

JULIO JOSÉ MÁXIMO DE CARVALHO

***PREVALÊNCIA E PADRONIZAÇÃO DIAGNÓSTICA DA
INFECÇÃO GENITAL PELO HPV EM HOMENS ATENDIDOS
EM CLÍNICA UROLÓGICA***

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral

Orientador: Prof. Dr. Marjo Deninson Cardenuto

**SÃO PAULO
1999**



1. INTRODUÇÃO

A infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) vem apresentando um aumento de incidência mundial (BROSO *et al.*, 1990; JACYNTHO *et al.*, 1994; WIENER & WALTHER, 1995; GROSS *et al.*, 1997). Considerada a Doença Sexualmente Transmissível (DST) mais freqüente talvez perca apenas para o herpes simples (MITRANI-ROSENBAUM *et al.*, 1994).

Foi considerada como epidemia por MAYMON *et al.* (1994) numa revisão de literatura em que 1.019 homens, parceiros de 1455 mulheres infectadas pelo HPV, foram diagnosticados como portadores da infecção pelo HPV, perfazendo um total de 70%.

O DNA do HPV é encontrado nos casos de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) em taxas que variam de 40% a 70%, enquanto nos casos de câncer de colo uterino chegam a 90% e 95% (GROSS *et al.*, 1997; ZEHBE & WILANDER, 1997).

É constatada a presença do HPV, principalmente o tipo 16, em 26% a 50% dos casos de câncer peniano (VILLA & LOPES, 1986; DELLA TORRE *et al.*, 1992; MALEK *et al.*, 1993; GIL, 1998; LEVI *et al.*, 1998).

A maioria dos trabalhos publicados que estudaram o homem infectado pelo HPV tem sido realizada em Clínica Ginecológica (LEVINE *et al.*, 1984; KREBS *et al.*, 1987; FOCCHI *et al.*, 1988; DÔRES, 1989; HIPPELÄINEN *et al.*, 1991 e 1993; BERGAN & WICK, 1992; STRAND *et al.*, 1993; JACYNTHO *et al.*, 1994; NICOLAU *et al.*, 1990 e 1991; TROFATTER, 1997). Poucos são os trabalhos realizados por urologistas que estudam a infecção pelo HPV no homem. Entre eles, podemos citar os de ROSEMBERG & REID (1987),

MANDAL *et al.* (1991), GUIDI (1995), GIL (1997) e VODOPYANOV *et al.* (1998).

TROFATTER publicou estudo, em 1997, que sintetiza claramente as dificuldades em realizar um diagnóstico preciso da infecção pelo HPV com os métodos convencionais utilizados até então, como a colposcopia, peniscopia, citologia e histologia, e ressalta a importância dos métodos de detecção do DNA do HPV. Acrescentou que a forte associação entre o HPV e o câncer de colo uterino justifica a utilização de métodos diagnósticos mais precisos para detecção viral que, além de identificarem o vírus, permitem sua classificação como oncogênico ou não oncogênico. Enfatizou o fato de que a maioria dos casos é subclínica e, portanto, assintomática, e que as técnicas convencionais para virologia, como sorologia e cultura em células, não apresentam bons resultados com o HPV. Ressaltou, ainda, que o método ideal deve ter ALTA SENSIBILIDADE (capacidade de identificar corretamente a pessoa infectada) e ALTA ESPECIFICIDADE (capacidade de identificar corretamente as pessoas que não têm a infecção).

A sensibilidade de um método consiste na identificação dos pacientes possivelmente infectados. Quanto mais sensível for o método, maior possibilidade de definir a infecção. Isso não significa que esses pacientes estejam infectados. Por isso o método tem de ter alta especificidade, ou seja, deve permitir distinguir, entre os pacientes suspeitos, aqueles que não têm a infecção.

Papovaviridae é uma família de vírus que compreende o Poliomavírus (PO), o Simian vírus 40 (SV40) e o Papilomavírus humano (HPV), que apresentam potencial de indução tumoral (CHOW & BROKER, 1997).

O HPV é um vírus com DNA de dupla hélice, com aproximadamente 8.000 pares de bases nitrogenadas que codificam todas as funções do vírus (COBB, 1990). A partícula viral tem 55 nanômetros (nm) de diâmetro, sem envelope lipídico. As regiões do genoma viral com potencial de codificar proteínas, equivalentes a genes, são denominadas *open reading frames* (ORF – janelas de leitura aberta) (SMOTKIN, 1989).

O HPV é um vírus com predileção pelo epitélio. Os eventos iniciais na infecção, que compreendem a transcrição e replicação do DNA viral, são coordenados por uma porção do genoma que, por ser a primeira a se expressar, denomina-se E (*early*), que codifica as proteínas moduladoras e as responsáveis pela transformação das células infectadas (LE MOAL & THIERRY, 1995). A região tardia L (*Late*) possui as seqüências de leitura abertas L1 e L2 que codificam as proteínas do capsídeo viral e são expressas somente em células mais superficiais e diferenciadas do epitélio.

A região E6 é responsável pela produção de proteínas que irão conjugar com a proteína p53 e inibir a sua ação, e a região E7 inibe a ação do retinoblastoma. (LE MOAL & THIERRY, 1995).

O gene p53, gene supressor de tumores, está localizado no braço curto do cromossomo 17 (MILLER *et al.*, 1986). Apresenta mutação em 50% das neoplasias estudadas (mama, pulmão, esôfago, cérebro, fígado, cólon e epidermóide do pênis (NIGRO *et al.*, 1989; HOLLSTEIN *et al.*, 1991)

A proteína p53, produto do gene p53, é responsável pela inibição do crescimento de tumores (LEVINE *et al.*, 1991), controla o ciclo celular — diferenciação celular, reparo da síntese de DNA, parada do ciclo celular

e morte celular programada, denominada apoptose — (VOGELSTEIN & KINZLER, 1992).

A proteína E6, produto do gene E6 do HPV, liga-se à proteína p53, inativando sua ação, propiciando crescimento tumoral e perda do controle do ciclo celular (LEVINE *et al.*, 1991).

A proteína E7, produto do gene E7 do HPV, liga-se à proteína supressora do retinoblastoma, impede sua ligação com o fator de transcrição E2f, e a liberação da proteína E2f promove uma ativação da transcrição desses genes (CHOW & BROKER, 1997).

Os vários tipos e subtipos são classificados, de acordo com a semelhança na seqüência dos nucleotídeos, por meio de técnicas de hibridização molecular. Quando há menos que 50% de semelhança com outros membros, é definido um novo tipo e atribui-se um novo número, na ordem da descoberta. Se a semelhança for maior que 50%, caracteriza-se um novo subtipo e, se próxima de 100%, os vírus são considerados variantes do mesmo tipo. Assim, os HPV são genotipados e não sorotipados (CHANG, 1990).

Mais recentemente, um novo tipo de HPV passou a ser descrito quando seu genoma apresenta, na seqüência dos nucleotídeos dos genes E6, E7 e L1, uma diferença maior que 10% em relação aos outros tipos já descritos (ZÜR HAUSEN & DE VILLERS, 1994).

Atualmente, aproximadamente 73 tipos são reconhecidos, e a importância clínica disso deve-se ao fato de que tipos diferentes têm sítios de infecção distintos, podendo ser, assim, separados em vírus cutâneos e mucosotrópicos (BERNARD *et al.*, 1994).

Mais de 35 tipos de HPV infectam a região anogenital nos seres

humanos e podem causar desde as clássicas verrugas genitais ou condilomas até lesões displásicas de baixo e alto grau, dos quais cerca de 20 deles estão associados com câncer de colo uterino (GROSS *et al.*, 1997). Os tipos de HPV podem ser separados em vírus de baixo, intermediário ou alto riscos, de acordo com o tipo de lesão a que estão mais associados (WIENER & WALTHER, 1995).

Os HPV dos subtipos 6, 11, 41, 42, 43 e 44 estão associados a infecções benignas do trato genital, como o condiloma acuminado ou plano, e estão presentes na maioria das infecções clinicamente aparentes causadas pelo vírus (GISSMANN *et al.*, 1982 e 1983; zür HAUSEN, 1985). Normalmente, esses tipos não estão associados a displasias quando examinados pela histopatologia (LORINCZ *et al.*, 1989).

Os tipos HPV 16, 18, 45 e 56 são vírus de alto risco; de risco intermediário, os HPV 31, 33, 35, 39, 51 e 52; e de baixo risco, os HPV 6, 11, 41, 42, 43, 44 (LORINCZ *et al.*, 1992).

O HPV tipo 6 apresenta uma frequência três vezes maior que o tipo 11, e juntos perfazem um total de 86% dos condilomas (BROWN *et al.*, 1993).

Apesar de estarem relacionados a lesões benignas, os tipos 6 e 11 são encontrados em tumores principalmente de vulva (GISSMANN & zür HAUSEN, 1980).

O HPV tipo 6 foi subtipado de **a** a **f** pelo método de *Southern blot*, e parece que esses subtipos apresentam diferenças funcionais (GISSMANN *et al.*, 1983; BROWN *et al.*, 1993).

Estudos evidenciam subtipos 6e e 6f em árvore respiratória (WARD & MOUNTS, 1989), e 6b em mulheres assintomáticas (DÖNMEZ *et al.*, 1997).

Os tipos 16 e 18, principalmente, e com muito menor frequência os tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 estão associados a infecções com displasia de baixo e alto graus, como o carcinoma de pênis e o de colo uterino propriamente dito (VILLA & LOPES, 1986; PFISTER, 1987; MORRISON *et al.*, 1991; TORNESELLO *et al.*, 1992).

2. LITERATURA

2.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

2.1.1 PENISCOPIA

A peniscopia vem sendo utilizada há 13 anos, aproximadamente, ao lado dos condilomas subclínicos do colo uterino e, investigados há pouco mais de 19 anos. São recentes esses estudos, mas a quantidade de dados acumulados pelos pesquisadores torna-os uns dos temas mais apaixonantes e ricos da pesquisa científica atual (JACYNTHO *et al.*, 1994).

BAGGISH, em 1982, foi o pioneiro a utilizar o colposcópio para avaliar o pênis, e LEVINE *et al.*, em 1984, publicaram estudo em que avaliaram, à vista armada, homens. MATHÉ, em 1985, aconselhou o exame do parceiro com o uso de lentes.

ROSEMBERG (1985) utilizou o colposcópio e a aplicação de ácido acético para avaliar 100 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 sejam 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, e na vulva por COLLINS *et al.* Em 1966, RIEPER (1970) confirmou a importância de seu emprego na colposcopia e

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, na aplicação de gaze embebida em solução de ácido acético a 5% na região peniana e escrotal durante 3 a 5 minutos, seguida do pincelamento do pênis e escroto com solução de azul de toluidina a 1%. Passados 3 a 5 minutos, procede-se à sua remoção com uso de solução de ácido acético a 1%. Se a camada córnea for normal, todo o azul de toluidina é removido, ficando impregnado apenas nas regiões onde apresenta hiper Cromasia e multinucleação. A peniscopia, com a utilização do colposcópio e aplicação do ácido acético e do azul de toluidina é denominada peniscopia alargada (NICOLAU,1992). 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. Esses autores publicaram vários trabalhos em que confirmaram a importância da peniscopia alargada. Além disso, num estudo publicado em 1991, quando usaram o método de PAS (*Periodic Acid Schiff*), demonstraram a presença de glicogênio na uretra distal e sugeriram que essa região reagia com a solução de Schiller da mesma forma que o colo uterino e a vagina reagem.

PFENNINGER, 1989; EPPERSON, 1991; NICOLAU *et al.*, 1997, descrevem o uso de ácido acético com borrifador em vez do uso de gaze embebida.

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 hiper Cromasia (JACYNTHO *et al.*,1994). Pode-se, com essa padronização, localizar os locais suspeitos e realizar a coleta de material para análise.

TROFFATTER (1997) menciona que 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 localizarem as lesões suspeitas. Segundo o autor, mesmo em mãos experientes, este método tem baixa especificidade.

2.1.2 CITOLOGIA

O diagnóstico citológico da infecção pelo HPV caracteriza-se pela presença de **coilocitose** (aspecto esburacado de uma célula devido à presença de grandes vacúolos perinucleares – OSOL), **disceratose** (ceratinização imperfeita de células epidérmicas isoladas – OSOL) e **discariose** (anomalias nucleares, especialmente aumento, hiper Cromatismo, irregularidades da forma do núcleo e aumento do número de núcleos por célula, sem aumento apreciável do citoplasma ou do contorno celular – OSOL).

Em 1933, PAPANICOLAU (*apud* JACYNTHO *et al.*, 1994) foi o primeiro a descrever as células com alo perinuclear. Em 1946, AYRE observou mudanças perinucleares em células superficiais e intermediárias de esfregaço cervical e descreveu-as como células em aro (AYRE, 1960).

MEISELS & FORTIN (1976) estabeleceram as características citológicas das lesões condilomatosas cervicais e denominaram-nas células em balão. PUROLA & SAVIA (1977) analisaram e confirmaram as células disceratóticas e os coilócitos como padrão celular principal das lesões condilomatosas cervicais.

CASAS-CORDEIRO *et al.* (1981), em estudo com microscopia eletrônica, admitiram que as mudanças citoplasmáticas progressivas nas células, até a formação dos coilócitos, eram devidas aos efeitos citopatogênicos dos HPV.

MEISELS *et al.* (1977) e BECKER & LARSEN (1986) referiram-se aos coilócitos como sinal patognomônico de infecção pelo HPV.

DRAKE *et al.* (1987) lembraram que essas alterações podem ser inespecíficas, e que as anomalias e os desarranjos celulares podem ser confundidos com o adenocarcinoma cervical.

Segundo JACYNTHO *et al.* (1994), os critérios clássicos para o diagnóstico citológico de HPV compreendem:

- (1) células superficiais e intermediárias alargadas;
- (2) bordas citoplasmáticas irregulares;
- (3) zona perinuclear de citoplasma claro;
- (4) disqueratose e discariose;
- (5) núcleos gigantes com bi ou multinucleação;
- (6) alterações núcleo/citoplasma.

2.1.3 HISTOLOGIA

A histologia é o estudo dos tecidos do corpo humano. É exame morfológico ou arquitetural, para diagnóstico de infecções e tumores. O

tecido submetido a biópsia é preparado e corado pelo método de hematoxilina-eosina, e analisado por microscopia óptica. Como é um método que se baseia em critérios morfológicos, persiste o caráter subjetivo da interpretação das alterações encontradas.

As alterações já foram descritas com a citologia (2.1.2), mas persiste aqui o coilócito como a alteração histológica mais importante para indicar a infecção por HPV.

São três as alterações histológicas que podem ser encontradas induzidas pelo HPV (JACYNTHO *et al.*, 1994):

- (1) condilomas puros;
- (2) displasias sem sinais histológicos da infecção pelo HPV;
- (3) displasias com sinais histológicos da presença do HPV.

Inúmeros trabalhos e estudos foram realizados com o intuito de confirmar e classificar a infecção do HPV pelas alterações histológicas encontradas. MEISELS *et al.* (1977, 1982) descreveram os condilomas cervicais planos, pontiagudos, os exofíticos e os endofíticos; os mesmos autores, em 1981, descreveram os condilomas atípicos. BEURET & SADAOUL (1983), os ulcerados.

Em relação às alterações histológicas encontradas, SADAOUL & BEURET (1986) concluíram que as atipias celulares nas camadas superficiais são características da infecção pelo HPV, e que são as atipias celulares na camada basal que permitem a diferenciação entre condiloma e neoplasia intra-epitelial cervical.

JACYNTHO *et al.*, em livro publicado em 1994, afirmaram que a histopatologia “confirma o diagnóstico de condiloma e gradua a severidade da lesão”, porém não identifica o vírus nem permite classificá-

lo em oncogênico e não-oncogênico.

Vários trabalhos correlacionaram as mitoses atípicas aos vírus oncogênicos e as mitoses típicas aos vírus não-oncogênicos (FU *et al.*, 1981; DURST *et al.*, 1983; REID *et al.*, 1984; CRUM *et al.*, 1984). Porém REID *et al.* (1987) observaram que 5% dos condilomas puros e de neoplasias intra-epiteliais cervicais grau 1 eram aneuplóides e que 15% estavam associados com HPV 16,18 e 31. Concluíram que o padrão histológico era apenas um guia grosseiro do potencial oncogênico de uma determinada lesão.

Em estudo apresentado em 1997, NICOLAU *et al.* relataram maior freqüência das lesões por HPV na região do prepúcio, próxima à glândula (refere-se como pele modificada), achado que se mostrou compatível com os estudos de RICHART *et al.* (1988), KORONEL *et al.* (1991) e outros.

Quanto à localização da lesão na genitália masculina e à gravidade dessa lesão, apesar de não terem utilizado métodos de biologia molecular para confirmar a infecção pelo HPV, NICOLAU *et al.* (1997) demonstram que, diferentemente do colo uterino (FOCCHI *et al.*, 1988; DÔRES, 1989; BOVO *et al.*, 1995), não existe relação entre o local e a gravidade da lesão.

DÔRES (1989) conclui que a colposcopia, a citologia e a histologia erram em aproximadamente 13%, 24%, e 20% dos casos, respectivamente.

DÔRES *et al.* (1995) apresentam estudo com 526 mulheres onde mostram que das 275 citologias positivas para HPV apenas 95 eram confirmadas pela captura híbrida e, das 286 amostras positivas para HPV na histologia, a captura híbrida era positiva para apenas 68 casos. Concluem que obtemos um superdiagnóstico de 47%. Esse estudo

demonstrou claramente que o diagnóstico da infecção pelo HPV deve ser confirmado por um método preciso.

TROFFATTER (1997) relata que a citologia e a histologia por biópsia dirigida, apesar de apresentarem boa especificidade, revelam baixa sensibilidade. A especificidade do esfregaço PAP chega a ser de 90%, porém a sensibilidade é baixa. Somente 15% a 50% dos pacientes com a infecção pelo HPV são corretamente identificados. Acrescenta, ainda, que muitos casos de infecção pelo HPV, principalmente os de infecção latente, não apresentam coilócitos, e que os achados citológicos e histológicos dependem do estágio da infecção.

O estudo histológico, além de identificar as alterações histológicas sugestivas de infecção pelo HPV, possibilitam diagnosticar outras lesões que podem vir associadas ou isoladas ao HPV, que fazem parte do diagnóstico diferencial.

Segue o quadro com as lesões penianas que fazem parte do diagnóstico diferencial com as lesões causadas pelo HPV (KLING,1993 e TOVO FILHO,1995).

QUADRO I - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA INFECÇÃO PELO HPV

LESÕES INFLAMATÓRIAS	LESÕES INFECCIOSAS	LESÕES TUMORAIS
Dermatite traumática	Molusco contagioso	Angiofibroma
Liquen plano	Herpes genital	Hiperplasia sebácea
Psoríase	Candidíase	Adenomas
Dermatite seborréica	Sífilis	Queratose seborréica
Dermatite de contato	Tínea	Cisto de inclusão epidérmica
Eczemas em geral		Acrocórdone
		Papulose bowenóide

2.1.4 MICROSCOPIA ELETRÔNICA

Em estudo pioneiro realizado em 1949, STRAUSS *et al.* observaram a presença de partículas virais intranucleares em extrato de verrugas cutâneas.

DUNN & OLGILVIE (1968) e ORIEL & ALMEIDA (1970) detectaram partículas viróticas intranucleares em extrato de verrugas anogenitais.

DELLA TORRE *et al.* (1978) identificaram partículas viróticas intranucleares em apenas 50% dos casos de condilomatose cervical.

CASAS-CORDEIRO *et al.* (1981) observaram que os coilócitos estavam presentes em todos os casos de condiloma nos quais as partículas viróticas foram encontradas; porém o contrário não se mostrou verdadeiro, ou seja, a presença do coilócito não implicou a presença do vírus.

A microscopia eletrônica é o único método que diagnostica o vírus diretamente; entretanto é inviável a sua utilização no dia-a-dia pelo alto custo, além de a sua precisão ficar comprometida nas lesões genitais com baixa quantidade de vírus.

2.1.5 IMUNOHISTOQUÍMICA

Visando identificar a presença do vírus, foi utilizada a imunocitoquímica em esfregaços celulares e a imuno-histoquímica em cortes de tecidos.

Descrita inicialmente por STERNBERG, em 1974 (*apud* JACYNTHO *et al.*, 1994), foi muito estudada por WOODRUFF *et al.* (1980), MORIN *et al.*

(1981), KURMAN *et al.* (1981), WHARHOL *et al.* (1984) e LANDRAC (1989). Porém foi abandonada, por apresentar pouco resultado positivo, pois o material identificado está na cápsula do vírus, eliminada ao entrar na célula do hospedeiro.

As partículas viróticas são encontradas em pequeno número de células e tornam a investigação pela microscopia eletrônica tediosa e demorada. Usando-se a técnica da imunoperoxidase, examina-se área mais ampla de cortes, obtendo-se resultados positivos em aproximadamente metade dos casos (JENSON *et al.*, 1980; KURMAN *et al.*, 1982).

WOODRUFF *et al.* (1980) demonstraram reação PAP-positiva em menos da metade de 50 espécimes de lesões planas ou papilares da vulva, da vagina e de colo uterino, comprovada por exame histológico.

MORIN & MEISELS (1980) revelaram reação PAP-positiva em 60% de uma amostra de 20 espécimes de condiloma puro e 15 espécimes de condiloma com atipias nucleares. O antígeno foi detectado em 66,6% das lesões planas, 50% das lesões exofíticas e em 33,3% das lesões endofíticas.

KURMAN *et al.* (1981) encontraram resultado positivo em 48% das displasias cervicais (46 leves e quatro moderadas) e 50% de condilomas vulvares. As lesões cervicais eram planas e as da vulva eram papilares, porém todas apresentavam atipias colicitóticas. Os autores também admitiram que a taxa de detecção de 50%, em média, poderia refletir erro de amostragem ou expressão periódica do vírus maduro no interior das lesões.

A sensibilidade do método aumenta à medida que se realizam biópsias seqüenciadas da mesma lesão. LACK *et al.* (1980) obtiveram, em

papilomas de laringe, média de positividade de 48% com uma biópsia, 90% com duas ou três biópsias e 100% com quatro ou mais biópsias.

Células com atipia coilocitótica, morfologicamente indistinguíveis, podem, entretanto, apresentar reação PAP-positiva ou negativa.

WHARHOL *et al.* (1984) admitiram que a presença de lesões celulares com coilocito, sem evidência de antígenos estruturais do HPV, deve-se a duas possíveis hipóteses:

- (1) expressão periódica do HPV, que resulta em alterações morfológicas (coilocitose) e persistem mesmo depois de o vírus cessar a produção de antígenos estruturais;
- (2) a coilocitose seria alteração celular inespecífica que poderia ser produzida por outros agentes.

Diversos autores, entre eles PUROLA & SAVIA (1977), MORIN & MEISELS (1980) e CASAS-CORDERO *et al.* (1981) admitiram que o coilocito é a célula patognomônica da infecção causada por HPV e, portanto, um marcador celular.

WHARHOL *et al.* (1984) relataram relação inversa entre a presença de proteínas estruturais (antígenos) e a severidade da displasia cervical. Os antígenos foram detectados em 39% dos casos de displasia leve e moderada e somente em 14% de casos de displasia acentuada.

LANDRAC (1989) demonstrou positividade do método em 50% dos condilomas acuminados, 25% a 35% das neoplasias intra-epiteliais com coilocitose e 10% das lesões com HPV 16.

2.1.6 BIOLOGIA MOLECULAR

A aplicação de métodos de biologia molecular para a identificação de agentes infecciosos vem apresentando rápida evolução nos últimos anos, devido, 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.

Na década de 1960, verificou-se que fitas de DNA com nucleotídeos complementares, em condições apropriadas, podiam voltar a formar dupla hélice, num processo denominado hibridização. Utilizando um DNA clonado ou sintetizado em fita simples, marcado com radioisótopo (sonda de DNA), pode-se pesquisar em amostra desconhecida a presença de um determinado organismo. O DNA em teste é imobilizado numa membrana, e a hibridização com a sonda resulta num DNA de dupla fita. Essa hibridização só se processa se as seqüências de nucleotídeos da sonda e da amostra forem complementares.

As sondas de DNA são específicas, porém sua sensibilidade é, com algumas exceções, menor do que a de métodos diretos simples. Apesar das limitações, há vários testes comercializados, com base na hibridização quimioluminescente, como para a *Clamydia trachomatis*, gonococos e algumas infecções virais, incluindo hepatite B, HPV, HIV tipo 1 e citomegalovírus.

O desapontamento com as sondas de DNA levou ao desenvolvimento da sonda de RNA ribossomal como uma alternativa, pois

na célula há de 10 a 50 vezes mais RNA que DNA e 90% a 95% dele são ribossomais. Essas sondas mostraram-se específicas e com maior sensibilidade do que a sonda de DNA.

Na análise do DNA ou RNA, os métodos podem ser divididos genericamente em dois grandes grupos: os de ***amplificação do material nucleico*** (em sua maioria métodos de PCR e seus variantes) e os que utilizam ***amplificação de sinal*** (nos quais se enquadram os de hibridização, como a captura híbrida).

Essa distinção é relevante porque os métodos de amplificação de material possuem sensibilidade mais elevada, embora estejam sujeitos a possíveis contaminações de amostras a serem testadas com material amplificado de outras amostras. Isso requer que os laboratórios de diagnósticos sejam equipados com estrutura física adequada e de processamentos bem estruturados para a prevenção e a contínua monitoração de possível contaminação.

Se, por um lado, a microscopia eletrônica é o único método que permite a visualização das partículas virais diretamente, por outro, a hibridização molecular por meio dos diferentes métodos permite a confirmação e classificação do vírus de maneira indireta, tanto nos casos clínicos como nos casos subclínicos.

Foram zur HAUSEN *et al.* (1974) os pioneiros a publicarem trabalhos sobre a hibridização molecular para detectar seqüências de DNA virótico em tumores humanos.

SOUTHERN (1975), ao descrever o método que transferia DNA desnaturado do gel da eletroforese para o interior de um filtro de nitrocelulose, tornou o método que recebeu o seu nome o mais sensível,

específico e utilizado na identificação do HPV. Em 1976, GISSMANN e zür HAUSEN demonstraram a pluralidade dos HPV existentes.

Os testes de hibridização molecular baseiam-se no fenômeno de que, sob condições adequadas, uma fita simples de ácido nucleico tem complementaridade específica. Moléculas de ácido nucleico conhecidas e marcadas radioativamente com P32, S35 e H3 (denominadas sondas quentes) ou marcadas não radioativamente, com biotina (denominadas sondas frias), permitem detectar especificamente sua complementar desconhecida (alvos) e determinar a formação de moléculas completas (híbridos).

Analisando os métodos então existentes, LÖRINCZ (1987) comentou que:

- ***Southern blot*** é a técnica mais sensível e específica para a detecção de DNA viral, porém consome muito tempo; pode ser utilizado fragmento de biópsia ou esfoliado celular;
- ***Southern blot inversa*** é menos sensível que a técnica anterior;
- ***Northern blot*** é técnica análoga à Southern, porém é utilizada na detecção de RNA viral;
- ***Dot blot*** é técnica utilizada tanto na detecção de DNA como de RNA viral; é simples, rápida, de baixo custo; podem ser utilizados fragmentos de biópsia ou esfoliado celular; entretanto pode refletir resultados falso-positivos e não distingue subtipos virais;
- ***Hibridização "in situ" sobre filtro*** é técnica simples e rápida, utiliza células esfoliadas frescas; o resultado é avaliado à vista desarmada; requer, assim, grande quantidade de células para um bom resultado e tendência a dar resultados falso-positivos;

- **Hibridização “in situ”**, muito diferente da técnica anterior, utiliza fragmentos de tecidos parafinados ou esfregaços celulares fixados em lâmina; o resultado é analisado em microscópio. LANCASTER & JENSON (1987) acreditavam que se tornaria o método mais utilizado;
- **PCR (Reação de Polimerase em Cadeia)** foi desenvolvida por MULLINS (1983) e provocou grande impacto, pois a sua grande sensibilidade permite a amplificação a partir de amostras muito escassas de DNA ou RNA; no entanto essa característica torna o método susceptível à contaminação por material nucleico exógeno ou amplificado de outra amostra (TROFFATTER, 1997), não sendo aprovado pelo FDA (American Food Administration) para uso comercial;
- **Captura híbrida** foi desenvolvido em 1992, por LÖRINCZ, 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 teste fácil de ser realizado, em curto espaço de tempo, aprovado pelo 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.

Os Quadros II e III, modificados de TROFFATTER (1997), mostram, respectivamente, as características dos métodos convencionais e as dos testes de DNA para a detecção de infecção de HIV.

QUADRO II – CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO CONVENCIONAL USADO PARA DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR HPV

TESTE	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Inspeção visual	Baixa	Alta	Fácil execução, rápido	Identifica apenas lesões visíveis e não classifica HPV

Peniscopia	Moderada	Baixa	Detecção clínica das lesões não visuais	Baixa especificidade e não classifica HPV
Esfregaço – Pap	Baixa	Alta	Baixo custo	Baixa sensibilidade e não classifica HPV
Sorologia	Baixa	Baixa	Soro reativo para E6 e E7	Baixa sensibilidade e especificidade

PAP – Teste de Peroxidase-anti-antiperoxidase

QUADRO III – CARACTERÍSTICAS DOS TESTES DE DNA PARA DETECÇÃO DA INFECÇÃO POR HPV

TESTE	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	FACILIDADE PARA O TESTE	COMENTÁRIOS
Southern Blot	Alta	Alta	Fraca	Excelente para pesquisa e controle de qualidade, porém muito demorado e de difícil execução
Dot Blot	Moderada	Alta	Boa	Rápido e relativamente barato
Hibridização <i>in situ</i>	Moderada	Alta	Boa	Localiza DNA do HPV em tecidos
Hibridização <i>in situ</i> com filtro	Fraca	Fraca	Boa	Simple execução, porém pouco preciso
PCR	Muito alta	Alta	Boa	Altíssima sensibilidade, porém alto risco de falso-positivo
Captura híbrida	Alta	Alta	Boa	Rápido e pode ser usado na clínica diária

2.2 PREVALÊNCIA

Quando se pretende estudar a frequência com que a infecção genital pelo HPV ocorre na população, sente-se dificuldade em se compararem os resultados que inicialmente parecem discrepantes.

Todavia HIPPELÄINEN *et al.* (1993), na Finlândia, publicaram um estudo em que descrevem inicialmente a importância, sob o ponto de vista epidemiológico, da população selecionada para a avaliação da Incidência e da Prevalência da infecção genital pelo HPV. Ressaltaram, assim, que a prevalência da infecção subclínica e latente do HPV, vai depender:

1. *das definições utilizadas para Incidência e Prevalência;*
2. *da população selecionada para estudo;*
3. *dos métodos diagnósticos utilizados para confirmar a presença do vírus.*

2.2.1 DEFINIÇÕES DE INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

De acordo com conceitos atuais, conforme a obra de ALMEIDA FILHO & ROUQUAYROL (1992) intitulada **Introdução à Epidemiologia Moderna**, a **Incidência**, em Epidemiologia, traduz a idéia de **intensidade**, enquanto **Prevalência** refere-se ao **volume**.

A **Incidência** de uma doença em uma população significa a ocorrência de **casos novos** relacionados à unidade de tempo.

A **Prevalência**, por sua vez, é a frequência absoluta dos casos de uma doença.

A **Prevalência Pontual ou Instantânea**, leva em consideração a

população que, num determinado instante, apresenta a doença, subtraindo-se as altas. A **Prevalência Periódica** abrange um período mais longo, levando-se em consideração todos os casos, sem eliminar as altas, óbitos ou emigrações.

2.2.2 POPULAÇÕES ESTUDADAS E FREQUÊNCIAS ENCONTRADAS DE HPV

Definidas **incidência** e **prevalência**, analisam-se os trabalhos existentes para podermos extrair a real frequência (taxa de ocorrência de um processo periódico) com que a infecção pelo HPV ocorre na população.

Vários trabalhos, nestes últimos 20 anos, relatam um aumento da infecção pelo HPV (BROSO & PAGANI, 1990; JACYNTHO *et al.*, 1994; WIENER & WALTHER, 1995).

Como pudemos observar, pelo estudo realizado por HIPPELÄINEN *et al.* (1993), essa frequência depende da definição de prevalência e incidência, dos métodos diagnósticos utilizados e da população estudada. Entretanto os estudos publicados apresentam grande heterogeneidade com relação a esses critérios. Relacionaremos, em seguida, os trabalhos mais importantes, assumindo que há neles referência à frequência da infecção do HPV e enfatizando inicialmente o tipo de população selecionada para o estudo.

4.2.4 PACIENTES COM VERRUGA GENITAL

No relatório anual do *Chief Medical Center of Department of Health and Social Security* da Inglaterra, de 1980, dados revelaram o total

de 26.144 casos de verrugas genitais comparados com 24.405 casos ocorridos em 1979. Verifica-se um aumento de 56 casos novos em relação a 45 aproximadamente, por 100.000 habitantes em 1976.

As verrugas genitais são a quarta DST mais comum no Reino Unido, ultrapassada apenas pelas infecções inespecíficas (incluindo a *Clamidia trachomatis*), gonorréia e candidíase (JACYNTHO *et al.*, 1994).

ORIEL em 1984 (*apud* JACYNTHO *et al.*, 1994) observou que, na Inglaterra, de 1971 a 1978, o número de casos de verrugas genitais em homens se elevou de 40 para 67 aproximadamente, por 100.000 habitantes, enquanto em mulheres passou de 20 para 35, aproximadamente.

BECKER *et al.* (1987), em estudo baseado no ***National Disease and Therapeutic Index (EUA)***, que incluiu “consultas” em hospitais, em consultórios e por telefone, relataram que o número de consultas por verrugas genitais de 1966 a 1984 passou de 169.000 para 1.150.000, aumentando 6,7 vezes. As consultas primárias para verrugas genitais, que incluem as consultas de primeira vez em hospitais e consultórios, aumentaram 4,5 vezes no mesmo período, passando de 53.560 para 224.900. Embora os dados sejam estatisticamente significativos e as primeiras consultas sejam o melhor indicador para casos novos de verrugas genitais, os autores advertiram para os seguintes fatos: (1) um paciente, visto pela primeira vez por um médico, pode não representar um novo caso; (2) muitos pacientes com infecção subclínica permanecem sem diagnóstico; (3) alguns pacientes com verrugas genitais não procuram tratamento; (4) há a possibilidade de registro de um mesmo paciente em clínica pública e privada.

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

Em 1989, PASSOS & GOULART FILHO (*apud* JACYNTHO *et al.*, 1994), publicaram dados do seu serviço, vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de São Gonçalo, Rio de Janeiro, onde foram atendidos 52 casos (10,21%) de condiloma acuminado em 1983 e 195 casos (17,34%) em 1987. Em 1989, dados computados até junho mostraram o atendimento a 132 pacientes (20,54%) com condiloma acuminado.

Ainda nessa publicação, encontramos dados de dois serviços do Estado de São Paulo nos quais se observa o crescimento da infecção. Entre dezembro de 1983 e agosto de 1991, o Serviço de Atendimento às Moléstias Transmissíveis Sexualmente da Faculdade de Ciências Médicas de Santos registrou o condiloma acuminado, como a terceira mais freqüente das DST (*apud* JACYNTHO *et al.*, 1994). O Serviço de Dermatologia Sanitária da Faculdade de Saúde Pública da USP revelou um aumento de 9 vezes nos casos de condiloma acuminado entre 1979 e 1983.

BROSO & PAGANI (1990), na Itália, afirmaram que a incidência das verrugas genitais em jovens vinha aumentando e que a contaminação do homem pelo HPV é conseqüência do freqüente insucesso do tratamento da mulher.

HILLMAN *et al.* (1993), na Inglaterra, estudaram 9 homens e 9 mulheres com verruga genital, e constataram que 100% dos homens, apresentavam alterações histológicas sugestivas da infecção pelo HPV e

67% apresentavam DNA do HPV pela técnica de PCR.

TOVO FILHO (1995), no Brasil, selecionou 32 pacientes com lesão verrucosa peniana. Todos apresentavam peniscopia positiva (100%): em 15 casos (46,8%) a histologia era compatível com condiloma acuminado e em 13 casos (40,6%) foi constatado o DNA do HPV pelo método de hibridização *in situ*.

Na Austrália, KILKENNY & MARKS (1996) analisaram levantamentos realizados em várias áreas (Quadro IV) e mostraram que a prevalência em crianças e adultos jovens é de 2% a 20%. Concluíram, ainda, que em algumas profissões há prevalência maior, como é o caso de pescadores e manipuladores de carnes e aves.

QUADRO IV – FREQUÊNCIAS DE HPV EM PACIENTES COM VERRUGA GENITAL

POPULAÇÃO	FREQÜÊNCIA	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA	HISTOLOGIA PARA HPV	BIOLOGIA MOLECULAR
	39,8/1.000.000 hab.	Inglaterra	ORIEL	1971	Verruga	NR	NR	NR
População Geral	66,9/100.000 hab.	Inglaterra	ORIEL	1978	Verruga	NR	NR	NR
ÍNDIX Nacional	169.000	EUA	BECKER	1966	Verruga	NR	NR	NR
	1.150.000	EUA	BECKER	1984	Verruga	NR	NR	NR
População Geral	2-3%	Finlândia	SYRJÄNEN	1989	Verruga	NR	NR	NR
	10,2%	Brasil	PASSOS & GOULART	1983	Verruga	NR	NR	NR
Serviço Público	17,34%	Brasil	PASSOS & GOULART	1987	Verruga	NR	NR	NR
	20,54%	Brasil	PASSOS & GOULART	1989	Verruga	NR	NR	NR
9 homens e 9	-	Inglaterra	HILLMAN	1993	Verruga	NR	100%	PCR 67%
32 homens	-	Brasil	TOVO	1995	Verruga	Todos (+)	46,8%	40,6%
Escolas, hospitais, manipuladores de peixes, aves e carnes	2-20%	Austrália	KILKENNY	1996	Verruga	NR	NR	NR

NR - não realizado PCR – Reação de Polimerização em Cadeia

2.2.4 ESFREGAÇOS VAGINAIS EM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA

No Canadá, MEISELS & MORIN (1981) encontraram prevalência de infecção por HPV em 1% a 3% de esfregaços vaginais em Laboratório de Patologia.

QUADRO V – FREQUÊNCIA DE HPV EM ESFREGAÇOS VAGINAIS REALIZADOS EM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA

POPULAÇÃO	PREVALÊNCIA	PAÍS	AUTOR	DATA	CITOLOGIA PARA HPV	BIOLOGIA MOLECULAR
Esfregaços vaginais em Laboratórios de Patologia	1%-3%	Canadá	MEISELS E MORIN	1981	(+)	NR

NR - não realizado

2.2.5 BIÓPSIAS CERVICAIS

BERNSTEIN *et al.* (EUA, 1985) revisaram 1.264 biópsias cervicais consecutivas entre 1972 e 1985 e registraram prevalência de 36,5% com alterações histológicas típicas para infecção pelo HPV. Concluíram que a

infecção do cérvix pelo HPV, mal interpretada como inflamação e neoplasia intracelular (NIC), não constitui uma nova entidade clínica e sua prevalência permanece estável há mais de dez anos.

Freqüências de HPV detectado em biópsias cervicais em centros norte-americanos estão indicadas no Quadro VI.

QUADRO VI – FREQUÊNCIAS DE HPV EM BIÓPSIAS CERVICAIS

POPULAÇÃO	PREVALÊNCIA/ INCIDÊNCIA	PAÍS	AUTOR	DATA	HISTOLOGIA PARA HPV	BIOLOGIA MOLECULAR
1264 biópsias NR – não realizado	36,5%	EUA	BERNSTEIN	1972/1985	(+)	NR

4.2.4 PARCEIROS DE MULHERES COM NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL DE COLO UTERINO (NIC)

Preocupados com o homem como portador e transmissor do HPV, KREBS & SCHNEIDER (1987) estudaram 127 homens cujas parceiras apresentavam neoplasia intra-epitelial de colo uterino. Constataram que 109 (86%) apresentavam algum tipo de lesão à peniscopia; 83 homens (65%) apresentavam alterações histológicas sugestivas de HPV, dos quais 80 casos de condiloma e três casos de papulose bowenóide. Somente 16% dos 127 homens apresentavam lesão verrucosa.

GONZALES *et al.* (1991) publicaram, no México, um estudo prospectivo realizado entre 1988 e 1990 com 113 homens cujas companheiras foram tratadas de neoplasia intra-epitelial cervical isolada ou associada à infecção por HPV. Desses, 80 homens eram assintomáticos (70,7%) e 33 apresentavam lesões visíveis (29,2%). Peniscopia e ácido acético levaram ao diagnóstico de lesões em 69,9%, e a histologia

evidenciou alterações em 91,65% dos casos.

KORONEL *et al.* (1991) publicaram estudo sobre 402 homens italianos cujas parceiras apresentavam infecção por HPV isolada (17 casos) ou associada com neoplasia intra-epitelial vulvar ou cervical (85 casos). Esses homens foram submetidos à peniscopia, que confirmou serem positivos para HPV em 253 casos (62,9%), dos quais 31 (7,7% do total) apresentavam lesões clínicas e 222 (55,2% do total), lesões subclínicas. Encontrou-se neoplasia intra-epitelial em três casos, um dos quais com aparência de tumor de Brusckke-Löwenstein. Dos 237 pacientes biopsiados, 191 (80,5%) apresentavam alterações histológicas sugestivas da infecção pelo HPV. Esses autores concluíram que a peniscopia é um teste clínico importante para o controle da infecção por HPV no homem, naqueles casos em que haja dificuldades ou impossibilidade de realização dos testes de biologia molecular.

As freqüências de HPV diagnosticado por peniscopia e histologia em parceiros de mulheres com NIC estão indicadas no Quadro VII.

QUADRO VII – FREQUÊNCIAS DE HPV EM PARCEIROS DE MULHERES COM NIC

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA	HISTOLOGIA PARA HPV	BIOLOGIA MOLECULAR
Esfregaço	EUA	KREBS	1987	16%	86%	65%	NR
113 parceiros	México	GONZALES	1991	29,2%	69,9%	91,65%	NR
402 parceiros mulheres	Itália	KORONEL	1991	7,7%	62,9%	80,5%	NR
NR – não realizado		NIC – Neoplasia intra-epitelial cervical					

2.2.7 PACIENTES COM HIV NEGATIVO E HIV POSITIVO

BERNARD *et al.* (1992) estudaram, na França, 54 homens soropositivos e 54 homens soronegativos para HIV, com lesão na região genital ou anal. Encontraram no primeiro grupo 66,6% de DNA do HPV (83% do tipo oncogênico), e 53,6% (37% do tipo oncogênico) no grupo soronegativo para HIV. O vírus foi detectado por hibridização *in situ*. Encontraram, também, um índice maior de casos de herpes no grupo soropositivo. A histologia evidenciou alterações típicas em 59% no grupo soropositivo e 52% no grupo soronegativo.

Nos Estados Unidos, BRYAN *et al.* (1998) publicaram estudo em que analisaram a presença e o tipo de HPV em 30 pacientes com verruga genital, sendo 15 pacientes HIV negativos (11 homens e quatro mulheres) e 15 pacientes HIV positivos (11 homens e quatro mulheres). O teste de captura híbrida confirmou a presença do DNA do HPV em todos os casos, porém foi encontrado vírus do grupo oncogênico em 60% dos casos HIV positivo e em 26,6% dos casos HIV negativo.

O Quadro VIII indica freqüências de HPV, também diferentes, registradas para pacientes com HIV positivo ou negativo.

QUADRO VIII – FREQUÊNCIAS DE HPV EM PACIENTES COM HIV NEGATIVO E HIV POSITIVO

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	HISTOLOGIA PARA HPV	HIBRIDIZAÇÃO "IN SITU"	CAPTURE HÍBRIDA
54 homens HIV (+)	França	BERNARD	1992	Todos	59%	66,6% 83%	NR
54 homens HIV (-)				Todos	52%	53,6% 37%	NR
15 casos (HIV +)	EUA	BRYAN	1998	Todos	Todos HPV (+)	NR	100% GB – 60%
15 casos (HIV -)				Todos	Todos HPV (+)	NR	100% GB – 26,6%

NR – não realizado GB – Grupo B

2.2.8 HOMENS COM BALANOPOSTITE

Como se observa no Quadro IX, WIKSTRÖM *et al.* (1994) avaliaram 23 homens suecos com balanopostite e encontraram a presença do DNA do HPV pelo método de hibridização *in situ* em 56% dos casos, contra 26% dos casos do grupo-controle, ou seja, dezenove homens sem balanopostite. Todos os pacientes do grupo com balanopostite e do grupo-controle, apresentavam lesões à peniscopia. Alterações histológicas foram encontradas em 91% dos pacientes do grupo com balanopostite e em 79% dos pacientes do grupo controle. Posteriormente, esses mesmos autores (1995) publicaram outro trabalho em que descreveram a presença de HPV associado à balanopostite como uma nova entidade clínica.

QUADRO IX – FREQUÊNCIAS DE HPV EM HOMENS COM BALANOPOSTITE

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA	HISTOLOGIA PARA HPV	HIBRIDIZAÇÃO "IN SITU"
23 homens com balanopostit	Suécia	WIKSTRÖM	1994	NR	100%	91%	56%
19 homens sem balanopostit					100%	79%	26%

NR – não refere

2.2.9 PARCEIROS CIRCUNCISADOS DE MULHERES COM HPV

Conforme Quadro X, MAYMON *et al.* (1995), em trabalho realizado em Tel Aviv, Israel, analisaram 63 homens cujas parceiras eram portadoras de HPV e encontraram 24% dos casos com características histológicas de condiloma e 14% com lesão visível. Sugeriram que talvez esse número se tenha mostrado baixo devido ao fato de todos os pacientes terem sido

circuncidados. Não foi realizado método de biologia molecular.

QUADRO X – FREQUÊNCIAS DE HPV EM PARCEIROS CIRCUNCISADOS DE MULHERES COM HPV

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA	HISTOLOGIA PARA HPV	HIBRIDIZAÇÃO "IN SITU"	CIRCUNCISÃO
63 parceiros de mulheres com HPV	Israel	MAYMO N	1995	14%	24%	24%	NR	100%

NR – não realizado

4.2.4 PARCEIROS DE MULHERES COM HPV DIAGNOSTICADAS POR OUTROS MÉTODOS QUE NÃO O DE BIOLOGIA MOLECULAR

Para determinar a incidência de HPV em um grupo de alto risco, SEDLACEK *et al.* (EUA, 1986) estudaram 51 homens parceiros de mulheres portadoras de HPV. Encontraram 18% dos casos com lesão visível e 82% com lesão subclínica. Todos apresentavam lesões acetobranças à peniscopia (100%), e 88% apresentavam alterações histológicas que evidenciavam a infecção pelo HPV.

JACYNTHO *et al.* (1987), no Brasil, estudaram 10 parceiros de mulheres com HPV e encontraram seis casos (60%) com alterações histológicas sugestivas de HPV. A peniscopia evidenciou lesão em todos os casos. Posteriormente, em 1988, JACYNTHO *et al.* estudaram 25 parceiros de mulheres com HPV e encontraram positividade à peniscopia com toluidina em 20 casos (80%), dos quais 18 (72%) foram confirmados pelo exame histológico.

TORRISI *et al.* (1989) publicaram um estudo com 70 homens italianos cujas parceiras eram portadoras de lesões associadas ao HPV. Entre eles, 10% apresentavam lesão visível, 60% apresentavam alterações à peniscopia, e 64% alterações histológicas típicas do HPV.

Em novo estudo, JACYNTHO *et al.* (1989) avaliaram 41 parceiros de mulheres com HPV e encontraram alterações à peniscopia em 70,7% dos casos, com confirmação histológica em 56%.

No trabalho realizado por BERGMAN & WICK (EUA, 1992), observa-se que a incidência de lesões HPV-positivas no homem está intimamente relacionada com a presença da infecção na mulher. Esses autores consideraram homens de alto risco, aqueles cujas parceiras eram portadoras do HPV, e grupo de baixo risco, aquele formado por homens cujas parceiras não eram portadoras de HPV. Constataram que, dos 113 pacientes do grupo de alto risco, 31(27%) apresentavam lesão visível, e 78 (69%) apresentavam peniscopia com alterações típicas da infecção pelo HPV; enquanto no grupo de homens de baixo risco, dos 94 homens avaliados, nenhum apresentavam lesão visível, e a peniscopia foi positiva apenas em 2 casos (1,9%). A histologia evidenciou alterações típicas da infecção pelo HPV em todos os casos biopsiados, 78 casos do grupo de alto risco (69%) e nos 2 casos do grupo-controle (1,9%).

NICOLAU *et al.* (1997), no Brasil, apresentaram estudo realizado com 190 parceiros de mulheres portadoras de HPV com ou sem neoplasia intra-epitelial. Foram constatados 97,9% de positividade à peniscopia, com confirmação histológica em 51% dos casos.

MAYMON *et al.* (1995), em trabalho publicado em Israel, analisaram 63 homens cujas parceiras eram portadoras de HPV, encontraram 9 casos com lesão visível (14%). A peniscopia confirmou 15 casos (24%), e o estudo histológico desses foi característico para infecção pelo HPV em todos (24%). Esse índice baixo encontrado foi atribuído ao fato de todos os pacientes terem sido circuncidados. Esse trabalho foi citado no grupo

anterior com pacientes submetidos à postectomia (Quadro X).

No Quadro XI, estão relacionadas as frequências de HPV em parceiros de mulheres com HPV sem biologia molecular.

QUADRO XI – FREQUÊNCIAS DE HPV EM PARCEIROS DE MULHERES COM HPV SEM DIAGNÓSTICO POR BIOLOGIA MOLECULAR

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA + ÁCIDO ACÉTICO	HISTOLOGIA PARA HPV
51 parceiros	EUA	SEDLACEK	1986	18%	100%	88%
10 parceiros	Brasil	JACYNTHO	1987	NR	NR	60%
25 parceiros	Brasil	JACYNTHO	1988	NR	80%	72%
70 parceiros	Itália	TORRISI	1989	10%	60%	64%
41 parceiros	Brasil	JACYNTHO	1989	NR	70,7%	56%
113 parceiros (alto risco)				27%	69%	69%
94 parceiros (baixo risco)	EUA	BERGMAN	1992	0%	1,9%	1,9%
190 parceiros mulheres c/ ou s/	Brasil	NICOLAU	1997	NR	97,9%	51,9%
63 parceiros	Israel	MAYMON	1995	14%	24%	24%

NR – não refere

4.2.4 PARCEIROS DE MULHERES COM HPV DIAGNOSTICADOS POR BIOLOGIA MOLECULAR

HIPPELÄINEN *et al.* (1991) publicaram, na Finlândia, um estudo cujo objetivo era o de avaliar a eficácia da peniscopia em 101 homens cujas parceiras apresentavam infecção por HPV. Desses, 82,2% eram assintomáticos; 9,9% apresentavam lesões exofíticas visíveis à vista desarmada e 90,1% apresentavam alterações à peniscopia. Em 64 casos (63,4%) a histologia evidenciou lesões características da infecção por HPV, fossem elas típicas (34,7%) ou suspeitas (28,7%). O esfregaço citológico foi positivo em nove casos (8,9%). O DNA do HPV foi encontrado em 33 das 96 biópsias, pelo método de hibridização *in situ*, sendo 32,6% do total de 101 pacientes. Os autores concluíram que a peniscopia é um método importante para localizar as lesões suspeitas, porém não é método conclusivo para confirmar a infecção por HPV.

COSTA *et al.* (1992), na Itália, avaliaram 65 parceiros de mulheres com infecção pelo HPV. Encontraram 96,9% dos casos com alterações à peniscopia, 47% apresentavam características histológicas de infecção pelo HPV, e em 21% dos casos foi confirmada a presença do vírus pela biologia molecular (PCR e hibridização *in situ*).

HIPPELÄINEN *et al.* (1993) estudaram 270 homens, parceiros de mulheres com HPV e observaram uma taxa de 19,7% deles infectados pelo HPV, quando realizada a hibridização *in situ*. A taxa de homens HPV-positivos ao estudo histológico foi de 71,5%, e a peniscopia de 92,6%. Apenas 7,4% dos homens apresentavam lesão visível.

AYNAUD *et al.* (1994) estudaram 135 parisienses cujas parceiras apresentavam infecção por HPV, ao pesquisarem DNA do HPV e herpes.

Em 62 casos (46%) foi encontrada evidência positiva à peniscopia. Desses, 59 (43,7%) revelavam positividade para HPV pela técnica de *Southern*. Também 17% dos casos eram positivos para herpes. Chegaram os autores à conclusão de que as infecções são independentes, porém, quando associadas às lesões cervicais, podem ser mais graves.

SCHNEIDER *et al.* (1988), na Alemanha, publicaram trabalho com 156 homens cujas parceiras eram portadoras de HPV, dos quais 120 (77%) apresentavam lesões à peniscopia; 61 casos (39%) de esfregaço peniano revelaram DNA do HPV pela hibridização *in situ*; 75% eram do tipo 16 e 18. O tipo de vírus era igual no homem e na mulher em 87% dos casos positivos. Nenhum caso apresentava lesão visível. Esses resultados reforçaram suas conclusões de 1986, e confirmaram que a maioria dos casos apresenta lesões subclínicas e o diagnóstico deve ser feito com técnicas sensíveis, como a peniscopia e a hibridização *in situ*.

As freqüências de HPV registradas em parceiros de mulheres com HPV, diagnosticado por biologia molecular, estão no Quadro XII.

QUADRO XII – FREQUÊNCIAS DE HPV EM PARCEIROS DE MULHERES COM HPV DIAGNOSTICADAS POR BIOLOGIA MOLECULAR

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA	HISTOLOGIA PARA HPV	BIOLOGIA MOLECULAR
101	Finlândia	HIPPELÄINEN	1991	9,9%	90,1%	63,4%	32,6%
65 parceiros	Itália	COSTA	1992	NR	96,9%	47%	21%
270	Finlândia	HIPPELÄINEN	1993	7,4%	92,6%	71,5%	19,7%
135	França	AYNAUD	1994	NR	46%	NR	43,7%
156	Alemanh	SCHNEIDER	1988	0%	77%	NR	Esfregaço

NR – não realizado

2.2.12 PARCEIROS DE MULHERES COLOMBIANAS E ESPANHOLAS

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 estudos comparativos para avaliar a prevalência do HPV nesses mulheres e em seus parceiros.

Conforme ilustra o Quadro XIII, no estudo comparativo realizado por De SANJOSE *et al.* (1996), os autores comparam 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 positivo no grupo sócio-econômico mais baixo, contra 10% de DNA do HPV positivo 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 um índice maior de relações sexuais com prostitutas, o que reflete maior exposição de suas parceiras ao HPV.

CASTELLSAGUE *et al.* (1997) publicaram um estudo com 816 homens divididos em quatro grupos, com grupo-controle. Comparam 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 com câncer de colo de útero colombianas 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 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, que é oito vezes maior na Colômbia em relação à Espanha (Quadro XIV).

MUÑOZ *et al.* (1996) realizaram estudo na Colômbia, área de alta incidência de câncer de colo uterino, tentando uma avaliação epidemiológica da ocorrência de HPV. Entretanto seus resultados não foram conclusivos, pois o grupo-controle também mostrou-se contaminado.

QUADRO XIII – PARCEIROS DE MULHERES COLOMBIANAS E ESPANHOLAS —
De SANJOSE

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	DNA-PCR PARCEIROS S/ ESCOLARIDADE	DNA-PCR PARCEIROS C/ ESCOLARIDADE
475 parceiros de mulheres com câncer de colo de útero	Colômbia	De SANJOSE	1996	31%	10%
	Espanha	De SANJOSE	1996	5,3%	0

PCR – Reação de Polimerização em Cadeia

QUADRO XIV – PARCEIROS DE MULHERES COLOMBIANAS E ESPANHOLAS —
CASTELLSAGUE

POPULAÇÃO DE 816 HOMENS EM 4 GRUPOS	PAÍS	AUTOR	DATA	BIOLOGIA MOLECULAR PCR
Parceiros de mulheres com câncer de colo de útero	Espanha	CASTELLSAGU	1997	17,49%
	Colômbia	CASTELLSAGU	1997	25,69%
Parceiros-controle	Espanha	CASTELLSAGU	1997	3,51%
	Colômbia	CASTELLSAGU	1997	18,94%

PCR – Reação de Polimerização em Cadeia

2.2.13 PACIENTES ATENDIDOS EM CLÍNICA DE DOENÇAS SEXUALMENTE

TRANSMISSÍVEIS (DST)

WIKSTRÖM *et al.* (1992) estudaram 101 suecos acompanhados em clínica dermatológica com quadro de sintomatologia na região balanoprepucial, com ou sem balanite, ou cujas parceiras apresentavam quadro de infecção genital por HPV. Dos 101 casos, 91 apresentavam alterações à peniscopia com ácido acético a 5% e foram colhidas biópsias para análise. Dos 91 casos, a metade foi encaminhada para hibridização *in situ*, e a outra metade foi encaminhada para *Southern blot* e *PCR*. Alterações histológicas sugestivas de infecção por HPV foram encontradas em 73% dos casos; em 19%, positividade à hibridização *in situ*; ao *Southern blot*, em 49%, e ao PCR, em 72%.

Para determinar a prevalência do HPV em homens e mulheres, um estudo realizado na Suécia (STRAND *et al.*, 1993) incluiu um grupo randomizado de pacientes selecionados na primeira visita que fizeram à clínica para participar deste estudo, promovido pelo Departamento de Dermatologia e Venereologia. No total foram avaliados 131 pacientes, 66 mulheres e 65 homens, submetidos à coleta de material por um raspado (*Cytobrush*). Nos homens, foi colhido material da borda uretral, glândula, sulco balanoprepucial, prepúcio e corpo do pênis; na mulher, da região vulvar, intróito, períneo e região perianal. Foi pesquisado o HPV pela técnica do PCR. Encontraram lesão visível em 10 homens (15%) e 8 mulheres (12%) e constataram o DNA do HPV em 19 homens (29,2%) e 16 mulheres (24,2%).

VAN DOORNUM *et al.* (1994), em Amsterdã, estudaram 162 mulheres e 85 homens, pesquisando DNA do HPV na região ano-retal, genital e oral. Foram encontrados 23% dos casos de HPV positivo nas

mulheres e 28% nos homens. Em apenas uma mulher encontrou-se DNA do HPV na mucosa oral.

Esses resultados estão apresentados no Quadro XV.

QUADRO XV – FREQUÊNCIAS DE HPV EM PACIENTES ATENDIDOS EM CLÍNICA DE DST

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA	HISTOLOGIA PARA HPV	BIOLOGIA MOLECULAR	OBS.
101 homens com balanite ou parceira com HPV	Suécia	WIKSTRÖM	1992	NR	91%	73%	19% HSI 49% SB 72% PCR	-
65 homens	Suécia	STRAND	1993	15%	NR	NR	29,2%	PCR
85 homens	Holanda	VAN DOORNUM	1994	NR	NR	NR	28%	PCR

NR – não realizado PCR – Reação de Polimerização em Cadeia HIS – Hibridização "in situ" SB – Southern Blot

2.2.14 HOMENS NORMAIS NAS FORÇAS ARMADAS

Estudo realizado também na Finlândia (HIPPELÄINEN *et al.*, 1993) preocupou-se com a prevalência do HPV na população de homens saudáveis e foram submetidos 1.471 homens (voluntários das Forças Armadas) a um questionário de hábitos sexuais. Destes, 432 foram selecionados para o estudo clínico. Foi colhido esfregaço da região genital em 383 casos, sendo que, em apenas 285, o material foi suficiente para pesquisa do DNA do HPV. Dos 432 voluntários foram encontrados 32 (7,4%) com lesão visível e 169 com alterações à peniscopia (39,1%). O DNA do HPV foi observado em 16,5% dos 285 esfregaços, e em 7,1% dos homens com peniscopia normal (Quadro XVI).

QUADRO XVI – FREQUÊNCIAS DE HPV EM HOMENS NORMAIS NAS FORÇAS ARMADAS

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	LESÃO VISÍVEL	PENISCOPIA ÁCIDO ACÉTICO	BIOLOGIA MOLECULAR PCR
-----------	------	-------	------	---------------	--------------------------	------------------------

432 homens voluntários das Forças Armadas	Finlândia	HIPPERLÄINE N	1993	7,4%	39,1%	-
285 esfregaços de voluntários das Forças Armadas	Finlândia	HIPPERLÄINE N	1993	-	-	16,5%

2.2.15 HOMENS ATENDIDOS EM CLÍNICA UROLÓGICA

ROSEMBERG & REID (1987), nos Estados Unidos, avaliaram 154 homens com suspeita clínica de HPV, 56% dos casos apresentavam lesão visível, e a peniscopia revelou alterações sugestivas da infecção pelo HPV em 44% dos casos. A histologia evidenciou alterações sugestivas da infecção pelo HPV em todos os casos.

MANDAL *et al.* (EUA, 1991) pesquisaram a presença do HPV em esfregaços peniano, uretral e perineal de 105 homens assintomáticos e sem evidências clínicas da infecção. Constataram alterações citológicas sugestivas da infecção pelo HPV em 27% dos casos e confirmaram a presença do vírus em 20% dos pacientes, por técnicas de hibridização.

GUIDI (1997) ao estudar 562 brasileiros, parceiros de mulheres com infecção pelo HPV, encontrou alterações à peniscopia em 42,3% dos casos, e 78% das biópsias com alterações histológicas sugestivas dessa infecção.

GIL (1998), no Brasil, correlacionou a presença de HPV em 30% dos casos de câncer peniano, com a técnica de PCR, em levantamento retrospectivo no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

VODOPYANOV *et al.* (1998), na Rússia, ao estudarem 18 pacientes em clínica urológica, perceberam a presença de DNA do HPV em 30% dos casos (Quadro XVII). Foi utilizado o método de PCR para avaliar os

tipos 16 e 18.

QUADRO XVII – HOMENS ATENDIDOS EM CLÍNICA UROLÓGICA

POPULAÇÃO	PAÍS	AUTOR	DATA	PENISCOPIA	HISTOLOGIA/CITOLOGIA	BIOLOGIA MOLECULAR
154 homens com suspeita de HPV	EUA	ROSEMBERG & REID	1987	44%	100%	NR
105 homens assintomáticos	EUA	MANDAL	1991	NR	27% citologia	20%
562 parceiros de mulheres	Brasil	GUIDI	1997	42,3%	78% histologia	NR
18 homens	Rússia	VODOPYANO	1998	NR	NR	30%

NR – Não realizado

Essa visão geral sobre a heterogeneidade nos meios de determinação da prevalência real do HPV pareceu-nos especialmente importante, por ser sugestiva a necessidade de se adotar uma padronização diagnóstica da infecção pelo HPV.

3.OBJETIVOS

Este trabalho objetivou:

- a) a investigar a prevalência periódica da infecção por HPV em homens atendidos em Clínica Urológica e
- b) propor uma padronização para o diagnóstico dessa infecção na referida população, enfatizando-se achados da peniscopia, histologia e, como método de biologia molecular, da captura híbrida.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

De janeiro de 1996 a novembro de 1998, foram atendidos por um único examinador 1153 homens, dos quais 334 tinham suspeita clínica de HPV.

Foram considerados pacientes com suspeita clínica aqueles que apresentavam algum tipo de lesão peniana (verruga, pápula, ou mácula), balanopostite de repetição, história progressiva de infecção pelo HPV, ou eram encaminhados por a parceira ser portadora da infecção.

Desses, 297 foram submetidos a peniscopia, conforme técnica a seguir descrita; os demais 37 pacientes não compareceram para realizar o exame.

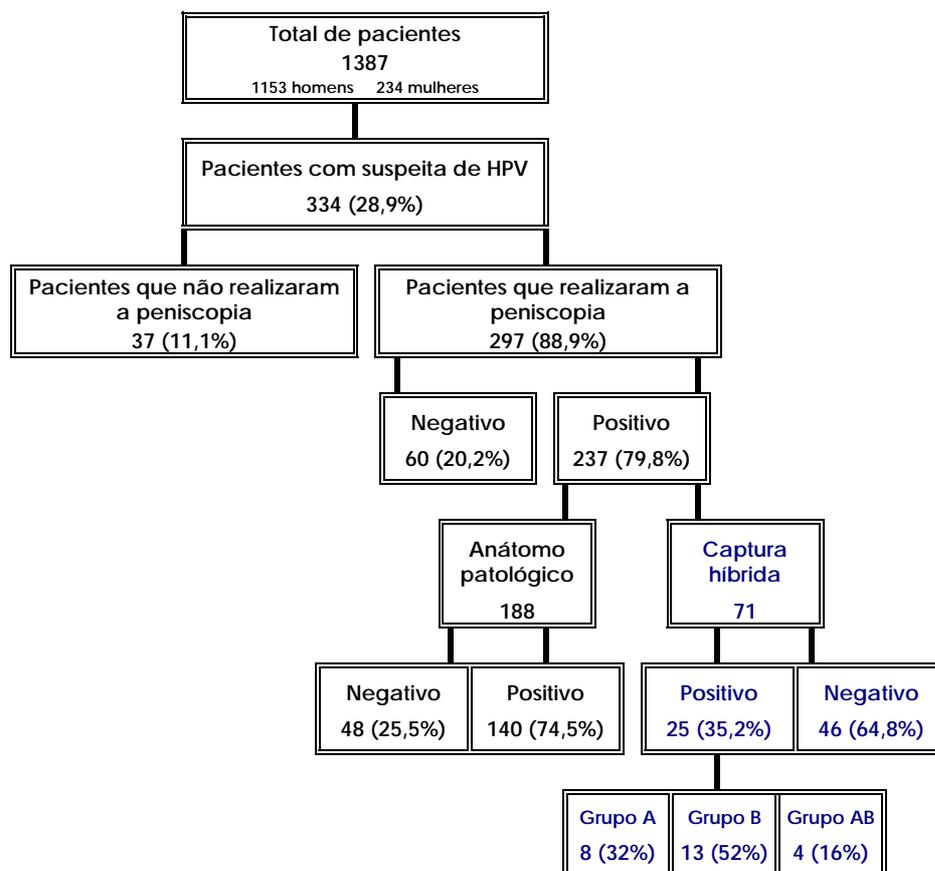
Das 297 peniscopias realizadas, 60 (20,2%) foram consideradas negativas e 237 (79,8%) positivas.

Dos 237 homens com peniscopia positiva, 188 foram submetidos a biópsias dirigidas encaminhadas para estudo histológico. Dos 188 casos encaminhados para anatomia patológica, 48 (25,5%) não apresentavam características histológicas para infecção por HPV.

Dos 140 casos que apresentavam peniscopia e histologia com alterações sugestivas de infecção pelo HPV, 71 foram encaminhados para identificação viral pela técnica de captura híbrida.

Neste estudo, portanto, nossa amostra constitui-se desses 71 homens submetidos à peniscopia, histologia e captura híbrida, como técnica de biologia molecular, conforme mostra o esquema:

PACIENTES ATENDIDOS EM CLÍNICA UROLÓGICA NO PERÍODO DE
JANEIRO DE 1996 A NOVEMBRO DE 1998



4.2 MÉTODOS

4.2.1 PENISCOPIA

A realização da peniscopia seguiu 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 foi envolto com gaze embebida em ácido acético a 5%, cobrindo sua superfície e elevando o prepúcio, já que a sua parte interna é o local mais acometido. O processo foi estendido até a região escrotal, apesar de serem raras as lesões nesse local. Aguardaram-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: Pênis e a região escrotal (esta nos casos recidivantes e/ou persistentes) foram pincelados com gaze embebida em solução aquosa de azul de toluidina a 1%. Esperaram-se três a cinco minutos para que o azul se fixasse nas regiões ricas em DNA. Procedeu-se à limpeza da região pintada com solução de ácido acético a 1%, sucedida de observação ao colposcópico para procura de lesões.

4º TEMPO: Escolheram-se as lesões subclínicas toluidino-azuis que fixaram o corante de maneira homogênea e circunscrita, com relevo, para a realização de biópsia com pequena pinça dente-de-rato e__

tesoura de íris curva. Infiltrou-se o local com xylocaína a 1%, com agulha de insulina ou seringa “carpule”.

O material colhido foi dividido em duas partes simétricas. Uma parte foi fixada em formol a 10% e encaminhada para anatomia patológica, realizada por dois patologistas do mesmo serviço. A segunda parte foi colocada em um tubete com a solução conservadora apropriada e encaminhada para captura híbrida, realizada por um único técnico.

4.2.2 HISTOLOGIA

O segmento de tecido peniano destinado ao exame histopatológico foi fixado em solução de formol a 10%, tamponada.

Seguiu-se desidratação do espécime em escala ascendente de etanol seguida de inclusão em parafina. Os blocos foram, então, seccionados em cortes de 5 micra de espessura, submetidos à desparafinação e, então, corados pela técnica rotineira de hematoxilina-eosina (JUNQUEIRA *et al.*, 1979).

4.2.3 CAPTURA HÍBRIDA

Apesar de utilizar reações moleculares com manipulação do DNA, a captura híbrida é de fácil e rápida execução. Utilizam-se sondas não radioativas com amplificação da detecção dos híbridos por quimioluminescência.

O material para análise passou, assim, por cinco procedimentos: ***Digestão e Desnaturação - Hibridização - Captura dos Híbridos - Reação***

dos Híbridos com o Conjugado - Detecção dos Híbridos por Quimioluminescência.

A digestão e a desnaturação foram feitas em uma mesma etapa, no próprio tubo de coleta. Na digestão adicionou-se uma solução ácida à amostra, para digerir qualquer outra estrutura (celular, proteínas, gorduras etc.) que não DNA ou RNA e fragmentar a molécula de DNA em curtas seqüências de bases nitrogenadas para facilitar a hibridização. Na etapa de desnaturação, o DNA foi submetido a altas temperaturas e ao pH ácido, deixando-se as bases nitrogenadas (A-T-C-G) livres para a hibridização. Este procedimento foi realizado em banho-maria a 65°C durante 45 minutos.

Após a digestão e a desnaturação, 75µl da amostra foram transferidos para os microtubos, a fim de que se processasse a hibridização. Nesta etapa, as sondas de RNA foram diluídas em diluente próprio e alíquotas (25µl) nos microtubos. A hibridização foi realizada em banho-maria a 65°C, durante uma hora. Depois de hibridizado, o material foi transferido para uma microplaca com suas paredes recobertas por anticorpos anti-RNA/DNA, que reagiram com os híbridos formados anteriormente. Essa etapa, denominada captura híbrida, foi 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 formou um complexo anti-RNA/DNA-híbrido, passou-se para a fase de detecção. Toda a solução contida na microplaca foi desprezada. Adicionou-se anti-anti-RNA/DNA conjugado à fosfatase alcalina para reagir com o complexo ligado à parede da microplaca. Esta fase durou 30 minutos à temperatura de 20-25°C.

Após esse período, novamente desprezou-se o material líquido da microplaca e procedeu-se a uma única lavagem do ensaio, pela qual se retirou o excesso de fosfatase alcalina que não formou complexo anticorpo-híbrido-anticorpo.

Adicionou-se o substrato dioxetano, degradado pela fosfatase alcalina durante 15 minutos. O grau de degradação do substrato depende da quantidade de enzima ligada ao complexo, o qual produz diferentes intensidades de cor, lidas por quimioluminescência, em equipamento apropriado.

Todo o teste de captura híbrida contou com controles negativos e positivos, testados em triplicata. O ensaio usou as leituras dos controles para validação e cálculo do *cutoff*, baseados em alguns critérios:

- a) coeficiente de variação das leituras entre os *microwells* dos controles negativos ou positivos não deve ultrapassar 25%;
- b) a divisão da média das leituras de RLU dos controles positivos pelos negativos deve ser superior a 2,0;
- c) os controles negativos devem respeitar o limite máximo de *background* de 250 RLU;
- d) o valor do *cutoff* da reação é expresso pela média dos controles positivos.

Houve, ainda, dois outros controles intra-teste. No primeiro, adiciona-se reagente de desnaturação. Todas as amostras devem tornar-se cor roxas, o que dá a certeza de que todas elas estão desnaturadas. No segundo, no momento da adição das sondas, a coloração deve mudar de roxo para amarelo, para assegurar que todas as amostras receberam a quantidade ideal de sonda.

A leitura foi totalmente automatizada por quimioluminômetro comandado por um *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.

Por ser uma metodologia em que se amplifica o sinal dos híbridos, não existiu a possibilidade de contaminação do teste; por isso a captura híbrida necessita apenas de uma sala climatizada.

O material foi coletado por peniscopia, com ácido acético a 5%, azul de toluidina a 1% e remoção com ácido acético a 1%. O material coletado foi colocado num tubete com solução conservadora de DNA.

As lesões positivas foram localizadas por magnificação e coletadas sob anestesia local com xylocaína a 1% sem vasoconstritor, utilizando-se tesoura de íris. O material retirado foi maior que 5mm de diâmetro e entregue ao laboratório nas 24 horas seguintes à sua coleta. A reprodutibilidade do teste e a correlação entre a leitura do quimioluminômetro (RLU) com a concentração de HPV na amostra podem ser vistos nestas descrições:

DESCRIÇÃO DE REAGENTES

1 TUBO DE 2,0 ml	CONTROLE NEGATIVO: CONTÉM DNA HUMANO DILUÍDO EM AZIDO DE SÓDIO
1 TUBO DE 1,0 ml	CONTROLE POSITIVO A: CONTÉM 1,0 PG/ML DE DNA HPV DILUÍDO EM AZIDO DE SÓDIO (TAMPA VERDE).
1 TUBO DE 1,0 ml	CONTROLE POSITIVO B: CONTÉM PG/ML DE DNA HPV 16 DILUÍDO EM AZIDO DE SÓDIO (TAMPA VERMELHA).
1 TUBO DE 50 ml	REAGENTE DE DESNATURAÇÃO: CONTÉM SOLUÇÃO DE NaOH.
1 TUBO DE 0,35 ml	DILUENTE DYE: CORANTE IDENTIFICAÇÃO EM 0,5% DE AZIDO DE SÓDIO
1 TUBO DE 7 ml	DILUENTE PARA SONDA: CONTÉM SOLUÇÃO TAMPÃO.
1 TUBO DE 150 µl	SONDA A PARA HPV: DNA-HPV TIPOS 6/11/42/43/44 DILUÍDO EM SOLUÇÃO TAMPÃO (TAMPA VERDE)
1 TUBO DE 150 µl	SONDA B PARA HPV: DNA-HPV TIPOS 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 DILUÍDO EM SOLUÇÃO TAMPÃO (TAMPA VERMELHA)
1 TUBO DE 12 ml	REAGENTE DETECÇÃO 1: ANTICORPO DNA-ANTI-RNA CONJUGADO A FOSFATASE ALCALINA EM SOLUÇÃO
1 TUBO DE 12 ml	REAGENTE DETECÇÃO 2: CDP STAR COM EMERALD II (SUBSTRATO DE REAÇÃO PARA QUIMIOLUMINESCÊNCIA).
100 ml	SOLUÇÃO PARA LAVAGEM: CONTÉM AZIDO DE SÓDIO.
1	MICROPLACA PARA CAPTURA: RECOBERTA COM ANTICORPO DNA HÍBRIDO: ANTI-RNA.

CONTROLE DE QUALIDADE

Primeiro controle: A calibração do quimioluminômetro DCR-1 foi feita por um Kit de **Validação**, preparado com diluições especificadas no próprio kit. A calibração do quimioluminômetro DML 2000 foi feita por meio de um software.

Segundo controle: Foi 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, e os resultados, enviados ao setor técnico.

4.2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Aplicação do Qui-quadrado para comparar os resultados da peniscopia, histologia e captura híbrida, e estudo de concordância de resultados positivos e negativos entre captura híbrida e histologia, para avaliar especificidade e sensibilidade dos dois métodos entre si (DAWSON-SAUNDERS & TRAPP, 1994).

5. RESULTADOS

1. Os achados preliminares em Clínica Urológica quanto à prevalência de HPV, enfatizando-se os métodos diagnósticos independentemente empregados, encontram-se na Tabela 1, com os resultados da análise estatística descritos na Tabela 2.

TABELA 1 – PREVALÊNCIA PERIÓDICA DE INFECÇÃO POR HPV CONSIDERANDO-SE OS ACHADOS DE PENISCOPIA, HISTOLOGIA E CAPTURA HÍBRIDA EM CLÍNICA UROLÓGICA

PENISCOPIA (N=297)		HISTOLOGIA (N=188)		CAPTURA HÍBRIDA (N=71)	
POSITIVOS	NEGATIVOS	POSITIVOS	NEGATIVOS	POSITIVOS	NEGATIVOS
237	60	140	48	25	46
79,8%	20,2%	74,5%	25,5%	35,2%	64,8%

TABELA 2 – ACHADOS ESTATÍSTICOS — VALORES CALCULADOS DE QUI-QUADRADO DA COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS INDEPENDENTES DA PENISCOPIA, HISTOLOGIA E CAPTURA HÍBRIDA NO DIAGNÓSTICO DE HPV

	HISTOLOGIA	CAPTURA HÍBRIDA
PENISCOPIA	1,59 (não significativo)	53,39 (significativo para $p \leq 0,01$)
HISTOLOGIA	—	26,86 (significativo para $p \leq 0,01$)

Grau de liberdade = 1 – Qui-quadrado crítico: 3,84

Os resultados das Tabelas 1 e 2 indicam que as frequências de HPV encontradas com a peniscopia e com a histologia não guardam diferenças entre si; ambos os métodos, contudo, indicam resultados significativamente diferentes daqueles indicados pela captura híbrida.

1. Na Tabela 3 temos os achados específicos relativos aos 71 pacientes submetidos aos três métodos diagnósticos estudados (peniscopia, histologia e captura híbrida).

TABELA 3 – PREVALÊNCIA PERIÓDICA DE INFECÇÃO POR HPV EM CLÍNICA UROLÓGICA, CONSIDERANDO-SE OS ACHADOS DE PENISCOPIA, HISTOLOGIA E CAPTURA HÍBRIDA

PENISCOPIA		HISTOLOGIA		CAPTURA HÍBRIDA	
POSITIVOS	NEGATIVOS	POSITIVOS	NEGATIVOS	POSITIVOS	NEGATIVOS
71	—	59	12	25	46
100,0%		83,0%	17,0%	35,2%	64,8%

Em relação à Tabela 3, foram confirmados pela captura híbrida 25 casos positivos para infecção por HPV (35,2%), enquanto em 46 casos (64,8%) este diagnóstico foi afastado pelo teste de biologia molecular. Constatamos que dos 46 casos negativos à captura híbrida, todos (100%) eram positivos à peniscopia, e 33 (71,7%) à histologia o que significa que esses casos estavam sendo superdiagnosticados por esses métodos.

1. Evidentemente, não pudemos avaliar a sensibilidade e a especificidade da histologia e da captura híbrida em relação à peniscopia, já que todos os 71 casos eram positivos para HPV por esta técnica. No entanto pudemos avaliar a sensibilidade e especificidade da captura híbrida e da histologia, em relação uma com a outra. Os dados obtidos por cálculo simplificado, para determinação de sensibilidade e especificidade, e dos valores preditivos positivo e negativo estão indicados na Tabela 4.

TABELA 4 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM RELAÇÃO À CONCORDÂNCIA DE RESULTADOS POSITIVOS E NEGATIVOS COM A HISTOLOGIA E CAPTURA HÍBRIDA

		HISTOLOGIA		
		POSITIVOS	NEGATIVOS	TOTAIS
CAPTURA	POSITIVOS	24	1	25
	NEGATIVOS	35	11	46
HÍBRIDA	TOTAIS	59	12	71

CAPTURA HÍBRIDA				HISTOLOGIA			
Sensibilidade	Especificidad	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Sensibilidade	Especificidad	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
40,6%	91,6%	96,0%	23,9%	96,0%	23,9%	40,6%	91,6%

1. Dos 334 pacientes com suspeita clínica de HPV, 63 (18,8%) apresentavam lesão verrucosa como motivo da consulta e 146 (43%) apresentavam na inspeção alguma lesão sugestiva da infecção pelo HPV.

Apenas a título de registro, dos 25 casos positivos para HPV pela captura híbrida, oito (32,0%) referiam-se a vírus do grupo A (não oncogênico); 13 casos (52,0%) eram vírus do grupo B (oncogênico) e quatro (16,0%) pacientes apresentavam vírus dos grupos A e B. Assim, encontramos um total de 17 casos (68,0%) com vírus do grupo B.

2. Como diagnóstico diferencial, temos na Tabela 5 os 48 casos que não apresentavam características histológicas de infecção pelo HPV.

TABELA 5 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES SEM CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE INFECÇÃO POR HPV

MOLUSCO CONTAGIOSO	PSORÍASE	PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO INESPECÍFICO	DERMATITE CRÔNICA LIQUENÓIDE	ACANTOSE / HIPERCERATOSE (SEM COILOCITOSE)	HEMANGIOMA
4	1	19	16	7	1

1. Houve apenas um caso de papulose bowenóide com captura híbrida positiva para o grupo A e B. Esse caso não entrou na tabela de diagnóstico diferencial, pois também apresentava alterações histológicas sugestivas da infecção pelo HPV. Esse paciente apresentava excesso de prepúcio e balanite de repetição. Foi submetido a postectomia e o resultado histológico confirmou papulose bowenóide.

6. DISCUSSÃO

Analisando os nossos resultados, observamos que dos 334 pacientes com suspeita clínica de infecção pelo HPV encontramos 63 (18%) com lesão verrucosa como queixa principal.

Muitos trabalhos e muitas estatísticas foram realizadas com base apenas no diagnóstico clínico de HPV, ou seja, nos casos em que se encontrou lesão verrucosa visível (BECKER *et al.*, 1987; SYRJÄNEN, 1989; PASSOS & GOULART, 1989 (*apud* JACYNTHO *et al.*, 1994) e KILKENY & MARKS, 1996). Fica evidente que os resultados estatísticos encontrados nesses estudos estão subestimando o valor real da prevalência da infecção pelo HPV, uma vez que a maioria dos casos são subclínicos (GONZALES *et al.*, 1991 e TROFFATTER, 1997).

Neste trabalho, no exame físico, constatou-se que 146 (43%) pacientes apresentavam lesões sugestivas da infecção pelo HPV, o que significa que 57% eram assintomáticos. Encontramos alguns trabalhos na literatura que se aproximam desse resultado, como os estudos de ROSEMBERG & REID (1987), GONZALEZ (1991) e HIPPELÄINEN *et al.* (1991), que relatam 44%, 70,7% e 82,2% de casos assintomáticos, respectivamente.

Como a maioria das infecções pelo HPV são subclínicas, apenas o exame clínico não é suficiente para diagnosticar todos os casos de infecção pelo HPV. Alguns casos de verruga genital não apresentam o HPV e podem ser de outra etiologia como molusco contagioso, ceratose seborréica, nevus, papulose bowenóide, melanoma maligno e condiloma gigante (TROFFATTER, 1997).

HILLMAN *et al.* (1993), ao analisarem 9 homens e 9 mulheres com verruga genital, constataram alterações histológicas características da

infecção pelo HPV em 100% dos casos. Em 67% deles foi confirmada a presença do HPV por um método de biologia molecular.

Foi por causa da preocupação com as lesões do colo uterino que a pesquisa em relação à infecção pelo HPV cresceu tanto. As lesões subclínicas do colo uterino só foram reveladas em 1976, pelo canadense MEISELS e, em 1997, pelo finlandês PUROLA, que correlacionaram as imagens celulares do efeito citopatogênico virótico (collocitose) aos condilomas.

BAGGISH, em 1982, foi o primeiro a realizar um estudo em parceiros de mulheres com HPV e constatou 22% dos parceiros com lesão clínica. A partir de então, inúmeros trabalhos foram publicados sobre os parceiros de mulheres com HPV.

A peniscopia, com a utilização de colposcópio inicialmente por BAGGISH (1982), foi melhorada com a utilização do ácido acético a 5% por ROSEMBERG (1985) e aperfeiçoada com a utilização do azul de toluidina por BARRASSO *et al.* (1987), difundida por JACYNTHO *et al.* (1989) e NICOLAU *et al.* (1990).

Alguns trabalhos realizam a coleta do material pelo esfregaço peniano e a grande maioria utiliza-se da peniscopia. No Quadro II, observamos que a peniscopia apresenta maior sensibilidade em relação ao esfregaço (TROFFATTER, 1997).

Até hoje, muitos serviços e pesquisadores utilizam a peniscopia para poder localizar lesões subclínicas e “confirmar” o diagnóstico da infecção pelo HPV com o achado histológico de collocitose e outras alterações citológicas tais como disceratose, discariose, sugestivas de HPV.

ROSEMBERG & REID (1987) estudaram 154 homens com suspeita clínica de HPV classificaram-nos em clínicos e subclínicos apenas com os resultados da peniscopia.

Essas alterações histológicas, consideradas características da infecção pelo HPV, têm sido utilizadas até hoje por muitos médicos e muitos serviços. Esses pacientes são rotulados como portadores da infecção pelo HPV e tratados como tal.

Encontramos vários trabalhos na literatura, que confirmam a infecção pelo HPV apenas pelas alterações histológicas.

JACYNTHO *et al.*, em 1987 e 1988, relatam um índice de positividade para infecção pelo HPV de 60% e 72% respectivamente; KREBS & SCHNEIDER (1987), de 65%; BERGMAN & WICK (1992), de 69%; NICOLAU *et al.* (1997), de 51,5%, e GUIDI (1997), de 78%.

Em nosso trabalho, a Tabela 1 reúne os resultados positivos e negativos da peniscopia, histologia e captura híbrida na amostragem geral, com o intuito de avaliar a eficácia de cada teste. Observamos que as frequências encontradas na peniscopia (79,8%) e na histologia (74,5%) não guardam diferenças entre si, contudo, quando os resultados são comparados com a captura híbrida (35,2%), apresentam uma diferença estatisticamente significativa.

Quando se calculam os valores de Qui-quadrado para a comparação dos resultados independentes da peniscopia, histologia e captura híbrida (Tabela 2), confirmamos que não há diferença significativa entre os resultados de peniscopia e histologia entre si. Se comparados, porém, à captura híbrida, nos dois casos a diferença é estatisticamente significativa (peniscopia/captura híbrida é de 53,9% e histologia/captura híbrida é de 26,86%), para um Qui-quadrado crítico de

3,84%.

Esses resultados deixam evidente que uma porcentagem de casos, diagnosticados como infecção pelo HPV pela peniscopia e histologia, não apresenta confirmação quando esses casos são avaliados pelo método de captura híbrida. Isso significa que, apesar de existirem alterações histológicas, o vírus não está mais presente.

A preocupação com o diagnóstico correto de HPV fez com que muitos pesquisadores estudassem o assunto (ZÜR HAUSEN, FOCCHI, HIPPELÄINEN, BROWN, STRAND, TROFATTER e outros) e, atualmente, fica claro que para cada época existiu um método "ideal" para o diagnóstico da infecção pelo HPV, que foi mudando à medida que outros métodos mais precisos surgiram.

Na tentativa de confirmar a presença do HPV, a técnica de imunohistoquímica foi utilizada com o intuito de melhorar a precisão diagnóstica, mas não obteve muito sucesso (KURMAN *et al.*, 1981).

A microscopia eletrônica é o único método que permite diretamente a visualização do vírus, porém é impossível o seu uso comercial (JACYNTHO, 1994).

Com o advento dos métodos de biologia molecular, cujas pesquisas culminaram com a apresentação do método de Southern blot (SOUTHERN, 1975), muitos trabalhos foram realizados. Esses trabalhos permitiram a identificação viral e sua classificação, porém eram de realização muito demorada, sendo comercialmente inviável o seu uso.

Muitas outras técnicas de biologia molecular surgiram e apresentaram vantagens e desvantagens.

O método de PCR permite constatar a presença de pequena

quantidade de partículas virais, porém o seu uso comercial é discutível, pois não foi aprovado pelo FDA, e apresenta grande possibilidade de proporcionar falso resultado positivo; portanto superdiagnóstico, uma vez que a replicação viral sem controle ocasiona contaminações (TROFFATTER,1997). A hibridização *in situ* permite o diagnóstico em material parafinado, o que pode ser uma vantagem, porém necessita de uma quantidade maior de vírus e pode incorrer em um subdiagnóstico (LANCASTER & JENSON,1987).

Com a viabilização do método de captura híbrida (LÖRINCZ, 1987) e a possibilidade de sua utilização comercial a partir de 1995, pudemos contar com um método que amplia o sinal. Esse método apresenta pouca possibilidade de contaminação; não permite diagnosticar o vírus individualmente, mas classificá-lo em 2 grupos (oncogênico e não oncogênico).

A análise realizada por TROFFATTER (1997) enfatiza que os métodos que apresentam maior especificidade são os de PCR e de captura híbrida, porém os que estão disponíveis comercialmente são os de captura híbrida e hibridização *in situ*.

Nas Tabelas 3 e 4 foram distribuídos os pacientes com relação à concordância de resultados positivos e negativos com a histologia e a captura híbrida, para avaliarmos a sensibilidade e especificidade desses métodos entre si. Não foi possível avaliar a sensibilidade da peniscopia em relação à histologia e à captura híbrida já que todos os casos eram positivos à peniscopia.

Podemos observar pelos resultados da Tabela 4 que a captura híbrida apresenta uma alta especificidade (91,6%) em relação à histologia(23,9%), evidenciando que a captura híbrida permite

melhor seleção dos casos que não estão com a infecção, enquanto a histologia apresenta alta sensibilidade (96,0). A peniscopia e a histologia apresentam alta sensibilidade, significando que esses métodos são úteis para selecionar os possíveis portadores da infecção.

Encontramos vários trabalhos, na literatura, que confirmam a infecção pelo HPV através de métodos de biologia molecular.

WINKSTÖM *et al.* (1994) relatam um índice de positividade em pacientes com balanite e sem de 56 e 26% respectivamente; HIPPELÄINEN *et al.* (1991), 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 realizados em clínica urológica.

Esses índices são bem inferiores aos encontrados com a peniscopia e a histologia e são compatíveis com os resultados deste trabalho.

Os testes de biologia molecular apresentam alta especificidade, permitem o diagnóstico e a identificação do grupo a que o vírus pertence e evita, assim, os casos de superdiagnóstico.

Os resultados deixam evidente a importância de um método de biologia molecular (nesse caso, a captura híbrida) para confirmar a infecção pelo HPV, além de que nenhum teste isolado é suficiente para selecionar e diagnosticar os casos de infecção pelo HPV.

Em 1993, HIPPELÄINEN *et al.* afirmavam que nenhum teste, isoladamente, pode detectar todos os indivíduos infectados pelo HPV, e TROFATTER (1997) conclui que os testes de identificação do DNA do HPV têm aumentado muito as opções disponíveis para estudar e detectar a infecção pelo HPV.

Na Tabela 4 podemos ainda observar que a captura híbrida apresenta um valor preditivo positivo (96,0) maior em relação à histologia (40,6). Significa que a captura híbrida apresenta menos casos falso-negativos, enquanto a histologia apresenta um valor preditivo negativo maior (91,6%) em relação à captura híbrida (23,9%). Isso significa que a histologia tem maior possibilidade de apresentar um resultado falso-positivo.

Se não houver uma padronização diagnóstica que permita uma seleção dos possíveis portadores, e a confirmação de quem está ou não infectado, continuará correndo-se o risco do superdiagnóstico e supertratamento.

A peniscopia é muito importante para selecionar a população que pode apresentar a infecção pelo HPV, e o teste de captura híbrida é importante para selecionar quem não está com o vírus e identificar, nos casos positivos, o grupo que apresenta HPV oncogênico.

É inegável que a infecção pelo HPV vem adquirindo importância cada vez maior à medida que sua correlação com algumas neoplasias vem sendo confirmada em inúmeros trabalhos.

A hipótese de envolvimento do HPV na etiologia do câncer genital foi admitida por zür HAUSEN em 1976, e publicada em 1977, com extensa revisão da literatura.

Em 1981, MEISELS & MORIN, no Canadá, e zür HAUSEN *et al.*, na Alemanha, publicaram os primeiros trabalhos correlacionados à infecção pelo HPV com carcinoma do colo uterino.

ZEHBE & WILANDER (1997) descrevem a associação do HPV em 90% dos casos de câncer de colo uterino.

A presença de HPV em carcinoma do pênis foi demonstrada pela primeira vez por DURST *et al.* (1983).

Vários trabalhos foram publicados e demonstraram uma associação da infecção pelo HPV em 26 a 50% dos casos de câncer peniano, especialmente o tipo 16 (VILLA & LOPES, 1986; DELLA TORRE *et al.*, 1992; MALEK *et al.*, 1993; GIL, 1998; LEVI *et al.*, 1998).

A papulose bowenóide é considerada uma lesão preneoplásica e freqüentemente associada à presença do vírus tipo 16 (IKENBERG *et al.*, 1985). Apresenta características histológicas semelhantes às do carcinoma *in situ*, porém com evolução benigna e grande porcentagem de regressão espontânea (SKINNER *et al.*, 1973).

Nos resultados da Tabela 5, observamos a importância do estudo histológico que, apesar de não apresentar boa sensibilidade para o diagnóstico da infecção pelo HPV, é importante para diagnosticar outras lesões que podem vir associadas ao HPV ou isoladas.

Tivemos apenas um caso de lesão preneoplásica (papulose bowenóide), associada aos vírus dos grupos A e B. Geralmente está associado ao tipo 16 (IKENBERG *et al.*, 1985). O paciente foi submetido a postectomia e apresentou boa evolução, como geralmente acontece (SKINNER *et al.*, 1973). Isso significa uma prevalência de 0,3% do total de suspeitos (334 casos) ou de 0,53% dos pacientes submetidos ao estudo histológico da lesão.

A cada dia, os trabalhos são cada vez mais numerosos, e, não fossem as facilidades atuais que a informática nos proporciona, seria impossível localizá-los. A quantidade de trabalhos é tão grande, que fica impossível a citação de todos na nossa bibliografia. Assim, foram citados

os mais elucidativos e considerados mais importantes de cada assunto em questão.

Quando há preocupação em comparar os trabalhos que analisam a frequência da infecção pelo HPV para chegar a um número comum, observa-se que eles não apresentam a mesma metodologia diagnóstica, e existe muita discrepância em relação ao tipo de população analisada. Em 1993, HIPPELÄINEN *et al.* ressaltavam a importância de se estabelecer claramente a população a ser analisada, os métodos diagnósticos utilizados, além de definir prevalência e incidência.

Sabemos que as pessoas portadoras da infecção pelo HPV apresentam muitos transtornos tanto no estado emocional como na esfera sexual. Alguns trabalhos foram realizados com o intuito de avaliar esses transtornos.

JACYNTHO *et al.*(1994) relatam que o desequilíbrio emocional pode prejudicar as respostas imunológicas e agravar os quadros de infecção pelo HPV. A notificação de ser portador da infecção e os transtornos que o tratamento acarreta geralmente ocasionam alterações importantes na esfera emocional. Em 1992, VOOG & LÖWHAGEN publicaram um trabalho onde 37% dos homens relatavam alterações negativas em sua vida sexual, e a maior preocupação de todos os participantes era a possibilidade de contaminar sua parceira.

TAYLOR *et al.*, em 1997, publicam um estudo com homens e mulheres portadores da infecção pelo HPV, que responderam a um questionário relatando quais os conselhos e as informações que gostariam de receber ao serem comunicados que apresentavam a infecção pelo HPV. A maioria das respostas enfatizava as perspectivas dessa doença, o tipo de tratamento, o comportamento sexual, o conhecimento

sobre a doença e os cuidados pessoais. A maioria dos homens estava preocupada com o comportamento sexual.

Com todas as alterações que a infecção pelo HPV pode ocasionar, fica evidente que uma padronização diagnóstica é muito importante para uma programação terapêutica adequada e pouparmos pessoas sadias de transtornos, muitas vezes irreversíveis, na vida pessoal e na esfera emocional.

7. CONCLUSÕES

De tudo o que se viu neste trabalho, podemos concluir que:

1. a prevalência periódica da infecção pelo HPV em homens varia significativamente dependendo da população estudada e dos métodos diagnósticos utilizados. Encontramos uma prevalência periódica de 35,2% dessa infecção em homens atendidos em uma Clínica Urológica com o método de captura híbrida;
2. a padronização diagnóstica é fundamental, uma vez que a maioria dos casos são subclínicos e assintomáticos. Essa padronização consiste em realizar a peniscopia nos casos suspeitos, para selecionar os possíveis portadores da infecção pelo HPV. Nos casos em que a peniscopia for positiva, deve-se realizar a pesquisa do vírus por um método de biologia molecular. Em seguida, o estudo histológico deve ser realizado no mesmo material para evidenciar outras lesões (malignas ou benignas) associadas ou isoladas ao HPV.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA FILHO, N. & ROUQUAYROL, M.Z. – Introdução à Epidemiologia

Moderna. 2^a ed., Belo Horizonte / Salvador / Rio de Janeiro, Editora COOPMED / APCE / ABRASCO, 1992.

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.

AYRE, J.E. – Role to the halo cell in cervical carcinogenesis. *Obstet. Gynecol.*, 15:481, 1960.

BAGGISH, M.S. – Treating viral venereal infections with the CO2 laser. *J. Reprod. Med.*, 27:737-42, 1982.

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. & 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.

- 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**(5):731-7, 1992.
- BERNARD, H.U.; CHAN, S.Y.; MANOS, M.M.; ONG, C.K.; VILLA, L.L.; DELIUS, H.; PEYTON, C.L.; BAUER, H.M.; WHEELER, C.M. – Identification and assessment of known and novel human papillomavirus by polymerase chain reaction amplification, restriction, fragment length polymorphism, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. *J. Infect. Dis.*, **170**:1077-85, 1994.
- BERNSTEIN, S.G.; VOET, R.L.; GUZIEK, D.S.; MELANCON, U.T.; ROMAN-COWEN, L.; LIFSHITZ, S.; BUSCHSBAUM, H.T. – Prevalence of papillomavirus infection in colposcopically directed cervical biopsy specimens in 1972 and 1983. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **151**:577, 1985.
- BEURET, T.H. & SADOUL, G. – Condylomes et displasies. *Gynécologie*, **34**:235, 1983.
- BOSCH, F.X.; CASTELLSAGUE, X.; MUÑOZ, N.; de SANJOSE, S.; GHAFFARI, A.M.; GONZALEZ, L.C.; GILI, M.; IZARZUGAZA, I.; VILADIU, P.; NAVARRO, C.; VERGARA, A.; ASCUNCE, N.; GUERRERO, E.; SHAH, K.V. – Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**(15):1060-7, 1996.
- BOUQUOT, J.E. & WROBLESKI, G.J. – Papillary (pebbled) masses of the oral mucosa: more than simple papillomas. *Pract. Periodontics Aesthet. Dent.*, **8**(6):533-43, 1996.
- BOVO, A.C.; GÓIS, N.M.; FOCCHI, J.; MARTINS, N.V.; CALUX, N.M. – Atipias colposcópicas da vagina: correlação histopatológica. In: Congresso

- Brasileiro e Congresso Latino-Americano de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, 10 e 2, São Paulo, 1995. *Anais*. São Paulo, 1995. (TL 029).
- BROSO, P. & PAGANI, E. – Collo dell'utero e infezione da human papillomavirus: attuali orientamenti. *Minerva Ginecol.*, **42**(3):65-8, 1990.
- BROWN, D.R.; BRYAN, J.T.; CARMER, H.; FIFE, K.H. – Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and Southern blot techniques. *J. Clin. Microbiol.*, **(31)10**:2667-73, 1993.
- 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**(1):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.
- CASAS-CORDERO, M.; MORIN, C.; ROY, M.; FORTIER, M.; MEISELS, A. – Origin of the koilocyte in condylomata of the human cervix. Ultrastructural study. *Acta Cytol.*, **25**:383, 1981.
- 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**(2):353-61, 1997.
- CHANG, F. – Role of papillomaviruses. *J. Clin. Pathol.*, **(43)**:269-276, 1990.
- 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.
- CHOW, L.T. & BROKER, T.R. – Small DNA tumor viruses. In: NATHANSON, N., AHMED, R.; GONZALEZ-SCARANO, F.; GRIFFIN, D.E.; HOLMES, K.V.; MURPHY, F.A.; ROBINSON, H.L. (eds.) – *Viral pathogenesis*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. p.267-302.
- COBB, M.W. – Human papillomavirus infection. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **22**:547-66, 1990.
- COLLINS, C.G.; HANSEN, L.H; THERIOT, E. – A clinical stain for use in selecting biopsy sites in patients with vulvar disease. *Obstet. Gynecol.*, **28**:158-63, 1966.
- COMITE, S.L. & CASTADOT, M.J. – Colposcopic evaluation of men with genital warts. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **18**:1274, 1988.
- COSTA, S.; GUIDA, G.; TERZANO, P.; ORLANDI, C. – HPV infections in vulvar neoplasias. In: MONSONEGO, J. (ed.) – *Papillomavirus in human pathology*. Rome, Res-Serono Symposia, 1995. p.404-11.
- 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(5)**:338-46, 1992.
- CRUM, C.P.; IKENBERG, H.I.; RICHART, R.M.; GISMANN, L. – Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N. Engl. J. Med.*, **310**:880, 1984.
- DAWSON-SAUNDERS, B. & TRAPP, R.G. – Evaluating diagnostic procedures. In: *Basic and clinical biostatistics*. Norwalk, Appleton & Lange, 1994.

p.232-48.

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**(11):1532-8, 1996.

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.

DELLA TORRE, G.; PILOTTI, S.; de PAOLO, G.; RILKE, F. – Viral particles condylomatous lesions. *Tumori*, **64**:549, 1978.

DÖNMEZ, H.; MENEVSE, S.; GÜNER, H.; MENEVSE, A. – Detection and typing of human papillomavirus DNAs by restriction endonuclease mapping of the PCR products. *Israel J. Med. Sci.*, **(33)12**:789-93, 1997.

DÔRES, G.B. – Diagnóstico da infecção cérvico-vaginal por papilomavírus humano. Valor da colposcopia, citologia e da histopatologia como métodos diagnósticos. São Paulo, 1989. 69 p. Tese (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina.

DRAKE, M.; MEDLEY, G.; MITCHELL, H. – Cytologic detection of human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, **14**:431, 1987.

DUNN, A.E.G. & OGILVIE, M.M. – Intranuclear virus particles in human genital wart tissue: observations on the ultrastructure of the epidermal layer. *J. Ultrastruct. Res.*, **22**:282, 1968.

DURST, M.; GISSMANN, L.; IKENBERG, H.; zür HAUSEN, H. – A papillomavirus

- DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **80**:3812-5, 1983.
- EFFERT, P.J.; FRYE, R.A.; NEUBAUER, A.; LIU, E.T.; WALTHER, P.J. – Human papillomavirus types 16 and 18 are not involved in human prostate carcinogenesis: analysis of archival human prostate cancer specimens by differential polymerase chain reaction. *J. Urol.*, **147**:192-6, 1992.
- EPPERSON, Wm. J. – Androscopy for anogenital HPV. *J. Fam. Pract.*, **33**:143-6, 1991.
- FERREIRA, C.A. & MENEZES, I. – Citodiagnóstico em material a fresco corado pelo azul de toluidina. *An. Brasil. Gynecol.*, **47**:43, 1959.
- FOCCHI, J.; SAKANO, C.R.B.; SAKANO, M.; MARTINS, N.V.; LIMA, G.R. – Significado histológico da zona de transformação atípica colposcópica. *Ver. Paul. Med.*, **106**(2): 102-104, 1988.
- FU, Y.S.; REAGAN, J.W.; RICHART, R.M. – Definition of precursors. *Gynecol. Oncol.*, **12**:L9222, 1981.
- GABBOTT, M.; COSSATT, Y.E.; KAN, A.; KONOPKS, M.; CHAN, R.; ROSE, B.R. – Human papillomavirus and host variables as predictor of clinical course in patients with juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *J. Clin. Microbiol.*, **35**(12):1098-103, 1997.
- GIL, A.O.; **Análise crítica de associação do papilomavírus humano (HPV) e da proteína p53 no câncer de pênis.** São Paulo, 1998. 149p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- GISSMAN, L. & zür HAUSEN, H. – Human papilloma viruses: physical

- mapping and genetic heterogeneity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**:1310, 1976.
- GISSMAN, L. & zür HAUSEN, H. – Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condylomata acuminata). *Int. J. Cancer*, **(25)**:605, 1980.
- GISSMANN, L.; DE VILLIERS, E.M.; zür HAUSEN, H. – Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumours for human papillomavirus type 6 DNA. *Intl. J. Cancer*, **29**:143-6, 1982.
- GISSMANN, L.; WOLNIK, L.; IKENBERG, H.; KOLDOVSKY, U.; SCHNÜRCH, H.G.; zür HAUSEN, H. – Human papillomavirus types and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **(80)**:560-3, 1983.
- GOLDMAN, P.M.; BRACKEN, R.B.; TRICOLI, J.V. – Human papillomavirus types 16 and 18 associations with invasive human bladder tumor. *J.Urol., part 2*, **145**:311^A, abstract 396, 1991.
- 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.; von KROGH, G.; BARRASSO, R. – Therapy – Genitoanal lesions. In: GROSS, G.; von KROGH, G. (eds). Human papillomavirus infections in dermatovenereology. **CRC-Press, Boca Ratón, FL (USA)** 1997. P. 389.
- GUIDI, H.G.C – Estudo do parceiro masculino de casais infectados pelo vírus do papiloma humano: aspectos epidemiológicos e clínicos. Campinas, 1997. 87 p. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

- HALVORSON, D.J. & KUHN, F.A. – Intranasal presentation of condyloma acuminatum. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **114**(1):113-5, 1996.
- HANDSFIELD, H.H. – Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am. J. Med.*, **102**(5A):16-20, 1997.
- 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, 1993.
- HIPPELÄINEN, M.; HIPPELÄINEN, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K.; – Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus infections in men. *Sex. Transm. Dis.*, **21**(5):272-9, 1994.
- 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**(6):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**(4):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**(2):76-82, 1994.
- HOLLSTEIN, M.; SIDRANSKY, D.; VOGELSTEIN, B.; HARRIS, C. – p53 mutations in human cancers. *Science*, **(253)**:49-53, 1991.
- IBRAHIM, G.K.; GRAVITT, P.E.; DITTRICH, K.L.- Detection of human

- papillomavirus in the prostate by polymerase chain reaction and *in situ* hybridization. *J. Urol.*, **148**:1822-26, 1992.
- IKENBERG, H.; GISSMANN, L.; GROSS, G.; GRUSSENDORF CONEN, E.I.; ZÜR HAUSEN, H. – Human papillomavirus type-16 related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int. J. Cancer* **32**:563-5, 1983.
- IWASAWA, A.; KUMAMOTO, Y.; FUJINAGA, K. – Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and *in situ* hybridization. *J. Urol.*, **149**:59-63, 1993.
- IWASAWA, A.; KUMAMOTO, Y.; MARUTA, H.; FUKUSHIMA, M.; TSUKAMOTO, T.; FUJIGANA, K.; FUJISAWA, Y.; KODAMA, N. – Presence of human papillomavirus 6/11 DNA in condyloma acuminatum of the urinary bladder. *UROL. Int.*, **48**:235-8, 1992.
- 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*. São Paulo, 1989. p.63.
- JACYNTHO, C.; GUTEMBERG, A. F.; MALDONADO, P. – HPV – Infecção Genital Feminina e Masculina. 1ª ed., Rio de Janeiro, Editora Revinter, 1994. 127p.
- 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). *Ver. Bras. Ginecol. Obstet.*, **9**:151, 1987.
- 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**. 1988. P. 552.
- JENSON, A.B.; ROSENTHAL, J.; OSLON, C.; PASS, F.; LANCASTER, W.D.; HAH, K. – Immunologic relatedness of papillomavirus from different species. **JNCI**, **64**:495, 1980.
- KENNEDY, L.; BUNTINE, D.W.; O'CONNOR, D.; FRAZER, I.H. – Human papillomavirus: a study of male sexual partners. **Med. J. Aust.**, **149(6)**:309-11, 1988.
- KILKENNY, M. & MARKS, R. – The descriptive epidemiology of warts in the community. **Austral. J. Dermatol.**, **37**:80-86, 1996.
- KLING, A.R. - HPV Up Date-HPV in male partner; importance of the male factor in cancer of the cervix. **Course at the Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington D.C.**, 1993.
- KNOWLES, M.A. – Human papillomavirus sequences are not detectable by Southern blotting or general primer-mediated polymerase chain reaction in transitional cell tumors of the bladder. **Urol. Res.**, **20**:297, 1992.
- 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.
- KREBS, H.B. & SCHNEIDER, V. – Human papillomavirus associated lesions of the penis: Colposcopy, Cytology and Histology. **Obstet. Gynecol.** **70**:299, 1987.
- KURMAN, R.J.; SAUEZ, L.E.; JENSON, A.B.; LANCASTER, W.D.; PERRY, S. –

- Papillomavirus infection of the cervix correlation of histology with viral structural antigenous and DNA sequence. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, **1**(1):17, 1982.
- KURMAN, R.J.; SHAH, K.H.; LANCASTER, W.D.; JENSON, A.B. – Immunolocalization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condyloma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **140**:931, 1981.
- LACK, E.E.; JENSON, A.B.; SMITH, H.I.G.; HEALY, G.B.; PASS, F.; VALUTER, G.F. – Immunoperoxidase localization of human papillomavirus in laryngeal apillomas. *Intervirolology*, **14**:148, 1980.
- LANCASTER, W.D. & JENSON, A.B. – Human papillomavirus infections and anogenital neoplasia: speculations for the future. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, **14**:601, 1987.
- LANDRAC, L. – Koilocytes: valeur diagnostique. In: *Anais* – 1^{ère} Journée de Vénérologie de Marseille, 1989, p.2.
- LE MOAL, M.A. & THIERRY, F. – HPV and viral genes. In: MONSONEGO, J. (ed.) – *Papillomavirus in human pathology*. Rome, Ares-Serono Symposia, 1995. p.1-11.
- LEVI, J.E.; RAHAL, P.; SAERKIS, A.S.; VILLA, L. – Human papillomavirus DNA and p53 *status* in penile carcinomas. *J. Cancer*, **76**(6):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.
- LEVINE, A.J.; MOMAND, J.; FINLAY, C.A. – The p53 tumour supressor gene. *Nature*, **(351)**:453-6, 1991.
- LÖRINCZ, A.T. – Detections of human papillomavirus infection by nucleic

- acid hybridization. In: Reid, R. Human papillomavirus. *Obst. Gynecol. Clin. North Am.*, 14:451, 1987.
- LÖRINCZ, A.T. – Diagnosis of human papillomavirus infection by the new generation of molecular DNA assays. *Cli. Immunol. News*, 12:123-8, 1992.
- LÖRINCZ, A.T.; QUINN, A.P.; GOLDSBOROUGH, M.D.; SCHMIDT, B.J.; TEMPLE, G.F. – Cloning and partial DNA sequencing of two new papillomavirus types associated with condilomas and low grade cervical neoplasias. *J. Virol.*, 63:2829-34, 1989.
- 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)3:328-37, 1992.
- MALEK, R.S.; GOELLNER, J.R.; SMITH, T.F.; ESPY, M.J.; CUPP, M.R. – Human papillomavirus infection and intraepithelial, *in situ*, and invasive carcinoma of the penis. *Urology*, 42:159-70, 1993.
- 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.
- MATHÉ, G. – La prévention des cancers génito-anaux et bucco-laryngo-esophagiens à virus transmis sexuellement. *Biomed. Pharmacother.*, 39:253-62, 1985.
- 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.
- MAYMON, R.; SHULMAN, A.; MAYMON, B.; BEKERMAN, A.; WERCHOW, M.; FAKTOR, J.H.; ALTARAS, M. – Penile condylomata: a gynecological epidemic disease: a review of the current approach and management aspects. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 49(11):790-800, 1994.
- McANINCH, J.W. & MOORE, C.A. – Precancerous penile lesions in young men. *J. Urol.*, 104:287-9, 1970.
- McNICOL, P.J. & DODD, J.G. – Detection of papillomavirus DNA in human prostatic tissue by Southern blot analysis. *Can. J. Microbiol.*, 36:359-62, 1990.
- MEISELS, A. & FORTIN, R. – Condilomatous lesion of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.*, 20:505, 1976.
- MEISELS, A. & MORIN, C. – Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, 12:111, 1981.
- MEISEL, A.; MORIN, C.; CASAS-CORDERO, M. – Human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Intern. J. Gynecol. Path*, 1:75, 1982.
- MEISELS, A.; FORTIN, R.; ROY, M. – Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol.*, 21:379, 1977.
- MEISELS, A.; ROY, M.; FORTIER, M.; MORIN, C.; CASA-CORDERO, M.; SHAH, K.V.; TURGEON, H. – Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol.*, 25:7, 1981.

- MILLER, B.A.; DAVIDSON, M.; MYERSON, D.; ICENOGLE, J.; LANIER, A.P.; TAN, J.; BECKMANN, A.M. – Human papillomavirus type 16 DNA esophageal carcinomas from Alaska natives. *Int. j. Cancer (71)*:218-222, 1997.
- MILLER, C.; MOHANDAS, T.; WOLF, D.; PROKOCIMER, M.; ROTTER, V.; KOEFFLER, H.P. – Human p53 gene localized to short arm of cromossome 17. *Nature, (319)*: 783-4, 1986.
- MITRANI-ROSENBAUM, S.; TSVIELI, R.; LAVIE, O.; BOLDES, R.; ANTEBY, E.; SHIMONOVITCH, S.; LAZAROVITCH, T.; FRIEDMANN, A. – Simultaneous detection of three common sexually transmitted agents by polymerase chain reaction. *Amer. J. Obstet. Gynecol., 171(3)*:784-90, 1994.
- MORIN, C. & MEISELS, A. – Human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Acta Cytol., 24*:82, 1980.
- MORIN, C.; BRAUN, L.; CASAS-CORDERO, M.; SHAH, H.V.; ORY, M.; FORTIER, M.; MEISELS, A. – Confirmation of the papillomavirus etiology of condylomatous cervix lesions by the Peroxidase-Antiperoxidase Technique. *JNCI, (66)*:831, 1981.
- MORRISON, E.A.B.; HO, G.Y.F.; VERMUND, S.H.; GOLDBERG, G.L.; KADISH, A.S.; KELLEY, K.F. K.F.; BURK, R.D. – Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical neoplasia: a case-control study. *Int. J. Cancer, 49*:6-13, 1991.
- MULLINS, K. – Bioinforme 96. *Lab. Sérgio Franco: o passado, o presente, o futuro*. Rio de Janeiro: FAULHEBER, M.H.W. & CRUZ, M.C.P., 1996. 372 p., 1996.
- 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)15*:1068-74, 1996.
- MVULA, M.; IWASAKA, T.; IGUCHI, A.; NAKAMURA, S.; MASAKI, Z.; SUGIMORI, H. – Do human papillomaviruses have a role in the pathogenesis of bladder carcinoma? *J. Urol., 155*:471-4, 1996.
- NICOLAU, S.M. – Diagnóstico da infecção por papilomavírus humano: relação entre a peniscopia e a histopatologia das leões acetobranças da genitália masculina. São Paulo, 1997. 125 p. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina.
- 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)*:1330-35, 1997.
- NICOLAU, S.M.; STÁVALE, J.N.; GONÇALVES, W.J.; SANTANA, R.M.; NAZÁRIO, A.C.P.; RODRIGUES DE LIMA, G. – Avaliação colposcópica, citológica e histopatológica peniana e uretral na infecção por papilomavírus humano. *Bol. Inform. Union., 58*:11, 1990.
- 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*. Brasília, 1991b. (TL383).
- NIGRO, H.M.; BAKER, S.J.; PREISINGER, A.C.; *et al.* – Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature, (342)*:705-6, 1989.
- ORIEL, J.D. & ALMEIDA, J.D. – Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br. J. Vener. Dis., 46*:37-42, 1970.

- OSOL, A. E COL – Blakiston's Pocket Medical Dictionary. 3. ed., New York, USA, Copyright McGraw-Hill Book Company Inc.
- PFENNINGER, J.L. – Androscopy: a technique for examining men for condyloma. *J. Far. Pract.*, **29**:286-288, 1989.
- PFISTER, H. – Human papillomaviruses and genital cancer. *Adv. Cancer Res.*, **(48)**:113-147, 1987.
- PUROLA, E. & SAVIA, E. – Citology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol.*, **21**:26, 1977.
- REID, R.; FV, Y.S.; HERSCHMAN, B.R.; CRUM, C.P.; BRAUN, L.; SHAH, K.V.; AGRONOW, S.J.U.; STANHOPE, C.R. – Genital warts and cervical cancer –VI – The relationship between aneuploid and polyploid cervical lesions. *Gynecol.*, **(150)**:189, 1984.
- REID, R.; GREENNERG, M.; JENSON, B., ET AL – Sexually transmitted papillomaviral infections –II- The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **(156)**:212, 1987.
- 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.
- RICHART, R.M.; BARRASSO, R.; FERENCZY, A. – Examining male partners of women who have abnormal smears. *Contemp. OB/GYN.*:157-72, 1988.
- ROSEMBERG, S.K. – Subclinical papilloma viral infection of male genitalia. *Urology*, **26**:554-7, 1985.
- ROSEMBERG, S.K. & REID, R. – Sexually transmitted papillomaviral infections in the male: I. Anatomic distribution and clinical features. *Urology*,

(29)5:488-92, 1987.

ROTOLA, A.; MONINI, P.; DILUCA, D.; *et al.* Presence and physical state of HPV DNA in prostate and urinary tract tissues. *Int. J. Cancer*, **52**:359-65, 1992.

SADOUL, G. & BEURET, T.H.– La place du *laser* dans les lésions du col. *La Revue du praticien*, **36**:876, 1986.

SALTZSTEIN, D.R.; KOCUREK, J.N.; PAYNE, D.H.; WOODARD, M.L.; TYRING, S.R.; CHAN, S.R.; ORIHUELA, E. – Polymerase chain reaction used in the detection of human papillomavirus in transitional cell cancer. *J. Urol., part 2*, **145**:430A, Abstract 872, 1991.

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.; KIRCHMAYR, R.; DE VILLIERS, E.M.; GISSMANN, L. – Subclinical human papillomavirus infections in male sexual partners of female carriers. *J. Urol.*, **140**(6):1431-4, 1988.

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.

SCHNEIDER, A.; SCHUHMAN R.; DE VILLIERS, E.M.; KNAUF, W.; GISSMANN, L. – Clinical significance of human papillomavirus (HPV): infections of the lower genital tract. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, **46**(5):261-6, 1986.

SEDLACEK, T.V.; CUNNANE, M.; CARPINIELLO, V. – Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **154**(3):494-6, 1986.

- SERFLING, U.; CIANCIO, G.; Zhu, W.Y.- Human papillomavirus and herpes virus DNA are not detected in benign and malignant prostatic tissue using polymerase chain reaction. *J. Urol.*, **148**:192-4, 1992.
- SKINNER, M.S.; STERNBERG, W.H.; ICHIMOSE, H.; COLLINS, J. – Spontaneous regression of bowenoid atypia of the vulva. *Obstet. Gynecol.*, **42**:40-46, 1973.
- SMOTKIN, D. – Virology of human papillomavirus. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **32**:117-26, 1989.
- SOUTHERN, E.M. – Detection of specific sequences among DNA fragments separate by gel eletrophoresis. *J. Mol. Biol.*, **98**:503, 1975.
- STRAND, A.; RYLANDER, E.; EVANDER, M.; WADELL, G. – Genital human papillomavirus infection among patients attending an STD clinic. *Genitourin, Med.*, **69**(6):446-9, 1993.
- STRAUSS, M.J.; SHAW, E.W.; BUNTING, H.; MELNICK, J.L. – “Crystalline” virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **72**:46, 1949.
- SUSKIND, D.L.; MIRZA, N.; ROSIN, D.; STANTON, D.; SACHDEVA, R. – Condyloma acuminatum presenting as a base-of-tongue mass. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **114**(3):487-90, 1996.
- SYRJANEN, K.J. – Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. *APMIS*, **97**:957, 1989.
- TAYLOR, C.A.; KELLER, M.L.; EGAN, J.J. – Advice from affected persons about living with human papillomavirus infections. *Image J. Nurs Sch.*, **29**:27-32, 1997.

- TORNESELLO, M.L.; BUONAGURO, F.M.; BETH-GIRALDO, E.; KYALWAZI, S.K.; GIRALDO, G. – Human papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinomas and in two cell lines from high incidence areas for genital cancers in Africa. *Int. J. Cancer*, **51**:587-92, 1992.
- TORRISI, A.; REVEANE, A.; MINUCCI, D. – Cytologic and colposcopic examination in the diagnosis of penile HPV infection. *Cli. Exp. Obst. Gyn.*, **(16)**1:36-43, 1989.
- TOVO FILHO, R. – Detecção de DNA de papilomavírus humano no condiloma acuminado e papulose bowenóide do genital masculino. São Paulo, 1995. 65 p. 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**(5^A):21-7, 1997.
- VAN DOORNUM, G.J.J.; PRINS, M.; JUFFERMANS, L.H.J.; HOOYKAAS, C.; van den HOEK, J.A.R.; COUTINHO, R.A.; QUINT, W.G.V. – Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. *Gentourin Med.*, **(70)**:240-46, 1994.
- 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.; OLEJNIKOV, 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*. 1988. P. 296.
- VOGELSTEIN, B. & KINZLER, K.W. – p 53 function and dysfunction. *Cell*,

(70):523-6, 1992.

VOOG, E. & LÖWHAGEN, G. – Follow-up of men with genital papilloma virus infection. *Acta Derm. Venereol.*, **72**:185-6, 1992.

WARD, P. & MOUNTS, P. – Heterogeneity in RNA of human papillomavirus type-6 subtypes in respiratory tract lesions. *Virology*, (**168**):1-12, 1989.

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

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*, 65-7, 1985.

WIENER, J.S. & WALTHER, P.J. – The association of oncogenic human papillomavirus with urologic malignancy. *Surg. Oncol. Clin. North Am.*, **4**:257-75, 1995.

WIKSTRÖM, A. – Clinical and serological manifestations of genital human papillomavirus infection. *Acta Derm. Vener.*, (**193**):1-85, 1995.

WIKSTRÖM, A.; HEDBLAD, M.A.; JOHANSSON, B.; KALANTARI, M.; SYRJÄNEN, S.; LINDBERG, M.; von KROGH, G. – The acetic acid test in evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. *Genitourin Med.*, (**68**):90-99, 1992.

WIKSTRÖM, A.; von KROGH, G.; HEDBLAD, M.A.; SYRJÄNEN, S. – Papillomavirus-associated balanoposthitis. *Genitourin Med.*, **70**: 175-181, 1994.

- WOODRUFF, J.D.; BRAUN, L.; CAVALIERI, R.; GUPTA, P.; PASS, F.; SHAH, K.V. – Immunologic identification of papillomavirus antigen in condiloma tissues from the female genital tract. *Obstet. Gynecol.*, **56**:727, 1980.
- ZEHBE, I. & WILANDER, E. – Human papillomavirus infection and invasive cervical neoplasia: a study of prevalence and morphology. *J. Pathol.*, **181**:279-85, 1997.
- zür HAUSEN, H. – Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res.*, **36**:530, 1976.
- zür HAUSEN, H. – Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. Current topics. *Microbiol. Immunol.*, **78**:1, 1977.
- zür HAUSEN, H. – Genital papillomavirus infections. *Prog. Med. Virol.*, **32**:15-32, 1985.
- zür HAUSEN, H. & DE VILLIERS, E.M. – Human papilloma viruses. *Annu. Ver. Microbiol.*, **427**:427-47, 1994.
- zür HAUSEN, H.; MEINHOF, W.; SCHREIBER, W.; BORNKAMM, G.W. – Attempts to detect virus-specific sequences in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int. J. Cancer*, **13**:650, 1974.
- zür HAUSEN, H.; VILLIERS, E.M.; GISSMANN, L. – Papillomavirus infection and human genital cancer. *Gynecol. Oncol.*, **12**:S124-8, 1981.

RESUMO

CARVALHO, J.J.M. Prevalência e padronização diagnóstica da infecção genital pelo HPV em homens atendidos em Clínica Urológica.

São Paulo, 1999. 97 p. - Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

A infecção genital pelo HPV vem aumentando em todo mundo e tem sido considerada epidemia por alguns pesquisadores. A sua associação com o câncer de colo uterino parece estar bem estabelecida e muitos outros trabalhos estudam a presença do HPV em outros tumores.

Sua prevalência, entretanto, parece não estar bem estabelecida, pois depende diretamente dos métodos de diagnósticos utilizados e da população estudada.

A proposta deste estudo é a padronização dos exames utilizados para o diagnóstico da infecção pelo HPV e a avaliação da prevalência periódica dessa infecção em homens atendidos em uma Clínica Urológica.

Parece não existir um exame único que possa identificar os portadores dessa infecção. A peniscopia é um exame que apresenta boa sensibilidade, pois identifica os possíveis portadores dessa infecção, porém apresenta baixa especificidade, uma vez que não consegue confirmar com certeza quem não está com a infecção.

A histologia tem sido utilizada até hoje para confirmar o diagnóstico da infecção pelo HPV. As alterações histológicas características são a colitose, discariose e disceratose, porém inúmeros trabalhos em que se utilizaram técnicas de biologia molecular demonstraram que muitos pacientes com essas alterações histológicas não apresentam o vírus.

Dessa maneira, tanto a histologia como a peniscopia apresentam baixa especificidade.

O diagnóstico da infecção pelo HPV somente é definitivo quando obtivermos a confirmação da presença do vírus por um dos testes de biologia molecular. A histologia é importante no diagnóstico diferencial com outros tipos de lesões que podem vir associadas ao HPV ou isoladas.

Neste estudo, dos 1152 homens atendidos de janeiro de 1996 a novembro de 1998, 334 apresentavam suspeita clínica de infecção pelo HPV. Obtivemos resultados positivos em 79,8% deles, por meio da peniscopia, 74,5% pela histologia, e 35,2% pela captura híbrida. Como a prevalência da infecção pelo HPV na clínica urológica em estudo, utilizando-se o teste de captura híbrida, foi de 35,2%, conclui-se que nenhum teste isolado é suficiente para diagnosticar todos as pessoas infectadas pelo HPV. Assim, a padronização diagnóstica da infecção pelo HPV deve contar com a peniscopia, com um teste de biologia molecular e com um estudo histológico.

ABSTRAC

CARVALHO, J.J.M. Prevalence and diagnostic
standardization of genital infection by HPV in men (male patients)

attended at an urological clinic. São Paulo, 1999. 97 p. - Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Genital infection by HPV has been increasing all over the world, and being considered as epidemic by some researchers. Its association with uterine cervix cancer seems to be well established and many other studies show the prevalence of HPV in different sorts of tumors.

Its prevalence doesn't seem to be well established by because it depends directly on the methods of diagnosis which have been used and the population which have been studied.

The aim of this study is the standardization of the exams used to diagnose the infection by the HPV, and to evaluate the periodical prevalence of this infection in men which were attended at an Urological Clinic.

It seems to be well established the non existence of a isolated exam which could identify the HPV positives. Peniscopy is an exam which shows a good sensitivity because it identifies the HPV positives but it shows low especificity considering that it is unable to confirm, without any doubt, those cases which there is no infection.

Histology has been used up today to reassure the diagnosis of the infection by HPV. Some alterations linked to histology (histologic alterations), considered characteristics, are: coilocytosis, discariosis and disceratosi, but many studies with molecular biology technics have shown that lots of patients with these histological alterations don't

present the virus.

In this way, both, histology and peniscopy, show low specificity.

The conclusive diagnosis of the infection by HPV can be assured when we have the confirmation of the presence of the virus by one of the molecular biology tests. The importance of histology would be in the differential diagnosis with types of lesions which can appear associated with HPV or isolated.

In this study, which included 1,152 men attended from January 1996 to November 1998, 334 patients showed clinical suspicion of being infected by HPV. We have got positiviness of 79,8% with peniscopy, 74,5% with histology and 35,2% with the hybrid capture.

The prevalence of infection by HPV studied in this urological clinic using the hybrid capture test is in the range of 35,2% and no isolated tests are good enough to diagnose all the patients infected by HPV. So, in order to have a diagnostic standardization of the infection by HPV, must rely on peniscopy, molecular biology test and histological study.

ANEXO

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES ATENDIDOS
DE JANEIRO DE 1996 A NOVEMBRO DE 1998

| *CONSULTA*

| *PENISCOPIA* |

HISTOLOGIA

| *CAPTURA HÍBRIDA* |

N°	REG.	NOME	LP	ÑR	+	-	ÑR	+ HPV	- HPV	MC	P	PICI	DCL	A/H	H	-	+	GA	GB	GAB
1	33	PCO																		
2	34	JMPINT																		
3	35	WPB																		
4	40	MPJ																		
5	43	LCA																		
6	46	ANO																		
7	55	CAS																		
8	59	IAS																		
9	72	PRY																		
10	75	DF																		
11	77	OCF																		
12	81	FEM																		
13	87	SV																		
14	95	RF																		
15	102	AS																		
16	103	MP																		
17	106	WFG																		
18	112	JLS																		
19	119	MTM																		
20	138	CM																		
21	139	CAS																		
22	155	LRR																		
23	167	FFP																		
24	176	DPM																		
25	181	ESL																		
26	182	JAS																		
27	184	ADJ																		
28	201	FAJ																		
29	203	JANC																		
30	209	GF																		
31	211	JRSS																		
32	217	JFL																		
33	219	GCS																		
34	221	CR																		
35	224	AG																		
36	225	RS																		
37	0227	ATG																		
38	0228	RAC																		
39	0232	VB																		
40	0233	PRAO																		
41	0238	SMO																		
42	0246	RSM																		
43	0249	VAS																		
44	0250	JCSM																		
45	0255	TCB																		
46	0262	JIRN																		
47	0276	MGME																		
48	0282	MPM																		
49	0283	MADS																		
50	0288	MHF																		

LP - LESÃO PRESENTE
 ÑR - EXAME NÃO REALIZADO
 ± HPV - POSITIVO PARA HPV
 - HPV - NEGATIVO PARA HPV

MC - MOLUSCO CONTAGIOSO
 P - PSORÍASE
 PICI - PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO
 INESPECÍFICO
 DCL - DERMATITE CRÔNICA LIQUENÓIDE

A/H - ACANTOSE/HIPERCERATOSE
 H - HEMANGIOMA
 GA - GRUPO A
 GB - GRUPO B
 GAB - GRUPO AB

CONSULTA				PENISCOPIA			HISTOLOGIA								CAPTURA HÍBRIDA					
N°	REG.	NOME	LP	ÑR	+	-	ÑR	+ HPV	- HPV	MC	P	PICI	DCL	A/H	H	-	+	GA	GB	GAB
51	0299	CTGM																		

