells was performed by the Roche reverse linear array HPV genotyping assay.

Results: For women, HPV11 (34%) seroprevalence was highest followed by HPV31 (30%), HPV16 (24%), HPV18 (24%), HPV45

(22%), HPV35 (18%), HPV52 (14%), HPV58 (11%) and antibodies to HPV33 (8%) were less prevalent. For men, HPV11 (14%) seroprevalence was highest followed by HPV31 (11%), HPV35 (10%), HPV16 (7%), HPV52 (7%), HPV58 (7%), HPV18 (5%), HPV45 (5%) and antibodies to HPV-33 (3%) were less prevalent. Overall, women had a 2-fold to 4-fold higher seroprevalence compared to men, and similar findings were observed when stratified by age. Women had a 2.7-fold higher seroprevalence of multiple (2-9) types compared to men (33%, 143/435 compared to 14%, 54/435, $P < 0.0001$). HPV seroprevalence increased with increasing age in both women and men, however in women seroprevalence decreased in older women (41-67 years). More HIV- women and men had HPV antibodies to all types compared to HIV+ women and men respectively; however the difference was not significant. Presence of antibodies as well as antibody reactivity did not correlate with genital HPV DNA or HPV viral load, respectively.

Conclusion: More women had antibody responses than men, even when stratified according to age and HIV status. Multiple seroprevalence was more common in women. Serum antibodies correlated poorly with the presence of genital HPV DNA.

¹Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ²Centre of Infectious Disease, Epidemiology and Research, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ³National Health Laboratory Service, Groote Schuur Hospital, Observatory, Cape Town, South Africa; ⁴Infection and Cancer Program, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

P-182: ASSOCIATIONS BETWEEN RACE, ORAL SEX, MARIJUANA USE AND PREVALENT ORAL HPV INFECTION IN THE OHIO S3 STUDY

Robert Pickard¹, Andrea Inman¹, Weihong Xiao¹, Tatevik Broutian¹, Mike Koluder¹, Xin He², Maura Gillison¹

Background: Oral sexual behavior and marijuana smoking have been associated with HPV-positive oropharynx cancer. Despite dose-response relationships, residual confounding of the marijuana-tumor association by sexual behavior remains plausible.

Methods: A cross-sectional study of the association between sexual behavior, marijuana use, and prevalent oral HPV infection was performed among 1,000 young adults age 18-30 at the Ohio State University, Columbus, Ohio. Behavioral data were collected by computer-assisted self-interview (CASI) and oral samples by Scope oral rinse and gargle (ORG). ORG DNA purified by QiaSymphony was evaluated for 37 HPV types by Roche Linear array. Logistic regression was used to model factors associated with infection.

Results: The study population was 54% female, 69% white, and median age was 21 years (IQR 19-23). Sexual behaviors and substance use were strongly associated with gender and race. Oral HPV infections were detected in 2.4% (95% CI: 1.4-3.4), and half were high-risk infections. Factors associated with oral HPV infection in univariate analysis included black race, increasing age, sexual behavior (kissing, oral and vaginal sex) and frequency of marijuana use. Non-significant associations were observed with male gender, history of genital warts, young age at open-mouth kissing and intercourse, and infrequent alcohol use, but not measures of tobacco

smoking or marijuana-joint sharing. In multivariable analysis, odds of infection were independently associated with black race (OR = 6.9; 95% CI: 2.3-21.0), five or more lifetime oral sex partners (OR = 5.7; 95% CI: 2.3-14.0), and frequent recent marijuana use (OR = 5.3; 95% CI: 1.3-20.1), after adjusting for gender and age. **Conclusions:** Marijuana use is associated with oral HPV infection after adjustment for oral sexual behavior, consistent with a possible biological effect of cannabinoids on oral HPV natural history. Analysis of associations with incident and persistent infection is ongoing.

¹Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University, Columbus, OH, USA; ²Dept. of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, University of Maryland, College Park, MD, USA.

P-402: TOPICAL CIDOFOVIR FOR TREATMENT OF HIGH-GRADE PERIANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN HIV-INFECTED MEN AND WOMEN

Elizabeth A. Stier¹, Stephen E. Goldstone², Mark H. Einstein³, Naomi Jay⁴, J. Michael Berry⁴, Timothy Wilkin⁶, Lori Panther⁷, Joel Palefsky⁴, Jeannette Lee⁵, David Aboulafia⁸

Objective: Treatments for high-grade perianal intraepithelial neoplasia (PAIN 2-3) include surgical ablation/excision and have significant morbidity and recurrence rates. Cidofovir, a cytidine nucleotide analogue, has broad-spectrum antiviral activity. This multi-center study prospectively evaluated the efficacy, safety and tolerability of topical cidofovir for treatment of PAIN 2-3 in HIV-positive individuals.

Methods: HIV-positive patients with biopsy-proven PAIN 2-3 ≥ 3 cm² were eligible. Subjects applied 1% topical cidofovir for 6 two-week cycles consisting of 5 consecutive days of treatment and 9 days without treatment. Subjects were evaluated every 2 weeks. High resolution anoscopy and biopsy were performed 6 weeks after the last cycle. Results were scored as stable disease (SD), partial response (PR) ($> 50\%$ reduction in size), complete response (CR) or progressive disease (PD) based on size and histology.

Results: Twenty-four men and 9 women were enrolled. Mean age was 33 years, median HIV RNA level was < 75 copies/ml and mean CD4 count was 440/ μ l. HPV DNA was detected in intra-anal swabs of 31 of 32 (97%) subjects with analyzable specimens. The most common type was HPV16 (44%). 27 (82%) subjects completed treatment per protocol-CR: 4 (15%); PR: 12 (44%), SD: 9 (33%); PD: 2 (7%) (1 with a superficially invasive cancer and 1 with new PAIN 2-3). Six subjects did not complete treatment because of discomfort (1), poor compliance (4), and CR after 4 cycles (1). 26 of 33 subjects (79%) reported adverse events likely related to treatment. Most were mild or moderate, including self-limited, localized, superficial ulcerations in the disease area (2 mild, 19 moderate, 1 severe), discomfort (4 mild, 14 moderate), itching (1 mild, 3 moderate), and bleeding (6 mild). Seven (21%) had mild transient proteinuria.

Conclusions: Topical cidofovir is a well-tolerated and effective treatment for PAIN 2-3 in HIV-positive patients. A larger study is warranted.

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Boston University Medical Center, Boston, MA, USA ; ²Department of Surgery, Mount Sinai School of Medicine,

New York, NY, USA; ³Montefiore Medical Center and Einstein Cancer Center, Bronx, NY, USA; ⁴Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; ⁵Department of Biostatistics, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA; ⁶Division of Infectious Diseases, Weill-Cornell Medical College, New York, NY, USA; ⁷Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA USA; ⁸Division of Hematology and Oncology, Virginia Mason Medical Center and Department of Hematology, University of Washington, Seattle, WA. USA.

P-405: PROGRESSION AND REGRESSION OF ANAL SQUAMOUS INTRA-EPITHELIAL LESIONS (ASIL) IN PATIENTS PARTICIPATING IN AN ANAL SCREENING PROGRAM

Richard Hillman¹, Leon P. Botes¹, Leo H. McHugh¹, Fengyi Jin¹

Background: Although the pathogenesis of anal cancer shares many similarities with cervical cancer, the natural history of its precursors is still largely unknown. We report the progression and regression of ASIL in a cohort of patients who participated in an anal screening program in Sydney, Australia.

Methods: Case records of patients attending an observational anal dysplasia clinic for high resolution anoscopy between January 2004 and December 2009 were reviewed. Those who had at least two consecutive anal histological assessments were included in the analysis.

Results: Of 75 patients who were followed-up for a total of 182 person-years (PY, median: 2.01), 74 were male and 75% were HIV-positive. At baseline 20.0% had low grade SIL (LSIL), 40.0% had high grade SIL (HSIL), and 4.0% had cancer. The progression rate was 14.6 per 100 PY from those who had no histological evidence of anal dysplasia to LSIL, and 21.8 per 100 PY for those who were free of dysplasia or LSIL to HSIL. Those who were diagnosed with LSIL at baseline were significantly more likely to progress to HSIL than those who had normal histology (HR = 7.3, 95% CI 1.5-35.9). Among those who had HSIL or cancer (n = 46) at previous visit, 15 regressed to LSIL, an incidence of 12.9 per 100PY, and 17 regressed to normal histology at some stage, an incidence of 14.6 per 100 PY. Allowing for multiple events, the overall incidence of disease progression to HSIL was 23.4 per 100 PY and of disease regression from HSIL to LSIL or normal was 22.8 per 100 PY.

Conclusion: ASIL is a dynamic process with surprisingly similar progression and regression rates. Large, carefully designed studies are needed to fully characterise the disease process and investigate possible therapeutic agents.

¹Sexually Transmitted Infections Research Centre, University of Sydney, Westmead, NSW, Australia.

P-406: PROSPECTIVE STUDY OF TOPICAL 5-FLUOROURACIL TREATMENT OF ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN HIV-POSITIVE MEN

Olivier Richel¹, Henry de Vries¹, Ulrike Wieland², Norbert Brockmeyer³, Jan Prins¹, Alexander Kreuter³

Background: Precancerous anal lesions (Anal Intraepithelial Neoplasia, graded AIN 1 to AIN 3) are present in the majority of HIV+ men who have sex with men (MSM). Unfortunately optimal

treatment is insufficiently known. Only a limited number of studies has been performed. We evaluated efficacy and side-effects of topical 5-fluorouracil (Efudix) in the treatment of AIN in HIV+ MSM.

Methods: HIV-positive MSM with histopathological confirmed intra-anal AIN were treated with Efudix 1 g intra-anal twice weekly for a total of 16 weeks after which biopsies were repeated. Anal swabs were obtained before and after treatment for HPV typing and HPV-DNA load determination for the high risk types 16, 18, 31 and 33. In case of complete or partial response patients returned 6 months after treatment for follow-up. Patients with progression, or persisting AIN 3 were referred for routine ablative therapy.

Results: 46 HIV+ MSM were included, of which 12 had AIN 1, 17 AIN 2 and 17 AIN 3. In an intention-to-treat analysis 26 patients (57; 95% CI: 42%-72%) showed a response, of which 18 (39%; 95% CI: 25%-53%) had histological clearance of AIN and 8 (17 %; CI: 6%-28%) a partial response. During treatment, 19 patients (41%) had moderate to serious side effects consisting of urge, frequent defecation, pain and/or proctitis established by anoscopy. In both responding and non-responding patients there was a significant decrease in cumulative viral load of HPV 16, 18, 31 and 33. Non-responding patients also showed a significant decrease in number of HR HPV types. Six months after treatment 8 of 16 complete responding patients had a recurrence.

Conclusion: Topical 5-fluorouracil-treatment of AIN has a reasonable response rate and causes a significant decrease in HPV load in responding and non-responding patients. However, it is associated with considerable side effects and the recurrence rate is high.

¹Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ²Institut für Virologie Uniklinik Köln, Köln, Germany; ³St. Josef Hospital Ruhr-Universität, Bochum, Germany.

P-409: HIGH ACCEPTABILITY OF SELF-COLLECTED ANAL SWABS AND HIGH RESOLUTION ANOSCOPY (HRA)

Leon P. Botes^{1,2}, Sarah Pett^{2,3}, Debbie Marriott², Andrew Carr², David A. Cooper^{2,3}, Richard J. Hillman^{1,2}

Background: Anal cancer is the most common cancer among HIV+ men, with rates as high as 137/100 000 in HIV+ Men who have Sex with Men (MSM). Both self-collected anal cytological sampling (using moistened Dacron swabs) and HRA (performed via anoscope, without anaesthetic) are proposed components of screening for early anal cancer detection. We conducted a prospective anal cancer screening study using these methodologies in HIV+ MSM attending a Sydney-based clinic. Participants with cytological gradings of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, Atypical Squamous Cells - possible High-grade, and High-grade Squamous Intraepithelial Lesions were referred for HRA.

Methods: A four-question anonymous evaluation form regarding self collection was offered to all participants, for completion the following day. We evaluated ease and acceptability of self-collected swabs, degree of pain and amount of post-sampling bleeding. Each response was allocated 0-4 points (4 = highest and 0 = lowest score). The maximum possible score was 16/16 (= highly acceptable). An

eight question anonymous evaluation form regarding HRA was offered to all participants, for completion the following week. We evaluated HRA-acceptability including amount of pain (including duration), bleeding, analgesia requirements and any post-HRA intervention. Each response was allocated 0-4 points (4 = highest and 0 = lowest score). The maximum possible score was 32/32 (= highly acceptable).

Results: Of 291 men who self-collected anal swabs, 263 (90%) returned completed evaluation forms. Of these, 193 (73%) scored 12/16, i. e. 75% acceptable. Of those who underwent HRA (n = 73), 61 (84%) returned completed evaluation forms. Of these, 47 (77%) scored 24/32 i. e. 75% acceptable. There were no serious sequelae post-HRA; 4 participants needed paracetamol analgesia and three reported slight bleeding for up to one week.

Conclusion: Self-collected anal swabs and HRA were rated highly acceptable by those who completed the surveys.

¹Sexually Transmitted Infection Research Centre (STIRC), University of Sydney, Westmead, Sydney, NSW, Australia; ²Centre for Applied Medical Research (CAMR), St Vincent's Hospital, Darlinghurst, Sydney, NSW, Australia; ³National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research (NCHECR), University of New South Wales, Darlinghurst, Sydney, NSW, Australia.

P-544: IMIQUIMOD 2.5% AND 3.75% APPLIED DAILY FOR UP TO 8 WEEKS TO TREAT EXTERNAL GENITAL WARTS

Daron Ferris¹, David Baker², Stephen Tyring³, Kenneth Trofatter⁴, Gabrielle Barry⁵, Tiepu Liu⁶, Sharon Levy⁶, Jason Wu⁶

Background: Imiquimod 5% to treat external genital warts involves non-intuitive dosing (3x/week) and long duration (up to 16 weeks).

Objectives: Evaluate new imiquimod formulations applied daily for up to 8 weeks.

Methods: In 2 identical phase 3 studies, subjects ≥ 12 years of age with 2-30 external genital warts and a total wart area ≥ 10 mm² were randomized to placebo, imiquimod 2.5% or 3.75% (1:2:2). Up to 250 mg of cream per dose was applied once daily to warts for up to 8 weeks or until complete clearance of all (baseline and new) warts, if earlier. Clearance assessment was up to an additional 8 weeks post-treatment. In subjects with complete clearance, 12-week sustained complete clearance was assessed

Results: For the 981 subjects enrolled, mean age was 32.6 years and 54.4% were female. Mean disease duration was 4.9 years, wart count 8.7 and total wart area 158.8 mm². For placebo, imiquimod 2.5% and 3.75%, respectively, complete clearance of all warts was achieved in 9.4% (19/202), 22.1% (84/380) and 28.3% (113/399) of subjects by intent-to-treat ($p < 0.001$, 2.5% and 3.75% versus placebo, $p = 0.025$ 3.75% versus 2.5%) and in 11.5% (18/157), 27.0% (75/278) and 33.8% (95/281) by per-protocol. Clearance was greater for females than males (e. g. 36.6% versus 18.6%, imiquimod 3.75%, per-protocol). With respect to safety, 0.5%, 1.6% and 1.5% of subjects discontinued early due to safety-related reasons; 1.0%, 15.0% and 16.3% experienced severe local skin reactions; and 2.0%, 27.4% and 31.5% required rests, for placebo, imiquimod 2.5% and 3.75%, respectively. Of subjects who achieved initial complete clearance and entered the 12-week follow-up, complete clearance was sustained in 92.3% (12/13), 59.5% (44/74) and 69.6% (71/102) of subjects for placebo, imiquimod 2.5% and 3.75%, respectively.

Conclusions: Imiquimod 2.5% and 3.75% daily for up to 8 weeks were well tolerated and more efficacious than placebo in treating genital warts.

¹Department of Family Practice, The Medical College of Georgia at Augusta, Augusta, GA, USA; ²Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Stony Brook University Medical Center, Stony Brook, NY, USA; ³Department of Dermatology, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, USA; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of South Carolina at Greenville, Greenville, SC, USA; ⁵GBT Consulting, Malvern, PA, USA; ⁶Graceway Pharmaceuticals LLC, Exton, PA, USA.

P-547: INTRATYPE VARIATION OF COMPLETE HPV 6 GENOMES IN LARYNGEAL AND PHARYNGEAL PAPILOMAS

Agustin Enrique Ure¹, Joakim Dillner¹, Ola Forslund¹

Background: Laryngeal and pharyngeal papillomas are primarily caused by HPV types 6 or 11. These lesions are quite difficult to treat, provoking the question of whether there may be pathogenically relevant genetic changes of the HPV genomes in these lesions. The knowledge concerning intratype sequence variation of HPV 6 and 11 is limited. The aim of the study was to analyse genomic diversity of HPV 6 and to search for nucleotide signatures specific for laryngeal and pharyngeal papillomas.

Methods: From patients aged 24-68 attending otorhinolaryngology clinics in Sweden, nine HPV type 6 positive laryngeal and one pharyngeal papillomas were included. Complete genomes of HPV 6 were obtained by long range PCR and direct sequencing.

Results: Hitherto, two complete HPV 6 genomes were obtained. From a 58 year old male with epipharyngeal papilloma, an HPV 6 genome of 8031 bp showed closest nucleotide identity with HPV 6vc (AF092932) (99.4%). The upper regulatory region (URR) showed insertions of 20 bp and 19 bp segments not present in the HPV 6vc and HPV 6a genomes, respectively. In comparison to HPV 6vc, this genome showed 15 silent, 6 neutral and 6 missense mutations distributed in all ORFs and 3 mutations in the URR. From a 67 year old female with a laryngeal papilloma, an HPV 6 genome of 7996 bp showed 98.8% identity with HPV 6b (X00203). The URR contained an insertion of 94 bp, suggested to be deleted in the original clone of HPV 6b (Heinzel et al., 1995). Only one silent mutation was detected in the E1 ORF and another in the URR.

Conclusion: Complete nucleotide sequences of HPV 6 isolates can be generated by straightforward long range PCR and direct sequencing. Analysis of complete HPV 6 genomes from laryngeal and pharyngeal papillomas will be presented.

¹Department of Medical Microbiology, Malmö University Hospital, Lund University, Malmö, Sweden.

P-548: UNDERSTANDING THE PSYCHOSOCIAL BURDEN OF GENITAL WARTS IN CANADA: A PROSPECTIVE 6-MONTH STUDY

Melanie Drolet^{1,2}, Marc Brisson^{1,2}, Elizabeth Maunsell^{1,2}, Alex Ferenczy^{3,4}, Eduardo Franco³, François Coutlée⁶, Joel Palefsky⁷, James Mansi⁸

Objectives: The aim of the PISCES study was to assess the psychosocial burden of genital warts (GW), given the scarcity of data on the subject.

Methods: Between 10/2006 and 10/2007, 271 GW cases seeking care for a first (n = 131) or a recurrent (n = 140) episode were recruited across Canada. Health-related quality of life (HRQoL) was assessed at recruitment, and 2 and 6 months later with the following instruments: EuroQol (EQ-5D and VAS), Short Form-12 (SF-12), short Spielberg State-Trait Anxiety Inventory (STAI-6), and HPV Impact Profile (HIP, overall score and 7 scales).

Results: First or recurrent GW had a significant effect on all HRQoL outcomes at recruitment. Compared to age-gender matched population norms, a greater proportion of women with a first GW episode reported problems in their usual activities (6% norms vs. 21% GW), pain/discomfort (30% norms vs. 52% GW) and anxiety/depression (32% norms vs. 67% GW). The same EQ-5D health domains were affected for men with a first GW episode and for men and women with recurrent GW. Results of the HIP indicated that GW had the most severe impact on self-image, sexual activity and partner issues/transmission. Women with either first or recurrent GW consistently reported greater negative impact than men for all HIP scales. Prospective analysis indicated that the negative effect of GW on HRQoL (all outcomes), irrespective of sex, was maintained as long as GW persisted. The median duration of a first GW episode was estimated at 125 days.

Conclusions: These results improve our understanding of the psychosocial burden of GW. Future analyses will identify the characteristics of individuals with a greater negative psychosocial impact of GW.

¹Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, QC, Canada; ²URESP, Centre de recherche FRSQ du CHA universitaire de Québec, Québec, QC, Canada; ³McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁴Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada; ⁵Public Health Laboratory, St John's, NL, Canada; ⁶Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montreal, QC, Canada; ⁷University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; ⁸Merck Frosst Canada Ltd, Montreal, QC, Canada.

P-570: HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

Daniela Cochicho¹, Luis Martins¹, Mário Cunha¹, Carmo Ornelas¹, Mariluz Martins², Carlos Zagalo²

Tobacco smoking and alcohol are the main causes of most Head and Neck Cancers Squamous Cell Carcinoma (HNSCC); however a high proportion of these cancers are occurring in patients who never smoked or drank. Human papillomavirus, etiological agent of cervical cancer has been linked to a subset of HNSCC. Up to 60% of oropharyngeal cancers have been associated with oncogenic HPV types, while other head and neck cancers, including oral cavity tumours, have lower HPV prevalence (about 20%). Similar to all other HPV related cancers HPV 16 is the most common type identified in oral cavity cancers followed by HPV 18.

Aim: Detection of HPV in oral squamous cell carcinomas.

Methods: We study a total of 169 samples (smears and biopsies) of 64 patients, 15 females and 49 males with a mean age of 61 years (range 33-89 years) with squamous cell carcinoma of oral cavity. HPV presence was evaluated by real time PCR (SYBR Green) using SPF primers. HPV positive samples were genotyped using Microarrays (PapilloCheck). MRC5, SiHa and B-globin were used as negative, positive and internal controls, respectively.

Results: Most of the samples tested were negative for HPV; however 26.6% (17/64) of patients with oral SCC had at least one positive result for HPV, 5 were females and 12 were males. The most prevalent types detected were HPV16 (2/17) and HPV 51 (2/17); HPV 33 was detected in one sample. Twelve (12) positive samples weren't genotyped.

Conclusions: The rate of HPV detection in oral SCC patients in this study is very similar (26.6% vs. 23.5%) to that found in literature. We also can't conclude anything about type distribution because we were unable to genotype 12 samples using this microarray system. Positive samples that we couldn't genotype are being sequenced. Detection of HPV in HNSCC can be useful regarding the therapeutic approach.

¹Portuguese Institute of Oncology of Lisbon, Clinical Pathology, Laboratory Virology, Lisbon, Portugal; ²Portuguese Institute of Oncology of Lisbon, Head and Neck Surgery, Lisbon, Portugal.

P-573: ORAL AND ANAL HPV INFECTION AMONG HIV-INFECTED MEN AND WOMEN

Anil Chaturvedi¹, Weihong Xiao², Maura Gillison²

Objectives: Few studies have compared the prevalence and predictors of HPV infection among men and women. We therefore performed such an analysis of HPV infection at two anatomic sites, both oral and anal, among HIV-infected men and women. Additionally, we evaluated the genotype distribution and type-specific concordance at both anatomic sites.

Methods: We included baseline data from 404 HIV-infected individuals enrolled in the Human Oral Papillomavirus Epidemiology (HOPE) cohort study at the Johns Hopkins Hospital. Scope™ oral rinse samples and anal exfoliated cells were evaluated for HPV DNA using the PGMY09/11 primer system and genotyped for 37 types using Roche linear array. Demographic and behavioral information was collected using an audio computer-assisted, self-interview.

Results: The prevalence of oral HPV infection was similar among men and women (29.7% vs. 23.5%, p = 0.18), whereas anal HPV prevalence was higher among women than men (94.3% vs. 76.0%, p < 0.001). The most prevalent oral genotypes were HPV 55 (4.3%), HPV 83 (3.8%), HPV 72 (3.6%), HPV 61 (2.6%), and HPV 16 (2.6%) and for anal infection were HPV 61 (20.6%), HPV 16 (19.8%), HPV 53 (19.5%), HPV 55 (19.5%), and HPV 58 (19.0%). In univariate analysis, measures of same-gender oral-sexual contact were associated with oral HPV infection among men and women, including lifetime number of male oral sex partners among men, and lifetime and recent number of female deep kissing and oral sex partners among women. By contrast, for anal infection, same-gender sex was positively associated with infection among men but negatively associated among women. Nadir CD4 count was more strongly associated with anal infection than current CD4 count among both men and women and no significant associations were observed for oral infection. When infected at one site, individuals were significantly more likely to have concurrent oral and anal HPV infection (OR = 2.55; 95% CI = 1.21-5.84). HPV type-specific concordance of oral and anal infection was greater than expected by chance for HPV types 26, 39, 45, 55, 62, 67, 68, 69, and 81.

Conclusions: Prevalence of oral and anal HPV infections was high among HIV-infected individuals. Among both men and women, sexual orientation was the strongest predictor of HPV prevalence.

¹Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA; ²The Ohio State University, Columbus, OH, USA.

P-591: HIGH INCIDENCE OF HIGH-GRADE ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN HIV-INFECTED WOMEN AND MEN FOLLOWING ORGAN TRANSPLANTATION

Peter V. Chin-Hong¹, J. Michael Berry¹, Naomi Jay¹, Maria Da Costa¹, Teresa Darragh¹, Michelle E. Roland¹, Peter G. Stock¹, Joel M. Palefsky¹

Objectives: HIV-infected women and men and transplant recipients are two populations at increased risk of HPV-associated anal cancer and precancer lesions. There is little information on the incidence of HPV-associated anal disease following organ transplantation among HIV-infected individuals. We determined the incidence and determinants of anal intraepithelial neoplasia (AIN) following organ transplantation among HIV-infected individuals.

Methods: We followed 330 HIV-infected women and men who were listed for liver and kidney transplantation in 5 U.S. cities. Of these, 89 received organ transplantation (52% liver, 45% kidney, 3% both). During baseline (pre-transplantation) and follow-up visits post transplantation, we obtained anal cytology, demographics, information on anti-rejection medications, and measured CD4+ T cells and HIV-1 plasma RNA.

Results: At the baseline visit prior to receiving organ transplantation, median age was 49 years (IQR 42-54), median CD4+ T cells = 363 (IQR, 215-527), median HIV-1 plasma RNA < 50 copies/ml, 11% were female and 58% were men who had sex with men. Following organ transplantation, median CD4+ T cells = 216 (IQR, 131-372), median HIV-1 plasma RNA < 50 copies/ml, and 24% had received specific T-cell depleting agents. At baseline, 15% were diagnosed with atypia, 27% with low-grade (LSIL) and 2% with high-grade (HSIL) anal cytologic abnormalities. Following transplantation (median = 26 weeks), 13% were diagnosed with atypia, 25% with LSIL and 19% with HSIL. In multivariable analyses, there was evidence for the association of transplantation with HSIL (OR 12.4, 95% CI 1.5-103, P = 0.019), but little evidence for a role for CD4+ T cells, HIV-1 plasma RNA, use of T-cell depleting agents, and type of organ transplanted (P > 0.20).

Conclusions: There is a high prevalence of AIN among HIV-infected women and men pre-transplant. Solid organ transplantation is independently associated with progression to anal HSIL in a prospective cohort of HIV-infected individuals. Further studies will determine the optimal periodicity of anal cancer screening among transplant recipients.

¹University of California at San Francisco, San Francisco, CA, USA.

P-594: INCIDENCE OF GENITAL WARTS AMONG MEN IN THE PLACEBO ARM OF A QUADRIVALENT HPV VACCINE TRIAL

Stephen Goldstone¹

Background: Quadrivalent HPV vaccine (GARDASIL®) is 90% (95% CI: 69, 98) efficacious against vaccine HPV type related external genital lesions in men. The purpose of this analysis was to examine the incidence of and HPV types identified in external genital warts (EGW) among heterosexual men (HM) and men having sex with men (MSM) enrolled in an efficacy trial of GARDASIL®.

Methods: Of 4,065 men aged 16-26 years with <5 lifetime sexual partners enrolled in a randomized, double-blind clinical trial, 2,030 received placebo. Subjects underwent genital exams and HPV sampling from the penis, scrotum, and perineal/perianal area at Day 1, month 7 and every 6 months afterwards. All lesions were biopsied for diagnosis and PCR testing. An incident case of EGW was defined as a subject who had no reported history or a diagnosis of EGW at Day 1, but developed a subsequent EGW as determined by the pathology panel. An HPV type-specific endpoint was an incident case of EGW with a specific HPV type (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59) found in the lesion via PCR.

Results: Inclusive of 2.9 years of follow-up (median), 83 cases of EGW were identified with an incidence rate (per 100 person years) of 1.83. The incidence rate among HM (1.50) was lower than in MSM (4.70). The incidence rate was 1.12 per 100 person years (0.97-HM, 2.79-MSM) in subjects PCR and seronegative to all 4 vaccine HPV types at enrollment. 71 (86%) of all EGW was related to ≥ 1 of the 4 HPV types in the vaccine. HPV types 6 and 11 were the most common HPV types found in EGW lesions with 48 (58%) and 24 (29%) cases, respectively. Co-infections with other tested HPV types were detected in 20 (24%) of EGW.

Conclusions: These data demonstrate the high incidence of EGW amongst a population of young men with few prior sexual partners. A large proportion of EGW was associated with HPV 6 or 11. Considering the high efficacy of GARDASIL® against external genital lesions, these data suggest potential benefit of vaccination with GARDASIL® and prevention of EGW in men.

¹Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA.

P-599: RISK FACTORS AND AGE-SPECIFIC PREVALENCE FOR ANAL HPV AMONG MEN HAVING SEX WITH WOMEN AND MEN HAVING SEX WITH MEN

Alan G. Nyitray¹, Roberto J. Carvalho da Silva², Dan'elle Smith¹, Martha Abrahamsen¹, Mary Papenfuss¹, Luisa L. Villa³, Eduardo Lazcano-Ponce⁴, Anna R. Giuliano¹

Introduction: Increasing anal cancer incidence suggests a need to better understand the transmission of HPV to the anal canal. No reports have compared risk factors and age-specific prevalence for anal HPV among men having sex with women (MSW) and men having sex with men (MSM).

Methods: Genotyping for 37 HPV types was conducted for anal samples in 1833 men, ages 18-70, from São Paulo, Brazil; Cuernavaca, Mexico; and Tampa, USA. Eligibility included no history of genital warts and no current STD diagnosis including HIV. Exfoliated cell samples between the anal os and the dentate line of the anal canal were obtained with a saline-wetted Dacron

swab. Potential risk factors for anal HPV were assessed using logistic regression.

Results: Anal canal HPV prevalence was 12.2% among 1305 MSW and 47.2% among 176 MSM. Prevalence of any HPV type was stable across the lifespan in MSW (p trend = 0.81) but declined in MSM (p trend = 0.001). In multivariate analysis with MSW, having ≥ 10 lifetime female sex partners (OR 2.85, 95% CI 1.44-5.67 vs. 0-2 partners), a primary sexual relationship < 1 year old (OR 2.00, 95% CI 1.05-3.80 vs. > 10 years) and a hepatitis B diagnosis (OR 4.64, 95% CI 1.60-13.46) were associated with any HPV and oncogenic HPV. In multivariate analysis with MSM, ≥ 2 recent male anal sex partners (OR 4.99, 95% CI 1.46-16.97 vs. 0 partners) and never using a condom for recent anal sex (OR 6.07, 95% CI 1.47-24.97 vs. always using condoms) were associated with any HPV detection.

Conclusions: These data suggest that number of sex partners is a causal factor for anal HPV in MSW and MSM; however, the mechanism for viral transport to the anal canal, especially in MSW, is not fully understood. Anal HPV infection may be mediated by length of sexual relationship and condom use. Questions: alan.nyitray@moffitt.org.

¹H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA; ²Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS/São Paulo, Brazil; ³Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil; ⁴Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mexico.

P-600: TYPE-SPECIFIC INCIDENCE AND PERSISTENCE OF ANAL HPV IN MEN AFTER SIX MONTHS OF FOLLOW UP: THE HIM STUDY

Alan G. Nyitray¹, Roberto J. Carvalho da Silva², Hui-Yi Lin¹, Dan'elle Smith¹, Martha Abrahamsen¹, Mary Papenfuss¹, Luisa L. Villa³, Eduardo Lazcano-Ponce⁴, Anna R. Giuliano¹

Objectives: While there are a limited number of incidence and persistence estimates for anal HPV in women and men having sex with men (MSM), there are no such reports for men having sex with women (MSW). The purpose of the current study was to estimate anal HPV incidence and persistence in HIV-negative men after six months of follow up.

Methods: Genotyping for 37 HPV types was conducted for anal samples from men, ages 18-70, from São Paulo, Brazil; Cuernavaca, Mexico; and Tampa, USA who provided specimens at a pre-enrolment and 6 month visit of a 4-year prospective study. Eligibility included no history of genital warts or HIV. A total of 1082 men provided evaluable specimens at both visits including 878 MSW and 140 MSM. Incident infection was defined as detection of type-specific infection after a negative result for that type at the pre-enrolment visit. Persistence was defined as type-specific infection at each visit. The Kaplan Meier method was used to estimate cumulative incidence.

Results: After a median follow-up time of 204 days, overall cumulative incidence for any 1 of 37 HPV genotypes was 7.6%. Cumulative incidence was substantially higher among MSM (27.7%) than among MSW (4.7%). Of prevalent infections in MSW and MSM, 3.2% and 27.9%, respectively, were persistent at follow up. A total of 4.3% of MSM had a persistent HPV16 infection at the

six month visit. Among 20 MSW with prevalent HPV16 infection, all cleared the infection at follow up.

Conclusions: While anal HPV infection is commonly acquired by both MSW and MSM, the six-month cumulative incidence is several fold higher in MSM. Also, persistence of any HPV genotype was common in MSM and rare in MSW. We observed no HPV16 infections in MSW that were persistent for six months.

¹H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA; ²Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS/São Paulo, São Paulo, Brazil; ³Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil; ⁴Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mexico.

P-601: CROSS-NATIONAL GENITAL HPV PREVALENCE AMONG MEN HAVING SEX WITH MEN AND MEN HAVING SEX WITH WOMEN: THE HIM STUDY

Alan G. Nyitray¹, Roberto J. Carvalho², Dan'elle Smith¹, Martha Abrahamsen¹, Mary Papenfuss¹, Eduardo Lazcano-Ponce⁴, Luisa L. Villa³

Introduction: Most investigations of HPV among men having sex with men (MSM) have examined infections in the anal canal with few studies reporting genital HPV prevalence. We estimated genital HPV prevalence in a cross-national sample of MSM and then compared these estimates with genital HPV prevalence among men having sex with women (MSW) recruited from the same population.

Methods: Exfoliated cell specimens from the glans penis, penile shaft and scrotum were obtained with a wetted Dacron swab. Genotyping for 37 HPV types was conducted for specimens from 3718 men, ages 18-70 years, from São Paulo, Brazil; Cuernavaca, Mexico; and Tampa, USA. Evaluable results were available for 3602 men including 335 MSM and 3054 MSW. Recruitment occurred through a sexually transmitted infections (STI) clinic, a health plan, factories, the military, universities, and advertisements to the general public. There was no targeted recruitment for MSM. Eligibility criteria excluded men with a history of genital warts, a current STI, or HIV.

Results: The median age for MSM and MSW was 31.9 and 30.8 years, respectively. A comparable number of MSW were recruited in each city while two-thirds of MSM were recruited in São Paulo. Among MSM, 64.6%, 62.5%, and 39.7% were positive for any one of 37 HPV genotypes in São Paulo, Cuernavaca, and Tampa, respectively. Among MSW, 62.5%, 50.3%, and 47.5% were positive for any one of 37 genotypes in São Paulo, Cuernavaca, and Tampa, respectively. Among MSM and MSW overall, 35.2%, and 31.5% had an oncogenic infection, respectively, and 10.5% and 8.0% had an HPV16 infection, respectively.

Conclusions: We detected genital HPV in a majority of both MSM and MSW with the prevalence being comparable in each group. In contrast, our prior investigations estimated an anal HPV prevalence in MSM that was several fold higher than that observed in MSW.

¹H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA; ²Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS/São Paulo, São Paulo, Brazil; ³Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil; ⁴Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mexico.

P-602: CLINICAL CHARACTERIZATION AND TREATMENT OF PENILE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA GRADE 1, 2 AND 3

Arne Wikström¹, Mari-Anne Hedblad¹, Stina Syrjänen²

Background: Genital HPV infection in men can cause a great variety of lesions. Most of these are benign, but some are categorized as penile intraepithelial neoplasia (PIN) grade 1-3.

Objectives: To describe the clinical presentation and treatment of PIN.

Methods: Male patients attending the STI clinic of Karolinska Hospital for surgical treatment of genital HPV infection were included in the study. Two biopsies were taken from each patient, one for histopathology and one for HPV typing using nested PCR. Patients exhibiting PIN were selected. Lesions were described, treatment and follow-up data were also recorded.

Results: Forty-seven of 293 (16%) male condyloma patients exhibited lesions of PIN. Nineteen men were afflicted with lesions denominated as PIN 1, 13 men had PIN 2 lesions and 15 men exhibited PIN 3 lesions. The lesions were classified in acuminate (n = 6), papular (n = 13), macular (n = 27) and seborrheic keratosis like (n = 1). The foreskin was the most common location, followed by the penile shaft. Low risk HPV types were found in 79%, 23% and 20% of PIN 1, 2 and 3 lesions, respectively. High risk HPV types were correspondingly found in 5%, 54% and 60 % of PIN 1, 2 and 3 lesions, respectively. Five of 47 lesions had a mix of low- and high risk HPV types, and 4/47 lesions were HPV negative. Thirty men had previously received some kind of therapy, while 17 were untreated. The mean duration of genital lesions and/or genital symptoms before inclusion was 16 months. Mean four surgical treatment sessions were performed. Duration of the treatment period from first to last surgical treatment session was mean 27 months.

Discussion: PIN is probably a common disorder, can show different clinical picture and is difficult to treat. Programs for treatment and follow-up do not exist. The condition needs to be further studied.

¹Department of Dermatology & Venereology, Karolinska Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Department of Oral Pathology, Institute of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Turku, Turku, Finland.

P-608: RISK FACTORS FOR HPV RELATED EXTERNAL GENITAL LESIONS IN MEN: THE HIM STUDY

Gabriella Anic^{1,2}, Mary Papenfuss¹, Luisa Villa³, Eduardo Lazcano⁴, Martha Abrahamsen¹, Anna Giuliano¹

Background: Little is known about the natural history of HPV related external genital lesions (EGL) in men.

Objective: Examine the factors associated with the incidence of EGL in men.

Methods: 2,487 men ages 18-70 from the US, Brazil, and Mexico were prospectively examined over a median of 17.9 months. Incident EGL, including 112 genital warts and 29 genital lesions, were identified by visual examination of the external genitalia by a study clinician. EGLs were sampled with a pre-wetted Dacron applicator and tested for HPV DNA by PCR. Sociodemographic and sexual behavior factors were obtained with a questionnaire administered using Computer-Assisted Self-Interviewing.

Results: Sexual behaviors significantly associated with an increased risk of EGL incidence included having 3 or more female sexual partners, compared to no female sexual partners, during the previous 3 months (HR = 2.73; 95% CI: 1.58-4.70), having 20-49 female partners over the lifetime, compared to no female partners (HR = 2.57; 95%CI: 1.06-6.27), and ever having a female sexual partner with an abnormal PAP smear result (HR = 1.82; 95% CI: 1.14-2.91). Increased risk of EGL was also observed among men who tested positive for any HPV type (HR = 2.08; 95% CI: 1.37-3.16) or HPV 6, 11, 16 or 18 (HR = 4.35; 95% CI: 3.06-6.19) on the healthy genital skin at baseline. Risk of EGL was also significantly higher among men residing in the US (HR = 1.57; 95% CI: 1.03, 2.40). There was a reduced risk of EGL among men ages 31-44 (HR = 0.56; 95% CI: 0.38-0.83) and 45-70 (HR = 0.53; 95% CI: 0.20-0.97) compared to men ages 18-30 and among married men compared to single men (HR = 0.50; 95% CI: 0.33-0.77).

Conclusions: Recent sexual behavior and testing HPV positive for HPV 6, 11, 16, or 18 were the factors most strongly associated with EGL incidence.

¹H. Lee Moffitt Cancer Center, Department of Cancer Epidemiology and Genetics, Tampa, FL, USA; ²University of South Florida, Department of Epidemiology, Tampa, FL, USA; ³Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil; ⁴Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México.

P-612: CONCORDANCE AND TRANSMISSION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Lea Widdice¹, Yifei Ma², Sepideh Farhat², Janet Jonte², David Breland², Anna-Barbara Moscicki²

Objective: To describe the rate of HPV concordance over time and the frequency of HPV transmission over six weeks in monogamous couples.

Methods: Twenty-five women who were participating in an ongoing HPV study and had an incident HPV infection were asked if they and their partner, of at least 3 months duration, would participate in this substudy. Couples were tested on the same day for HPV by sampling the anogenital area. After the baseline visit, couples were asked to have sex and return within 24 hours for HPV sampling followed by abstaining from sex and returning 48 hours later (72 hour visit). Couples also returned for sampling 2 weeks and six weeks later. HPV detection used Roche Linear Array HPV Genotyping Test. Transmission was calculated if the couple was discordant at baseline and the type that was not found in one of the partners was found at a subsequent visit.

Results: Type-specific concordance occurred in 73.6% of the 125 visits; 64.8% were positively concordant and 8.8% were negatively concordant. Table 1 shows concordance rates by visit. Concordance was highest at the 24-hours-post-intercourse visit. Out of 70 possible female to male transmission events, 12 transmissions occurred (17% transmission rate). Out of 62 possible male to female transmission events, 2 transmissions occurred (3% transmission rate). The female to male transmission rate was higher than the male to female transmission rate (p = 0.01, Fisher's exact 2-tailed test). Table 2 shows transmission events by visit.

Conclusions: Concordance rates were high in this population of monogamous couples in which the woman had a recent incident HPV detected. The 20% higher rate of concordance 24 hours post intercourse suggests that many DNA detections are contaminant

from the partner. Transmission appears to be more efficient from women to men than vice-versa.

¹Division of Adolescent Medicine, University of Cincinnati, Children's Research Foundation, Cincinnati, OH, USA; ²Division of Adolescent Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA.

P-614: DETECTION OF HPV DNA IN URINE AND ORAL SAMPLES OF HIV-1 MALE IN SAO PAULO, BRAZIL

Fernando Costa¹, Karen Oliveira¹, Roberto Silva², Alberto Duarte¹, Jorge Casseb¹

Background: The relationship between Human Papillomaviruses and several types of cancers is well documented by many studies. However, there are few studies showing the infection in men and there is no consensus on the site of infection. The investigation of oral and genital infection is important due to the high number of cases of cancers described in these regions.

Aim: Evaluate the presence of HPV DNA in genital and oral tract of HIV-1 male patients.

Methods: Adult men HIV-1-infected subjects in the HIV Outpatient clinic were invited to participate to this study. The collection was conducted between December 2009 and February 2010. About 20 ml of urine was collected in a specific room, previously cleaned within the last 3 hours and the samples of the oral tract were obtained by mouthwash with saline solution for 1 minute. The samples were performed to a real time PCR, using Sybr Green® with PGMY09/11 degenerate primers to detect HPV DNA.

Results: Among the twenty samples collected from patients until now, HPV DNA was present in 20% and 5% in urine and oral tract, respectively. No patients presented lesions suggestive of HPV infection in both oral and genital tracts.

Conclusion: HPV infection is very important, especially among patients infected with HIV-1. It is essential to determine the main sites of infection in men. The molecular biology, together with new types of biological samples such as urine and oral wash, which are easy to collect and less invasive, is a very useful tool for the identification of HPV in different sites of possible infection.

¹School of Medicine of Sao Paulo University, Sao Paulo, Brazil.; ²Center of Reference and Training in STDs/AIDS, Sao Paulo, Brazil.

P-622: EVIDENCE FOR THE PROTECTIVE EFFECT OF CONDOMS AGAINST MALE-TO-FEMALE TRANSMISSION

Ann Burchell¹, Pierre-Paul Tellier³, Francois Coutlée⁴, James Hanley², Eduardo Franco^{1,2}

Objective: To determine whether condoms offer protection against documented male-to-female HPV transmission.

Methods: We analyzed data from the HITCH Cohort Study (HPV Infection and Transmission among Couples through Heterosexual activity), a study of recently-formed couples (relationships of up to 6 months at enrolment). Women aged 18-24 attending a university or junior college in Montreal, Canada and their male partners were eligible. Self-collected vaginal swabs and clinician-obtained swabs of epithelial cells from the penis and scrotum were tested for DNA of 36 HPV types. We analyzed follow-up data at visit 2 from

99 couples for whom at enrolment the male had an HPV type not found in the female. We defined transmission as the detection of 1+ types in the female at visit 2 that were previously only detected in the male. We report the effect of condom use as a rate ratio (RR) with 95% confidence intervals (CI), as estimated using Poisson regression.

Results: At visit 1, women reported a median of 7 lifetime partners and 78% were infected with 1+ HPV types. Women reported a mean of 73 vaginal sex encounters with their HITCH partner between visits 1 and 2. Rates of condom use were 49% never, 18% rarely, 12% sometimes, 7% most of the time, and 13% always. Among condom users, 74% reported at least one episode of breakage/slippage or partial use. At visit 2, there was evidence of male-to-female transmission in 26% of women with an overall transmission rate of 5.0 per 100 person-months (95% CI 3.4-7.3). Condom use compared to no condom use was associated with decreased rate of transmission (RR = 0.42, 95%CI 0.18-0.95).

Conclusions: Despite imperfect condom use, these data provide evidence that condoms offer protection against male-to-female HPV transmission. HPV prevention strategies should include the promotion of condom use, in addition to vaccination and screening.

¹Department of Oncology, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ³Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Département de Microbiologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

P-642: GENITAL AND EXTRA-GENITAL WARTS INCREASE THE RISK OF ASYMPTOMATIC GENITAL HPV INFECTION IN MEN

Brenda Hernandez¹, Yurii Shvetsov¹, Lynne Wilkens¹, Pamela Thompson¹, Xuemei Zhu¹, Marc Goodman¹, Lori Kamemoto², Lily Ning³

Objectives: Warts can occur at any body site. We sought to examine the relationship of genital and extra-genital warts to the acquisition of genital HPV infection in men.

Methods: A cohort of 357 adult males was followed at 2-month intervals for an average of 431 days. At study entry, the history of warts in genital and extra-genital sites was queried. Genital swab specimens were obtained at each study visit for HPV testing and genotyping. The risk of incident infection was modeled through Cox regression adjusting for age, lifetime number of sexual partners, and sexual orientation.

Results: A history of genital warts was associated with increased risk of acquisition of genital HPV infection (any oncogenic, and non-oncogenic HPV). Genital wart history increased the risk of genital HPV 6 and/or 11 infections (RR: 6.62; 95% CI: 2.35-18.67). Increased risk of genital HPV infection was also associated with a history of non-genital warts (RR: 1.31; 95% CI: 1.07-1.60), specifically finger warts (RR: 1.27, 95% CI: 1.06-1.53) and arm warts (RR: 1.36, 95% CI: 1.05-1.75). These relationships were generally consistent for the glans penis, penile shaft, and scrotum. History of warts at other sites, including the head, mouth, trunk, leg, and foot, was not associated with increased risk of genital HPV infection. A history of genital warts in sexual partner(s) increased the risk of acquisition of genital HPV infection in men by 4%.

Conclusions: The presence of genital warts enhances the risk of new, asymptomatic genital HPV infection, possibly through the spread of virions shed from the wart. Similarly, genital warts in sexual partners augment HPV transmission to men. Warts on fingers and arms also increase the risk of genital HPV, underscoring the role of auto-inoculation from extra-genital sources.

¹Cancer Research Center of Hawaii, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA;

²University of Hawaii John A. Burns School of Medicine, Honolulu, HI, USA;

³University Health Services, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA.

P-643: RAPID ELUCTUATION IN THE DETECTION OF GENITAL HPV IN MALE-FEMALE COUPLES

Brenda Hernandez¹, Yuriy Shvetsov¹, Lynne Wilkens¹, Pamela Thompson¹, Xuemei Zhu¹, Marc Goodman¹, Lori Kamemoto², Lily Ning³

Objectives: Genital HPV infections are highly transmissible yet generally self-limiting. Daily changes in the detection of genital HPV DNA were examined in male-female couples.

Methods: Seventeen couples (17 males and 17 females) self collected genital specimens for 7-14 consecutive days. Each day, men collected 3 external genital swab specimens (penis glans, shaft, and scrotum) and women collected tampon and urine specimens. Couples collected specimens on the same days. Specimens were tested for HPV DNA and genotyped.

Results: At baseline, 8 men and 7 women were HPV-positive. These included 5 couples where both partners were concordant for at least 1 genotype. Overall during the 7-14 days of follow-up, 8 couples were positive for concordant genotypes, 2 couples were positive for different genotypes, 6 couples had only 1 HPV-positive partner (the male partner in 4 of these couples), and 1 couple was HPV-negative on all days. Nineteen individuals (11 males, 8 females) were intermittently HPV-positive. A number of individuals became HPV-positive and/or HPV-negative for one or more genotypes within a 24-hour period. Partners were not the source of most newly detected infections. Viral transmission was observed in three different couples where a genotype present in only 1 partner was subsequently detected in the other partner. In two of these couples, HPV was transmitted to the male partner after being detected in the female partner for a 2-3 day period. In one couple, HPV was transmitted to the female partner after being detected in the male partner for 7 days; only 1 of 3 genotypes present in the male's genitals was transmitted to his partner.

Conclusions: The detection of genital HPV DNA changes rapidly in sexually active couples. While sexual transmission accounts for some of this variability, fluctuation in HPV DNA status is also attributed to cycles of rapid clearance and reactivation of infection within individuals.

¹Cancer Research Center of Hawaii, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA;

²University of Hawaii John A. Burns School of Medicine, Honolulu, HI, USA;

³University Health Services, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA.

P-665: HPV6/11 DETECTION AND p16-INK4A EXPRESSION IN ANOGENITAL CARCINOMAS

Núria Guimerà^{1,2}, Belén Lloveras^{1,3}, Laia Alemany^{1,4}, Antonio Cubilla⁵, Miekkel van de Sandt², Jan Lindeman², Anco Molijn², Silvia de Sanjose^{1,4}, Xavier Bosch¹, Wim Quint²

Background: HPV6 and HPV11 are Low Risk types responsible for benign lesions of the anogenital tract. Conversely, relatively few HPV6 and HPV11 positive malignancies have been identified. p16INK4A overexpression is present in cervical lesions related to High Risk types. Laser Capture Microdissection (LCM) is a powerful tool to isolate specific cell populations from tissue sections. HPV6 and HPV11 oncogenic role in anogenital carcinomas remains to be confirmed.

Objectives: To confirm the presence of exclusively HPV6/11, and to evaluate p16INK4A expression in Cervical, Vulvar, Vaginal, Penile and Anal invasive cancers.

Methods: Thirty-two specimens with HPV6 or HPV11 genotypes confirmed by PCR, were selected from a series of approximately 15,000 cases (ICO international survey of anogenital cancers). In addition to HPV 6/11, 53 different HPVs from Alpha, Beta, Gamma, Mu and Nu genus were analysed by SPF10-LiPA25-Additional strip, HSL-PCR/MPG and E6 PCR/MPG. Tumour cells were isolated by LCM. All whole section HPV6/11 cases were immunostained for p16INK4A. Histology diagnosis was reviewed by a panel of 7 pathologists.

Results: HPV6/11 genotypes were confirmed as single type in 27 cases. Of these, 18 (66.6%) cases displayed verrucopapillary histology. In 15 (83.3%) samples selected tumour cells by LCM/PCR were found to contain HPV6/11 as single infection. Five (55.6%) of non-verrucopapillary carcinomas were HPV positive by LCM/PCR. On verrucopapillary carcinomas p16INK4A staining was negative in 27.8%, patchy in 22.2%, basal diffuse in 16.7% and diffuse in suprabasal layers in 22.2% of the samples. Non-verrucopapillary carcinomas were p16INK4A negative in 55.6%, patchy in 0% and in 33.3% p16INK4A showed a diffuse stain on lower basal layer.

Conclusions: HPV6/11 genotypes are present in some carcinomas, and they display mainly verrucopapillary histology. p16INK4A has an heterogeneous pattern in HPV6/11 related carcinomas. The biological activity of these HPV types will be further investigated by HPV6/11 mRNA analysis.

¹Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Spain.; ²DDL Diagnostic Laboratory, Voorburg, The Netherlands; ³Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁴CIBERESP, Barcelona, Spain; ⁵Instituto de Patología e Investigación, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay.

P-669: QUADRIVALENT HPV VACCINE EFFICACY AGAINST ANA HPV INFECTION IN MEN HAVING SEX WITH MEN

Anna Giuliano¹, Joel Palefsky²

Background: We previously demonstrated the efficacy of the quadrivalent HPV vaccine (GARDASIL®) against external genital lesions (perianal/perineal/penile intraepithelial neoplasia and condyloma) and persistent infection in heterosexual men and men who have sex with men (MSM) aged 16 to 26 years with no

more than 5 lifetime sexual partners. In this analysis we examined the efficacy of the vaccine against anal HPV 6/11/16/18 infection in MSM.

Methods: Data are from 598 MSM aged 16-26 years who were randomized to receive vaccine or placebo at enrollment, month 2, and month 6. Subjects underwent detailed anogenital exams as well as sampling from the anal canal at enrollment, month 7 and at 6-month intervals afterwards. Efficacy analyses were performed in a per-protocol population (seronegative at day 1 and DNA-negative from day 1 through month 7 to the relevant vaccine HPV type). Persistent HPV infection was defined as detection of the same HPV type (6/11/16/18) in an anogenital swab or biopsy specimen collected on ≥ 2 consecutive visits ≥ 6 months apart. Individuals with detection of HPV 6/11/16/18 DNA at ≥ 1 visit contributed to the DNA detection endpoint (single-time detection). Median follow-up was 2.5 years (post-dose 3).

Results: Quadrivalent HPV vaccine efficacy against persistent anal infection with HPV 6/11/16/18 was 94.9% (95% CI: 80.4, 99.4) (2 vaccine cases and 39 placebo cases). One vaccine case was related to HPV 6 and one case was related to HPV 16. Resultant efficacy against HPV 6-and 16-related persistent anal infection was 92.1% (95% CI: 47.2, 99.8) and 93.8% (95% CI: 60.0, 99.9) respectively. Quadrivalent vaccine efficacy against single-time anal HPV 6/11/16/18 DNA detection was 84.0% (95% CI: 68.6-92.7).

Conclusions: The quadrivalent HPV vaccine is efficacious in preventing persistent anal HPV 6/11/16/18 infection and single-time anal HPV DNA detection in young MSM.

¹Department of Cancer Epidemiology and Genetics and Risk Assessment, Detection, and Intervention Program, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA; ²Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA.

P-670: LOWER LEVEL OF TITERS IN RESPONSE TO THE HPV QUADRIVALENT VACCINE AMONG MEN WHO HAVE SEX WITH MEN COMPARED WITH HETEROSEXUAL MEN

Joel Palefsky¹, Tim Wilkin², Anna Giuliano³

Introduction: Although the seroconversion rate to the virus-like particles (VLPs) in the quadrivalent vaccine is nearly 100% for all groups studied thus far, titers have varied among groups. Little is known about titers in vaccinated HIV-negative men who have sex with men (MSM) compared with HIV-negative heterosexual men (HM) or HIV-positive MSM compared with HIV-negative MSM.

Methods: Merck 020 was an efficacy trial of the quadrivalent HPV vaccine in 3,463 HIV-negative HM and 602 HIV-negative MSM. AIDS Malignancy Consortium (AMC) 052 was a safety and

immunogenicity study of the same vaccine in 104 HIV-positive MSM. Merck 020 participants reported 5 or fewer lifetime sex partners; there was no restriction for AMC 052. All were sero- and HPV DNA-negative to the relevant HPV type at baseline. Participants were vaccinated at enrollment, and months 2 and 6. Serum was analyzed at month 7 for antibodies.

Results: The median age of the HM and MSM in Merck 020, and MSM in AMC 052 was 20 (range 16-26), and 44 (range, 22-61) years, respectively. Month 7 titers are shown in Figure 1. Titers to all types were lower for MSM than HM in Merck 020. There were no differences in titers between the Merck 020 HIV-negative MSM in and the AMC 052 HIV-positive MSM.

Conclusions: Titers to all HPV types were lower among Merck 020 MSM than similarly-aged HM. There was no appreciable difference between the titers in the AMC 052 HIV-positive MSM and those of the Merck 020 HIV-negative MSM despite the latter being younger. Being MSM may influence titers; the reasons underlying this observation are not clear but may reflect unmeasured biological confounders that affect immunogenicity. The lower titers among MSM in Merck 020 did not influence vaccine efficacy, which was similar to that of HM.

¹Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA; ²Division of Infectious Diseases, Weill-Cornell Medical College, New York, NY, USA; ³Department of Cancer Epidemiology and Genetics and Risk Assessment, Detection, and Intervention Program, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA.

P-672: REACTOGENICITY OF ALTERNATIVE SCHEDULES OF GARDASIL® VACCINE TO PREVENT HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION

D. Scott LaMontagne¹, Kathleen Neuzil¹, Do Gia Canh², Vu Dinh Thiem², Vu Minh Huong³, Diep Ngoc Thi Nguyen³, Yuxiao Tang¹, Aynnah Janmohamed¹

Background: A new vaccine's effectiveness and safety are primary concerns of recipients and critical to uptake. Human papillomavirus (HPV) vaccine is well tolerated on the licensed 0-, 2-, 6-month schedule. Our study evaluated immunogenicity (in a complementary abstract) and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccination (0-, 3-, 9-months; 0-, 6-, 12-months; and 0-, 12-, 24-months) compared to the standard 0-, 2-, 6-month schedule to determine if alternative dosing schedules would compromise immunogenicity and safety.

Methods: Twenty-one schools in Vietnam were divided into four groups based on size, location, and ethnic mix. Groups were randomized for administration of three doses of Gardasil® to

Study group	HPV 6 titers		HPV 11 titers		HPV 16 titers		HPV 18 titers	
	N	Month 7 (95% CI)	N	Month 7 (95% CI)	N	Month 7 (95% CI)	N	Month 7 (95% CI)
Heterosexual men	978	474 (447, 503)	978	652 (621, 684)	999	2622 (2,485, 2,767)	1032	439 (416, 464)
HIV-negative MSM	114	274 (223, 338)	114	431 (348, 534)	136	1272 (996, 1,623)	142	212 (170, 265)
HIV-positive MSM	60	357 (256, 497)	68	525 (412, 669)	62	1139 (849, 1529)	78	181 (136, 241)

eligible 11-13-year-old girls at 0-, 2-, 6-months; 0-, 3-, 9-months; 0-, 6-, 12-months; or 0-, 12-, 24-months. Informed consents/assents were obtained from guardians/participants. Safety data from three of the four arms (0-, 12-, 24-month group pending) included reactions observed within 30 minutes after injection; solicited and unsolicited reactions reported within seven days post-vaccination; serious adverse events (AE) up to one month following the last dose; and vaccine-related serious AEs at any time.

Results: Of 662 subjects in three groups, seven girls experienced a reaction within 30 minutes of injection: five from the standard group and one each from the 0-, 3-, 9- and 0-, 6-, 12- groups. At least one occurrence of injection site pain (75%-81%), itching (27%-32%), and fever (5%-10%) were the most common solicited seven-day reactions for any dose; the frequency did not vary by vaccination schedule. No participant had a serious vaccine-related AE or died.

Discussion: Gardasil® administered on two of three alternative schedules was well tolerated, and the safety profile did not differ from the standard schedule. These results are encouraging with regard to low-resource settings delivering HPV vaccine at varying time points without compromising vaccine safety.

¹PATH, Seattle, WA, USA; ²National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi, Vietnam; ³PATH, Hanoi, Vietnam.

P-684: ADJUVANT IMMUNOTHERAPY FOR PERSISTENT GENITAL WARTS

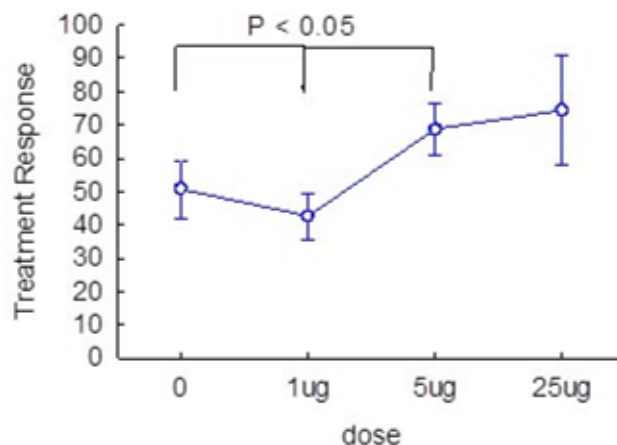
Ian Frazer¹, David Jardine², Jieqiang Lu³, James Pang¹, Cheryn Palmer², Quanmei Tu³, John Chuah²

Aim: To determine whether adjunct immunotherapy with HPV6 virus like particles (VLPs) reduces recurrence of genital warts following destructive therapy.

Methods: A randomised placebo controlled blinded study of treatment of recurrent genital warts amenable to destructive therapy, conducted in Australia and China. Patients received conventional destructive therapy of all warts together with intramuscular administration of 1 µg, 5 µg or 25 µg of HPV 6 VLPs without adjuvant, or of placebo, as immunotherapy at week 0 and week 4. Primary outcome, assessed at week 8, was recurrence of visible warts.

Findings: Of 33 protocol compliant recipients of destructive therapy and immunotherapy placebo in Brisbane, 11 were disease free at two months, and a further 9 demonstrated reduction of > 50% in total wart area. Wart area reduction following destructive treatment was related to prior duration of disease. A greater reduction in mean total wart area was observed amongst the 102 protocol compliant recipients of VLP vaccine than amongst the placebo recipients. Reduction was significantly greater ($p < 0.05$) for subjects receiving 5 µg or more of vaccine/dose ($71\% \pm \text{s.e.m.}7\%$) than for subjects receiving placebo ($50\% \pm 7\%$) or 1 µg/dose ($42\% \pm 7\%$). Of 52 protocol compliant placebo recipients in Wenzhou, 37 were disease free at two months, and a further 8 had > 50% disease reduction. No significant reduction in mean wart area was observed for the 168 protocol compliant subjects who also received VLP immunotherapy.

Interpretation: This study confirms the findings in a previous open label trial that administration of HPV6 L1 VLPs as immunotherapy assists in clearance of recurrent genital warts where destructive therapy alone is less effective.



¹University of Queensland Diamantina Institute, Brisbane, Australia; ²Princess Alexandra Hospital Sexual Health, Brisbane, Australia; ³Wenzhou Medical College, Zhejiang Province, China.

P-724: PHYSICIANS' ATTITUDES AND PERCEPTIONS OF HPV

Thomas Weiss¹, Gregory Zimet², Susan Rosenthal³, Susan Brenneman⁴, Jonathan Klein⁵

Objectives: We assessed US physicians' attitudes and perceptions regarding potential human papillomavirus (HPV) vaccination of males.

Methods: We surveyed a random sample of 2,714 pediatricians and family practitioners who had been identified in the administrative claims database of a US health plan as HPV vaccinators of females; 595 pediatricians and 499 family practitioners participated.

Results: Most physicians would recommend HPV vaccination to males ages 11-12 (63.9%), 13-18 (93.4%), and 19-26 (92.7%). Physicians agreed that males should be vaccinated to prevent them from getting genital and anal warts (52.9% strongly and 36.0% somewhat) and to protect females from cervical cancer (75.3% strongly and 20.8% somewhat). Physicians also agreed that a HPV vaccine recommendation for males would increase opportunities to discuss sexual health with their adolescent male patients (58.7% strongly, 35.3% somewhat). Most did not strongly agree (15.4% strongly, 45.4% somewhat) that parents of adolescent male patients would be interested in an HPV vaccination for males, that a gender-neutral HPV vaccine recommendation would increase acceptance by adolescent females and their parents (19.6% strongly, 42.0% somewhat) or that a gender-neutral recommendation would improve current vaccination rates in females (10.4% strongly, 26.0% somewhat).

Conclusions: Physicians who currently vaccinate females against HPV supported the concept of vaccinating males for its benefits for both sexes. They supported a gender-neutral HPV vaccination strategy and believed that it would increase opportunities for

sexual health discussions, but were less sure that such a strategy would change patient or parental attitudes toward HPV vaccination or improve current HPV vaccination efforts.

¹Global Health Outcomes, Merck & Co., Inc., West Point, PA, USA; ²Department of Pediatrics, Section of Adolescent Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA ; ³Department of Pediatrics, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ⁴3 Innovus, Eden Prairie, MN, USA; ⁵American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, and Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA.

P-730: IMPACT OF GENITAL WARTS ON HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE: A MULTI-CENTRE HOSPITAL-BASED STUDY IN CHINA

Ju-Fang Shi^{1,2}, Dian-Ju Kang^{1,3}, Shu-Zhen Qi⁴, Su-Wen Yan⁵, Yan-Chun Liu⁶, Li-Jun Sun⁷, Li Li⁸, Karen Canfell², You-Lin Qiao¹, on behalf of Chinese genital warts study group¹

Aim: To measure the health related quality of life (HRQoL) of patients with genital warts (GW).

Methods: A multi-centre hospital-based study was conducted in 18 centres across 7 geographic regions in China, between July 2007 and July 2008, stratified by economic and hospital levels. Male or female patients with GW aged 18+ were enrolled. All subjects were interviewed using the European quality of life (EQ-5D) instrument (Chinese version). Demographic and clinical data were also collected.

Results: A totally of 1,358 GW patients (612 men, 746 women) were included in the analysis (mean age: 32.0 ± 10.6 years). The total EQ-5D visual analogue scale (VAS) score was 65.2 ± 22.0. The dimension of Anxiety/Depression had the highest rate of any self-reported problems (56.4%) (**Figure 1**). The EQ-5D index score of the whole study population was 0.843 using the Japanese Time Trade-Off (TTO) value set. Females with GW have greater psychosocial burden than males (P < 0.001). No significant difference was found among different age groups. Other factors such as geography, economic level, and clinical traits could have correlation with HRQoL of GW patients (**Table 1**).

Conclusions: The HRQoL of patients with genital warts is significantly lowered. These results provide utility values associated with genital wart cases which can be utilised for future cost-effectiveness evaluation of prophylactic HPV vaccination.

¹Department of Cancer Epidemiology, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing, China; ²Cancer Epidemiology Research Unit, Cancer Council New South Wales, Sydney, Australia; ³Sichuan Center for Disease Control and Prevention, Chengdu, Sichuan, China; ⁴Institute of Dermatology, CAMS and PUMC, Nanjing, Jiangsu Province, China; ⁵202 Hospital, People's Liberty Army, Shenyang, Liaoning Prov., China; ⁶Beijing Ditan Hospital, Beijing, China; ⁷Beijing You'an Hospital, Beijing, China; ⁸Daping Hospital, Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing, China.

Figure 1. Percentages of subjects' reported problems, by dimension and sex.

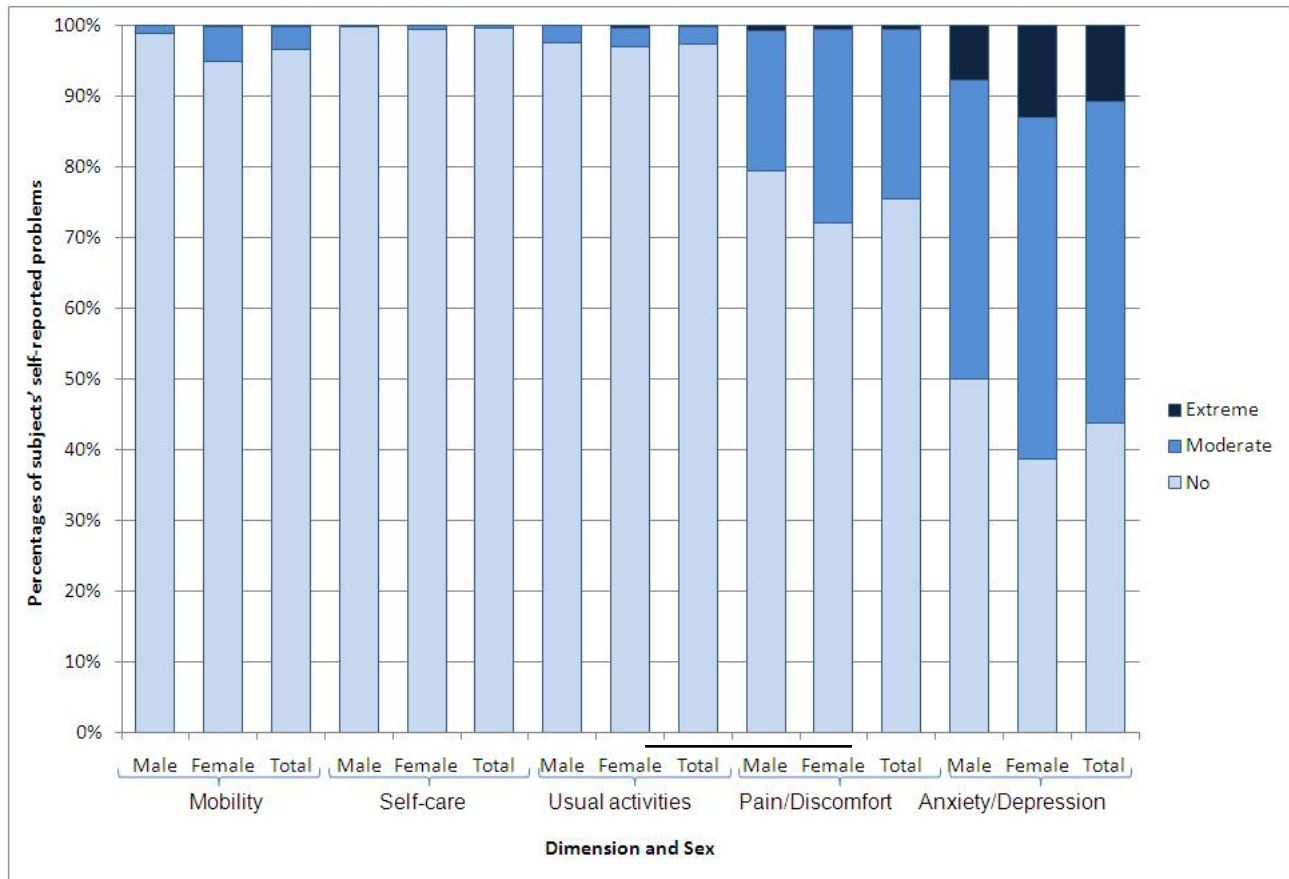


Table 1. Mean of EQ-5D VAS and EQ-5D index score (using Japanese TTO value set), by subjects' characteristics (N=1,358)

	No.	%	EQ-5D VAS			EQ-5D index score		
			Mean	SD	Sig.	Mean	SD	Sig.
Sex								
Male	612	45.1	69.0	21.3	<0.001	0.864	0.130	<0.001
Female	746	54.9	62.1	22.1		0.827	0.126	
Region								
North	372	27.4	66.6	25.0	<0.001	0.866	0.135	<0.001
Northeast	128	9.4	64.0	24.7		0.897	0.125	
Northwest	151	11.1	62.2	20.6		0.790	0.121	
Central	133	9.8	72.3	12.8		0.871	0.120	
Southwest	100	7.4	57.3	22.2		0.790	0.111	
South	135	9.9	66.1	18.6		0.823	0.134	
East	339	25.0	64.5	21.2		0.835	0.120	
Setting								
Urban	1,020	75.1	63.2	22.4	<0.001	0.837	0.126	<0.005
Rural	338	24.9	71.0	19.6		0.862	0.137	
Monthly income (Chinese Yuan) *								
1000 less	364	26.8	63.5	22.4	>0.05	0.827	0.133	<0.005
1000~	422	31.1	66.8	21.3		0.838	0.124	
2000~	223	16.4	65.8	22.8		0.852	0.131	
3000~	347	25.6	64.5	22.0		0.860	0.128	
Frequently smoking								
Yes	301	22.2	68.2	21.2	<0.01	0.860	0.131	<0.05
No	1,057	77.8	64.3	22.2		0.839	0.129	
Number of lifetime sexual partners*								
1	612	45.1	63.8	22.7	>0.05	0.852	0.132	>0.05
2	318	23.4	65.3	21.9		0.839	0.128	
3 or more	421	31.0	67.0	21.0		0.834	0.126	
Clinical situation								
First clinical visit for the first occurred GW	1,032	76.0	65.7	21.8	>0.05	0.853	0.129	<0.001
Follow-up visit for the first occurred GW	146	10.8	64.1	24.4		0.822	0.126	
Recurrency GW	180	13.3	63.9	21.0		0.804	0.124	
Single or multiple genital warts								
Single	356	26.2	68.0	21.2	<0.01	0.869	0.127	<0.001
Multiple	1,002	73.8	64.2	22.2		0.835	0.129	

* Some data missing.

P-746: COST-EFFECTIVENESS OF TARGETED HPV-16,-18 VACCINATION OF MEN WHO HAVE SEX WITH MEN IN THE U.S.

Jane Kim¹, Stephen Sy¹, Monisha Sharma¹

Objectives: Men who have sex with men (MSM), particularly those who are HIV-positive, face the highest risk of anal cancer in the U.S. Targeting HPV vaccination to MSM may be a cost-effective strategy for anal cancer prevention.

Methods: We adapted a previously-developed Markov model to reflect incidence and mortality of anal cancer among MSM

with and without HIV. Using data on incidence of anal cancer, proportion of cases attributable to HPV-16,-18, cancer survival, quality of life, and costs, we estimated lifetime costs and health outcomes associated with anal cancer. We evaluated HPV vaccination of MSM at different ages (12-26 years) and coverage rates (25%-75%), each compared to no vaccination. In our base case, we assumed 25% of the MSM population are HIV-positive and thereby face a higher incidence of anal cancer. We varied HIV prevalence among MSM, prior exposure to HPV-16,-18 infections by vaccination, and duration of vaccine protection.

Results: HPV vaccination of MSM at age 12 (before HPV exposure) had a cost of \$90,000 per quality-adjusted life year (QALY) gained, compared to no vaccination. If MSM get vaccinated at later ages, when prior exposure to vaccine-type HPV infections is higher, the cost-effectiveness ratios become less attractive; for example, HPV vaccination of MSM at age 26 exceeds \$100,000 and \$140,000 per QALY if the probability of prior vaccine-type infections is 10% and 30%, respectively. If protection wanes at 20 years, HPV vaccination of MSM at any age is not cost-effective. Results were also sensitive to HIV prevalence.

Conclusions: Preliminary analyses suggest that HPV vaccination of MSM can be a cost-effective intervention but that there must be strong consideration of age at vaccination and potential for prior vaccine-type infections by the time of vaccination. Future analyses must address other uncertainties, including vaccine benefits in preventing HPV transmission and other HPV-related diseases.

¹Center for Health Decision Science, Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA.

P-769: PERSISTENCE, ACQUISITION AND CLEARANCE OF HPV DNA IN PENILE IN HIV POSITIVE MEN

*Roberto José Carvalho da Silva¹, Jorge Simão Casseb²,
Luisa Lina Villa³*

Introduction: Co-infection with HPV and HIV modifies its natural history and increases the risk of warts and neoplasia development in the anogenital tract. Cohort studies to address HPV infection in the penis are scarce, mainly in HIV infected individuals.

Methods: At each visit, samples of exfoliated cells were obtained after wetting the penis surface with 5% acetic acid for 5 minutes followed by examination by peniscopy. An endocervical cytobrush with short bristles was used to scrape longitudinally the whole penis skin including the foreskin, glans, shaft, and the sulcus coronarius. Genotyping for 37 HPV types was conducted for penile samples in 72 HIV-positive men, ages 18-70, from São Paulo, Brazil. They were followed for 180 days to determine persistence, acquisition and clearance of HPV DNA in penile compared with plasma HIV viral load, CD4 T-cell count and use of HAART.

Results: HIV-positive men had a higher frequency of multiple HPV infection and the most frequent were oncogenic types. HPV types 16, 6 and 84 were the most frequently found in HIV-positive men. Significantly higher HPV DNA acquisition ($P = 0.002$) and persistence ($P = 0.009$) rates were observed among HIV-positive men not submitted to HAART, with higher HIV loads and lower CD4+ cells count. Among those men using anti-retroviral therapy, lower viral loads and higher T cell counts, higher rates of clearance HPV DNA were observed ($P < 0.000$).

Conclusions: This population is considered to be at high risk of HPV DNA infection, which may change the natural history of HPV infection. More studies are necessary to the understanding of HPV infection in this population.

¹Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS/São Paulo, Brazil and Dermatology Department Medical School at São Paulo University, São Paulo, Brazil; ² Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ³Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil.

18 a 21 de Maio de 2011, Congresso Brasileiro de DST-AIDS em Curitiba

Caros Colegas,

É com imenso prazer que damos as boas vindas à cidade de Curitiba e convidamo-los para que, no período de 18 a 21 de maio, durante a realização do VIII Congresso da Sociedade Brasileira de DST e do IV Congresso Brasileiro de AIDS, agendem-se para estarem conosco.

Nesta edição, destes já tradicionais congressos, uma excelente notícia se apresenta: com o intuito de aumentar a participação na América Latina, a IUSTI (*International Union against Sexually Transmitted Infections* – União Internacional contra as Infecções de Transmissão Sexual), entidade mundialmente reconhecida na batalha contra estas infecções, será nossa parceira, realizando juntamente o I Congresso da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST (ALAC) e IUSTI Latino-Americana. Desta forma, teremos, além dos especialistas brasileiros, colegas da América Latina e de outros locais do mundo. Já temos o compromisso de que os principais professores e membros da diretoria da IUSTI estarão conosco. Além disto, nossa parceria com o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais tem-se tornado cada vez mais estreita, e com isto inúmeras discussões e rotinas de atendimento poderão ser implementadas pelos órgãos governamentais.

Curitiba é considerada uma cidade com excelente qualidade de vida, melhores níveis de segurança e durante o mês de maio apresenta agradáveis condições climáticas. E ainda tem-se tornado uma das cidades de melhor potencial turístico e mais visitadas do nosso País. Seus inúmeros parques e apelo ecológico fazem dela uma “cidade verde” e particularmente interessante para se visitar nesta época do ano.

Nossos congressos estão sendo preparados cuidadosamente, com programação prática, além de esmerado cunho

científico. Como tema central e em acordo com o que vem ocorrendo mundialmente, elegemos: “O IMPACTO DAS DST NA MULHER”. Tal fato se justifica não apenas pela frequência destas infecções no organismo feminino, como também pelo aspecto oncogênico, por repercussões sobre a fertilidade, além de inúmeras consequências, quando associadas à gestação. O sonho da eliminação da sífilis congênita é uma prova desta situação.

Em nosso programa serão sugeridas algumas ações no sentido de implementar a luta contra estas afecções, e entre elas, citamos:

- tornar uma experiência de aprendizado mais acessível, com discussão de rotinas de diagnóstico e terapêutica;
- fomentar a pesquisa de forma integrada das áreas clínica e de ciência básica;
- reforçar as ações de Saúde Pública, sugerindo condutas para rastreamento e tratamento das principais infecções;
- propiciar ideias e incentivo a jovens investigadores, para que se interessem por esta causa.

Nesta premissa, as áreas de laboratório e testes diagnósticos, rastreamento, epidemiologia, clínica e terapêutica serão contempladas. Igualmente, as áreas de pesquisa e desenvolvimento, que promovem, dentre muitos avanços, o desenvolvimento de vacinas, como a contra a infecção pelo HPV e as pesquisas relativas às vacinas contra o HIV, deverão ser exploradas. Certamente, as atividades científicas deverão se associar a troca de experiências e momentos de descontração, que serão contemplados nas atividades sociais que estão sendo elaboradas.

Enfim, por tudo que estamos preparando, suas presenças certamente serão retribuídas com aprendizado e amizade. Curitiba e os curitibanos sentir-se-ão honrados em recebê-los e aguardamo-los em maio de 2011. Até lá!

Newton Carvalho e Comissão Organizadora

Acesse: www.dstaims2011.com.br



19th ISSTDR 2011: The Québec City *Rendez-vous*

From July 10 to 13, 2011, Québec City will host the 19th Biennial meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research on the theme of From research to intervention: successes and challenges.

The Conference will take place in the Québec City Convention Centre located in the heart of the city across from the Parliament Building, and just a few steps from tourist attractions. The facilities are comfortable and modern, and the Centre boasts leading-edge equipment, spacious exhibit halls and impeccable service.

The Conference is being held during the Québec City Summer Festival. Over the past 40 years, the Québec City Summer Festival has put on hundreds of exciting and varied shows and concerts, making it Canada's biggest outdoor artistic event. With more than 300 shows in 11 days, the excitement that builds in the heart of Québec City is contagious. It's a must!

ABOUT THE CONFERENCE

Opinion leaders, researchers and clinicians from around the world provide leadership in STI/HIV prevention, diagnosis and treatment. The ISSTDR Québec 2011 will bring them together to share their latest research results, innovation, good practice and expertise.

As the theme of the conference is "From research to intervention: successes and challenges", many sessions

at the conference will focus on the use of research results to inform the implementation of better and more efficient clinical and public health practices. The meeting will also focus on rigorous scientific evaluation of clinical and preventive interventions and will emphasize what work best in these fields.

Five main tracks will guide the preparation of the scientific program.

1. Epidemiology track
2. Social and behavioral aspects of prevention track
3. Clinical sciences track
4. Basic sciences track
5. Health services and policy track

KEY DATES

- Early Bird registration:
From December 1, 2010 to April 22, 2011
- Call for abstracts:
From December 1, 2010
- Deadline to submit an abstract:
February 21, 2011
- Notice of acceptance or rejection of abstracts:
April 13, 2011
- Standard registration:
From April 23 to June 9, 2011



NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST - J bras Doenças Sex Transm ISSN 0103-4065), publicação trimestral de Divulgação Científica da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST, da União Internacional Contra Infecções de Transmissão Sexual (para a América Latina) e do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, é dirigida a profissionais que atuam na área de DST/aids: infectologistas, dermatologistas, urologistas, obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais submetidas à análise e que versem sobre temas relevantes no campo das DST/HIV-aids e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. Na seleção dos manuscritos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os manuscritos submetidos à revista serão revisados por dois ou mais pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. **O material referente a Artigos recusados não será devolvido.**

O conteúdo do material enviado para publicação não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de sugestões. Não havendo retorno do trabalho após 6 meses, considerar-se-á que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português, inglês ou espanhol, e deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

Instruções para autores

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo: *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*, que foi atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Seções da revista

1. *Artigos originais*: completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
2. *Notas prévias*: de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam relevantes e justifiquem sua publicação.
3. *Relatos de casos*: de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial.
4. *Novas técnicas*: apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veiadamente, propaganda de drogas ou outros produtos.
5. *Artigos de revisão e atualização*, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, devendo descrever os procedimentos

adotados, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e referências, podendo incluir metanálises. Devem ser atualizados.

6. *Comentários editoriais*, quando solicitados a membros do Conselho Editorial.
7. *Resumos de teses* apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo (ver instruções para resumo de teses em “Preparo do Manuscrito”). Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas habituais quanto à forma e ao conteúdo, incluindo no mínimo três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em CD com uma cópia impressa. Em arquivo separado, apresentar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada.
8. *Cartas ao editor*, versando sobre matéria editorial ou não. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.
9. *Informes técnicos* de órgãos do serviço público que discorram sobre assuntos de grande interesse em saúde pública e ligados às questões de DST/HIV-aids.

Informações gerais

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas, iniciando pela página de rosto.
2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (OMS em vez de O.M.S.). Quando usar siglas, explicá-las na primeira vez que surgirem.
3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou palavras-chave; *abstract e keywords*; texto; agradecimentos; referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.
4. A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.
5. O autor será informado, por carta ou por correio eletrônico, do recebimento dos trabalhos e o seu número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Normas de Publicação - Instruções para Autores e enquadrarem-se na política editorial da Revista serão enviados para análise por dois revisores indicados pelo Editor.
6. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a nove. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo sete). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. O conceito de coautoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e o planejamento do trabalho, a análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição

não se enquadre nos critérios citados não DST – J bras Doenças Sex Transm 2008; 20(1): 66-68 **NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES** justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações estão a participação societária nas empresas produtoras de drogas ou equipamentos citadas ou empregadas no trabalho, assim como em concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.
8. Deverá ser enviada a cópia do termo de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a pesquisas em seres humanos.
9. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar 15 páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos com até 800 palavras, cinco referências e duas ilustrações (ver preparo do manuscrito – resultados).
10. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.
11. As cópias dos manuscritos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de *copyright* para a Revista. O material publicado passa a ser propriedade do Jornal Brasileiro de DST, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência desta entidade.
12. Enviar CD devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por correio eletrônico deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

Envio do manuscrito e da versão final

Os documentos deverão ser enviados para:

Mauro Romero Leal Passos, Sociedade Brasileira de DST – AMF Avenida Roberto Silveira, 123, Icarai, Niterói, RJ – Brasil. CEP: 24230-150.

Itens para conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores.
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos).
3. Conflito de interesses: quando aplicável, deve ser mencionado, sem omissão de informações relevantes.
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas.
5. Resumo e *Abstract* estruturados e compatíveis com o texto do trabalho.
6. Três ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *keywords*.
7. CD contendo arquivo com o texto integral, tabelas e gráficos, e corretamente identificado.
8. Tabelas e Figuras: todas corretamente citadas no texto e numeradas. As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras.

9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência.

10. Referências: numeradas na ordem de aparecimento no texto e corretamente digitadas. Todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e todos os listados estão citados no texto.

Preparo do manuscrito

Página de rosto. Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e correio eletrônico do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

Resumo do trabalho na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: **Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.** Deverá ter aproximadamente 250 palavras. O resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma ideia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida dos métodos e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas a indicação da significância estatística encontrada. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no Resumo.

Na mesma página do Resumo, citar pelo menos três palavras-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseadas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* (disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Em outra página deve ser impresso Abstract como versão fiel do texto do Resumo estruturado (*Introduction, Objectives, Methods, Results, Conclusion*). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras-chave (*Keywords*). O Resumo de Casos Clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

Introdução: repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos conhecimentos a respeito da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

Métodos: iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. É imprescindível a menção à aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição onde o trabalho foi executado. Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga devem, necessariamente, incluir grupo-controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar *ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html).

Resultados: apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos. Nos Relatos de Caso as seções Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão: devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionados nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Eventualmente, tabular informações coletadas da literatura para comparação.

Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique coautoria, ou para os que tenham dado apoio material.

Referências (Modelo Vancouver): todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de referências bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação, dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso aos leitores da Revista, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou outras publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press*, indicando-se o periódico. Para citações de outras publicações dos autores do trabalho, selecionar apenas os originais (não citar capítulos ou revisões) impressos em periódicos com revisão e relacionados ao tema em questão. O número de referências bibliográficas deverá ser limitado a 25. Para Notas Prévias, no máximo dez. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas. Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

Artigos em revistas

• Formato impresso:

Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). *BRGO* 2002; 24(5): 315-320.

Barreto NA, Sant’anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guimarães RC, Duarte IMD et al. Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(3): 32-42.

• Formato eletrônico:

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesária prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 telas]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt Acessado em: 10/07/2007.

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>.

Livro:

Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.

Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª. Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

• Capítulos de livro:

Duarte G. DST durante a gravidez e puerpério. In: Passos MRL. *Deesetologia, DST* 5. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2005. p. 685-706.

Citação de sites em formato eletrônico: apenas para informações estatísticas oficiais. Indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico e o nome do arquivo ou a entrada. Incluir data e hora do acesso com o qual foram obtidas as informações citadas.

Tabelas: imprimir cada tabela em folha separada, com espaço duplo e letra Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas deverão ter título, e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas, e para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações): as figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras poderão ser em preto e branco ou coloridas, com qualidade gráfica adequada, e apresentar título em legenda, digitados em letra Arial 8. No CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não indica que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (*scan*) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas, usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos, usar 300 dpi/CMYK ou *grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão .tif e/ou .jpg. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a *laser* (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .cdr (CorelDraw), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas em outro local, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas: imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela, e na ordem em que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e siglas: devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e figuras devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos, nem no resumo.