

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

MARIA DE LOURDES BENAMOR TEIXEIRA

**DOENÇAS ASSOCIADAS AO HPV EM GENITÁLIA
EXTERNA DE HOMENS COM INFECÇÃO PELO HIV**

Rio de Janeiro

2010

DISSERTAÇÃO MPCDI – IPEC

M.L.B. TEIXEIRA 2010

DOENÇAS ASSOCIADAS AO HPV EM GENITÁLIA EXTERNA DE HOMENS COM INFECÇÃO PELO HIV

MARIA DE LOURDES BENAMOR TEIXEIRA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação Stricto Sensu do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.
Área de Concentração: Doenças Infecciosas.

Orientadores: Prof. Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle
Prof. Dra. Maria José de Andrada-Serpa

Rio de Janeiro

2010

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

T266

Teixeira, Maria de Lourdes Benamor.

Doenças associadas ao HPV em genitália externa de homens com
infecção pelo HIV / Maria de Lourdes Benamor Teixeira. - Rio de Janeiro,
2010.

xvii, 93 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro
Chagas, Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2010.

Síntese: f. 70-81

1. Condiloma. 2. Papilomas bowenóide. 3. HPV. 4. Papilomavírus
Humano. I. Título.

CDD 614.547

MARIA DE LOURDES BENAMOR TEIXEIRA

DOENÇAS ASSOCIADAS AO HPV EM GENITÁLIA EXTERNA DE HOMENS COM INFECÇÃO PELO HIV

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Doenças Infecciosas.

Orientadores: Prof^a. Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle
Prof^a. Dra. Maria José de Andrada-Serpa

Aprovada em: 16 / 06 / 2010

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Augusto da Costa Nery
Doutor em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias)
Instituto Oswaldo Cruz - IOC

Prof^a. Dra. Maria Clara Gutierrez Galhardo
Doutora em Medicina (Dermatologia)
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC

Prof. Dra. Tullia Cuzzi Teichner
Doutora em Medicina (Dermatologia)
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que destinam parte da sua vida à busca do verdadeiro conhecimento e a todos aqueles que anonimamente doam parte dela para que esse conhecimento possa ser construído.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle e Prof^a. Dr^a. Maria José de Andrada Serpa, pela valiosa orientação e oportunidade oferecida para o meu aprendizado e crescimento profissional.

A Prof^a. Dr^a. Maria Clara Gutierrez Galhardo, pelo carinho e por suas intervenções e sugestões oportunas durante toda a realização desse trabalho.

A Dr^a.Tullia Cuzzi Teichner, pela sua ajuda e contribuição, sem a qual esse trabalho não seria possível.

Ao Dr. José Augusto da Costa Nery pela contribuição na construção desse trabalho através da participação na banca dessa dissertação.

A Dr^a. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvea pela amizade de muitos anos e pelo eterno incentivo e ajuda nesse e em outros momentos da minha vida.

A Dr^a. Jois Alves Ortega pelo seu apoio durante a realização desse trabalho.

A Prof^a. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira pela colaboração na análise estatística.

Ao Laboratório de Dermatologia em Doenças Infeciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas- IPEC/FIOCRUZ, pela presença constante e imensa ajuda de todos na seleção e acompanhamento dos pacientes.

Ao Laboratório de Pesquisa em Patogenia Viral do Instituto de Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas - IPEC/FIOCRUZ, pela acolhida e oportunidade de realizar esse trabalho.

Ao Serviço de Anatomia Patológica do Instituto de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas - IPEC/FIOCRUZ, pelo apoio dispensado durante a realização dos exames encaminhados para histopatologia.

Ao Serviço de Documentação e Estatística pela ajuda e dados fornecidos.

As secretárias Eveline Quintella de Souza sempre presente durante a elaboração desse trabalho e Mônica Lopes Ribeiro pela prestimosa ajuda durante o recrutamento dos pacientes.

A minha família: A minha mãe pela sua conduta sempre ética perante a vida. Ao meu pai que me ensinou que sempre é possível recomeçar. A minha irmã, colega de profissão, pelo seu companheirismo e exemplo de vida como profissional e ser humano. Ao meu irmão pelos momentos vividos juntos e ensinamentos dispensados ao longo desses anos. Aos meus sobrinhos pela alegria proporcionada pelo convívio e a Sonia Lucia da Silva Nascimento pelo apoio oferecido em todos os momentos dessa e de outras jornadas.

A minha eterna gratidão a todos que contribuíram para a construção e realização dessa etapa da minha vida.

“A teoria sempre acaba, mais cedo
ou mais tarde, assinada pela
experiência”

(Albert Einstein)

Teixeira, M L B. **Doenças associadas ao HPV em genitália externa de homens com infecção pelo HIV**. Rio de Janeiro; 2010. 93 p. Dissertação. [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

As infecções causadas pelo papillomavírus humano (HPV) estão entre as infecções virais transmitidas sexualmente mais frequentes no mundo, sendo o condiloma sua apresentação mais comum.

A prevalência de lesões pelo HPV é significativamente maior entre pacientes infectados pelo HIV.

Embora haja muitos estudos a respeito da epidemiologia e patogênese da infecção pelo HPV em mulheres, pouco se conhece acerca dessa infecção em homens.

Esse estudo tem por objetivo descrever as características da infecção pelo HPV encontradas em genitália externa de homens soropositivos para o HIV, e contribuir para o conhecimento da interação HIV/HPV.

Trinta pacientes soropositivos para o HIV que apresentavam lesões em genitália externa relacionadas a infecção pelo HPV foram avaliados e os parâmetros clínicos, histopatológicos e imunológicos foram analisados de acordo com os tipos de HPV encontrados.

Os diagnósticos histopatológicos encontrados foram: papulose bowenóide (n=4) condiloma acuminado (n=23), sendo que 3 apresentavam displasia associada, carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado (n=1) e eritroplasia de Queyrat (n=1). Um paciente apresentou condiloma acuminado e papulose bowenóide ao mesmo tempo.

Seis pacientes apresentaram somente HPVs de alto risco, 10 apresentaram somente HPVs de baixo risco, 13 apresentaram ambos os grupos e 1 paciente apresentou resultado negativo.

A carga viral para o HPV de alto risco foi maior nos pacientes que apresentavam carcinoma e a carga viral para o HPV de baixo risco foi maior nos pacientes que apresentavam condiloma.

Nosso trabalho corrobora a realização de biopsia em todas as lesões compatíveis com infecção pelo HPV presentes em região anogenital de homens soropositivos para o HIV para que um tratamento e acompanhamento adequados possam ser efetuados.

Palavras-chave: 1. Condiloma. 2. Papulose bowenóide. 3. HPV 4. Papillomavírus humano. 5. HIV.

Teixeira, M L B. **External genital HPV - associated disease in HIV infected male.** Rio de Janeiro; 2010. 93 p. Master. [Science dissertation in Clinic Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Human papillomavirus infections is one of the most prevalent sexually transmitted viral diseases in the world, and condiloma is the most frequent presentation of this infection. HPV lesions are more common in HIV positive than in HIV negative patients.

Although there are many studies describing epidemiology and pathogenesis of HPV infection in women, few data is known about infection in men, specially in HIV infected patients.

The goal of this study is to describe HPV infection features in HIV infected male patients subset, contributing to knowledge in HPV/HIV interaction and infection.

Thirty HIV infected patients with confirmed HPV external genital lesions were evaluated; then clinical, histological, and immunological parameters were analysed according with HPV subtypes.

The lesions found in biopsy samples were: papulosis bowenoide (n=4), condyloma acuminatum (n=23) three of which with dysplasia, scamous carcinomatosis (n=1) and erythroplasia of Queyrat (n=1) .One patient had condyloma acuminatum and bowenoid papulosis at the same time.

Six patients had only high level risk HPVs, 10 had only low risk level HPVs, 13 had both types and one patient had a negative result.

High level risk HPV viral load was higher in the subset of patients with carcinoma lesions and, in the low level risk HPV subset, viral load was higher in patients with condyloma lesions.

These findings emphasize the relevance of biopsy procedures in all HPV ano-genital lesions in male HIV infected patients, in order to evaluate and treat adequately these patients.

Keywords: 1. Condyloma. 2. Bowenoid papulosis. 3. HPV. 4. Human papillomavirus. 5. HIV.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|----------|--|----|
| Figura 1 | – Árvore filogenética contendo a sequência de 118 tipos de papillomavírus..... | 4 |
| Figura 2 | – Representação esquemática do genoma do HPV 16.... | 7 |
| Quadro 1 | – Associação entre as doenças e os tipos de HPV..... | 18 |
| Figura 3 | – Diagnóstico das lesões encontradas..... | 40 |
| Figura 4 | – Condiloma apresentando na região da mucosa genital pápulas vegetantes, múltiplas e eritematosas..... | 42 |
| Figura 5 | – Condiloma - Corte histológico apresentando hiperqueratose, papilomatose, acantose e hipergranulose focal (10X-HE) | 43 |
| Figura 6 | – Condiloma - Corte histológico apresentando camada córnea com paraceratose e hipogranulose focal. Presença ainda de queratinócitos coilocitóticos – núcleo aumentado de tamanho e circundado por halo claro (40X-HE)..... | 44 |
| Figura 7 | – Condiloma (diagnóstico clínico) a- Corte histológico apresentando coilócitos (40XHE). b- Menor aumento demonstrando a ausência de papilomatose (10X-HE)..... | 45 |
| Figura 8 | – Papulose bowenóide apresentando-se como múltiplas pápulas hiperpigmentadas e bem delimitadas. Presença de lesão condilomatosa associada..... | 46 |
| Figura 9 | – Papulose bowenóide - Corte histológico apresentando hiperqueratose e acantose. Sobressaem-se núcleos grandes e hiper cromáticos de alguns queratinócitos (10X-HE)..... | 47 |

- Figura 10 – Papulose bowenóide - Corte histológico onde notam- 48
se queratinócitos despolarizados com núcleo aumentado
e figuras de mitose. Algumas células são disceratóticas
(40X-HE).....
- Figura 11 – Eritroplasia de Queyrat - Corte histológico 49
apresentando queratinócitos despolarizados com
núcleos aumentados de tamanho. Presença de
disceratóticos (40X-HE).....
- Figura 12 – Condiloma - Corte histológico com positividade nuclear 50
para o antígeno do HPV em queratinócitos de aspecto
coilocitótico (40X- Imunoperoxidase anticorpo
monoclonal anti – HPV Clone K1H8 (Dako®)).....
- Figura 13 – Comparação da carga viral e classificação do HPV 60
entre os pacientes com condiloma (com ou sem
displasia) e carcinoma (*in situ* ou invasivo).....
- Figura 14 – Carga viral dos HPVs de alto e baixo risco de acordo 61
com o valor de linfócitos T CD4+ mais próximo a data da
biopsia.....

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 1 | – Características demográficas e epidemiológicas dos pacientes avaliados | 39 |
| Tabela 2 | – Distribuição das variáveis sócio-comportamentais de acordo com a presença de carcinoma in situ ou invasivo ou condiloma..... | 51 |
| Tabela 3 | –Contagem das células T CD4+ mais próxima a data da biopsia de acordo com o diagnóstico..... | 52 |
| Tabela 4 | – Distribuição dos menores valores das células T CD4+ no período de um ano antes da realização da biopsia de acordo com o diagnóstico..... | 53 |
| Tabela 5 | – Distribuição dos menores valores das células T CD4+ encontrada no prontuário de acordo com o diagnóstico.. | 54 |
| Tabela 6 | – Carga viral do HIV na ocasião da biopsia de acordo com o diagnóstico..... | 55 |
| Tabela 7 | – Classificação dos HPVs encontrados nas lesões..... | 56 |
| Tabela 8 | – Classificação dos HPVs de acordo com o diagnóstico | 57 |
| Tabela 9 | – Valor da carga viral dos HPVs de acordo com o diagnóstico..... | 58 |
| Tabela 10 | – Associação entre a carga viral do HPV e as características epidemiológicas e comportamentais..... | 59 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| ACIP | Comitê Consultivo para Práticas em Imunizações |
| AIDS | Síndrome da imunodeficiência adquirida |
| CDC | Centro de controle e prevenção de doenças |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| DP | Desvio padrão |
| DST | Doença sexualmente transmissível |
| EV | Epidermodisplasia Verruciforme |
| FDA | Food and drug administration |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |
| HEF | Hiperplasia epitelial focal |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| HPV | Papillomavírus humano |
| HSH | Homens que fazem sexo com homens |
| HSIL | Lesão intraepitelial escamosa de alto grau |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IPEC | Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas |
| LCR | Região longa de controle |
| NCR | Non-coding region |
| NIA | Neoplasia intraepitelial anal |
| NIC | Neoplasia intraepitelial cervical |
| NIP | Neoplasia intraepitelial peniana |
| NIV | Neoplasia intraepitelial vulvar |
| NIVa | Neoplasia intraepitelial Vaginal |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ORF | Open reading frame |
| pb | Pares de bases |

| | |
|----------------|---|
| PCE | Papiloma de células escamosas |
| PCR | Reação em cadeia da polimerase |
| PRR | Papilomatose respiratória recorrente |
| Q ¹ | Primeiro quartil |
| Q ³ | Terceiro Quartil |
| Rb | Gene do retinoblastoma |
| RLU | Unidade relativa de luz |
| RLU/PCA | Unidade relativa de luz / Controles positivos para vírus do grupo A |
| RLU/PCB | Unidade relativa de luz / Controles positivos para vírus do grupo B |
| RNA | Ácido ribonucleico |
| SED | Serviço de estatística e documentação |
| SIDRA | Sistema IBGE de recuperação automática |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| URR | Upstream regulatory region |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 2 |
| 2.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) | 2 |
| 2.1.1 Histórico | 2 |
| 2.1.2 Taxonomia, nomenclatura e estrutura da partícula viral | 3 |
| 2.1.3 Epidemiologia e transmissão | 7 |
| 2.1.4 Quadro clínico | 10 |
| 2.1.5 Infecção pelo HPV em homens | 18 |
| 2.1.6 História natural da doença e imunopatologia | 21 |
| 2.1.7 Detecção do HPV – métodos diagnósticos | 23 |
| 2.1.8 Prevenção e tratamento da infecção pelo HPV | 25 |
| 2.2 INFECÇÃO PELO HPV EM PESSOAS SOROPOSITIVAS PARA O HIV | 28 |
| 3. OBJETIVOS | 32 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS | 33 |
| 4.1 CASUÍSTICA | 33 |
| 4.2 METODOLOGIA | 34 |
| 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICAS DOS RESULTADOS | 36 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 5. RESULTADOS | 38 |
| 6. DISCUSSÃO | 62 |
| 7. CONCLUSÕES | 69 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 70 |
| 9. ANEXOS | 82 |

1. INTRODUÇÃO

As infecções causadas pelo papillomavírus humano (HPV) estão entre as infecções virais transmitidas sexualmente mais frequentes no mundo (Kreuter; Wieland 2009), sendo o condiloma sua apresentação mais comum (Ahmed et al. 2006). A infecção pelo HIV por sua vez é um problema global, complexo e em constante transformação. Segundo a Organização Mundial da Saúde, no ano de 2008, o número de pessoas infectadas com a doença era estimado em 33.4 milhões. O Ministério da Saúde estima que haja 630 mil pessoas convivendo com a AIDS ou infectadas pelo HIV no Brasil.

Os pacientes soropositivos para o HIV têm taxas mais altas de infecção pelo HPV, maior persistência do vírus e carga viral do HPV mais alta (Palefsky, 2007).

A incidência de algumas comorbidades têm diminuído na população soropositiva para o HIV, no entanto, a incidência de doenças relacionadas ao HPV tem permanecido estável ou continua aumentando (Silverberg, 2007 a, 2007 b).

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) possui uma grande coorte de pacientes HIV positivos que vem sendo acompanhada desde 1986.

Nossa proposta foi, portanto, correlacionar a presença ou não do HPV e sua carga viral com a os achados clínicos e a histopatologia encontrada em lesões clinicamente compatíveis com infecção pelo papilomavírus humano presentes na genitália externa de homens soropositivos para o HIV, assim como classificá-los em oncogênicos ou não. Avaliamos também os valores de carga viral do HIV e células T CD4+ dos pacientes incluídos no estudo para ajudar a verificar se os achados encontrados neste grupo está associado de alguma forma à imunossupressão.

O conhecimento da infecção na população masculina é obviamente importante pois ajudará inclusive a reduzir a frequência da infecção em mulheres (Palefsky, 2007).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

2.1.1 HISTÓRICO

As verrugas são conhecidas desde a antiguidade. No início do século XX a natureza viral das verrugas humanas foi demonstrada quando filtrados livres de células de uma lesão, passados em poros incapazes de reter partículas com dimensões compatíveis com as dos vírus, foram capazes de transmitir a doença (Ciuffo, 1907).

Shope e Hurst (1933) descobriram que os papilomas podiam ser transmitidos de coelhos selvagens aos coelhos domésticos por meio de filtrados livres de células. Logo após, Rous (1935) assim como Syverton (1935 apud Peter e Douglas p. 2300) observaram que os papilomas dos coelhos podiam tornar-se malignos, progredindo para carcinomas escamosos.

Shope (1937) demonstrou que embora a injeção sistêmica com suspensão de papiloma não produzia infecção detectável, poderia induzir anticorpos e proteger os coelhos contra altas doses de inoculação cutânea do vírus.

O advento da clonagem molecular fez renascer nos anos 70 o estudo dos papillomavírus (Howley; Lowy 2006). Essa técnica demonstrou que existem múltiplos genótipos. A partir de 1970, foram identificados diversos tipos de HPV em várias lesões de pele e de mucosas (zur Hausen, 2009).

Na década de 1980, o isolamento de tipos específicos de HPV em biopsias de câncer cervical, abriu caminho para estudos detalhados do papel desses vírus nos cânceres genitais (zur Hausen, 2009).

Não é possível, até o momento, estudar a biologia do papillomavírus humano em animais (Huh, 2009).

O papillomavírus é definido atualmente como um vírus oncogênico e associado a diversos cânceres entre eles os de localização anogenital e o carcinoma de orofaringe (Javier; Butel 2008). A sua importância médica assim como a melhora crescente na capacidade de estudá-lo vem aumentando sua utilidade como modelo na gênese tumoral viral (Howley; Lowy 2006).

2.1.2 TAXONOMIA, NOMENCLATURA E ESTRUTURA DA PARTÍCULA VIRAL

Os papillomavírus infectam homens e animais. Pertencem a família *Papillomaviridae*.

Os papillomavírus são nomeados de acordo com o grupo de animais que eles infectam seguindo uma nomenclatura binominal em inglês: bovine papillomavírus (BPV), canine papillomavírus, cottonail rabbit papillomavírus, deer papillomavírus, european elk papillomavírus, human papillomavírus e ovine papillomavírus - van Regenmortel et al. (2000 apud Camara et al. 2003, p.152).

O nome papillomavírus é composto pela palavra em latim papila, diminutivo de pápula, projeção ou saliência em forma de mamilo e da desinência –oma, usada pelos antigos médicos gregos para designar as tumorações ou os entumescimentos - van Regenmortel et al. (2000 apud Camara et al. 2003, p.152).

Esses vírus são icosaédricos, não envelopados, com 55 nm de diâmetro e com ácido nucléico constituído de DNA de dupla fita circular. Subdividem-se dependendo da semelhança na sequência dos nucleotídeos (Bonnez; Reichman 2009).

A família *Papillomaviridae* é subdivida em gêneros designados por letras gregas. Os HPVs pertencem a 5 desses gêneros: alfa, beta, gama, mu e nu (Bonnez; Reichman 2009).

Os HPVs de maior importância na área médica pertencem ao gênero alfa. Muitos desse gênero infectam as mucosas do corpo e a pele da região genital como os tipos 6, 11, 16 e 18. Os gêneros beta, gama, mu, e nu assim como alguns HPV do gênero alfa infectam a pele de outras regiões do corpo. Os HPVs do gênero beta tipicamente estão associados a epidermodisplasia verruciforme mas podem também estar associados ao desenvolvimento de câncer de pele que não o melanoma (Howley; Lowy 2006).

Conforme observamos na Figura 1 um gênero pode ser dividido em espécies. Por exemplo, o HPV 16 é um tipo representativo da espécie 9 que também inclui os tipos 31, 33, 35, 52 e 67 (Bonnez; Reichman 2009). O HPV 18 pertence a espécie 7 (Howley; Lowy 2006).

Os virions da maioria dos tipos de HPV não podem ser purificados das lesões em quantidades significativas e antígenos tipo específicos bem caracterizados não

eram disponíveis até recentemente. Os tipos de HPVs são determinados de acordo com o grau de homologia da sequência do ácido nucleico e não por técnicas sorológicas (Bonnez; Reichman 2009).

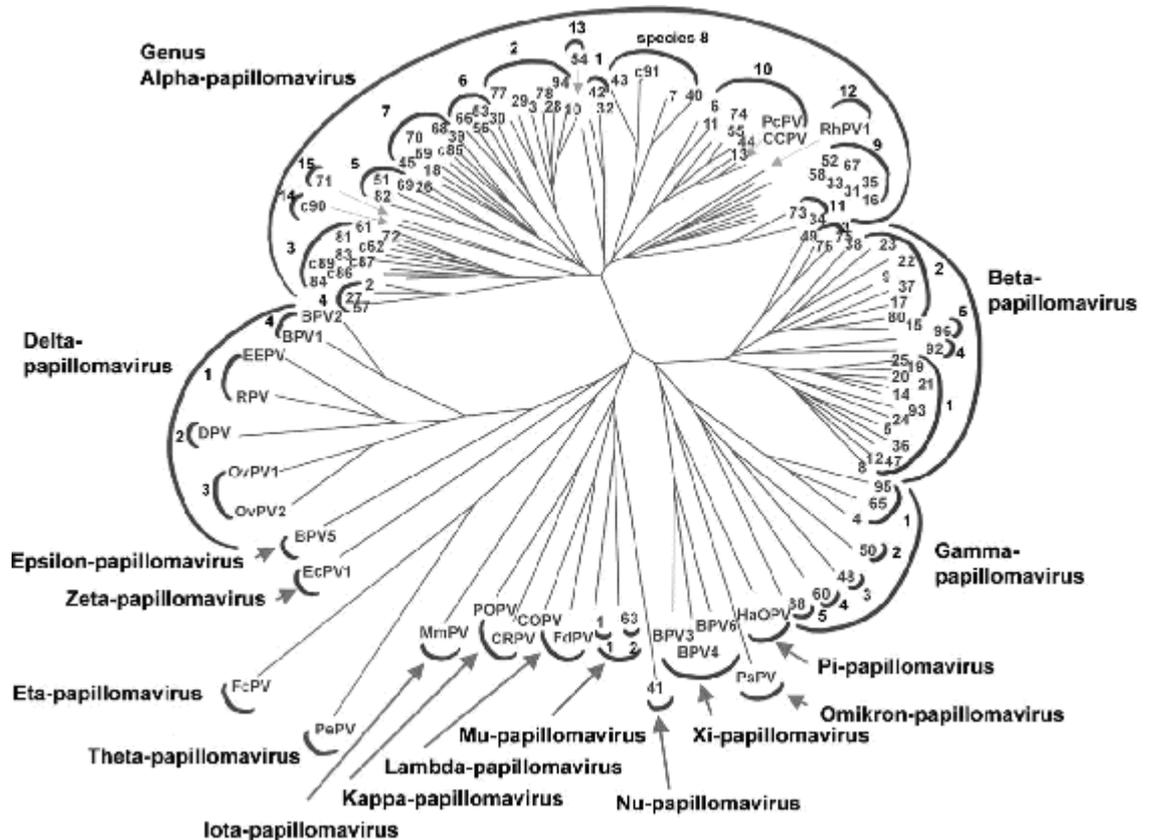


Figura 1: Árvore filogenética contendo a sequência de 118 tipos de papillomavírus.

A árvore é baseada na ORF L1. Os semicírculos externos indicam os gêneros, os semicírculos internos indicam as espécies. A presença de um número no final de cada ramo identifica um papillomavírus humano; a presença de um c-número identifica um candidato a papillomavírus humano. Todas as outras abreviações referem-se a papillomavírus de animais. Fonte: de Villiers EM (2004, p.20)

Pelo menos 111 tipos de HPV são atualmente caracterizados e alguns outros já foram reconhecidos. Cada tipo é associado com um processo patológico e aproximadamente 30 tipos são associados à infecção do trato genital (Frenkl, 2008).

O HPV infecta células epiteliais e tem a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas (Partridge; Koutsky 2006).

Os HPVs são classificados de acordo com seu risco de ser oncogênico. Os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 são de baixo risco e os HPV 16, 18, 31,

33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,59, 68, 73 e 82 estão associados com lesões intraepiteliais escamosas pré-malignas e câncer da cérvix uterina, vagina, vulva, ânus e pênis (Partridge; Koutsky 2006). Alguns pesquisadores acreditam que os tipos 26, 53, e 66 sejam carcinogênicos também (Partridge; Koutsky 2006).

O câncer cervical invasivo é usualmente associado aos HPV 16, 18, 31, 33 e 45 (Clifford et al. 2003; Walboomers et al.1999). Outros cânceres associados ao HPV são o câncer de orofaringe (Gillison et al. 2000), e o câncer de esôfago (Sur; Cooper 1998).

Os HPVs de baixo risco causam outros tipos de lesões como a papilomatose respiratória recorrente, verruga comum e a verruga anogenital ou condiloma (Howley; Lowy 2006) assim como algumas lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau (Guiliano et al. 2008). O condiloma é associado com maior frequência aos HPVs 6 e 11 (Guiliano et al. 2008). As lesões intraepiteliais podem ser causadas por HPVs de alto ou baixo risco (Diaz, 2008).

O genoma da partícula viral é formado por duas fitas circulares de DNA, com cerca de 7.900 pares de bases (pb) (Satyaprakash et al. 2009). Seu genoma pode ficar sob a forma circular (epissomal), dentro do núcleo da célula ou sofrer ruptura na região de E2 e se integrar ao DNA celular. Essa integração é importante para a produção de outras proteínas precoces do vírus que são responsáveis pela transformação celular (McLaughlin-Drubin; Munger 2009).

O genoma do HPV é dividido em tres regiões: a região reguladora também conhecida como região longa de controle – long control region (LCR), ou upstream regulatory region (URR) ou ainda non-coding region (NCR) que representa cerca de 10% do genoma do vírus, a região precoce (E) e a tardia (L) (Satyaprakash et al. 2009).

A região longa de controle controla a replicação do DNA e transcrição de 8 a 9 ORFs (do inglês Open reading frame) que são divididas em precoces e tardias (Bonnez; Reichman 2009).

Na região chamada tardia L (de *late region*), localizam-se os genes L1 e L2. Esses genes têm sequências altamente conservadas em todos os papilomavírus (de Villiers et al. 2004). O gene L1 codifica a principal proteína do capsídeo que constitui até 80 % da massa do virion. O gene L2 codifica uma proteína do capsídeo menos importante (Reichman, 2009).

A classificação atual dos HPVs em tipos baseia-se na comparação de sequências de nucleotídeos do gene L1 dos diversos HPVs. Cada gênero de papillomavírus possui uma homologia maior que 60% na sequência de nucleotídeos de L1. As espécies são definidas por uma homologia entre 60 e 70%. Os tipos diferem em pelo menos 10%. Quando essa homologia varia menos do que 2%, fala-se em variante e, entre 2% e 10%, em subtipo (de Villiers et al. 2004).

A região precoce E (de early region) codifica várias proteínas – E1, E2, E4, E5, E6 e E7 – que regulam a transcrição e a replicação viral e controlam o ciclo celular, conferindo a esses vírus potencial para transformar e imortalizar as células hospedeiras (Satyaprakash et al. 2009).

Os genes E1 e E2 têm a função de controlar a replicação e a transcrição do DNA. O E4 altera a matriz intracelular, E5 é responsável pela proliferação e E6 e E7 pela transformação celular (Munoz et al. 2006).

A integração do genoma está associada a perda do gene E2 que controla a expressão dos genes E6 e E7. A falta desse controle resulta numa maior produção dessas proteínas oncogênicas (Munoz et al. 2006).

Os genes E6 e E7, são classificados como oncogênes pela sua capacidade de induzir a transformação maligna das células infectadas. O E6 e E7 codificam oncoproteínas que têm como alvo as proteínas p53 e Rb respectivamente, que são proteínas codificadas por genes supressores tumorais (Thomas et al 1999; Dyson et al 1989). O Rb (gene do retinoblastoma) impede a célula de prosseguir a divisão celular, ao bloquear o factor de transcrição E2F. A p53 tem o mesmo efeito ao aumentar a expressão de p21, além de também desencadear a apoptose em casos de dano extenso ao DNA. Basicamente, os genes E6 e E7 induzem a divisão celular e evitam a apoptose (Munoz et al. 2006).

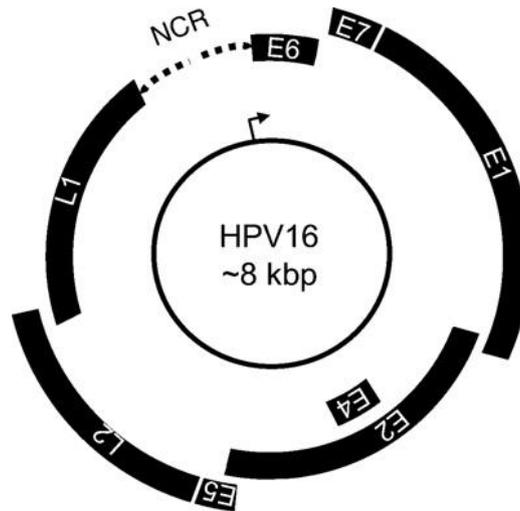


Figura 2: Representação esquemática do genoma do HPV 16

Observa-se a região precoce responsável pela síntese das proteínas não estruturais E1, E2, E4, E5, E6, E7 e a região tardia que codifica as proteínas estruturais L1 e L2. Os genes tardios e precoces são transcritos unidirecionalmente. A região denominada non-coding region (NCR) também chamada de long control region (LCR) é representada por uma abertura.

Fonte: McLaughlin-Drubin ME (2009, p.196)

O HPV infecta células epiteliais e tem a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas (Partridge; Koutsky 2006)

A célula basal é a única célula do epitélio escamoso capaz de apresentar divisão celular. Assim o vírus deve infectar a célula do estrato germinativo (camada basal) para estabelecer uma lesão persistente (Howley; Lowy 2006). Enquanto as células basais se diferenciam e progridem para a superfície do epitélio, o DNA do HPV replica, é transcrito e as partículas virais são montadas no núcleo para serem liberadas das células (Bonnez; Reichman 2009).

2. 1.3 EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

As infecções causadas pelo papillomavírus humano estão entre as infecções virais transmitidas sexualmente mais frequentes no mundo (Bonnez; Reichman 2009) sendo o condiloma sua apresentação mais comum (Ahmed et al. 2006).

Os HPVs que infectam a região anogenital são primariamente transmitidos pelo contato sexual, predominantemente pelo intercuro sexual com penetração. O HPV é altamente transmissível, e a maioria dos homens e mulheres sexualmente ativos irão adquirir infecção pelo HPV em algum momento da vida (OMS 2007).

A maioria das infecções pelo HPV são transitórias e benignas, porém as infecções genitais persistentes e com certos tipos de HPV podem levar a diversas doenças, entre elas lesões pré-cancerosas e cânceres de localização anogenital. Entre as doenças associadas ao HPV podemos citar o câncer da cérvix, vagina, vulva, pênis e ânus, câncer da região da cabeça e do pescoço, verrugas anogenitais e papillomatose respiratória recorrente. Em 2005 houve cerca de 500.000 casos de câncer cervical e 260.000 mortes relatadas no mundo (OMS 2007).

A incidência de câncer cervical varia entre 1-50 por 100.000 mulheres. As taxas são mais altas na America latina, Caribe, África Sub-Saariana, Melanesia, sudeste e centro sul da Ásia (OMS 2007).

A maioria dos cânceres cervicais são diagnosticados em mulheres com mais de 40 anos (OMS 2007).

Programas organizados para detectar e tratar lesões pré-cancerosas e câncer cervical em estágios precoces podem prevenir 80% desse cânceres. A mortalidade portanto, é muito mais alta em países em desenvolvimento (OMS 2009).

Embora haja muitos estudos a respeito da epidemiologia e patogênese da infecção pelo HPV em mulheres, pouco se conhece acerca desta infecção em homens (Palefsky; Rubin 2009).

Estima-se que o HPV cause 80 % dos cânceres anais e pelo menos 40-60% dos cânceres na região vulvar, vaginal e peniana (OMS 2007).

As verrugas genitais são comuns entre pessoas sexualmente ativas e usualmente ocorrem primeiro na faixa etária da adolescência e adulto jovem (OMS 2007).

Aproximadamente 35 tipos de HPV têm afinidade pela região anogenital (de Villiers et al. 2004). Os tipos 6 e 11 são responsáveis por mais de 90 % das verrugas anogenitais e pela maioria dos casos de papilomatose respiratória (Brown, 1999). Entre os oncogênicos, os tipos 16 e 18 foram responsáveis por aproximadamente 70 % dos cânceres cervicais no mundo em um trabalho realizado em 1995 pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (2007). Mais que 95% dos cânceres cervicais contém DNA dos HPVs oncogênicos (Reichman, 2009).

Nos pacientes com epidermodisplasia verruciforme os cânceres espinocelulares desenvolvem-se frequentemente nas áreas infectadas por tipos específicos de HPV entre eles o tipo 5 e 8 (Reichman, 2009).

Pacientes imunossuprimidos, entre eles pacientes transplantados e soropositivos para o HIV, apresentam uma taxa de persistência da infecção maior que outros indivíduos (Kreuter; Wieland 2009). Os pacientes HIV positivos têm taxas mais altas de infecção pelo HPV, maior persistência do vírus e carga viral do HPV mais alta (Palefsky, 2007a).

A infecção pelo HPV ocorre por inoculação direta. A história de trauma cutâneo local é raramente presente e o vírus atinge as células basais do epitélio escamoso através de microabrasão superficial sendo a maceração da pele um fator importante (Ahmed et al. 2006) As pessoas podem ser infectadas com mais de um tipo de HPV (Frenkl; Potts 2008).

Dependendo do tipo de HPV e da lesão clínica o vírus pode ser transmitido pelo contato cutâneo, sexual ou perinatal (Markowitz et al. 2007). A infecção genital é preferencialmente adquirida pelo contato sexual e pode ser transmitida verticalmente para recém-nascidos pela passagem através do canal de parto que esteja infectado (Jayasinghe; Garland 2006). A infecção transmitida durante o nascimento pode causar também papilomatose respiratória (Derkay; Wiatrak 2008).

A infecção genital pelo HPV pode resultar em infecção subclínica (Micali, 2006), além de doenças como papulose bowenóide, eritroplasia de Queyrat, carcinoma verrucoso e condiloma (Ahmed et al. 2006).

Fatores de risco para aquisição do HPV na região anogenital incluem: múltiplos parceiros, idade da primeira relação sexual e ter um parceiro sexual com HPV (Frenkl; Potts, 2008). Existem resultados conflitantes associando infecção pelo HPV com infecção e fumo (Partridge, Koutsky 2006). O fumo pode aumentar o risco de progressão das displasias e de neoplasias malignas em homens e mulheres (Frenkl; Potts 2008).

Estima-se que a taxa de infecção pelo HPV em parceiros sexuais seja de 60% (Brown et al. 1999).

Acredita-se que a presença de contato íntimo assim como pequenos traumas no sítio de inoculação sejam importantes para transmissão da maioria das verrugas cutâneas (Bonnez; Reichman 2009).

2. 1.4 QUADRO CLÍNICO

O número de infecções causadas pelo HPV e suas consequências são um sério problema mundial em termos de custo para sociedade e sofrimento humano (Diaz, 2008). Os HPVs de baixo risco são relacionados as verrugas genitais, verrugas cutâneas e papilomatose respiratória recorrente (Howley; Lowy 2006).

Os HPVs de alto risco estão associados ao câncer cervical e a outros cânceres como o vaginal, vulvar, anal e peniano (Koutsky et al. 1988). Entre os cânceres não localizados na região anogenital associados ao HPV estão alguns cânceres da cavidade oral (Gillison et al. 2000).

2.1.4.1 VERRUGAS

As verrugas cutâneas são papilomas benignos e são subdivididas em verrugas vulgares, planas e plantares (Bonnez; Reichman 2009). As verrugas vulgares são pápulas hiperkeratóticas, ásperas isoladas ou agrupadas. Localizam-se preferencialmente nas áreas expostas, como dorso das mãos, pés, dedos, cotovelos e joelhos (Bonnez; Reichman 2009). As verrugas planas são pápulas lisas, levemente elevadas com poucos milímetros de diâmetro. A sua cor varia do claro ao marrom (Bonnez; Reichman 2009). As verrugas plantares apresentam superfície grosseira e ceratótica caracterizadas por pontos negros que correspondem a vasos trombosados (Bonnez; Reichman 2009).

Existe uma boa correlação entre os tipos de HPVs e as manifestações clínicas. Os tipos 1, 2, 4, 27, 57 e 65 são usualmente associados com verrugas vulgares e plantares enquanto os tipos 3, 10 e 28 são associados com as verrugas planas (Howley; Lowy 2006).

2.1.4.2 PAPILOMATOSE RESPIRATÓRIA RECORRENTE

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma doença rara onde os papilomas podem comprometer severamente as vias aéreas particularmente em crianças mais jovens (Gerein et al. 2005). Muitas lesões são causadas por tipos de HPVs associados as verrugas genitais especialmente os tipos 6 e 11 (Bennett; Powell 1987). As lesões associadas ao tipo 11 apresentam manifestação clínica

mais severa (Rabah et al. 2001). As cordas vocais na laringe são o sítio mais comumente afetado, porém, outros locais como a traquéia, pulmão, nariz e cavidade oral podem ser comprometidos mesmo sem o envolvimento da laringe (Kashima et al 1993). A primeira gravidez e idade mais baixa da mãe são fatores de risco para a aquisição da doença pelas crianças. Crianças nascidas de parto cesáreo no entanto, apresentam um risco baixo de apresentar a doença. Em crianças abaixo de 5 anos a presença de verrugas genitais na mãe é um fator de risco para aquisição de PRR (Howley; Lowy 2006).

A transmissão intrauterina é rara. A história de sexo orogenital pode ser um fator de risco para aquisição da doença em adultos (Howley; Lowy 2006).

Uma hipótese para explicar uma incidência maior de PRR em crianças nascidas de primíparas é uma maior probabilidade dessas pacientes apresentarem um tempo de parto mais prolongado com uma possível exposição do feto maior ao HPV. A possibilidade de lesões mais novas apresentarem uma maior eliminação do vírus poderia explicar porque as crianças nascidas de mães mais jovens apresentariam uma maior probabilidade de apresentar a doença (Derkay; Wiatrak 2008).

Rouquidão é a principal manifestação clínica, porém em crianças muito jovens essa manifestação muitas vezes não é percebida. Estridor é com frequência o segundo sintoma clínico a aparecer. Outros sintomas menos comuns incluem tosse crônica, pneumonia de repetição, dispneia, disfagia e insuficiência respiratória aguda.

2.1.4.3 EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME

A epidermodisplasia verruciforme (EV) é uma doença rara onde os indivíduos afetados têm uma suscetibilidade específica a infecção cutânea pelo HPV (Jablonska et al. 1972). A doença inicia-se frequentemente na infância, embora tenham sido descritos inícios mais precoces (após o nascimento) e mais tardios (terceira e quarta décadas) (Lutzner, 1978). Dois tipos de lesões, que podem, inclusive, ocorrer no mesmo paciente, são habitualmente vistas. Assim, algumas lesões têm a aparência de verrugas planas, enquanto outras são máculas planas, escamosas, vermelho acastanhadas, semelhantes a pitiríase vesicolor. Somente

alguns tipos de HPV são associados a malignidade nesses pacientes. Os tipos 5 e 8 são encontrados em noventa por cento dos casos de carcinomas de células escamosas associados a epidermodisplasia verruciforme (Howley; Lowy 2006). Esses carcinomas usualmente desenvolvem-se nas áreas expostas ao sol. Eles ocorrem portanto, como uma combinação da infecção por um vírus oncogênico e o efeito carcinogênico dos raios ultra-violetas (Howley; Lowy 2006).

Pacientes apresentando EV não apresentam necessariamente uma maior susceptibilidade a outros agentes infecciosos incluindo os HPVs responsáveis pelas verrugas anogenitais e verrugas comuns. Muitos indivíduos que apresentam EV abrigam os tipos de HPVs relacionados a EV na pele sem apresentar a doença (Howley; Lowy 2006).

Defeitos na imunidade celular podem ser demonstrados na maioria desses pacientes, mas não em todos (Leigh et al. 1999). Além disso, a EV tem sido descrita em pacientes que apresentam-se infectados pelo HIV (Berger et al. 1991).

A doença pode ser de transmissão autossômica recessiva (Rajagopalan et al. 1972). Há relatos também de possível herança ligada ao cromossomo X (Androphy et al. 1985).

2.1.4.4 DOENÇAS DA CAVIDADE ORAL

O papiloma de células escamosas (PCE) oral e de orofaringe são tumores benignos, que ocorrem principalmente entre os 30 e 50 anos (Scully et al. 1985). São as lesões orais, relacionadas ao HPV, mais comuns (Bonnez; Reichman 2009). Na maioria dos casos, os papilomas são únicos e pequenos (Chang et al. 1991).

Os condilomas ocorrem de forma isolada ou múltipla, com frequência na língua, lábio, palato e assoalho da boca. Atualmente admite-se que o condiloma oral pode ser adquirido não só pelo sexo oral, mas também pela autoinoculação ou como resultado da transmissão materna (zur Hausen, 1996).

Existe uma semelhança clínica e histológica entre o papiloma de células escamosas, o condiloma e a verruga vulgar localizada na cavidade oral (Castro; Bussoloti 2006).

A verruga vulgar é rara nessa localização e pode ser diferenciada de forma segura somente através da histopatologia (Bonnez; Reichman 2009). Elas são

causadas por HPVs que normalmente causam doenças na pele como os tipos 2, 4 e 57 (Bonnez; Reichman 2009).

O papiloma e o condiloma oral contêm os mesmos tipos de HPV encontrados em condilomas anogenitais (Castro; Bussoloti 2006).

O termo hiperplasia epitelial focal (HEF) ou doença de Heck foi, inicialmente, introduzido por Archard et al em 1965 para descrever elevações nodulares múltiplas da mucosa oral observada entre esquimós do Alaska e índios da América do Norte e Sul.

É uma lesão benigna clinicamente caracterizada por pápulas múltiplas, indolores e amolecidas, de coloração variável entre rosa pálido à cor normal da mucosa (Castro; Bussoloti 2006). A hiperplasia epitelial focal da cavidade oral é causada predominantemente pelos HPVs 13 e 32 e tende a regredir espontaneamente (Bonnez; Reichman 2009). Uma forte história familiar foi sugerida por diversos autores (Castro; Bussoloti 2006).

Achados consistentes indicam que uma parcela dos carcinomas de células escamosas orais são atribuíveis a infecção pelo HPV sendo o HPV 16 o tipo mais prevalente (Chang et al. 1991). Sexo orogenital pode ser um fator de risco para esses cânceres (Howley; Lowy 2006).

2.1.4.5 CÂNCER DE PELE

Aproximadamente 30 a 40 % dos cânceres de pele, que não sejam melanomas, de pacientes sem comprometimento da resposta imune, podem ser HPV positivos sendo a taxa entre imunodeprimidos 2 vezes maior (Shamanin et al. 1996). Apenas um pequeno número desses tumores contêm um número elevado de cópias do HPV-DNA e expressa o RNA viral (Purdie et al. 2005). Isso pode significar que ou o HPV é importante para induzir o tumor mas não para mantê-lo (Weissenborn et al. 2005) ou o HPV é um agente comensal na pele sã (Antonsson et al. 2003). A remoção das camadas superficiais desses cânceres de pele leva a uma drástica redução na proporção de lesões positivas para o HPV. (Forslund et al. 2004).

2.1.4.6 DOENÇAS DA REGIÃO ANOGENITAL

O HPV tem sido associado com anormalidades citológicas e o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais (cervicais, vulvares, vaginais, penianas e anais). Tradicionalmente as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) têm sido divididas em três categorias histológicas NIC 1, NIC 2 e NIC 3 baseado no grau de comprometimento do epitélio pelas células alteradas. Essas categorias foram respectivamente referidas como displasia leve, moderada e severa. (Diaz 2008). Entre 70 e 90 % das NIC 1 resolverão espontaneamente (Wheeler 2008). Uma fração dessas lesões progredirão para NIC 2 e 3 mas até o presente momento não é possível determinar quais lesões têm esse potencial. A maioria das NIC 2 também regredirão espontaneamente . Há um número de HPVs não carcinogênicos que podem causar NIC 2 mas que raramente, se nunca, causarão câncer. Em estudos anteriores 43 % das NIC 2 não tratadas regrediram, 35% persistiram e 22% progrediram para carcinoma . A taxa de regressão, persistência e progressão para NIC 3 foi de 32%, 56% e 14% respectivamente (Wheeler, 2008).

As displasias intraepiteliais cervicais são geralmente assintomáticas (Ahmed et al. 2006).

O HPV de alto risco é necessário para o desenvolvimento do câncer cervical. Os sintomas clínicos incluem sangramento vaginal anormal, sangramento após relação sexual, secreção vaginal, dor na região pélvica ou lombar baixa com irradiação para as pernas e sintomas relacionados ao intestino ou trato urinário. Entre as neoplasias malignas cervicais 80% são carcinomas de células escamosas, 15% adenocarcinomas e 3 a 5% são carcinomas adenoescamosos (Diaz, 2008). Os HPVs 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35 estão presentes em 95 % dos carcinomas de células escamosas positivos para o DNA do HPV (Munoz et al. 2003). Os HPVs dos tipos 18 e 45 são os mais frequentemente encontrados nos adenocarcinomas (Smith et al. 2007).

Os sintomas das neoplasias intraepiteliais vulvares (NIV) incluem prurido, dor e queimação da região porém podem ser assintomáticas. Essas lesões têm uma aparência variável e podem ser elevadas, vermelhas ou pigmentadas. Por essas razões os clínicos devem ter um limiar baixo para realizar biopsia em lesões localizadas nessa região. Como as NIV podem ser multifocais, a avaliação pela colposcopia deve ser feita antes de se instituir um tratamento (Diaz, 2008). As NIV

são classificadas atualmente como do tipo usual, bem diferenciadas ou não classificadas. O tipo usual pode ser subdividido em NIV 2 e 3. A NIV 3 engloba a doença de Bowen e a papulose bowenóide (Duong; Flowers 2007). A NIV do tipo usual é associada a HPVs de alto risco particularmente o 16 (Duong; Flowers 2007).

Mais do que 90% das neoplasias malignas de vulva são carcinomas de células escamosas. O tipo bowenóide parece estar associado ao HPV particularmente os tipos 16, 18 e 33 (Iwasawa et al. 1997). Fatores de risco para os carcinomas escamosos da vulva, associados ao HPV, incluem as NIV e NIC, história de câncer cervical, imunossupressão e fumo (Ansink, 1996).

A manifestação clínica mais comum é uma lesão vulvar unifocal. Em alguns casos uma segunda malignidade relatada ao HPV pode ser encontrada (Diaz, 2008).

A neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) é menos comum que a NIC e NIV e é menos bem caracterizada que essas duas. Os fatores de risco parecem ser os mesmos que incluem infecção pelo HPV e imunossupressão. Está fortemente relacionada a outras neoplasias intraepiteliais e malignidades do trato genital. Pode ser assintomática ou apresentar-se como secreção do trato vaginal ou sangramento após relação sexual (Diaz, 2008).

A anatomia do ânus inclui uma zona de transformação ativa que torna esse local vulnerável a infecção pelo HPV. A incidência de câncer anal parece estar aumentando. Isso vem sendo observado em ambos os sexos mas principalmente em mulheres. Em homens o aumento de incidência vem sendo observado em homens que fazem sexo com homens (HSH). Nas mulheres os fatores de risco incluem infecção pelo HPV, tabagismo, sexo anal e imunossupressão principalmente em soropositivas para o HIV e transplantadas de aloenxerto (Diaz, 2008).

Aproximadamente 99 % dos cânceres anais em mulheres, 58% desses cânceres em homens heterossexuais e 100 % em homens homossexuais foram positivos para HPVs de alto risco (Frisch, 2002).

Os sintomas podem incluir sangramento retal, prurido, dor, tenesmo e massa local. Até o presente momento não é recomendado a pesquisa na população geral assintomática.

O câncer de pênis é uma patologia muito frequente no Brasil representando 2% de todos os casos de câncer em homens, sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste do que nas regiões Sul e Sudeste (Scheiner et al. 2008)

Os tumores do pênis podem ser subdivididos em HPV positivos e negativos. Aproximadamente 70 a 100% dos tumores basalóides e verrucosos apresentam uma associação com HPV, portanto a relação etiológica nesses casos é muito plausível. Os outros tipos de carcinomas de células escamosas possuem uma associação em torno de 30% (Rubin et al. 2001). O tipo de HPV mais comumente encontrado nos carcinomas de células escamosas é o 16 (Rubin et al. 2001).

O tumor de Buschke Löwenstein é um carcinoma de células escamosas com baixo grau de malignidade. A idade de apresentação é menor, além de ter uma aparência condilomatosa tanto clínica como histologicamente. Os tipos de HPV encontrados nesses tumores são o 6 e o 11. Eles podem tornar-se malignos apresentando invasão em mais de 50 % dos casos (Chu et al. 1994) e embora sejam localmente destrutivos e invasivos raramente apresentam metástases (Ahmed et al. 2006).

Atualmente acredita-se que os tumores do pênis evoluam a partir de lesões precursoras (Bleeker et al. 2009).

A papulose bowenóide é classificada como uma forma clínica, incomum, das neoplasias intraepiteliais grau 3 penianas ou vulvares presente nas pessoas sexualmente ativas. A sua maior incidência é entre 30 e 40 anos de idade (von Krogh; Horenblas 2000). Caracteriza-se por lesões de coloração marrom-avermelhadas ou violetas, pequenas, sólidas, em relevo e algumas vezes aveludadas. Existe uma associação clara com os HPVs oncogênicos principalmente o 16. Mulheres com papulose bowenóide da vulva e ou parceiras de homens com diagnóstico de papulose bowenóide têm um risco aumentado de neoplasia intraepitelial cervical e devem ser acompanhadas pelo ginecologista.

A doença de Bowen genital apresenta-se clinicamente como uma placa escamosa única localizada na pele queratinizada da região genital (Bleeker et al. 2009).

A eritroplasia de Queyrat foi descrita em 1911 por Queyrat,, dermatologista parisiense, que aplicou o termo “eritroplasia” em virtude do seu aspecto avermelhado. Esta doença apresenta-se portanto como uma área avermelhada, aveludada e bem delimitada que em homens, se forma sobre a pele do pênis, em geral, sobre a glândula ou na base da mesma (Ahmed et al. 2006), podendo se espalhar para a parte interna do prepúcio (Bleeker et al. 2009).

A papulose bowenóide apresenta-se como um carcinoma *in situ* (Dubina; Goldenberg 2009) assim como a doença de Bowen e a eritroplasia de Queyrat.

A literatura têm demonstrado uma alta prevalência de HPV na doença de Bowen genital e na eritroplasia de Queyrat. O HPV do tipo 16 é o mais comumente encontrado na doença de Bowen genital (43 a 80 %) (Ikenberg et al. 1983). Em um pequeno estudo de 8 casos que apresentaram diagnóstico de eritroplasia de Queyrat o HPV 16 foi encontrado em 7 pacientes enquanto o HPV do tipo 8 foi encontrado em todos (Wieland. et al. 2000).

A eritroplasia de Queyrat e a doença de Bowen são usualmente encontradas em idosos (Bleeker et al. 2009).

O condiloma é uma das doenças sexualmente transmissíveis mais prevalente no mundo. A maioria dos condilomas são clinicamente benignos e classicamente atribuídos a infecção pelo HPV 6 e 11. Eles podem apresentar-se como pápulas pequenas verrucosas ou nódulos ou mesmo como massas exofíticas lembrando “couve-flor”. São da cor da pele, eritematosas ou hiperocrômicas. As verrugas normalmente não possuem mais que poucos centímetros de diâmetro podendo ser mais largas quando coalescem. As verrugas anogenitais são frequentemente multifocais e podem ocorrer no períneo, genitália externa, região inguinal, ânus, reto, uretra e nas mulheres pode se estender a vagina e a cérvix. As verrugas anogenitais são frequentemente assintomáticas mas podem causar prurido ou ardência (Ahmed et al. 2006). Em homens que não foram circuncidados a região abaixo do prepúcio é particularmente afetada (Buechner, 2002).

| Doença | Tipos de HPV | |
|--|-------------------------|--|
| | Associação Frequente | Associação menos frequente |
| Verruga Plantar | 1, 2 | 4, 63 |
| Verruga comum | 2, 1, 4 | 26, 27, 29, 41, 57, 65, 77 |
| Verrugas planas | 3, 10 | 26, 27, 28, 38, 41, 49, 75, 76 |
| Papilomatose respiratória recorrente | 6, 11 | 16, 18, 31, 33, 35, 39 |
| Epidermodisplasia verruciforme | 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17 | 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 50, 93 |
| Hiperplasia epitelial focal | 13, 32 | 18, 33, 45 |
| Condiloma | 6, 11 | 16, 18, 31, 33, 35, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 66, 68, 70 |
| Neoplasia intraepitelial de baixo grau | 6, 11 | 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54, 61, 70, 72, 74 |
| Neoplasia intraepitelial de alto grau | 16, 18 | 6, 11, 31, 34, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 67 |
| Carcinoma cervical | 16, 18 | 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, 82 |

Quadro 1: Associação entre as doenças e os tipos de HPV

A classificação em associação frequente ou menos frequente é algumas vezes arbitrária pois a presença de análises estatísticas associadas a distribuição dos tipos de HPV nas diversas doenças não existem para a maioria dos papillomavírus humanos.

Fonte adaptada: Bonnez; Reichman (2009)

2.1.5 INFECÇÃO PELO HPV EM HOMENS

Atualmente há um número limitado de informações a respeito das doenças relacionadas ao HPV em homens.

A história de verruga genital em homens assim como outras doenças sexualmente transmissíveis são fatores de risco para o câncer de pênis (Daling et al. 2005).

A associação do câncer de pênis com o HPV 16 tem sido consistentemente demonstrada por alguns estudos (Dillner et al. 2000), incluindo estudos prospectivos (Bjorge et al. 1997). Em um estudo prospectivo realizado no Rio de Janeiro – Brasil, o HPV 16 foi o tipo encontrado com maior frequência entre os cânceres de pênis positivos para o papillomavírus humano (Scheiner et al. 2008).

As lesões associadas ao HPV em homens incluem as lesões leucoacéticas. Essas lesões são predominantemente encontradas na mucosa do pênis. Na avaliação histológica geralmente existem hiperplasia escamosa ou aspectos de neoplasia intraepitelial peniana (NIP). As NIP de alto grau são raras e estão presentes em 5% dos casos. As lesões leucoacéticas estão presentes em cerca de 50 a 70% dos homens parceiros sexuais de mulheres com NIC contra 10 a 20 % dos homens que não tem parceiras sexuais com NIC (Barrasso, 1997). Essas lesões quando apresentam uma alta carga viral possuem um risco aumentado para transmissão (Obalek et al. 1986). O curso clínico é geralmente benigno curando dentro de 1 a 2 anos na maioria dos casos, porém em uma pequena porcentagem as lesões podem permanecer positiva para o HPV e persistir (Bleeker et al. 2006). Nesses casos podem progredir para NIP de alto grau e carcinoma de pênis (Bleeker et al. 2009).

A infecção pelo HPV tem sido fortemente correlacionada com câncer anal em homens (Giuliano et al. 2008).

Há um interesse crescente na literatura em relação ao risco de câncer anal em homens que fazem sexo com homens. Esses estudos têm documentado a taxa de aquisição e clearance das infecções anais pelo HPV e sua associação com lesões anais intraepiteliais (Giuliano et al. 2008). Vários estudos têm publicado que infecção anal pelo HPV é quase sempre presente em homens HIV positivos que fazem sexo com homens e nesses casos a infecção com múltiplos tipos de HPV é comum (Kreuter; Wieland 2009).

Dados de um estudo prospectivo conduzido em São Francisco, USA, evidenciaram uma prevalência de 95% entre 357 homens que fazem sexo com homens (HSH) com HIV/AIDS, sendo que 88 % dos mesmos apresentavam infecção por mais de um tipo e 42,5% apresentavam 6 ou mais tipos de HPV. Quanto a prevalência de lesões intraepiteliais anais, 52% apresentavam lesões de alto grau (NIA 2 e 3) e 91 % dos pacientes com NIA de alto grau foram positivos para o HPV (Palefsky et al. 2005).

Em um estudo recente em Los Angeles (USA) 67% de 253 homens soropositivos para o HIV que faziam sexo com homens tinham citologia anal anormal e o valor preditivo positivo para prever displasia anal foi 95,7 %. Assim uma citologia anal anormal foi altamente preditiva de displasia anal na biopsia (Cranston et al. 2007). A sensibilidade e especificidade da citologia anal para prever displasia na

biopsia é mais alta nas lesões internas (lesões dentro do canal anal e reto) do que nas lesões externas (região perianal). Isto está relacionado a baixa celularidade das lesões externas devido ao ressecamento e a presença de superfícies queratinizadas (Garcia et al. 2007).

Recentemente tem havido um interesse maior em infecções pelo HPV em homens heterossexuais. Muito desse interesse tem sido focado no entendimento da importância do homem na transmissão do HPV para a mulher e sua contribuição para o câncer cervical. Porém, tem havido também, um interesse em entender as infecções nos homens que não estejam relacionadas a aquisição do câncer cervical pelas mulheres, como é o caso dos cânceres em cavidade oral (Giuliano et al. 2008).

Em publicações mais recentes dos EUA onde a presença do HPV-DNA foi avaliada sistematicamente em vários sítios anatômicos do trato genital masculino, 51,2% foram positivos para pelo menos um tipo de HPV conhecido e 14,3 % foram positivos para infecção pelo HPV por tipos não classificados. Entre homens heterossexuais assintomáticos, mais de 95% das infecções genitais pelo HPV foram detectadas no corpo do pênis, sulco coronal, glândula (incluindo o prepúcio em homens que não foram submetidos a circuncisão) e na bolsa escrotal (Nielson et al. 2007).

A associação entre câncer de próstata e HPV é atualmente inconsistente (Partridge; Koutsky 2006).

Alguns grupos têm concluído que o HPV é transmitido pelo sêmen, enquanto outros acreditam que não. Uma potencial transmissão do HPV pelo sêmen levanta a questão da transmissão do HPV através da doação de esperma (Partridge; Koutsky 2006).

Os homens têm uma probabilidade menor de ter uma resposta humoral detectável para o HPV e a persistência de infecção por tipos oncogênicos parece ser menor em homens do que em mulheres (Partridge; Koutsky 2006). A idade não parece ser tão fortemente associada com a incidência ou duração da infecção em homens como é tipicamente em mulheres (Giuliano et al. 2008).

2.1.6 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA E IMUNOPATOLOGIA

Os papillomavírus têm tropismo pelo epitélio escamoso da pele e das mucosas. Os diversos tipos de HPV mostram uma tendência a se instalar em regiões preferenciais, tais como: mãos, pés, mucosa oral ou genital, sendo capazes de causar diversas patologias.

O vírus produz um período variável de latência ou pseudolatência com baixos níveis de replicação viral. Eventualmente o vírus estimula a proliferação da camada basal, possivelmente através da expressão das proteínas virais precoces produzindo uma lesão clínica aparente (Mansur, 2002).

Enquanto o vírus migra para o extrato epidérmico dentro dos queratinócitos em diferenciação, há a amplificação da replicação do DNA e da montagem do virion maduro (Ahmed et al. 2006).

Nas pessoas imunocompetentes a maioria das infecções por HPV são resolvidas espontaneamente (Ahmed et al. 2006). Na infecção natural não há viremia. A infecção e a replicação viral são estritamente intraepiteliais. Não há citólise induzida pelo vírus, e assim não há resposta inflamatória para iniciar a imunidade adaptativa. Além disso, as partículas virais infectantes são liberadas na superfície das células escamosas havendo acesso limitado aos vasos sanguíneos e linfáticos e conseqüentemente aos linfonodos onde se inicia a resposta imune (Stanley et al. 2008). Nas infecções genitais naturais, as lesões são resolvidas como resultado de uma bem sucedida resposta imune mediada por células direcionada contra as proteínas precoces (E) do HPV (Stanley et al. 2008).

Depois da infecção natural aproximadamente metade das mulheres infectadas desenvolveram anticorpos contra o HPV. Estes níveis são baixos e podem não ser protetores (Huh, 2009).

Tem sido demonstrado que as infecções com HPVs oncogênicos têm uma média de duração de 8 meses e os HPVs não oncogênicos de 4,8 meses indicando que as infecções com os tipos oncogênicos duram mais tempo (Bosch et al. 2002).

A reativação de uma infecção latente pelo HPV tem sido observada em pacientes imunocomprometidos (Strickler et al. 2005).

Os níveis do DNA do HPV podem flutuar dependendo do estado da infecção. Esses níveis podem ficar acima ou abaixo do limiar de detecção. Hipoteticamente a

reativação da infecção pode aumentar o DNA viral a níveis similares àqueles obtidos depois da infecção inicial (Huh, 2009).

Em relação as doenças associadas ao HPV, a papilomatose respiratória recorrente apresenta um risco baixo de progressão para displasia severa e mesmo câncer (Howley; Lowy 2006). A história natural da doença é variável, podendo apresentar remissão espontânea, permanecer estável requerendo tratamento cirúrgico periódico ou evoluir de forma agressiva requerendo intervenções cirúrgicas frequentes (Derkay ; Wiatrak 2008). Lamentavelmente, o câncer oral ainda tem uma alta taxa de mortalidade. A sua taxa de incidência varia de uma região para outra, apresentando elevadas taxas na Índia, Sri Lanka, Vietnam, Filipinas, Hong Kong e Taiwan, onde cerca de 30% de todos os cânceres ocorrem na região da orofaringe (Castro; Bussoloti 2006).

Um terço dos pacientes com EV desenvolvem câncer de pele. A maioria desses tumores permanecem localizados mas metástases regionais e a distância podem ocorrer (Howley; Lowy 2006).

A história natural do câncer cervical inclui um longo período de transição permitindo uma oportunidade ampla de diagnosticar e tratar estas lesões. Uma vez diagnosticada, a neoplasia intraepitelial cervical, pode ser tratada em 90 a 95% dos casos. Em 2004 a Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma previsão de 1 milhão de casos de câncer cervical em 2050 (Diaz, 2008). Já é entendido que a presença e persistência do HPV é um requisito para o câncer cervical (Wallin et al. 1999).

As mulheres soropositivas para o HIV têm uma incidência aumentada de câncer cervical (Levi et al. 2002).

A NIV 3 claramente tem sido associada com progressão para carcinoma vulvar de células escamosas (Duong; Flowers 2007).

A progressão das NIVa para carcinoma está menos estabelecida do que para outras doenças, ainda que alguns estudos evidenciem que NIVa 3 evolua para carcinoma da vagina (Wharton et al. 1996).

As NIA de alto grau podem evoluir para câncer anal e atualmente há consenso entre os especialistas que elas devam ser tratadas (Scholefield et al. 2005).

A doença de Bowen genital e a eritroplasia de Queyrat são histologicamente idênticas e podem progredir para câncer. A progressão para câncer é muito comum na eritroplasia de Queyrat ocorrendo em 30% dos casos (Wieland et al. 2000).

A evolução para carcinoma invasivo na papulose bowenóide é rara, ocorrendo em apenas 1 % dos casos (Obalek et al. 1986).

2.1.7 DETECÇÃO DO HPV – MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico das verrugas é usualmente feito através do exame físico.

A verruga plantar pode ser confundida com o calo mas normalmente apresenta capilares puntiformes trombosados. As verrugas cutâneas podem ser confundidas com a ceratose seborreica e o molusco contagioso entre outros diagnósticos. As lesões de epidermodisplasia verruciforme podem ser clinicamente similares as verrugas planas e a ptirose vesicolor porém a história clínica ajuda a definir o diagnóstico (Kreuter; Wieland 2009). O condiloma localizado na região anogenital externa pode ser raramente confundido com outras lesões entre elas o condiloma latum da Sífilis, o herpes genital, o linfogranuloma venéreo e o molusco contagioso que na sua apresentação mais atípica pode ser difícil de distinguir das verrugas anogenitais (Kreuter; Wieland 2009).

A realização da citologia cervical reduz a incidência e a mortalidade do câncer cervical, permitindo que as NIC possam ser detectadas e tratadas adequadamente, diminuindo a incidência e a mortalidade da doença. (Warren et al. 2009).

O uso do colposcópico associado a uma aplicação inicial de ácido acético entre 3 a 5 % por 3 a 5 minutos foi inicialmente desenhado para avaliar internamente o trato genital feminino porém, vem se tornando um importante método diagnóstico para detectar lesões causadas pelo HPV em outros locais (Sellors; Sankaranarayanan 2003).

O uso do colposcópico durante o exame de anoscopia (anoscopia de alta-resolução [HRA]) e a citologia anal têm sido aplicados com sucesso para o diagnóstico das infecções pelo HPV do canal anal (Palefsky et al. 1997).

As lesões pigmentadas da genitália externa, assim como aquelas que sangram ou são grandes, devem ser biopsiadas para ter seu diagnóstico estabelecido (Demeter et al. 1995). A biopsia também está indicada nos casos em

que há suspeita clínica de epidermodisplasia veruciforme ou para determinar o diagnóstico das lesões localizadas na cavidade oral ou nas vias aéreas superiores (Kreuter; Wieland 2009).

A histopatologia da infecção pelo HPV é usualmente característica. Portanto a biopsia pode ser usada para confirmar a maioria dos casos, porém, para aumentar a sensibilidade e a especificidade na histopatologia várias técnicas são utilizadas. Essas técnicas servem para demonstrar os antígenos do HPV ou o seu ácido nucléico nas biopsias. O antígeno comum aos papillomavírus é usualmente detectado com a coloração feita pela imunohisto/citoquímica. Ele está presente em metade das lesões, embora com menor frequência nas infecções pelo HPV dos tipos 16 e 18 (Jenson et al. 1985).

No exame histopatológico o condiloma tipicamente apresenta coilocitose (queratinócitos núcleo aumentado de tamanho, circundado por halo claro), acantose, paraceratose e papilomatose (Kreuter; Wieland 2009). A doença de Bowen genital e a eritroplasia de Queyrat, assim como a papulose bowenóide, são classificadas, atualmente, como neoplasias intraepiteliais grau 3 (Bleeker et al. 2009). Na papulose bowenóide a presença de coilócitos verdadeiros não é comum embora células parcialmente vacuoladas estejam presentes freqüentemente (Gross et al. 1985). No carcinoma escamoso invasor as células epiteliais atípicas invadem a derme em diversos graus de profundidade (Dubina; Goldenberg 2009).

A detecção do DNA do HPV pode ser feita através do teste de captura híbrida de segunda geração. Esse método diagnóstico é rápido e somente um pouco menos sensível que o PCR (Kreuter; Wieland 2009).

O anticorpo contra o HPV tende a desaparecer com a resolução da doença mas pode persistir por vários anos em pessoas assintomáticas. Uma fração dos anticorpos produzidos em resposta a infecção são neutralizantes. Não existe atualmente um kit comercial que possa ser utilizado para o diagnóstico sorológico das infecções pelo HPV devido a insuficiente sensibilidade e especificidade clínica (Kreuter; Wieland 2009).

2.1.8 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HPV

Atualmente não existe nenhum tratamento seguro e altamente efetivo capaz de erradicar a infecção pelo HPV. Os tratamentos são direcionados para diminuir ou eliminar as manifestações clínicas existentes. O arsenal terapêutico é amplo e baseado na destruição das lesões. As novas pesquisas vêm procurando novas terapias direcionadas a alvos moleculares ou relacionadas a imunomodulação (Kreuter; Wieland 2009).

Até o presente momento a única maneira de prevenir as verrugas cutâneas é evitar o contato com essas lesões (Kreuter; Wieland 2009).

Os tratamentos para o condiloma são numerosos. Os motivos para se efetuar o tratamento nessas lesões são cosméticos, melhora da sintomatologia local, melhora dos efeitos psicológicos e restauração da função fisiológica a normalidade, como por exemplo a desobstrução do canal de parto. Antes do tratamento ser iniciado, os seus possíveis resultados, custo e efeitos colaterais devem ser discutidos com o paciente. Não há evidências consistentes demonstrando que o tratamento dessas lesões eliminem o HPV ou a transmissão da infecção, assim como, não há evidências suficientes evidenciando que através do tratamento previna-se o desenvolvimento, mesmo que incomum, de neoplasias (Ferenczy et al. 1985). É importante lembrar também que dentro de 3 a 4 meses 10 a 20% dos condilomas terão resolução espontânea (Beutner et al. 1999). Essas lesões podem ser tratadas de diversas maneiras.

Os tratamentos podem ser farmacológicos ou não. Entre os agentes antiproliferativos podemos citar a podofilina, o podofilotoxina e o 5- fluoro-uracil. Entre esses somente a podofilotoxina é usada como primeira linha de tratamento (Ahmed et al. 2006).

A podofilotoxina e a podofilina ligam-se aos microtúbulos parando a divisão celular na mitose (Wilson et al. 1974). Estudos têm demonstrado que a podofilina possui quantidades significativas de 2 mutagenos conhecidos e a podofilotoxina além de não possuir essas substâncias pode ser aplicada pelo paciente (Petersen et al. 1995).

O cidofovir e o interferon são antivirais que têm sido usados no tratamento do condiloma. Entre as terapias excisionais podemos citar a crioterapia, o ácido

tricloroacético, a eletrocoagulação, o laser de CO₂ a cirurgia de alta frequência e a remoção cirúrgica da lesão (Ahmed et al. 2006).

O imiquimod é uma droga modificadora da resposta imune e induz a produção de interferon- α e outras citocinas (Ahmed et al. 2006). O imiquimod, assim como a podofilotoxina, pode ser aplicado pelo paciente (Kreuter; Wieland 2009).

A crioterapia e a cirurgia estão entre os tratamentos que podem ser usados em gestantes (Ahmed et al. 2006).

A papulose bowenóide e a eritroplasia de Queyrat assim como o condiloma podem ser tratadas de diversas maneiras. Entre os tratamentos mais utilizados temos a crioterapia, o imiquimod, e a cirurgia (Ahmed et al. 2006).

A detecção precoce e o tratamento, quando indicado, das neoplasias intraepiteliais são essenciais pra prevenir o câncer invasivo. Cada lesão é tratada conforme o sítio de localização na região anogenital. O tratamento dos cânceres associados ao HPV também é baseado na localização, assim como tipo histológico, estadiamento e comorbidade presentes (Ahmed et al. 2006).

A citologia oncótica é um procedimento essencial para a prevenção do câncer cervical (Monsonego et al. 2004).

Alguns autores têm sugerido a pesquisa de NIA de alto grau nas populações de maior risco para desenvolver câncer anal dado a alta prevalência e incidência de HPV e NIA de alto grau nessas populações assim como o potencial dessas lesões progredirem para câncer. Esses grupos incluem homens que fazem sexo com homens, mulheres com câncer cervical, câncer vulvar ou NIV 2 e NIV 3, homens e mulheres soropositivos para o HIV e transplantados (Diaz, 2008).

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas não recomenda essa pesquisa devido a falta de trabalhos que demonstrem que o tratamento das NIA de alto grau previna o Câncer Anal. O Departamento de Saúde Pública do Estado de Nova York recomenda citologia anal de rotina para homens e mulheres soropositivos para o HIV (Palefsky; Rubin 2009).

O maior avanço no campo das doenças associadas ao HPV tem sido a disponibilidade de duas vacinas para uso em humanos. A vacina quadrivalente, Gardasil^R foi aprovada nos Estados Unidos, em junho de 2006, pela Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção das doenças relacionadas ao HPV incluindo o câncer cervical. É uma vacina direcionada para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 atuando assim em 80% a 90% dos agentes relacionados as verrugas genitais e 70%

dos HPVs associados ao câncer cervical (Barr; Sings 2008). Ela é uma vacina com tecnologia recombinante feita através da expressão da proteína viral L1, a maior proteína do capsídeo, em levedura - *Saccharomyces cerevisiae*. Essas proteínas agrupam-se espontaneamente formando um capsídeo sem o ácido nucléico infeccioso em seu interior chamado partícula similar ao vírus (Kreuter; Wieland 2009). A outra vacina - Cervarix^R - é direcionada contra os tipos 16 e 18 e é confeccionada em células de inseto (Keam; Harper 2008).

As partículas similares aos vírus induzem a formação de anticorpos neutralizantes em altos títulos que são suficientes para proteger a pessoa que foi imunizada. A vacina quadrivalente utiliza como adjuvante o sulfato de hidroxifosfato amorfo de alumínio. A vacina bivalente, Cervarix^R, possui como adjuvante uma mistura de hidróxido de alumínio hidratado e lipídio A monofosforilado, que tem induzido uma resposta imune melhor que o adjuvante da Gardasil^R e outras vacinas (Satyaprakash et al. 2009). Essa vacina não pode ser utilizada em pessoas que sejam alérgicas a levedura *Saccharomyces cerevisiae* ou que tenham tido reação alérgica anterior aos seus componentes.

As vacinas para o HPV, até o momento, não podem ser utilizadas na gravidez (CDC 2009). Como a vacina é inerte e não infecciosa pode ser aplicada em pessoas imunodeficientes. No momento não há, no entanto, trabalhos comprovando a sua eficácia nessa população (OMS 2009).

Atualmente o Comitê Consultivo para Práticas em Imunizações (ACIP) do CDC preconiza, para mulheres entre 11 e 26 anos, a vacinação contra o HPV, podendo ser iniciada no entanto, a partir dos 9 anos de idade.

Em ensaios clínicos homens entre 10 e 15 anos demonstraram uma resposta imune ao HPV similar a das mulheres. As verrugas anogenitais causada pelos HPV 6 e 11e outros são comuns em ambos os sexos mas o tempo médio de tratamento e persistência da lesão é maior em homens (Michels; zur Hausen 2009). A vacina quadrivalente para o HPV é licenciada para homens em vários países incluindo Austrália, México, e em parte da Europa (Michels; zur Hausen 2009) e passou a ser recomendada pelo CDC para homens, entre 9 e 26 anos de idade, recentemente em dezembro 2009. Embora o câncer peniano e anal continuem raros, os cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV são cada vez mais comuns, além disso a vacina poderá beneficiar o grupo de homens que fazem sexo com homens onde há uma alta incidência de câncer anal (Burki, 2009). A necessidade das mulheres

vacinadas continuarem a realizar o preventivo para o câncer cervical deve ser enfatizado (Kreuter; Wieland 2009).

Síncope pode ocorrer depois da imunização e a observação por 15 minutos é recomendada. Entre as reações adversas à vacina estão dor no local da injeção, sudorese e febre. Existe uma grande preocupação, até o momento infundada, em relação à associação das vacinas à Síndrome de Guillain-Barré, esclerose múltipla e outras doenças autoimunes (Kreuter; Wieland 2009). Esses efeitos estão sendo monitorados atualmente pelo CDC e outros centros.

O preservativo masculino oferece proteção parcial para a aquisição do HPV pelas mulheres. Bleeker et al. (2003) e Hogewoning et al. (2003) em estudos randomizados, associaram o uso do preservativo masculino a regressão das NIC e NIP, em casais com o mesmo tipo de HPV. Alguns estudos sugerem que o uso de preservativo masculino, ofereça à população masculina, alguma proteção contra à infecção pelo HPV (Partridge; Koutsky 2006).

A avaliação dos parceiros sexuais de pacientes com verrugas anogenitais oferece uma oportunidade para educar, aconselhar e pesquisar outras Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) (Kreuter; Wieland 2009).

2.2 INFECÇÃO PELO HPV EM PESSOAS SOROPOSITIVAS PARA O HIV

O risco de adquirir infecção pelo HPV é mais alto em pessoas soropositivas para o HIV (Palefsky, 2006).

Em indivíduos soropositivos para o HIV o curso das doenças associadas ao HPV pode ser diferente, as lesões podem ser maiores, múltiplas, persistentes e mais sintomáticas (Aftergut; Cockerell 1999).

Esses pacientes apresentam com maior frequência verrugas comuns incluindo as verrugas vulgares e plantares (Kenyon et al. 1998). O risco de apresentar câncer de pele que não o melanoma está aumentado nesses pacientes também (Frisch et al. 2008). Embora vários casos de epidermodisplasia verruciforme tenham sido descrito em pacientes soropositivos para o HIV essa doença permanece rara (Hohenstein et al. 2009).

A incidência de algumas comorbidades associadas ao HIV tem diminuído na era da terapia antirretroviral de elevada eficácia - HAART (*Highly active antiretroviral therapy*), no entanto, a incidência das doenças correlacionadas a infecção pelo HPV parecem estar estáveis ou em contínuo aumento (Silverberg; Abrams 2007).

A incidência de câncer cervical e anal é mais elevada em mulheres e homens soropositivos para o HIV assim como as neoplasias intraepiteliais (Palefsky, 2006). A imunossupressão tem um papel importante nas neoplasias intraepiteliais, porém o desenvolvimento do câncer anal e cervical não está claramente associado ao desenvolvimento de AIDS (Palefsky, 2009).

Em 1993 o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos acrescentou o câncer cervical invasivo à lista de doenças definidoras de AIDS. A falta de estudos comprovando claramente a associação entre o câncer cervical e o grau de imunossupressão em mulheres com AIDS tem colocado em dúvida a sua inclusão nessa classificação. No entanto, o tratamento das lesões pré-cancerosas pode ser um fator de confundimento (Vajdic; van Leeuwen 2009).

A prevalência de displasia anal em pessoas soropositivas para o HIV permanece alta na era HAART principalmente em homem que fazem sexo com homens (Stier; Baranoski 2008). A incidência do câncer anal tem aumentado desde a introdução da HAART em 1996 (Bower et al. 2004).

Em estudos recente o câncer anal apresentou um aumento na incidência entre pessoas soropositivas para o HIV nos Estados Unidos.(Patel et al. 2008). Um aumento na incidência de câncer anal em pessoas soropositivas para o HIV foi descrita também em um estudo realizado na França (Piketty et al. 2008).

Ao contrário da NIA e do câncer anal, existem poucos dados a respeito das verrugas anogenitais. Estudos referem uma maior probabilidade de encontrar displasia em lesões condilomatosas de pacientes soropositivos para o HIV recomendando então a biopsia dessas lesões nesse grupo de pacientes (McCloskey et al. 2007). McCloskey et al. (2007) encontraram sinais de displasia dentro do condiloma. em 78% de 27 homens soropositivos para o HIV que fazem sexo com homens (HSH) e que tiveram verrugas anais removidas.

A reativação da infecção pelo HPV pode ser responsável pela sua detecção em um número crescente de mulheres soropositivas para o HIV (Kojic; Cu-Uvin 2007).

Em um estudo uma alta carga viral para o HPV foi associada com a histopatologia e o tamanho da lesão encontradas na cérvix de mulheres soropositivas para o HIV (Lillo; Uberti-Foppa 2006).

Múltiplos tipos de HPV têm sido encontrados na região da cérvix de mulheres soropositivas para o HIV. As mulheres soropositivas para o HIV com HSIL têm uma probabilidade maior de ter múltiplos tipos de HPV (Clifford et al. 2006).

Estudos têm demonstrado um aumento na incidência e prevalência de NIV e câncer na região vulvar e vaginal em mulheres soropositivas para o HIV (Frisch et al. 2000).

Homens soropositivos para o HPV apresentam uma prevalência aumentada de câncer no pênis e apresentam com maior frequência NIP (Gormley; Kovarik 2009).

A incidência de cânceres como orofaríngeo, peniano, vulvar e vaginal é maior nesse grupo mas o impacto da HAART não é claramente conhecido (Palefsky, 2009).

Vários mecanismos podem explicar a associação entre HPV e HIV como a interação direta entre eles (Braun, 1994), alteração nos mecanismos de resposta imune, e instabilidade cromossômica (Palefsky, 2006).

Nicol et al. (2005) evidenciaram que diversas citocinas e células inflamatórias nas biopsias de mulheres soropositivas para o HIV, quando comparadas com mulheres soronegativas, apresentaram uma expressão diferenciada o que pode estar relacionado a uma maior chance de transmissão do HIV além do desenvolvimento de câncer cervical.

A alteração no sistema imune dos pacientes soropositivos para o HIV tem um efeito desfavorável na história natural das infecções pelo HPV. A imunidade contra o HPV requer uma resposta imune mediada por células que se torna disfuncional nos pacientes soropositivos para o HIV. Além disso, a infecção pelo HIV resulta em alterações na expressão de citocinas pelas células epiteliais permitindo um aumento na reativação dos vírus latentes nos queratinócitos (Gormley; Kovarik 2009).

O efeito relativo do tratamento com HAART poderia ser explicado por um dano ao sistema imune levando a uma perda da resposta imune específica para o HPV, apesar de uma melhora na resposta imune a outros agentes e antígenos ou por alterações genéticas importantes ocorridas no epitélio antes da resposta imune específica ter sido restaurada. A incapacidade do sistema imune dos pacientes

soropositivos para o HIV em eliminar células infectadas pelo HPV pode aumentar o período em que estas células permanecem infectadas aumentando a possibilidade de aparecimento de alterações genéticas (Palefsky, 2007b).

O papel da vacinação em pacientes soropositivos para o HIV ainda não está claro. Essa vacina poderá ajudar a prevenir as doenças associadas ao HPV nesses pacientes inclusive o câncer cervical e o anal (Stier, Baranoski 2008). No entanto, devemos considerar que esses pacientes se infectam mais comumente com tipos de HPV diferentes daqueles mais prevalentes na população geral e cobertos pelas vacinas liberadas atualmente para uso (Gormley; Kovarik 2009).

3. OBJETIVOS

O nosso objetivo foi descrever e avaliar as lesões clinicamente compatíveis com infecção pelo papillomavírus humano, encontradas na genitália externa de pacientes homens soropositivos para o HIV, atendidos no ambulatório de Dermatologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Assim nossos objetivos específicos foram:

- 1) Determinar a presença do HPV em lesões clinicamente compatíveis com doenças associadas à infecção pelo HPV presentes na genitália externa de pacientes homens HIV positivos;
- 2) Classificar os HPV encontrados em baixo ou alto risco de ser oncogênico;
- 3) Correlacionar os dados clínicos, epidemiológicos e a histopatologia das lesões associando esses dados a presença do HPV e o seu risco de ser oncogênico;
- 4) Correlacionar a carga viral do HPV com o tipo de lesão encontrada;
- 5) Correlacionar a carga viral para o HIV e as células T CD4+ dos pacientes estudados com o tipo de lesão encontrada, a classificação e a carga viral dos papillomavírus.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo descritivo realizado no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes homens soropositivos para o HIV que procuraram o ambulatório de dermatologia, entre abril de 2007 e setembro de 2009, apresentando no momento da consulta lesões em genitália externa clinicamente compatíveis com doenças associadas à infecção pelo HPV e que realizaram biopsia e tiveram o diagnóstico de infecção pelo papillomavírus humano confirmado pelo exame histopatológico.

O diagnóstico final foi determinado pelo diagnóstico clínico inicial e exame histopatológico.

Os pacientes que apresentaram o diagnóstico clínico e histopatológico de infecção pelo HPV até junho de 2009 tiveram os dados clínicos coletados retrospectivamente do prontuário e foram convidados a retornar ao ambulatório para responder a um questionário com dados epidemiológicos. Esses pacientes também foram avaliados clinicamente e reencaminhados ao ambulatório de dermatologia ao apresentar lesões em região anogenital e ou abandono de tratamento. Os pacientes biopsiados após a data acima tiveram os dados clínicos coletados e responderam ao questionário ao serem informados da necessidade de realizar biopsia na lesão (ANEXO A).

Os pacientes que aceitaram responder o questionário e participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (ANEXO B).

Em caso de óbito, os dados coletados durante a entrevista não puderam ser computados na casuística do estudo.

Critérios de exclusão do estudo:

1. Pacientes com menos de 18 anos de idade.
2. Pacientes cujo exame histopatológico não foi conclusivo para infecção pelo HPV.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

O exame da genitália externa consistiu de uma inspeção ocular feita por dermatologista no ambulatório da especialidade, após consentimento do paciente, conforme rotina do ambulatório de dermatologia Infecçiosa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

4.2.2 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS POR BIOPSIA

Foram realizadas biopsias nas lesões sugestivas de infecção pelo HPV presentes na genitália externa de homens com infecção pelo HIV, após anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstrictor, conforme rotina do ambulatório de dermatologia do IPEC/FIOCRUZ. O material foi dividido em dois fragmentos, sendo um encaminhado para exame histopatológico e outro para detecção e tipagem do HPV. Nos casos em que não houve material encaminhado para a histopatologia na mesma data, foi utilizado, para análise dos resultados, o laudo histopatológico, obtido de material da mesma lesão, mais próximo a data da biopsia encaminhada para o Laboratório de Pesquisa em Patogenia Viral.

4.2.3 EXAME HISTOPATOLÓGICO

O fragmento de biopsia obtido foi colocado em frasco com Formol a 10% sendo encaminhado ao Serviço de Patologia do IPEC. O material foi fixado em formalina a 10 % e embebido em parafina histológica e corado pelo método de hematoxilina/eosina (H/E).

A técnica de Imunohistoquímica foi utilizada para ilustração e demonstração das alterações que podem ser encontradas em caso de infecção pelo HPV ou naqueles casos em que as alterações próprias da infecção não eram evidentes. Foi utilizado o anticorpo monoclonal anti – HPV Clone K1H8 (Dako®).

4.2.4 TESTE DE CAPTURA HÍBRIDA

O fragmento de biopsia foi colocada em tubo *Eppendorf* e encaminhado ao Laboratório de Pesquisa em Patogenia Viral sendo congelada a -70° C até o processamento das amostras.

A classificação dos papillomavírus encontrados foi feita por um teste de captura híbrida de segunda geração (Digene®) capaz de detectar os 18 tipos de HPV mais comuns, que infectam o trato anogenital. Esse teste classificou as amostras de HPV em alto e baixo risco de ser oncogênico.

O exame permite a detecção por grupo de risco. O Grupo A que possui sondas para os HPVs de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44) e, o Grupo B, com sondas para os HPVs de risco alto (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). A análise foi qualitativa e quantitativa, sendo a última expressa como relação de unidade relativa de luz (RLU). Cada teste foi processado com controles positivos e negativos em triplicata. O teste foi considerado positivo quando a taxa de RLU para vírus do grupo A (RLU/PCA) ou B (RLU/PCB) (RLU do espécime/média da RLU de dois controles positivos) foi igual ou maior que 1 pg/ml. A sensibilidade do exame é de 1 pg/ml de DNA-HPV, equivalente a 0.1 cópia de vírus/célula.

A amostra coletada foi acondicionada em meio fixador (Universal Medium Collection - UCM Digene®) recomendado pelo fabricante, e enviado ao Laboratório Bittar onde o material foi analisado.

Havendo mais de uma coleta de carga viral para o HPV no mesmo paciente utilizamos, para análise estatística, o valor mais alto.

4.2.5 ANÁLISE DO NÚMERO DE LINFÓCITOS T CD4+

Foram coletados do prontuário 3 registros de células T CD4+. O primeiro foi o valor mais próximo a data da biopsia encaminhada para o Laboratório de Patogenia Viral, até o período máximo de 6 meses, o segundo o nadir no ano anterior a biopsia e o terceiro o nadir encontrado no prontuário.

4.2.6 CARGA VIRAL DO HIV

Foram coletados, do prontuário, para análise do estudo, 2 valores de carga viral. A carga viral mais próxima a data de quantificação das células T CD4+ mais próximo a data da biopsia e o valor mais alto encontrado no prontuário. O tempo máximo permitido entre o CD4 mais próximo a data da biopsia e a carga viral correspondente foi de 21 dias.

4.2.7 COMITÊ DE ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas com número de registro 0042.0.009.000-08 (ANEXO C).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Foram computadas as seguintes variáveis: cor/raça, escolaridade, tabagismo, vida sexual no ano anterior a biopsia, orientação sexual, sexo sem proteção no ano anterior a biopsia, dados clínicos relacionados à evolução para AIDS, uso de antirretrovirais, história pregressa de sífilis e ou gonorréia, idade, imunofenotipagem de linfócitos e carga viral do HIV, localização e descrição da lesão, classificação dos tipos de HPV e valor da carga viral do HPV.

Os dados sócio-epidemiológicos e comportamentais foram coletados através de questionário preenchido pelo entrevistador. A variável cor/raça foi coletada durante a entrevista e foi autorreferenciada. Em relação a análise estatística essa variável foi agrupada em branca e preta ou parda.

A variável idade foi calculada em relação a data da realização da biopsia encaminhada para a patogenia viral, utilizando-se como base para o cálculo a data do nascimento existente no prontuário.

Para análise estatística, a variável escolaridade foi subdividida em dois grupos. O primeiro grupo possuía o ensino fundamental completo e o segundo grupo não. A variável orientação sexual foi agrupada em homens que fazem sexo com homens ou não. Em relação a atividade sexual no ano anterior a biopsia, subdividimos a variável em pacientes que apresentavam múltiplos parceiros ou não.

Em relação ao diagnóstico, para análise estatística, os pacientes foram divididos em 2 grupos. O primeiro grupo foi formado pelos pacientes apresentando diagnóstico de condiloma e o segundo grupo por pacientes apresentando diagnóstico de carcinoma in situ ou invasivo.

O número total de pacientes soropositivos para o HIV atendidos no IPEC/FIOCRUZ e o percentual atendido no ambulatório de dermatologia foi fornecido pelo Serviço de Documentação e Estatística do Instituto.

Os dados foram armazenados utilizando o programa SPSS 16 (*Statistics Package for Social Science*).

As características clínicas e demográficas (variáveis categóricas) foram apresentadas como frequência e porcentagem.

Em tabelas de 2 linhas e duas colunas ou com contagens baixas ($N < 5$) empregou-se o teste exato de Fisher para análise estatísticas dos dados.

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto a presença de distribuição normal. As variáveis que apresentaram distribuição normal foram analisadas usando a média como medida de tendência central e o desvio padrão (DP) como medida de dispersão.

Para analisar as variáveis contínuas que não apresentaram esse tipo de distribuição foi usada a mediana como medida de tendência central e os quartis como medida de dispersão.

Foi utilizado como testes não-paramétricos o coeficiente de correlação de Spearman para comparar duas variáveis contínuas onde uma delas não apresentasse distribuição normal e o teste de Mann-Whitney quando a variável de interesse quantitativa ou ordinal não apresentasse distribuição normal e fosse comparada com uma variável categórica.

Para aceitação ou rejeição da hipótese nula, adotou-se o nível de significância de 5 %. Portanto foram consideradas significativas apenas as diferenças com probabilidades inferiores ou iguais a esse nível.

5. RESULTADOS

5.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O número de prontuários abertos para pacientes soropositivos para o HIV no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, até 1 de outubro de 2009 era de 2264 sendo 1488 (66%) homens.

Entre 01 de abril de 2007 e 01 de outubro de 2009 foram atendidos no IPEC/FIOCRUZ 1620 homens soropositivos para o HIV. Desses, 386 (23,8%) foram atendidos no ambulatório de dermatologia, 30 pacientes (7,8% dos pacientes atendidos) apresentaram suspeita clínica de doença associada ao HPV e tiveram o diagnóstico de infecção pelo HPV confirmado por biópsia da lesão.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e epidemiológicas dos pacientes, todos 30 tinham idade variando entre 21 e 54 anos, essa variável apresentou distribuição normal com média global de 34,50 anos com (DP) de 8,912.

Vinte e nove pacientes do estudo tiveram os dados sócio-epidemiológicos e comportamentais coletados através de questionário. Um único paciente não respondeu ao questionário por ter ido a óbito. Em relação à cor/raça, a maioria apresentava cor preta ou parda.

Quanto a escolaridade dos 29 pacientes que responderam ao questionário, 8 pacientes (27,6%) não terminaram o ensino fundamental, 2 apresentavam o ensino fundamental completo (6,9%), 5 apresentavam o ensino médio incompleto (17,2%). Desta forma, mais da metade dos pacientes não completaram o segundo grau, e somente dois pacientes terminaram o ensino superior. A maioria dos pacientes nunca fumou (58,6%). Em relação à orientação sexual 55,2% eram heterossexuais 41,4% homossexuais e somente um paciente se declarou bissexual. Nove pacientes referiram parceira ou parceiro fixo e negaram relações sexuais extraconjugais. A maioria dos pacientes se declarou solteiro ou com companheiro/a regular, mas com relações extraconjugais e apenas um paciente solteiro negou relação sexual no período (Tabela 1).

Quatorze pacientes declararam ter tido sexo sem proteção no último ano.

Nove (31%) de 29 pacientes referiram diagnóstico prévio de sífilis. Desses, 3 apresentavam VDRL $\geq 1/8$ (1/64, 1/64 e 1/256). Um deles teve diagnóstico de

neurosífilis. Sete (24,1%) de 29 relataram história prévia de gonorréia e apenas dois dos pacientes citados acima referiram história de sífilis e gonorréia (6,9%).

Tabela 1: Características demográficas e epidemiológicas dos pacientes avaliados

| CARACTERÍSTICAS | N | |
|---|----|------|
| | N | % |
| Idade na data da biopsia (N=30) | | |
| 20-29 | 10 | 33,3 |
| 30-39 | 9 | 30,0 |
| 40-49 | 9 | 30,0 |
| 50-59 | 2 | 6,7 |
| Cor/Raça (N=29) | | |
| Branca | 12 | 41,4 |
| Parda | 13 | 44,8 |
| Preta | 4 | 13,8 |
| Escolaridade (N=29) | | |
| Ensino fundamental incompleto | 8 | 27,6 |
| Ensino fundamental completo | 2 | 6,9 |
| Ensino médio incompleto | 5 | 17,2 |
| Ensino médio completo | 9 | 31,0 |
| Ensino superior incompleto | 3 | 10,3 |
| Ensino superior completo | 2 | 6,9 |
| Orientação sexual (N=29) | | |
| Bissexual | 1 | 3,4 |
| Heterossexual | 16 | 55,2 |
| Homossexual | 12 | 41,4 |
| Tabagismo (N=29) | | |
| Nunca fumou | 17 | 58,6 |
| História de Tabagismo | 12 | 41,4 |
| Sexo sem proteção no ano anterior a biopsia (N=29) | | |
| Sim | 14 | 48,3 |
| Não | 15 | 51,7 |
| Atividade sexual no ano anterior a biopsia (N=29) | | |
| Nega relação sexual | 1 | 3,5 |
| Único parceiro | 9 | 31,0 |
| Múltiplos parceiros | 19 | 65,5 |

5.2 ACHADOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Todos os pacientes com suspeita clínica de doença pelo HPV apresentaram exame histopatológico compatível com lesão causada por esse vírus.

Dos 30 pacientes, 29 eram acompanhados no IPEC e um veio encaminhado de outro serviço para tratamento. Vinte e três (77%) tiveram o diagnóstico de condiloma (Figura 4, 5, 6 e 7, 8 e 12), dos quais 1 apresentava displasia celular leve, 1 leve a moderada e outro moderada associada, 4 (14 %) tinham papulose bowenóide (Figura 8, 9 e 10), 1 (3 %) eritroplasia de Queyrat (Figura 11) e 1 carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. Um dos pacientes apresentou concomitantemente condiloma sem displasia e papulose bowenóide (Figura 3).

A Figura 7 ilustra uma biópsia onde o histopatológico evidenciou infecção pelo HPV e o paciente apresentava clinicamente condiloma.

O paciente que faleceu apresentava diagnóstico de condiloma.

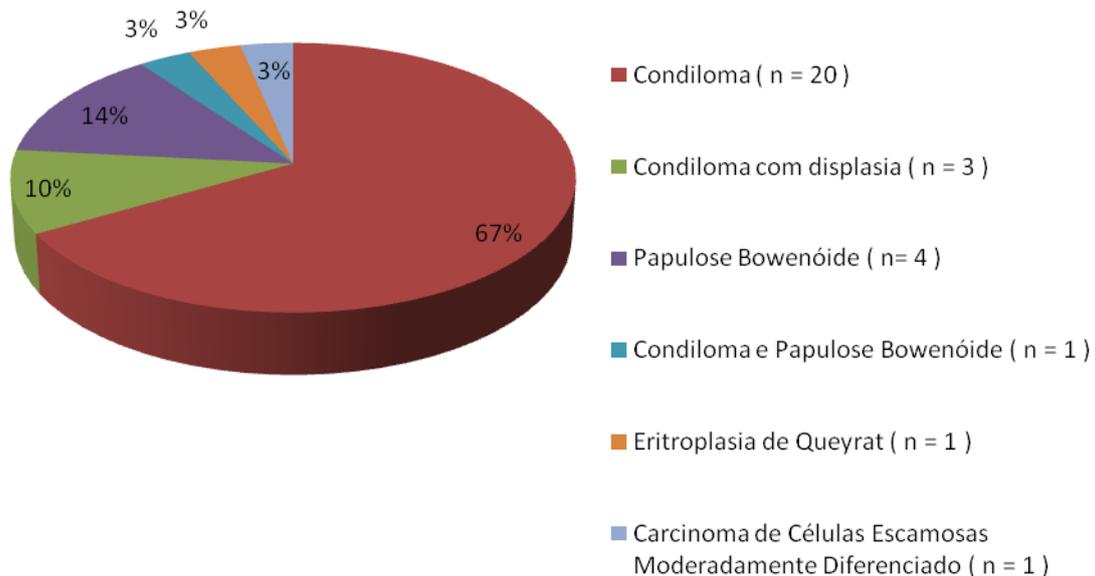


Figura 3: Diagnóstico das lesões encontradas

Dois pacientes realizaram a biopsia encaminhada para o histopatológico e a biopsia para a tipagem do HPV em momentos diferentes. O primeiro foi um dos pacientes com diagnóstico histopatológico de papulose bowenóide em lâmina de 26/06/06. Em 26/11/2007 retornou ao ambulatório de dermatologia com persistência de lesões enegrecidas onde foi efetuada nova biopsia e encaminhada para classificação do HPV. O segundo paciente apresentava carcinoma de células escamosas. Ele realizou a biopsia enviada para classificação do HPV em 31/03/08 e 07/07/2008. Em 07/04/2009 realizou biopsia encaminhada para histopatologia que evidenciou papiloma escamoso com displasia epitelial acentuada. A biopsia que definiu o diagnóstico de carcinoma escamoso foi realizada em 22/09/09, 167 dias após a biopsia anterior encaminhada para a anatomia patológica.

Vinte e cinco pacientes tiveram os dados clínicos coletados retrospectivamente através do prontuário. Vinte e quatro desses retornaram ao ambulatório, posteriormente, durante o estudo, para responder a um questionário com dados epidemiológicos. Esses pacientes foram reencaminhados ao ambulatório de dermatologia quando apresentavam lesões em região anogenital e ou abandono de tratamento. Somente treze (54,20%) dos entrevistados não apresentavam lesão ao retornar. Sete pacientes (29,20%) apresentavam lesões compatíveis com o mesmo diagnóstico que motivou a biopsia. Cinco pacientes com diagnóstico inicial de condiloma. Um dos pacientes com diagnóstico de papulose bowenóide e o paciente com diagnóstico de eritroplasia de Queyrat. Dois apresentavam em genitália externa lesões compatíveis com outro diagnóstico associado ao HPV. Um paciente com diagnóstico inicial de condiloma apresentava lesão eritematosa em glândula e outro também com diagnóstico inicial de condiloma apresentava lesões enegrecidas no corpo do pênis. Por fim, 2 que não apresentavam lesões em genitália externa referiram lesão em outro local. Um paciente com condiloma referiu lesão condilomatosa em região perianal e o paciente com diagnóstico prévio de papulose bowenóide e condiloma acuminado apresentava lesões enegrecidas na região glútea quando retornou para preenchimento do questionário.



Figura 4: Condiloma apresentando na região da mucosa genital pápulas vegetantes, múltiplas e eritematosas



Figura 5: Condiloma - Corte histológico apresentando hiperqueratose, papilomatose, acantose e hipergranulose focal (10X-HE)

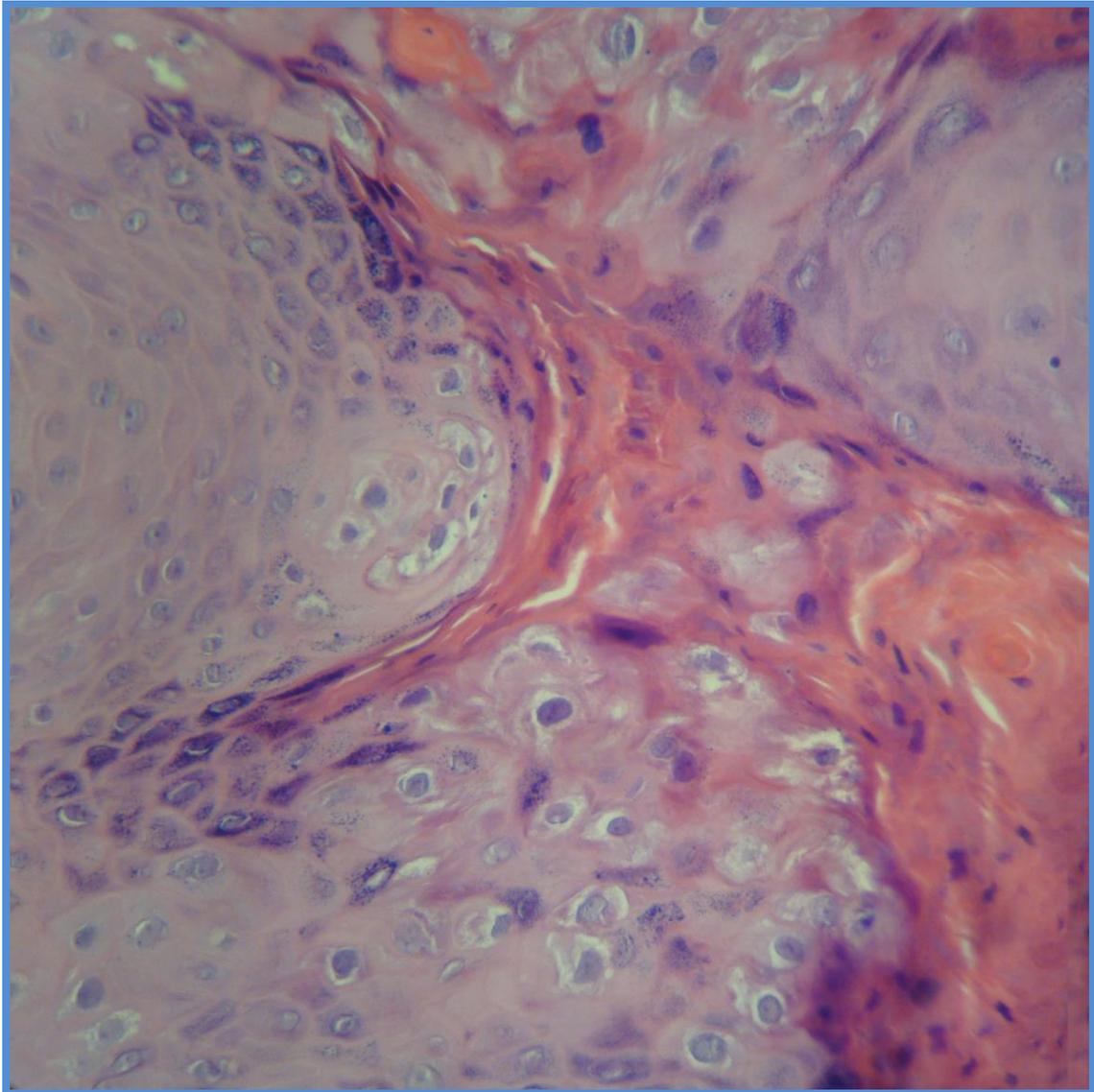


Figura 6: Condiloma - Corte histológico apresentando camada córnea com paraceratose e hipogranulose focal. Presença ainda de queratinócitos coilocitóticos – núcleo aumentado de tamanho e circundado por halo claro. (40X-HE)

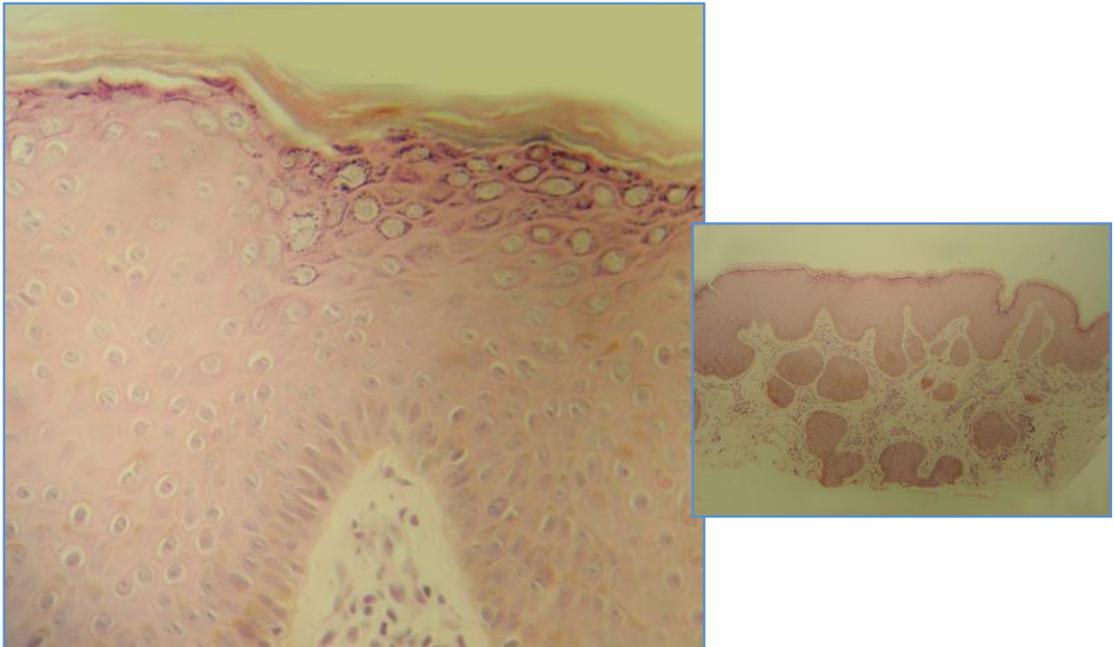


Figura 7: Condiloma (diagnóstico clínico) **a-** Corte histológico apresentando coilócitos (40XHE).**b-** Menor aumento demonstrando a ausência de papilomatose (10X-HE).

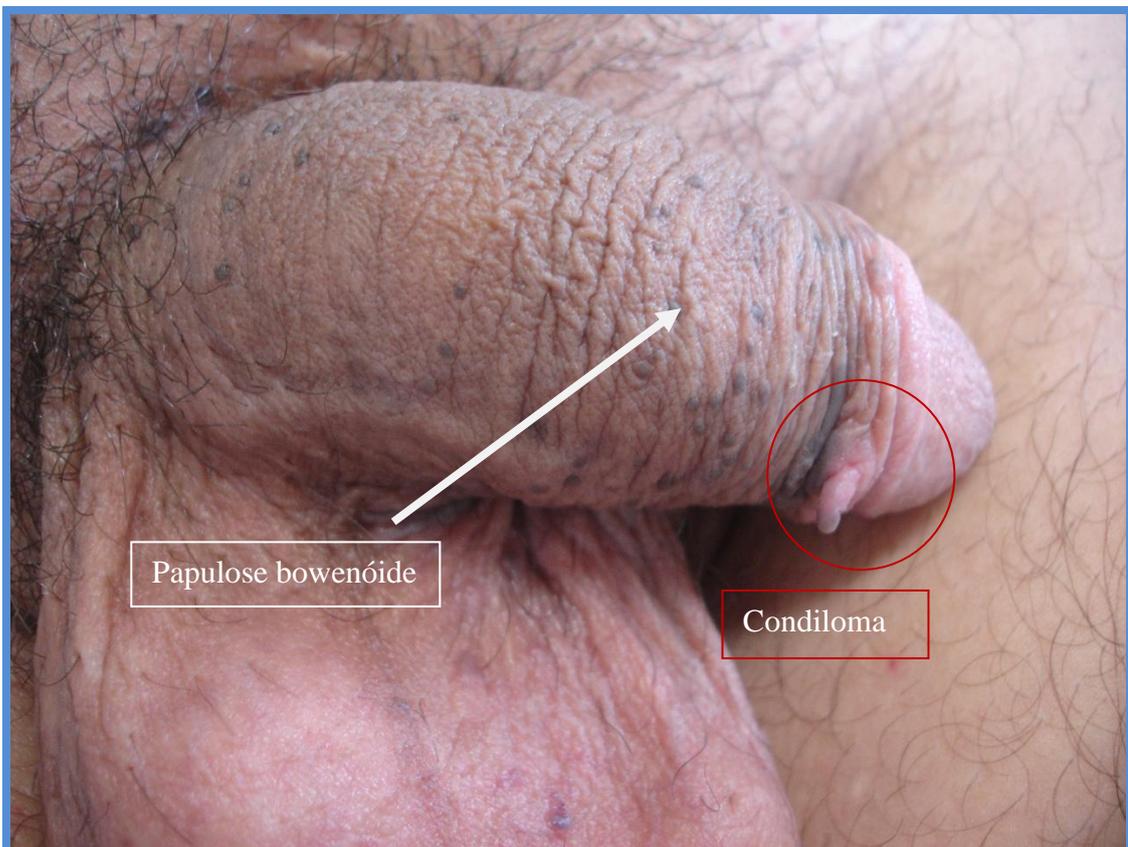


Figura 8: Papulose bowenóide apresentando-se como múltiplas pápulas hiperpigmentadas e bem delimitadas. Presença de lesão condilomatosa associada

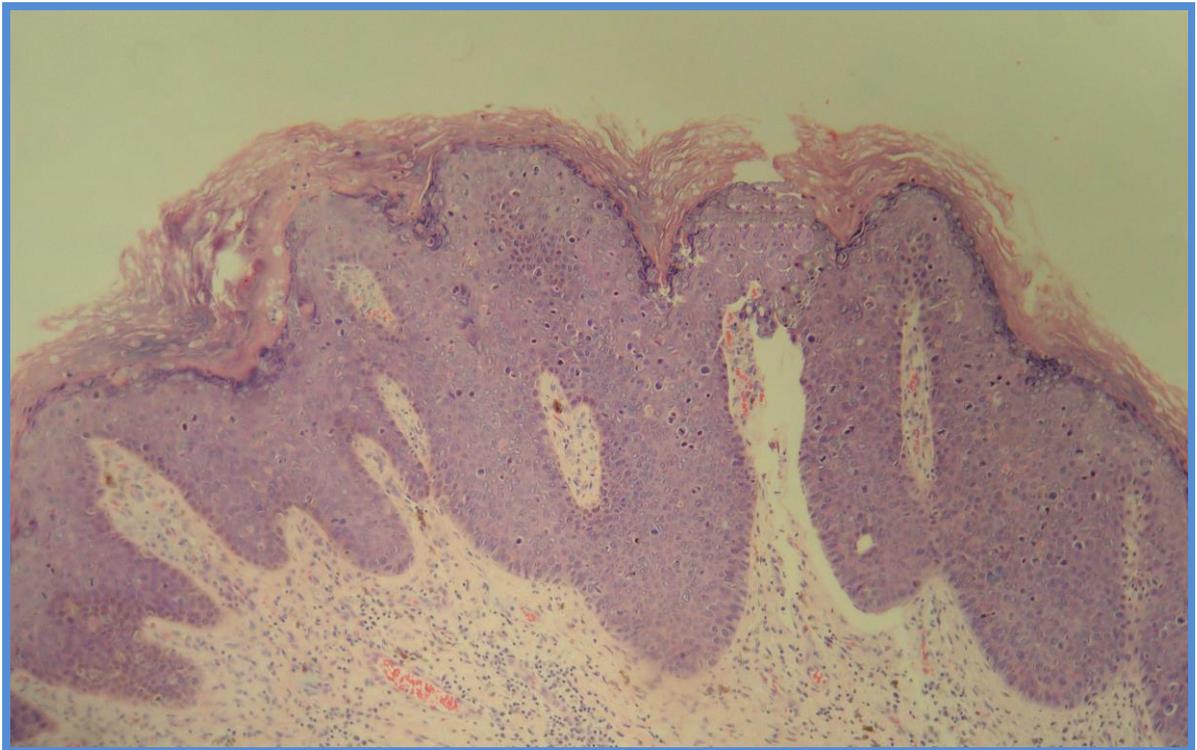


Figura 9: Papulose bowenóide - Corte histológico apresentando hiperkeratose e acantose. Sobressaem-se núcleos grandes e hiper cromáticos de alguns queratinócitos. (10X-HE)

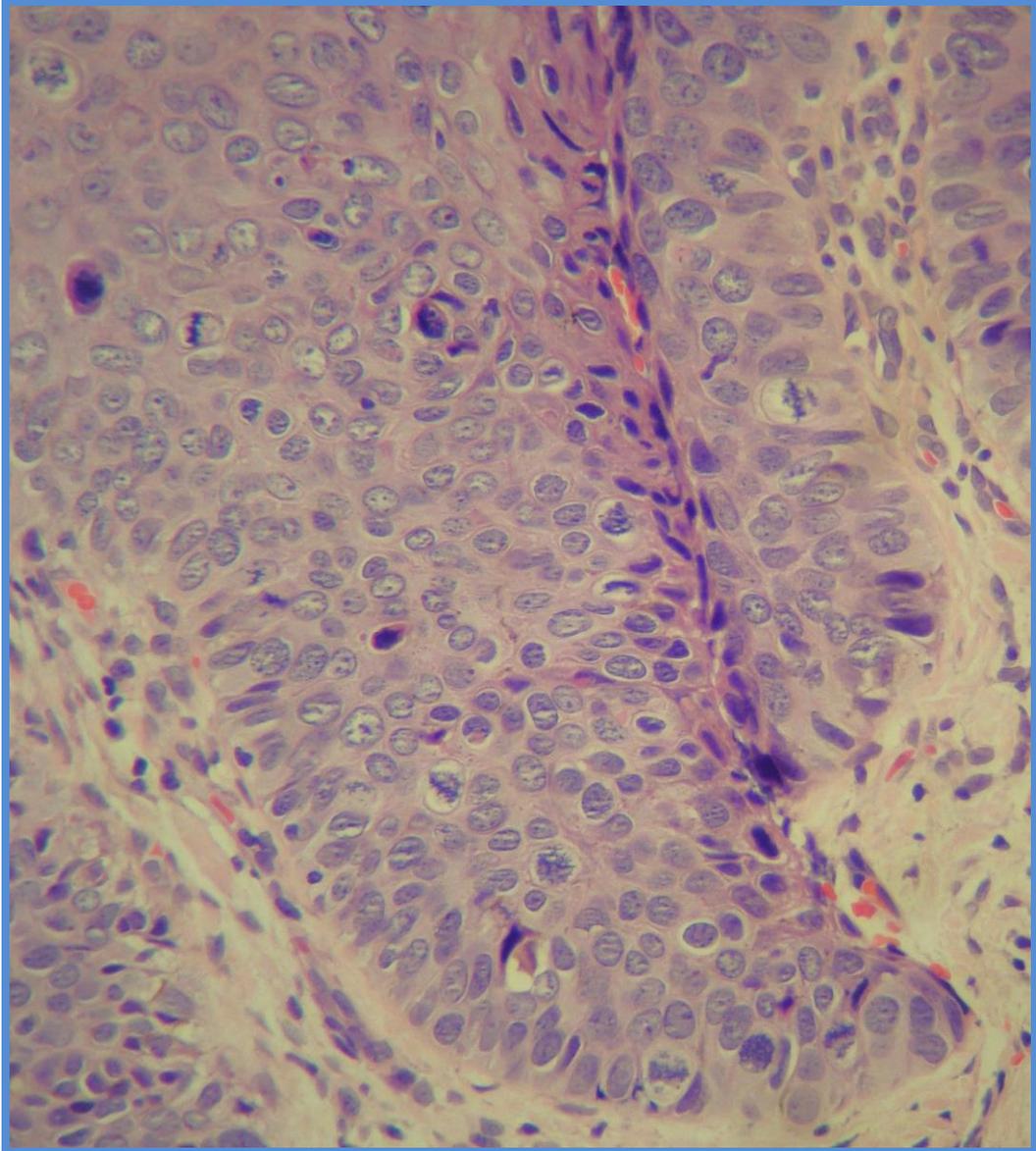


Figura 10: Papulose bowenóide - Corte histológico onde notam-se queratinócitos despolarizados com núcleo aumentado e figuras de mitose. Algumas células são disceratóticas (40X-HE)

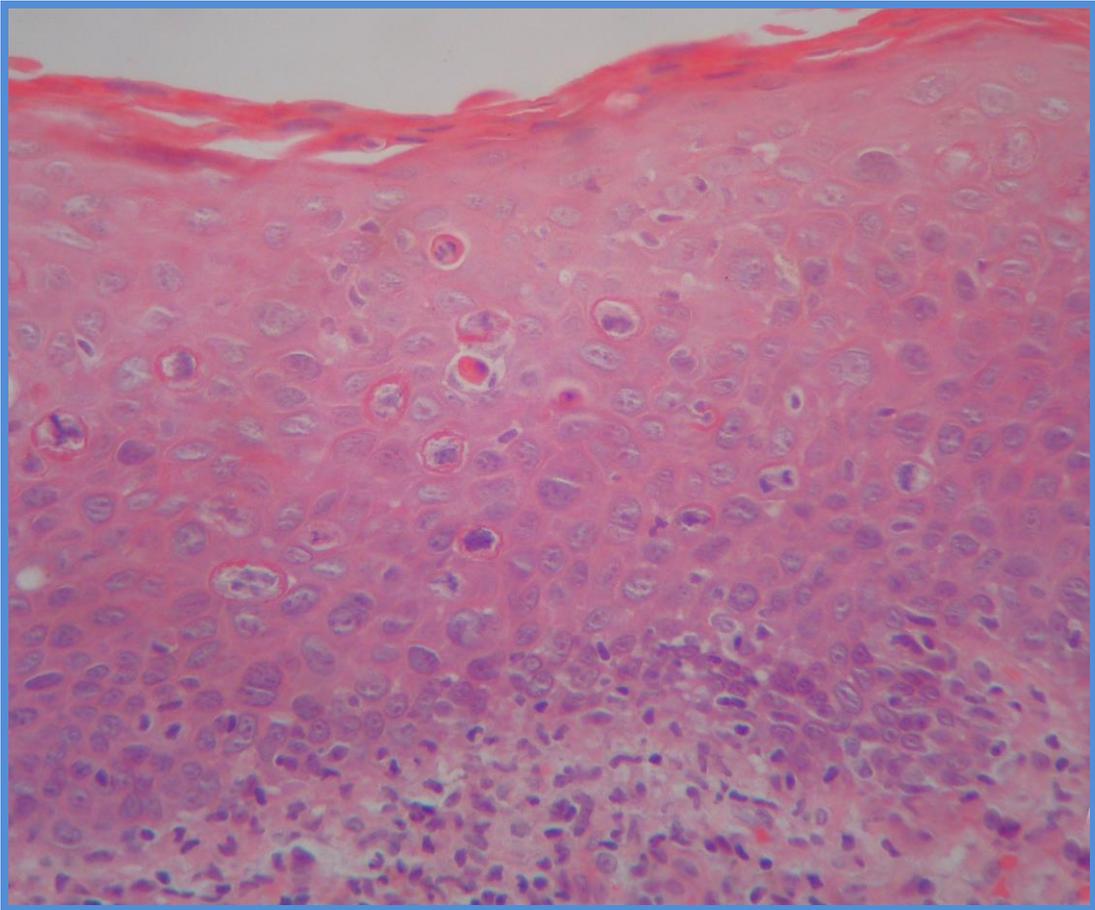


Figura 11: Eritroplasia de Queyrat - Corte histológico apresentando queratinócitos despolarizados com núcleos aumentados de tamanho. Presença de disceratócitos (40X-HE)

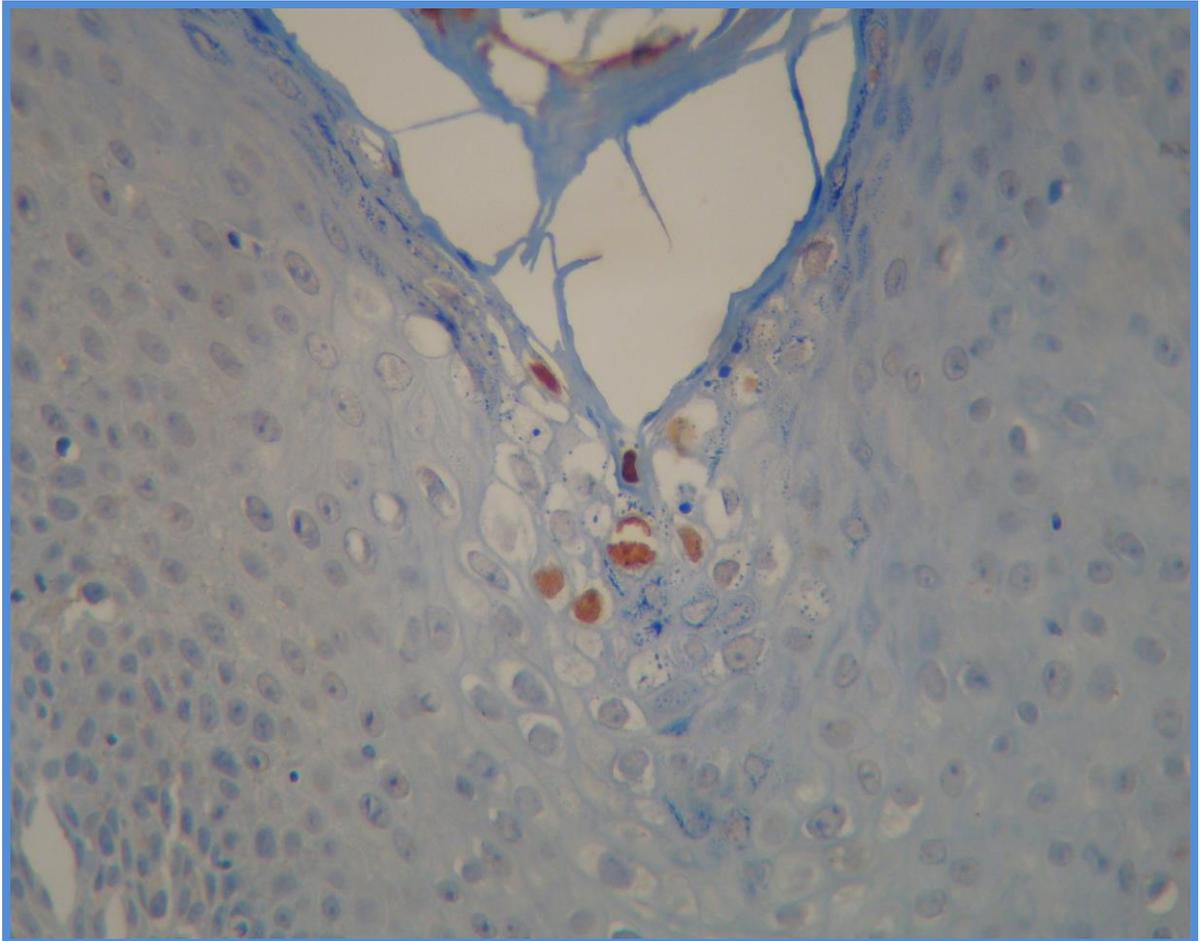


Figura 12: Condiloma - Corte histológico com positividade nuclear para o antígeno do HPV em queratinócitos de aspecto coilocitótico (40X- Imunoperoxidase anticorpo monoclonal anti – HPV Clone K1H8 (Dako®))

Os pacientes com condiloma, apresentando ou não displasia, tinham idade variando entre 22 a 54 anos com média de 35,04 anos e DP de 8,886. Os pacientes com papulose bowenóide apresentavam as seguintes idades: 21, 21, 33 e 44. O paciente com papulose bowenóide e condiloma apresentava 40 anos, o portador de eritroplasia de Queyrat 29 anos, e o paciente com carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado 41 anos.

Utilizando-se o teste exato de Fisher nenhuma associação significativa foi encontrada entre a presença ou não de carcinoma *in situ* ou invasivo e as seguintes variáveis: cor/raça, ensino fundamental incompleto, tabagismo, ato sexual sem proteção no ano anterior a biopsia, história de relação sexual com homens e múltiplos parceiros (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição das variáveis sócio-comportamentais de acordo com a presença de carcinoma *in situ* ou invasivo ou condiloma

| VARIÁVEIS N = 29 | CONDILOMA | CARCINOMA | <i>P</i> ⁽¹⁾ |
|--|-----------|-----------|-------------------------|
| Cor/Raça | | | 1,000 |
| Branca | 9 | 3 | |
| Preta ou parda | 13 | 4 | |
| Ensino fundamental incompleto | | | 1,000 |
| Sim | 6 | 2 | |
| Não | 16 | 5 | |
| Homem que faz sexo com Homens | | | 0,667 |
| Sim | 9 | 4 | |
| Não | 13 | 3 | |
| História prévia de tabagismo | | | 0,403 |
| Sim | 8 | 4 | |
| Não | 14 | 3 | |
| Sexo sem proteção no ano anterior a biopsia | | | 0,682 |
| Sim | 10 | 4 | |
| Não | 12 | 3 | |
| Múltiplos parceiros no ano anterior a biopsia | | | 0,367 |
| Sim | 13 | 6 | |
| Não | 9 | 1 | |

Nota: (1) *p* valor no teste exato de Fisher

5.3 RESULTADOS RELACIONADOS AO NÚMERO DE LINFÓCITOS T CD4+ E A CARGA VIRAL DO HIV

Vinte e nove pacientes apresentavam contagem de linfócitos T CD4+ realizada próximo a data da biopsia, com um intervalo máximo de 180 dias. O tempo entre a contagem de células T CD4+ e o exame para classificação do HPV variou entre 2 e 131 dias com mediana de 22,00. O valor do primeiro quartil foi 16,50 e o terceiro quartil 79,00.

O paciente que foi encaminhado por outro serviço, com diagnóstico de papulose bowenóide, trouxe no relatório de encaminhamento uma única contagem de células T CD4+ realizado 305 dias antes da biopsia com valor de 251 células/mm³ e portanto, esse dado não foi considerado para essa variável.

Dezessete pacientes (58,6%) apresentaram, próximo a data da biopsia para classificação dos tipos de HPV, valores de linfócitos T CD4+ inferiores a 200 células/mm³. Desses dez pacientes tiveram diagnóstico de condiloma sem displasia, 2 condiloma e displasia, 2 papulose bowenóide, um papulose bowenóide e condiloma acuminado, um eritroplasia de Queyrat e um carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado.

A mediana da contagem dos linfócitos T CD4+ mais próximo a data da biopsia para os 29 pacientes do estudo que apresentavam esse dado foi de 182 células/mm³ sendo o primeiro quartil de 96,00 e o terceiro quartil de 390,50. O paciente com papulose bowenóide e condiloma apresentou valor de 127 células/mm³ e os pacientes com eritroplasia de Queyrat e carcinoma moderadamente diferenciado apresentavam CD4 de 95 e 42 células/mm³ respectivamente. A Tabela 3 mostra a distribuição dos valores das contagens das células T CD4+ dos pacientes com condiloma e papulose bowenóide.

Tabela 3: Contagem das células T CD4+ mais próxima a data da biopsia de acordo com o diagnóstico

| Diagnóstico | N | Amplitude dos valores do CD4 | Mediana | Q ₁ -Q ₃ ⁽¹⁾ |
|-------------------------|----|------------------------------|---------|---|
| Condiloma acuminado | 20 | 11 a 646 | 194,00 | 72,00 - 424,50 |
| Condiloma com displasia | 3 | 97 a 522 | 192,00 | 97,00 - 522,00 |
| Papulose Bowenóide | 3 | 132 a 293 | 195,00 | 132,00 - 293,00 |

Nota: (1) Q₁: primeiro quartil, Q₃: terceiro quartil

Convém ressaltar que um dos pacientes com papulose bowenóide e CD4 > que 200 próximo a data da biopsia encaminhada para classificação do HPV realizou a biopsia para o Serviço de Patologia antes e apresentou contagem de células T CD4+ de 195 células/mm³ entre os dois procedimentos.

Todos os 30 pacientes tiveram as variáveis valor nadir das células T CD4+ no intervalo de um ano antes da biopsia computada. A variável nadir das células T CD4+ encontrada no prontuário também foi computada para todos os pacientes.

Vinte e um pacientes (70%) apresentaram contagem de T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ no ano anterior a biopsia e 24 (80%) apresentaram algum T CD4+ abaixo de 200 células/mm³ durante o seu acompanhamento no IPEC. O paciente com papulose bowenóide e condiloma apresentou o CD4 mais baixo em um ano de 112 e os pacientes com eritroplasia de Queyrat e carcinoma moderadamente diferenciado apresentavam esse valor de CD4 igual a 42 e 32 respectivamente. A Tabela 4 apresenta os menores valores das células T CD4+ dos pacientes com condiloma e papulose bowenóide, no intervalo de um ano antes da realização da biopsia.

Tabela 4: Distribuição dos menores valores das células T CD4+ no período de um ano antes da realização da biopsia de acordo com o diagnóstico

| Diagnóstico | N | Amplitude dos valores do CD4 | Mediana | Q ₁ -Q ₃ ⁽¹⁾ |
|-------------------------|----|------------------------------|---------|---|
| Condiloma acuminado | 20 | 2 a 646 | 110,50 | 44,50 - 252,25 |
| Condiloma com displasia | 3 | 97 a 522 | 192,00 | 97,00 - 522,00 |
| Papulose Bowenóide | 4 | 52 a 293 | 172,50 | 62,50 - 282,50 |

Nota: (1) Q₁: primeiro quartil, Q₃: terceiro quartil

Seis pacientes nunca apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³. Desses, cinco tiveram diagnóstico de condiloma e um apresentava papulose bowenóide. Dentre esses pacientes que apresentavam condiloma, um apresentou herpes zoster com queda da contagem de células T CD4+ para 399 células/mm³ e iniciou antirretroviral 50 dias após a realização da biopsia. Um paciente começou antirretroviral antes da realização da biopsia por apresentar contagem de linfócitos T CD4+ próximo a 200 células/mm³ (279 células/mm³) e outro paciente apresentou diagnóstico de tuberculose pulmonar e células T CD4+ igual a

208 células/mm³ tendo iniciado terapia antirretroviral antes da biopsia. O paciente com papulose bowenóide veio encaminhado de outro serviço em uso de antirretroviral e apresentou neurotoxoplasmose antes da realização da biopsia. Portanto, apenas dois (6,7%) pacientes com condiloma sem displasia não fizeram uso de antirretrovirais antes ou logo após a realização da biopsia e apresentavam contagem de células T CD4+ superior a 500 células/mm³.

Utilizando-se o teste de Mann-Whitney para comparar os pacientes com carcinoma (*in situ* ou invasivo) e aqueles que apresentaram somente diagnóstico de condiloma (com ou sem displasia), não houve diferença estatisticamente significativa ($p= 0,236$) entre o valor de células T CD4+ mais próximo a data da biopsia e a presença ou não de carcinoma (*in situ* ou invasivo) assim como, não houve associação estatisticamente significativa entre esse grupo e o menor valor de células T CD4+ encontrado no período de um ano antes da biopsia ($p=0,508$) ou o menor valor encontrado no prontuário ($p=0,883$). O paciente com papulose bowenóide e condiloma apresentou a menor contagem de células T CD4+ encontrada no prontuário igual a 112 e os pacientes com eritroplasia de Queyrat e carcinoma moderadamente diferenciado apresentavam esse valor de CD4 igual a 35 e 16 respectivamente.

A Tabela 5 apresenta o menor valor das células T CD4+ dos pacientes com condiloma e papulose bowenóide.

Tabela 5: Distribuição dos menores valores das células T CD4+ encontrada no prontuário de acordo com o diagnóstico

| Diagnóstico | N | Amplitude dos valores do CD4 | Médiana | Q₁-Q₃⁽¹⁾ |
|-------------------------|----------|-------------------------------------|----------------|--|
| Condiloma acuminado | 20 | 1 a 646 | 60,00 | 12,00 - 184,50 |
| Condiloma com displasia | 3 | 9 a 192 | 48,00 | 9,00 - 192,00 |
| Papulose Bowenóide | 4 | 7 a 251 | 73,00 | 18,25 - 211,75 |

Nota: (1) Q₁: primeiro quartil, Q₃: terceiro quartil

Em relação a quantificação da carga viral para o HIV dos 29 pacientes com exame de contagem de células T CD4+ próximo a data da realização da biopsia, 23 também realizaram o exame de quantificação da carga viral para o HIV e 20 pacientes realizaram os dois exames na mesma data. O tempo entre a quantificação

da carga viral para o HIV e o exame para classificação do HPV variou entre 2 a 131 dias. A mediana foi 22,00. O valor do primeiro quartil foi 16,00 e do terceiro quartil 76,00. Na Tabela 6 está discriminado esses valores da carga viral do HIV de acordo com o diagnóstico dos pacientes.

Os pacientes com condiloma e displasia e o paciente com papulose bowenóide e condiloma tinham esse resultado de carga viral para o HIV aferido. Dos 23 pacientes que tiveram o dado coletado do prontuário, 14 apresentavam carga viral inferior ao limite detectável pelo exame. Dez dos 16 com condiloma acuminado, dois dos pacientes com displasia associada e 2 que apresentavam papulose bowenóide.

Conforme visualizamos na Tabela 6, um dos pacientes com papulose bowenóide e um dos pacientes com condiloma e displasia associada apresentava nessa data carga viral detectável porém inferior a 10000 cópias/ml. O paciente com dois diagnósticos apresentou o valor de 2.120 cópias/ml para a carga viral do HIV mais próxima a data da biopsia.

Tabela 6: Carga viral do HIV na ocasião da biopsia de acordo com o diagnóstico

| Carga Viral | Indetectável | Menor valor detectável a 9.999 cop/ml | > 10.000 cop/ml |
|------------------------------------|---------------------|--|---------------------------|
| Diagnóstico | | | |
| Condiloma N=16 | 10 | 3 | 3 |
| Condiloma e displasia N=3 | 2 | 1 | - |
| Papulose Bowenóide N=3 | 2 | 1 | - |
| Papulose Bowenóide e Condiloma N=1 | - | 1 | - |

Todos pacientes com papulose bowenóide acompanhados no IPEC incluindo aquele com diagnóstico de condiloma associado já haviam apresentado em alguma época do acompanhamento carga viral maior que 100.000 cópias/ml.

Utilizando-se o teste de Mann-Whitney para comparar os pacientes com carcinoma (*in situ* ou invasivo) e aqueles que apresentaram somente diagnóstico de condiloma (com ou sem displasia), não houve associação estatisticamente

significativa entre a presença de carcinoma (*in situ* ou invasivo) e as variáveis carga viral do HIV mais próxima a data da realização da biopsia ($p=0,927$) e carga viral de HIV mais alta registrada no prontuário ($p=0,902$).

5.4 CLASSIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DA CARGA VIRAL DOS HPVs ENCONTRADOS

Todos os pacientes do estudo tiveram o material da biopsia enviado para classificação e aferição da carga viral do HPV pelo método de captura híbrida. Apenas 1 (3,3%) dos pacientes com diagnóstico de condiloma e contagem de células T CD4+ de 588 células/mm³, apresentou o resultado negativo. Dentre os 29 que tiveram o resultado do exame positivo 6 (20,0%) apresentaram somente vírus classificados como de alto risco, 10 (33,4%) somente vírus de baixo risco e 13 (43,3%) apresentavam ambos os grupos (Tabela 7). Devemos esclarecer que no paciente com dois diagnósticos distintos utilizamos nas análises, os valores encontrados na lesão diagnosticada como papulose bowenóide.

Tabela 7: Classificação dos HPVs encontrados nas lesões

| Classificação do HPV | N | % |
|----------------------|------------------|------|
| Alto risco | 6 | 20,0 |
| Baixo risco | 10 | 33,4 |
| Alto e Baixo risco | 13 | 43,3 |
| Negativo | 1 ⁽¹⁾ | 3,3 |

Nota: (1) condiloma

O grupo de pacientes com condiloma (associado ou não a displasia) apresentou em relação à quantificação da carga viral do HPV de alto risco, (relação RLU/PCB) mediana de 1,43 com primeiro quartil de 0,00 e terceiro quartil de 4,79. Em relação ao grupo de baixo risco (relação RLU/PCA) a mediana foi de 208,98 com primeiro quartil de 12,65 e terceiro quartil de 1220,20.

Na Tabela 8 está discriminado a classificação dos HPVs de acordo com o diagnóstico.

Tabela 8: Classificação dos HPVs de acordo com o diagnóstico

| Diagnóstico | HPV | | |
|--------------------------------|------------|-------------|--------------------|
| | Alto risco | Baixo risco | Alto e baixo risco |
| Condiloma | 1 | 8 | 10 |
| Condiloma e displasia | - | 2 | 1 |
| Papulose Bowenóide | 4 | - | - |
| Eritroplasia de Queyrat | 1 | - | - |
| Carcinoma de células escamosas | - | - | 1 |
| Condiloma e Papulose Bowenóide | - | - | 1 |
| Total | 6 | 10 | 13 |

Dentre os 20 pacientes com condiloma sem displasia 1 (5%) apresentou HPV classificado como de alto risco, 8 (40%) somente baixo risco e 10 (50 %) alto e baixo risco (Tabela 8). A mediana para relação utilizada na aferição da carga viral do HPV de alto risco nesse grupo foi de 2,03, com primeiro quartil de 0,00 e terceiro quartil de 4,38. Para a relação utilizada na aferição da carga viral para o HPV de baixo risco a mediana foi de 321,43 com primeiro quartil de 24,51 e terceiro quartil de 1298,73. (Tabela 9).

Em relação aos pacientes com condiloma acuminado e displasia associada, 1 paciente apresentou displasia leve e valor de 100,95 para a carga viral do HPV de baixo risco e 1185,82 para o de alto risco. O segundo com displasia leve a moderada apresentou para o HPV de baixo risco o valor de 140,68 e negativo para HPV de alto risco e o terceiro com displasia moderada o valor de 1,27 para o HPV de baixo risco sendo também negativo para HPV de alto risco (Tabela 9).

Todos os 4 pacientes (100%) com diagnóstico de papulose bowenóide apresentaram somente HPV de alto risco (Tabela 9). O paciente com eritroplasia de Queyrat apresentou o valor de 46,71 para o HPV de alto risco e o paciente com carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado realizou 2 biopsias em tempos diferentes com os seguintes resultados: relação utilizada na aferição da carga viral para o HPV de baixo risco na primeira amostra negativo e na segunda amostra 1,4 e para a carga viral de alto risco foi 63,86 na primeira amostra e 622,85 na segunda.

O paciente com papulose bowenóide associado à condiloma acuminado realizou uma biopsia em cada lesão. A lesão do condiloma apresentou a relação para a carga viral do HPV de baixo risco igual a 220,97 e negativo para HPV de alto risco. A segunda biopsia realizada na lesão com diagnóstico de papulose bowenóide evidenciou para o HPV de baixo risco 1049,17 e para o HPV de alto risco 298,57.

Tabela 9: Valor da carga viral dos HPVs de acordo com o diagnóstico

| Diagnóstico N=30 | Carga Viral dos HPVs | | | | | |
|---------------------------------|---|---------|----------------------|------------------------|---------|----------------------|
| | HPV Baixo risco | | | HPV Alto risco | | |
| | Intervalo de valores | Mediana | Q1-Q3 ⁽¹⁾ | Intervalo de valores | Mediana | Q1-Q3 ⁽¹⁾ |
| Condiloma N=20 | Negativo - 1968,30 | 321,43 | 24,51 - 1298,73 | Negativo - - 207,65 | 2,03 | 0,00 - 4,38 |
| Condiloma e displasia N=3 | 1,27 - 140,68 | 100,95 | 1,27 - 140,68 | Negativo - 1185,52 | 0 | 0,00 - 1185,52 |
| Papulose bowenóide N= 4 | Todos os valores foram negativos | 0,00 | 0,00 - 0,00 | 112,81 - 822,20 | 303,91 | 143,96- 709,25 |

Nota: (1) Q₁: primeiro quartil, Q₃: terceiro quartil

Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre a carga viral para os HPVs de baixo risco e alto risco e as variáveis cor/raça, tabagismo, ato sexual sem proteção no ano anterior à biopsia, relação sexual com homens, único ou múltiplos parceiros (Tabela 10).

Tabela 10: Associação entre a carga viral do HPV e as características epidemiológicas e comportamentais

| CARACTERÍSTICA N= 29 | CATEGORIA | CARGA VIRAL DO HPV | | | |
|--|--------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | | Alto risco | | Baixo risco | |
| | | Mediana (Q1-Q3) ⁽²⁾ | <i>P</i> ⁽¹⁾ | Mediana (Q1-Q3) ⁽²⁾ | <i>p</i> ⁽¹⁾ |
| Cor/Raça | Branca = 12 | 3,97 (0,66 - 96,28) | 0,716 | 36,38 (0,35-1319,20) | 0,964 |
| | Preta ou parda= 17 | 1,43 (0,00-267,99) | | 140,68 (0,63-908,09) | |
| Homem que faz sexo com Homens | Sim = 13 | 3,10 (0,00-175,11) | 0,620 | 12,65 (0,00-397,19) | 0,112 |
| | Não = 16 | 3,88 (0,00-192,87) | | 294,84 (23,53-1298,73) | |
| Tabagismo | Sim = 12 | 2,89 (0,00-206,26) | 0,750 | 100,85 (0,00-1010,32) | 0,397 |
| | Não = 17 | 3,10 (0,00-178,10) | | 208,98 (6,37-1102,67) | |
| Sexo sem proteção no ano anterior a biopsia | Sim = 14 | 3,94 (0,00-230,38) | 0,473 | 100,85 (0,00-1075,92) | 0,725 |
| | Não = 15 | 2,64 (0,00-148,55) | | 140,68 (1,27-1220,20) | |
| Múltiplos parceiros no ano anterior a biopsia | Sim = 19 | 3,15 (0,00-298,57) | 0,238 | 100,95 (0,00-1220,20) | 0,963 |
| | Não = 10 | 1,55 (0,00-24,75) | | 159,43 (9,48-418,58) | |

Nota: (1) *p* valor no teste de Mann-Whitney

(2) *Q*₁: primeiro quartil, *Q*₃: terceiro quartil

Utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis carga viral para o HPV de alto risco ($p=0,126$) e baixo risco ($p=0,436$) e a idade dos pacientes.

Observamos associação estatisticamente significativa entre as variáveis carga viral para o HPV de alto risco ($p=0,001$) e baixo risco ($p=0,005$) e a presença de carcinoma.

não houve associação estatisticamente significativa entre a menor contagem de células T CD4+ no ano anterior a biópsia a carga viral dos HPV de alto risco ($p=0,341$) e baixo risco ($p=0,767$).

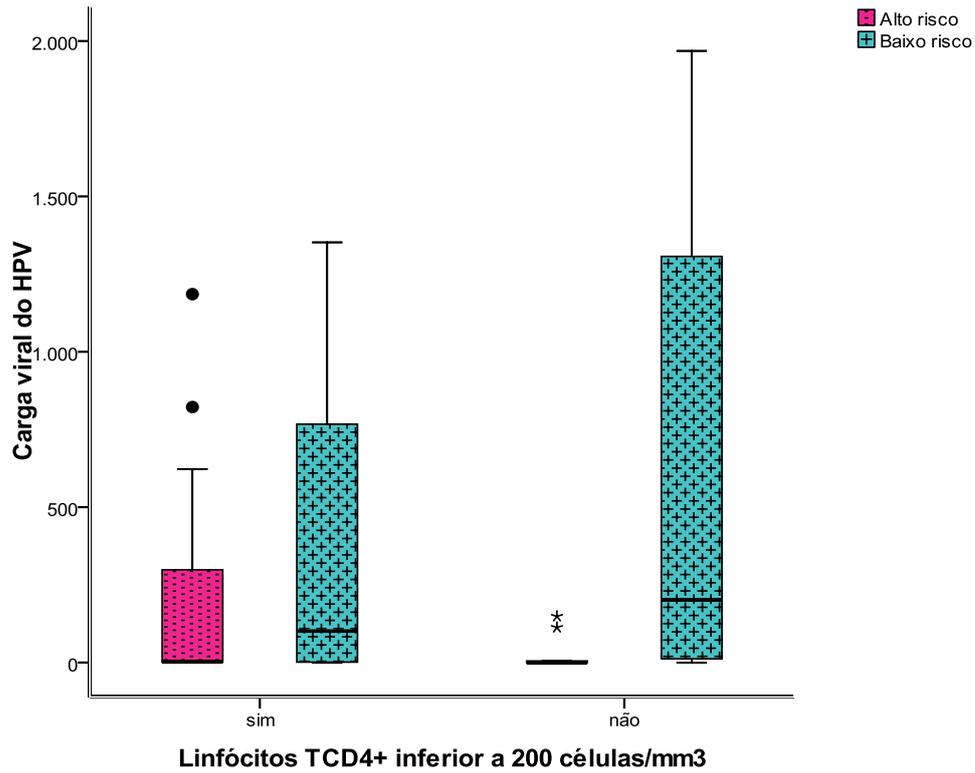


Figura 14: Carga viral dos HPV de alto e baixo risco de acordo com o valor de linfócitos T CD4+ mais próximo a data da biópsia.

DISCUSSÃO

Atualmente pouco se conhece a respeito da história natural da infecção pelo HPV na população masculina (Partridge; Koutsky 2006), apesar da infecção pelo HPV ser comum em homens sexualmente ativos (Dunne et al. 2006).

A incidência de diversas comorbidades têm diminuído depois do início dos antirretrovirais, no entanto isso não tem acontecido com as doenças associadas ao HPV (Stier; Baranoski 2008). Nesse grupo de pacientes as lesões podem ser múltiplas, mais largas, persistentes e desfigurantes (Gormley; Kovarik 2008).

A proposta do nosso estudo foi, portanto, contribuir para o entendimento das doenças associadas ao HPV presentes na genitália externa de homens soropositivos para o HIV.

Em nosso estudo foram incluídos 30 pacientes. Embora o número seja relativamente pequeno, ele corresponde a 1,85 % do número de homens soropositivos para o HIV atendidos entre 01/04/2007 e 01/10/2009 no IPEC. Retirando-se o paciente que não fazia parte da coorte, o número de pacientes corresponde a 1,79 % dessa população.

O total de pacientes com diagnóstico de condiloma foi 23, ou seja, 1,41 % desse mesmo grupo. Se acrescentarmos o paciente com diagnóstico de condiloma e papulose bowenóide o percentual será de 1,48%.

A prevalência de condiloma na população geral é aproximadamente 1% (Trottier; Franco 2006). Apesar de não ser possível afirmar se algum paciente da coorte apresentando doença em genitália externa, possivelmente associada ao HPV, tenha sido atendido em outra instituição ou não tenha procurado atendimento médico, esse dado sugere que a prevalência de condiloma na população soropositiva para o HIV na era HAART pode ser maior que na população geral.

Os pacientes apresentaram idade variando entre 21 e 54 anos e média de 34,5 anos. Em nosso estudo, a distribuição global por faixa etária foi similar nas diversas faixas até a idade de 49 anos. Dois pacientes apresentaram idade acima de 50 anos. Os pacientes com condiloma também apresentaram distribuição similar nas diversas faixas etárias. Os 2 pacientes acima de 50 anos apresentaram diagnóstico de condiloma. Embora estudos tenham verificado uma prevalência regular do HPV nos diversos grupos etários na população masculina, o pico de incidência do condiloma, em ambos os sexos, ocorre entre 20 e 24 anos (Partridge; Koutsky

2006). Na população soropositiva para o HIV, no entanto, existem poucos dados a esse respeito (McCloskey et al. 2007). Nestes pacientes a regressão das lesões ocorre mais lentamente e há um aumento da replicação do HPV. A prevalência do HPV é maior quando há diminuição importante da imunidade local (Hogan, 2006). Isso pode explicar a presença frequente de condiloma em outras faixas etárias da população estudada.

A papulose bowenóide é mais comum entre 30 e 40 anos (Bleeker et al. 2006), enquanto a eritroplasia de Queyrat é raramente vista em pessoas antes dos 50 anos. A média de idade encontrada nos pacientes com câncer de pênis é 60 anos (Ahmed et al. 2006). No nosso estudo, os pacientes com papulose bowenóide apresentaram 21, 21, 33 e 44 e o paciente com 2 diagnósticos, 40 anos de idade.

A imunodepressão pode novamente explicar a menor idade dos pacientes com eritroplasia de Queyrat (29 anos) e carcinoma (41 anos).

Quinze (51,7%) não referiram sexo sem proteção no ano anterior a biopsia. Dois fatores podem ajudar a explicar esse dado: o fato do preservativo masculino não oferecer total proteção contra infecção pelo HPV e os pacientes HIV positivos apresentarem maior tempo de doença (Gormley; Kovarik 2008).

Dezenove (65,5 %) referiram múltiplos parceiros o que corrobora os achados da literatura de que a presença de múltiplos parceiros é considerada fator de risco para a aquisição do HPV.

Dezessete pacientes (58,6 %), negaram tabagismo prévio. Alguns trabalhos associam o tabagismo ao HPV e outros não.

Dezesseis pacientes referiram ser heterossexuais (55,2 %). Embora Lajous et al. (2005) tenham evidenciado, em homens saudáveis, o intercurso anal com outros homens como fator de risco para aquisição do HPV, pouco se conhece a respeito da frequência das manifestações clínicas da infecção pelo HPV em homens.

Em relação às outras características, no grupo estudado a maioria apresentou cor parda (44,8 %) e 41,4 % cor branca. Oito (27,6 %), apresentaram ensino fundamental incompleto, sete (24,1 %) ensino fundamental completo, 12 (41,3 %) ensino médio completo e 2 (6,9 %) ensino superior. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no último censo em 2000, 40 % da população masculina era parda Estes dados evidenciam uma grande parcela miscigenada, tanto neste trabalho como na população brasileira.

Em relação ao nível de escolaridade, no último censo em 2000, 64 % dos brasileiros acima de 25 anos não apresentaram o ensino fundamental incompleto, 13 % apresentaram o fundamental completo, 16 % o nível médio completo somente e 7 % nível superior completo. A população do nosso estudo apresentou uma frequência maior de pessoas com o ensino fundamental e médio completos.

Em relação a frequência e tipo das lesões encontradas, dos 30 pacientes, 23 tiveram o diagnóstico de condiloma. Três (13 %) apresentaram displasia associada. Assim como é descrito na literatura (Ahmed et al. 2006), o condiloma foi a manifestação clínica mais encontrada.

McCloskey et al. (2007) encontraram, em 21 (77,8 %) de 27 homens soropositivos para o HIV, neoplasias intraepiteliais dentro de condilomas localizados na região anal e perianal. Esse percentual foi 2,5 vezes mais alto do que o encontrado em homens soronegativos no mesmo trabalho. Adicionalmente, tem sido proposto que o HPV subtipo 11 tenha um potencial oncogênico. Alguns autores sugerem que a proliferação epitelial causada pelos subtipos de baixo risco possa potencializar o risco de malignidade associado aos HPVs de alto risco. Essa associação no entanto, precisa ser melhor estudada (McCloskey et al. 2007).

Nosso estudo corrobora a conduta, atualmente recomendada pela literatura, de realizar biopsia em todas as lesões condilomatosas localizadas em região anogenital de pessoas soropositivas para o HIV (Kreuter; Wieland 2009).

As neoplasias intraepiteliais associadas ao HPV são consideradas lesões precursoras de algumas formas de carcinoma de células escamosas. Cinco a 30 % dos casos de NIP evoluem para esse diagnóstico (Palefsky, 2007a). Bernard et al. (1992) relataram que homens soropositivos para o HIV têm uma frequência maior de NIP que homens soronegativos.

A papulose bowenóide e a eritroplasia de Queyrat são apresentações clínicas das neoplasias intraepiteliais de alto grau (Bleeker et al. 2009) e, embora a papulose bowenóide seja descrita na literatura como doença rara (Ahmed et al. 2006), no nosso estudo, apesar do número pequeno de pacientes, encontramos 5 (17 %) pacientes com esse diagnóstico. Um paciente (3 %) apresentou diagnóstico de eritroplasia de Queyrat. e 3 (10 %) pacientes apresentaram condiloma com displasia. Um deles com displasia leve. Portanto ao todo, 30 % dos pacientes apresentavam NIP sendo 20 % grau 3.

Como já descrevemos a frequência de NIP na população soropositiva para o HIV está a princípio aumentada. Muitas dessas doenças como a papulose bowenóide são algumas vezes oligossintomáticas e podem não motivar os pacientes a procurarem atendimento médico. Esses dados reforçam a ideia de que o acompanhamento desses pacientes deve ser rigoroso. Concomitantemente, os parceiros devem sempre ser investigados para doenças associadas ao HPV.

A presença de um acompanhamento regular e direcionado pode auxiliar a diagnosticar essas lesões e a sua frequência pode se revelar mais alta do que a descrita na literatura. Recentemente, Porter et al (2002) descreveram o espectro clínico de 35 casos de NIP onde todos os 8 pacientes soropositivos para o HIV apresentaram papulose bowenóide sendo que um apresentava adicionalmente doença de Bowen e eritroplasia de Queyrat. É recomendado, nessa população, que os pacientes com NIP tenham acompanhamento médico criterioso pois vários casos de doença rapidamente progressiva e carcinoma de células escamosas têm sido descritos (Gormley; Kovarik 2008).

Em relação aos valores de células T CD4+ próximo a data da biopsia, dezessete pacientes (58,62 %) dos 29 que tiveram esse dado coletado, apresentaram valores de células T CD4+ inferiores a 200 células/mm³. A alteração da imunidade nos pacientes soropositivos para o HIV tem um efeito desfavorável na história natural da infecção pelo HPV. A imunidade natural contra o HPV necessita de uma potente imunidade mediada por células, que torna-se disfuncional nesses pacientes (Gormley ; Kovarik.2008).

O tempo entre a contagem de células T CD4 + e a realização da biopsia variou entre 2 e 131 dias. Sabemos que, idealmente, esses valores deveriam ser obtidos mais próximos a data da biopsia porém, não houve interferência na data da coleta do CD4 desses pacientes durante a realização do estudo. Essa descrição, no entanto, nos dá uma ideia do *status* imunológico próximo à data da biopsia.

Em nosso estudo houve uma frequência elevada de pacientes - 24 (80%) - com algum CD4 prévio < 200 células/mm³. Todos os pacientes com papulose bowenóide, eritroplasia de Queyrat e o paciente com carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, estão incluídos nesse grupo. Goedert et al. (1998) evidenciaram um aumento da presença de neoplasias intraepiteliais em pacientes com um nível de CD4 mais baixo.

Doze pacientes de 29, acompanhados no IPEC, tiveram o valor do CD4 coletado próximo a data da biopsia > 200 células/mm³.

Oito pacientes, dos 30 incluídos no estudo, mantiveram os valores de CD4 acima de 200 células/mm³ no último ano.

Seis pacientes nunca apresentaram CD4 menor que 200 células/mm³ durante o acompanhamento no IPEC. Porém, apenas dois pacientes, durante o acompanhamento na instituição, nunca apresentaram valores de células T CD4+ inferiores a 500 células/mm³ e nunca utilizaram antirretrovirais. Esses dois pacientes tiveram o diagnóstico de condiloma sem displasia.

Em relação à positividade para o HPV, utilizamos um teste de captura híbrida de segunda geração - Digene® - para diagnóstico e quantificação da carga viral, por ser um método padronizado e liberado pela ANVISA. O teste detecta os HPVs de baixo risco 6, 11, 42, 43 e 44 e os HPVs de risco alto 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68.

Apenas um paciente apresentou resultado negativo. Esse paciente teve o diagnóstico de condiloma. O resultado negativo não exclui a possibilidade de infecção pelo HPV pois níveis muito baixos de infecção podem causar um resultado falso-negativo.

Neste estudo, vinte e nove pacientes apresentaram resultado positivo para o HPV. Seis apresentaram somente HPVs de alto risco, dentre eles os 4 pacientes com papulose bowenóide, o paciente com eritroplasia de Queyrat e 1 paciente com condiloma sem displasia (ANEXO D). Dez apresentaram somente HPVs de baixo risco sendo todos portadores de condiloma acuminado. Treze (44,82) apresentaram os dois grupos, 11 dos pacientes com condiloma, sendo um com displasia associada, o paciente com carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado e o paciente com 2 diagnósticos. É interessante lembrar que o paciente com diagnóstico de carcinoma moderadamente diferenciado apresentou diagnóstico anterior de condiloma associado à displasia acentuada. Vários casos de carcinoma penianos de células escamosas rapidamente progressivos têm sido descritos na literatura (Gormley; Kovarik 2008).

Neste estudo, também encontramos uma alta prevalência de coinfeção pelo HPV. A literatura descreve que pacientes HIV positivos apresentam uma alta prevalência de coinfeção com HPVs de alto risco, particularmente o HPV 16 (Gormley; Kovarik 2008).

Em relação à classificação dos HPV encontrados nas doenças associadas ao HPV, a papulose bowenóide é associada comumente a presença do HPV de alto risco, significativamente o HPV 16. A eritroplasia de Queyrat é também associada aos HPV de alto risco e comumente está associada ao HPV 16. Os carcinomas de pênis positivos para o HPV são também associados ao HPV 16 (Bleeker et al. 2009), inclusive no Brasil (Scheiner et al. 2008) e os condilomas acuminados são atribuídos a infecção pelos HPV 6 e 11 em 70 a 100 % dos casos (Gormley; Kovarik 2008).

Agrupando os pacientes em portadores ou não de carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo, manifestações clínicas associadas aos HPV de alto risco, não houve diferença estatisticamente significativa quanto a contagem de células T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, próximo a data da biopsia, quando comparado aos pacientes que apresentavam somente diagnóstico de condiloma. A mediana da carga viral do HPV de alto risco encontrada nos pacientes com papulose bowenóide foi de 303,91 RLU/PCB sendo o primeiro quartil de 143,96 RLU/PCB. A mediana dos pacientes com condiloma foi 2,03 RLU/PCB, e o terceiro quartil foi de 4,38 RLU/PCB. Apenas quatro dos pacientes com condiloma sem displasia apresentaram valor de carga viral para os HPV de alto risco superior a cinco e apenas dois superior a 100 RLU/PCB (ANEXO D).

No nosso estudo, o valor alto da carga viral para HPV de baixo risco foi estatisticamente associado à presença de condiloma. assim como, o valor alto para a carga viral do HPV de alto risco foi estatisticamente associado com a presença de carcinoma (*in situ* ou diferenciado)

Estudos recentes têm associado a persistência da infecção assim como uma alta carga viral para o HPV de alto risco com a presença de NIC e câncer (Wanram et al. 2009).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a contagem de células T CD4+ e o valor da carga viral para os HPV de baixo e alto risco. No entanto, o *p* valor para a carga viral dos HPV de alto risco foi igual a 0,062. Talvez com um número maior de pacientes esse valor possa ser significativo. Esse dado pode apenas refletir a presença maior, no nosso estudo, das doenças associadas ao HPV de alto risco em pacientes com CD4 abaixo de 200 células/mm³.

Consideramos que os nossos achados ratificam a ideia de realizar biopsia em todas as lesões sugestivas de doença por HPV localizadas em região anogenital.

Além disso, a prevalência de algumas doenças associadas ao HPV em homens, pode ser maior do que a descrita na literatura principalmente em pacientes com imunodeficiência avançada. O diagnóstico de papulose bowenóide deve sempre ser pensado e implica em encaminhar os parceiros desses pacientes ao médico.

Devemos ressaltar também que é importante o acompanhamento rigoroso dos pacientes apresentando lesões em genitália externa associadas ao HPV e soropositivos para o HIV, pois muitas dessas doenças são oligossintomáticas e esse grupo particular de pacientes pode apresentar um tempo maior de doença.

Houve uma frequência elevada de coinfeção com os dois grupos de HPV nos nossos pacientes tendo inclusive um paciente apresentado condiloma e papulose bowenóide.

Uma maior carga viral para o HPV de alto e de baixo risco foi associada com a presença de doenças comumente relacionadas a cada grupo. Estudos recentes têm correlacionado uma alta carga viral para o grupo de HPV de alto risco a câncer cervical e NIC (Wanram et al. 2009). Trabalhos prospectivos, correlacionando a carga viral do HPV as manifestações clínicas, são necessários em homens soropositivos para o HIV.

7. CONCLUSÕES

1. As lesões condilomatosas foram predominantes. Entretanto, houve também uma frequência elevada de pacientes apresentando o diagnóstico de papulose bowenóide.

2. A presença de displasia associada as lesões condilomatosas foi frequente, reafirmando a indicação da realização rotineira da biopsia dessas lesões em pacientes soropositivos para o HIV.

3. Somente um paciente apresentou resultado negativo para os dois grupos (alto e de baixo risco) de papillomavírus humano. A infecção com ambos os grupos de HPVs foi frequente, corroborando os dados da literatura onde é descrito uma frequência aumentada de co-infecção com os dois grupos de HPVs em pacientes soropositivos para o HIV.

4. Os pacientes com carcinoma (*in situ* ou invasivo) apresentaram valores mais altos de carga viral para os HPVs de alto risco e os pacientes com condiloma valores mais altos de carga viral para os HPVs de baixo risco.

5. No nosso estudo, a papulose bowenóide foi associada a HPVs de alto risco e a imunodeficiência.

6. Nossos dados confirmam a importância do acompanhamento de lesões associadas à infecção pelo HPV em pacientes soropositivos para o HIV.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed AM, Madkan V, Tyring SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatologic clinics*. 2006 Apr;24(2):157-65, vi.

Aftergut K, Cockerell CJ. Update on the cutaneous manifestations of HIV infection. Clinical and pathologic features. *Dermatologic clinics*. 1999 Jul;17(3):445-71, vii.

Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. *Archives of dermatology*. 1985 Jul;121(7):864-8.

Ansink A. Vulvar squamous cell carcinoma. *Seminars in dermatology*. 1996 Mar;15(1):51-9.

Antonsson A, Erfurt C, Hazard K, Holmgren V, Simon M, Kataoka A, et al. Prevalence and type spectrum of human papillomaviruses in healthy skin samples collected in three continents. *The Journal of general virology*. 2003 Jul;84(Pt 7):1881-6.

Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: new interventions for cancer control. *Vaccine*. 2008 Nov 18;26(49):6244-57.

Barrasso R. Latent and subclinical HPV external anogenital infection. *Clinics in dermatology*. 1997 May-Jun;15(3):349-53.

Bennett RS, Powell KR. Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. *The Pediatric infectious disease journal*. 1987 Mar;6(3):229-32.

Bernard C, Mouglin C, Madoz L, Drobacheff C, Van Landuyt H, Laurent R, et al. Viral co-infections in human papillomavirus-associated anogenital lesions according to the serostatus for the human immunodeficiency virus. *International journal of cancer*. 1992 Nov 11;52(5):731-7.

Berger TG, Sawchuk WS, Leonardi C, Langenberg A, Tappero J, Leboit PE. Epidermodysplasia verruciformis-associated papillomavirus infection complicating human immunodeficiency virus disease. *The British journal of dermatology*. 1991 Jan;124(1):79-83.

Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, et al. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis*. 1999 Jan;28 Suppl 1:S37-56.

Bjorge T, Dillner J, Anttila T, Engeland A, Hakulinen T, Jellum E, et al. Prospective seroepidemiological study of role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancers. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997 Sep 13;315(7109):646-9.

Bleeker MC, Snijders PF, Voorhorst FJ, Meijer CJ. Flat penile lesions: the infectious "invisible" link in the transmission of human papillomavirus. *International journal of cancer*. 2006 Dec 1;119(11):2505-12.

Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJ. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World journal of urology*. 2009 Apr;27(2):141-50.

Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer*. 2003 Dec 10;107(5):804-10.

Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Mandell GE, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7 th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. v.2:2035-49.

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2002 Apr;55(4):244-65.

Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *The EMBO journal*. 1984 May;3(5):1151-7.

Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2004 Dec 15;37(5):1563-5.

Braun L. Role of human immunodeficiency virus infection in the pathogenesis of human papillomavirus-associated cervical neoplasia. *The American journal of pathology*. 1994 Feb;144(2):209-14.

Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *Journal of clinical microbiology*. 1999 Oct;37(10):3316-22.

Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Nov;41(5 Pt 1):661-77; quiz 78-80.

Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU international*. 2002 Sep;90(5):498-506.

Burki T. Should males be vaccinated against HPV? *The lancet oncology*. 2009 Sep;10(9):845.

Camara GN, Cruz MR, Veras VS, Martins CR. Os papillomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. *Universitas Ciências da Saúde* [periódicos na internet]. 2003; 1(1):149-58.

Castro TP, Bussoloti Filho I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2006 Mar-Apr;72(2):272-82.

Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Jama*. 1993 Feb 10;269(6):729-30.

Centers for Disease Control and Prevention [homepage na internet]. ACIP Provisional Recommendations [acesso em 10 abr 2010]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/hpv-vac-dec2009-508.pdf>

Chang F, Syrjanen S, Kellokoski J, Syrjanen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med*. 1991 Aug;20(7):305-17.

Chu QD, Vezeridis MP, Libbey NP, Wanebo HJ. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the anorectal and perianal regions. Analysis of 42 cases. *Diseases of the colon and rectum*. 1994 Sep;37(9):950-7.

Ciuffo G. Innesto positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol*.1907. 48: 12-17.

Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2003 Jul 7;89(1):101-5.

Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS (London, England)*. 2006 Nov 28;20(18):2337-44.

Cranston RD, Hart SD, Gornbein JA, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. The prevalence, and predictive value, of abnormal anal cytology to diagnose anal dysplasia in a population of HIV-positive men who have sex with men. *International journal of STD & AIDS*. 2007 Feb;18(2):77-80.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *International journal of cancer*. 2005 Sep 10;116(4):606-16.

Demeter LM, Stoler MH, Bonnez W, Corey L, Pappas P, Strussenberg J, et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical presentation and an analysis of the physical state of human papillomavirus DNA. *The Journal of infectious diseases*. 1993 Jul;168(1):38-46.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27.

Derkey CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *The Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1236-47.

Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2008 Jun;35(2):199-217, vii-viii.

Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2000(205):189-93.

Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: a review. *The American Journal of dermatopathology*. 2009 Aug;31(6):561-73.

Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *The Journal of infectious diseases*. 2006 Oct 15;194(8):1044-57.

Duong TH, Flowers LC. Vulvo-vaginal cancers: risks, evaluation, prevention and early detection. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2007 Dec;34(4):783-802, x.

Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983 Jun;80(12):3812-5.

Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science (New York, NY)*. 1989 Feb 17;243(4893):934-7.

Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *The New England journal of medicine*. 1985 Sep 26;313(13):784-8.

Forslund O, Lindelof B, Hradil E, Nordin P, Stenquist B, Kirnbauer R, et al. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in "Stripped" biopsies from the same tumors. *The Journal of investigative dermatology*. 2004 Aug;123(2):388-94.

Frenkl TL, Potts J. Sexually transmitted infections. *The Urologic clinics of North America*. 2008 Feb;35(1):33-46; vi.

Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Sep 20;92(18):1500-10.

Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Danish medical bulletin*. 2002 Aug;49(3):194-209.

Garcia FU, Haber MM, Butcher J, Sharma M, Nagle D. Increased sensitivity of anal cytology in evaluation of internal compared with external lesions. *Acta cytologica*. 2007 Nov-Dec;51(6):893-9.

Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Draf W, Schirren J. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar;132(3):392-4.

Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 May 3;92(9):709-20.

Gillison ML, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Current opinion in oncology*. 2001 May;13(3):183-8.

Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K17-28.

Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1833-9.

Gormley RH, Kovarik CL. Dermatologic manifestations of HPV in HIV-infected individuals. *Current HIV/AIDS reports*. 2009 Aug;6(3):130-8.

Gross G, Hagedorn M, Ikenberg H, Ruffli T, Dahlet C, Grosshans E, et al. Bowenoid papulosis. Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. *Archives of dermatology*. 1985 Jul;121(7):858-63.

Hogan MT. Cutaneous infections associated with HIV/AIDS. *Dermatologic clinics*. 2006 Oct;24(4):473-95, vi.

Hohenstein E, Rady PL, Hergersberg M, Huber AR, Tying SK, Bregenzer T, et al. Epidermodysplasia verruciformis in a HIV-positive patient homozygous for the c917A->T polymorphism in the TMC8/EVER2 gene. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2009;218(2):114-8.

Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *International journal of cancer*. 2003 Dec 10;107(5):811-6.

Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Roizman B, Howley PM, Straus SE, Griffin DE. *Fields Virology*. 5 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 2299-354.

Huh WK. Human papillomavirus infection: a concise review of natural history. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Jul;114(1):139-43.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Sistema IBGE de recuperação automática – SIDRA [acesso em 10 abr 2010]. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&o=12&i=P&c=2981>

International Agency for Research on Cancer [homepage na internet]. Monograph on human papillomaviruses. [acesso em 24 fev 2010]. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90-6.pdf>

Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, zur Hausen H. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. *International journal of cancer*. 1983 Nov 15;32(5):563-5.

Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction. *Obstetrics and gynecology*. 1997 Jan;89(1):81-4.

Jablonska S, Dabrowski J, Jakubowicz K. Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer research*. 1972 Mar;32(3):583-9.

Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer research*. 2008 Oct 1;68(19):7693-706.

Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: what do they mean? *Archives of disease in childhood*. 2006 Aug;91(8):696-700.

Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Detection of papillomavirus common antigens in lesions of skin and mucosa. *Clinics in dermatology*. 1985 Oct-Dec;3(4):56-63.

Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1993 Aug;102(8 Pt 1):580-3.

Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs*. 2008;68(3):359-72.

Kenyon E, Loveland L, Kilpatrick R, Barbosa P. Epidemiology of plantar verrucae in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998 Jan 1;17(1):94-5.

Kojic EM, Cu-Uvin S. Update: human papillomavirus infection remains highly prevalent and persistent among HIV-infected individuals. *Current opinion in oncology*. 2007 Sep;19(5):464-9.

Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiologic reviews*. 1988;10:122-63.

Kreuter A, Wieland U. Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Current opinion in infectious diseases*. 2009 Apr;22(2):109-14.

Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernandez-Avila M, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jul;14(7):1710-6.

Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, Cerio R, Storey A. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 1999 Aug 1;21 Suppl 1:S49-57.

Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *Journal of clinical microbiology*. 2002 Sep;40(9):3341-5.

Lillo FB, Uberti-Foppa C. Human papillomavirus viral load: a possible marker for cervical disease in HIV-infected women. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006 May;57(5):810-4.

Lutzner MA. Epidermodysplasia verruciformis. An autosomal recessive disease characterized by viral warts and skin cancer. A model for viral oncogenesis. *Bulletin du cancer*. 1978;65(2):169-82.

McCloskey JC, Metcalf C, French MA, Flexman JP, Burke V, Beilin LJ. The frequency of high-grade intraepithelial neoplasia in anal/perianal warts is higher than previously recognized. *International journal of STD & AIDS*. 2007 Aug;18(8):538-42.

McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus research*. 2009 Aug;143(2):195-208.

Mansur CP. Human Papillomaviruses. In: Tyring SK. *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*. New York (NY): Marcel Dekker; 2002. p.247-94

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Mar 23;56(RR-2):1-24.

Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Mar;54(3):369-91; quiz 91-4.

Michels KB, zur Hausen H. HPV vaccine for all. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):268-70.

Ministério da Saúde [homepage na internet]. *Epidemiologia / HIV* [acesso em 08 fev 2010]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS72418C70PTBRIE.htm>

Monsonogo J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *International journal of cancer*. 2004 Jan 20;108(3):329-33.

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Feb 6;348(6):518-27.

Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10.

Nicol AF, Fernandes AT, Grinsztejn B, Russomano F, JR ES, Tristao A, et al. Distribution of immune cell subsets and cytokine-producing cells in the uterine cervix of human papillomavirus (HPV)-infected women: influence of HIV-1 coinfection. *Diagn Mol Pathol*. 2005 Mar;14(1):39-47.

Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jun;16(6):1107-14.

Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S, Walczak L, Orth G. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1986 Mar;14(3):433-44.

Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997 Apr 15;14(5):415-22.

Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS (London, England)*. 2005 Sep 2;19(13):1407-14.

Palefsky JM. Biology of HPV in HIV infection. *Advances in dental research*. 2006;19(1):99-105.

Palefsky JM. HPV infection in men. *Disease markers*. 2007a; 23(4):261-72.

b) Palefsky JM. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med*. 2007b Aug-Sep;15(4):130-3.

Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2009 Mar;36(1):187-200.

Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2009 Jan;4(1):52-6.

Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet infectious diseases*. 2006 Jan;6(1):21-31

Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Annals of internal medicine*. 2008 May 20;148(10):728-36.

Petersen CS, Weismann K. Quercetin and kaempferol: an argument against the use of podophyllin? *Genitourinary medicine*. 1995 Apr;71(2):92-3.

Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2008 Jun 19;22(10):1203-11.

Porter WM, Francis N, Hawkins D, Dinneen M, Bunker CB. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *The British journal of dermatology*. 2002 Dec;147(6):1159-65.

Praetorius F. HPV-associated diseases of oral mucosa. *Clinics in dermatology*. 1997 May-Jun;15(3):399-413.

Purdie KJ, Suretheran T, Sterling JC, Bell L, McGregor JM, Proby CM, et al. Human papillomavirus gene expression in cutaneous squamous cell carcinomas from immunosuppressed and immunocompetent individuals. *The Journal of investigative dermatology*. 2005 Jul;125(1):98-107.

Rabah R, Lancaster WD, Thomas R, Gregoire L. Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2001 Jan-Feb;4(1):68-72.

Rajagopalan K, Bahru J, Loo DS, Tay CH, Chin KN, Tan KK. Familial epidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky and Lutz. *Archives of dermatology*. 1972 Jan;105(1):73-8.

Reichman RC. Infecções por papillomavírus humanos In: Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison Medicina Interna*. 17 th ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brazil; 2009. v.1. p.1117-119.

Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *The American journal of pathology*. 2001 Oct;159(4):1211-8.

Satyaprakash A, Creed R, Ravanfar P, Mendoza N. Human papillomavirus vaccines. *Dermatologic therapy*. 2009 Mar-Apr;22(2):150-7.

Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serpa MJ. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *Int Braz J Urol*. 2008 Jul-Aug;34(4):467-74; discussion 75-6.

Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *The British journal of surgery*. 2005 Sep;92(9):1133-6.

Scully C, Prime S, Maitland N. Papillomaviruses: their possible role in oral disease. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1985 Aug;60(2):166-74.

Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2003 [acesso em 08 fev 2010]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9283204123_eng.pdf

Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, Proby CM, Leigh IM, Neumann C, et al. Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996 Jun 19;88(12):802-11.

Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosi of rabbits; with a note on the histopatology. *J Exp Med*. 1933. 58: 607-24.

Silverberg MJ, Abrams DI. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Current opinion in oncology*. 2007 Sep;19(5):446-51.

Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS (London, England)*. 2007 Sep 12;21(14):1957-63.

Sirera G, Videla S, Pinol M, Canadas MP, Llatjos M, Ballesteros AL, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men. *AIDS (London, England)*. 2006 May 12;20(8):1201-4.

Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International journal of cancer*. 2007 Aug 1;121(3):621-32.

Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haefliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K62-7.

Stier EA, Baranoski AS. Human papillomavirus-related diseases in HIV-infected individuals. *Current opinion in oncology*. 2008 Sep;20(5):541-6.

Sur M, Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. *Pathology*. 1998 Nov;30(4):348-54.

Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Apr 20;97(8):577-86.

Thomas M, Pim D, Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. *Oncogene*. 1999 Dec 13;18(53):7690-700.

Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15.

UNAIDS [homepage na internet]. AIDS Epidemic update [acesso em 08 fev 2010]. Disponível em:
http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2010_en.pdf

Vajdic CM, van Leeuwen MT. What types of cancers are associated with immune suppression in HIV? Lessons from solid organ transplant recipients. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2009 Jan;4(1):35-41.

von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2000(205):201-14.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*. 1999 Sep;189(1):12-9.

Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 1999 Nov 25;341(22):1633-8.

Wanram S, Limpaboon T, Leelayuwat C, Yuenyao P, Guiney DG, Lulitanond V, et al. The use of viral load as a surrogate marker in predicting disease progression for patients with early invasive cervical cancer with integrated human papillomavirus type 16. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009 Jul;201(1):79 e1-7.

Warren JB, Gullett H, King VJ. Cervical cancer screening and updated Pap guidelines. *Primary care*. 2009 Mar;36(1):131-49, ix.

Wharton JT, Tortolero-Luna G, Linares AC, Malpica A, Baker VV, Cook E, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia and vaginal cancer. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1996 Jun;23(2):325-45.

Wienecke R, Brockmeyer NH, Kreuter A. [Human papilloma virus-induced disease in HIV-positive patients] [Abstract]. *Hautarzt* 2006;57(11):994-8.

Wilson L, Bamburg JR, Mizel SB, Grisham LM, Creswell KM. Interaction of drugs with microtubule proteins. *Federation proceedings*. 1974 Feb;33(2):158-66.

Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *The Journal of investigative dermatology*. 2005 Jul;125(1):93-7.

Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2008 Dec;35(4):519-36; vii.

Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowsky A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *The Journal of investigative dermatology*. 2000 Sep;115(3):396-401.

World Health Organization [homepage na internet]. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals [acesso em: 22 fev 2010]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf

World Health Organization. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. [acesso em: 22 fev 2010]. Disponível em <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>

zur Hausen J, Schulte-Holthausen H, Wolf H, Dorries K, Egger H. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. II. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human herpes group viruses. *International journal of cancer*. 1974 May 15;13(5):657-64.

zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer research*. 1976 Feb;36(2 pt 2):794.

zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochimica et biophysica acta*. 1996 Oct 9;1288(2):F55-78.

zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009 Feb 20;384(2):260-5.

ANEXOS

ANEXO A – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO:

DATA DA ENTREVISTA: ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO:

- NOME: _____
- PRONTUÁRIO: _____
- IDADE NA DATA DA BIÓPSIA: _____ DATA DO NASCIMENTO ___/___/___
- COR/RAÇA AUTO-REFERENCIADA (DADO COLETADO DURANTE A ENTREVISTA):
 BRANCA PARDA PRETA AMARELA INDÍGENA
- ESCOLARIDADE(DADO COLETADO DURANTE ENTREVISTA):
 ANALFABETO
 FUNDAMENTAL INCOMPLETO
 FUNDAMENTAL COMPLETO
 ENSINO MÉDIO INCOMPLETO
 ENSINO MÉDIO COMPLETO
 SUPERIOR INCOMPLETO
 SUPERIOR COMPLETO
- TABAGISMO (DADO COLETADO DURANTE A ENTREVISTA):
 FUMA OU JÁ FUMOU: SIM, NÃO
- USO DE DROGAS(DADO COLETADO DURANTE A ENTREVISTA):

FAZ USO OU JÁ FEZ USO DE DROGAS: SIM, NÃO

- MACONHA
- COCAÍNA INALATÓRIA
- DROGA ENDOVENOSA QUAL? _____
- OUTROS QUAL? _____

ANTI HIV

- ANTI HIV REALIZADO NO IPEC:
 SIM NÃO NÃO INFORMADO NO PRONTUÁRIO
- RELATO NO PRONTUÁRIO DE ANTI HIV REALIZADO EM OUTRA INSTITUIÇÃO (PREENCHER SE A RESPOSTA ACIMA FOR NÃO OU NÃO INFORMADO):
 SIM NÃO NÃO SE APLICA

ORIENTAÇÃO SEXUAL

- HOMOSSEXUAL, HETEROSSEXUAL, BISSEXUAL

CD4, CARGA VIRAL E USO DE ANTIRETROVIRAIS:

| DATA | CD4 | CARGA VIRAL |
|------|-----|-------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

• USO DE ANTIRETROVIRAL ANTES DA BIÓPSIA?
 SIM NÃO

• INICIO DE ANTIRETROVIRAL APÓS A BIÓPSIA?
 SIM NÃO

ANTIRETROVIRAIS UTILIZADOS:

| DATA | TARV |
|------|------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

DOENÇAS OPORTUNÍSTICAS ASSOCIADAS

() SIM () NÃO

| DATA | DIAGNÓSTICO |
|------|-------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

ATIVIDADE SEXUAL

- ATIVIDADE SEXUAL NO ANO ANTERIOR A DATA DA BIÓPSIA (DADO COLETADO DURANTE ENTREVISTA):
 SOLTEIRO OU SEM COMPANHEIRO/A REGULAR NA DATA DA BIÓPSIA
 CASADO OU COM COMPANHEIRO/A REGULAR E SEM PARCEIROS FORA DO RELACIONAMENTO NA DATA DA BIÓPSIA
 CASADO OU COM COMPANHEIRO REGULAR E COM PARCEIROS FORA DO RELACIONAMENTO NA DATA DA BIÓPSIA
 NEGA ATIVIDADE SEXUAL

- HISTORIA DE DST SEGUNDO O PACIENTE (DADO COLETADO COM O PACIENTE DURANTE A ENTREVISTA):
HISTORIA DE SÍFILIS
 SIM () NÃO
HISTÓRIA DE GONORREIA
 SIM () NÃO

- ATO SEXUAL SEM PROTEÇÃO NO ANO ANTERIOR AO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA LESÃO? (DADO COLETADO COM O PACIENTE DURANTE A ENTREVISTA)
 SIM, () NÃO

- USO DE PRESERVATIVOS NO ANO ANTERIOR AO DIAGNÓSTICO CLÍNICO (DADO COLETADO COM O PACIENTE DURANTE A ENTREVISTA)
 SEMPRE, () QUASE SEMPRE, () RARAMENTE, () NUNCA

VDRL:

() SIM () NÃO

DATA: __/__/__

RESULTADO:

POSITIVO () NEGATIVO ()

TÍTULO: _____

HPV

1) DIAGNÓSTICO FINAL APÓS ENTREVISTA E COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO : _____

2) TRATAMENTO:

() SIM () NÃO

TIPO DE TRATAMENTO EFETUADO:

3) EVOLUÇÃO

- NO PRONTUÁRIO:

4) DESCRIÇÃO DAS LESÕES PRESENTES EM GENITÁLIA NO DIA DA ENTREVISTA DURANTE A COLETA DE DADOS:

- () SEM LESÃO EM GENITÁLIA EXTERNA
- () MANTÉM LESÕES DE DIAGNÓSTICO SEMELHANTE AS DAS LESÕES ANTERIORES SEM NOVAS LESÕES
- () MANTÉM LESÕES DE DIAGNÓSTICO SEMELHANTE AS DAS LESÕES ANTERIORES COM PRESENÇA DE NOVAS LESÕES
- () DESAPARECIMENTO DAS LESÕES ANTERIORES E APARECIMENTO DE NOVAS LESÕES
- () SEM LESÕES EM GENITÁLIA EXTERNA PORÉM COM LESÕES EM REGIÃO ANOGENITAL

DESCREVER LESÕES ENCONTRADAS DURANTE ENTREVISTA:

5) BIÓPSIA:

5.1) 1º BIÓPSIA:

DATA: __/__/__

LOCALIZAÇÃO DA BIÓPSIA: _____

5.2) 2º BIÓPSIA:

DATA: __/__/__

LOCALIZAÇÃO DA BIÓPSIA: _____

5.3) 3º BIÓPSIA:

DATA: __/__/__

LOCALIZAÇÃO DA BIÓPSIA: _____

5.5) HISTOPATOLOGIA:

5.5.1) DATA: __/__/__

5.5.2) NÚMERO DA LAMINA: _____

5.5.3) LAUDO:

5.5) CAPTURA HÍBRIDA:

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – RJ

TÍTULO DO PROJETO: PAPILOMAVIRUS ENCONTRADOS EM DOENÇAS ASSOCIADAS AO HPV EM GENITÁLIA EXTERNA DE HOMENS COM INFECÇÃO PELO HIV.

COORDENADORES DO PROJETO:

Antonio Carlos Francesconi do Valle, MD, PhD e Maria José de Andrada Serpa, MD, PhD

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro que sou voluntário no estudo papillomavirus encontrados em doenças associadas ao HPV em genitália externa de homens com infecção pelo HIV. Fui informado que este estudo visa obter um maior conhecimento sobre a infecção pelo HPV em homens HIV positivos.

O estudo pretende caracterizar as lesões (tamanho, localização e aparência) compatíveis com infecção pelo HPV em genitália externa de homens HIV positivos, avaliar a frequência de lesões HPV positivas, caracterizar os tipos de HPV encontrados e correlacionar os aspectos clínicos e laboratoriais com a presença ou ausência de HPV.

A caracterização dos aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes com esta co-infecção possibilitará o melhor conhecimento destas lesões nos pacientes portadores do HIV.

A minha participação é inteiramente voluntária e caso não queira participar, isto de forma alguma afetará meu atendimento no IPEC.

Os resultados são confidenciais e serão fornecidos somente ao interessado, sendo arquivados no Laboratório de Pesquisa em Patogenia Viral, sob responsabilidade da Dra. Maria José de Andrada-Serpa. Os resultados deste estudo poderão não me beneficiar diretamente, mas poderão fornecer subsídios para um maior conhecimento sobre a co-infecção pelo HPV/HIV e serão divulgados na forma de comunicação científica, não sendo permitido divulgar a minha identidade.

Declaro que fui informado de que:

1. Poderei recusar-me a participar da pesquisa, sem que este fato me venha causar qualquer constrangimento e que o meu atendimento clínico em nada será modificado pela minha recusa;
2. Os exames aplicados serão gratuitos;
3. Antes de assinar este Termo, devo ser informado plenamente sobre a pesquisa, não hesitando em fazer perguntas de qualquer natureza que julgar conveniente esclarecer;
4. Este projeto visa estudar a infecção pelo HPV em genitália externa de homens HIV positivos;

5. Será realizado um pequeno corte na pele (biópsia) nas lesões comumente associadas com infecção pelo HPV presentes nos órgão genitais externos (pênis e saco escrotal) de homens com infecção pelo HIV depois de anestesia local com lidocaína 2% sem vasoconstrictor. Poderá ocorrer um pequeno sangramento após a biópsia porém a sua realização é necessária para o correto diagnóstico da lesão;
6. Esta pesquisa poderá não trazer benefícios imediatos para o meu acompanhamento clínico, mas trará um maior conhecimento a respeito da infecção pelo HPV em genitália externa de homens HIV positivos;
7. O material biológico coletado, após exames, será estocado, podendo ser usado posteriormente, em outras pesquisas com fins semelhantes, mas somente após a avaliação, pelo Comitê de Ética em Pesquisa, que poderá dispensar a assinatura de um novo Termo de Consentimento, todavia mantendo sempre a identidade do doador em sigilo;

Declaro estar ciente do inteiro teor deste Termo de Consentimento, decidindo-me participar da investigação proposta, depois de ter formulado perguntas e de ter recebido respostas satisfatórias a todas elas, e ciente de que poderei voltar a fazê-las a qualquer momento.

Declaro dar meu consentimento para participar deste estudo recebendo uma cópia do Termo de Consentimento, e estando ciente, de que a outra cópia será arquivada sob a responsabilidade do Laboratório de Pesquisa em Patogenia Viral do IPEC.

Local: _____ Data: _____

Nome completo do voluntário: _____

Endereço: _____

Assinatura do participante

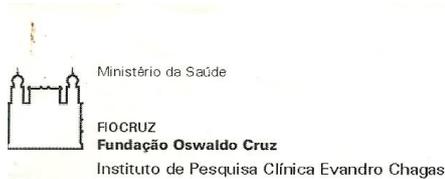
Nome do médico responsável: _____

Assinatura do médico

Assinatura do coordenador

Telefone para contato: 38659543

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 059/2008

Protocolo 0042.0.009.000-08

1. Identificação:

Título do Projeto: “Papilomavírus encontrados em patologias associadas ao HPV em genitália externa de homens com infecção pelo HIV”.

Pesquisador Responsável: Antonio Carlos Francesconi do Valle.

Mestranda: Maria de Lourdes Benamor Teixeira (IPEC).

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 22/10/2008.

2. Sumário:

As infecções causadas pelo Papilomavirus humano (HPV) estão entre as infecções virais transmitidas sexualmente mais frequentes no mundo, sendo o condiloma sua apresentação mais comum. A prevalência de lesões pelo HPV é significativamente alta entre pacientes infectados pelo HIV. Embora haja muitos estudos a respeito da epidemiologia e patogênese da infecção pelo HPV em mulheres, pouco se conhece acerca desta infecção em homens. Na tentativa de avaliar melhor o conhecimento da interação HIV/HPV, este estudo tem como objetivo principal estudar as lesões clinicamente compatíveis com infecção pelo HPV presentes na genitália externa de homens HIV positivos atendidos no ambulatório de dermatologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Descrever os achados clínicos e histopatológicos e os tipos de HPV encontrados. Serão incluídos de 30 a 50 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de condiloma, papulose Bowenóide, eritroplasia de Queyrat e o carcinoma verrucoso.

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. A fonte de recurso para o desenvolvimento deste projeto é o POM do IPEC/FIOCRUZ.

4. Diligências:

Não.

5. Parecer: APROVADO com recomendações atendidas.

Data da Reunião: 10 de novembro de 2008.

Assinatura do Coordenador:

Lea Camillo-Costa

Dr. Lea Camillo-Costa
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ

ANEXO D – CARGA VIRAL DOS HPVS DE ALTO E BAIXO RISCO DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

Pacientes com diagnóstico de condiloma

| Paciente | Captura híbrida | | Displasia associada | CD4 | | Uso de Antiretroviral |
|----------|-----------------|-------------|---------------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| | Alto risco | Baixo risco | | Mais próximo a biópsia | Nadir em 1 ano | |
| 1 | Negativo | Negativo | Não | 588 | 588 | Não |
| 2 | Negativo | 11,34 | Não | 433 | 208 | Sim |
| 3 | Negativo | 12,65 | Não | 439 | 267 | Sim |
| 4 | Negativo | 60,12 | Não | 11 | 11 | Sim Logo após Biópsia |
| 5 | Negativo | 100,75 | Não | 224 | 134 | Sim |
| 6 | Negativo | 109,88 | Não | 182 | 135 | Sim |
| 7 | Negativo | 380,70 | Não | 317 | 194 | Sim |
| 8 | Negativo | 208,98 | Não | 173 | 107 | Sim |
| 9 | Negativo | 1156,18 | Não | 646 | 646 | Não |
| 10 | 1,43 | 1324,91 | Não | 16 | 2 | Sim |
| 11 | 2,64 | 1220,20 | Não | 213 | 102 | Sim |
| 12 | 2,98 | 767,02 | Não | 114 | 114 | Sim |
| 13 | 3,10 | 262,16 | Não | 206 | 107 | Sim |
| 14 | 3,15 | 1352,20 | Não | 52 | 52 | Sim |
| 15 | 3,17 | 9,02 | Não | 49 | 9 | Sim |
| 16 | 4,79 | 1968,30 | Não | 508 | 68 | Sim |
| 17 | 5,36 | 1540,09 | Não | 382 | 279 | Sim |
| 18 | 17,46 | 532,23 | Não | 58 | 38 | Sim |
| 19 | 148,55 | 1457,46 | Não | 399 | 399 | Sim Logo após Biópsia |
| 20 | 207,65 | Negativo | Não | 158 | 42 | Sim |
| 21 | Negativo | 1,27 | Sim moderada | 192 | 192 | Sim |
| 22 | Negativo | 140,68 | Sim Leve a moderada | 522 | 522 | Sim |
| 23 | 1185,52 | 100,95 | Sim leve | 97 | 97 | Sim |

Pacientes com diagnóstico de papulose bowenóide

| Paciente | Captura híbrida | | CD4 | | Uso de Antiretroviral |
|----------|-----------------|-------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| | Alto risco | Baixo risco | Mais próximo a biópsia | Nadir em 1 ano | |
| 24 | 822,20 | Negativo | 132 | 94 | Sim |
| 25 | 370,41 | Negativo | 195 | 52 | Sim |
| 26 | 112,81 | Negativo | 293 | 293 | Sim |
| 27 | 237,42 | Negativo | 251 | 251 | Sim |
| | 148,91 | Negativo | | | |

Paciente com diagnóstico de papulose bowenóide e condiloma

| Paciente | | Captura híbrida | | CD4 | | Uso de Antiretroviral |
|----------|--|-----------------|-------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| | | Alto risco | Baixo risco | Mais próximo a biópsia | Nadir em 1 ano | |
| 28 | Primeira amostra (Condiloma Acuminado) | Negativo | 220,97 | 127 | 112 | Sim |
| | Segunda amostra (Papulose Bowenóide) | 298,57 | 1049,17 | | | |

Paciente com diagnóstico de eritroplasia de Queyrat

| Prontuário | Captura híbrida | | CD4 | | Uso de Antiretroviral |
|------------|-----------------|-------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| | Alto risco | Baixo risco | Mais próximo a biópsia | Nadir em 1 ano | |
| 29 | 46,71 | Negativo | 95 | 42 | Sim |

Paciente com diagnóstico de carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado

| Prontuário | Captura híbrida | | CD4 | | Uso de Antiretroviral |
|------------|-----------------|-------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| | Alto risco | Baixo risco | Mais próximo a biópsia | Nadir em 1 ano | |
| 30 | 63,86 | Negativo | 42 | 32 | Sim |
| | 622,85 | 1,4 | | | |