

# DST

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

VOLUME 12 - Nº 1 - 2000

INDEXADA: LILACS

- *HPV: eliminação, transformação e persistência*
- *Condilomatose e HIV positivo*
- *HPV e Câncer de Colo Uterino*
- *Prevenção de Infecção por HPV*
- *DST 4 in Manaus, setembro de 2002*

---

# SUMÁRIO

---

---

## EDITORIAL

---

- PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ELIMINAÇÃO, TRANSFORMAÇÃO E PERSISTÊNCIA .....3  
*Human papillomavirus: elimination, transformation and persistency*  
Sílvia MB Cavalcanti<sup>1</sup>

---

## ARTIGOS

---

- CONDILOMATOSE GENITAL EM HOMENS E SOROPOSITIVIDADE PARA HIV .....4  
*Genital condylomatosis in men and human Immunodeficiency virus seropositivity*  
Rogério R Tavares, Mauro R L Passos, Sílvia M B Cavalcanti, Vandira M S Pinheiro, Irineu Rubinstein
- Papilomavírus HUMANO E CARCINOGENÊSE NO COLO DO ÚTERO .....28  
*Human papillomavirus and carcinogenesis in the uterus cervix*  
Gabriel C Alvarenga, Eva M M Sá, Mauro R L Passos, Vandira M S Pinheiro
- DST 4 IN MANAUS, 2002 .....38
- PREVENÇÃO DE INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO .....39  
*Prevention of the human papillomavirus infection*  
José Eluf Neto, Luiz C Zeferino, Gerson B Dores, Mauro R L Passos
- ASSINE DST .....43
- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO .....44



**SBDST**

**ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS**

Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - RJ  
CEP 24230-160  
Tels.: (021) 710-1549 e 711-4766

**DIRETORIA SBDST**

**Presidente:**

Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

**1º Vice-Presidente:**

Adele Benzakem (AM)

**2º Vice-Presidente:**

Mauro Cunha Ramos (RS)

**1º Secretário:**

Geraldo Duarte (SP)

**2º Secretário:**

Paulo Giraldo (SP)

**1º Tesoureiro:**

Telma Queiroz (CE)

**2º Tesoureiro:**

José Carlos Sardinha (AM)

**Diretor Científico:**

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

**CONSELHO EDITORIAL**

**Editor Chefe:**

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

**Co-Editores:**

Geraldo Duarte (SP)  
Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Humberto Jonas Abrão (MG)

Luiz Carlos Moreira (RJ)

Nero Araújo Barreto (RJ)

Paulo da Costa Lopes (RJ)

Roberto de Souza Salles (RJ)

Rubem de Avelar Goulart Filho (RJ)

Vandira Maria dos Santos Pinheiro (RJ)

**Comissão Editorial:**

Anna Ricordi Bazin (RJ)

Antonio Carlos Pereira Júnior (RJ)

Cícero Carlos de Freitas (RJ)

Délcio Nacif Sarruf (RJ)

Eva Mila Miranda Sá (RJ)

Gesmar Volga Haddad Herdy (RJ)

Gilberto Ottoni de Brito (RJ)

Iara Moreno Linhares (SP)

Ivo Castelo Branco Coelho (CE)

Izabel Cristina F. Paixão (RJ)

José Antônio Simões (SP)

José Augusto Pantaleão (RJ)

José Trindade Filho (RJ)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira (RJ)

Neide Kalil (RJ)

Ney Francisco Pinto Costa (RJ)

Paulo Canella (RJ)

Paulo César Giraldo (SP)

Pedro Chequer (DF)

Raimundo Diogo Machado (RJ)

Renata de Queiroz Varella (RJ)

René Garrido Neves (RJ)

Silvia Maria Baeta Cavalcanti (RJ)

Solange Artimos de Oliveira (RJ)

Tomaz Barbosa Isolan (RS)

Vilma Duarte Câmara (RJ)

Walter Tavares (RJ)

**Comissão Editorial Internacional**

Evelio Perea (Espanha)

Juan Carlos Flichmann (Argentina)

Ken Boechart (EUA)

Luis Olmos (Espanha)

Peter Piot (UNAIDS - Suíça)

Rui Bastos (Moçambique)

Steven Witkin (EUA)

**ÓRGÃO OFICIAL DO SETOR  
DE DOENÇAS SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS**

**MIP / CMB / CCM  
Universidade Federal  
Fluminense**

Outeiro de S. João Batista, s/nº  
Campus do Valonguinho - Centro  
Niterói - RJ - 24210-150

Tel.: (21) 719-4433 (Fax): (21) 719-2588

Tel.: (21) 620-8080 - Ramal 298

e-mail: MIPMAUR@VM.UFF.BR

<http://www.uff.br/dst/>

**Reitor da UFF:**

Cícero Mauro Fialho Rodrigues

**Vice-Reitor da UFF**

Antonio José dos Santos Peçanha

**Pró-Reitor de Pesquisas e  
Pós-Graduação:**

Jésus de Alvarenga Bastos

**Pró-Reitor de Planejamento:**

Clínio Freitas Brasil

**Pró-Reitor de Assuntos Acadêmicos:**

Esther Hermes Luck

**Pró-Reitor de Extensão:**

Firmino Marsico Filho

**Diretor do CCM:**

Maximus Taveira Santiago

**Diretor do Instituto Biomédico:**

Tarcísio Rivello

**Chefe do MIP:**

Otilio Machado Pereira Bastos

**Chefe do Setor do DST:**

Mauro Romero Leal Passos

**Secretária do JBDST:**

Dayse Dacache Felício

**Diretor do HUAP:**

Francisco Luiz Gonzaga da Silva

**Diretor da Faculdade de Medicina:**

José Carlos Carraro Eduardo

**Prefeito do Campus Universitário:**

José Carlos Batista Xavier

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

**Ministro**

José Serra

**COORDENAÇÃO NACIONAL DE  
DST/Aids**

Paulo Roberto Teixeira



**JB DST** é o órgão oficial para a América Latina da União Internacional Contra as Infecções de Transmissão Sexual (IUSTI)

**Presidente:**

Ross Philpot

**Secretário Geral:**

Ron Ballard

As matérias a assinadas e publicadas no **jornal Brasileiro de DST** são de responsabilidade exclusiva de seus respectivos autores, não refletindo necessariamente a opinião dos editores.

**Direcionamento e Distribuição:**

O **Jornal Brasileiro de DST** é direcionado aos sócios da SBDST, Urologistas, Ginecologistas, Assinantes, Bibliotecas, Centros de Estudos, Centros de Referências, Bancos de Sangue e Entidades afins. Entidades que mantêm convênio.

**Pede-se permuta  
Exchange requested  
On prie l'échange  
Se solicita el canje  
Man bitet un Austausch  
Si prega lo seambio**

**INDEXADA: LILACS** - Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde.

*Editorial*

## ***Papilomavírus humano: eliminação, transformação e persistência*** ***Human Papillomavirus: elimination, transformation and persistency***

---

O carcinoma do colo do útero é o câncer mais frequente em mulheres de países em desenvolvimento. Em países desenvolvidos, este vem se tornando bem menos comum que outros cânceres, como os de mama, pulmão e cólon.

A descoberta da associação dos papilomavírus (HPVs) com o desenvolvimento do câncer cervical e outros cânceres anogenitais) despertou um grande interesse acerca da biologia e dos mecanismos oncogênicos destes vírus, o que levou à realização de estudos epidemiológicos em larga escala, com o objetivo de comparar a prevalência dos HPVs e outros possíveis agentes causais em áreas de alta e baixa incidência de carcinoma cervical.

Tais estudos levaram à conclusão inequívoca da patogênese do HPV no processo de estabelecimento de processos malignos no colo do útero. Além do HPV, o comportamento sexual, a paridade, a dieta, o tabagismo, outras DSTs e características imunogenéticas também mostraram ter algum papel no desenvolvimento de carcinoma cervical. Em geral, tais fatores são independentes entre si mas estão associados à infecção pelo HPV.

Estudos recentes sugerem que 99% dos carcinomas cervicais contêm HPVs oncogênicos (genotipos 16, 18 e mais raramente 31, 33, 35, 39, 45, 51, 68). Isto foi possível graças ao desenvolvimento de sofisticadas técnicas de Biologia Molecular, com o emprego da Reação em Cadeia da Polimerase para amplificação de diversas regiões genômicas virais.

Estima-se ainda que cerca de metade das mulheres de todas as regiões do mundo, serão infectadas em algum momento de suas vidas. Estudos de sequenciamento das variantes genômicas dos HPVs demonstraram que estas infecções poderão seguir três cursos:

- Apresentarem-se como infecções transitórias, em cerca de 50% dos casos, com completa eliminação do vírus, caso o organismo esteja imunologicamente competente;
- Determinarem o aparecimento de lesões que, por sua vez, podem regredir espontaneamente em 30 a 50% dos casos ;

- Evoluírem para lesões que, mesmo após tratamento, não conduzam à eliminação viral, estabelecendo infecções persistentes. São estas infecções persistentes, resistentes aos tratamentos convencionais, as consideradas de alto risco para o desenvolvimento de câncer.

Assim, considerando-se que não existe até o momento, terapêutica medicamentosa específica para o HPV afim de assegurar a eliminação total do vírus, a grande perspectiva no controle do carcinoma cervical, em todo o mundo, reside no desenvolvimento de vacinas profiláticas eficazes, o que se espera que aconteça na próxima década.

Levando-se em conta que virtualmente todos os carcinomas cervicais apresentam HPV como agente etiológico, conclui-se que temos em mãos a mais ampla correlação já descrita entre um câncer humano e uma infecção viral. Assim, vacinas efetivas poderão teoricamente erradicar o carcinoma de colo de utero do mundo.

A espera de uma vacina eficaz aponta para a necessidade de maior investigação com uma possível associação de métodos como citologia e biologia molecular visando identificar situações envolvendo maiores potenciais de riscos, a fim de prevenir o estabelecimento de quadros malignos.

**SÍLVIA MB CAVALCANTI**

*Professora Adjunta da Disciplina de Virologia*

*Instituto Biomédico*

*Universidade Federal Fluminense*

### **Referências Bibliográficas**

- E. Franco, L Villa, T Rohanm, A Ferenczy et al. Design methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica** 6 (4): 223-233 (1999)
- C Herrington. Do HPV-negative cervical cancer exists?- Revisited. **Journal of Pathology** 189: 1-3 (1999)

# Condilomatose genital em homens e soropositividade para HIV

## *Genital Condylomatosis in Men and Human Immunodeficiency Virus Seropositivity*

Rogério R Tavares<sup>1</sup>, Mauro RL Passos<sup>2</sup>, Sílvia MB Cavalcanti<sup>2</sup>, Vandira MS Pinheiro<sup>3</sup>, Irineu Rubinstein<sup>4</sup>

### RESUMO

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

**Palavras-chave:** Condilomatose genital, HIV

### ABSTRACT

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

**Keywords:** Genital Condylomatosis, HIV

ISSN: 0103-0465

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

## INTRODUÇÃO

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

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

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

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

<sup>1</sup> Médico Dermatologista, Mestre em DST - pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

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

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

<sup>4</sup> Professor Adjunto de Urologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

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

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

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

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

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

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

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GERAL

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

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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

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

## REVISÃO DA LITERATURA INFECÇÃO GENITAL PELO HPV

### PROPRIEDADES GERAIS E CLASSIFICAÇÃO DOS HPV

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

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

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

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

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

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

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

## HISTÓRIA DO ESTUDO DAS INFECÇÕES POR PAPILOMAVIRUS HUMANO

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

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

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

## BIOLOGIA MOLECULAR DOS HPV

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

### Proteínas virais

#### E1

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

#### E2

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

#### E4

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

**E5**

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

**E6**

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

**E7**

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

**L1**

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

**L2**

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

**LCR**

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

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO: ASPECTO MACROSCÓPICO E DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA

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

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

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

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

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

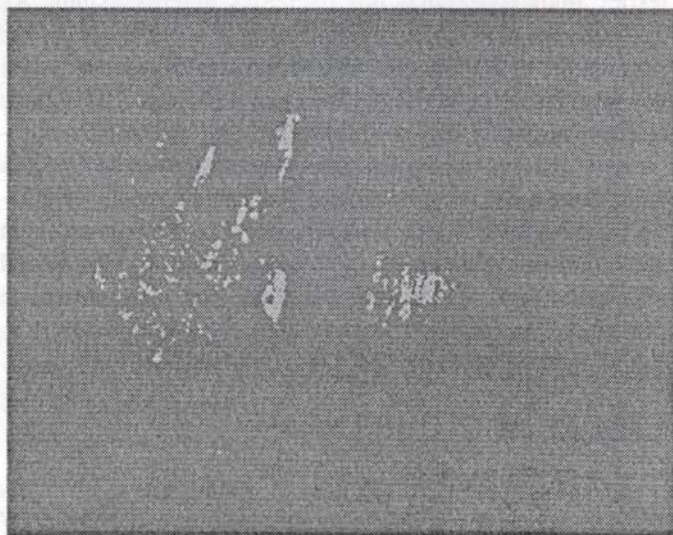


Figura 1- Lesão condilomatosa peniana.

Nota: Observar aspecto acuminado.

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



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

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

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

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

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

## LESÕES ACETOBANCAS

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

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

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

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

## EXAME FÍSICO ARMADO E MÉTODOS LABORATORIAIS DE DIAGNÓSTICO

### O teste do ácido acético

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

### Colposcopia

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

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

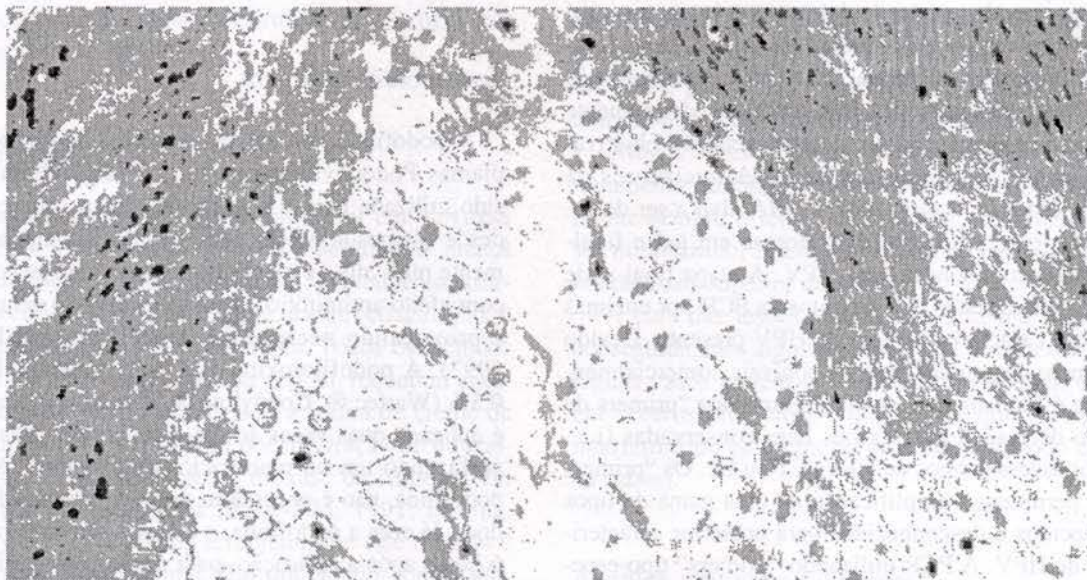
### Citologia e histopatologia

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

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

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

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



**Figura 2** – Histopatologia de lesão de condiloma.

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

## Ensaios de tipagem do HPV

### Hibridização pelo "Southern Blot"

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

### Hibridização *in situ*

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

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

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

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

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

## TRATAMENTO

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

### Tratamentos químicos

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

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

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

### Tratamento cirúrgico

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

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

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

A crioterapia com CO<sub>2</sub> ou nitrogênio líquido é geralmente utilizada sem anestesia e é geralmente bem tolerada por muitos pacientes, embora outros refiram dor intensa, quando então utiliza-se anestesia. A crioterapia geralmente tem que ser aplicada por várias semanas. Sua maior vantagem é seu uso na cérvix uterina e em mulheres grávidas, mas também pode ser utilizada na genitália externa e no canal anal. No Brasil este método é pouco utilizado; em outros países esta é uma das terapias cirúrgicas mais comuns (Gross, 1997).

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

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

### Agentes imunomoduladores

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

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

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

## Agentes antivirais

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

## IMUNOLOGIA

### Resposta imune celular

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

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

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

### Sorologia

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

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

### Antígenos compostos

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

### Uso de peptídios sintéticos na sorologia

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

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

### Partículas HPV-vírus-símile

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

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

## EPIDEMIOLOGIA

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

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

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

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

### Infecção genital por HPV em crianças

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

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

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

### Infecção genital por HPV em homens

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

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

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

#### **Estudos com homens não pacientes de clínicas de DST:**

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

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

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

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

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

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

#### **Estudo da evolução natural da infecção em homens:**

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

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

#### **Estudos com pacientes masculinos de clínicas de DST:**

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

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

#### **Correlação entre tipos de lesões e histologia**

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

#### **Diferenças clínicas entre pacientes masculinos homo e heterossexuais**

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

#### **Infecção genital por HPV no paciente HIV-positivo**

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

#### **HIV e expressão clínica de HPV genital em homens**

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

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

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

#### **Estudos com homens não pacientes de clínicas de DST:**

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

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

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

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

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

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

#### **Estudo da evolução natural da infecção em homens:**

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

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

#### **Estudos com pacientes masculinos de clínicas de DST:**

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

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

#### **Correlação entre tipos de lesões e histologia**

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

#### **Diferenças clínicas entre pacientes masculinos homo e heterossexuais**

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

#### **Infecção genital por HPV no paciente HIV-positivo**

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

#### **HIV e expressão clínica de HPV genital em homens**

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



anogenitais difusas foram mais comuns (33% versus 10.5% em pacientes HIV negativos). No grupo de pacientes HIV positivos, as lesões eram condilomatosas em 67.5% e displásicas em 57%, contra 86% de lesões condilomatosas e 14% de lesões displásicas nos pacientes HIV negativos. Dentro do grupo de pacientes HIV positivos os achados de lesões não variaram naqueles com CD4 > 500 mm<sup>3</sup>. Os pacientes com CD4 abaixo de 500 mm<sup>3</sup> foram os que mostraram maior risco para a presença de infecção concomitante por múltiplos tipos de HPV e lesões genitais difusas (Aynaud, 1998).

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

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

#### **HIV e verrugas genitais com HPV de alto risco em homens**

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

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

#### **Infecção genital por HPV em mulheres**

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

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

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

#### **Estudos com parceiros sexuais**

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

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

#### **Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer da cérvix uterina**

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

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

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

## MATERIAL E MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDO

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

### POPULAÇÃO ESTUDADA

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

## PESQUISA DE PRONTUÁRIOS E OUTRAS FONTES DE REGISTRO

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

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

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

### Diagnóstico de condilomatose genital

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

### Perfil sorológico para HIV

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

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

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

### Coleta de dados

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

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

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

### Determinação de taxas de frequência

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

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

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

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

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

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

- 1) grau informação sobre DST

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

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

### Tratamento Estatístico

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

## RESULTADOS

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

#### Total de pacientes masculinos

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

#### Total de pacientes masculinos com condiloma

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

#### Pacientes masculinos que se submeteram à sorologia para HIV

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## OUTROS DADOS: CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM CONDILOMA GENITAL

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

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

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

COR	N	%
<b>Branco</b>	103	55.7%
<b>Pardos</b>	47	25.4%
<b>Negros</b>	35	18.9%
<b>TOTAL</b>	185	100%

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

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

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

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

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

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

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

**Tabela 4 –** Distribuição dos pacientes com condiloma genital por escolaridade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

USO DE CONDOM	N	%
Sim	55	29.7%
Não	130	70.3%
<b>TOTAL</b>	<b>185</b>	<b>100.0%</b>

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

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

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

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

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

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

PRÁTICA DE COITO ORAL	N	%
Sim	133	71.9%
Não	52	28.1%
<b>TOTAL</b>	<b>185</b>	<b>100.0%</b>

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

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

PRÁTICA DE COITO ANAL	N	%
Sim	85	45.9%
Não	100	54.1%
<b>TOTAL</b>	<b>185</b>	<b>100.0%</b>

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

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

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

## CARACTERIZAÇÃO DOS SUBGRUPOS DE HOMENS COM CONDILOMA:

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

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

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

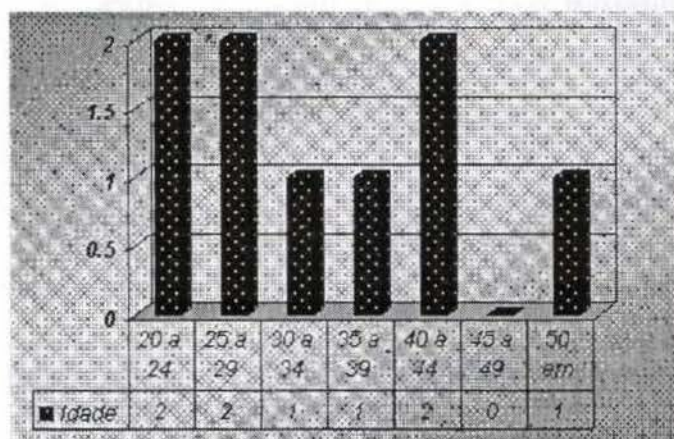
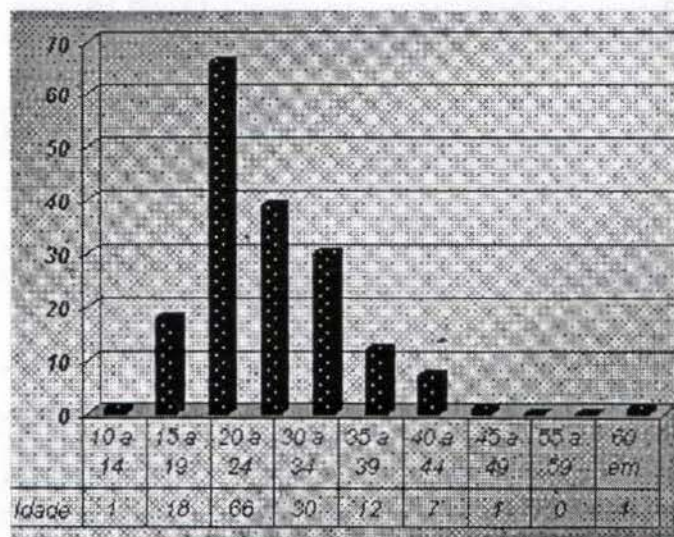


Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, por faixa etária



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

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

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

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

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

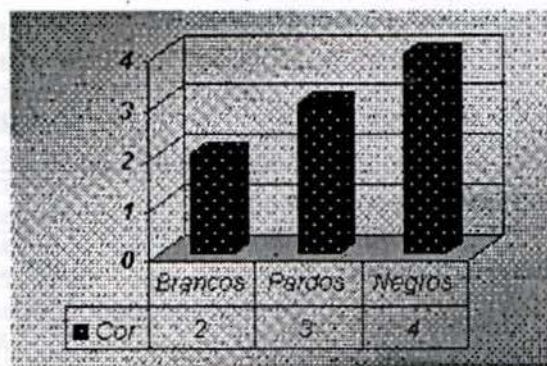


Gráfico 4 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à cor

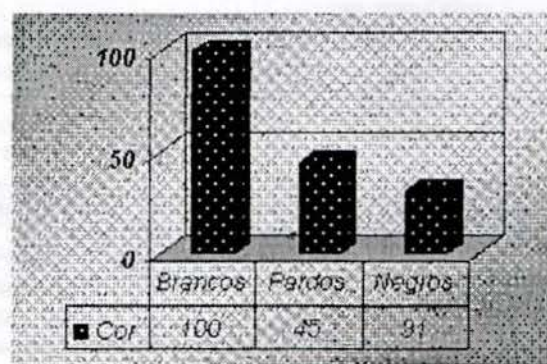


Gráfico 5 – Distribuição dos pacientes com condiloma HIV-positivos, por estado civil

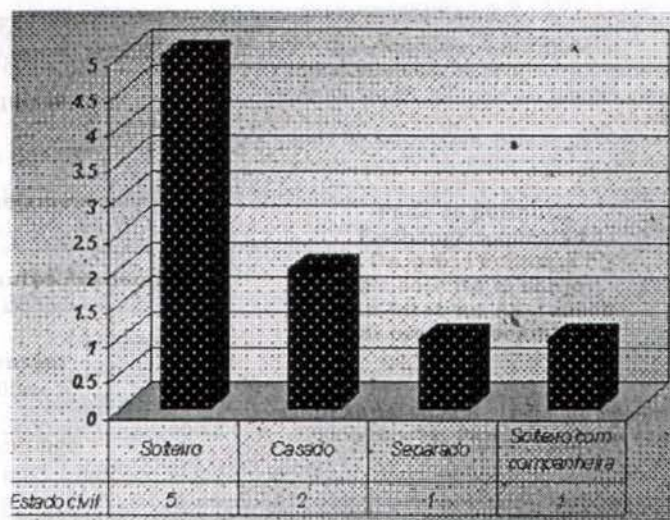


Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, por estado civil.

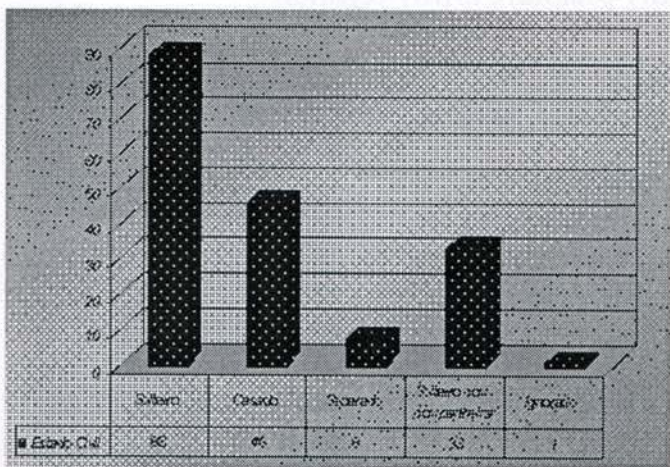


Gráfico 9 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à escolaridade

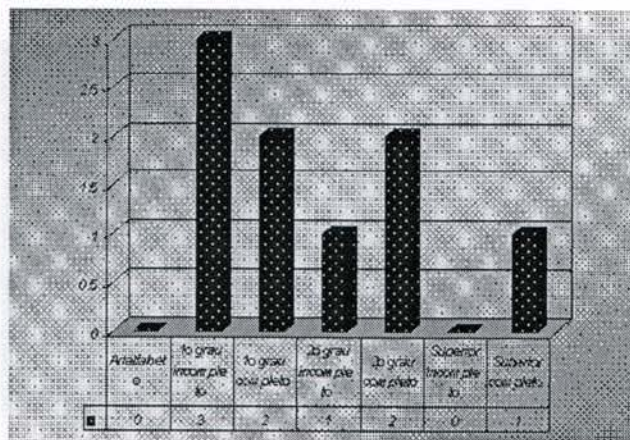


Gráfico 7 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à renda familiar

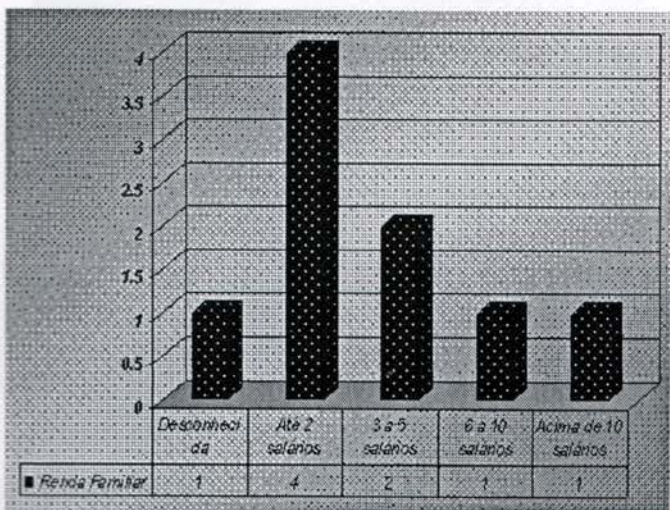


Gráfico 10 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à escolaridade

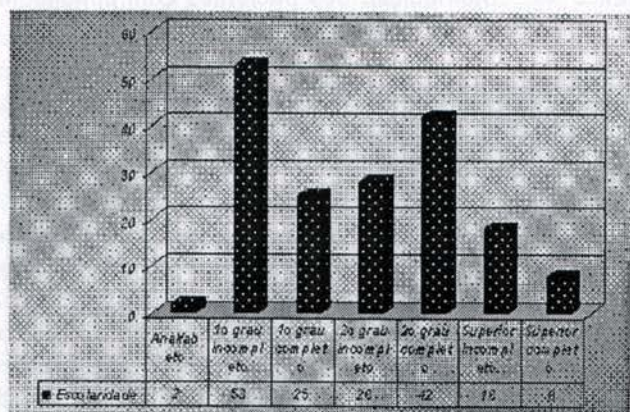
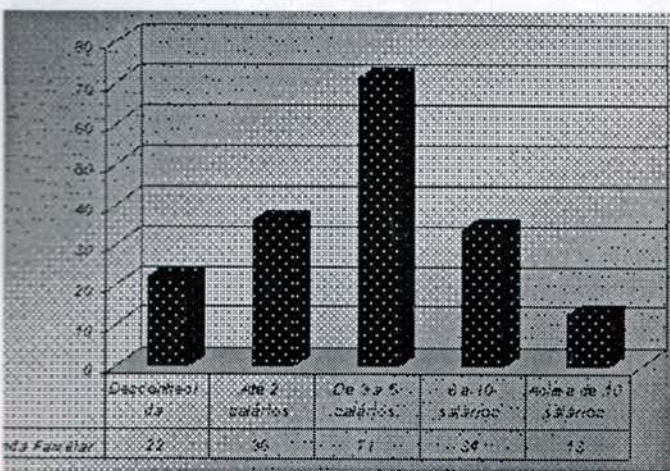


Gráfico 8 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à renda familiar



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

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

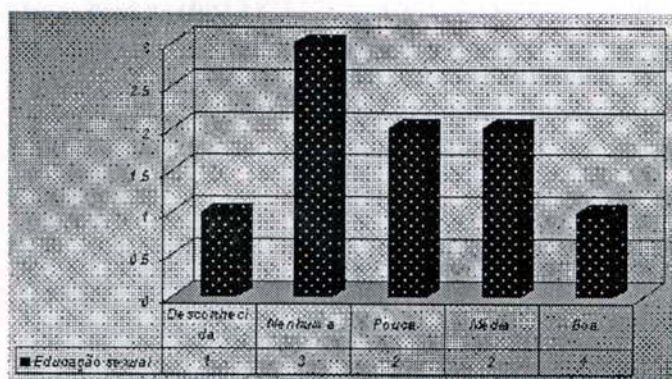
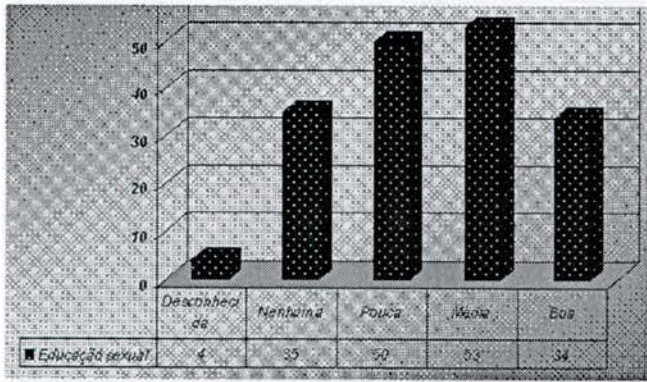


Gráfico 12 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à educação sexual



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

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

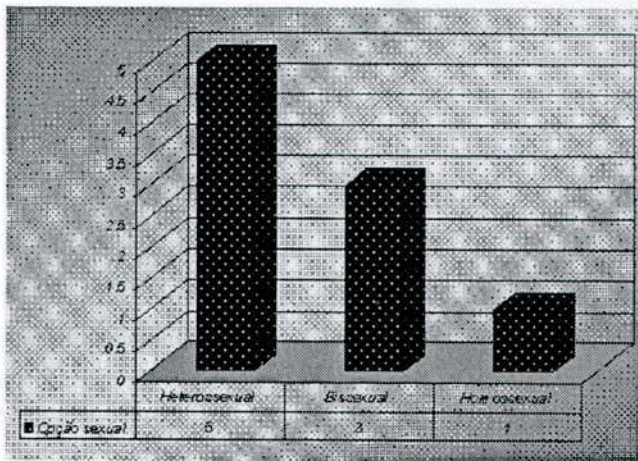
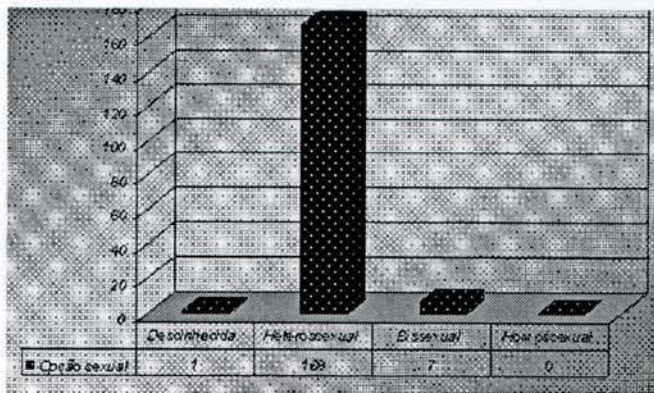


Gráfico 14 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à opção sexual



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

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

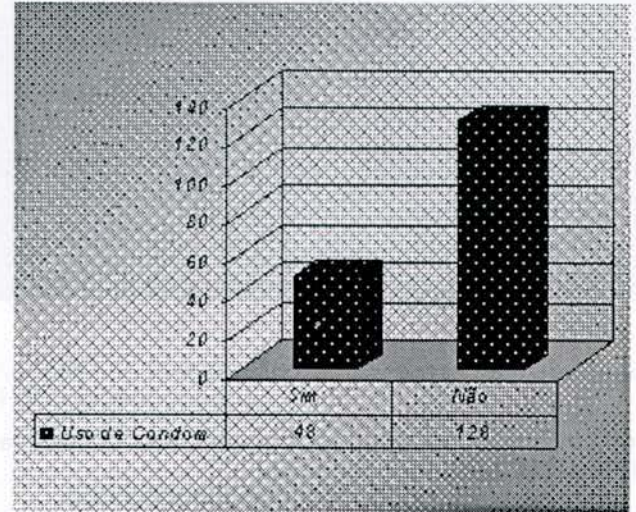
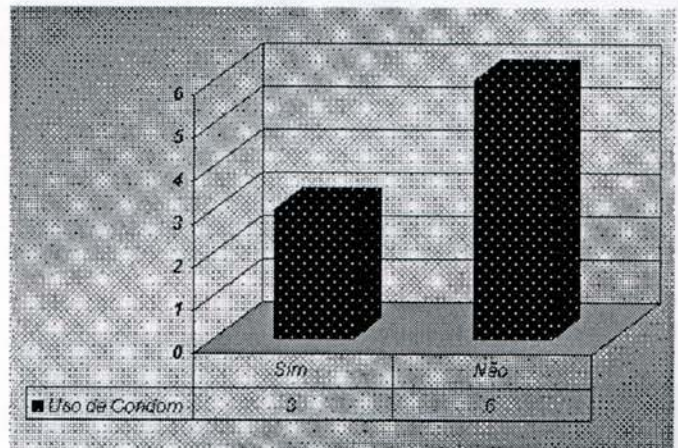


Gráfico 16 – Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto ao uso de condom.



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

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



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

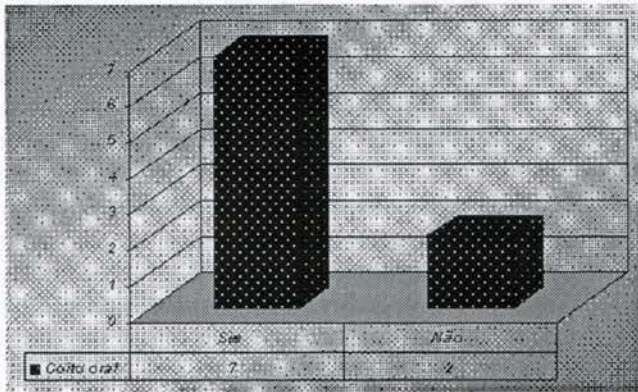


Gráfico 20 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à prática de coito anal.

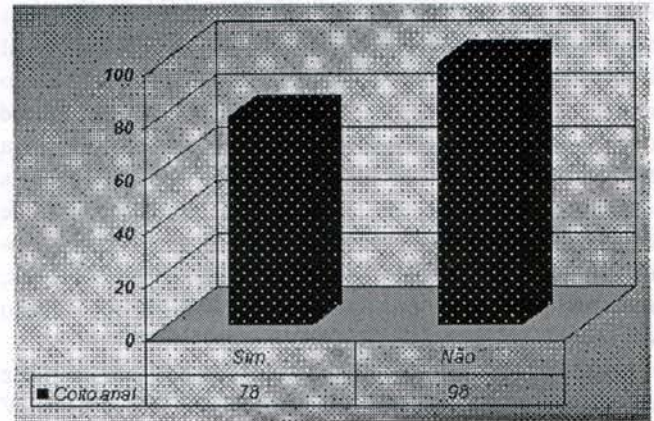


Gráfico 18 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-negativos, quanto à prática de coito oral.

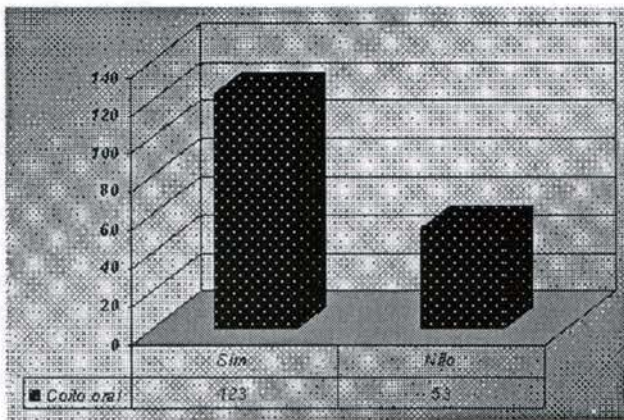
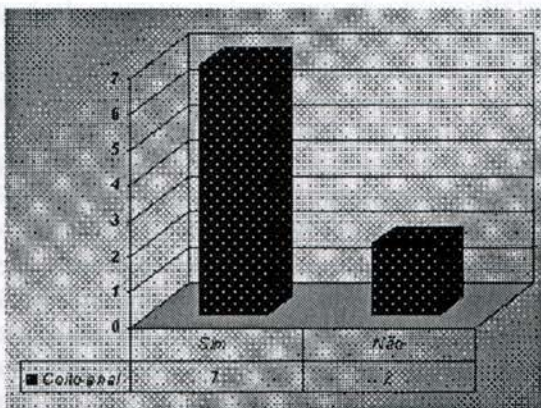


Gráfico 19 - Distribuição dos pacientes com condiloma, HIV-positivos, quanto à prática de coito anal.



## DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONCLUSÕES

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

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

**Endereço para correspondência:**

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

# Papilomavírus humano e carcinogênese no colo do útero

## *Human Papillomavirus and Carcinogenesis in the Uterus Cervix*

Gabriel C Alvarenga<sup>1</sup>, Eva MM Sá<sup>2</sup>, Mauro RL Passos<sup>3</sup>,  
Vandira MS Pinheiro<sup>4</sup>

### RESUMO

Nesta última década tem-se publicado e discutido de forma destacada sobre pesquisas que evidenciam a possível associação entre o Papilomavírus Humano (HPV) e a carcinogênese no colo do útero. O Autor, ao concluir seu Curso de Especialização em Doenças Sexualmente Transmissíveis na Universidade Federal Fluminense (UFF), Brasil, realiza uma revisão bibliográfica sobre lesões pré-cancerosas e câncer do colo do útero, associadas ao HPV, a partir de dados resgatados de estudo realizado quando da conclusão do seu curso de Medicina na Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO). São analisados os laudos de exames histopatológicos de 381 (trezentos e oitenta e um) pacientes que apresentaram o diagnóstico clínico de cervicite, metaplasia ou displasia, e foi verificada a associação com achados citopatológicos compatíveis com a presença do vírus do HPV. Esta amostra foi tirada de 3.287 mulheres examinadas na Clínica de Ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994. Os objetivos desta monografia, além de realizar uma reflexão teórica sobre a associação do HPV com a carcinogênese no colo do útero, com base no estudo de autores disponíveis (Medline), dirigiram-se a verificar como ocorre essa associação no grupo estudado. Observou-se a seguinte distribuição das 381 (trezentos e oitenta e um) pacientes: 29,1% (111) corresponde à cervicite associada à coilocitose e/ou outras alterações citopáticas relacionadas à ação do HPV; 25,1% (96) corresponde a coilocitose associada com NIC-I (displasia leve) e em 14,1% (54) evidenciou-se coilocitose associada à NIC-II (displasia moderada). Em 34%(13), a coilocitose foi associada à displasia acentuada e em 1,8% (7) houve associação de coilocitose com carcinoma *in situ*. Não se verificou nesta amostra estudada a presença de carcinoma invasor com associação às alterações citopatológicas compatíveis com a presença do HPV. Há uma progressiva diminuição da evidência da presença viral no exame citológico à medida que o grau da lesão é maior, concordando com achados na literatura pertinente analisada. O estudo aponta para as seguintes necessidades: obtenção de recursos diagnósticos para apoiar de forma mais avançada a nível de biologia molecular que possibilitem a identificação do tipo viral envolvido e de seu potencial oncogênico nos processos iniciais e permitindo condutas terapêuticas diferenciadas; identificação da presença viral assim com o tipo envolvido nas lesões de alto grau e o(s) mecanismo(s) envolvido(s) na carcinogênese determinado(s) pela presença do vírus do HPV; desenvolvimento de medidas preventivas, inclusive de educação em saúde das pacientes e de seus parceiros sexuais, envolvendo informações e conscientização quanto às formas de contágio.

**Palavras-chave:** Displasia, Neoplasia, Câncer, HPV, Lesões do colo do útero e HPV

### ABSTRACT

Several published studies show evidences of a possible association between the Human Papillomavirus (HPV) and the cervix neoplasia. The Author of this thesis at the Universidade do Rio de Janeiro realize a literature revision about Papillomavirus (HPV) and the cervix neoplasm association: cancerous and pré-cancerous lesions associated to HPV. Also analyses the hystopatological exams that resulted from 381 patients that have clinical cervicitis associated to coilocytosis. This women group studied came from the gynecological Service of the Gaffrée e Guinle School Hospital in the period of January 1990 to December 1994 (nº 3.287). This monograph, apart the theoretical revision about the HPV association with neoplasm of the cervix, try to verity, based on author's studies, the frequency of this association among the women studied. Of 381 patients, 29,1%(111) had only cervicitis with cytological evidences of HPV infection; in 25,1%(96), HPV is associated to NIC-I; in 14,1% to NIC-II; in 5,2% (20) to NIC-III, of those, 7 patients with *in situ* carcinoma. It was impossible to demonstrate the virus presence in association with infiltrative carcinoma. The author notes the progressive diminution of the virus detection while the lesions become severe, in agreement with the consulted literature. This study show the necessity to acquire more powerful diagnostic tools in the virus detection for better treatment choice, according to the virus type; the development of preventive rules in Health Education for these women and their sexual partners, in order to avoid the infection or cancer occurrence.

**Keywords:** Dysplasia, Neoplasia and HPV, Lesions of the cervix and HPV

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 12(1):28-38, 2000

## INTRODUÇÃO

A sexualidade e as doenças sexualmente transmissíveis (DST) representam um binômio que veio mudando sua relação ao longo do tempo, em particular neste início de século em que assumiu mudanças em ritmo acelerado. Concomitantemente ao desenvolvimento científico e tecnoló-

<sup>1</sup> Médico Ginecologista-Obstetra, Especialista em Doenças Sexualmente Transmissíveis, Mestrando em Ginecologia e Obstetrícia (UNICAMP, SP)

<sup>2</sup> Professora Doutora, Programa de Pós-graduação em DST - Setor de DST/MIP/CMB/CCM-UFF

<sup>3</sup> Professor Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFF, Chefe do Setor de DST-UFF

<sup>4</sup> Professora Convidada do Programa de Pós-Graduação em DST/Setor DST/MIP/CMB/CCM-UFF

gico resultante da revolução industrial do fim do século passado, houve a descoberta de drogas potentes. A idade *áurea* da terapia antimicrobiana começou com a descoberta da penicilina em 1941, quando então começou a ser produzida em escala industrial, conforme (Merle e Mandel, 1987)<sup>1</sup>. O surgimento de métodos anticoncepcionais, permitindo o controle de natalidade, no contexto pós-guerra, permitiu mudanças sociais e culturais, e maior liberação da sexualidade principalmente a partir dos anos 60. Esses fatos, aliados às características do atual mundo moderno, marcado pela globalização em termos de meios de comunicação e de transporte, permitiram uma imensa rede de intercâmbios em constantes e rápidas mudanças dentro da qual as DST vêm adquirindo proporções epidêmicas, as vezes pandêmicas, resultando em preocupações e estratégias de combates relativamente eficientes. Por muito tempo, o temor do pecado pelas Igrejas e Seitas, o medo de adoecer e morrer, ou de engravidar, ou outros mecanismos de pressões sociais, contribuíram para conter a explosão das DST por muito tempo. O progresso e, a revolução sexual em resposta aos padrões repressivos vitorianos, vieram atuar na contramão de tais preocupações. O sexo deixou de ser tabu para ser vivenciado de todas as formas que se pode imaginar resultando assim na necessidade de novas formas de lidar com novas entidades patológicas tais como infecções pelo vírus do HIV, pelo vírus da herpes e do papilomavírus humano (HPV) dele resultante. Entre esses vários desafios para a ciência destacam-se o diagnóstico e o tratamento eficaz da infecção pelo HPV como agente etiológico das verrugas genitais mas também e principalmente como etiologia do carcinoma escamoso do colo do útero. Estudos sobre sua relação e a carcinogênese no colo do útero humano atualmente mobilizam a comunidade científica, na tentativa de estabelecer o mecanismo da patogênese, e quais os fatores determinantes indutores de tal ocorrência. No ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da UNIRIO, estudamos a ocorrência da infecção pelo HPV em mulheres atendidas no período de 01 janeiro de 1990 a dezembro de 1994 e sua relação com as lesões pré-neoplásicas do colo do útero. São as razões de nossa escolha deste tema: a escassez de trabalhos de campo, investigando em nossa instituição esta temática; a preocupação de alguns docentes do referido Hospital Universitário em estudar, sistematicamente, a relação da infecção pelo HPV e as lesões do colo na população atendida; a nossa escolha profissional de especialização em Medicina Ginecológica e Obstétrica; a nossa observação pessoal da importante contribuição que a educação em saúde da população poderá prestar para prevenir, entre outras DST, esta virose que pode alterar a saúde sexual da mulher e seus parceiros e, em última consequência talvez, causar câncer do colo uterino. Este trabalho se dedica ao estudo da associação do HPV com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo, através dos laudos histopatológicos do Serviço de Anatomia do HUGG. Tal pesquisa foi realizada pelo próprio autor nos meses de Agosto a Setembro de 1995, atingindo 381 casos de mulheres registradas no Serviço de Documentação do HUGG-UNIRIO.

Os objetivos da pesquisa que resultou nesta monografia foram: realizar revisão bibliográfica sobre a associação da

infecção pelo vírus do HPC com as neoplasias do colo uterino; executar o levantamento desses casos atendidos no Serviço de Ginecologia do HUGG, através do estudo de laudos histopatológicos, arquivados no Serviço de Anomalia Patológica, relativos ao período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994; evidenciar como são distribuídos esses casos, segundo grupos de categorias anteriormente apontados (grupos 1, 2, 3, 4, 5 e 6); destacar a importância (já apontada pela literatura específica) do exame histopatológico nesse tipo de caso. Apresenta insuficiências em caracterizar a presença do vírus, dependendo do tipo viral ou do estado evolutivo da neoplasia; registrar a urgente necessidade de tratar o parceiro sexual das mulheres em atendimento nesta nosologia, vez que, quando este é acometido pelo HPV, se constitui em fonte de transmissão, de recidivas ou de resistência ao tratamento, constituindo-se então um fator de alto risco para desenvolvimento de carcinoma de colo de útero; salientar o envolvimento do HPV, em particular dos tipos 16 e 18 na carcinogênese da cérvix.

## REVISÃO DE LITERATURA PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E CARCINOGÊNESE NO COLO DO ÚTERO

### Histórico e aspectos epidemiológicos

No passado, as verrugas genitais eram consideradas doenças sexualmente transmissíveis associadas ao homossexualismo e falta de asseio nos órgãos genitais, tendo sido citadas por vários escritos gregos e romanos, e era relacionado por Hunter em 1786 como manifestação da sífilis. Sua real etiologia viral foi desvendada por Strauss, Shaw, Bunting *et al.* em 1949 através da microscopia eletrônica em estratos de verrugas. A infectividade sexual aparente das lesões verrucosas fez então Barret, Silbart e Mcginley (1954) pensarem que poderia se tratar de doença sexualmente transmissível. Com o despertar dos interesses para o assunto, vários trabalhos e experiências se desenvolveram e se somaram ao longo dos anos contribuindo na identificação de vários tipos e sub-tipos do vírus no estudo de casos prevalentes.

A infecção pelo HPV é a patologia do trato genital inferior feminino de transmissão sexual mais prevalente entre mulheres de vida sexual ativa, no período reprodutivo conforme apontam Marana, Andrade e Quintana (1999). A incidência de infecções por HPV é variável na evolução biológica da mulher. É mais freqüente durante a menacme, em especial na gestação e mais rara na infância e pós-menopausa (Martins, Mancini, Soares *et al.*, 1999). Conforme os autores Karsson, Jonsson, Edlung *et al.* (1995) bem como Figueroa, Ward, Luthi *et al.* (1995), sua prevalência varia entre 17% e 40%, dependendo do método diagnóstico utilizado e do grupo populacional em foco. Quando se trata de lesões cancerosas, a pesquisa do HPV traz prevalências ainda bem maiores, sendo estas mais freqüentemente associadas com o tipo HPV 16 podendo atingir 52% para Zang, Wu e Lin (1987) e 72% segundo Troncone e Gupta (1987). O HPV tem sido objeto de vários estudos visando esclarecer seu papel no processo de

carcinogênese no colo do útero, e atualmente, à luz dos conhecimentos gerados pelas técnicas em biologia molecular, esta relação esta ficando mais embasada, permanecendo ainda alguns pontos obscuros. O domínio e a diversificação desta técnica permitiu a identificação do vírus em lesões sub-clínicas e até em estados latentes da infecção, tal como destacam Marana, Andrade e Bighetti (1999).

Os eventos carcinogênicos presumivelmente dependem não só do tipo de HPV envolvido, mas também de aspectos imunológicos inerentes ao hospedeiro como gestação ou imunodepressão pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), leucemias e de fatores ambientais como influências hormonais e tabagismo, apontados como co-fatores, e cuja real participação está por ser determinada. Sabe-se que a infecção pelo HPV pode persistir evoluir ou ser transitória, possivelmente por conta da participação ou não dos co-fatores supracitados. Assim, Evander, Edlung, Gustavsson *et al.* (1985), estudando uma coorte de 276 mulheres através da aplicação da polimerase chain reaction (PCR) em espécimes de colo do útero num intervalo de dois anos, evidenciou uma regressão da infecção em 80% dos casos. De acordo com Ebeling e Nischan (1987), o carcinoma de colo se comporta como uma DST de baixa infectividade em que idade precoce quando da primeira ocorrência e múltiplos parceiros participam fortemente do risco.

### O agente etiológico

O HPV apresenta-se como um vírus epiteliotrópico, que infecta a superfície do epitélio e membranas mucosas, capaz de se manter em forma latente ou seja detectado apenas por técnicas de biologia molecular ou apresentar manifestações sub-clínicas quando detectadas mediante colposcopia, citologia ou histopatologia, conforme Marana, Andrade e Bichetti (1999), ou clínicas.

Pertencem ao grupo do papilomavírus (PV) que com o vírus vacuolizante (VA) que acometem os macacos, e o polyoma (PY) que acometem ratos, formam a família dos papovaviridae, um DNA vírus com capacidade de provocar crescimento tumoral e características ultra-estruturais similares (Melnik, 1962). Vários autores: Melnik (1962); Pereyra, Guerra e Linhares (1993); Marana, Andrade e Quintana (1999), ao descreverem e classificarem os tipos virais do HPV nos ensinam que devido a similaridade das proteínas estruturais do capsídeo, a antigenicidade cruzada entre os diversos subtipos impede a utilização dos diferentes sorotipos para a sua classificação; assim, esta é feita baseada em sua homologia de DNA. Para a classificação de um subtipo distinto, este HPV deve apresentar menos que 50% de homologia com as seqüências previamente descritas. Mais de 68 tipos diferentes de HPV foram descritos. Embora todos eles apresentem uma similaridade estrutural, certos grupos mantêm uma capacidade de infecção espécie-específica.

A população viral do HPV pode ser categorizada em três classes, sendo a primeira reúne os tipos encontrados principalmente em lesões cutâneas com subtipos 1, 2, 3 e 4, a segunda classe é representativa dos tipos encontrados na epidermodisplasia verruciforme (EV) ligada a carcinogênese, cujos subtipos mais freqüentes são o 5 e o 8. A terceira classe é constituída

por aqueles que principalmente afetam as mucosas da orofaringe ou a região anogenital.

Vinte e três tipos de HPV foram caracterizados como infectantes na região ano-genital: HPV 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42-45, 51-58 e 61. As lesões causadas por este grupo variam, de forma correlativa, de proliferações benignas como o condiloma acuminado às lesões de carcinoma escamoso invasivo, conforme Marana, Andrade e Quintana (1999). Os subtipos que afetam a área anogenital segundo Pereyra, Guerra e Linhares (1993), podem ser divididos em dois grupos: O primeiro grupo denominado de baixo risco é constituído pelos subtipos 6, 11, 42 e 54 e está relacionado à maioria dos condilomas acuminados e a algumas lesões planas da vulva, vagina e colo do útero. O segundo grupo, denominado de alto risco ou oncogênico, relacionado com o carcinoma invasor e lesões precursoras do mesmo, é constituído pelos subtipos 16, 18 (associados em mais de 95% das lesões malignas escamosas), 33, e os menos comuns 30, 31, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 52, 56 e 58.

O grupo do HPV que acomete a região ano-genital, de nosso interesse, apresenta uma molécula de DNA circular duplo, um capsídeo mais largo icosaédrico que mede 55 x 45 nm de diâmetro, e cromossomos mais longos, constituído de 7.900 conjugado de bases nitrogenadas. São reconhecidas três regiões genômicas no DNA do papilomavírus que são: uma região de codificação precoce E (*Early Coding Region*), uma região de codificação tardia L (*Late Coding*) e uma região LCR (*Long Control Region*). Estas proteínas virais constituintes da estrutura viral, no seu mecanismo de interação e instalação dentro da célula hospedeira resultam em efeitos citopáticos e na patogênese de lesões pre-neoplásicas dependendo se o vírus envolvido é ou não de alto risco. A região E (*Early Coding Region*) de codificação precoce, composta de 8 genes ou *open reading frames* (ORF), fases abertas para leitura: E1-E8. São estruturas protéicas necessárias à leitura e à replicação viral, sendo algumas delas com propriedades de transformação oncogênica. E1 é a maior de todas e exerce um papel importante na regulação extra-cromossômica de replicação do DNA viral. E2 participa da regulação da transcrição do DNA viral, com capacidade de ativa-la (transativação) ou retê-la (transpressão). E3 é ainda estrutura não bem conhecida. E4 é responsável pela produção de uma estrutura protéica tardia. E5 tem papel na proliferação celular epitelial, e E6 e E7 constituem segmentos mais bem estudados responsabilizados no potencial de transformação oncogênica dos HPV 16 e 18. Há freqüentemente detecção de seu RNA mensageiro em espécimes de tumores, porém são produzidas em muito pequenas quantidades, e tem capacidade de conduzir a função celular através de formação de complexos que provavelmente inativam proteínas celulares supressoras de tumor e inibidoras da proliferação celular, constituintes normais de uma célula. A inativação destas proteínas supressoras de tumores constitui passo importante no processo de carcinogênese. A região de codificação tardia L (*Late Coding Region*) com 2 Genes: L1 e L2, 2 ORF potencialmente codificadores de proteínas localizadas no capsídeo viral. L1, a proteína maior, tem peso molecular de 54.000 Dalton. L2, proteína menor tem peso molecular de 76.000 Dalton, de localização mais interna, apresenta mais



variações entre os HPV, e serve de marcador para estudos imunohistoquímicos. Separando L1 e L2, um segmento não codificante correspondente à região LCR (*Long Control Region*) possui os elementos de regulação, inclusive várias polimerases, sítios de ligação para fatores de transcrição celular. Ela detem a origem da replicação viral através de proteínas reguladoras que controlam a expressão genética viral (Bernstam, 1992; Marana, Andrade e Quintana, 1999).

### Patogênese

A infecção pelo HPV ocorre pelo contato direto. O vírus penetra pelas células da membrana basal do epitélio cervical, porém estas não permitem sua replicação, portanto são ditas não permissivas. Ali na camada basal, permanece uma fração circular viral de DNA extra-cromossômico denominado episossomo. A transcrição simples do episossomo viral nesta camada fornece uma reserva de células infectadas, histologicamente indistinguíveis de células não infectadas, resultando deste modo uma infecção latente ou sub-clínica. Este processo de replicação do episossomo é restrito à camada basal, como destacam Herrington, Evans, Gray *et al.* (1995). A medida que se processa a maturação do epitélio de revestimento cervical, suas células migram para a camada superficial, e progressivamente vão se tornando permissivas, possibilitando a replicação independente do DNA viral, de acordo com Fletcher e Norval (1983) e Sterret, Alessandri, Prixley *et al.* (1987). As células epiteliais maduras são usadas para a replicação viral e a transcrição posterior das estruturas ORF L1 e L2 para a formação terminal do capsídeo viral e mediação das ligações às células susceptíveis, resposta imunológica e neutralização. O efeito morfológico resultante da atuação do vírus do HPV na camada superficial do epitélio cervical é a atipia colócítica que se caracteriza pela vacuolização do citoplasma causando halo perinuclear, clameamento irregular da cromatina, multinucleação, alargamento nuclear, células poliplóides e aneuploidia em lesões de alto grau. A transfeção, infecção de células doentes por células contaminadas com DNA expressando E6 e E7 resulta na imortalização dos queratinócitos. As células epiteliais superficiais queratinizadas contêm grande quantidade de L1 e L2, e partículas virais que durante a desmação celular, infectam células vizinhas.

Diferentemente das lesões pré-neoplásicas que contêm o DNA do HPV na forma extracromossômica, muitos carcinomas parecem abrigar o DNA viral integrado ao cromossomo da célula hospedeira. O DNA viral integrado ocorre como cópias unitárias ou amplificadas mais de 10 a 50 vezes. O vírus encontrado na forma extracromossômica pode replicar-se, porém nas células latentemente infectadas e transformadas, a replicação viral não é permitida para a produção de virions maduros. A seqüências virais integradas replicam concomitantemente com o genoma celular. A integração não seria um evento fortuito, ao acaso. Sítios específicos são reconhecidos no DNA celular, por exemplo, o cromossomo 12 na banda q13 é reconhecido pelo DNA do HPV 18 e a seguir o acoplamento se dá através das regiões E1 ou E2. Os eventos responsáveis pela escolha do sítio e da apresentação não estão ainda bem

conhecidos. As vezes, a integração ocorre perto dos oncogenes celulares (como C Myc) verificado nos carcinomas cervicais com posterior cooperação destes, ou interagem as regiões genômicas E7 e E8 com os produtos dos genes supressores de tumor RB1 e P53 da célula hospedeira. A incorporação do HPV perto ou nas regiões E1, E2, E3, E4 e E5 é importante na determinação do padrão de transcrição característico da NIC, na qual existe o DNA do HPV 16 na forma extracromossômica. Também é observada nos carcinomas invasivos que contêm o DNA do HPV incorporado, predominantemente o HPV 16. Somente as transcrições de E6 e E7 são encontrados em tumores invasivos com envolvimento do HPV 16 e/ou do HPV 18. Ambas as proteínas E6 e E7 atuam de forma complementar, conduzindo à imortalização dos queratinócitos. Os HPV de baixo risco são raramente encontrados em tumores malignos, e não ultimam sua evolução com E6 ou E7. As duas proteínas L1 e L2 são expressas somente na diferenciação terminal dos queratinócitos.

De toda forma, as alterações do epitélio cervical devem sempre provocar na mente do profissional de Saúde, algum grau de suspeição quanto à presença do vírus do HPV, e o reconhecimento de seus efeitos patomorfológicos. Estes quando presentes, poderiam estar relacionados com alterações celulares profundas as vezes ocultas, a saber lesões precursoras de câncer cervical decorrentes da interferência viral sobre os processos vitais da célula. Crum, Ikemberg, Richart *et al.* (1984), analisando 23 condilomas planos pela técnica de hibridização e sua correlação com a histológica mostram que de 10 lesões com figuras mitóticas anormais, 7 contêm HPV 16, e das 13 lesões sem figuras mitóticas anormais, somente uma contem HPV 16. Estes achados levam a concluir que a presença do HPV correlaciona com a presença de figuras mitóticas anormais em condilomas planos do colo do útero. Segundo Fletcher e Norval (1983), no epitélio escamoso do colo do útero, alterações celulares profundas habitualmente dizem respeito as displasias, geralmente abaixo dos colócitos superficiais cujo agente causal pode ser o HPV. Neste caso, o epitélio foi permissivo para a infecção pelo vírus, resultando alterações displásicas. Em busca da associação entre displasias e HPV, Sterret, Alessandri, Prixley *et al.* (1987) realizaram biópsias cervicais dirigidas em 358 mulheres para exames histológicos. De 136 espécimes que foram coradas pela técnica de imunoperoxidase, 40% mostrou evidência histológica definitiva do efeito do HPV, positivando para pesquisa do antígeno viral. O efeito do HPV foi comumente encontrado em associação com NIC. Estes autores observaram que a freqüência da evidência histológica do efeito do HPV e imunoperoxidase positiva diminui com o aumento dos graus de NIC. Encontraram 57% de positividade para antígeno do HPV em áreas com atipia mínima, 34% das áreas de NIC I, e somente 8% das áreas com NIC II. Nenhuma evidência histológica definitiva ou coloração antigênica foi observada dentro das áreas com NIC III. O antígeno geralmente está confinado nos núcleos de colócitos superficiais, células com menores graus de halo perinuclear e células paraceratóticas. Esses resultados mostram uma forte associação entre a infecção pelo HPV e lesões pré-cancerosas do colo do útero e são consistentes com

a hipótese de que produção de estrutura antigênica requer um alto grau de maturação das células escamosas. Os achados da imunoperoxidase e as observações histológicas sustentam o ponto de vista de que as alterações decorrentes do HPV e a displasia são parte de um continuum morfológico no qual o efeito citopatológico do HPV é expresso somente nos menores graus de displasia. Através da realização da técnica de *Southern Blot* em 37 biopsias de câncer de colo, Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987) detectaram 31 casos (66%) de positividade para DNA viral do HPV 16, com evidência de integração do genoma viral em cromossomos de células hospedeiras em 22,5% destes. Em biopsias de 29 colos normais de controle, encontrou 9 (35%) de positividade para HPV-DNA 16, sem nenhuma evidência de integração do DNA viral. Com relação ao caráter transitório, ou não, da infecção em determinados indivíduos, Evander, Edlung, Gustavsson *et al.* (1985) induzem a perguntas sobre quais os tipos virais ou fatores que tenderiam a promover a persistência ou mesmo a progressão das lesões associadas. Fuchs, Girard e Pfister (1988) em estudo de DNA viral envolvido através do teste de hibridização em 362 biópsias de colos interessando áreas sem alteração do epitélio escamoso original de epitélio de origem metaplásica, diferentes estágios de NIC, e carcinomas invasivos, mostram que em epitélios histologicamente normais, o HPV 6/11, 16, 18 e 31 foram detectados em 2,9% a 13,7%. Os HPV 6/11 prevaleceram na NIC I, e o HPV 16 foi significativamente mais abundante (50% a 60%) em altos graus de NIC e cânceres invasivos comparativamente com o epitélio sadio. Também a análise da enzima de clivagem do DNA de cânceres primários e metástases correspondentes comprovariam a estável associação do HPV 16-DNA com células tumorais invasivas, conforme Fuchs, Girardi e Pfister (1988). Em atitude preventiva, seria interessante poder prever quais lesões, ainda em estágios iniciais, têm potencial de progressão pelos diferentes estágios pré-malignos, antes de resultar em câncer do colo do útero propriamente dito. Neste sentido, Herrington, Evans, Gray *et al.* (1995) sugerem a detecção do HPV no material citológico para a determinação de pacientes com anormalidades citológicas cervicais de baixo grau que têm alto risco para NIC. Analisando 167 esfregaços de pacientes com citologia oncológica mostrando células escamosas de significado incerto ou de baixo grau, e posterior comparação com a detecção do HPV pela hibridização, evidência que quando presentes em esfregaços ou biópsias, os tipos de HPV ditos de alto risco (HPV 16, 18, 31, 33 e tipos relacionados) foram significativamente associados com lesões escamosas intraepiteliais de alto grau. Noventa por cento de lesões de alto grau foram diretamente infectadas por esses tipos de HPV, e uma destacada concordância (92%) foi encontrada na análise pela hibridização *in situ*, comparada com esfregaços e biópsias. Somente 15% de lesões escamosas de baixo grau foram associados aos HPV de alto risco. Das 100 mulheres com evidências citológicas e coloscópicas de atipia estudadas por Champion, Mccance, Cruzick *et al.* (1986), 26 evoluíram para NIC III, sendo 85% destes casos positivos para o HPV 16. Por isso, defendem que a detecção do HPV 16 pode ser um recurso não invasivo de identificação de mulheres com risco de

progressão rápida de atipia cervical leve para NICIII. Assim pode se afirmar que aquelas pacientes com infecção pelo HPV de alto risco e que têm lesão escamosa intraepitelial de baixo grau podem ser aquelas com maior risco para progressão para lesão escamosa intraepitelial de alto grau ou carcinoma invasivo, segundo Zhang, Wu e Lin (1987). Se for o caso, a pesquisa do HPV pode ser de grande utilidade para o acompanhamento de pacientes com anormalidades citológicas de baixo grau. De acordo com Lancaster, Kurman, Sanz *et al.* (1983), os padrões de clivagem da enzima de restrição do HPV-DNA em displasias sugerem que existem vários tipos e de subtipos virais associados à displasia cervical.

A preponderância das evidências indica que o HPV é importante fator etiológico, porém há necessidade de reconhecer outros agentes assim como outros eventos celulares, porque nem toda mulher com infecção cervical pelo HPV desenvolverá câncer. Há regulação de genes virais específicos no processo de malignização. A transformação maligna requer ação sinérgica entre HPV, oncogenes e outros co-fatores. Por isso o papel exato do HPV no processo carcinogênico em múltiplos estágios não está ainda bem esclarecido.

#### Co-Fatores

Jamison, Kaplan, Hamman *et al.* (1995), observaram que a infecção pelo HPV é a mais prevalente das DST (15,6%), dentro de uma população heterogênia de mulheres adolescentes, com uma grande proporção de infecção clinicamente não aparente (24%), seguida pela infecção por *chlamydia* (11%), a *N. Gonorréia* (7,1%) e *Trichomonas vaginalis* (5,4%). Os tipos de HPV mais prevalentes que encontrou foram os HPV 16/18 (7,3%), seguidos de HPV 31/33/35 (4,7%) e HPV 6/11(3,5%). Fatores associados com a detecção de HPV-DNA através de análise multivariada no seu estudo inclui número de parceiros sexuais ao longo da vida e verrugas ao exames, os autores sustentam a idéia de que o HPV é adquirido predominantemente através de contato sexual, e geralmente logo após o início da atividade sexual.

A alta concentração de esteróides tais como estrogênios, glicocorticóides e progesterona durante a menarca constitui uma das principais razões da maior prevalência do HPV e o maior risco para desenvolvimento de NIC neste período de vida da mulher, visto que haveria alguns mecanismos de interação entre os hormônios esteróides e a oncogênese viral, através do aumento da expressão dos genes virais E6 e E7 relacionados com atividade oncogênica, da interferência nas funções das células envolvidas com a regulação e morte celular e da inibição da resposta imunológica induzida pelo HPV nas lesões cervicais pela inibição de antígeno de histocompatibilidade das classes I e II, conforme Martins, Mancini, Soares Jr. *et al.* (1999).

A sua prevalência é idade dependente, segundo alguns autores: Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987); Karlsson, Jonsson, Edlung *et al.* (1995); Figueroa, Ward, Luthi *et al.* (1995). A razão pela qual algumas lesões evoluem enquanto que outras regredem, permanece ainda em parte sem resposta

definitiva, e vem sendo objeto de inúmeras investigações. Acredita-se que a prevalência mais baixa em mulheres de maior idade é devida ao desenvolvimento de imunidade em contatos prévios, tornando-se mais resistentes à infecção ou progressão da mesma, conforme Figueroa, Ward, Luthi *et al.* (1995).

Número de cópias virais presentes, números de parceiros sexuais, número de gestações ou paridade, infecções associadas, tabagismo, nível socioeconômico, são co-fatores apontados que propiciariam ou promoveriam o processo carcinogênico na presença do HPV visto que infecção pelo vírus do HPV por si só não determina a progressão das lesões cervicais para estágios pré-malignos (NIC) ou malignos (carcinoma *in situ* ou invasivo). O HPV dito de alto risco pode estar também presente nos colos normais na ausência de NIC, de acordo com Melchers, Herbrink, Quint *et al.* (1988), e fatores outros que a quantidade de HPV-DNA e o tipo de HPV envolvidos podem estar desencadeando o processo neoplásico. Determinados tipos virais a saber os de alto risco: HPV 16, 18, 31, 33 e 35 estão, é notório, envolvidos no processo de carcinogênese, enquanto que outros tipos são encontrados em processos benignos (HPV 6 e 11).

Em estudo de coorte de 100 mulheres através de evidências citológicas e colposcópicas de atipias consistentes com NIC grau I, Campion, Mccance, Cruzick *et al.* (1986), evidenciaram que 26% de lesões cervicais pré-invasivas evoluíram para NIC III histologicamente comprovada, mas a regressão espontânea na atipia leve ocorreu em 11 casos de displasia leve. Alguns trabalhos vêm mostrando o aspecto transitório da infecção pelo HPV. Buscando determinar a relação entre a detecção genital do HPV-DNA e o número de parceiros sexuais nos últimos anos, Fairley, Chen, Ugoni *et al.* (1994) observaram que dentre 298 mulheres submetidas ao preenchimento de um questionário e a coleta de espécime cervical, 39% eram positivas para HPV-DNA. A presença do HPV-DNA foi associada com idade mais jovem, o estado civil de solteiro, esfregaço de papanicolaou previamente ou frequentemente alterado, e um ou mais parceiros sexuais nos últimos 1 a 5 anos. Estes autores sugerem que a transitoriedade da infecção pelo HPV e a detecção do HPV-DNA seja uma possível explicação desta observação. Para Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987), os dados sugerem que a associação entre o HPV 16 e a neoplasia cervical é idade dependente, e a presença do genoma viral nem sempre necessita de intervenção. Não há dúvida de que, assim como todas as outras DST, o comportamento sexual está associado ao risco de infecção pelo HPV, porém a prevalência relativamente mais baixa em mulheres mais velhas sugere a participação de algum efeito biológico, tal como o aumento da imunidade para o HPV conforme a idade. Um melhor conhecimento desta forneceria elementos para o desenvolvimento de uma vacina para a prevenção efetiva do câncer do colo do útero. Segundo Munoz, Bosch, Sanjose *et al.* (1994), fatores hormonais tais como contraceptivos hormonais e a alta paridade parecem conferir um risco adicional, aumentando a progressão da infecção crônica pelo HPV para câncer de colo do útero e vêm sendo estudados como possíveis co-fatores na carcinogênese. A nicotina, outro

fator apontado como possível ator nesse processo é encontrada concentrada no muco cervical das fumantes, relacionada com seus níveis séricos na própria paciente. Seu papel ainda está por ser melhor esclarecido. De acordo com Waggoner e Wang (1994), que estudaram o seu efeito na proliferação de células cervicais normais, malignas e transformadas pelo HPV, seu efeito mitogênico seletivo é visto somente em células ectocervicais normais e nas células modificadas pelo HPV-16, o que pode relacionar-se com estudos epidemiológicos que mostram entre tabagistas, um aumento de risco para carcinoma de células escamosas, e não de adenocarcinoma de colo do útero. Para determinar se o fumo está associado com a infecção pelo HPV, independentemente de fatores de risco sexuais, Silstrom, Hellberg, Nilson *et al.* (1995) realizaram pesquisas em duas clínicas de planejamento familiar para adulto e para adolescentes, e encontraram pelo teste de *Southern blot* 6,8% de positividade para HPV-DNA em 972 mulheres. Das mulheres com infecção, 50% eram fumantes comparativamente com 33,9 do grupo de mulheres HPV negativas. O risco relativo calculado, após ajuste de número de parceiros ao longo da vida, número de parceiros nos últimos seis meses, idade quando da primeira ocorrência uso de álcool, uso de drogas e história atual de DST diferente de infecção pelo HPV, foi de 1,4 (95% IC= 0,8-2,4), indicando que tabagismo, álcool e uso de drogas ilícitas são marcadores de risco mas não fatores causais de infecção pelo HPV. Por outro lado, Meanwell, Cox, Blackedge *et al.* (1987), não observaram correlação entre positividade do HPV-DNA 16 com história marital ou sexual, paridade, uso de métodos anticoncepcionais hormonais orais ou tabagismo em casos ou em controles em seu estudo. Não há evidências de que o número de cópias de partículas virais tenha alguma influência na progressão para estágios pré-cancerosos. De acordo com Jacyntho e Barcelos (1999), dentre os co-fatores de primordial importância está o estado imunológico do paciente, visto que nas pessoas com HIV positivo, nas transplantadas renais, nas diabéticas insulino-dependentes descompensadas, nas com deficiência idiopática de CD4, a carcinogênese genital HPV induzida se estabelece de maneira súbita em relação àquelas imunocompetentes. Outros co-fatores existentes, tais quais o vírus herpes do tipo II, a *chlamydia*, a trimetilamina liberada na vaginose bacteriana, o fumo, a deficiência de vitamina A e outros agressores traumáticos ou infecciosos corroboram e facilitam o papel indutor do HPV na carcinogênese. Ainda pelos mesmos autores, afirma-se que aproximadamente 3% a 5% da população geral apresenta a doença HPV-induzida.

### Aspectos clínicos e laboratoriais

A infecção pelo HPV no colo é geralmente um quadro assintomático, somente descoberto na ocasião de um exame ginecológico preventivo ou quando a mulher procura o serviço de ginecologia com queixa de corrimento. O diagnóstico é baseado invariavelmente na observação de alterações citológicas tais como: coilocitose, disceratose, halo perinuclear e binucleação. De acordo com Navarro, Furlani, Songco *et al.*

(1997), a coilocitose deriva da intensa produção de partículas viróticas e parece iniciar-se na camada intermediária do epitélio. Ela representa infecção em atividade, com replicação virótica e lesões contagiosas, sendo os coilocitos menos numerosos a medida que a lesão é menos grave e até ausentes em lesões mais graves. Não há nenhuma evidência segundo Troncone e Gupta (1995) que realizaram estudo do esfregaço obtidos de 82 pacientes com comprovada lesão escamosa intraepitelial, analisando as coletas de 24 meses precedentes ao atual diagnóstico. Estes autores observaram que a grande maioria (90%) destes esfregaços revelou evidências de anormalidades epiteliais prévias ao desenvolvimento de lesão escamosa intraepitelial de alto grau; 88% em 24 meses e 96% em 12 meses. Concluíram então que o exame de esfregaço anualmente é útil e reflete com acurácia a presença de alterações associadas ao HPV e as precursoras de lesão escamosa intra-epitelial de alto grau.

Menos freqüentemente o diagnóstico é realizado devido a aparição de lesões vegetantes na genitália. As lesões podem ser classificadas como clínicas ou subclínicas, dependendo do tipo viral presente e da interação vírus-tecido. As lesões clínicas são projeções do tipo papilar, formadas de tecido conjuntivo e revestidas de epitélio escamoso, segundo Merle, Mandel e Mandel (1987). A visualização de capilares regulares em cada projeção após embrocção com ácido acético a 2% é o aspecto mais importante. Estas projeções podem se agrupar em forma de couve-flor, resultando em vegetações exuberantes denominadas de condiloma acuminado.

As lesões sub-clínicas são aquelas que não são detectadas a olho nu, e necessitam portanto do uso de recursos diagnósticos mais elaborados como a colposcopia para a sua identificação. A colposcopia consiste na embrocção do colo com azul de toluidina por alguns minutos, seguida da lavagem do corante com ácido acético a 2%. As áreas teciduais que não fixam o corante são lavadas. O tecido lesado se torna permeável ao corante, que passa a corar as proteínas intracitoplasmáticas. Desta forma, as características nucleares são expostas, e as lesões subclínicas evidenciadas. Assim pode se proceder à biópsia dirigida de áreas suspeitas para a realização do exame histopatológico. São os tipos de lesões sub-clínicas: o condiloma plano e o condiloma invertido, os quais podem exibir padrão de crescimento vascular variável, e sendo o condiloma plano, o mais freqüente. O teste de azul de toluidina (*dimethyl-1-toluthiomine-chloride*) com ou sem auxílio da colposcopia consiste na embrocção do colo do útero com o azul de toluidina, um corante orgânico que tem tropismo pelo ácido desoxirribonucléico e ácido ribonucléico aos quais se fixa, permitindo desta forma a visualização da cromatina, dos tipos celulares, de alterações inflamatórias e hormonais, e possibilitando o diagnóstico de atipias a fresco.

A histopatologia permite estudar o tecido do ponto de vista das alterações morfológicas e confirma o diagnóstico, o qual gradua em severidade, sem identificar o tipo viral envolvido na lesão. Não prediz com certeza o comportamento biológico das lesões, visto que podem estar envolvidos por tipos de HPV ditos de baixo risco e ou de alto risco que se apresentam em estágios diferentes de sua evolução.

A microscopia eletrônica é técnica sofisticada e requer muito tempo para a sua realização. Seus resultados são comprometidos por medidas relativamente imprecisas das partículas viróticas, causadas por artefatos de fixação (Jenson, Kurman e Lancaster, 1994).

A imunohistoquímica consiste em uma reação imunológica que identifica os antígenos virais presentes internamente no capsídeo do vírus, específicos para cada grupo, porém comuns para todos os tipos de HPV. As partículas são encontradas em pequeno número de células, tornando assim, a investigação tediosa e demorada segundo Jenson, Kurman e Lancaster, 1994.

A hibridização molecular é método mais sensível de detecção de HPV, e o único capaz de identificá-lo em todos os estágios da doença com segurança. Sua finalidade primeira não é de diagnóstico de rotina, mas é definitiva na identificação dos tipos e subtipos do vírus permitindo, deste modo, estabelecer uma melhor estratégia de tratamento e seguimento da paciente. Através do método PCR (*Polimerase Chain Reaction*), é possível detectar as seqüências do HPV em tecidos onde não há expressão clínica, conforme Jacyntho e Almeida Filho (1994). A participação do HPV na gênese de NIC, no estado atual dos conhecimentos sobre o assunto, é notório e vários são os estudos que vinculam o potencial evolutivo das lesões com determinados grupos virais. Os tipos HPV 6/11 são freqüentemente encontrados em lesões de baixo grau, de aspecto às vezes clinicamente exuberante, porém de evolução benigna. As lesões de alto grau são mais freqüentemente vinculadas com os grupos virais HPV 16, 18, 31, 33 e 35. Deduz-se que a determinação do tipo viral em determinadas lesões iniciais passa a ter um valor preditivo muito importante quanto a possibilidade de evolução, podendo então auxiliar na prevenção da progressão para estágios mais avançados ou lesões malignas através de abordagens mais agressivas.

## PACIENTES E MÉTODOS

O Hospital Universitário *Gaffrée e Guinle* (HUGG) é o hospital de ensino da Universidade do Rio de Janeiro que através dos seus ambulatórios de várias especialidades, oferece atendimento à população, em sua maioria pobre, vinculada ao sistema previdenciário ou não, oriunda do Centro da Cidade do Rio de Janeiro, adjacências e subúrbios. Realiza a formação prática de estudantes de graduação de Medicina, Enfermagem, Nutrição e outras áreas de saúde. Oferece assistência médica à comunidade através dos ambulatórios de especialidades básicas como a Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Ginecologia, Obstetrícia, Pediatria e suas respectivas enfermarias internam, quando necessário, pacientes em tratamento HPV. Também oferece atendimento especializado (Clínico ou Cirúrgico) nas Clínicas de Endocrinologia, Reumatologia, Radiologia, Hematologia, Dermatologia, Ortopedia, Otorrinolaringologia, Oftalmologia. Algumas delas também possuem enfermarias. Na Clínica de Ginecologia se realiza atendimento gratuito, atingindo de 100 a 150 pacientes por dia de uma população de baixa renda, oriunda, em sua maioria, da

região suburbana da cidade do Rio de Janeiro. A maior parte do atendimento ginecológico se relaciona às queixas mais frequentes que são: corrimento, sangramento, dores e outras afins. O funcionamento é integrado com várias clínicas, principalmente com a Anatomia Patológica, responsável pelo diagnóstico definitivo de várias patologias, após exame de material cito-histopatológico provenientes da Clínica de Ginecologia.

## METODOLOGIA

Foram realizadas as atividades seguintes: levantamento bibliográfico, com uso do banco de dados Medline, informatizado; estudo e sistematização sobre o tema; levantamento e análise dos laudos cito-histopatológicos de biópsias, de cones, de amputações do colo ou de peças cirúrgicas pós-histerectomia, que foram emitidas pelo Serviço de Anatomia Patológica do HUGG, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994, em pacientes atendidas pelo Ambulatório de Ginecologia, reunindo diagnóstico clínico de cervicite e histopatológico de coilocitose. As neoplasias encontradas em associação com o HPV foram separadas, nos seguintes grupos previstos, de acordo com a bibliografia analisada: Grupo 1 - cervicite associada ao HPV. Grupo 2 - NIC I associada ao HPV (displasia leve). Grupo 3 - NIC II associada ao HPV (displasia moderada). Grupo 4 - NIC III associada ao HPV (displasia acentuada). Grupo 5 - NIC III associada ao HPV (carcinoma *in situ*). Grupo 6 - carcinoma invasor associado ao HPV.

### Variáveis selecionadas

Foram consideradas como variáveis: os tipos de lesões (cervicite, NIC I, NIC II, NIC III e carcinoma invasor) que acometeram o colo do útero das pacientes, segundo resultado dos laudos histopatológicos, levantados pelo Autor, no período de agosto a setembro de 1995. Essas alterações histopatológicas são verificadas na cromatina nuclear, no número (bi ou

multinucleação), na forma (lobulada) no tamanho do núcleo (aumentado) ou a presença de halo perinuclear (coilocitose) e diskeratose.

### Limitações do estudo

Após a conclusão das pesquisas bibliográfica e de campo, pudemos delinear algumas limitações para este estudo: a primeira e maior limitação deste estudo é inerente ao próprio método diagnóstico da infecção pelo HPV, que, apesar de ser o mais frequentemente usado para detectar a presença do vírus, apresenta falhas tanto no acometimento incipiente, quanto nas lesões de graus mais avançados. A identificação do HPV não foi feita nos casos de carcinoma invasor, confirmando o apontado pela bibliografia. O Hospital Universitário *Gaffrée e Guinle*, da Universidade do Rio de Janeiro, não dispunha dos recursos diagnósticos mais avançados, que permitam a detecção viral ou de suas estruturas, deixa de computar vários casos em que o vírus estaria efetivamente presente. A falta de acesso a informações geradas e divulgadas pelo Serviço de Ginecologia e de uma sistematização de dados selecionados e de resultados dos exames realizados, com intuito de facilitar a maior produção de trabalhos científicos na área; a obtenção extremamente difícil e demorada dos dados para produzir pesquisa, devido a falta de informatização dos serviços, obrigando a proceder manualmente na seleção de milhares de laudos organizados por data de realização dos exames; a disponibilidade dos dados referentes aos laudos somente a partir de 1990, sendo inexistente a organização destes, por ano de registro, antes da referida data. Entretanto tais dificuldades não impedem que seja reconhecido o papel importante que a pesquisa universitária exerce para a formação acadêmica e para os avanços da Medicina e das demais ciências da saúde, a partir do contexto dos hospitais-escolas e universitários. Os resultados desses estudos, certamente, poderão ter aplicações positivas na recuperação dos pacientes e orientação dos familiares que buscam esses hospitais e para a comunidade em geral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

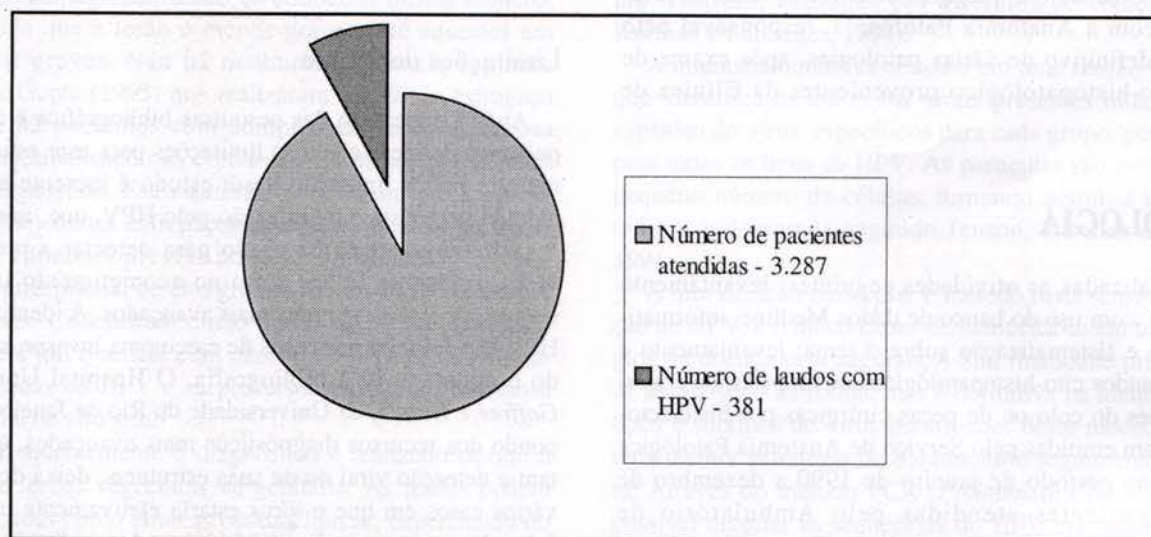
**Quadro 1** - Distribuição dos casos de lesões da cérvix associados à infecção pelo HPV em pacientes atendidas no Serviço de Ginecologia do HUGG no período de 1990-1994.

Cervicite	NIC I		NIC II		NIC III				CA invasor		
	Displasia leve		Displasia moderada		Displasia acentuada		Carcinoma <i>in situ</i>				
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
111	29,1	096	25,1	054	14,1	013	3,4	007	1,8	0	0

Fonte: Dados levantados pelo Autor nos laudos do Serviço de Anatomia Patológica do HUGG, em agosto e setembro de 1995.

Nota: Foram descartados 7 (sete) laudos por apresentarem dados incompletos nos registros das pacientes. Assim, na amostra inicial de 388 laudos, pelo abandono assumido trabalhou-se com 381 casos.

Gráfico 1 – Proporção de casos de infecção pelo HPV atendidos no ambulatório de Ginecologia do HGG no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994.



Fonte: Elaborado pelo Autor, com base no Quadro 1 o percentual encontrado de prevalência foi de 11,59%.

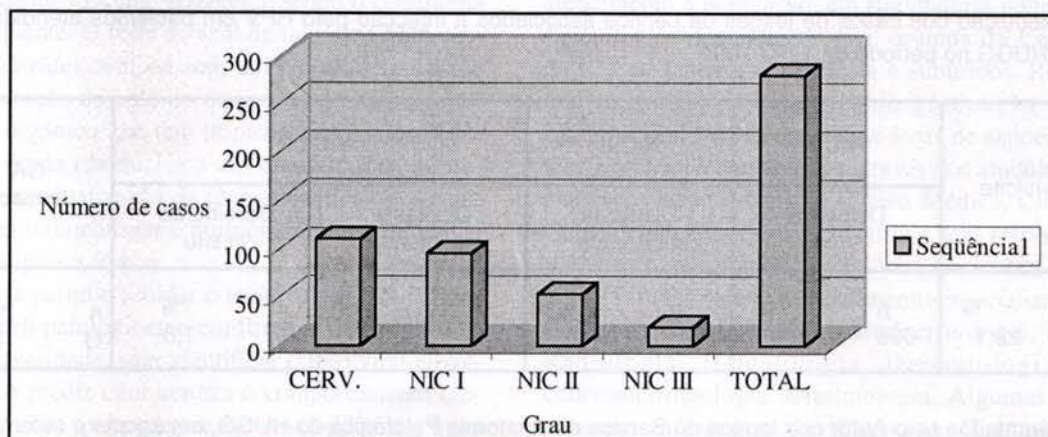
## RESULTADOS DA PESQUISA

No período em estudo (1990 – 1994), foram atendidas no ambulatório de Ginecologia do HUGG 3.287 pacientes com queixas ginecológicas compatíveis com DST. O estudo dos 381 laudos referentes à amostra selecionada de pacientes com infecção pelo HPV e/ou HPV associado com NIC e do consequente agrupamento das pacientes de acordo com as categorias de variáveis (graus diferentes de lesões do colo do útero) que adotamos, permitiu a elaboração do quadro 1, seguidamente apresentado:

## DISCUSSÃO

Neste estudo das 381 pacientes selecionadas entre as atendidas pelo Serviço de Ginecologia do HUGG no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1994, por apresentarem resultados positivos, ao exame cito-histopatológico, 111 (29,1%) só tinham cervicite; 96 (25,1%) cursavam com NIC I; 54 (14,1%) com NIC II; 20 (5,2%) com NIC III sendo desta subamostra, 13 (3,4%) com displasia acentuada e 7 (1,8%) com carcinoma *in situ*. Não foi encontrado nenhum caso de carcinoma invasivo associado à infecção. Sete casos foram descartados ao início do estudo, por apresentarem dados

Gráfico 2 – Distribuição das lesões de acordo com o seu grau



Fonte: Elaborado pelo Autor, com base no Quadro 1.

descartados ao início do estudo, por apresentarem dados incompletos, o que compôs a amostra de 381 casos. De modo geral os resultados obtidos na pesquisa de campo coincidem com os estudos apresentados pelos diferentes autores analisados: os exames histopatológicos permitiram estudar o tecido do colo, do ponto de vista das alterações morfo-patológicas; graduaram-se as severidades das lesões, porém, não foi possível identificar o tipo de HPV presente; não se conseguiu prever com certeza, o comportamento biológico desse vírus; a falta de métodos de detecção de estruturas virais não permitiu avaliar a real prevalência da infecção pelo HPV associada às lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

## CONCLUSÕES

Ao término desta monografia podemos, sinteticamente, concluir: a revisão bibliográfica disponível (Medline) permitiu identificar que vários pesquisadores atuais destacam uma associação positiva entre a presença do HPV e a ocorrência de câncer do colo do útero; no HUGG foi possível identificar esta tendência apontada pela bibliografia, com o estudo da distribuição de 381 (trezentos e oitenta e uma) pacientes através de seus laudos de exames histopatológicos, não se verificando, entretanto, a presença de HPV em portadores de câncer invasivo. É possível que haja a influência da ausência de formas mais avançadas de diagnóstico para melhor detectar a presença do HPV, segundo os grupos de alterações, mas confirmou-se a tendência geral indicada pela bibliografia selecionada, mesmo no uso do método disponível (histopatologia); reafirmou-se a necessidade de serem incluídas na orientação dos casos estudados, ações educativas em saúde sexual, para efetivar medidas de prevenção da ocorrência de infecções pelo HPV no colo do útero e para coibir as infecções recorrentes, incluindo-se a orientação e o controle maior sobre os parceiros sexuais das mulheres em tratamento no Serviço de Ginecologia do HUGG.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barret, T. J.; Silbar, J. D.; Mcginley. Genital warts: a venereal disease. **J.A. Med. Assoc.**, 154: 333, 1954.
- Bernstam, V. Sexually Transmitted Disease. USA: **CRC Press Inc.** 1992.
- Campion, M. J.; Mccance, D. J.; Cruzick, J.; Sfinger, A. Progressive potencial of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic and virological study. **Lancet**, 2(8501): 237-40, 1986.
- Crum, C. P.; Ikenberg, H.; Richart, R. M.; Gissman, L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. **N. Engl. J. Med.**, 310(14): 480-3, 1984.
- Ebeling, K.; Nischan, P. Epidemiology of cervix cancer: a review. **Arch Geschwulstforsch**, 57(5): 401-6, 1987.
- Evander, M.; Edlung, K.; Gustavsson, A.; Jonsson, M.; Karlsson, R.; Rylander, E.; Wadell, G. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population - based cohort study. **J Infect Dis.**, 171(4): 1026-30, 1985.
- Fairley, C. K.; Chen, S.; Ugoni, A.; Tabrizi, S. N.; Forbes, A.; Garland, S. M. Human papillomavirus infection and its relationship to recent and distant sexual partners. **Obstet. Gynecol.** 84(5): 755-9, 1994.
- Figueroa, J. P.; Ward, E.; Luthi, V. E.; Vermund, S. H.; Brathwaite, A. R.; Burk, R. D. Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica: association of younger age and increased sexual activity. **Sex. Transm. Dis.** 22(2): 114-8, 1995.
- Fletcher, S.; Norval, M. On the nature of the deep cellular disturbances in human papillomavirus infection of the squamous cervical epithelium. **Lancet**, 3; 2(8349): 546-9, 1983.
- Fuchs, P. G.; Girard, F.; Pfister, H. Human papillomavirus DNA in normal metaplastic, preneoplastic epithelia of the cervix uteri. **Int. J. Cancer**, 41(1): 41-5, 1988.
- Herrington, C. S.; Evans, M. F.; Gray, W.; Mcgee, J. O. Morphological correlation of human papillomavirus infection of Matched cervical smears and biopsies from patients with persistent wild cervical cytological abnormalities. **Hum. Pathol.** 26(9): 951-9, 1995.
- Hunter, J. **A treatise in the venereal disease.** London, 1786. p. 250
- Jacyntho, C.; Almeida Filho, G. L. **Papiloma Virose humana: HPV.** Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1994.
- Jacyntho, C.; Barcelos, C. Infecção pelo HPV e Lesões Pré-Neoplásicas Genitais: Investigação Laboratorial e Conduta. **Femina**, 27(9): 681-686, 1999.
- Jamison, J. H.; Kaplan, D. W.; Hamman, R.; Beach, R.; Douglas, J. M. Jr. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. **Sex Transm. Dis.**, 22(4): 236-43, 1995.
- Jenson, A. B.; Kurman, R. J.; Lancaster, W. D. Human Papillomavírose. In: Belshe, R. B. **Text book of Human virology.** 1994.
- Karlson, R.; Jonsson, M.; Edlung, K.; Evander, M.; Gustavsson, A.; Boden, E.; Rylander, E.; Wadel, G. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. **Sex. Trans. Dis.**, 119-27, 1995.
- Lancaster, W. D.; Kurman, R. J.; Sanz, L. E.; Perry, S.; Jenson, A. B. Human papillomavirus: detection of viral DNA sequences and evidence for molecular heterogeneity in metaplasias and dysplasias of the uterine cervix. **Intervirolgy**, 20(4): 202-12, 1983.
- Marana, H. R. C.; Andrade, J. M.; Bighetti, S. Papilomavírus Humano e Carcinogênese. **Femina** (27)1: 33-37, 1999.
- Marana, H. R. C.; Andrade, G.; Quintana, S. M. Fatores de Risco para Recidiva após Tratamento de Lesões Provocadas pelo HPV no Tratamento Genital Feminino. **RGOB**, (21)4: 201-205, 1999
- Martins, N. V.; Mancini, S. N.; Soares Jr.; J. M.; Haidar, M. A.; Baract, E. C. HPV e Esteróides Sexuais Femininos. **Femina**, (27)5: 423-427, 1999.
- Meanwell, C. A.; Cox, M. F.; Blackedge, G.; Maitland, D. J. HPV 16 DNA in normal and malignant cervical epithelium: implications for the aetiology and behaviour of cervical neoplasia. **Lancet**, 1(8335): 703-1, 1987.
- Melchers, W. J.; Herbrink, P.; Quint, W. G.; Walboomers, J. M.; Meijer, C. J.; Lindeman, J. Prevalence of genital HPV infections in a regularly screened population in the Netherlands in relation to cervical cytology. **J Med Virol.**, 25(1): 11-6, 1988.
- Melnik, J. L. Papova virus group. **Science**, 1962. 135: 1128-30.
- Merle, A.; Mandel, S.; Mandel, G. Drogas antimicrobianas: considerações gerais. In: Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Rall, T. W.;

- Munoz, N.; Bosch, F. X.; Sanjose, S.; Shah, K. V. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat.Res.*, 305(2): 293-301, 1994.
- Navarro, M.; Furlani, B.; Songco, L.; Alfieri M, L.; Nuovo, G. J. Cytologic correlates of benign versus dysplastic abnormal keratinization. *Diagn. Cytopathol.*, 17(6): 447-51, 1997.
- Pereyra, E. A. G.; Guerra, D. M. M.; Linhares, I. M. Vírus do Papiloma Humano. In: HALBE, H.W. *Tratado de Ginecologia*. 2 ed. São Paulo: Roca, 1993. 834-439.
- Shu, L. L.; Yang, X. Z.; Zheng, S. J. Human papillomavirus infection and carcinogenesis of cancer of the uterine cervix. Pathomorphology of 357 cervical tissues. *Chung Hua Chung Lin Tsa Chih*, 9(4): 276-8, 1987.
- Silkstrom, B.; Hellberg, D.; Nilson, S.; Mardh, P. A. Smoking alcohol, sexual behaviour and drug use in women with cervical human papillomavirus infection. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 256(3): 131-7, 1995.
- Strauss, M. J.; Shaw, E. W.; Bunting, H.; Melnik, J. L. "Crystalline" virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc. Soc. Exp. Biol.Med.*, 72:46, 1946.
- Sterret, G. F.; Alessandri, L. M.; Prixley, E.; Kulski, J. K. Assessment of precancerous lesions of the uterine cervix for evidence of human papillomavirus infection : a histological and Immunohistochemical study. *Pathology*, 19(1): 84-10, 1987.
- Troncone, G.; Gupta, P. K. Cytologic observations preceding high grade squamous intraepithelial lesions. *Acta Cytol*; 39(4): 659-62, 1987.
- Waggoner, R. S.; Wang, X. Effect of nicotine on proliferation of normal, malignant, and human papillomavirus: Transformed Human Cervical Cells. *Gynecol. Oncol.*, 55(1): 9-5, 1994.
- Zhang, W. H.; Wu, A. R.; Lin, Y. C. Relation between human Papillomavirus (HPV) and cancer of uterine cervix. *Chung Hua Chung Lin Tsa Chih*, 9(6): 433-5, 1987.

#### Endereço para correspondência:

Gabriel C. Alvarenga

Rua Christiano Selequim, 530, Bloco 12 - aptº 31

Condomínio Solar dos Girassóis

Bairro Parque Residencial Indaiá

CEP: 13330-000 - Indaiatuba - SP

E-mail: alvareng.idt.@zaz.com.br



#### Informações:

Tel.: 0XX (92) 663-8922

Fax: 0XX (92) 663-3155

E-mail: idtvam@pop-am.rnp.br



---

# Prevenção da infecção pelo Papilomavírus Humano

## *Prevention Of The Human Papillomavirus Infection*

José Eluf Neto<sup>1</sup>, Luiz C Zeferino<sup>2</sup>,  
Gerson B Dores<sup>3</sup>, Mauro RL Passos<sup>4</sup>,

### RESUMO

Trata-se de uma revisão atualizada da literatura sobre métodos de prevenção da infecção por HPV. Apresenta também controvérsias e perspectivas na condução do rastreio da infecção pelo HPV.

**Palavras-chave:** Prevenção, HPV, NIC

### ABSTRACT

It is presented a up to date revision of literature about prevention methods of HPV infection. It is also shown controversies and perspectives on management of HPV infection.

**Keywords:** Prevention, HPV, CIN

ISSN: 0103-0465

DST – *J bras Doenças Sex Transm* 12(1):39-42, 2000

O conceito mais amplo de prevenção significa reduzir a morbidade e a mortalidade causada por determinada doença. Na prática, compreende ações que visam evitar que ela ocorra, que permitam detectá-la antes que se manifeste clinicamente e que reduzam os efeitos mórbidos quando a mesma já está instalada.

Para as doenças sexualmente transmissíveis, o preceito básico é interromper a cadeia de transmissão e o aparecimento de novos casos. Em vista disso, abordaremos a prevenção propriamente dita da infecção pelo HPV e as ações de combate às lesões HPV-induzidas.

A prevenção, como estratégia para o controle da transmissão do HPV e promoção do diagnóstico precoce, deve ter como componentes a constante informação para a população geral e atividades educativas que promovam a percepção dos fatores de risco que estão associados, em especial, aqueles relacionados com o comportamento sexual e a importância da adoção de medidas preventivas de caráter pessoal.

No sentido de buscar que os indivíduos percebam a necessidade de maior cuidado, são fundamentais, durante o atendimento, o aconselhamento das pessoas infectadas e de seus parceiros, procurando-se assim, evitar a ocorrência de novos casos. Deve-se sempre enfatizar a associação existente entre o HPV e as outras DST, incluindo a infecção pelo HIV. Além do que, estimular a adesão ao tratamento das lesões HPV-induzidas, informando-se da existência de casos assintomáticos ou oligossintomáticos, susceptíveis a graves complicações. Desta forma, esta abordagem educativa-assistencial pode se constituir em um momento privilegiado de prevenção.

O uso do preservativo pelo homem, seja de látex ou poliuretano, deve ser estimulado para evitar outras possíveis DST que possam estar associadas. Todavia, faltam evidências concretas de sua utilidade na prevenção específica da transmissão

---

<sup>1</sup>Professor Associado do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Epidemiologista.

<sup>2</sup>Diretor Executivo do Centro de atenção Integral à Saúde da Mulher CAISM da Universidade Estadual de Campinas, SP – Professor Assistente Doutor do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

<sup>3</sup>Mestre e Doutor em Ginecologia (UNIFESP – Escola Paulista de Medicina), Diretor da SBPTGIC e da Digene Brasil

<sup>4</sup>Professor Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense – UFF, Chefe do Setor de DST-UFF.

do HPV. Ainda sobre esse aspecto, o preservativo feminino, por proteger maior área dos genitais externos, poderia agir mais eficazmente que o masculino.

Em relação às vacinas, há evidências de que possam vir a ser importante alternativa. Todavia, no momento, as pesquisas mais avançadas encontram-se em fase II, ou seja, determinando-se a dose mais adequada para o desenvolvimento de anticorpos específicos. Na dependência dos resultados obtidos, sua aplicação em saúde pública demandará vários anos.

Para analisar as ações de combate às lesões HPV-induzidas, é importante destacar alguns aspectos gerais dessas doenças. O estudo da história natural da neoplasia intra-epitelial apresenta dificuldades para a sua adequada avaliação, uma vez que, necessita-se de longo período de seguimento para se obter resultados precisos. Aspectos éticos impedem o acompanhamento de pacientes sem que se institua qualquer tratamento, principalmente quando alguma lesão mais grave é diagnosticada.

Sabe-se que a evolução entre os graus de neoplasia intra-epitelial não é necessariamente seqüencial, que o percentual de regressão espontânea é alto e que essa percentagem diminui à medida que a gravidade da lesão aumenta. Estima-se que somente cerca de 12% das lesões de alto grau evoluiriam para carcinoma invasor. Por sua vez, a progressão para a doença invasiva, que na maioria dos casos leva mais de 10 anos, pode ser muito variável, de um a 20 anos.

Descobrir as neoplasias intra-epiteliais e tratá-las é, sem dúvida, a forma correta de fazer a profilaxia do carcinoma invasor. Atualmente, considera-se que a neoplasia intra-epitelial de grau III é a verdadeira precursora do câncer invasor do colo. Portanto, o rastreamento desse tumor, baseia-se nas faixas etárias de maior prevalência da lesão de grau III (30-39 anos).

Indubitavelmente, desde sua introdução como método de rastreamento, a citologia oncológica cérvico-vaginal tem sido de enorme valor na redução da mortalidade por esse tumor. Isso na verdade só ocorreu em países que instituíram sérios e ininterruptos programas de prevenção. Na Finlândia, por exemplo, reconhecida por ser um dos países com programa organizado, os resultados apareceram depois de 10 anos de sua implantação.

Apesar disso, essa doença continua sendo um importante problema, principalmente para países em desenvolvimento. Mesmo em alguns desenvolvidos, que vêm realizando ações para o seu controle há mais de 30 anos, os índices de mortalidade ainda continuam não aceitáveis.

Investigações realizadas em países sem programas organizados de rastreamento, onde não existe um sistema de convocação individual, demonstram uma distribuição irregular de cobertura do teste citológico. Enquanto uma parcela da população feminina realiza o exame várias vezes, a intervalos curtos de tempo, uma proporção considerável das mulheres nunca foi submetida a tal procedimento, levando a inapropriada concentração de recursos.

Por isso, somos concordantes com as normas do Ministério da Saúde, devendo a cobertura ser realizada entre os 25 e 60

anos, sendo que após dois exames negativos em anos sucessivos, deve-se repetir a citologia a cada três anos.

Além do principal problema acima exposto, outros fatores, inerentes ao exame citológico devem ser analisados: subjetividade; índices de falso-negativos e falso-positivos. Vale salientar que isso não ocorre única e exclusivamente em virtude da leitura da lâmina, mas sim, por todas as etapas que envolvem o exame, desde sua coleta, fixação e coloração.

No que respeita à subjetividade, refere-se variabilidade de resultados entre diferentes observadores e até pelo mesmo observador. Por isso, ao longo do tempo, têm-se criado categorias no intuito de subdividir a evolução das células anormais. Enquanto as anormalidades severas associam-se muito bem com a histologia, as atípias menores e aquelas consideradas como de baixo grau, são confusas em sua interpretação e, freqüentemente, não se observa precisão diagnóstica. Por vezes, mesmo nas antigamente nomeadas displasias moderadas, são difíceis sua distinção com as alterações inflamatórias ou mesmo aquelas produzidas pela metaplasia imatura. Por isso, relatam-se percentagens variáveis de falsos-positivos.

Todavia, parece que o maior problema reside nas percentagens de resultados falso-negativos, variando, em diferentes estudos, entre 20 a 30%. Em outras palavras, certa percentagem de mulheres com câncer invasor do colo têm resultado citológico negativo ou de atípias de origem indeterminada. Associada à má cobertura e à subjetividade, essa é uma das razões pelas quais o câncer de colo ainda ocorre mesmo em países com programas de rastreamento bem organizados e com alta cobertura populacional. Mas, o impacto negativo desses índices é reduzido pela repetição do exame citológico e pela história natural da doença.

Admite-se que cerca de 10 a 15% das pacientes com ASCUS tenham na verdade lesões de alto grau ou câncer. Isso faz com que todas as pacientes com esse diagnóstico, o qual representa de 60 a 80% das atípias diagnosticadas pela citologia, devam ser submetidas a exames complementares para se excluir a presença de lesões mais importantes.

Em virtude das razões acima expostas, há crescente preocupação com a prevenção dessa doença. Por isso, nos últimos anos, tem-se procurado outros métodos para esse fim.

A citologia automatizada veio à luz com o propósito de excluir a subjetividade do rastreamento manual citológico e, por seu princípio, aumentar o número de pacientes rastreadas por unidade de tempo.

Pode ser realizada por diferentes tecnologias e, por conseguinte, por diversas máquinas de leitura. Todavia, por qualquer ângulo que se queira observar, há necessidade de releitura manual. Com isso, além de não se excluir a subjetividade da interpretação, há maior dispêndio de recursos, quer pelo maior custo dos coletores, como também, do processamento das lâminas.

Outra forma de fazer o exame citológico é a coleta de material em meio líquido. Depois de simples filtração, confecciona-se uma lâmina com disposição celular em camada única, o que aumenta a qualidade do espécime a ser analisado. Com isso, os estudos mostram que a sensibilidade da citologia

umenta, com a conseqüente diminuição dos resultados falso-negativos.

Os novos conhecimentos da ação do HPV na gênese do câncer cervical e o desenvolvimento da biologia molecular fizeram com se estudasse o uso desses testes para o rastreamento. Comparou-se sua acurácia com aquela obtida com a citologia convencional. Os resultados publicados, principalmente nos últimos dois anos, são concordantes e consistentes, mostrando aumento da sensibilidade para os métodos biomoleculares.

Por isso, alguns autores vêm referindo a possibilidade de se testar novas formas de fazer rastreamento para esse câncer.

Uma das aventadas agrega o exame citológico com a biologia molecular, principalmente com aqueles que têm a capacidade de medir a carga viral (Captura Híbrida). Quando esses dois exames são usados ao mesmo tempo são excelentes os resultados para o diagnóstico de lesão de alto grau e câncer.

A outra forma sugerida, coloca a metodologia biomolecular como ferramenta primária na detecção. A citologia seria usada nos casos positivos para esse exame, visto que, o valor preditivo de positividade do exame biomolecular tem se mostrado elevado.

Uma vez sendo mostrado que os testes para DNA-HPV possam ser realizados rotineiramente, com alta acurácia e reprodutibilidade, além de comprovado custo-benefício, o próximo passo é verificar se esses testes terão importante papel na diminuição da incidência e da mortalidade por câncer de colo. Isso só poderá ser aquilatado depois de vários anos de sua introdução.

Todavia, como referido anteriormente, há tendência de que as pacientes com ASCUS e AGUS devam ser examinadas pelos testes biomoleculares.

Com o intuito de facilitar a realização da citologia e da biologia molecular, desenvolveu-se um meio de transporte líquido que tem a capacidade de fornecer material tanto para a citologia como para os exames biomoleculares. Estima-se que a introdução desse meio para transporte trará diminuição de custos

A autocoleta de material para o rastreamento biomolecular é ponto que também está em estudo. Os resultados preliminares mostram que a sensibilidade dessa metodologia varia entre 80 a 95% para o diagnóstico de lesões de alto grau confirmado pela histopatologia. Para um país de dimensões continentais como o nosso, com grande disparidade socioeconômico-cultural entre as regiões, a possibilidade de se colher o espécime dessa forma teria que ser avaliada. As mulheres poderiam coletar o material em sua casa ou em seu próprio local de trabalho. A obtenção do espécime desse modo poderia significar diminuição dos custos, quer seja para a implantação e/ou implementação de estruturas físicas e de recursos humanos, como também, a redução com o dispêndio no atendimento direto e com os materiais usados na coleta. Além disso, possibilitará que aquela parte da população, que não procura os programas ou até foge dos mesmos pelo temor ou constrangimento quanto ao atendimento médico e de enfermagem, venha a ele se incorporar, aumentando, por conseguinte, os índices de cobertura.

Todavia, o futuro aponta para a pesquisa e reconhecimento das mulheres de real risco. Há dados preliminares que medem a probabilidade para o desenvolvimento da doença invasiva associando-se a presença do HPV oncogênico com outros marcadores envolvidos na gênese desse tumor (p53, E6/E7 e L1/L2).

Deve-se tecer algumas considerações sobre a paciente infectada pelo HIV. Concordamos com a recomendação do CDC. Após o diagnóstico da infecção pelo HIV, a citologia oncológica deve ser realizada duas vezes no primeiro ano. Caso os resultados sejam normais, deve-se fazer o acompanhamento citológico anual.

Em relação ao Brasil, o grande desafio é implantar programas organizados, com alta cobertura para a população definida como de risco. O Programa de Atenção Integral a Saúde da Mulher, que o Ministério da Saúde implementou a partir do início da década de 80, introduziu a prática da colheita do exame citológico no ato do atendimento médico. Como resultado, a maioria dos exames atualmente é realizada quando a mulher procura os serviços por algum motivo, em geral para consulta ginecológica ou obstétrica.

Como conseqüência, a cobertura dos programas tem sido maior no grupo etário entre 20 e 34 anos, pois as mulheres de maior idade utilizam menos os serviços de saúde, o que diminui a eficiência das ações preventivas. Ainda, sabe-se que as mulheres têm tido uma atitude passiva diante da prevenção do câncer do colo uterino, pois é pequeno o contingente de mulheres que procuram os serviços públicos e solicitam para fazer o exame citológico.

Países desenvolvidos que implementaram programas organizados fizeram-no utilizando sistema de convocação periódica, o que representa uma ação para garantir que os controles sejam realizados. Isto significa que sempre os serviços de saúde devem ter uma atitude ativa, do que depende em grande parte o sucesso do programa.

No Brasil, de acordo com o modelo estabelecido pelo Sistema Único de Saúde, compete aos municípios implementarem sistemas de informação para controlar, acompanhar e avaliar o uso dos serviços de saúde pela população e, portanto, também convocar as mulheres para fazer os exames citológicos periódicos. Não seria justificável o Ministério da Saúde criar um sistema de informação vertical unicamente para estabelecer o controle da prevenção do câncer cervical.

Por outro lado, o programa de Saúde da Família, que vem sendo implementado nos últimos anos, tem demonstrado que pode aumentar a cobertura da prevenção dessa doença, pelo cadastramento das mulheres e da ação dos agentes comunitários.

Devido a grande heterogeneidade dos recursos de saúde, as campanhas de prevenção do câncer do colo uterino de âmbito nacional devem ser evitadas. As mulheres que atendem a estas campanhas são predominantemente aquelas que já freqüentam os serviços de saúde e, o grande contingente que nunca fez um único exame citológico é apenas parcialmente atingido.

A opção é que os municípios implementem programas permanentes e definam estratégias para aumentar a cobertura em função de suas características.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 47 (RR-1). 1998
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR*; 47 (RR-10), 1999
3. Brasil. Ministério da Saúde. CN DST e Aids. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1999
4. Clavel C, Bory JP, Rihet S *et al.* Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions. *Int J Cancer* 75: 525-28. 1998
5. Clavel C, Masure M, Bory JP *et al.* Hybrid Capture II – based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect routine high-grade cervical lesions: a preliminary study in 1518 women. *Br J Cancer* 80:1306-11.1999
6. Cuzick J & Sasieni P. Estimates of the cost impact of introducing human papillomavirus testing into a cervical screening programme. *In* Franco & Monsonogo: **New Developments in cervical cancer screening and prevention**. Blackweel Science Ltd. Oxford, England 364-72. 1997
7. Cuzick J, Beverley E, Ho L *et al.* HPV testing in primary screening of older women. *Br. J Cancer* 81: 554-58. 1999
8. Cuzick J, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Screening for cervical cancer [letter]. *Lancet* 351:1439-40. 1998
9. Dorez GB, Taromaru EK, Gallo C. Aspectos atuais do rastreamento das lesões HPV-induzidas e do câncer do colo uterino com métodos morfológicos e biomoleculares. *NewsLab* 35: 196-205.1999
10. Ho GYF, Burk RD, Klein S *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87: 1365-71. 1995
11. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S. Assessing the role of HPV testing in cervical cancer screening. **Papillomavirus Report** 9: 89-101. 1998
12. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1120-8. 1996
13. Kiviat NB, Koutsky LA. Do our current cancer control strategies still make sense? *J Natl Cancer Inst* 88: 317-8. 1996
14. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB *et al.* Identifying women with cervical neoplasia. Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 281: 1605-10. 1999
15. Melkert PJW, Hopman E, van den Brule AJC *et al.* Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *J Int Cancer* 53: 919-23. 1993
16. Nascimento CMR, Eluf-Neto J, Rego RA. Pap test coverage in Sao Paulo Municipality and characteristics of the women tested. *Bull Pan Am Health Org* 30: 302-12. (Errata: *Pan Am J Public Health*; 2:106. 1997). 1996
17. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM *et al.* Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 354: 20-25. 1999
18. Nuovo GJ, Moritz J, Walsh LL *et al.* Predictive value of human papillomavirus DNA detection by filter hybridization and polymerase chain reaction in women with negative results of colposcopic examination. *Am J Clin Pathol* 98: 489-92. 1992
19. Richart RM. Screening. The next century. *Cancer Suppl* 76 (10): 1919-27. 1995
20. Robertson JH, Woodend B, Elliot H. Cytological changes preceding cervical cancer. *J Clin Pathol* 47: 278-9. 1994
21. Sá EMM, Pinheiro VMS. Educação em saúde na área das doenças sexualmente transmissíveis. *In*: Passos MRL. **DST, Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 1995
22. Serwadda D; Wawer MJ, Shah KV *et al.* Use of a hybrid capture assay of self-collected vaginal swabs in rural Uganda for detection of human papillomavirus. *JID* 180: 1316-19. 1999
23. Shah KV, Womack SD, Chirenje ZW *et al.* Evaluation of hybrid capture II, probe-b assay in cervical cancer screening of women in Zimbabwe, Africa. **17<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference**. 1999, p.285
24. Schneider A, Koutsky LA. Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *In*: Munkoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A (eds). *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. **IARC Sci Publ** 119. Lyon: International Agency for Research of Cancer, 1992. p. 25-52.
25. Sherman ME, Kelly D. High-grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: screening failures or rapid progression? *Mod Pathol* 5: 337-42. 1992
26. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM *et al.* Human papillomavirus as a necessary cause of invasive cervical cancer world-wide. *J Pathol* 189: 12-19. 1999
27. Zeferino L, Galvão L. Prevenção e controle do câncer do colo uterino: por que não acontece no Brasil? *In*: Galvão L, Dias J (eds). *Saúde Sexual e Reprodutiva no Brasil*. São Paulo: Hucitec, 1999. p. 346-65.

### Endereço para correspondência:

José Eluf Neto  
 Deptº de Medicina preventiva – FMUSP  
 Av. Dr. Arnaldo, 455, São Paulo, SP  
 CEP: 01246-903

**O** *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* aceita trabalhos originais de revisão e atualização, relatos de casos, notas prévias, etc., de qualquer tema ligado a Doenças Sexualmente Transmissíveis. Os artigos enviados devem ser acompanhados de uma carta de apresentação, garantindo: (a) que o artigo seja original; (b) que nunca tenha sido publicado e, caso venha a ser aceito não será publicado em outra revista; (c) que não tenha sido enviado a outra revista e não o será enquanto estiver sendo considerada sua publicação pela JBDST; (d) que todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e que leram e aprovaram a versão final; (e) que não são omitidos quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse no material abordado no artigo; (f) que o JBDST passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado e (g) os artigos apresentados para publicação deverão conter na sua apresentação final a assinatura de todos os seus autores. A carta de apresentação deve indicar o autor responsável pelas negociações sobre adaptações do artigo para a publicação, fornecendo seu telefone e endereço.

#### DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DO ORIGINAL

**Orientações gerais:** Os originais devem ser redigidos em português, espanhol ou inglês, e serem enviados em três cópias impressas em folha de papel branco, tamanho A4 (210X297mm); com margens de 25mm em ambos os lados e espaço duplo em todas as seções; fonte Times New Roman, tamanho 12; páginas numeradas no canto superior direito, a começar pela página de rosto. Utilizar preferencialmente o processador de textos Microsoft Word®. O tamanho máximo recomendado é de 25 páginas para artigos originais, 10 páginas para relatos de caso e duas páginas para as demais seções, incluindo as referências bibliográficas. Os artigos escritos em espanhol e inglês deverão conter resumo em português e inglês.

#### PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES SOBRE CADA SEÇÃO

**Página de rosto:** Deve conter (a) o título do artigo, conciso e explicativo, evitando termos supérfluos; (b) versão exata do título para o idioma inglês; (c) título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços; (d) primeiro e último nome dos autores e iniciais dos sobrenomes; (e) a titulação mais importante de cada autor; (f) instituição ou serviço ao qual os autores estão vinculados; (g) nome, endereço, telefone, fax e E-mail do autor responsável pela correspondência; (h) fonte financiadora ou fornecedora de bolsas, equipamentos e materiais, quando for o caso.

**Resumo em português:** O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1400 caracteres e deve ser apresentado no chamado formato semi-estruturado, que compreende obrigatoriamente as seguintes cinco seções, cada uma das quais devidamente indicada pelo subtítulo respectivo:

• **Fundamentos:** Trata-se do "background" que justifica esta publicação. Representa o ponto central contido na introdução do trabalho e deve conter achados prévios relevantes, designando-se são estes do autor ou de outros investigadores.

• **Objetivo:** Informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. O objetivo do trabalho deve resultar do final da "Introdução" e se relacionar aos "Fundamentos".

• **Referências bibliográficas:** As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos entre parênteses. Devem ser apresentadas nos moldes do *Index Medicus*, de acordo com os exemplos abaixo (quando o número de autores ultrapassar 6, somente os três primeiros devem ser citados seguidos da expressão *et al.*). No caso de ser um fascículo este deve ser indicado entre parênteses após o volume.

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

**Terão prioridade para publicação os artigos com Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Contudo, caso isso não seja possível, a comissão editorial do JBDST, antes de avaliar o mérito científico, apreciará o mérito ético**

#### • Artigo em periódico

(1) BUENO, S.M.V., MAMEDE, M.V. – Comportamento das Profissionais do Sexo: relacionado a DST AIDS. *J. Bras. Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 1997; 9(3):4-9.

#### • Livro ou monografia

(2) TINKER, J. – AIDS: como prevenir, conviver e cuidar. *J. Ed. Noruega, Cruz Vermelha*, 1987.

#### • Capítulo em livro

(3) PAIVA, V. – Sexualidade e gênero num trabalho com adolescentes para prevenção do HIV/AIDS. In: Parker, R. et al. – AIDS no Brasil. *Rio de Janeiro: ABIA, IMS*, 1994.

• Trabalho apresentado em congresso ou similar já publicado

(4) TOMPSON, N. LILLO, P. – The Crescent Proben of DST: adolescent. *Abstracts of the XXV American Pediatrics Congress, Idaho*, 1991, 104.

**Tabelas:** Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém explicativo.

• **Métodos:** Informar o delineamento do estudo (randomizado, duplo-cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (nível de atendimento, clínica privada, comunidade, instituição, etc.), os participantes (indivíduos, animais, materiais, produtos, etc) critério de seleção e exclusão, as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração. Para cada resultado relatado deve haver um método descrito. Os métodos não podem conter resultados.

• **Resultados:** Informar os principais dados, intervalos de confiança e/ou significância estatística dos resultados detalhados no trabalho. Os resultados não podem conter métodos.

• **Conclusões:** Apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Sempre que possível indicar as implicações das conclusões. Abaixo do resumo, fornecer três a seis descritores, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas.

**Resumo em inglês (abstract):** O "abstract" deve ser uma versão do resumo para o idioma inglês, com o mesmo número máximo de palavras e com os seguintes subtítulos: "Background", "Objective", "Methods", "Results" e "Conclusions". Os descritores devem fazer parte da lista de "Medical Subject Headings" do *Index Medicus*, conforme constam na publicação citada pela BIREME.

**Texto:** O texto dos artigos deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo: (a) "Introdução"; (b) "Métodos"; (c) "Resultados"; (d) "Discussão" e (e) "Conclusões". A "introdução" deverá ser curta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e a justificativa do trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos. A seção de "métodos" deve descrever a população estudada, a amostra, critérios de seleção,

com definição clara das variáveis e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Os "resultados" devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em seqüência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados. A "discussão" deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já existentes na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As "conclusões" devem ser apresentadas, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

**Figuras (fotografias, desenhos, gráficos):** Enviar original e cópia. Devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. No verso de cada figura, deve ser colocada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

**Legendas das figuras:** Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números, em espaço duplo.

**Abreviaturas:** Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Devem ser evitadas no título e nos resumos.

**Artigos de Revisão:** Os artigos de revisão, serão aceitos de autores de reconhecida experiência em assuntos de interesse para os leitores. Os artigos de revisão deverão ser apresentados no mesmo formato que os artigos originais, contendo: página de rosto, título, resumo e descritores em português e inglês, texto, referências bibliográficas, tabelas e figuras. O número de páginas deve limitar-se a 25, incluindo a bibliografia.

**Relatos de casos:** Devem conter página de rosto com as mesmas especificações exigidas e explicitadas anteriormente. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor em relação à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s) em questão, o relato resumido do caso e os comentários, nos quais são abordados os aspectos relevantes e comparados com a literatura. Seguem-se os agradecimentos, a bibliografia, as tabelas e legendas de figuras (todas em folhas separadas).

**Cartas ao editor:** O envio de cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados na JBDST serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Recomenda-se tamanho máximo de uma página, incluindo referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

#### LEITURA RECOMENDADA AOS AUTORES

• International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA*, 1993, 169: 2282-2286

• HAYNES, R.B., MULROW, C.D., HUTH, E.J., ALTMAN, D.J., GARDNER, M.J. – More informative abstracts revisited. *Ann. Inter. Med.*, 1990, 113: 69,76.

• BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde; deCS – Descritores em Ciências da Saúde: lista alfabética – 2ª ed. rev. amp. São Paulo: BIREME, 1992, 111.

#### Os trabalhos deverão ser enviados para:

DST – Jornal Brasileiro de DST – Setor DST  
R. Prof. Hernani de Melo, 101 – Anexo  
CEP: 24210-130 – Niterói – RJ.