

**JULIO JOSÉ MÁXIMO DE CARVALHO**

**IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO DE RISCO EM PACIENTES COM  
INFECÇÃO PELO HPV COM DIAGNÓSTICO PELA PENISCOPIA  
CONFIRMADO PELO TESTE DE BIOLOGIA MOLECULAR.**

**Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Medicina.**

**Área de Concentração: Cirurgia Geral**

***Orientador: Prof. Dr. Marjo Deninson Cardenuto Perez***

**Co-orientador: Prof. Dr. Kari Juhani Syrjänen**

**SÃO PAULO  
2002**

# 1. INTRODUÇÃO

---

Vários estudos evidenciam que a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) se apresenta como verruga visível em aproximadamente 20% dos casos (KILKENNY & MARKS, 1996).

O diagnóstico diferencial com outras lesões exofíticas inclui sífilis, molusco contagioso, papilomatose peniana, entre outras (GROSS, 1990; PALEFSKY & BARRASSO, 1996).

A grande maioria dos casos de infecção genital pelo HPV em ambos os sexos é subclínica ou latente, não detectável à vista desarmada, e para o seu diagnóstico são necessários exames como a peniscopia, que permite evidenciar as lesões suspeitas e possibilita a coleta de material para estudo histológico e biologia molecular (GROSS, 1987; SYRJÄNEN, 1987; BARRASSO, 1988, 1990; HIPPELÄINEN et al., 1993, 1994).

Já sabemos da importância da peniscopia como método de alta sensibilidade para identificar lesões suspeitas, e da biologia molecular como método de alta especificidade para confirmar a presença do DNA do HPV no local suspeito; sabemos, também, que o estudo histológico isoladamente pode resultar em superdiagnóstico (HIPPELÄINEN et al., 1993; TROFATTER

JUNIOR, 1997; CARVALHO, 1999).

A incidência da infecção genital pelo HPV vem crescendo no mundo todo (CHUANG et al., 1984; BECKER et al., 1987; KOUTSKY et al., 1988; IARC, 1995).

É alta a incidência de câncer de colo uterino, considerado a segunda neoplasia mais freqüente na mulher (PARKIN et al., 1992, 1993), e está bem estabelecida a associação entre o HPV e este tipo de câncer, que é observada em mais de 95% dos casos (MACNAB et al., 1986; GROSS et al., 1997; ZEHBE & WILANDER, 1997; IARC, 1995; zür HAUSEN, 1996; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000).

No entanto, a incidência de câncer peniano bem como a sua associação com HPV é bem menor, referindo-se a 30%-50% dos casos (VILLA & LOPES, 1986; DELLA TORRE et al., 1992; GIL, 1998; LEVI et al., 1998). Deste modo, o homem é hoje considerado portador assintomático do vírus (TROFATTER JUNIOR, 1997; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000).

A infecção pelo HPV pode se manifestar na região genital de três maneiras distintas: a infecção clínica, a subclínica e a latente (SYRJÄNEN, 1989, 1990, 1996a,b,c, 1997; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000).

### **1.1 A FORMA CLÍNICA DE INFECÇÃO**

A forma clínica de infecção corresponde, conforme a literatura, a 2%-20% dos casos, nos quais as lesões genitais são verrugas visíveis (ORIEL,

1971a,b, 1981; BECKER, 1984; BECKER & LARSEN, 1986; HILLMAN, 1993a,b; TOVO FILHO, 1995; SYRJÄNEN, 1989; KILKENNY & MARKS, 1996).

Sabemos que não existe um único método isolado que conclua o diagnóstico da infecção pelo HPV, e que a peniscopia é um exame que apresenta grande importância na triagem de lesões suspeitas. Estas lesões devem ser biopsiadas para a pesquisa do DNA do HPV, e, portanto, são os métodos de biologia molecular que vão confirmar a presença do vírus (HIPPELÄINEN et al., 1993; TROFATTER JUNIOR, 1997).

## **1.2 INFECÇÃO SUBCLÍNICA DO HPV**

Alguns autores definem como infecção subclínica pelo HPV lesões que não são visíveis à inspeção de rotina, mas que o são à peniscopia ou após a aplicação de ácido acético a 5%, e que, histologicamente, apresentam alterações típicas desta infecção (ROMAN & FIFE, 1989).

Outros autores usam este termo quando se referem ao condiloma plano (“flat”) (SCHNEIDER, 1990).

HIPPELÄINEN et al. (1994a,b), SYRJÄNEN (1989, 1990, 1997) e SYRJÄNEN & SYRJÄNEN (2000) acreditam que o termo “subclínico” deve ser usado para aquelas alterações morfológicas que se tornam localizáveis somente por meio de magnificação pela peniscopia ou após a aplicação de ácido acético.

O diagnóstico de infecção subclínica é difícil, pois as alterações morfo-lógicas e histológicas são apenas sugestivas da infecção (ROCK et. al., 1992).

Alguns artigos publicados estudaram homens portadores desta infecção com o intuito de elucidar os critérios de infecção clínica e subclínica.

HIPPELÄINEN et al. (1991) e ROCK et al. (1992) concluíram que o maior valor da peniscopia é a capacidade de localizar lesões subclínicas sugestivas desta infecção, mas que não são localizáveis à vista desarmada, permitindo assim, a realização de biópsia dirigida.

HIPPELÄINEN et al. (1994a,b) afirmam que a confirmação desta infecção por meio da histologia nas lesões subclínicas nem sempre é possível.

Estas lesões podem ser consideradas apenas lesões sugestivas da infecção, pois a confirmação só será possível pela detecção da presença do DNA do HPV por meio de um dos métodos de biologia molecular (HIPPELÄINEN et al., 1993, 1994a; STRAND et al., 1996).

SYRJÄNEN & SYRJÄNEN (2000) recomendam peniscopia de rotina para todos os parceiros de mulheres com HPV.

### **1.3 A FORMA LATENTE DE INFECÇÃO**

A forma latente da infecção é caracterizada pela presença de DNA do

HPV em epitélio genital normal por meio de biópsia ou "swab" (ROMAN & FIFE, 1989; SYRJÄNEN, 1989, 1990, 1992, 1996a,b,c; SCHNEIDER, 1990; GROSS & BARRASSO, 1997).

Esta forma latente da infecção evidencia que a área genital pode ser um reservatório responsável pela transmissão sexual (HIPPELÄINEN et al., 1993).

#### **1.4 A ÁREA GENITAL MASCULINA COMO RESERVATÓRIO**

O número de estudos que evidenciam que o epitélio genital constitui reservatório do vírus HPV vem aumentando, indicando que o pênis e a uretra são os locais mais comuns (WICKENDEN et al., 1985; MACNAB et al., 1986; ROSEMBERG et al., 1988; SCHNEIDER, 1990; KATAOKA et al., 1991; HIPPELÄINEN et al., 1993; HILLMAN et al., 1993; IWASAWA et al., 1997).

Alguns trabalhos estudaram o sêmen como provável reservatório e meio de transmissão (KYO et al., 1994; CHANG et al., 1994; LAI et al., 1996; PAO et al., 1996).

HIPPELÄINEN et al. (1993) realizaram estudo com homens sadios das forças armadas e evidenciaram verrugas clássicas em 5,6%, lesões aceto-positivas em 35%, e condiloma plano em 14,1%.

WIKSTRÖM et al. (2000) pesquisaram o DNA do HPV por meio de raspado peniano em 147 homens assintomáticos com vida sexual ativa, e encontraram positividade em 13%. Concluíram que a infecção pelo HPV na

forma subclínica e latente é comum, e que aumenta em exames repetidos.

Desta maneira, parece claro que o DNA do HPV está presente na superfície aparentemente normal do pênis e da uretra. A existência de tais reservatórios é pré-requisito para a transmissão sexual do HPV bem como para o encontro de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas associadas a este vírus em ambos os sexos (ROSEMBERG et al., 1988; WICKENDEN et al., 1988; HILLMAN et al., 1993a,b; AYNAUD et al., 1994; HIPPELÄINEN et al., 1994a,b; IWASAWA et al., 1997).

Alguns estudos evidenciam a pesquisa do DNA do HPV uretral no exame de urina (NAKAZAWA et al., 1991; IWASAWA et al., 1997).

Apesar das orientações do CDC (1999) para que apenas as lesões visíveis sejam tratadas, em determinado parágrafo são assinaladas a alta incidência das lesões subclínicas e a possibilidade dessas lesões serem transmitidas sexualmente.

## **1.5 O HOMEM COMO PARCEIRO CONTAMINADO**

Inúmeros estudos com casais procuraram analisar o papel do homem como parceiro portador desta infecção, e a sua frequência nos dois parceiros (KREBS, 1989; GONZALES et al., 1991; KORONEL et al., 1991). Todavia, os achados relatados são discrepantes, variando de 0% (NAKAZAWA et al., 1991; NIEMINEN et al., 1991) a 96,9% (COSTA et al., 1992).

A indicação de peniscopia em parceiros de mulheres com HPV e

câncer de colo uterino é clássica em diversos estudos da literatura (KREBS, 1989; HIPPELÄINEN et al., 1993). Todavia, são estudos de difícil comparação, pois diferem quanto ao seu modelo de estudo, ao método de coleta da amostra, à técnica de diagnóstico, etc.

Por outro lado, a taxa de concordância da infecção no casal pode não ser tão elevada quanto esperada, e depende do método diagnóstico utilizado (BAKEN et al., 1995). Alguns estudos relataram esta concordância variando de 12,5% a 50% (HILLMAN et al., 1993a,b; HO et al., 1993; HIPPELÄINEN et al., 1994 a,b; KYO et al., 1994; ROTOLA et al., 1994; BAKEN et al., 1995; STRAND et al., 1995; BAR-AM et al., 1995; GOMOUSA-MICHAEL et al., 1997; ATLANTE et. al., 1999). Dentre as lesões concordantes no casal, 7,4% correspondem a lesões visíveis, e 21,8% a 29,9%, a lesões subclínicas (LAURO et al., 2000).

SYRJÄNEN (1996a-c, 1997) evidenciou que a grande maioria das infecções causadas pelo HPV regride espontaneamente, e esta regressão pode ocorrer em épocas diferentes. É por isso que, em determinado momento, ambos os parceiros podem apresentar o vírus, e, em outro momento, apenas um deles o apresenta.

Isto justifica a baixa taxa de concordância da presença deste vírus em ambos os parceiros em determinado momento, o que não invalida, todavia, o conceito de transmissão sexual (SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000).



## **1.6 ASSOCIAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HPV COM OUTRAS DSTs**

RAVOGLI (1916) já referia que o condiloma acuminado podia ser precedido de ou estar associado a outras Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs).

ORIEL (1971b) estudou homens com verrugas genitais e observou associação com gonorréia e sífilis em 22% e 15% deles, respectivamente.

KINGHORN (1978) referiu que qualquer infecção genital que aumente as secreções nesta região parece predispor à proliferação e à perpetuação das verrugas genitais. Neste estudo, observou associação com gonorréia em 10% dos casos.

CHIARINI et al. (1998) pesquisaram herpes, *chlamydia* e HPV com o uso de PCR em estudo realizado em homens com uretrite não gonocócica, e encontraram 36% dos casos com infecções associadas. HPV foi encontrado em 31% das espécies positivas para dois ou mais agentes infecciosos, e herpes, em 10%.

ZIELINSKI et al. (1999) referiram, por outro lado, que, de acordo com a literatura, a presença de condiloma acuminado, por si só, não constitui razão para pesquisa de outras DSTs.

## **1.7 HPV E HIV**

Existem trabalhos evidenciando maior incidência de HPV em

pacientes soropositivos para o Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV (BERNARD et al., 1992; BRYAN et al., 1998; von KROUGH et al., 1995; EL-ATTAR & EVANS, 1999; GOMOUSA-MICHAEL et al., 2000; DEL MISTRO & CHIECO BIANCHI, 2001). Estes autores observaram que também a incidência de herpes era maior no grupo soro-positivo para HIV.

ORMOND & MULCAHY (1998) apresentaram artigo de revisão em que ressaltaram a complexa interação entre algumas DSTs e os pacientes HIV-positivos. Enfatizaram a existência de diferentes manifestações, efeitos e tipos de tratamento para pacientes HIV-positivos com herpes, sífilis e HPV.

ARANY et al. (1998), FRISCH et al. (2000) e BRANCA et al. (2000), relataram maior incidência de HPV oncogênico e mais alterações pré-neoplásicas em pacientes HIV-positivos.

CZELUSTA et al. (2000) revisaram a literatura pertinente e concluíram que a infecção pelo HIV é a única DST que modifica as características clínicas de outras DSTs.

## **1.8 HPV E URETRITES**

ORIEL (1971a,b) observou taxa de associação de verrugas genitais e gonorréia de 22%.

AYNAUD et al. (1999) estudaram 210 homens HIV-negativos e observaram que a uretrite estava presente em 36% dos pacientes com HPV peniano e em 51% dos pacientes com HPV uretral, e concluíram que a

uretrite favorece a colonização pelo HPV na uretra anterior.

OKESOLA & FAWOLE (2000) publicaram estudo em que relataram taxa de 46,4% de associação entre HPV e uretrite não gonocócica.

## **1.9 HPV E BALANOPOSITE**

JACYNTHO et al. (1989) relataram que a monilíase foi a infecção mais freqüente em seu estudo com 70 homens.

WIKSTRÖM et al. (1994) relataram índices de positividade para HPV, em pacientes com e sem balanite, de 56% e 26%, respectivamente. HIPPELÄINEN et al. (1991) encontraram incidência de pacientes HPV-positivos com balanite de 32,6%; COSTA et al. (1992), de 21%; AYNAUD et al. (1994), de 43,7%; STRAND et al. (1993), de 29,2%; MANDAL et al. (1991), de 20%; e VODOPYANOV et al. (1998), de 30%. Os dois últimos trabalhos foram realizados em clínica urológica.

BIRLEY et al. (1994) apresentaram cinco pacientes com balanopostite em quatro dos quais (80%) foi evidenciada presença de DNA do HPV (que era do tipo 6).

Em 1995, WIKSTRÖM publicou outro trabalho em que descreveu a associação entre balanopostite e HPV como uma nova entidade clínica.

### **1.10 HPV E FIMOSE**

A presença de prepúcio proporciona condições de calor e umidade ideais para a proliferação do HPV (KINGHORN, 1978).

ORIEL (1971b) constatou que 79% dos homens com verrugas genitais eram não circuncidados e apresentavam lesões mais exuberantes.

CHUANG et al. (1984) relataram que, em 71 homens cujas lesões eram na porção distal do pênis, 32% eram não circuncidados.

MAYMON et al. (1995) estudaram homens circuncidados parceiros de mulheres infectadas por HPV e observaram incidência menor que a descrita em outros trabalhos, sugerindo que a fimose poderia ser um fator predisponente para HPV.

AYNAUD et al. (1999) estudaram 210 homens e não encontraram diferença significativa na frequência da infecção pelo HPV em homens circuncidados e não circuncidados (42% e 58%, respectivamente); avaliaram, contudo, apenas o local da lesão. Encontraram, por outro lado, diferença significativa na frequência de uretrite entre os pacientes circuncidados (19%) e os não circuncidados (34,5%).

### **1.11 HPV E PROMISCUIDADE**

Alguns autores descrevem maior incidência de DSTs, em especial o HPV, entre indivíduos com várias parceiras (De SANJOSE et al., 1996;

MUÑOZ et al., 1996; CASTELLSAGUE et al., 1997).

Uma vez que as mulheres espanholas apresentavam um dos mais baixos índices de câncer de colo uterino, e as mulheres colombianas, um dos mais altos, alguns autores se propuseram a realizar estudos comparativos para avaliar a prevalência do HPV nestas mulheres e em seus parceiros.

No estudo comparativo realizado por De SANJOSE et al. (1996), os autores compararam uma população da Colômbia e uma população da Espanha, divididas por grupos sócio-econômicos (baixo e alto). Encontraram 31% dos homens colombianos com DNA do HPV no grupo de menor nível sócio-econômico, contra 10% no grupo sócio-econômico mais privilegiado. Nos espanhóis, os índices foram de 5,3% no grupo sócio-econômico baixo, contra 0% no grupo sócio-econômico alto. Em ambos os países, os homens do grupo sócio-econômico mais baixo apresentaram frequência maior de relações sexuais com prostitutas, o que reflete maior exposição de suas parceiras ao HPV.

CASTELLSAGUE et al. (1997) publicaram estudo com 816 homens divididos em quatro grupos, um dos quais se referindo a grupo controle. Compararam o grupo da Colômbia (alto índice de câncer de colo uterino) com o grupo da Espanha (baixo índice de câncer de colo uterino), pesquisando DNA do HPV em esfoliado peniano. Encontraram DNA do HPV em 25,69% dos parceiros de mulheres colombianas com câncer de colo de útero, contra 17,49% dos parceiros espanhóis, enquanto que no grupo

controle os índices foram de 18,94% contra 3,51%, respectivamente. Concluíram que a presença de DNA do HPV é maior em homens cujas parceiras apresentam câncer de colo de útero que nos do grupo controle. O grupo controle da Colômbia apresentou presença de DNA do HPV cinco vezes maior que o grupo controle da Espanha. Maior correlação entre a presença do DNA do HPV e todas as variáveis analisadas em relação ao comportamento sexual ocorreu no grupo da Espanha, porém não ocorreu no grupo da Colômbia. A diferença na prevalência de DNA do HPV entre os países estudados é concordante com a diferença da incidência de câncer de colo uterino, que é oito vezes maior na Colômbia em relação à Espanha.

MUÑOZ et al. (1996) realizaram estudo na Colômbia, no intuito de realizar avaliação epidemiológica da ocorrência de HPV. Entretanto, os seus resultados não foram conclusivos, pois o grupo controle também se mostrou contaminado.

### **1.12 A INFECÇÃO PELO HPV EM HOMENS COM HISTÓRIA PREGRESSA DESTE TIPO DE INFECÇÃO**

Independentemente do tipo de tratamento instituído, a recidiva de HPV ainda é considerável segundo alguns autores (KREBS, 1989; ROSEMBERG, 1991; FERENCZY et al., 1991; BERGMAN & NALICK, 1991; PALEFSKY & BARRASSO, 1996; GROSS et al., 1997).

VOOG & LÖWHAGEN (1992) estudaram 41 homens tratados por apresentarem lesões penianas por HPV, e observaram sinais da infecção em

37% dos casos mesmo 18 meses após o tratamento.

Diversos autores ressaltaram a regressão espontânea em grande proporção de pacientes com lesões verrucosas (FRIEDRICH, 1972; SKINNER et al., 1973; ULBRIGHT et al., 1982).

SYRJÄNEN (1989) observou em estudo prospectivo, com acompanhamento de cinco anos, regressão espontânea em 40% dos casos de pacientes HPV não tratadas.

Segundo SADOUL et al. (1983), a maioria dos condilomas persiste ou recidiva.

Sabemos que a remissão desta infecção está intimamente relacionada com o sistema imunológico, tanto que existe maior taxa de recidiva e número de lesões em situações de baixa imunidade (RÜDLINGER et al., 1986; WRIGHT, 1996), como no caso de transplantados renais e de pacientes HIV-positivos.

Estudos recentes mostram que a grande maioria das infecções benignas por HPV regride espontaneamente em curto espaço de tempo (SYRJÄNEN, 1996a).

Esta regressão ocorre independentemente da parceira, e em tempos diferentes, sendo comum encontrar apenas um dos parceiros com a infecção pelo HPV confirmada por estudo do DNA (HILLMAN et al., 1993a,b; HO et al., 1993; KOKELJ et al., 1993; HIPPELÄINEN et al., 1994a,b; KYO et al.,

1994; ROTOLA et al., 1994; BAKEN et al., 1995; BAR-AM et al., 1995; STRAND et al., 1995; GOMOUSA-MICHAEL et al., 1997).

Portanto, a aquisição, persistência e progressão da infecção pelo HPV dependerão do tipo viral (alto ou baixo risco), dos mecanismos de controles intracelulares, e da eficácia da resposta imunológica antiviral (WU, 1994; MALEJCZYK et al., 1997).

### **1.13 PENISCOPIA**

A peniscopia vem sendo utilizada há 20 anos. BAGGISH (1982) foi pioneiro na utilização do colposcópio para avaliar o pênis.

LEVINE et al., em 1984, publicaram estudo em que avaliaram homens à vista armada.

ROSEMBERG (1985) utilizou o colposcópio e aplicação de ácido acético para avaliar homens com história de condiloma; seguiram-se, então, os estudos de CARPINELLO et al. (1986), SAND et al. (1986) e SCHNEIDER et al. (1987).

COMITE & CASTADOT (1988) ressaltaram a importância da peniscopia com ácido acético em todos os homens que apresentam condiloma ou naqueles cujas parceiras são portadoras de HPV.

O azul de toluidina, utilizado pelos patologistas e citologistas segundo descrição de FERREIRA & MENEZES (1959), a partir de experiências de



GUZMAN (*apud* JACYNTHO et al., 1994), foi usado no colo uterino por RICHART, em 1963.

RIEPER (1970) confirmou a importância de seu emprego na colposcopia e o divulgou para todo o país (*apud* JACYNTHO et al., 1994).

A utilização do azul de toluidina no pênis foi descrita por BARRASSO et al. (1987), na França, como coadjuvante na terapêutica com laserterapia, e por JACYNTHO et al. (1987), em estudo realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, que confirmaram o seu valor.

NICOLAU et al. (1991) padronizaram a técnica que consiste em avaliação com a vista desarmada, aplicação de gaze embebida em solução de ácido acético a 5% na região peniana e escrotal durante três a cinco minutos, seguida do pincelamento do pênis e escroto com solução de azul de toluidina a 1%. Passados três a cinco minutos, procede-se à sua remoção com o uso de solução de ácido acético a 1%. Se a camada córnea é normal, todo o azul de toluidina é removido, ficando impregnado apenas nas regiões em que há hipercromasia e multinucleação. A peniscopia com a utilização do colposcópio e aplicação do ácido acético e do azul de toluidina é denominada peniscopia alargada. Tornou-se um método muito importante para localizar as lesões suspeitas de estarem infectadas pelo HPV, por permitir o diagnóstico de lesões subclínicas no homem assintomático. Estes autores publicaram vários trabalhos em que confirmaram a importância da peniscopia alargada.

O ácido acético coagula e precipita as proteínas intracelulares, revela lesões brancas ou acentua lesões com relevos e é reversível. Após a aplicação do azul de toluidina, ocorre a sua fixação pelo DNA das células nos locais que apresentam displasia ou infecção pelo HPV com paraqueratose e hipercromasia (JACYNTHO et al., 1994). Com esta padronização, pode-se determinar os locais suspeitos e realizar a coleta de material para análise.

TROFATTER JUNIOR (1997) menciona que as lesões podem ser visíveis; porém, a maioria dos casos é subclínica. Deve-se utilizar a peniscopia com ácido acético e azul de toluidina para se localizar as lesões suspeitas. Segundo o autor, mesmo em mãos experientes, este método tem baixa especificidade.

### **1.13.1 QUANDO INDICAR UMA PENISCOPIA**

A indicação da peniscopia é assunto muito controverso.

#### **A) EM PARCEIROS DE MULHERES COM HPV E NEOPLASIA DE COLO UTERINO**

É clássica a indicação de peniscopia para parceiros de mulheres com HPV e com câncer de colo uterino (NAKAZAWA et al., 1991; NIEMINEN et al., 1991; COSTA et al., 1992; HILLMAN et al., 1993a,b; HO et al., 1993; KYO et al., 1994; ROTOLA et al., 1994; HIPPELÄINEN et al., 1994a,b; BAKEN et al., 1995; BAR-AM et al., 1995; STRAND et al., 1995; ATLANTE et al., 1999; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000; LAURO et al., 2000).

## **B) EM PACIENTES COM BALANOPOSTITE**

Existe a associação de HPV com balanopostite, sendo que WIKSTRÖM (1995) descreve esta associação como uma nova entidade clínica.

## **C) EM PACIENTES COM OUTRAS DSTs**

Alguns trabalhos referem associação do HPV com outras DSTs, principalmente as uretrites, devido à sua alta incidência (CHIARINI et al., 1998), e HIV, devido à imunossupressão (BERNARD et al., 1992; BRYAN et al., 1998; EL-ATTAR & EVANS, 1999; GOMOUSA-MICHAEL et al., 2000; ORMOND & MULCAHY, 1998; ARANY et al., 1998; FRISCH et al., 2000; CZELUSTA et al., 2000; DEL MISTRO & CHIECO BIANCHI, 2001).

## **D) EM PACIENTES COM VERRUGAS VISÍVEIS**

Alguns serviços indicam peniscopia para pacientes portadores de verruga genital, o que parece lógico, uma vez que podem ser encontradas lesões subclínicas satélites que explicam as recidivas freqüentes quando não tratadas. O CDC nos anos de 1999 e 2002, recomenda apenas o tratamento das lesões visíveis, o que parece um contra-senso, uma vez que as lesões subclínicas são potencialmente contagiosas e apresentam os vírus mais oncogênicos (CDC, 1999, 2002; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000).

## **E) EM PACIENTES COM MÚLTIPLAS PARCEIRAS**

Existem estudos demonstrando maior incidência de HPV em pacientes

que têm contato com múltiplas parceiras (De SANJOSE et al., 1996; CASTELLSAGUE et al., 1997).

#### **F) OUTRAS INDICAÇÕES**

Hoje, encontramos solicitação de peniscopia pelo próprio casal como exame pré-nupcial e quando do início de um novo relacionamento.

### **1.14 BIOLOGIA MOLECULAR**

TROFATTER JUNIOR publicou estudo, em 1997, que sintetiza claramente as dificuldades em realizar diagnóstico preciso da infecção pelo HPV com os métodos convencionais utilizados até então, como a colposcopia, peniscopia, citologia e histologia, e ressaltou a importância dos métodos de detecção do DNA do HPV (Biologia Molecular).

A aplicação de métodos de biologia molecular para a identificação de agentes infecciosos vem apresentando rápida evolução nos últimos anos, devida, em grande parte, ao desenvolvimento de novas técnicas de análise do DNA e do RNA. A identificação dos agentes infecciosos é baseada na detecção do DNA ou RNA, que torna possível também a quantificação de bactérias, fungos e vírus num prazo de poucas horas e garante sensibilidade e especificidade elevadas. A lista de microorganismos que podem ser detectados por técnicas moleculares é crescente, assim como o são as alternativas metodológicas.

Os métodos de biologia molecular utilizados atualmente são: Hibridização “*in situ*”, PCR e Captura Híbrida.

A captura híbrida foi desenvolvida em 1992, por LÖRINCZ et al., a partir de estudos realizados desde 1983 sobre os métodos já existentes. Amplifica o sinal dos híbridos formados, os quais são detectados por reação enzima-substrato, e sua leitura é feita por quimioluminescência. É um teste fácil de ser realizado, em curto espaço de tempo, aprovado pelo “Food and Drugs Administration” - FDA e pelo Ministério da Saúde para uso comercial. Possui 18 sondas virais e pode detectar dois grupos distintos: **grupo A, de baixo risco** (6, 11, 42, 43, 44), e **grupo B, de alto risco** (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Sua sensibilidade é de 0,1 cópia de agente por célula.

## 2. OBJETIVOS

---

Sabendo da importância da peniscopia, ficam as seguintes dúvidas: quem é o homem suspeito de apresentar a infecção pelo HPV na população? Existe um grupo de risco? Quando devemos indicar a peniscopia?

Com o intuito de esclarecer estas questões, o objetivo deste estudo foi analisar os motivos de consulta à clínica urológica que justificam a indicação de peniscopia, e, assim, identificar prováveis grupos de risco em pacientes com suspeita de apresentar este tipo de infecção, os quais foram submetidos à peniscopia e à pesquisa de DNA do HPV em biópsias de lesões clínicas e subclínicas (pelo teste de captura híbrida) para a confirmação diagnóstica.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

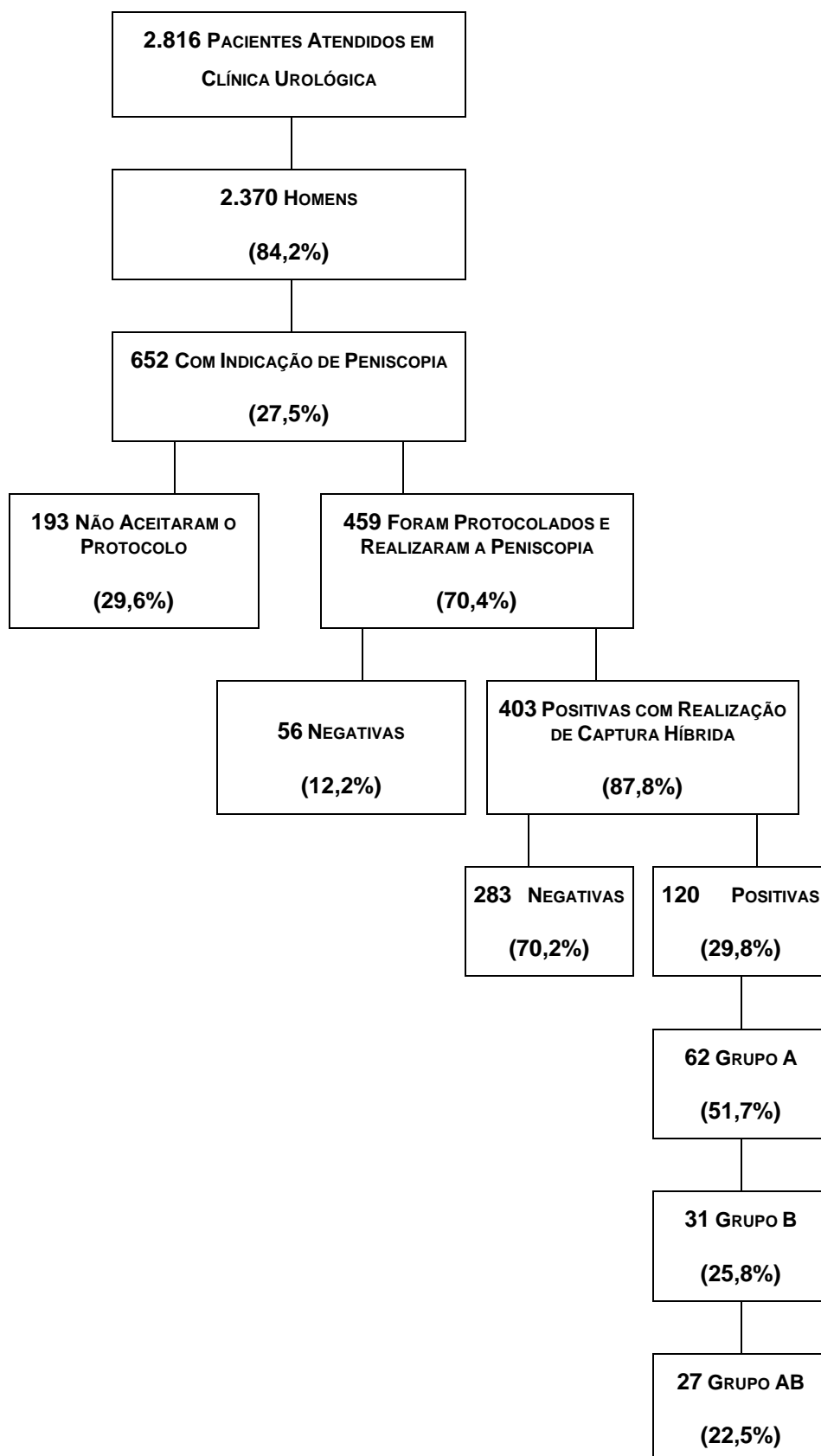
---

#### **3.1 CASUÍSTICA**

No período entre 26 de março de 1996 e 3 de outubro de 2000, de 2.816 pacientes atendidos em clínica urológica, 2.370 (84,2%) eram homens e 446 (15,8%), mulheres.

Foi criado um protocolo enfatizando o motivo da consulta, conforme o qual o paciente era incluído em um de sete grupos preestabelecidos. Para iniciar o protocolo de pesquisa de infecção pelo HPV, o paciente era submetido à peniscopia, e, se apresentasse alguma lesão sugestiva desta infecção, era realizada biópsia, e o material era encaminhado para estudo histológico e pesquisa do DNA por captura híbrida.

Do grupo masculino, 652 homens (27,5%) apresentavam indicação de pesquisa da infecção pelo HPV. Destes, 193 (29,6%) negaram-se a seguir o protocolo, e os demais 459 (70,4%) foram submetidos à peniscopia, dos quais 403 (87,8%) apresentaram algum tipo de lesão clínica ou subclínica, tendo sido, por isso, submetidos à biópsia dirigida e pesquisa de DNA do HPV por teste de biologia molecular (Fig. 1).



**FIGURA 1. Determinação e caracterização da casuística**



### 3.2 MÉTODOS

Neste estudo de caráter prospectivo, foram analisados os motivos pelos quais os pacientes procuraram a clínica urológica e os motivos pelos quais foi indicada a peniscopia, com o intuito de avaliar a existência de grupos de risco para HPV e a possibilidade de estabelecer melhor as indicações de peniscopia.

Uma vez que existem situações em que a chance é maior de o indivíduo apresentar a infecção pelo HPV, 459 pacientes protocolados que realizaram a peniscopia foram distribuídos em sete grupos, de acordo com o motivo da consulta, a saber:

**Grupo A:** 78 pacientes cuja parceira apresentava infecção por HPV;

**Grupo B:** 61 pacientes que apresentavam lesão visível (sugestiva da infecção pelo HPV);

**Grupo C:** 70 pacientes com balanopostite de repetição;

**Grupo D:** 36 pacientes com história pregressa de infecção por HPV;

**Grupo E:** 67 pacientes que apresentavam alguma outra DST (especificamente uretrite, sífilis, herpes ou molusco);

**Grupo F:** 146 pacientes que procuraram a clínica por outras doenças ou condições (impotência, infertilidade, HPB, exame pré-nupcial, vasectomia, dor inguinal, dor testicular, tumor de testículo, varicocele, eczema escrotal, exames rotineiros da próstata e outras), e apresentavam alguma suspeita

clínica de infecção pelo HPV, como verrugas, pápulas ou lesões hiperocrômicas;

**Grupo G:** um paciente que declarou ter múltiplas parceiras (considerando acima de cinco parceiras diferentes ao ano).

### **3.2.1 PENISCOPIA**

Na realização da peniscopia, utilizou-se o aparelho de videoscopia da marca DF Vasconcelos com objetiva de 300mm e aumento real de 40x, seguindo-se quatro tempos:

**1º tempo:** Exame do pênis a olho nu, pesquisando-se condilomas acuminados, por vezes minúsculos, e pápulas cor da pele, transparentes, vermelhas, róseas, leucoplásicas ou pigmentadas.

**2º tempo:** O pênis era envolto com gaze embebida em ácido acético a 5%, cobrindo a sua superfície e elevando o prepúcio, já que a sua parte interna é o local mais acometido. O processo era estendido até a região escrotal, apesar de serem raras as lesões no local. Aguardavam-se três a cinco minutos para que o ácido acético coagulasse as proteínas do eventual epitélio alterado, tornando branca a região, às vezes percebida à visão desarmada, em especial nos condilomas acuminados, pápulas acidófilas e lesões micropapilares.

**3º tempo:** O pênis e a região escrotal foram pincelados com gaze embebida em solução aquosa de azul de toluidina a 1%. Esperavam-se três

a cinco minutos para que o azul se fixasse nas regiões ricas em DNA. Procedia-se à limpeza da região pintada com solução de ácido acético a 1%, sucedida de observação ao colposcópio para procura de lesões.

**4º tempo:** Eram realizadas biópsia, nas lesões clínicas e subclínicas, com anestesia local, utilizando xilocaína a 1%. O material colhido era colocado em um tubete com a solução conservadora apropriada e encaminhado para a realização de captura híbrida.

### **3.2.2 CAPTURA HÍBRIDA**

O material para análise por captura híbrida passou por cinco procedimentos:

1. Digestão e desnaturação;
2. Hibridização;
3. Captura dos híbridos;
4. Reação dos híbridos com o conjugado;
5. Detecção dos híbridos por quimioluminescência.

A digestão e a desnaturação eram feitas em uma mesma etapa, no próprio tubo de coleta. Na digestão, adicionava-se solução ácida à amostra, para digerir qualquer outra estrutura (celular, proteínas, gorduras etc.) que não DNA ou RNA, e para fragmentar a molécula de DNA em curtas seqüências de bases nitrogenadas para facilitar a hibridização. Na etapa de

desnaturação, o DNA era submetido a altas temperaturas e ao pH ácido, deixando-se as bases nitrogenadas (A-T-C-G) livres para a hibridização. Este procedimento era realizado em banho-maria a 65°C durante 45 minutos.

Após a digestão e a desnaturação, 75µl da amostra eram transferidos para os microtubos, a fim de que se processasse a hibridização. Nesta etapa, as sondas de RNA eram diluídas em diluente próprio e alíquotas (25µl) nos microtubos. A hibridização era realizada em banho-maria a 65°C, durante uma hora. Depois de hibridizado, o material era transferido para uma microplaca com suas paredes recobertas por anticorpos anti-RNA/DNA, que reagiam com os híbridos formados anteriormente. Esta etapa, denominada captura híbrida, era realizada com um “rotary-shaker” (processo de agitação e rotação) à temperatura de 20-25°C durante uma hora.

A partir da captura, quando já se formava um complexo anti-RNA/DNA-híbrido, passava-se para a fase de detecção. Toda a solução contida na microplaca era desprezada. Adicionava-se anti-RNA/DNA conjugado à fosfatase alcalina para reagir com o complexo ligado à parede da microplaca. Esta fase durava 30 minutos à temperatura de 20-25°C.

Após este período, novamente se desprezava o material líquido da microplaca e procedia-se a uma única lavagem do ensaio, pela qual se retirava o excesso de fosfatase alcalina que não formava complexo anticorpo-híbrido-anticorpo.

Adicionava-se o substrato dioxetano, degradado pela fosfatase

alcalina durante 15 minutos. O grau de degradação do substrato dependia da quantidade de enzima ligada ao complexo, o qual produzia diferentes intensidades de cor, lidas por quimioluminescência, em equipamento apropriado.

Todo o teste de captura híbrida contava com controles negativos e positivos, testados em triplicata.

Havia, ainda, dois outros controles intratestes. No primeiro, adicionava-se reagente de desnaturação. Todas as amostras deviam se tornar roxas, o que dava a certeza de que estavam desnaturadas. No momento da adição das sondas, a coloração devia mudar de roxo para amarelo, para assegurar de que todas as amostras estavam recebendo a quantidade ideal de sonda.

A leitura foi totalmente automatizada por quimioluminômetro comandado por “software” que analisa os números recebidos da leitura e faz todos os cálculos de validação do ensaio. É importante destacar que o relatório final do teste foi feito pelo próprio “software”, não havendo margem de erro nos cálculos.

### **3.2.3 CONTROLE DE QUALIDADE**

**Primeiro controle:** A calibração do quimioluminômetro DCR-1 era feita por um “kit” para validação, preparado com diluições especificadas no próprio “kit”. A calibração do quimioluminômetro DML 2000 era feita por meio de “software”.

**Segundo controle:** Era usado “kit” específico para o controle de

qualidade dos testes. Trata-se de um painel de reações com concentrações conhecidas que, via de regra, devem ser realizadas pelo laboratório a cada três meses. Os resultados eram enviados ao setor técnico.

### **3.2.4 ESTUDO ESTATÍSTICO DOS DADOS**

Para o estudo estatístico relativo aos achados desta amostra, adotou-se o modelo de distribuição de freqüências para cada variável dependente e independente analisada.

Distribuídas as freqüências, os dados foram analisados dentro de cada variável com o emprego do Teste do Qui-Quadrado para uma amostra (DOWNSON-SAUNDERS & TRAPP, 1994).

Para a comparação das freqüências distribuídas entre as diferentes variáveis, adotou-se o Teste do Qui-Quadrado para amostras independentes.

## 4. RESULTADOS

---

A peniscopia realizada em 459 pacientes foi positiva para HPV em 403 (87,8%) e negativa nos outros 56 (12,2%).

Dentre os pacientes com peniscopia negativa, os motivos de consulta significativamente mais freqüentes foram outras DSTs (41,0%) e balanite de repetição (33,9%), enquanto que parceira com HPV, condiloma prévio e múltiplas parceiras foram motivos pouco freqüentes neste grupo de pacientes. Por outro lado, dentre os pacientes com peniscopia positiva, o motivo de consulta significativamente mais freqüente foi outras condições (36,2%), sendo que a distribuição das freqüências dos demais motivos se mostrou homogênea à estatística, exceção feita a parceiras múltiplas, que constituiu o motivo menos freqüente (Tab. 1).

Foi, portanto, estatisticamente diferente a distribuição das freqüências relativas aos motivos de consulta quando comparados os pacientes com peniscopia negativa e positiva para HPV (Tab. 1).

**TABELA 1. Distribuição das frequências relativas ao motivo da consulta, de acordo com os resultados negativos ou positivos para HPV pela peniscopia**

Motivo da consulta	Negativos		Positivos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Parceira com HPV	1	1,9	77	19,1	78	16,9
Presença de lesão	11	19,6	50	12,4	61	13,3
Balanite de repetição	19	33,9	51	12,6	70	15,2
Condiloma prévio	2	3,6	34	8,4	36	7,8
Outras DSTs	23	41,0	44	10,9	67	14,7
Outras condições	0	-	146	36,2	146	31,9
Parceiras múltiplas	0	-	1	0,3	1	0,2
Totais	56	100,0	403	100,0	459	100,0
Qui-quadrado calculado*	70,98 <sup>(sig)</sup>		212,34 <sup>(sig)</sup>		180,14 <sup>(sig)</sup>	
Qui-quadrado calculado**	78,81 <sup>(sig)</sup>					

(\*) *Análise intragrupo. Grau de liberdade 6 - Qui-quadrado crítico: 12,59*

(\*\*) *Análise intergrupos. Grau de liberdade 6 - Qui-quadrado crítico: 12,59*

Dos 403 pacientes com peniscopia positiva encaminhados para confirmação diagnóstica por captura híbrida, 283 exames mostraram-se negativos para HPV (70,2%), e 120 (29,8%) foram positivos (Tab. 2).

Dos 120 pacientes com captura híbrida positiva para HPV, 60 (50%) apresentavam lesões clínicas. Destes, 21 (17,5%) procuraram a clínica por apresentar, como queixa principal, lesão visível sugestiva desta infecção, e nos demais 39 (32,5%), embora tenham procurado o serviço por outro motivo, foi constatada alguma lesão sugestiva desta infecção durante o exame clínico. Os outros 50% dos casos positivos para HPV pela captura híbrida eram subclínicos (Tab. 2).

Importante salientar que, tanto para os pacientes negativos como para aqueles positivos para o vírus, o motivo de consulta significativamente mais freqüente foi o que classificamos de outras condições (Tab. 2). A



distribuição das frequências das demais variáveis relativas aos motivos que levaram os pacientes ao consultório se mostrou homogênea para ambos os grupos e para a amostra como um todo, razão pela qual não se constataram diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes negativos e positivos para HPV no que se refere aos motivos de consulta (Tab. 2).

**TABELA 2. Distribuição das frequências relativas ao motivo da consulta, de acordo com os resultados negativos ou positivos para HPV pela captura híbrida**

Motivo da consulta	Negativos		Positivos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Parceira com HPV	53	18,7	24	20,0	77	19,1
Presença de lesão	29	10,2	21	17,5	50	12,4
Balanite de repetição	38	13,4	13	10,8	51	12,6
Condiloma prévio	21	7,4	13	10,8	34	8,4
Outras DSTs	34	12,0	10	8,4	44	10,9
Outras condições	107	37,8	39	32,5	146	36,2
Parceiros múltiplos	1	0,5	0	-	1	0,25
Totais	283	100,0	120	100,0	403	100,0
Qui-quadrado calculado*	166,22 <sup>(sig)</sup>		37,95 <sup>(sig)</sup>		212,34 <sup>(sig)</sup>	
Qui-quadrado calculado**	7,41 <sup>(ns)</sup>					

(\*) *Análise intragrupo. Grau de liberdade 6 - Qui-quadrado crítico: 12,59*

(\*\*) *Análise intergrupos. Grau de liberdade 6 - Qui-quadrado crítico: 12,59*

Observamos 26 pacientes com queixa de lesão verrucosa, sendo 19 (73%) pacientes com captura híbrida positiva para HPV e sete (27%) pacientes com diagnóstico negativo à captura híbrida (Tab. 3). Se analisarmos apenas os casos de captura híbrida positiva, 20 (95%) pacientes apresentaram queixa de lesão verrucosa (Tab. 3).

Entre os pacientes com peniscopia negativa, os tipos de lesão significativamente mais frequentes foram aquelas relativas à exulceração (45,4%) e herpes (36,4%). Entre os pacientes com peniscopia e captura

híbrida positivas, houve predomínio significativo das lesões verrucosas visíveis (90,4%), enquanto nos pacientes com captura híbrida negativa, a distribuição das frequências de acordo com os tipos de lesões mostrou-se relativamente homogênea. A diferença significativa encontrada neste grupo de pacientes refere-se, antes, à menor frequência de lesões císticas e aquelas relativas à exulceração. Portanto, observou-se diferença significativa entre os três subgrupos no que concerne ao tipo de lesões encontradas (Tab. 3).

**TABELA 3. Distribuição das frequências relativas aos tipos de lesões visíveis de acordo com o tipo de lesão visível e captura híbrida**

Tipos de lesão	Peniscopia Negativa		Peniscopia Positiva			
			Captura Híbrida Positiva		Captura Híbrida Negativa	
	N	%	N	%	N	%
Verrugas visíveis	0	-	19	90,4	7	24,1
Glândulas de Tyson	1	9,1	1	4,8	4	13,8
Pápulas	1	9,1	0	-	9	31,0
Lesões hipercrômicas	0	-	1	4,8	6	20,8
Exulceração	5	45,4	0	-	2	6,9
Herpes	4	36,4	0	-	0	-
Lesões císticas	0	-	0	-	1	3,4
Totais	11	100,0	21	100,0	29	100,0
Qui-quadrado calculado*	16,36 <sup>(sig)</sup>		99,99 <sup>(sig)</sup>		15,78 <sup>(sig)</sup>	
Qui-quadrado calculado**			63,14 <sup>(sig)</sup>			

(\*) Análise intragrupo. Grau de liberdade 6 - Qui-quadrado crítico: 12,59

(\*\*) Análise intergrupos. Grau de liberdade 12 - Qui-quadrado: 21,03

Embora a frequência de resultados negativos tenha sido maior do que a de positivos no que se refere aos motivos da consulta, especialmente nas variáveis parceira com HPV, balanite de repetição, outras DSTs e outras condições, os percentuais descritivos destas variáveis para os diagnósticos

positivos não se mostram desprezíveis, oscilando entre 23,0% e 42,0% dos casos (Tab. 4).

As freqüências relativas à presença de lesão e de condiloma prévio, por outro lado, apesar de terem sido também maiores entre os pacientes negativos para HPV, não foram estatisticamente diferentes entre os grupos, o que sugere atenção cuidadosa para pacientes que procuram o consultório por tais motivos.

**TABELA 4. Distribuição das freqüências relativas aos resultados de captura híbrida negativos ou positivos para HPV, de acordo com os motivos da consulta**

<i>Resultados para HPV por Captura Híbrida</i>	<i>Motivos da consulta</i>													
	<i>Parceira com HPV</i>		<i>Presença de lesão</i>		<i>Balanite repetição</i>		<i>Condiloma prévio</i>		<i>Outras DSTs</i>		<i>Outras doenças</i>		<i>Parceiros múltiplos</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Negativos	53	69,0	29	58,0	38	75,0	21	62,0	34	77,0	107	73,0	1	100,0
Positivos	24	31,0	21	42,0	13	25,0	13	38,0	10	23,0	39	27,0	0	-
	146		100,0		1		1		13,09 <sup>(sig)</sup>		31,67 <sup>(sig)</sup>		1,00 <sup>(ns)</sup>	
<i>Qui-quadrado calculado*</i>	10,92 <sup>(sig)</sup>		1,28 <sup>(ns)</sup>		12,25 <sup>(sig)</sup>		1,88 <sup>(ns)</sup>		13,09 <sup>(sig)</sup>		31,67 <sup>(sig)</sup>		1,00 <sup>(ns)</sup>	

(\*) Grau de liberdade 1 - Qui-quadrado crítico 3,84

Com relação à distribuição dos pacientes tanto com diagnóstico negativo quanto positivo pela captura híbrida, de acordo com a presença de outras DSTs, ambos os grupos apresentaram freqüência significativamente maior de uretrite que, aliás, representou 90% dos casos com diagnóstico positivo para HPV dentre os pacientes encaminhados para a confirmação diagnóstica por serem portadores de outras doenças sexualmente transmissíveis (Tab. 5).

Apesar de a maior freqüência dos casos de outras DSTs ter mostrado

diagnóstico negativo para HPV, 27,0% (9/33) dos casos de uretrite e 14,0% (1/7) dos casos de herpes foram positivos para HPV (Tab. 6).

**TABELA 5. Distribuição das frequências relativas a outras doenças sexualmente transmissíveis, de acordo com os resultados negativos ou positivos para HPV pela captura híbrida**

Outras DSTs	Negativos		Positivos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Uretrite	24	70,0	9	90,0	33	75,0
Sífilis	3	8,8	0	-	3	6,8
Herpes	6	17,5	1	10,0	7	15,9
Molusco	1	2,9	0	-	1	2,3
Total	34	100,0	10	100,0	44	100,0
Qui-quadrado calculado*	32,13 <sup>(sig)</sup>		22,80 <sup>(sig)</sup>		60,34 <sup>(sig)</sup>	
Qui-quadrado calculado**			1,89 <sup>(ns)</sup>			

(\*) Análise intragrupo. Grau de liberdade 3 - Qui-quadrado crítico: 7,82

(\*\*) Análise intergrupos. Grau de liberdade 3 - Qui-quadrado crítico: 7,82

**TABELA 6. Distribuição das frequências relativas aos resultados negativos ou positivos para HPV, de acordo com a presença de outras doenças sexualmente transmissíveis**

Resultados para HPV	Outras DSTs							
	Uretrite		Sífilis		Herpes		Molusco	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Negativos	24	73,0	3	100,0	6	86,0	1	100,0
Positivos	9	27,0	0	-	1	14,0	0	-
Totais	33	100,0	3	100,0	7	100,0	1	100,0
Qui-quadrado calculado*	6,81 <sup>(sig)</sup>		3,00 <sup>(ns)</sup>		3,57 <sup>(ns)</sup>		1,00 <sup>(ns)</sup>	

(\*) Grau de liberdade 1 - Qui-quadrado crítico 3,84

Quando outras condições causaram o encaminhamento para diagnóstico de HPV por captura híbrida, observou-se que a variável "outras" foi significativamente mais freqüente nos pacientes com diagnóstico negativo. Já entre os pacientes com diagnóstico positivo, esta distribuição não mostrou diferenças importantes (Tab. 7). A variável "outras" também foi a

principal responsável pela diferença significativa encontrada entre os grupos, que também se deveu, ao contrário, à maior frequência de dor inguinal e tumor de testículo entre os casos positivos para HPV em comparação com os casos negativos.

**TABELA 7. Distribuição das frequências relativas a outras condições, de acordo com os resultados negativos ou positivos para HPV pela captura híbrida**

Outras condições	Negativos		Positivos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Impotência (A)	17	15,8	8	20,5	25	17,1
Infertilidade (B)	13	12,2	1	2,6	14	9,6
HPB (C)	18	16,8	4	10,3	22	15,0
Vasectomia (D)	11	10,3	4	10,9	15	10,4
Dor inguinal (E)	1	0,9	3	7,7	4	2,7
Dor testicular (F)	9	8,4	5	12,8	14	9,6
Tumor de testículo (G)	1	0,9	3	7,7	4	2,7
Varicocele (H)	2	1,9	1	2,6	3	2,1
Eczema escrotal (I)	2	1,9	2	5,1	4	2,7
Avaliação de rotina (J)	5	4,7	3	7,7	8	5,5
Outras (K)	28	26,2	5	12,8	33	22,6
Totais	107	100,0	39	100,0	146	100,0
Qui-quadrado calculado *	72,47 <sup>(sig)</sup>		12,59 <sup>(ns)</sup>		70,00 <sup>(sig)</sup>	
Qui-quadrado calculado **	18,73 <sup>(sig)</sup>					

(\*) *Análise intragrupo. Grau de liberdade 10 - Qui-quadrado crítico: 18,31*

(\*\*) *Análise intergrupos. Grau de liberdade 10 - Qui-quadrado crítico: 18,31*

## 5. DISCUSSÃO

---

Segundo a literatura, conforme apresentamos na Introdução deste trabalho, há certas condições como a balanite de repetição (MANDAL et al., 1991; HIPPELÄINEN et al., 1991; COSTA et al., 1992; STRAND et al., 1993; WIKSTRÖM et al., 1994; AYNAUD et al., 1994; BIRLEY et al., 1994; WIKSTRÖM, 1995; VODOPYANOV et al., 1998), a infecção por HIV (BERNARD et al., 1992; von KROGH, et al., 1995; BRYAN et al., 1998; ORMOND & MULCAHY, 1998; ARANY et al., 1998; EL-ATTAR & EVANS, 1999; FRISCH et al., 2000; CZELUSTA et al., 2000; GOMOUSA-MICHAEL et al., 2000; BRANCA et al., 2000; DEL MISTRO & CHIECO BIANCHI, 2001), parceiras com neoplasia do colo uterino (PARKIN et al., 1992, 1993; GROSS et al., 1997; ZEHBE & WILANDER, 1997), e parceiras com HPV (SEDLACEK et al., 1986; JACYNTHO et al., 1987, 1988; TORRISI et al., 1989; JACYNTHO et al., 1989; BERGMAN & WICK, 1992; NICOLAU et al., 1997; MAYMON et al., 1995; SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000), que se associam com frequência maior à infecção por HPV em homens.

No entanto, a literatura não determina um grupo de risco específico para HPV em homens, para os quais a peniscopia deve ser indicada.

Há a indicação clássica de peniscopia para homens cujas parceiras já apresentam a infecção pelo HPV (SYRJÄNEN & SYRJÄNEN, 2000). De fato,

dos 78 homens que nos procuraram em virtude de suas parceiras serem portadoras do HPV, 77 (98,7%) apresentaram peniscopia positiva para a infecção. Todavia, a captura híbrida realizada para estes 77 casos confirmou o diagnóstico em 24 (31,0%).

A grande maioria dos trabalhos relatados na literatura preocupou-se em estudar parceiros de mulheres infectadas pelo HPV ou parceiros de mulheres com câncer do colo do útero (KREBS, 1989; GONZALES et al., 1991; KORONEL et al., 1991).

Autores que estudaram parceiros de mulheres infectadas pelo HPV referiram taxa de concordância para diagnóstico positivo da infecção no casal de 12,5% a 50,0% (HILLMAN et al., 1993a,b; HO et al., 1993; HIPPELÄINEN et al., 1994a,b; KYO et al., 1994; ROTOLA et al., 1994; BAKEN et al., 1995; STRAND et al., 1995; BAR-AM et al., 1995; ATLANTE et al., 1999; GOMOUSA-MICHAEL et al., 1997; LAURO et al., 2000). No nosso grupo de pacientes com peniscopia positiva para HPV, 19,1% deles eram parceiros de mulheres infectadas, frequência que se manteve quando analisamos apenas os casos em que a captura híbrida confirmou a presença da infecção (20,0%).

Na rotina clínica, atualmente, os próprios casais solicitam a realização da peniscopia como parte dos exames pré-nupciais, ou muitos homens procuram fazê-la como exigência de uma nova parceira antes de iniciar o relacionamento sexual.

Há autores que indicam a peniscopia nos casos de pacientes que apresentam lesão verrucosa visível, com o intuito de localizar outras lesões satélites ou lesões subclínicas que só são evidenciadas com a aplicação do ácido acético e com a utilização do peniscópio (HIPPELÄINEN et al., 1993; TROFATTER JUNIOR, 1997). Por outro lado, outros autores recomendam que só se tratem as lesões visíveis (CDC, 1999, 2002).

Em nossa amostra, a peniscopia foi indicada para 652 pacientes, dos quais 459 concordaram em realizá-la. Nestes pacientes, foi positiva para 403 (87,8%) e negativa para os outros 56 (12,2%) (Tab. 1).

Dos pacientes que realizaram peniscopia, 13,3% receberam esta indicação porque apresentavam lesão visível. Esta forma clínica de infecção estava presente em 19,6% dos pacientes cuja peniscopia foi negativa, e em 12,4% daqueles com peniscopia positiva. Dentre os casos positivos para HPV pela captura híbrida, 17,5% referiam-se à suspeita diagnóstica por presença de lesão visível (Tab. 2).

Portanto, dentre os 61 pacientes com indicação para peniscopia devida à presença de lesões visíveis, o diagnóstico peniscópico foi positivo em 81,9%, ou seja, em 50 pacientes então encaminhados para a captura híbrida, para 42,0% (21/50) dos quais houve a confirmação diagnóstica.

Nos casos em que as lesões visíveis eram especificamente verrugas, obtivemos confirmação diagnóstica pela biologia molecular em 73,0% dos casos (19/26). Deste modo, em sete (27%) pacientes o diagnóstico não foi



confirmado pela biologia molecular, embora apresentassem queixa de lesão verrucosa (Tab. 3).

Por outro lado, se analisarmos apenas os 21 pacientes com lesão visível e captura híbrida positiva, observamos que 20 (95,2%), apresentavam lesão verrucosa como queixa principal; apenas um caso apresentava lesão hipercrômica (Tab. 3).

Para a análise do grupo de pacientes que apresentavam algum tipo de lesão visível, podemos, ainda, considerar os 120 pacientes com resultado positivo para HPV pela captura híbrida (Tab. 2), grupo em que observamos que: 21 pacientes (17,5%) procuraram a clínica por apresentar lesão visível; outros 39 pacientes apresentavam lesão visível, embora tenham procurado a clínica por outras condições; e, portanto, 60 pacientes (50%) dos casos positivos por captura híbrida apresentavam algum tipo de lesão visível.

Se considerarmos o grupo de pacientes com suspeita clínica desta infecção (459 pacientes), já vimos que 13,3% apresentavam lesão visível, achado compatível com os da literatura, na qual encontramos valores que oscilam entre 2% e 20% de casos clínicos (ORIEL, 1971a,b, 1978; BECKER, 1984; TOVO FILHO, 1985; SYRJÄNEN, 1989; HILLMAN et al., 1993a,b; KILKENNY & MARKS, 1996).

Autores que estudaram a associação entre balanite de repetição e HPV referem incidência que varia de 21,0% a 80,0% (MANDAL et al., 1991; HIPPELÄINEN et al., 1991; COSTA et al., 1992; STRAND et al., 1993;

WIKSTRÖM et al., 1994; BIRLEY et al., 1994; AYNAUD et al., 1994; VODOPYANOV et al., 1998;).

Em nosso grupo de pacientes com peniscopia positiva para HPV, 12,6% apresentavam balanite de repetição (Tab. 1), frequência que se manteve (10,8%) quando analisamos apenas os casos em que a captura híbrida confirmou a presença da infecção (Tab. 2).

Entre os casos de balanite de repetição (51 pacientes), encontramos 13 (25,0%) com a infecção confirmada pela biologia molecular, taxa que está compatível com as da literatura (Tab. 4).

Vários estudos avaliam a recidiva desta infecção, e alguns autores são da opinião de que as taxas de recidiva desta infecção são consideráveis (KREBS, 1989; ROSEMBERG, 1991; FERENCZY et al., 1991; BERGMAN & NALICK, 1991; PALEFSKY & BARRASSO, 1996; GROSS et al., 1997).

VOOG & LÖWHAGEN (1992) referem recidiva de lesões em 37% dos pacientes tratados em acompanhamento de 18 meses.

A recidiva é difícil de ser avaliada, pois depende do modelo do estudo, do tipo de tratamento instituído, além do método de coleta e da técnica utilizada para o diagnóstico.

Encontramos em nosso estudo 34 (8,4%) pacientes com condiloma prévio cuja peniscopia para HPV se mostrou positiva (Tab. 1), 13 dos quais (38,0%) receberam confirmação diagnóstica pela biologia molecular (Tab. 4).

Temos assim que 8,4% dos casos positivos para HPV pela peniscopia chegaram ao consultório devido a condiloma prévio; esta frequência praticamente não alterou com relação aos casos positivos pela biologia molecular (10,8%).

Trata-se, portanto, de resultado compatível com os encontrados na literatura, que afirma que a maioria dos casos apresenta remissão espontânea da infecção (SYRJÄNEN, 1996a).

Porém, não podemos deixar de ressaltar que, dos 36 pacientes que já haviam apresentado a infecção, 13 (36,0%) voltaram a apresentar algum tipo de lesão.

Dos pacientes encaminhados para investigação de HPV, 67 (14,7%) procuraram o urologista pela presença de outras DSTs (Tab. 1). Em 44 destes casos (65,7%), os resultados da peniscopia foram positivos e, assim, encaminhados para confirmação diagnóstica pela captura híbrida. Destes 44 pacientes, o DNA do HPV foi identificado em dez (23,0%) (Tab. 4).

Entre os casos positivos para HPV pela captura híbrida, 8,4% referiam-se a pacientes que procuraram o consultório por outras DSTs. Todavia, não encontramos qualquer caso positivo para HPV associado à sífilis ou a molusco. A grande maioria destes casos (90,0%) estava associada com presença de uretrite. Um único caso (10,0%) estava associado com presença de herpes (Tab. 5). Em outras palavras, 27,0% dos pacientes com uretrite que realizaram pesquisa de DNA do HPV

apresentaram este exame positivo (Tab. 6).

Entre pacientes com uretrite não gonocócica, herpes e/ou *chlamydia*, CHIARINI et al. (1998) encontraram HPV em 36,0% dos casos. Especificamente entre os pacientes com herpes, HPV foi encontrado em 10,0%, ou seja, a mesma taxa que encontramos em nosso estudo.

Segundo AYNAUD et al. (1999), que encontraram uretrite em 36% dos pacientes com HPV peniano e em 51% com HPV uretral, esta condição provavelmente favoreça a colonização pelo vírus na uretra anterior.

Parece que infecções genitais que aumentam as secreções na região genital predispõem à proliferação e à perpetuação de verrugas genitais (KINGHORN, 1978).

A maior frequência de pacientes com suspeita de infecção por HPV, e, por isso, encaminhados para peniscopia e captura híbrida, procurou a clínica urológica por outras condições que não aquelas associadas à ocorrência desta infecção. Assim, 31,9% destes pacientes realizaram peniscopia, e 100% deles tiveram resultado peniscópico positivo para a infecção (Tab. 1). Já a captura híbrida evidenciou DNA do HPV em 32,5% destes casos (Tab. 2). Temos, portanto, que 27% dos pacientes que procuraram o consultório por outras condições eram portadores de infecção pelo HPV (Tab. 4).

Nos casos positivos para HPV pela captura híbrida dentre os

pacientes que vieram à clínica urológica por outras condições, estas se referiam à impotência (20,5%), dor testicular (12,8%), vasectomia (10,9%), HPB (10,3%), dor inguinal (7,7%), tumor de testículo (7,7%), exames rotineiros da próstata (7,7%), eczema escrotal (5,1%), varicocele (2,6%) e infertilidade (2,6%).

Estes achados remetem ao fato de que a forma subclínica da infecção por HPV não é pouco comum na população atendida em clínica urológica sem queixa de lesões visíveis ou de condições mais freqüentemente associadas com a ocorrência de HPV. Portanto, é relevante a avaliação clínica mais criteriosa mesmo nos casos aparentemente não relacionados com infecção por HPV.

Apesar de termos dados na literatura que confirmem maior incidência desta infecção em pacientes com múltiplas parceiras (De SANJOSE et al., 1996; MUÑOZ et al., 1996; CASTELLSAGUE et al., 1997), somente um paciente de nosso estudo referiu múltiplas parceiras, o que não permite discussões mais satisfatórias sobre a associação deste fator com a infecção por HPV (Tab. 1). Ressalte-se, apenas, que, neste caso, a captura híbrida não confirmou a presença da infecção.

Como era de se esperar, a presença de lesões mostrou-se significativamente mais freqüente nos pacientes positivos para HPV (50 pacientes) do que nos pacientes negativos (11 pacientes) para a infecção, o que vem ratificar as indicações para confirmação diagnóstica e tratamento destes

casos (HIPPELÄINEN et al., 1993; TROFATTER JUNIOR, 1997) (Tab. 1).

Por outro lado, a ausência destas lesões ou de outras condições freqüentemente associadas ao HPV não deve, em nenhuma hipótese, excluir a indicação diagnóstica e terapêutica, ao contrário do que indica o CDC (1999), já que a taxa de ocorrência de HPV nestes casos (27%) parece importante. O risco que se corre em não investigar estes casos se amplia ainda mais, uma vez que a infecção por HPV é altamente contagiosa, ou seja, pacientes não sintomáticos e/ou portadores de formas subclínicas da infecção estão contribuindo para a disseminação deste quadro patológico.

## 6. CONCLUSÕES

---

Nas condições de realização deste estudo, a análise dos motivos que levaram pacientes a consultar a clínica urológica e receber indicação para peniscopia para diagnóstico de HPV e posterior confirmação por teste de biologia molecular permite concluir que:

1. confirmando os dados da literatura pertinente, os grupos de risco para infecção por HPV incluem especialmente pacientes com lesão visível presente, história prévia de condiloma, parceira com a infecção, balanite de repetição e outras doenças sexualmente transmissíveis;
2. dentre as outras doenças sexualmente transmissíveis, a uretrite constitui a condição mais freqüentemente associada à infecção pelo HPV; e
3. existem muitos homens infectados sem diagnóstico, pois é alta a freqüência de casos de HPV no grupo “outras doenças” (32,0%).

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- ATLANTE, M.; PAGNINI, M.; VILLACCIO, B.; MARIANI, L.; POZZI, M. – L'infezione da HPV come malattia di copia. Prevalenza dell'infezione nel partner maschile. **Minerva Ginecol.**, **51**:161-4, 1999.
- ARANY, I.; EVANS, T.; TYRING, S.K. – Tissue specific HPV expression and downregulation of local immune responses in condylomas from HIV seropositive individuals. **Sex. Transm. Infect.**, **74**:349-53, 1998.
- AYNAUD, O.; BIJAQUI, G.; IONESCO, M.; GORGETTE, O.; POVEDA, J.D.; ZUMMER, K. – "L'infection génitale par les herpès simplex virus parmi des hommes consultant pour un dépistage des papillomavirus génitaux." **Ann. Dermatol. Venereol.**, **121**:376-81, 1994.
- AYNAUD, O.; PIRON, D.; BIJAQUI, G.; CASANOVA, J.M. – Developmental factors of urethral human papillomavirus lesions: correlation with circumcision. **BJU Int.**, **84**:57-60, 1999.
- BAGGISH, M.S. – Treating viral venereal infections with the CO<sub>2</sub> laser. **J. Reprod. Med.**, **27**:737-42, 1982.
- BAKEN, L.A.; KOUTSKY, L.A.; KUYPERS, L.; KOSOROK, M.R.; LEE, S.K.; KIVIAT, N.B.; HOLMES, K.K. – Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. **J. Infect. Dis.**, **171**:429-32, 1995.
- BAR-AM, A.; NIV, J.; JAFFO, A.; PEYSER, R.M. – Prevalence of human papillomavirus infection and HPV DNA among male partners of Israeli women with genital premalignant and human papillomavirus lesions. **Isr. J. Med. Sci.**, **31**:349-52, 1995.
- BARRASSO, R. – Male genital papillomavirus infections. **Rev. Prat.**, **38**:1463-5, 1988.
- BARRASSO, R. – Bowenoid papulosis. **Ann Dermatol. Venereol.**, **117**:401-3, 1990.
- BARRASSO, R.; DE BRUX, J.; CRISSANT, O.; ORTH, G. – High prevalence



- of papillomavirus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. **N. Engl. J. Med.**, **317**:916-23, 1987.
- BECKER, T.M. – Genital warts – a sexually transmitted disease epidemic? **Colposc. Gynecol. Laser Surg.**, **1**:193, 1984.
- BECKER, T.M. & LARSEN, S.A. – Les condylomes acuminés, un nouveau fléau? **Gazette Médicale**, **93**:27, 1986.
- BECKER, T.M.; STONE, K.M.; ALEXANDER, E.R. – Genital human papillomavirus infection. A growing concern. In: REID, R. – Human Papillomavirus. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, **14**:389, 1987.
- BERGMAN, A. & WICK, R. – Prevalence of human papillomavirus infection in men: comparison of the partners of infected and uninfected women. **J. Reprod. Med.**, **37**(8):710-2, 1992.
- BERGMAN, A. & NALICK, R. – Genital human papillomavirus infection in men. Diagnosis and treatment with a laser and 5-fluorouracil. **J. Reprod. Med.**, **36**:363-6, 1991.
- BERNARD, C.; MOUGIN, C.; MADOZ, L.; DROBACHEFF, C.; VAN LANDUYT, H.; LAURENT, R.; LAB. M. – Viral co-infections in human papillomavirus-associated anogenital lesions according to the serostatus for the human immunodeficiency virus. **Int. J. Cancer**, **52**:731-7, 1992.
- BIRLEY, H.D.; LUZZI, G.A.; WALKER, M.M.; RYAIT, B.; TAYLOR-ROBINSON, D.; RENTON, A.M. – The association of human papillomavirus infection with balanoposthitis: A description of five cases with proposals for treatment. **Int. J. STD & AIDS**, **5**(2):139-41, 1994.
- BRANCA, M.; MIGLIORE, G.; GIULIANI MLEONCINI, L.; IPPOLITO, G.; CAPPIELLO, G.; GARBUGLIA, A.R.; SCHIESARI, A.; REZZA, G. – Squamous intraepithelial lesions (SILs) and HPV associated changes in HIV infected women or at risk of HIV. DIANAIDS Cooperative Study Group.
- BRYAN, J.T.; STOLER, M.H.; TYRING, S.K.; McCLOWRY, T.; FIFE, K.H.; BROWN, D.R. – High-grade dysplasia in genital warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus. **J. Med. Virol.**, **54**:69-73, 1998.

- CARPINIELLO, V.; SEDLACEK, T.V.; CUNNANE, M.; SCHLECKER, B.; MALLOY, T.; WEIN, A.J. – Magnified penile surface scanning in diagnosis of penile condyloma. **Urology**, **28**:190, 1986.
- CARVALHO, J.J.M. – **Prevalência e padronização diagnóstica da infecção genital pelo HPV em homens atendidos em clínica urológica**. São Paulo, 1999. (Tese - Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo). 97p.
- CASTELLSAGUE, X.; GHAFARI, A.; DANIEL, R.W.; BOSCH, F.X.; MUÑOZ, M.; SHAH, K.V. – Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. **Infect. Dis.**, **176**:353-61, 1997.
- CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) – **Prevention of Genital HPV Infection and Sequelae: Report of an External Consultant's Meeting**. Dec. 1999. Available Internet <[http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Reports\\_Publications/99HPVReport.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Reports_Publications/99HPVReport.htm)> [feb. 02 2000].
- CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) – **Human Papillomavirus Infection**. May. 10 2002. Available Internet <<http://www.cdc.gov/std/treatment/6-2002TG.htm#HumanPapillomavirusInfection>> [jun. 2000].
- CHANG, F.; LIPPONEN, P.; TERVAHAUTA, A.; SYRJÄNEN, S.; SYRJÄNEN, K. – Transitional cell carcinoma of the bladder: failure to demonstrate human papillomavirus deoxyribonucleic acid by in situ hybridization and polymerase chain reaction. **J. Urol.**, **152**:1429, 1994.
- CHIARINI, F.; PISANI, S.; GALLINELLI, C.; PAPI, E.; SEGANTI, L.; DEGENER, A.M.; PIERANGELI, A.; GENTILE, V.; BRUNORI, S.; Di SILVERIO, F. – Simultaneous detection of HPV and other sexually transmitted agents in chronic urethritis. **Minerva Urol. Nefrol.**, **50**:225-31, 1998.
- CHUANG, T.Y.; PERRY, H.O.; KURLAND, L.T.; ILSTRUP, D.M. – Condyloma acuminatum in Rochester, Minnesota, 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features. **Arch. Dermatol.**, **120**:469-75, 1984.
- COMITE, S.L. & CASTADOT, M.J. – Colposcopic evaluation of men with genital warts. **J. Am. Acad. Dermatol.**, **18**:1274, 1988.
- COSTA, S.; SYRJANEN, S.; VENDRA, C.; CHANG, F.; GUIDA, G.;

- TERVAHAUTA, A.; HIPPELÄINEN, M.; SYRJANEN, K. – Detection of human papillomavirus infections in the male sexual partners of women attending an STD clinic in Bologna. **Int. J. STD AIDS**, **3**:338-46, 1992.
- CZELUSTA, A.; YEN-MOORE, A.; VAN der STRATEN, M.; CARRASCO, D.; TYRING, S.K. – An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. **J. Am. Acad. Dermatol.**, **43**:409-32, 2000.
- De SANJOSE, S.; BOSCH, F.X.; MUÑOZ, N.; TAFUR, L.; GILI, M.; IZARZUGAZA, I.; IZQUIERDO, A.; NAVARRO, C.; VERGARA, A.; MUÑOZ, M.T.; ASCUNCE, N.; SHAH, K.V. – Socioeconomic differences in cervical cancer: two case-control studies in Colombia and Spain. **Am. J. Public Health**, **86**:1532-8, 1996.
- DEL MISTRO, A. & CHIECO BIANCHI, L. – HPV-related neoplasias in HIV-infected individuals. **Eur. J. Cancer**, **37**:1227-35, 2001.
- DELLA TORRE, G.; DONGI, R.; LONGONI, A. – HPV DNA in intraepithelial neoplasia and carcinoma of the vulva and penis. **Diagn. Molec. Pathol.**, **1**:25-30, 1992.
- DOWNSON-SAUNDERS, B. & TRAPP, R.G. – Basic and clinical biostatistics. Norwalk, Appleton & Lange, 1994. p.143-61.
- EL-ATTAR, S.M. & EVANS, D.V. – Anal warts, sexually transmitted diseases and anorectal conditions associated with human immunodeficiency virus. **Prim. Care**, **26**:81-100, 1999.
- FERENCZY, A.; RICART, R.M.; WRIGHT, T.C. – Pearly penile papules: Absence of human papillomavirus DNA by the polymerase chain reaction. **Obstet. Gynecol.**, **78**:118-22, 1991.
- FERREIRA, C.A. & MENEZES, I. – Citodiagnóstico em material a fresco corado pelo azul de toluidina. **An. Brasil. Gynecol.**, **47**:43, 1959.
- FRIEDRICH, E.G. – Reversible vulvar atypia: A case report. **Obstet. Gynecol.**, **39**:173, 1972.
- FRISCH, M.; BIGGAR, R.J.; GOEDERT, J.J. – Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. **J. Natl. Cancer Inst.**, **92**:1500-10, 2000.

- GIL, A.O. - **Análise crítica de associação do papilomavírus humano (HPV) e da proteína p53 no câncer de pênis.** São Paulo, 1998. (Tese - Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). 149p.
- GOMOUSA-MICHAEL, M.; DELIGEORGI-POLITI, H.; CONDI-PAPHITI, A.; RAMMOU-KINIA, R.; GHIONIS, J.; BELCA-HARI, K. – Human papillomavirus identification and typing of both sexual partners. **Acta Cytol.**, **41(2)**:244-50, 1997.
- GOMOUSA-MICHAEL, M.; GIALAMA, E.; GOMOUSAS, N.; GIALAMA, G. – Genital human papillomavirus infection and associated penile intraepithelial neoplasia in males infected with the human immunodeficiency virus. **Acta Cytol.**, **44**:305-9, 2000.
- GONZALEZ SANCHEZ, J.L.; VILLALOBOS ROMAN, M.; RODRIGUEZ DE SANTIAGO, J.D.; JIMENEZ CORDERO, A. – Factor masculino en la incidencia y persistencia de condiloma de cervix y neoplasia intraepitelial cervical. **Ginecol. Obstet. Mex.**, **59**:335-40, 1991.
- GROSS, G. – Lesions of the male and female external genitalia associated with human papillomaviruses. In: SYRJÄNEN, K.J.; GISSMANN, L.; KOSS, L., eds. - **Papillomaviruses and Human Disease.** Heidelberg, Springer Verlag, 1987. p.197-234.
- GROSS, G.E. – Current developments in anogenital HPV infections. **Hautarzt**, **41**:527-36, 1990.
- GROSS, G.E. & BARRASSO, R. – **Human papilloma vírus infection: a clinical atlas.** Berlin/Wiesbaden, Ullstein Mosby GmbH & Co., 1997. 432p.
- GROSS, G.; von KROGH, G.; BARRASSO, R. – Therapy – Genitoanal lesions. In: GROSS, G.; von KROGH, G. (eds). **Human papillomavirus infections in dermatovenereology.** Boca Raton, CRC Press, 1997. 389p.
- HILLMAN, R.J.; RYAIT, B.K.; BOTCHERBY, M.; TAYLOR-ROBINSON, D. – Changes in HPV infection in patients with anogenital warts and their partners. **Genitourin. Med.**, **69**:450-56, 1993a.
- HILLMAN, R.J.; BOTCHERBY, M.; RYAIT, B.K.; HANNA, N.; TAYLOR-ROBINSON, D. – Detection of human papillomavirus DNA in the urogenital tracts of men with anogenital warts. **Sex. Transm. Dis.**,

20(1):21-7, 1993b.

HIPPELÄINEN, M.; HIPPELÄINEN, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K.; – Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus infections in men. **Sex. Transm. Dis.**, **21**:272-9, 1994a.

HIPPELÄINEN, M.; SYRJANEN, S.; HIPPELÄINEN, M.; KOSKELA, H.; PULKKINEN, J.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K. – Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. **Sex, Transm. Dis.**, **20**:321-8, 1993.

HIPPELÄINEN, M.; YLISKOSKI, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, S.; SYRJANEN, K. – Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. **Genitourin. Med.**, **67**:291-6, 1991.

HIPPELÄINEN, M.I.; YLISKOSKI, M.; SYRJÄNEN, M.; SAASTAMOINEN, J.; HIPPELÄINEN, M.; SAARRIKOSKI, S.; SYRJÄNEN, K. – Low concordance of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-infected women and their male sexual partners. **Sex. Transm. Dis.**, **21**:76-82, 1994b.

HO, L.; TAY, S.K.; CHAN, S.Y.; BERNARD, H.U. – Séquense variants of human papillomavirus type 16 from copules suggest sexual transmissão with low infectivity and polyclonality in genital neoplasia. **J. Infect. Dis.**, **168**(4):803-9, 1993.

IARC – Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 64. **Papillomavirusus**. Lyon, IARC, 1995. p.1-409.

IWASAWA, A.; HILTUNEN-BACK, E.; REUNALA, T.; NIEMINEN, P.; PAAVONEN, J. – Human papillomavirus DNA in urine specimens of men with condyloma acuminatum. **Sex. Transm. Dis.**, **24**(3):165-8, 1997.

JACYNTHO, C.; FONSECA, N.M.; COSTA, C.M.; MONGENOT, C.A.B. - Importância do teste do azul de toluidina na peniscopia: análise de 41 casos. In: Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, 15. São Paulo, 1989. **Anais**. p.63.

JACYNTHO, C.; GUTEMBERG, A. F.; MALDONADO, P. – **HPV – Infecção Genital Feminina e Masculina**. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Editora Revinter, 1994. 127p.

- JACYNTHO, C.; SOUZA, M.C.B.; MONGENOT, C.A.B.; CANELLA, P.R.B.; FONSECA, N.M. – Selection of subclinical penile human papillomavirus infection: The role of toluidine blue test. In: Xii World Congress of Gynecology and Obstetric, 1988. **Abstract.** p.552.
- JACYNTHO, C.; SOUZA, M.C.B.; FONSECA, N.M.; CANELLA, P. – Nota prévia. A importância do teste azul de toluidina no diagnóstico das lesões genitais pelo papilomavírus humano (HPV). **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **9**:151, 1987.
- KATAOKA, A.; CLAEISSON, U.; HANSSON, B.G.; ERIKSSON, M.; LINDH, E. – Human papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and polymerase Caín reaction. Comparison between urethra samples and penile biopsy samples. **J. Med. Virol.**, **33(3)**:159-64, 1991.
- KILKENNY, M. & MARKS, R. – The descriptive epidemiology of warts in the community. **Austral. J. Dermatol.**, **37**:80-6, 1996.
- KINGHORN, J.L. – Genital warts: incidence of associated genital infections. **Br. J. Dermatol.**, **99**:405, 1978.
- KOKELJ, F.; BARAGGINO, E.; STINCO, G.; WIESENFELD, U. – Study of the partners of women with human papillomavirus infection. **Int. J. Dermatol.**, **32**:661-3, 1993.
- KORONEL, R.; JONES, B.M.; PILOTTI, S.; BANDIERAMONTE, G.; RILKE, F.; DE PALO, G. – Genital human papilloma virus infection in males. A clinic-pathologic study. **Tumori**, **77**:76-82, 1991.
- KOUTSKY, L.A.; GALLOWAY, D.A.; HOLMES, K.K. – Epidemiology of genital human pappilomavirus infection. **Epidemiol. Rev.**, **10**:122-63, 1988.
- KREBS, H.B. – Genital HPV infections in men. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **32**:180-9, 1989.
- KYO, S.; INOUE, M.; KOYAMA, M.; FUJITA, M.; TANIZAWA, O.; HAKURA, A. – Detection of high-risk human papillomavirus in the cerviz and semen of sex partners. **J. Infect. Dis.**, **170(3)**:682-5, 1994.
- LAI, Y.M.; YANG, P.P.; PAO, C.C. – Human papillomavirus deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid in seminal plasma and sperm cells. **Fertil. Steril.**, **65**:1026-30, 1996.

- LAURO, C.; AMMATURO, F.P.; QUIRINO, L.; ROTONDI, M.; SORIANO, A.; PANARIELLO, S. – Controllo dei partners di donne con infezione da HPV. **Minerva Ginecol.**, **52**:503-7, 2000.
- LEVI, J.E.; RAHAL, P.; SAERKIS, A.S.; VILLA, L. – Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. **J. Cancer**, **76**:779-83, 1998.
- LEVINE, R.U.; CRUM, C.P.; HERMAN, E.; SILVERS, D.; FERENCZY, A.; RICHART, R.M. – Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. **Obstet. Gynecol.**, **64**:19-20, 1984.
- LÖRINCZ, A.T.; REID, R.; JENSON, B.; GREENBERG, M.D.; LANCASTER, W.; KURMAN, R.J. – Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet. Gynecol.**, **79**:328-37, 1992.
- MACNAB, J.C.; WALKINSHAW, S.A.; CORDINER, J.W.; CLEMENTS, J.B. – Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. **N. Engl. J. Med.**, **315**(17):1052-8, 1986.
- MALEJCZYK, J.; MAJEWSKI, S.; JABLONSKA, S. – Cellular immunity in cutaneous and genital HPV infections. **Clin. Dermatol.**, **15**:261-74, 1997.
- MANDAL, D.; HAYE, K.R.; RAY, T.K.; GOORNEY, B.P.; STANBRIDGE, C.M.; CORBITT, G. – Prevalence of occult human papillomavirus infection, determined by cytology, and DNA hybridization, in heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic. **Int. J. STD. AIDS**, **2**:5, 351-5, 1991.
- MAYMON, R.; BEKERMAN, A.; WERCHOW, M.; MAYMON, B.; SEGAL, R.; FAKTOR, J.H. – Clinical and subclinical condyloma. Rates among male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. **J. Reprod. Med.**, **40**:31-6, 1995.
- MUÑOZ, X.N.; CASTELLSAGUÉ, F.X.B.; TAFUR, S.S.L.; ARISTIBAL, A.M.N.; GHAFARI, K.V.S. – Difficulty in elucidating the male role in cervical cancer in Colombia, a high-risk area for the disease. **J. Nat. Cancer Institute**, **88**:1068-74, 1996.
- NAKAZAWA, A.; INOUE, M.; FUJITA, M.; TANIZAWA, O.; HAKURA, A. – Detection of human papillomavirus type 16 in sexual partners of patients having cervical cancer by polymerase chain reaction. **Japan J. Cancer Res.**, **82**:1187-90, 1991.

- NICOLAU, S.M.; MARTINS, N.V.; FERRAZ, P.E.; STÁVALE, J.N.; GONÇALVES, W.J.; BARACAT, E.C.; LIMA, G.R. – Importance of peniscopy, oncologic cytology and histopathology in the diagnosis of penile infection by human papillomavirus. **São Paulo Med. J. RPM**, 1:1330-5, 1997.
- NICOLAU, S.M.; STÁVALE, J.N.; LIMA, G.R.; RIBALTA, J.C.L.; FERRAZ, P.E. – Importância do ácido acético e do azul de toluidina na peniscopia para o diagnóstico da infecção por papilomavírus humano (HPV). In: Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, 44. Brasília, 1991. **Anais.** (TL383).
- NIEMINEN, P.; KOSKIMIES, A.I.; PAAVONEN, J. – Human papillomavirus DNA is not transmitted by semen. **Int. J. STD & AIDS**, 2:207-8, 1991.
- OKESOLA, A.O. & FAWOLE, O.I. – Prevalence of human papillomavirus genital infections in sexually transmitted diseases clinic attendees in Ibadan. **West. Afr. J. Med.**, 19:195-9, 2000.
- ORIEL, J.D. – Anal warts and anal coitus. **Brit. J. Vener. Dis.**, 47:373-6, 1971a.
- ORIEL, J.D. – Natural history of genital warts. **Brit. J. Vener. Dis.**, 47:1-13, 1971b.
- ORIEL, J.D. – Genital warts. **Sex. Transm. Dis.**, 8:326-9, 1981.
- ORMOND, P. & MULCAHY, F. – Sexually transmitted diseases in HIV-positive patients. **Dermatol. Clin.**, 16:853-7, 1998.
- PALEFSKY, J.M. & BARRASSO, R. – HPV infection and disease in men. **Obstet Gynec. Clin. North Am.**, 23:895-916, 1996.
- PAO, C.C.; YANG, F.P.; LAI, Y.M. – Preferential retention of the E6 and E7 regions of the human papillomavirus type 18 genome by human sperm cells. **Fertil. Steril.**, 66:630-3, 1996.
- PARKIN, D.M.; PISANI, P.; FERLAY, J. – Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. **Int. J. Cancer**, 54:594-606, 1993.
- RAVOGLI, A. – Condyloma acuminatum oh the anal region in the male. **J. Amer. Med. Ass.**, 67:109, 1916.
- RICHART, R.M. – A clinical staining test for the in vivo delienation of



- dysplasia and carcinoma in situ. **Amer. J. Obstet. Gynecol.**, **86**:703, 1963.
- RIEGER, J.P. – A prova do azul de toluidina no diagnóstico colposcópico. **Gin. Bras.**, **2**:75, 1970.
- ROCK, B.; SHAH, K.V.; FARMER, E.R. – A morphologic, pathologic and virologic study of anogenital warts in men. **Arch. Dermatol.**, **128**:495-500, 1992.
- ROMAN, A. & FIFE, K.H. – Human papillomaviruses: Are we ready to type? **Cli. Microbiol. Rev.**, **2**:166-90, 1989.
- ROSEMBERG, S.K. – Subclinical papilloma viral infection of male genitalia. **Urology**, **26**:554-7, 1985.
- ROSEMBERG, S.K. – Sexually transmitted papillomaviral infection in men. **Dermatol. Clin.**, **9**:317-31, 1991.
- ROSEMBERG, S.K.; REID, R.; GREENBERG, M.; LORINCZ, A.T. – Sexually transmitted papillomaviral infection in the male: II. The urethral reservoir. **Urology**, **32**:47-9, 1988.
- SADOUL, G.; BEURET, T.H.; de BRUX, A. – Aspects cliniques et thérapeutiques de condylomes génitaux. **La revue de Médecine Thérapeutique**, **24**:791, 1983.
- SAND, P.K.; BOWEN, L.W.; BLISCHKE, S.O.; OSTERGARD, D.R. – Evaluation of male consorts of women with genital human papilloma virus infection. **Obstet. Gynecol.**, **68**:679, 1986.
- SCHNEIDER, A. – Latent and subclinical genital HPV infections. **Papillomavirus Rep.**, **1**:2-5, 1990.
- SCHNEIDER, A.; SAWADA, E.; GISSMAN, L.; SHAH, K. – Human papillomaviruses in women with a history of abnormal Papanicolaou smears and in their male partners. **Obstet. Gynecol.**, **69**:554-62, 1987.
- SEDLACEK, T.V.; CUNNANE, M.; CARPINIELLO, V. – Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **154**:494-6, 1986.
- SKINNER, M.S.; STERNBERG, W.N.; ICHINOSE, H.; COLLINS, J. – Spontaneous regression of bowenoid atypia of the vulva. **Obstet.**

**Gynecol., 42:40, 1973.**

STRAND, A.; RYLANDER, E.; EVANDER, M.; WADELL, G. – Genital human papillomavirus infection among patients attending an STD clinic. **Genitourin, Med., 69:446-9, 1993.**

STRAND, A.; RYLANDER, E.; WILANDER, E.; ZEHBE, I. – HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. **Acta Derm. Venereol., 75:312-6, 1995.**

SYRJÄNEN, K.J. – Papillomavirus infections and cancer. In: SYRJÄNEN, K.; GISSMANN, L.; KOSS, L.G. (eds.) – **Papillomaviruses and human disease**. Heidelberg, Springer-Verlag, 1987. p.468-503.

SYRJÄNEN, K.J. – Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. **APMIS, 97:957, 1989.**

SYRJÄNEN, K.J. – Natural history of genital HPV infections. **Papillomavirus Rep., 1:1-5, 1990.**

SYRJÄNEN, K.J. – Genital human papillomavirus (HPV) infections and their associations with squamous cell cancer: reappraisal of the morphologic, epidemiologic and DNA data. In: FENOGLIO-PREISER, C.M.; WOLFF, M.; RIKE, F. (eds.) **Progress in surgical pathology**. (Eds). 1992. p.217-40.

SYRJÄNEN, K.J. – Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated HPV. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 65:45-53, 1996a.**

SYRJÄNEN, K.J. – Natural history of genital Human papillomavirus infections. In: LACEY, C. (ed.) - **Papillomavirus reviews. Current research on Papillomaviruses**. Leeds, Leeds University Press, 1996b. p.189-206.

SYRJÄNEN, K.J. – STD and anogenital neoplasia. **Epidemiology and natural history**. In: CHANEN, W. & ATKINSON, K. (eds) - 9<sup>th</sup> World Congress of Cervical Pathology, 1996c. p.151-61.

SYRJÄNEN, K.J. – Condyloma acuminatum and other HPV – related squamous cell tumours of the genito-anal area. In: GROSS, G. & von KROGH, G. (eds.) - **Human Papillomavirus infections in Dermato-venereology**. Boca Raton, CRC Press, 1997. p.151-80.

- SYRJÄNEN, K.J. & SYRJÄNEN, S. – **Papillomavirus infections in human pathology**. Winchester, John Wiley & Sons, 2000. 615 p.
- TORRISI, A.; REVEANE, A.; MINUCCI, D. – Cytologic and colposcopic examination in the diagnosis of penile HPV infection. **Cli. Exp. Obst. Gyn.**, **16**:36-43, 1989.
- TOVO FILHO, R. – **Deteccão de DNA de papilomavírus humano no condiloma acuminado e papulose bowenóide do genital masculino**. São Paulo, 1995. 65p. (Tese - Mestrado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- TROFATTER Jr., K.F. – Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. **Am. J. Med.**, **102**:21-7, 1997.
- ULBRIGHT, T.M.; STEHMAN, F.B.; ROTH, L.M.; EHRLICH, C.E.; RANSBURG, R.C. – Bowemoid dysplasia of the vulva. **Cancer**, **50**:2910, 1982.
- VILLA, L.L. & LOPES, A. – Human papillomavirus DNA sequence in penile carcinomas in Brazil. **Int. J. Cancer**, **37**:853-5, 1986.
- VODOPYANOV, S.O. SMIRKINA, G.A.; OLEYNIKOV, I.P.; MISHANKIN, B.N.; - **Detection by nested of high-risk types 16 and 18 DNA human papillomavirus in urologic patients in Russia**. In: First International Conference on Human Papillomavirus Infections & Cervical Cancer, 1998. **Abstract**. p. 296.
- von KROGH, G.; WIKSTRÖM, A.; SYRJÄNEN, K.; SYRJÄNEN, S. – Anal and penile condylomas in HIV-negative and HIV-positive men: clinical, histological and virological characteristics correlated to therapeutic outcome. **Acta Derm. Venereol.**, **76**(6):470-4, 1995.
- VOOG, E. & LÖWHAGEN, G. – Follow-up of men with genital papilloma virus infection. **Acta Derm. Venereol.**, **72**:185-6, 1992.
- WICKENDEN, C.; STEELE, A.; MALCOLM, A.D.B.; COLEMAN, D.V. – Screening for wart virus infections in normal and abnormal cervixes by DNA hybridization of cervical scrapes. **The Lancet**, **1**:65-7, 1985.
- WIKSTRÖM, A. – Clinical and serological manifestations of genital human papillomavirus infection. **Acta Derm. Vener.**, **193**:1-85, 1995.
- WIKSTRÖM, A; POPESCU, C.; FORSLUND, O. – Asymptomatic penile HPV

infection: a prospective study. **Int. J. STD & AIDS**, 11:80-4, 2000.

WIKSTRÖM, A.; von KROGH, G.; HEDBLAD, M.A.; SYRJÄNEN, S. – Papillomavirus-associated balanoposthitis. **Genitourin Med.**, 70: 175-81, 1994.

WU, T.C. – Immunology of the human papillomavirus in relation to cancer. **Curr. Opin. Immunol.**, 6:746-54, 1994.

ZEHBE, I. & WILANDER, E. – Human papillomavirus infection and invasive cervical neoplasia: a study of prevalence and morphology. **J. Pathol.**, 181:279-85, 1997.

ZIELINSKI, G.D.; KNUISTINGH NEVEN, A.; VAN der LINDEN, J.C.; ROZENDAAL, L. – Condylomata acuminata: een zeldzaam symptom van ubiquitair humaan papillomavirus en geen teken van riskant seksueel gedrag. **Ned. Tijdschr geneeskde**, 143:1908-13, 1999.

zur HAUSEN, H. – Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. **Biochim. Biophys Acta.**, 1288:55-78, 1996.

## RESUMO

---

A importância dos estudos sobre a infecção pelo HPV vem crescendo a cada dia que passa. São inúmeros os estudos em clínica ginecológica estudando parceiros de mulheres infectadas por esse vírus, porém poucos são os estudos em clínica urológica. Na tentativa de identificar prováveis grupos de risco, este estudo objetiva analisar os motivos da consulta e das indicações de peniscopia em pacientes com suspeita de apresentar este tipo de infecção, que foram submetidos à peniscopia e à pesquisa de DNA do HPV em biópsias de lesões clínicas e subclínicas (pelo teste de captura híbrida) para confirmação diagnóstica.

Avaliamos sete grupos de pacientes, estabelecidos de acordo com o motivo da consulta, a saber: pacientes que procuraram a clínica porque a parceira apresentava infecção por HPV; pacientes que procuraram a clínica por apresentar lesão verrucosa; pacientes com balanopostite de repetição; pacientes que já haviam apresentado HPV no passado; pacientes que apresentavam alguma outra DST (especificamente uretrite, sífilis, herpes ou molusco); pacientes que procuraram a clínica por outras doenças ou condições (impotência sexual, infertilidade, HPB, exame pré-nupcial, vasectomia, dor inguinal, dor testicular, tumor de testículo, varicocele, eczema escrotal, avaliação de rotina e outras), e apresentaram ao exame

alguma suspeita clínica de infecção pelo HPV, como verrugas ou pápulas; e pacientes que declararam ter múltiplas parceiras (considerando acima de cinco parceiras diferentes ao ano). Encontramos maior frequência dessa infecção nos pacientes que procuraram a clínica urológica por outras doenças.

Concluimos que os grupos de risco para infecção pelo HPV incluem pacientes com lesão visível, história prévia de condiloma, parceira com infecção pelo HPV, balanite de repetição e outras DSTs. Existe associação significativa entre infecção por HPV e presença de uretrite e a maioria dos pacientes com HPV confirmado por captura híbrida apresentam condições subclínicas para esse diagnóstico e procuram a clínica urológica por outros motivos que não apenas aqueles associados com esse tipo de infecção.

## ABSTRACT

---

The importance of studies on HPV infection is constantly growing up. There have been many studies concerning the mate of infected women, but just a few of them have been made in a urological clinic. In a attempt of setting up a risk group, this work aims to analyse the reasons that lead patients to look for an urologist and the cases which peniscopy seems to be the best approach for patients with a possible infection or those who had been submitted to a peniscopy and to a HPV DNA's scanning with biopsy of clinical and subclinical lesions (hibrid capture) to confirm the diagnosis.

According to those reasons, patients were divided into seven groups: those who are looking for a treatment to his mate; patients presenting warts; patients with repetitive balanoposthitis; patients that had already had HPV; patients with another STD (urethritis, syphilis, shingles or mollusc); patients who looked for a clinic because of other disorders (sexual impotence, infertility PBH, etc.); patients who declared to have more than five diferents partners a year. We have found a higher incidence of HPV infection in patients who were looking for treatment due to another urological disorder.

In conclusion:

- a) the risk group to HPV infection include patients with visible lesions, a case

of previous condyloma, a infected male, repetitive balanoposthitis and others STD's;

- b) there have been a significant association of HPV confirmed by hibrid capture with the presence of urethritis;
- c) the great amount of patients with HPV confirmed by hibrid capture were looking for an urological clinic for reasons that did not concern the HPV infection.