

HOMERO GUSTAVO DE CAMPOS GUIDI

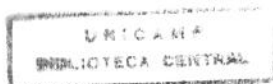
ESTUDO DO PARCEIRO MASCULINO DE  
CASAIS INFECTADOS PELO VÍRUS DO  
PAPILOMA HUMANO:  
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Dissertação apresentada ao Departamento de  
Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas  
para obtenção do título de Mestre

Área de concentração: Cirurgia

ORIENTADOR PROF. DR. NELSON RODRIGUES NETTO JR. \*

CAMPINAS, 1997



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	TIVNICAMP
	G942e
V.	Ex.
EMBO BC/	31706
ROC.	281/97
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	8411,00
DATA	18/09/97
N.º CPD	

CM-00100640-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

G942e

Guidi, Homero Gustavo de Campos

Estudo do parceiro masculino de casais infectados pelo vírus do papiloma humano: aspectos epidemiológicos e clínicos / Homero Gustavo de Campos Guidi. Campinas, SP: [s.n.], 1997.

Orientador: Nelson Rodrigues Netto Jr.

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

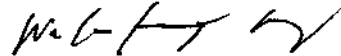
1. Aparelho genital masculino. 2. Doenças Sexualmente Transmissíveis. I. Nelson Rodrigues Netto Jr. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título

**BANCA EXAMINADORA DA TESE DE MESTRADO**

**ORIENTADOR: PROF. DR. NELSON RODRIGUES NETTO JR.**

**MEMBROS:**

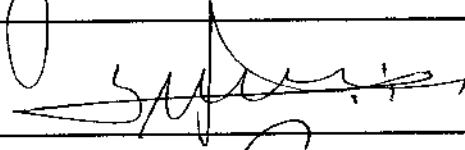
1. Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr.



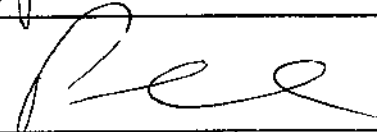
2. Prof. Dr. Filomena Marino de Carvalho



3. Prof. Dr. Fernandes Denardi



4. Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma



**Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**DATA: 04/06/1997**

Dedico este trabalho aos pacientes anônimos, fonte de nossas dúvidas e estímulo à nossa pesquisa. Dedico-o também aos meus pais, Isaura e Domingos, pela perseverança e exemplo. Dedico-o por fim à minha esposa Fernanda, pela compreensão e estímulo, e aos meus filhos, Guilherme e Carolina, por relevarem a ausência, na sua ingenuidade infantil, do pai médico.

Las gentes cruzan el mundo en la actualidad  
sin apenas recordar que poseen un cuerpo y en él la vida,  
y hay miedo, hay miedo en el mundo de las palabras que  
designan el cuerpo,  
y se habla favorablemente de la ropa,  
de pantalones es posible hablar, de trajes,  
y de ropa interior de mujer (de medias y ligas de “señora”),  
como si por las calles fueran las prendas y los trajes vacíos  
por completo  
y un oscuro y obsceno guardarropas ocupára el mundo.

Pablo Neruda, Residencia na Terra I

1925 - 1931

## **AGRADECIMENTOS**

---

\_\_\_\_\_ Ao Prof. Netto, como respeitosa e carinhosamente aprendemos a chamá-lo, por sua paternidade científica, pela orientação dessa tese, pelo seu exemplo de trabalho incansável, pelo seu estímulo quase militar, sempre tenaz e, sobretudo, pelo método de vida médica e científica de que, nós, seus discípulos, sempre nos orgulhamos.

\_\_\_\_\_ Ao Prof. Dr. Paulo Palma, nosso iniciador na intersecção da Urologia e Ginecologia, e incentivador.

\_\_\_\_\_ Ao Prof. Dr. Ubirajara Ferreira, amigo e incentivador desde a época do internato.

Aos Drs. Osamu Ikari e Carlos D'Ancona, nossos docentes da Disciplina de Urologia, pelo companheirismo invulgar e atenção.

\_\_\_\_\_ Ao Prof. Dr. Luiz Sérgio Leonardi, Prof. Titular de Gastrocirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, nosso amigo e mestre.

\_\_\_\_\_ Aos colegas do Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, notadamente Dras. Nadir Oyakawa, Julia Shinzato, Sophie Derchain e Salete Costa, pela amizade e estímulo.

\_\_\_\_\_ Ao Dr. Marcelo de Campos Guidi pelo auxílio constante nos meandros da Informática, ferramenta essencial de nossos dias.

\_\_\_\_\_ À Sra. Maria Aparecida Freato Berti, pela revisão do manuscrito.

## ABREVIATURAS

---

AIDS	.....	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CA	.....	Condiloma Acuminado
DNA	.....	Ácido Desoxirribonucléico
DST	.....	Doença(s) Sexualmente Transmissível (eis)
E1 7	.....	Genes de Expressão Precoce
HERPES	.....	Herpes Vírus
HIV	.....	Vírus da Imunodeficiência Humano
HPV	.....	Papilomavírus humano(s)
L1 2	.....	Genes de Expressão Tardia
LFGV	.....	Linfogranuloma Venéreo
NIC	.....	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIP	.....	Neoplasia Intraepitelial Peniana
p53	.....	Fosfoproteína/Gene do Cromossomo 17
PCR	.....	Reação da Cadeia de Polimerase
pRB	.....	Produto do Gene Supressor do Retinoblastoma
UG	.....	Uretrite gonocócica
UNG	.....	Uretrite não-gonocócica
VDRL	.....	“Venereal Disease Research Laboratory” - Teste sorológico para sífilis

# SUMÁRIO

---

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	4
3. ETIMOLOGIA .....	6
4. REVISÃO DA LITERATURA .....	8
4.1. Histórico.....	9
4.2 Aspectos biológicos do vírus .....	11
4.3. Aspectos clínicos .....	16
4.3.1. <i>Diagnóstico - peniscopia</i> .....	17
4.3.2. <i>Diagnóstico diferencial</i> .....	18
4.3.3. <i>Tratamento</i> .....	19
4.3.4. <i>Prevenção</i> .....	22
4.3.5. <i>Lesões uretrais</i> .....	23
4.3.6. <i>Lesões vesicais</i> .....	24
4.3.7. <i>Lesões ureterais</i> .....	25
4.3.8. <i>Outras localizações</i> .....	26
4.3.9. <i>Vírus e neoplasia genital</i> .....	26
5. CASUÍSTICA E METODOLOGIA .....	28
6. RESULTADOS .....	32
6.1 Definição dos grupos .....	33
6.2. Caraterísticas epidemiológicas dos grupos .....	37
6.2.1. <i>Idade</i> .....	39
6.2.2. <i>Início da atividade sexual</i> .....	40
6.2.3. <i>Doenças sexualmente transmissíveis</i> .....	40
6.2.4. <i>Sorologia para sífilis</i> .....	43
6.2.5. <i>Número de parceiras</i> .....	43



6.2.6. Postectomia .....	44
6.2.7. Relações extra-conjugais.....	44
6.2.8. Antecedente de contato homossexual .....	45
6.2.9. Contato sexual com animais.....	45
7. DISCUSSÃO .....	46
7.1. Localização das lesões.....	49
7.2. Citologia .....	52
7.3. Biópsia .....	53
7.4. Uretroscopia e HPV uretral.....	54
7.5. As características epidemiológicas .....	56
7.5.1. Idade .....	56
7.5.2. Início da atividade sexual .....	56
7.5.3. Outras DST's e sorologia para sífilis .....	57
7.5.4. Número de parceiras e relações extra-conjugais .....	58
7.5.5. Postectomia .....	59
7.5.6. Antecedente homossexual e contato sexual com animais .....	60
7.6. Câncer de pênis e HPV .....	61
8. CONCLUSÕES .....	65
9. RESUMO .....	67
10. SUMMARY .....	69
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	71
APÊNDICE- DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA .....	I

## **1. INTRODUÇÃO**

---

\_\_\_\_\_ As verrugas genitais (condiloma acuminado) sempre estiveram relacionadas com a área urológica, mesmo antes que as lesões tivessem a sua origem esclarecida. Durante muito tempo as lesões acuminadas, penianas principalmente, foram o único apanágio do Papilomavírus (HPV), relacionados com o baixo nível social, com hábitos precários de higiene e, de uma certa maneira, recebendo pouca atenção de urologistas, dermatologistas e venereologistas.

\_\_\_\_\_ Doença venérea por excelência, o condiloma acuminado nunca assumiu maior importância no quadro geral dessas afecções. Da segunda metade da década de 60 até o início dos anos 80, estatísticas americanas comprovaram um número quatro vezes maior, apenas nos casos atendidos em consultórios privados daquele país (SCHULTZ, 1988). Dados da saúde pública americana apontaram um aumento de 469% na incidência dessa doença no período compreendido entre 1973 e 1988 (ZUNUNEGUI, 1986). No mesmo país, estatísticas baseadas na citologia cervical (Papanicolaou) prevêem que 667.000 a 1.650.000 pacientes, entre 15 e 50 anos, serão diagnosticadas anualmente com infecção pelo HPV (HERBST, 1992; KESSLER, 1977). Na Inglaterra, segundo a British Public Health Authority, a incidência das verrugas genitais saltou de 46 casos por 100.000 pessoas em 1976, para 56 casos por 100.000 em 1980 (SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES, 1983).

\_\_\_\_\_ Entre nós, apesar da falta de dados estatísticos mais abrangentes, parece não ser diferente o quadro. Dados da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, relativos às doenças sexualmente transmissíveis (DST), diagnosticadas nas citologias oncológicas realizadas por aquele órgão em 1990, revelam uma incidência do HPV de 2,6 por 1.000, sendo que, do total de DST's que o método permite diagnosticar, o HPV respondeu por 1,89% (Tabela 1) (CIS-SUDS, 1992)

Tabela 1 - Distribuição de doenças sexualmente transmissíveis encontradas na citologia oncológica (exame de Papanicolaou) realizada pela Secretaria da Saúde no Estado de S. Paulo - 1990 (em números de casos).

Local	HPV	Herpes	Outras(*)	Cândida sp	Total PAP(**)
Grande S.Paulo(***)	751	121	20.870	8.277	423.703
Interior	1.028	127	48.511	13.824	406.178
Total do Estado	1.771	248	69.461	22.101	678.197

(\*) Inclui *Hemophilus vaginalis* e *Trichomonas vaginalis*;

(\*\*) O número total inclui todos os PAP com e sem DST; com DST 13,79%

(\*\*\*) Inclui o município de S. Paulo.

Fonte CIS SUDS SP modificado.

Os dados de um ambulatório público de DST na Grande São Paulo também servem para ilustrar a situação, (Tabela 2) (NOTAS EPIDEMIOLÓGICAS, 1992).

Tabela 2 - Distribuição dos diagnósticos de DST realizados no Ambulatório "Prof. Walter Belda" (ERSA-15) - Guarulhos, S. Paulo de 1988 a 1991.

Diagnóstico	1988		1989		1990		1991	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sífilis	11	29,0	15	30,0	30	39,5	116	59,8
Gonorréia	02	5,3	01	2,0	06	7,9	04	2,1
Cancro Mole	04	10,5	06	12,0	03	3,9	06	3,1
LFGV	01	2,6	-	-	-	-	01	0,5
Condiloma	08	21,0	14	28,0	20	26,3	45	23,2
Herpes	03	7,9	03	6,0	07	9,2	12	6,2
UNG	05	13,2	01	2,0	03	3,9	01	0,5
Candidose	-	-	03	6,0	02	2,6	02	1,0
Escabiose genital	03	7,9	04	8,0	05	6,6	07	3,6
Outras	01	2,6	03	6,0	-	-	-	-

Obs : LFGV - linfogranuloma venéreo; UNG - uretrite não gonocócica; Herpes - Herpes simples genital.

Fonte: Secretaria de Estado da Saúde de S. Paulo

## **2. OBJETIVOS**

---

————— O presente estudo teve como objetivos:

- 1- verificar, quantificar e descrever as lesões HPV-induzidas diagnosticadas pela peniscopia nos parceiros de mulheres infectadas pelo vírus;
- 2- descrever e avaliar algumas características epidemiológicas e do comportamento sexual desses parceiros;
- 3- rever a literatura sobre a infecção do Papilomavirus Humano (HPV) no homem.

### **3. ETIMOLOGIA**

---

\_\_\_\_\_ O termo “condiloma” deriva da palavra grega “*kondiloma*” (plural “*kondilomata*”) e significa “tumor redondo”. Quando associado a “acuminado”, tem o significado de “tumor redondo e pontudo”, sendo essa última característica derivada do termo latino: *acumino*, *acuminatum*, *acuminare* - “pontudo”, “tornar pontudo” (BÄFVERSTEDT, 1967).



## **4. REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 4.1 HISTÓRICO

O condiloma acuminado clássico foi descrito por um historiador romano de nome Martius, no primeiro século da era cristã, e desde então foram feitas várias citações nos tratados médicos antigos. Embora gregos e romanos já descrevessem as lesões, as citações na Idade Média eram imprecisas, em grande parte pela grande confusão reinante que incluía todas as doenças venéreas numa única entidade. Durante muito tempo as verrugas foram consideradas doença de homossexuais, e os vários registros médicos antigos utilizavam a denominação de *Thymus*, enquanto vulgarmente existia o termo *Ficus* (BÄFVERSTEDT, 1967; ORIEL, 1971). No Brasil a denominação popular dessa entidade venérea é “crista-de-galo”, entre outras menos conhecidas. O condiloma não fugiu à regra, no tocante a todas as doenças venéreas, imposta pela epidemia de sífilis da Idade Média. Arraigou-se por séculos o conceito de que todas derivavam do “veneno venéreo” da sífilis (BÄFVERSTEDT, 1967; ORIEL, 1971). Mesmo no século 18, descrições precisas das verrugas genitais atribuíam-nas como manifestações da sífilis e, quando isso deixou de ser acreditado, quase um século depois, as lesões foram relacionadas com a gonorréia (“gonorrhoeal warts”). No século 19, a doença já era catalogada nos tratados de Venereologia e consideravam-se indistintamente as formas acuminadas comuns e as de comportamento invasivo (ORIEL 1971). Mais tarde, no final daquele século, Buschke e Löwenstein diferenciaram e classificaram as lesões invasivas, de crescimento rápido e comportamento semelhante ao carcinoma, embora sem capacidade de metastatização. Hoje sabe-se que esses condilomas, também chamados gigantes, podem sofrer malignização e apresentar comportamento idêntico ao carcinoma de pênis. (BOXER, 1977; NETTO, 1976). Outro dado, relativo ao condiloma gigante de Buschke e Löwenstein, é sua refratariedade ao tratamento local com podofilina, e sua tenaz recorrência com a exérese e fulguração (HOTHKISS, 1968). No entanto, historicamente, após a tentativa de relacionar o condiloma com a gonorréia, seguiu-se a teoria da “irritação epidérmica”, com variados agentes implicados como o esmegma, secreções genitais, etc. Foi somente da observação da similaridade entre verrugas genitais e de outros locais do corpo, que foi proposta uma “Teoria Unitária” das lesões, embora no começo do século 20 já se chamasse a atenção para as diferenças histológicas entre as lesões. Ainda nessa época, com várias experiências utilizando extratos e filtrados de lesões, começaram a aparecer as primeiras evidências da participação de um vírus na gênese

dessa doença (CIUFFO, 1907; STRAUSS, 1949). A incriminação sexual, contudo, atribuindo-lhe o caráter sexualmente transmissível, veio de Barret e colaboradores em 1954, que verificaram a presença de verrugas genitais nas esposas de soldados que voltavam da guerra da Coreia, onde haviam mantido relações com mulheres nativas com alta prevalência de condilomatose genital (BARRET, 1954). Na década de 60 estão os principais estudos sobre o vírus da família Papova. Na realidade o nome *Papovavírus*, gênero, *Papovaviridae*, família, encerra uma sigla das iniciais dos vírus que foram sendo isolados e descritos - **p**apiloma (humanos e animais), **p**olyoma (humanos) e **v**acuolizante (macacos) (ROWSON, 1967).

\_\_\_\_\_ A história do câncer de colo uterino, nos seus aspectos epidemiológicos e etiológicos, seguia distinta e paralelamente. Moléstia devastadora, que constituiu durante muito tempo a principal causa de morte entre as mulheres jovens, o câncer de colo uterino teve um declínio dramático de sua incidência pelos programas de prevenção, notadamente no Primeiro Mundo. Atualmente, no entanto, alguns indicadores mostram uma nova ascensão pela permissividade sexual das últimas décadas (FRANCO, 1995). Na realidade, a suposição de que houvesse um fator sexualmente transmissível no câncer de colo uterino não é um fato novo, nasceu da intuição e da observação epidemiológica das mulheres e de seus maridos. Rigoni-Stern, citado por Singer, já em 1842 definia “mulheres e meninas com especial risco para desenvolverem o câncer de colo uterino” (SINGER, 1976). Cento e trinta anos depois, o câncer de colo foi considerado uma doença sexualmente transmissível, sem um agente específico comprovado (BERAL, 1974). Até há duas décadas, essas características, algumas prosaicas mas não sem sentido, propiciavam especulações de um fator seminal, como a histona entre outros (SINGER, 1976). No entanto, se os agentes não se confirmavam, as características epidemiológicas se mantinham: baixa idade de início sexual, casamento precoce, variedade de parceiros, baixo nível sócio-econômico e até o fato de “não pertencer a nenhum grupo religioso”. Vários estudos apontavam a participação do parceiro masculino, relacionando-lhe os hábitos sexuais (BUCKLEY, 1981), sua ocupação (WAKEFIELD, 1973) e seu passado marital, onde as protagonistas das segundas núpcias desses cavalheiros carregavam um alto risco de câncer de colo, se a primeira mulher havia morrido dessa doença (KESSLER, 1977). Criou-se então o conceito de “parceiro de alto risco” (SINGER, 1976) que não permaneceu propriamente incólume ao infortúnio, pois também se verificou que os

maridos de mulheres com câncer de colo uterino tinham uma alta incidência de câncer de pênis (GRAHAM, 1979). A partir da segunda metade da década de 70 as duas histórias começaram a se confundir. Nesses anos foram sedimentadas as evidências das implicações oncogênicas desses vírus, notadamente no colo uterino (GRAHAM, 1979; KESSLER, 1977; LEVINE, 1984; MEISELS 1976, 1977, 1981; REID, 1984; ROTKIN, 1973; ZUR HAUSEN, 1974). Desta feita, diferentemente das evidências semelhantes, que anteriormente incriminavam o Herpes vírus (KESSLER, 1977), a correlação com o HPV seria definitivamente estabelecida, com a demonstração em 1986 por Lancaster e colaboradores, de DNA viral idêntico ao encontrado nas neoplasias do colo uterino, nos linfonodos acometidos por metástases da doença (LANCASTER, 1986). Desde então, uma quantidade enorme de estudos e pesquisas seguiu essa confirmação e o extraordinário aumento dos casos de infecção pelos vírus do Papiloma Humano. No entanto, o maior impulso e interesse no conhecimento dessa família de vírus viria com o domínio das técnicas que possibilitariam o estudo laboratorial desses vírus (descritas adiante) e um grande aumento na incidência do problema entre a década de 80 e os últimos anos (REID, 1984; SCHULTZ 1988; ZUNUNEGUI 1986).

## 4.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS DO VÍRUS

---

\_\_\_\_\_ Os papilomavírus têm distribuição mundial, muito similar em todas as raças, inclusive em populações mais remotas como indígenas da Amazonia, onde recentemente foram descritos 3 novos subtipos. Pela Genética Moderna há evidências de que eles sejam tão ou mais antigos que o *Homo sapiens* (ONG, 1994).

\_\_\_\_\_ Atualmente, existem catalogados mais de 70 tipos de papilomavírus (definidos por menos do que 50% de sequências homólogas das bases do DNA viral dos tipos anteriormente documentados), mas não mais de 20 tipos infectam o epitélio (CARLSON, 1992). Os tipos definidos como de alto risco, por seu potencial oncogênico, são os HPV-16, -18, -31, -33 e -45, embora existam tipos indeterminados que têm intrigado os cientistas envolvidos com o projeto do International Biological Study of Cervical Cancer, notadamente com a variabilidade genômica desses tipos, que parecem mais instáveis que os tipos “tradicionais” (PEYTON, 1994). Excetuando-se dois tipos que são exclusivamente encontrados na cavidade oral, todos os demais tipos que infec-

tam as mucosas têm seu reservatório no trato genital (Quadro 1). Relativamente a outras viroses, o estudo e conhecimento dos papilomavírus estiveram restritos até a década de 1970, pela impossibilidade de se cultivar o vírus nas culturas de tecido. Nesse momento, a introdução das técnicas de clonagem dos genomas virais diretamente dos tecidos infectados propiciou um grande volume de estudos biológicos a seu respeito. (SHAH, 1992).

**QUADRO 1 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS DIVERSOS TIPO DE HPV**

<b>Entidade</b>	<b>Tipos Envolvidos</b>
Dermatovirose Verruga vulgar	HPV 1, 2, 4, 7, 26-29
Verruga plana	HPV 2, 3, 10, 26-29, 41
Verruga plantar	HPV 6, 11, 16, 18, 42, 43, 51, 55
Papulose bowenóide	HPV 16, 31, 34, 39, 42, 48, 51
Epidermodisplasia verruciforme	HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 46, 47, 49, 50
Condiloma Acuminado	HPV 6, 11, 53, 54
Condiloma Acuminado/Plano associado a degeneração neoplásica	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39

\_\_\_\_\_ O vírus do HPV é constituído de uma dupla hélice de ácido desoxirribonucleico (DNA) com 8.000 pares de bases de forma circular, com uma cápsula de forma icosaédrica (CARLSON, 1992).

\_\_\_\_\_ Estruturalmente, o mapa genômico do vírus apresenta as informações genéticas em uma das hélices, que se compõe de duas regiões denominadas "Early" (E) e "Late" (L), cada uma, respectivamente, com oito e duas "Open Reading Frames" (ORF) e constituem regiões potencialmente codificadoras. Além dessas regiões existe uma outra denominada LCR ("Long Control Region"), que contém a origem da replicação e o controle dos elementos para a transcrição e replicação. As chamadas E1, E2, ..., E8 estão relacionadas com a replicação epissomal, regulação da transcrição, produção de proteínas citoplasmáticas, proliferação epitelial e proteínas transformadoras ligadas a fatores anti-tumorais. As ORF's L1 e L2 são responsáveis pela produção de proteínas da cápside. As zonas E6 e E7 têm um papel importante na oncogênese relacionada com o

vírus, são elas que estão expressas nos casos de associação tumoral, principalmente dos HPV 16 e HPV 18. Essas zonas formam complexos e inativam as proteínas celulares supressoras de tumores, chamadas p53 (“wild-p53”) e pRB (produto do gene supressor do tumor retinoblastoma). O p53 é uma fosfoproteína com 393 aminoácidos nucleares, cujo gene se localiza no braço do cromossomo 17. Sua forma original, chamada selvagem (wild p53) é inibir o avanço da fase G 1 para a S do ciclo celular. A mutação do p53 ou perda do alelo, determina a sua inatividade. A supressão tumoral deixa de existir, e isso parece ser uma fase universal do desenvolvimento de vários tumores como os de pulmão, ovário, mama, colo do útero, esôfago, bexiga, próstata e sistema hematopoiético (HENKE, 1994). A detecção do p53 mutante, por método imuno-histoquímico em seções de tecido fixado em formol e inclusos em parafina, é possível e revela-se promissora no estudo do comportamento desses tumores (STRIKER, 1996). As proteínas E6 e E7 são pequenas cadeias de aminoácidos (158 e 98 respectivamente) que têm a capacidade potencial de formar complexos e modular proteínas, criticamente envolvidas com a regulação do crescimento e diferenciação celulares (WERNESSE, 1990).

\_\_\_\_\_ Já as zonas L1 e L2 estariam relacionadas com a ligação às células susceptíveis, resposta imune e neutralização. Biologicamente, a infecção pelo papilomavírus parece seguir uma seqüência de eventos que principia com o trauma do epitélio, condição freqüente na atividade sexual normal, mesmo que inaparente na maioria das vezes. A partícula viral infecta então a célula da camada basal, estimulando a divisão dessas células com a formação de um papiloma benigno. Essas neoformações têm portanto origem numa mesma célula infectada, contendo todas o mesmo genoma. As verrugas têm, pois, origem monoclonal. A expressão dos genes virais, no entanto, está relacionada com o grau de diferenciação celular: as camadas basais e parabasais expressam apenas os “early genes”, e as camadas superficiais, mais diferenciadas, expressam ambos os genes (“early” e “late”). As partículas virais e as proteínas da cápside são encontradas apenas nas camadas mais superficiais e diferenciadas. Esses fatos têm grande implicação nos métodos imuno-histoquímicos aplicados no estudo do vírus em espécimes cirúrgicos e citológicos. A infecção pelo papilomavírus permanece restrita à mucosa e epitélio e, aparentemente, não se dissemina para outras partes do organismo. O vírus multiplica-se no núcleo celular, e a produção de novas partículas virais resulta na morte da célula infectada. Quando o genoma viral se incorpora ao material nuclear as alterações nos meca-

nismos de controle anti-tumoral têm início. Esses eventos têm tradução citológica representada pelo aumento nuclear, hiper Cromasia e cavitação perinuclear - a coilocitose (SHAH, 1992).

\_\_\_\_\_ A progressão das lesões HPV-induzidas está relacionada com a deficiência da imunidade celular, mediada pelos linfócitos T, apesar de terem sido encontrados vários epitopes para os linfócitos T "helper" e T citotóxicos nas proteínas derivadas do HPV 16 (APICELLA, 1986). A baixa presença de partículas virais nas lesões, e a não propagação do vírus nas culturas de tecido, impossibilitam a obtenção de reagentes para o estudo da resposta imune, seja celular ou humoral, inviabilizando estudos sorológicos. Existem alguns trabalhos com o HPV 11, relativos à detecção de anticorpos com resultados isolados e não reprodutíveis para os outros tipos. Estudos conduzidos com o HPV 6 e HPV 16 em crianças não encontraram diferenças sorológicas entre infectados e grupo controle. Essa deficiência tem implicações importantes na prática clínica e compreensão da epidemiologia: impossibilita o diagnóstico precoce da infecção, idade da aquisição, proporção de infecção clínica e subclínica, e se existe imunidade tipo específica após uma infecção (SADOVNIKOVA, 1994; SHAH, 1992; WU, 1994) (Quadro 2).

\_\_\_\_\_ As técnicas diagnósticas mais sofisticadas, disponíveis para o papilomavírus, relacionam-se com o estudo do DNA viral e permitem o diagnóstico do tipo específico, tais como a hibridização, captura híbrida e a técnica da Polimerase. As sondas ("probes") são preparadas a partir de genomas conhecidos, devidamente clonados e podem ser radiativas ou não. O teste mais sensível disponível é a Reação da Cadeia de Polimerase ("Polymerase Chain Reaction - PCR"). Atualmente, muitas dessas técnicas, por modificações, podem ser aplicadas "in situ" nos tecidos fixados, melhorando a especificidade ao não utilizar os macerados homogenizados em solução, que têm como fator limitante a possibilidade de contaminação por qualquer pequena seqüência de DNA, no ambiente laboratorial (SHAH, 1992) (Quadro 2).

\_\_\_\_\_ A detecção do tipo de HPV parece, contudo, ser relativa em alguns grupos de pacientes especiais. Brown et al. demonstraram que, em pacientes imuno-comprometidos (portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV positivos)/transplantados), existe mais do que um tipo de HPV numa freqüência maior do que os controles, além da

possibilidade de que estes mesmos pacientes possam apresentar variação do tipo de HPV predominante, num período curto de meses (BROWN, 1994 ; De VILLIERS, 1994).

\_\_\_\_\_ A aplicação desses testes tem auxiliado bastante nos casos de difícil diagnóstico, mas a sua aplicação prática na detecção ainda é discutível, face a interpretação de sua positividade, notadamente nos casos em que não há lesões (CARVALHO, 1994). Eles têm prestado um serviço inestimável nos estudos para o conhecimento do assunto, extensão, comportamento biológico e clínico. Katelaris e colaboradores demonstraram o aumento da sensibilidade no diagnóstico histológico de pacientes de risco. Já análises semelhantes, no sêmem e urina, não evidenciaram presença de DNA viral nesse estudo (KATELARIS, 1988), embora numa publicação anterior tenha sido relatada a detecção de DNA viral em amostras de sêmem de pacientes veterinários e açougueiros, que apresentam verrugas freqüentemente, e num paciente portador de epidermodisplasia verruciforme (uma condição crônica e familiar caracterizada por verrugas planas e pápulas pigmentadas, que progridem para carcinoma de células escamosas, após a exposição ao sol, relacionada com o HPV 5) (OSTROW, 1986). Também num estudo mais recente, utilizando-se da técnica da PCR, Green e colaboradores testando a presença de HPV no sêmem de pacientes com condiloma peniano, encontraram 85% de positividade contra 41% em pacientes inférteis, sem condiloma, utilizados como controle (GREEN, 1991). Embora sejam necessários maiores estudos para a compreensão e alcance desses achados, essas observações abrem a possibilidade da contaminação sexual também através do sêmem.



**QUADRO 2 - DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO DO PAPILOMAVÍRUS ATRAVÉS DO DNA VIRAL TIPOS DE EXAMES**

<b>Teste</b>	<b>Comentários</b>
“Southern blot hybridization”	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Espécimes frescos ou frescos congelados</li> <li>* Sensibilidade +++</li> <li>* Técnica trabalhosa</li> <li>* Especificidade +++</li> <li>* Padrão de referência novos tipos</li> </ul>
“Dot Blot hybridization”	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Espécimes frescos ou frescos congelados</li> <li>* Sensibilidade similar ao Southern +++</li> <li>* Dificuldade na identificação e discriminação de sinais fracos e fundo da reação.</li> <li>* Especificidade +++</li> </ul>
“In situ hybridization”	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Espécimes fixados</li> <li>* Sensibilidade variável + (diferenciação)</li> <li>* Técnica trabalhosa</li> <li>* Especificidade ++</li> </ul>
“Captura híbrida”	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Espécimes fixados</li> <li>* Sensibilidade ++ (falsos negativos)</li> <li>* Especificidade +++</li> <li>* Técnica mais simples</li> </ul>
“PCR”	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Sensibilidade ++++</li> </ul>
“Polymerase Chain reaction”	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Especificidade +++</li> <li>* Passível de aplicação in situ</li> </ul>

**4.3 ASPECTOS CLÍNICOS**

\_\_\_\_\_ A infectividade das lesões planas é desconhecida e no caso das acuminadas está estimada em 60%. Com o tempo e a queratinização, a infectividade diminui pelo efeito de “clearance” do vírus (ADLER, 1984; SHAH, 1992). O período de incubação após o contato também é variável, dependente da imunocompetência, e mais estudado nas lesões acuminadas, onde pode variar de 3 semanas a 8 meses (ORIEL, 1971). Na literatura não há dados consistentes relativamente às lesões planas.

\_\_\_\_\_ A distribuição das lesões acuminadas no homem interessa principalmente ao corpo do pênis e à região bálano-prepucial . Lesões no escroto, face interna da coxa e base do pênis também podem ocorrer (SMITH, 1981). Clinicamente as lesões acuminadas, assim como as planas, são na maioria das vezes assintomáticas, embora as lesões vegetantes possam, às vezes, apresentar sangramento fácil, pelo atrito das vestes e coito, e mesmo odor fétido pela infecção bacteriana secundária. Observa-se também que alguns pacientes, na fase inicial após o contágio, referem um prurido, hiperemia variável e descamação local. Em alguns pacientes isso pode se traduzir por quadros de balanopostite arrastados ou de repetição (LOWHAGEN, 1993; WIKSTROM, 1994). A multiplicidade sempre foi uma característica do condiloma acuminado, embora não sejam infreqüentes as lesões solitárias de longa data. Casos de fimose e condiloma perfurando o prepúcio são, hoje em dia, raridades (BOXER, 1977).

#### 4.3.1. DIAGNÓSTICO - PENISCOPIA

---

\_\_\_\_\_ Com a identificação de outras lesões além das acuminadas, principalmente com o uso sistemático da colposcopia e citologia oncótica nas mulheres, descreveram-se muitas lesões de caráter plano, associadas ao vírus do papiloma humano (FERENCZY, 1989).

\_\_\_\_\_ A peniscopia, balanoscopia, penioscopia entre outros sinônimos, nasceu no início da década de 80 com a utilização das técnicas colposcópicas. Trabalhos de Levine e colaboradores em 1984 e de outros autores nos anos seguintes, sistematizando e apresentando resultados palpáveis e reprodutíveis, são considerados como marcos nessa metodologia (LEVINE, 1984; SAND, 1986; SCHNEIDER, 1988, SCHULTZ, 1988, SEDLACEK, 1986). O exame realiza-se com a utilização do colposcópico, em geral com aumento entre 14 e 16 vezes, e deve ser precedido da colocação de ácido acético em solução a 5% durante 10 minutos nas áreas de interesse (glande, sulco balânico, região bálano-prepucial retraída, corpo do pênis e escroto) (LEVINE, 1984). Após essa exposição procedemos ao exame judicioso de todas as regiões, esquadrihando lesões planas, pontilhadas e áreas simplesmente aceto-acéticas positivas. O ácido acético tem como principal efeito a coagulação das proteínas nucleares e citoplasmáticas do epitélio tornando-o opaco e branco. Devido à baixa concentração, essa coagulação apenas é visível se a quantidade de proteínas nas células é grande, como quando há replicação viral. Essa coa-

gulação é progressiva, superficial, reversível e reproduzível. (CARTIER, 1977).

\_\_\_\_\_ Outro local a ser examinado é a fossa navicular, que pode ser entreaberta com digitopressão ou com uso de espéculos nasais infantis. A exposição na maioria das vezes é satisfatória e permite inspecionar a área da uretra em que a esmagadora maioria das lesões se assesta. O aspecto dessas lesões tende a ser mais frouxo, com fácil sangramento, embora elas possam permanecer por longo tempo sem serem percebidas, até que haja um sangramento (“spoting uretral”) ou hemospermia (FRALICK, 1994). Lesões condilomatosas na pele apresentam-se mais queratinizadas, muitas vezes mais sésseis e de crescimento mais lento. Sua ocorrência na raiz da coxa e virilha é relativamente comum, por constituírem locais de atrito e prurido. O exame da região retro-escrotal e do períneo posterior (região perianal) , deve complementar o exame e tem sido realizado sistematicamente, mesmo nos pacientes heterossexuais.

\_\_\_\_\_ Ao contrário das lesões femininas e da nomenclatura colposcópica revista no Congresso de Roma em 1990, os achados peniscópicos reúnem uma multiplicidade em denominações ainda não padronizadas e sistematizadas. Descritivamente encontramos:

- 1- Lesões acuminadas, verrucosas clássicas incluindo as lesões mínimas, as verrucosas mais sésseis e as grandes lesões papilomatosas, todas exibindo macroscopicamente todos os elementos histológicos que caracterizam o papiloma (tecido com graus variáveis de frouxidão, pelo crescimento em forma de papila, acompanhado de um vaso na sua extensão);
- 2- Lesões papulares que podem exibir, além do aspecto papular, um pontilhado vascular visível em graus variáveis, até simplesmente uma reação aceto-positiva apenas e ,
- 3- Lesões planas, aceto-positivas. Dentro desses três grandes grupos existem muitas nuances, incluindo as lesões no urotélio, do que já nos ocupamos em publicações anteriores (GUIDI, 1994; GUIDI, 1995).

#### 4.3.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

---

\_\_\_\_\_ As lesões acuminadas devem ser diferenciadas dos carcinomas, do condiloma gigante e, quando menores e mais sésseis, das verrugas vulgares, do molusco contagioso e mesmo de pequenos nevus, muitas vezes comuns na pele do pênis. Lesões mistas, de caráter verrucoso e hipercromáticas, devem ser diferenciadas da papulose bowenói-

de. Cuidado também deve ser tomado com o condiloma plano secundário luético (FERENCZY, 1989, 1990).

\_\_\_\_\_ Na nossa experiência pessoal, as lesões planas aceto-acéticas positivas devem ser diferenciadas das balanopostites agudas, principalmente as fúngicas por candidíase. Essas lesões lembram exulcerações e contra-indicam, na sua fase aguda, a realização da peniscopia, pois os resultados são invariavelmente falseados. A citologia criteriosa, ou pesquisa específica, como o exame micológico direto, podem identificar esses fungos e, até que tratamento específico e controle da situação não sejam atingidos, não podemos realizar a peniscopia sob bases confiáveis, e nem tampouco afastar a presença de papiloma. Outras lesões de diagnóstico diferencial incluem os líquens e outras discromias mais raras, como a balanite xerótica (CULP, 1986). A propósito da balanite xerótica, por analogia dos quadros vulvares, durante algum tempo acreditou-se na participação do HPV nessas entidades (BARTON, 1974; GROWDON, 1985), contudo, estudos recentes na vulva e em pacientes com balanite xerótica comprovaram que não existe diferença significativa entre a prevalência dos tipos de HPV detectados nesses pacientes e em controles (DENNERSTEIN, 1994; LAU, 1995).

#### 4.3.3. TRATAMENTO

---

\_\_\_\_\_ Classicamente o tratamento das lesões condilomatosas penianas é realizado com tintura de podofilina, uma resina vegetal (extraída das raízes da macieira americana e indiana ou da mandrágora) diluída a 25 ou 30% em solução alcoólica ou de benjoim. O princípio ativo é a podofilotoxina que atua combinando com os microtúbulos, parando a mitose da célula. Alguns derivados da “velha” podofilina são ativos antineoplásicos atuais, entre eles a etoposida (VP 16) (GILLMAN, 1990). A podofilina é tóxica e tem inconvenientes locais relacionados com o tempo de permanência, extensão e frequência das aplicações, podendo evoluir para neuropatia grave e coma (SLATER, 1978). É totalmente contra-indicada na gravidez. Edema, eritema e exfoliação importante são os achados mais frequentes. Seu uso generalizado tem produzido balanopostites severas, e a aplicação prolongada no orifício uretral é contra-indicada pela possibilidade de estenose, regra válida também para o resto da uretra (CULP, 1986). A cauterização elétrica constitui também um tratamento de domínio universal entre urologistas, gine-

cologistas, cirurgiões gerais, dermatologistas e até clínicos, e parece ser mais efetiva que a podofilina (CULP, 1986; NICKEL, 1978; SMITH, 1981). Lesões mais extensas ou numerosas podem ser tratadas por muitos outros métodos, incluindo-se o nitrogênio líquido, a eletrocoagulação, a exérese cirúrgica associada a cauterização da área cruenta, o LASER DE CO<sub>2</sub> e mesmo aplicações intralesionais de interferon (CARPINIELLO, 1988; TROFATTER, 1987). As lesões planas comportam tratamentos menos agressivos. Geralmente as lesões planas extensas, "em tapete", podem ser tratadas com cremes locais de fluoracil (5-FU), metacresol e agentes exfoliantes. Existem alguns cuidados que devem ser tomados quando do uso desses agentes. Proteger o meato uretral, limitar o tempo de ação do medicamento, lavar a área após tempo determinado, proteger a pele escrotal, entre outras medidas, asseguram eficácia e aderência do paciente ao tratamento. O uso do LASER de CO<sub>2</sub> é particularmente útil nos casos extensos com distribuição caprichosa e geográfica das lesões, ou quando existem lesões múltiplas e variadas (FERENCZY, 1984). Seu efeito terapêutico é mais rápido e isso pode ser decisivo no tratamento de um casal ansioso com múltiplas recidivas (KREBS, 1985). Os cuidados básicos para a utilização do LASER devem incluir equipamentos de proteção individual, principalmente para os olhos (DIXON, 1984). A fumaça desprendida da vaporização das lesões também é rica em partículas virais; aspiradores e filtros biológicos são equipamentos complementares indispensáveis (FERENCZY, 1990). Todos os tratamentos, porém, não são totalmente efetivos. Existe, além da assincronicidade das lesões, resultado final e visível da infecção, o tratamento incompleto, mesmo de lesões vistas e não atingidas por diversos métodos terapêuticos. O conceito de recidiva alberga uma série de situações que incluem, além desses dois fatores, a possibilidade de auto-contaminação a partir de prováveis reservatórios endógenos, não evidentes clinicamente, mas supostos, na uretra, glândulas do sulco bálano-prepucial, glândulas anexas e próstata entre outros (McNICOL, 1991). Esses fatos só podem ser evitados com uma vigilância estrita durante o tratamento, para que se surpreendam precocemente lesões que crescem numa margem inadequada de eletrocoagulação, por exemplo, ou de lesões muito iniciais próximas a áreas recentemente cauterizadas. O uso profilático dos cremes de 5-FU nos parceiros, proposto inicialmente por Rosemberg em 1989 (ROSEMBERG, 1989), deve ser rigorosamente desencorajado, na medida em que existe um desleixo e falso conceito de que toda terapia tópica é relativamente inócua e sem maiores conseqüências. Frequentemente temos atendido casos de uso indiscriminado do 5-FU com balanites

renitentes, infecções secundárias, maceração e liquenificação da glândula e região bálano-prepucial, condições de difícil solução que ensejam, além disso, grande resistência do paciente quanto ao medicamento que pode ser extremamente valioso, quando devidamente manejado. É sempre bom lembrar que o 5-FU é um quimioterápico tópico utilizado em neoplasias da pele em geral, com grande poder citostático. Finalmente, o seu uso complementar após a utilização do LASER, incluindo a aplicação intra-uretral, não altera o índice de recorrência, quando comparado com monoterapias isoladas, conforme elegantemente demonstraram Carpinello e colaboradores (CARPINIELLO, 1988).

\_\_\_\_\_ A utilização do interferon alfa-2a, tida como efetiva no tratamento das lesões recorrentes, mostrou-se ineficaz num estudo colaborativo multicêntrico, duplo cego controlado (CONDYLOMATA INTERNATIONAL COLLABORATIVE, 1991). Há indícios de que o sucesso do interferon tópico no tratamento do HPV é tipo-específico, com alta eficácia no 6-11 e baixa no 16-18 (SCHNEIDER, 1987b). No entanto, relato recente sobre a utilização de instilações de solução de interferon alfa-2b (25 milhões de unidade semanais), num grupo de pacientes com citologia positiva uretral, mostrou resultados animadores (LEVINE, 1996). Deve-se ressaltar, contudo, que as suas indicações não são precisas, embora exista uma tendência na sua indicação para os casos de alta recorrência e intratáveis, como agente complementar à terapêutica primária. Seu uso pode ser tópico, intra-lesional e parenteral (intra-muscular). Os efeitos colaterais, representados por febre, estado gripal-símile, cefaléia, mialgia e fadiga parecem ser dose-dependentes e podem ser importantes, incluindo até a hipotensão e perda de peso (TROFATTER, 1987).

\_\_\_\_\_ Com relação a vacinas, existem vários centros se dedicando a sua obtenção e alguns centros as estão testando em pacientes. Apesar de fortes evidências do controle imunológico quando o HPV age e aparece a lesão acuminada, existem dúvidas se os pacientes conseguem suscitar respostas eficientes dos seus linfócitos T. No entanto, apesar da baixa imunogenicidade envolvida na infecção pelos HPV's, muitos epitopes de linfócitos T "helper" e citotóxicos foram identificados nas proteínas derivadas do HPV 16. O isolamento dessas proteínas, reconhecíveis pelos linfócitos T, poderá resultar numa vacina imuno-estimuladora anti-HPV (APICELLA, 1988; WU, 1994). Outro caminho que vem sendo pesquisado é o das proteínas E6 e E7. Vacinas contra essas fra-

ções seriam úteis para prevenir e tratar as neoplasias relacionadas com os HPV's com potencial oncogênico (APICELLA, 1996; WU, 1994).

\_\_\_\_\_ Outra hipótese atraente refere-se à terapia gênica utilizando oligonucleotídeos. Esses agentes mostraram-se efetivos e específicos inibidores da expressão gênica viral, sendo ativos contra várias viroses, como o sarcoma de Rous, influenza e herpes tipo 1, entre outros. Estudos clínicos em fase II vêm demonstrando a possibilidade terapêutica desses agentes contra as lesões acuminadas causadas pelos HPV-6 e HPV-11, usando como alvo o gene E2, que é responsável pela regulação da transcrição dos genes. Essas substâncias utilizam o princípio da hibridização molecular para inutilizar o gene. Os resultados iniciais têm sido animadores, e os esforços atuais estão voltados no sentido de melhorar as propriedades farmacológicas "in vivo" desses agentes. (COWSERT, 1993; CROOKE, 1993).

\_\_\_\_\_ À parte as perspectivas, a análise da literatura e a experiência própria, na evolução do assunto, parecem apontar para o estabelecimento de tratamento, sob bases racionais, apenas das lesões visíveis, uma vez que não dispomos de terapia para erradicação, nem bases para afirmar quando da sua necessidade diante de casos em que não existem lesões, mas apenas evidências da presença do vírus. Estudo verificando a falha no tratamento de mulheres cujos maridos tinham sido tratados, comparativamente à falha naquelas cujos maridos não haviam sido tratados, mostrou índices de recorrência semelhantes, em torno de 16 - 18% (KREBS, 1987,1989). Esses dados, no entanto, não justificam a atitude mais cética de não se examinar esses parceiros porque a incidência de lesões não visíveis a olho nu não é desprezível e muitas vezes são desconsideradas pelos pacientes.

#### 4.3.4. PREVENÇÃO

---

\_\_\_\_\_ A prevenção da infecção pelo HPV só parece ser efetiva através de métodos comportamentais, como a abstinência sexual e a monogamia. O uso do condon é controverso: defendido por uns e questionado por outros (BROCKER, 1987; HIPPELÄINEN, 1993a; SYRJANEN, 1985). Em nossa opinião, a exemplo da AIDS, o condon parece recomendável como medida de saúde pública, insuficiente, porém, como medida de segurança total.

#### 4.3.5. LESÕES URETRAIS

O condiloma uretral constitui uma entidade à parte, que apresenta prevalência entre 5 e 23% nos pacientes portadores de lesões genitais. Embora o vírus possa acometer a uretra feminina e masculina indistintamente, os homens parecem ser mais atingidos (AYNAUD, 1994a; KEATING, 1985; LIBBY, 1985; KREBS, 1987, 1989; KAPLINSKY, 1995). A grande maioria das lesões localiza-se na porção terminal da uretra, na fossa navicular, as chamadas “lesões sentinelas” (CULP, 1944). Lesões uretrais mais profundas, na uretra posterior, podem ocorrer como extensão de lesões na parte terminal (CULP, 1944; GARTMAN, 1956). As lesões acuminadas parecem ter o seu desenvolvimento facilitado nessa região, onde as papilas se apresentam bastante frouxas e friáveis. Embora as lesões uretrais sejam reconhecidas já há algumas décadas, um dos primeiros relatos, com casuística relativamente extensa na literatura inglesa, foi feito por Gartman em 1956, reunindo 60 casos (GARTMAN, 1956). Já nessa ocasião, o estudo apontou a promiscuidade como fator preponderante nos casos, o caráter assintomático restrito na maioria das vezes à própria tumoração, a hematúria e uretrorragia raras e o grande problema representado pelo tratamento desses pacientes. A hemospermia, embora rara, também está relatada nos casos de lesão pelo papilomavírus no meato e uretra (JONES, 1991). A fulguração com eletrodo deve ser realizada na uretra anterior, principalmente na sua porção peniana ou pendular, reservando-se a ressecção com alça, sob adequadas condições técnicas e prevenindo acidentes, para a uretra posterior. A meatotomia pode ser útil nos casos restritos à fossa navicular com meatos estreitos (GARTMAN, 1956). A busca de outros agentes para lesões múltiplas uretrais não é nova. Já se utilizaram vários agentes na tentativa de tratar clinicamente essas lesões. Cremes de sulfá e soluções mercuriais foram tentadas com resultados inexpressivos, o uso de colchicina e thiotepa também mostrou resultados pobres e demorados. O uso de 5-FU, no entanto é superior e apresenta bons resultados (DRETLEER, 1975). Temos adotado como tática terapêutica a instilação do creme de 5-FU a 5% por uma hora, seguida de micção e higiene, em dias alternados. Só após o controle das lesões iniciais é que realizamos uretrocopia com óptica de 0 grau (visão frontal). Nas lesões das demais porções da uretra pode ser usada a eletrorressecção, quando elas são dispersas e não ocupem a secção de circunferência completa, evitando-se a possibilidade de estenose. O uso de 5-FU com instilação apropriada de um tubo inteiro e clampeamento da uretra pendular, também é advo-



gado nos casos de disseminação extensa, ou o interferon, conforme já referido (LEVINE, 1996). Opcionalmente, quando disponível, o YAG-LASER por via endoscópica parece apresentar vantagens sobre os outros métodos, dispensando muitas vezes a meatotomia. Utilizam-se sondas "side fire" ou "end fire" que podem ou não ser de contato (CARPINIELLO, 1988; VOLZ, 1994). A uretro-cistoscopia, obviamente, deve complementar o exame da uretra e seu papel tem sido revisto, tanto na sua indicação, quanto na sua oportunidade e técnica específica (FRALICK, 1994; KAPLINSKY, 1995).

#### 4.3.6. LESÕES VESICAIS

---

\_\_\_\_\_ As lesões vesicais causadas pelo vírus do papiloma humano são raras. Até o ano de 1985 haviam sido descritos em torno de 10 casos na literatura inglesa (KEATING, 1985). No entanto, é provável que isso possa se modificar face ao incremento do HPV genital na população em geral, notadamente nos países menos desenvolvidos, onde haja maior propensão ao prolongamento da infecção e lesões. Pessoalmente tínhamos a intuição de que muitas lesões papilíferas do urotélio, de comportamento extremamente benigno, diametralmente oposto aos carcinomas invasivos, podiam estar relacionadas com a família Papova. Um estudo americano de Shibutani e colaboradores inclusive apontou a associação do HPV em 20% dos tumores transicionais de bexiga (SHIBUTANI, 1992). Porém, estudos recentes mostraram que essa associação é baixa, em torno de 3% (MVULA, 1996). Apesar disso, a diferenciação entre as lesões condilomatosas vesicais e os carcinomas, morfologicamente idênticos, constitui a primeira tarefa objetiva a ser realizada (MASSE, 1981). Isso representa um problema técnico importante, uma vez que a ressecção-biópsia, tratamento de eleição, constitui a regra nesses casos, e o material ressecado, fragmentado, deve ser separado e catalogado judiciosamente, para que o patologista possa esquadrihar margens e profundidade. As lesões vesicais em geral podem ser precedidas de lesões uretrais e dos genitais externos. A associação entre lesão condilomatosa e neoplasia é um fato consumado (HALPERT, 1986; HOTCHKISS, 1968; LEVINE, 1984). Recentemente, tratamos um caso raro de condilomatose genital extensa e prolongada (7 anos), com neoplasia intra-epitelial de vulva de alto grau e lesão vegetante em toda a uretra e bexiga submetida a exenteração anterior e derivação urinária continente, além da vulvectomy radical, cujo estudo anatomo-patológico mostrou nítidas e extensas áreas na margem do tumor vesical/uretral

com coilocitose clássica e hibridização positiva para o HPV 16/18 (GUIDI, 1990). Casos de associação podem exigir condutas terapêuticas extremamente agressivas como cistectomia radical ou mesmo exenteração pélvica anterior, com derivação urinária externa. (GUIDI, 1990).

\_\_\_\_\_ Existem relatos esparsos do uso de agentes como o BCG, thiotepa, oxiclorse-no de sódio e mesmo podofilina, sem resultados definitivos, em casos esporádicos (KEATING, 1985). Não existe experiência suficiente no tratamento por via intra-vesical.

\_\_\_\_\_ Do ponto de vista clínico as lesões vesicais podem cursar com hematúria esporádica, urgência miccional e noctúria. A grande maioria desses pacientes têm infecção urinária associada e renitente. A condilomatose vesical é também mais freqüente na mulher em proporção superior a 2:1 (KEATING, 1985). Pacientes com rins transplan-tados, sob tratamento imunossupressivo, têm maiores chances de apresentar condiloma-tose genital, relatando-se dois casos de condilomatose vesical neste tipo de paciente (PETTERSSON, 1976).

#### 4.3.7. LESÕES URETERAIS

---

\_\_\_\_\_ As lesões ureterais também são raras. O acometimento ureteral normalmen-te é conseqüência de lesão vesical prévia, o que explica a localização preferencial na sua porção terminal. A presença dessa lesão no ureter pode mimetizar tumores ureterais da linhagem urotelial e cursar com obstrução e piodiagnose (HOTCHKISS, 1986; KEATING, 1985). Casos de acometimento ureteral indicam medidas cirúrgicas mais agressivas como cistectomia e ureterectomia parcial com derivação urinária externa. Até prova em contrário, são considerados como tumores do urotélio, dada a sua raridade.

#### 4.3.8. OUTRAS LOCALIZAÇÕES

---

\_\_\_\_\_ Em 1991, McNicol e colaboradores no Canadá descreveram a presença de material viral do HPV, através de técnicas utilizando hibridização do DNA, em espécimes de prostatectomia, igualmente significativa em peças inteiras, provenientes de cirurgia aberta por via abdominal, e material de ressecção por via endoscópica. O encontro indistinto nesses dois tipos de material afastava a contaminação eventual, pela passagem do material através da uretra contaminada (MCNICOL, 1991), Esses dados ou não encontraram confirmação no ano seguinte (SERFLING, 1992) ou a identificação do HPV 16 foi baixa, em torno de 13% (IBRAHIM, 1992). Parece contudo, que apesar de presente, o HPV não está implicado na gênese do câncer de próstata, uma vez que a atividade transcricional de suas proteínas E6 e E7 não foi demonstrada nas células prostáticas (DODD, 1993). Esses dados refletem bem o quanto falta conhecer do comportamento do vírus e nos faz refletir a respeito da sua possível ubiquidade no trato urinário, alguns tipos fazendo parte de uma provável “flora viral normal”.

#### 4.3.9. VÍRUS E NEOPLASIA GENITAL

---

\_\_\_\_\_ A despeito da correlação dos papilomavírus com a neoplasia do colo uterino, e do encontro desses vírus em outros órgãos e respectivos tumores, como na laringe (BRANDEWEIN, 1993), no esôfago (POLITOSKE, 1992), na cavidade oral (HOWELL, 1992; ZEUSS, 1991) e mucosa conjuntival entre outros (MCDONNELL, 1992), já do início do século existem relatos associando o condiloma acuminado com neoplasia genital. Na revisão de Boxer e Skinner, em 1977, existem duas citações de trabalhos na língua alemã de 1915 e 1929 sobre o assunto (BOXER, 1977). Revendo 66 casos descritos na literatura inglesa, esses autores encontraram a associação entre condiloma e carcinoma de pênis em 62% dos casos, carcinoma de vulva em 17%; condiloma e carcinoma do canal anal, ânus e região perianal em 15% e outras localizações (períneo, clítoris, canal inguinal e junção peno-escrotal) em 6% dos casos descritos. A aplicação rotineira de técnicas diagnósticas mais acuradas tem ampliado os indícios e provas documentais da associação entre essas entidades (BOXER, 1977; DEAN, 1983; SEIXAS, 1989). No entanto, as evidências acumuladas pelos estudos, correlacionando o vírus do papiloma e carcinoma do colo uterino, sem dúvida constituem o maior volume e o mais cuidadoso con-

junto de estudos realizados nesse sentido (FERENCZY, 1989; HOWLEY, 1986; KESSLER, 1977; LEVINE, 1984; MEISELS, 1981; REID, 1984; ROTKIN, 1973, zur HAUSEN, 1974).

\_\_\_\_\_ Mesmo com técnicas imuno-histológicas, hoje reconhecidamente deficientes na identificação da ação viral, trabalhos com carcinoma de uretra feminina apontam cifras ao redor de 45% de presença do antígeno viral nesse tipo de neoplasia, considerado raro (DEAN, 1983).

\_\_\_\_\_ O modelo natural, oferecido pelos pacientes transplantados renais sob imunossupressão, pode constituir um bom exemplo da associação entre as duas entidades. Estima-se que o risco de neoplasia esteja bastante aumentado nesses pacientes, atingindo 400 a 500 vezes para o Sarcoma de Kaposi e 30 a 50 vezes para o câncer de colo uterino e linfomas não-Hodgkin (PENN, 1986). O aumento do risco da neoplasia uterina acompanha diretamente a alta prevalência da infecção pelo papilomavírus (ALLOUB, 1989; HALPERT, 1986). Essa relação também foi demonstrada na prevalência do HPV anal e respectiva neoplasia nesses transplantados renais (OGUNBIYI, 1994). Ainda no capítulo da imunodeficiência, existem algumas evidências mostrando a alta incidência de HPV-16 em homossexuais portadores de AIDS, quando também o Sarcoma de Kaposi é mais comum (HUANG, 1992). A evolução clínica, além disso, está naturalmente acelerada. Halpert e colaboradores, estudando mais de uma centena de mulheres transplantadas, encontraram 17,5% de infecção pelo vírus do papiloma humano e 9,5% de neoplasia do trato genital. A análise da história dessas pacientes mostrou ainda a precedência da infecção viral, em relação à neoplasia, e a importância epidemiológica significativa da multiplicidade de parceiros (HALPERT, 1986).

## **5. CASUÍSTICA E METODOLOGIA**

\_\_\_\_\_ No período de janeiro de 1985 a agosto 1989 foram atendidos 562 pacientes no Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher - CAISM, da Universidade Estadual de Campinas.

\_\_\_\_\_ Esses pacientes foram referidos pelos ginecologistas do Ambulatório do Serviço de Patologia Cervical (Programa Condineo) do CAISM que assistiam as respectivas parceiras infectadas pelo vírus do Papiloma Humano, assim diagnosticadas pelo achado clínico, citológico e/ou anatomopatológico.

\_\_\_\_\_ Todos os pacientes foram entrevistados e examinados, pessoalmente pelo autor, no Ambulatório da instituição. O roteiro metodológico consistiu de anamnese sucinta a respeito de eventuais lesões penianas, notadas pelo paciente, além de dados relativos aos hábitos sexuais (início da atividade sexual, tempo de atividade com a parceira infectada, atividade com outras parceiras, número de parceiras anteriores e práticas sexuais), antecedentes venéreos e de lesões genitais (eventualmente não interpretadas como tais pelo paciente), além de especificamente indagados sobre lesões verrucosas anteriores e sobre tratamentos urológicos realizados.

\_\_\_\_\_ A peniscopia constou da inspeção a olho nu dos órgãos genitais, períneo e região inguinal, seguida da aplicação de compressas de gaze de algodão hidrófilo (7,5 x 7,5 cm, 13 fios, 8 dobras), desdobradas de modo a formar uma bandagem delicada que era, assim aberta, enrolada no pênis com o prepúcio retraído, cobrindo toda a glândula, haste peniana e também o escroto. A colocação cuidadosa assegurava o contato do ácido acético a 5% que embebia fartamente as gazes. O ácido acético foi diluído pelo Serviço de Farmácia da instituição, a partir de solução oficial de ácido acético absoluto (99,9% - marca comercial Myiako). Essas gazes eram mantidas por 10 minutos no local. Após a sua retirada era feito um exame minucioso através do colposcópio (marca D. E. Vasconcelos) no aumento de 10 -16 vezes, procurando áreas esbranquiçadas papulares ou planas, também chamadas aceto-brancas, aceto-positivas, ou epitélio branco. O exame era realizado com o paciente deitado, na mesa ginecológica, para maior exposição do períneo. As áreas observadas incluíam todas as regiões do genital, incluindo a fossa

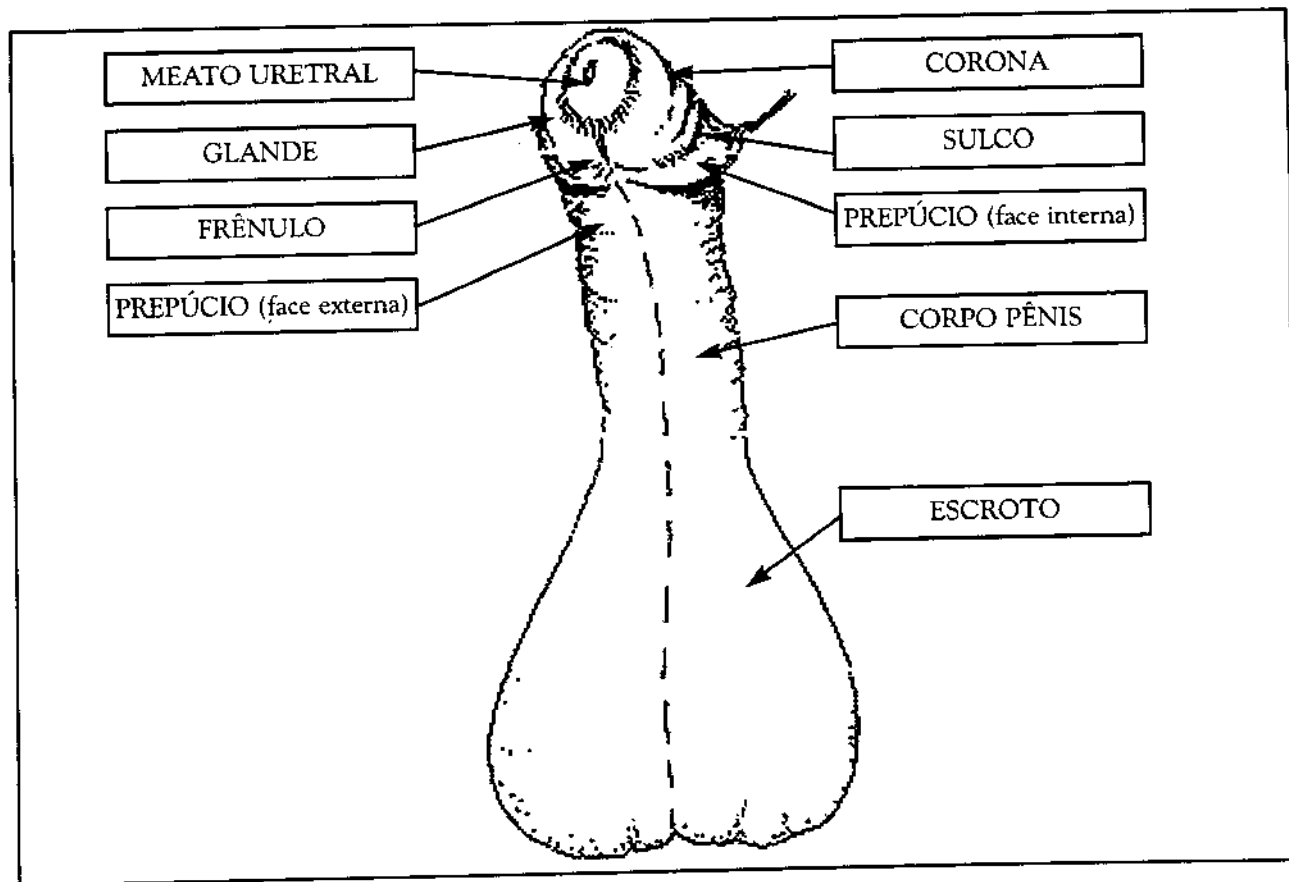
navicular, entreaberta por digitopressão, ou, quando necessário, com a utilização de espéculos nasais infantis. Não utilizamos o ácido acético na fossa navicular. Os achados, classificados como lesões condilomatosas (de arranjo papilífero clássico), lesões acetobranças (papulares ou planas) ou mistas, foram registrados em esquemas do genitais em fichas individuais, e, em alguns casos, fotograficamente. No início do ambulatório um pequeno grupo de pacientes consecutivos (48) foi ainda submetido ao teste do azul de toluidina (ou teste de Collins), um corante em solução a 1%, que era aplicado no pênis através de hissope, com gazes fartamente embebidas. Após 1 ou 2 minutos o corante era removido com a solução de ácido acético, conforme descrito para o colo uterino (CARTIER, 1977; SALGADO, 1984). O teste era considerado positivo quando permaneciam áreas ou pontos azuis no tecido. Laboratorialmente foram realizadas coletas de material citológico num subgrupo de pacientes, utilizando-se a padronização da colpocitologia oncótica feminina. No início muitas citologias foram coletadas com a espátula de madeira (espátula de Ayre) aplicada na região da glândula, sulco e prepúcio. Essa espátula com o material obtido era esfregada sobre duas lâminas de vidro, imersas logo em seguida em frascos com grande quantidade de fixador, exatamente como se utiliza para o Papanicolaou feminino. Controle de qualidade desse material, realizado no curso do trabalho, mostrou falta ou insuficiência de material em níveis desapontadores, optando-se nesse momento pela sua desconsideração. Em alguns casos, após essa fase, passamos a coletar o material da glândula e prepúcio com escova do tipo originalmente utilizado para a coleta do "citobrush" do canal cervical feminino, umidificada previamente em soro fisiológico. Após a aplicação desse material nas lâminas, em número de duas por paciente, deixávamos as lâminas secarem na posição horizontal, após pingar cuidadosamente o fixador sobre o material coletado. Essas citologias, em número reduzido em relação à casuística, foram aqui consideradas. Todas as lesões suspeitas foram biopsiadas, sob anestesia local (solução a 2% de cloridrato de lidocaína sem epinefrina) injetada superficialmente com seringa e agulha de insulina. Para a retirada do material utilizamos tesoura curva pequena (de íris) e pinça. Os espécimes foram fixados em formaldeído a 10% e corados com hematoxilina-eosina, rotineiramente. Não foram realizados estudos mais avançados, como hibridização, PCR, etc, então não disponíveis rotineiramente no Brasil.

\_\_\_\_\_ Foi solicitada sorologia para lues - V.D.R.L. ("Venereal Disease Research Laboratory") que foi realizada, ou no Laboratório do Hospital das Clínicas, ou nos

Postos de Saúde, Hospitais e Laboratórios dos bairros e cidades de origem dos pacientes, de acordo com a facilidade de cada um, considerando que o teste em questão é de simples execução, padronizado há décadas e facilmente sujeito a controle de qualidade, mesmo em laboratórios menores.

\_\_\_\_\_ Do ponto de vista anatômico, convencionamos o uso da denominação de “região bálano-prepucial” incluindo o sulco (*collum glandis*) abaixo da coroa da glânde (ou coroa - *corona glandis*) mais a face interna do prepúcio, imediatamente contígua ao sulco (nos paciente não postectomizados), geralmente uma mucosa úmida. Reservamos a denominação “prepúcio” para a face externa, onde a pele é queratinizada e seca. Para as demais regiões seguiu-se literalmente a Nomina Anatômica: glânde (*glans penis*), corpo do pênis (*corpus penis*), meato (*orificium urethrae externum*), fossa navicular (porção alargada da uretra distal - *fossae navicularis*), frênulo (*frenulum praeputii*) e escroto (*scrotum*) conforme representação na figura (SPALTEHOLZ, 1976).

\_\_\_\_\_ Quando indicado, os dados coletados foram analisados estatisticamente através do teste paramétrico “t de Student” e “x<sup>2</sup>-qui quadrado”.





## **6. RESULTADOS**

---

## 6.1. DEFINIÇÃO DOS GRUPOS

### GRUPO POSITIVO

Através da peniscopia inicial, foram encontrados 238 (42,3%) pacientes com lesões suspeitas para infecção HPV-induzida, submetidos à biópsia. Histologicamente o HPV foi confirmado em 187 pacientes (78,5% das biópsias e 33,2% do total de pacientes), definindo-se então o “Grupo Positivo”.

### GRUPO NEGATIVO

Em contraposição, o “Grupo Negativo” foi definido pelos 375 pacientes restantes, onde a peniscopia não evidenciou lesão, ou essas, quando presentes, não foram confirmadas histologicamente.

Os achados histológicos estão detalhados no quadro 3.

#### QUADRO 3 - ACHADOS ANÁTOMO-PATOLÓGICOS NAS BIÓPSIAS

<b>Diagnósticos positivos para Papilomavírus</b>		<b>187/238 (*)</b>	
<b>Diagnóstico</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>% total biópsias</b>	
Condiloma plano viral	87	36,5%	
Condiloma acuminado	54	22,6%	
Processo inflamatório crônico c/ coilocitose	42	17,6%	
Papulose bowenóide/ displasia c/ coilocitose	4	1,6%	
<b>Sub total</b>	<b>187</b>	<b>78,5%</b>	
<b>Outros diagnósticos sem evidência de Papilomavírus</b>		<b>51/238</b>	
<b>Diagnóstico</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>% total biópsias</b>	
Processo inflamatório crônico	16	6,7%	
Pele peniana normal	13	5,4%	
Processo inflamatório agudo com hifas (candida sp.)	7	2,9%	
Processo inflamatório agudo	5	2,1%	
Liquinificação crônica	4	1,6%	
Processo inflamatório compatível com infecção herpética ativa	4	1,6%	
Molusco contagioso	2	0,8%	
<b>Sub-totais</b>	<b>51</b>	<b>21,4%</b>	
<b>Totais</b>	<b>238(**)</b>		

(\*) Positividade das lesões biopsiadas 78,5%. - (\*\*) 42,3% dos pacientes do grupo de estudo foram biopsiados.

\_\_\_\_\_ As lesões não confirmadas foram em sua maioria lesões de aspecto plano, não-acuminado, à exceção de 2 casos de molusco contagioso, clinicamente com pápulas atípicas, sugestivas de lesão séssil condilomatosa.

\_\_\_\_\_ A distribuição topográfica das lesões encontradas estão discriminadas no quadro 4 (pacientes com apenas um local acometido - 95,1% dos pacientes) e quadro 5 (pacientes com lesões em mais de uma região do genital - 9 pacientes).

**QUADRO 4 - LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES HPV INDUZIDAS(\*)**

Local	Nº pacientes	%
Região bálano-prepucial	88	47,05
Corpo do pênis	32	17,11
Glande	22	11,76
Prepúcio (parte externa)	22	11,76
Uretra(**)	6	3,20
Escroto	6	3,20
Região perianal	1	0,53
Região inguinal	1	0,53
Múltiplos locais(***)	9	4,81

(\*) Não houve diferença estatisticamente significativa entre postectomizados e não postectomizados.

(\*\*) Porção terminal - fossa navicular - vide texto

(\*\*) Mais que um local - vide quadro a seguir.

**QUADRO 5 - DISTRIBUIÇÃO ANATÔMICA DAS LESÕES MÚLTIPLAS**

Local	Nº pacientes
Glande, períneo e região perianal	3
Corpo do pênis e região bálano-prepucial	2
Corpo do pênis e prepúcio (reflexão)	1
Região bálano-prepucial (frênulo e fossa navicular - uretra)	1
Região bálano-prepucial e virilha	1
Região bálano-prepucial, fossa navicular, uretra e região perianal (*)	1
<b>Total</b>	<b>9</b>

(\*) Lesões na uretra bulbar e ânus em paciente HIV positivo 19 anos.

Na região bálano-prepucial estão incluídos 68 pacientes com lesões na região próxima ao sulco e mucosa interna do prepúcio quando este estava presente, além de 20 pacientes com lesões sobre o frênulo. Nos casos com lesão na glânde registramos um caso nas papilas da corona. O acometimento uretral, porção terminal - fossa navicular, foi verificado em 8 casos ou 4,2% dos pacientes com lesões HPV-induzidas. A uretoscopia, realizada posteriormente ao tratamento, evidenciou apenas um caso com lesão além da porção terminal, na uretra bulbar, num paciente HIV positivo, com lesões concomitantes no pênis e ânus. A incidência de lesões na região perianal foi de 2,6% (5 /187).

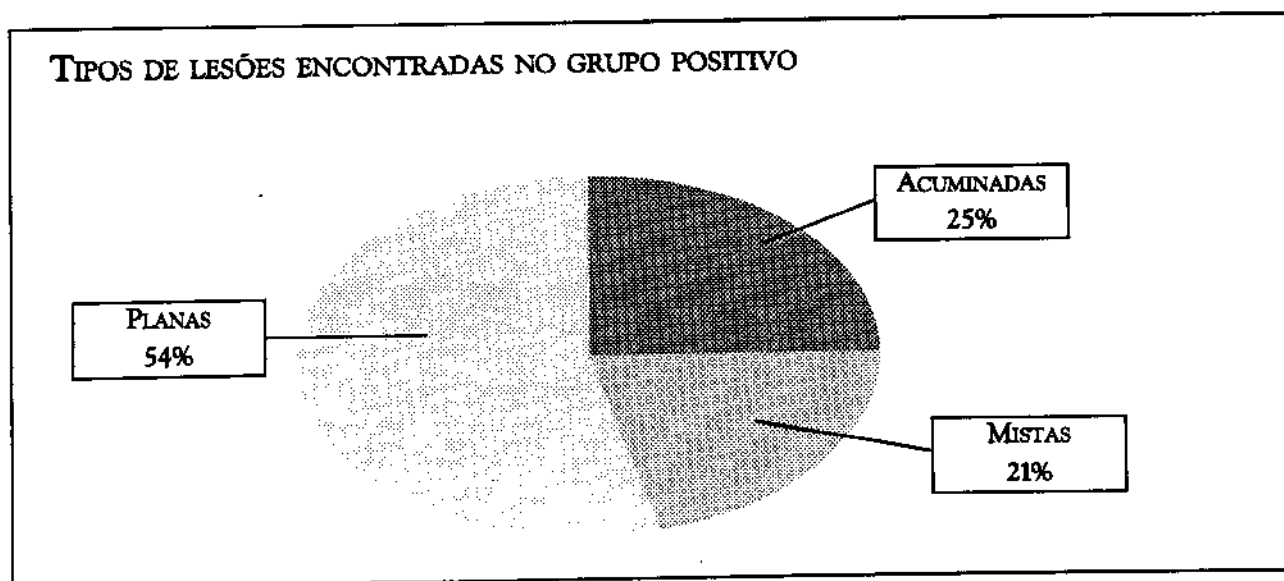
Os tipos morfológicos das lesões vistas foram agrupados em lesões acuminadas e não-acuminadas, compreendendo as lesões planas, e as papulares com ou sem pontilhado vascular. Os achados peniscópicos do grupo positivo estão discriminados no quadro e figura 6.

**QUADRO 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS DE LESÃO À PENISCOPIA(\*)**

Tipo de lesão	Nº pacientes
Lesões planas e papulares sub-clínicas (não-acuminadas) (**)	101
Lesões acuminadas exclusivas	46
Dois tipos concomitantes	40
<b>Total</b>	<b>187</b>

(\*) Pacientes com confirmação histológica.

(\*\*) Lesões não verrucosas, aceto-positivas com ou sem aspecto papular e/ou pontilhado vascular na sua superfície. Vide texto



\_\_\_\_\_ O diagnóstico de lesões sem o uso do ácido acético, apenas com o uso do colposcópio, não foi desprezível. Em quase  $\frac{1}{4}$  dos pacientes estavam presentes lesões acuminadas e, em mais 33 pacientes havia lesões papulares, não- verrucosas, mas sésseis e muitas vezes com pontilhado vascular evidente, sugestivos de HPV. O uso do ácido acético permitiu a identificação dos casos restantes. Já com relação ao teste do azul de toluidina (Teste de Collins) realizado em 48 pacientes consecutivos, houve superposição da positividade dos achados em 100% dos pacientes com lesões aceto-acéticas positivas (21/21) e em apenas 7,4 % dos pacientes aceto-negativos (2/27 pacientes) encontramos reação positiva, sendo que, em ambos, a reação ocorreu em áreas de microexulcerações múltiplas, com forte hiperemia e citologia positiva para candidíase.

\_\_\_\_\_ O uso da citologia não foi extensivo a todos os pacientes mas a um pequeno grupo conforme demonstrado na tabela abaixo. No início do trabalho não havia na literatura experiência suficiente com citologia do raspado peniano, sabidamente muito menos celular do que as colpocitologias femininas. Foi utilizada a rotina da citopatologia oncótica da instituição. Os achados, na grande maioria, incluíam-se nas alterações inflamatórias (a classe II do sistema de Papanicolaou). A coilocitose clássica esteve presente em 13,5% de todas as citologias (19,4% dos casos com HPV e 8,8% (4 pacientes) dos casos rotulados como HPV negativos). Esses últimos 4 pacientes não apresentaram nenhuma área suspeita e/ou lesão durante o acompanhamento subsequente. A repetição da citologia não confirmou o primeiro achado isolado, o que não justificou a mudança de grupo. Os demais achados citológicos estão listados nas tabelas 1 e 2.

**TABELA 1 - CITOLOGIA DA ESCOVAGEM PENIANA/**

**POSITIVIDADE DOS ACHADOS COMPATÍVEIS COM ATIVIDADE VIRAL NOS DOIS GRUPOS**

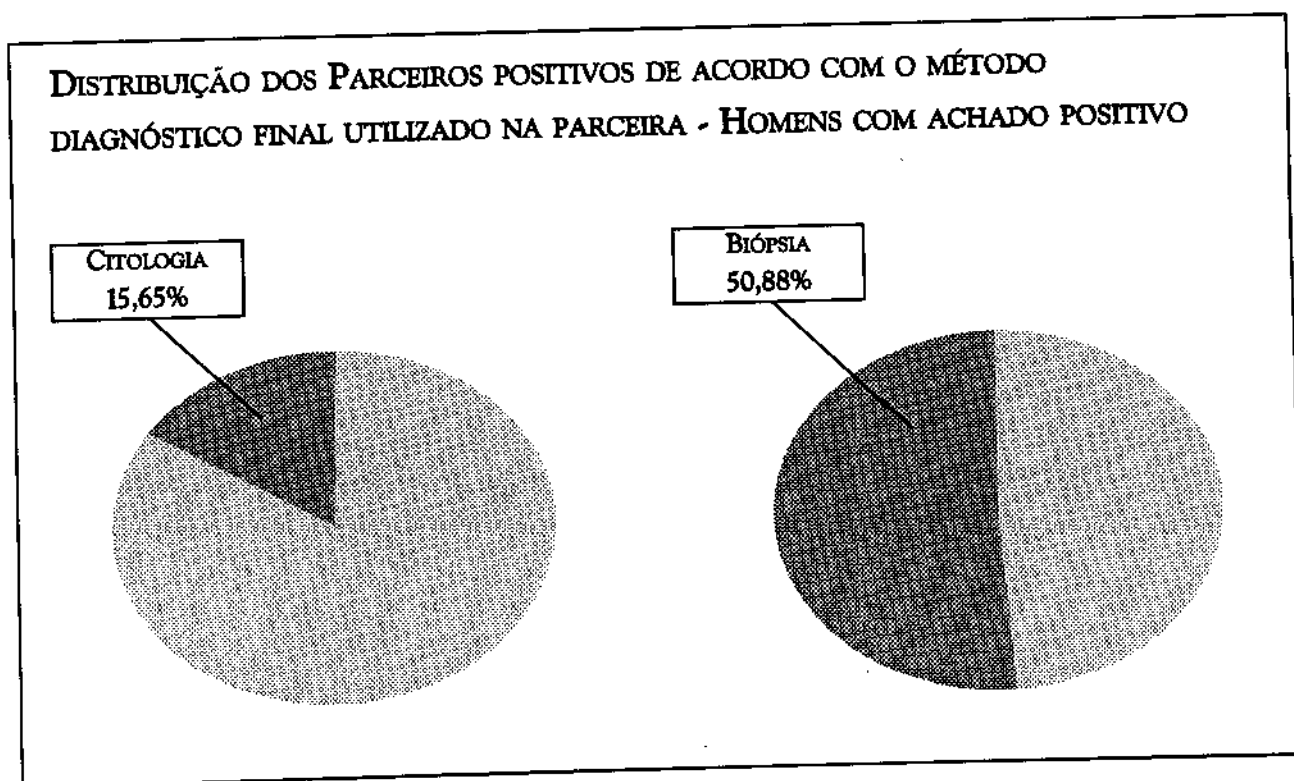
Grupo	Atividade viral no esfregaço		Totais
	Positiva n (%)	Negativa n (%)	
HPV positivo	7 (19,4)	29 (8,05)	36
HPV negativo	4 ( 8,8)	41 (91,1)	45
<b>Totais</b>	<b>11 (13,5)</b>	<b>70 (86,4)</b>	<b>81</b>

**TABELA 2 - DISCRIMINAÇÃO DOS ACHADOS CITOLÓGICOS NOS DOIS GRUPOS**

Achados	Grupos de pacientes/positividade	
	HPV +	HPV -
Classe II	24	28
Classe III	1	0
Coilocitose	7	4
Fungo	0	2
Normal	4	15
<b>Totais</b>	<b>36</b>	<b>45</b>

## 6.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DOS GRUPOS

\_\_\_\_\_ Desses 187 pacientes, representando 33,2% da casuística estudada, a grande maioria era representada por pacientes cujas mulheres tinham biópsia positiva para a infecção pelo Papilomavírus (76,4% - 143/187), em comparação com os parceiros cujas mulheres tinham apenas o Papanicolaou positivo (achado citológico isolado-281 pacientes). Desse prisma, a positividade geral dos parceiros masculinos de mulheres com citologia positiva apenas foi de 15,65% (44/281) e com biópsia 50,88% (143/281).



O seguimento dos pacientes pode ser avaliado pelos parâmetros discriminados nas tabelas 3 e 4. Metade dos pacientes que apresentaram avaliação inicial negativa não mais retornaram nas datas agendadas, a despeito de recomendação nesse sentido. Todos, no entanto, foram instruídos a retornar livremente caso notassem lesões verrucosas ou irritativas sem motivo. O acompanhamento subsequente surpreendeu mais 36 pacientes com lesões não evidenciáveis após o primeiro exame, num prazo variável entre 1 e 6 meses (média 2 meses), o que corresponde a 9,6% dos pacientes originalmente rotulados como "negativos" na primeira peniscopia (36/375). Esses "novos" pacientes foram mantidos no grupo negativo, para fins de análise, seguindo a nossa posição de considerar apenas a peniscopia inicial.

**TABELA 3 - NÚMERO DE CONSULTAS REALIZADAS PELOS PACIENTES.**

Consultas	Grupo positivo		Grupo negativo	
	Nº	%	Nº	%
1	16	8,6	210	56,0
2	30	16,0	111	29,6
3	52	27,8	41	10,9
4	38	20,3	8	2,1
5	20	10,7	3	0,8
6	14	7,5	2	0,5
7 a 16	17	9,1	0	0,0
Intervalo	1 a 16		1 a 6	
Média +/- DP	3,9 +/- 2,4		1,6 +/- 0,9	

Teste T Student  $t = -12,7$  ( $p < 0,001$ )

**Tabela 4 - TEMPO DECORRIDO ENTRE AS CONSULTAS (EM MESES)**

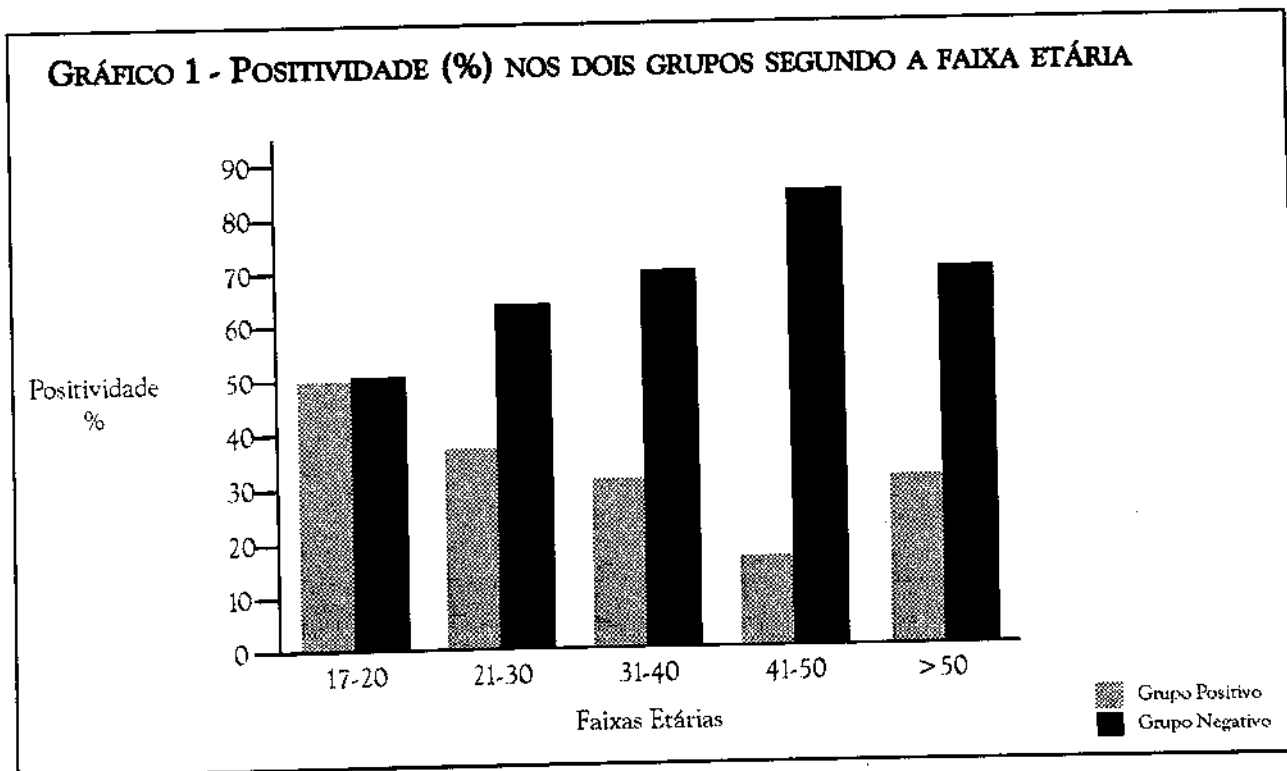
Tempo	Grupo positivo	Grupo negativo
	Nº	Nº
Intervalo	1 a 55	1 a 26
Média +/- DP	8,0 +/- 2,4	1,6 +/- 0,9

teste t Student  $t = 3,5$  ( $p < 0,01$ )

O tempo decorrido entre as consultas foi variável nos dois grupos, em desacordo com o protocolo prévio, por motivos circunstanciais alheios ao aspecto científico e médico, principalmente de cunho sócio-econômico. No grupo positivo, no entanto, não foram consideradas as sessões de tratamento (Laserterapia de CO<sub>2</sub>, principalmente) e as respectivas revisões clínicas, ambas efetuadas pelo autor no Centro Cirúrgico ambulatorial da instituição, ocasiões em que nem sempre eram realizadas peniscopias formais, com teste do ácido acético.

### 6.2.1. IDADE

Os 562 homens apresentavam uma idade média de 32 anos que foi ligeiramente diferente nos dois grupos (29,8 anos nos positivos e 32,5 anos nos negativos) (vide observações no Gráfico 1). O predomínio dos casos positivos foi verificado nas faixas compreendidas entre os 20 e 40 anos, onde estavam 79,1% dos pacientes com achados positivos (148/187). Note-se que, nos pacientes mais jovens, com até 20 anos, a positividade foi de 50% (18/36). Na faixa até os 30 anos a positividade foi maior que 50%. A proporção de pacientes positivos nas diversas faixas está representada no gráfico 1.



Obs: Intervalo no grupo positivo 17 a 65 a - média 29,8 +/-9,5. Intervalo no grupo negativo 12 a 82 - média 32,5 +/-10,6. Teste t de Student t = 3,0 (p<0,05).



### 6.2.2. INÍCIO DA ATIVIDADE SEXUAL

\_\_\_\_\_ A idade média de início das atividades sexuais na população estudada foi de 16 anos. No grupo positivo essa média foi de 16,5 anos, não diferindo significativamente da média do grupo negativo de 16,8 anos. O mesmo ocorreu com as porcentagens relativas aos intervalos; nos dois grupos foram semelhantes. No entanto, quando verificamos a porcentagem de pacientes que já tinham se iniciado sexualmente até os 16 anos vamos encontrar 56,6% dos pacientes no grupo positivo e 48,5% dos pacientes no grupo negativo (Tabela 5).

**TABELA 5 - INÍCIO DAS ATIVIDADES SEXUAIS**

Anos	Grupo Positivo		Grupo negativo	
	Nº	%	Nº	%
< = 12	3	1,6	6	1,6
13 a 16	106	55,1	176	46,9
17 a 20	66	35,3	161	42,9
21 a 24	13	7,2	27	7,2
acima 25	2	1,1	5	1,3
Intervalo	12 a 32		12 a 32	
Média +/- DP	16,5 +/- 2,7		16,8 +/- 3,0	
Teste t Student	t = 1,3 ( N.S.)			

### 6.2.3. DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

\_\_\_\_\_ O antecedente de doenças sexualmente transmissíveis mostrou uma positividade geral referida de 46,44% (261 / 562). Nos dois grupos foram encontrados: 53,47% de antecedentes positivos no grupo com lesões HPV induzidas e 40,75% no grupo sem lesões (Quadro 7).

**QUADRO 7 - ANTECEDENTE DE DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL**

DST	Grupo positivo		Grupo negativo	
	Nº	%	Nº	%
Positivo	100	53,5	161	42,9
Negativo	87	46,5	214	57,1

Teste Qui Quadrado  $\chi^2 = 5,6$  ( $p < 0,05$ )

\_\_\_\_\_ Dos 261 parceiros que referiram passado venéreo, 211 (80,8%) tiveram uma única doença, 41 (15,7%) referiram duas doenças diferentes e 9 (3,4%) referiram três doenças, assim diferenciadas clínica e retrospectivamente na maioria dos casos e, excepcionalmente, por referência de exame específico pelo paciente e conferido pelo examinador.

\_\_\_\_\_ As doenças referidas estão listadas nos quadros abaixo, de acordo com a singularidade e associações registradas.

**QUADRO 8 - DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS REFERIDAS/IDENTIFICADAS  
GRUPO COM 1 DOENÇA ISOLADA**

Doença	Número	%
Uretrite gonocócica	123	58,3
Condiloma acuminado	33	15,6
Uretrite não gonocócica	13	6,2
Sífilis (**)	8	3,8
Herpes genital	7	3,3
Clinicamente não identificada(*)	27	12,7
1 Doença	211	

(\*) lesão genital ulcerada indefinida

(\*\*) desses, 4 casos com referência de sorologia anterior positiva verificadas pelo autor

**QUADRO 9 - DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS REFERIDAS/IDENTIFICADAS**  
**GRUPO COM ASSOCIAÇÃO DE 2 DOENÇAS**

Doenças	Número de pacientes
Uretrite gonocócica + Condiloma acuminado	19
Uretrite gonocócica + Herpes genital	3
Uretrite gonocócica + Uretrite não gonocócica	3
Uretrite gonocócica + Sífilis (*)	1
Condiloma acuminado + Sífilis (*)	1
Condiloma acuminado + Uretrite não gonocócica	1
Herpes genital+ Uretrite não gonocócica	1
Herpes genital + Sífilis	1
Associação indefinida (**)	11
<b>Total</b>	<b>41</b>

(\*) - sem possibilidade de verificação da sorologia anterior, apenas referido pelo paciente.  
 (\*\*) - destes 11 pacientes, 4 tinham como um dos antecedentes o condiloma.

**QUADRO 10 - DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS REFERIDAS/IDENTIFICADAS**  
**GRUPO COM 3 DOENÇAS REFERIDAS**

Doenças	Número
Uretrite gonocócica + Condiloma acuminado + Herpes genital	1
Uretrite gonocócica + Sífilis (*) + Condiloma acuminado	1
Uretrite gonocócica + Uretrite não gonocócica + Sífilis (*)	1
Não identificada clinicamente	6
<b>Total</b>	<b>9</b>

(\*) confirmação sorológica anterior verificada pelo autor.

\_\_\_\_\_ A doença mais referida foi a uretrite gonocócica com 58,3% (n=123), seguida pelo condiloma acuminado com 15,6% (n=33), considerando-se apenas o sub-grupo com uma única doença sexualmente transmissível. No entanto, nos outros sub-grupos (com 2 e 3 doenças) o condiloma esteve presente em mais 27 pacientes, o que aponta para um antecedente desta doença de 10,67% (60 pacientes) na população estudada.

#### 6.2.4. SOROLOGIA PARA SÍFILIS

\_\_\_\_\_ O número total de pacientes com antecedente de sífilis foi de 13 (2,31%). A pesquisa do VDRL, rotineira nos 562 pacientes mostrou 10 pacientes com títulos significativos, sendo 4 no grupo positivo e 6 no grupo negativo, respectivamente com 2,13% e 1,6% de positividade. Desses 10 pacientes, investigação laboratorial complementar mostrou infecção luética recente em 1 caso, no grupo negativo para HPV (Quadro 11).

**QUADRO 11 - RESULTADO DA SOROLOGIA PARA SÍFILIS**

Sorologia	Grupo positivo	Grupo negativo
Positivo	4 (2,1%)	6 (1,6%)
Negativo	183 (97,9%)	369 (98,4%)

Teste Qui Quadrado  $\chi^2 = 0,2$  (N.S.)

\_\_\_\_\_ Na casuística total foram encontrados 3 pacientes suspeitos de portarem a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A sorologia confirmou dois casos com prevalência nessa população de 0,35%. Todos os casos, incluindo o não confirmado, pertenciam ao grupo com lesões virais, o que equivale a uma prevalência da soropositividade nesse grupo de 1,06%. Os dois confirmados sorologicamente tinham lesões acuminadas, e o caso soro-negativo lesão plana. Os exames laboratoriais para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) não foram aplicados rotineiramente, mas apenas em 8 casos suspeitos, na época definidos ainda como pertencentes a grupo de risco (antecedente de drogadição por via venosa e bissexualidade). Desses 6 foram negativos e 2 positivos.

#### 6.2.5. NÚMERO DE PARCEIRAS

\_\_\_\_\_ O número referido de parceiras, assim consideradas quando da existência de pelo menos uma relação sexual consumada, mostrou uma grande variabilidade nos dois grupos. À parte o cuidado com esse dado, pela origem latina da nossa sociedade, verificamos média superior a 10 parceiras em ambos os grupos, sem diferença significativa. É interessante relatar que, à indagação sobre o contato com prostitutas, recebemos um número excepcionalmente inexpressivo de respostas positivas (menos que 5%). Desconsideramos essa parte do dado, interpretando-o como não fidedigno (Quadro 12).

**QUADRO 12 - NÚMERO TOTAL DE PARCEIRAS**

<b>Número</b>	<b>Grupo positivo</b>	<b>Grupo negativo</b>
Intervalo	1 a 80	1 a 90
Média +/- DP	11,5 +/- 11,6	13,0 +/- 15,1
Teste T Student	t = 1,3 (N.S.)	

**6.2.6. POSTECTOMIA**

\_\_\_\_\_ A prevalência geral de pacientes postectomizados, na população estudada, foi de 5,69% (32/562). A maior quantidade de pacientes postectomizados estava no grupo com lesões: 10,7% (20/32) (Quadro 13).

**QUADRO 13 - PREVALÊNCIA DE PACIENTES POSTECTOMIZADOS**

<b>Pacientes</b>	<b>Grupo positivo</b>	<b>Grupo negativo</b>
Postectomizados	20 (10,7%)	12 (3,2%)
Não postectomizados	167 (89,3%)	363 (96,8%)
Teste Qui Quadrado	$\chi^2 = 13,2$ (p < 0,01)	

**6.2.7. RELAÇÕES EXTRA-CONJUGAIS**

\_\_\_\_\_ De todos os pacientes entrevistados, 42,5% deles admitiram relações extra-conjugais durante o período da união com a parceira atual. Os dados coletados relativamente às atividades extra-conjugais ativas e presentes não foram consistentes, mais de 90% dos pacientes referiu que o relacionamento extra-conjugal não mais existia. A união do casal foi considerada "lato sensu", independente de união civil e/ou religiosa oficial e formal. A média do tempo de união, assim considerada, foi de aproximadamente 3 anos e 4 meses no grupo geral e, respectivamente nos grupos positivo e negativo, de 3 anos e meio e 3 anos e 5 meses, diferença estatisticamente insignificante (Quadro 14).

**QUADRO 14 - RELAÇÕES EXTRACONJUGAIS**

<b>Antecedentes</b>	<b>Grupo positivo</b>	<b>Grupo negativo</b>
Positivo	89 (47,6%)	150 (40,0%)
Negativo	98 (52,4%)	225 (60,0%)

Teste Qui Quadrado  $\chi^2 = 2,9$  (N.S.)

**6.2.8. ANTECEDENTE DE CONTATO HOMOSSEXUAL**

\_\_\_\_\_ O antecedente homossexual, assim classificado como pelo menos um contato físico genital com outro parceiro do sexo masculino entre a puberdade e o momento da entrevista, foi de 16% entre os pacientes do grupo negativo e de 24% no grupo positivo, diferença essa estatisticamente significativa. A bissexualidade presente, no entanto, foi admitida apenas por 3 pacientes, sendo 2 no grupo positivo e 1 no grupo negativo (Quadro 15).

**QUADRO 15 - ANTECEDENTE DE CONTATO HOMOSSEXUAL**

<b>Antecedente</b>	<b>Grupo positivo</b>	<b>Grupo negativo</b>
Positivo	45 (24,1%)	60 (16,0%)
Negativo	142 (75,9%)	315 (84,0%)

Teste Qui Quadrado  $\chi^2 = 5,3$  ( $p < 0,05$ )

**6.2.9. CONTATO SEXUAL COM ANIMAIS**

\_\_\_\_\_ O contato com animais, prática relativamente comum nas comunidades rurais, também foi registrado quando ocorrido entre a puberdade e a entrevista. Houve uma prevalência desse antecedente em torno de 13%, indistintamente nos dois grupos. Nenhum paciente referiu essa prática após a adolescência (Quadro 16).

**QUADRO 16 - CONTATO SEXUAL COM ANIMAIS**

<b>Contato com animais</b>	<b>Grupo positivo</b>	<b>Grupo negativo</b>
Positivo	25 (13,4%)	48 (12,8%)
Negativo	162 (86,6%)	327 (87,2%)

Teste Qui Quadrado  $\chi^2 = 0,03$  (N.S.)

## **7. DISCUSSÃO**

---

\_\_\_\_\_ Do exposto, e para que se inicie a discussão desse estudo observacional, é importante frisar que a revisão da literatura e os dados apresentados estão voltados para: 1 - a comparação entre o grupo total (todos potenciais contactantes e portadores dos vírus, assim considerados parceiros de risco) e a população geral, considerada como não infectada, e 2 - a comparação entre um grupo com e outro sem lesões HPV-induzidas (e não com vírus e sem vírus).

\_\_\_\_\_ A análise superficial de nossos dados pode sugerir, à primeira vista, uma prevalência anormalmente baixa (33,2%) de parceiros com lesão HPV-induzida nesses casais, quando comparamos com a literatura, onde encontramos cifras como 64,4% (BARRASSO, 1987), 68% (KREBS, 1987), 77% (SCHNEIDER, 1988), 88% (SEDLACEK, 1986). No entanto, se observarmos o critério utilizado para o diagnóstico na mulher, e portanto o critério para rotular esses casais como no mínimo suspeitos para a presença de lesões HPV-induzidas, vamos nos deparar com algo bastante interessante e mesmo lógico: quando consideramos as mulheres com diagnóstico apenas no citológico cérvico-vaginal, a positividade masculina foi de 15,6%, enquanto que, no grupo em que o diagnóstico feminino foi firmado histologicamente, esse índice alcança 50,8%, este último bastante próximo de alguns trabalhos mais recentes, diferentemente da fase inicial que poderíamos chamar historicamente de fase da "febre do HPV". Na França, Zanardi e colaboradores descrevem 54,3% de positividade de lesões masculinas (ZANARDI, 1988), Aynaud e colaboradores 46% (AYNAUD, 1994a) e Barrasso, no mesmo país, 61,4% (BARRASSO, 1986). Na Suíça, Spuhler e colaboradores descrevem 43,3% de positividade (SPUHLER, 1994). Nos Estados Unidos, Sand aponta 59% e Levine 53% (SAND, 1986; LEVINE, 1984). Champion e colaboradores, num estudo semelhante com grupo controle (parceiros de mulheres com clamídia), encontraram 50% de positividade peniscópica contra 13% no grupo controle (CAMPION, 1985, 1988). Koronel e colaboradores, estudando 402 casais, aponta positividade da peniscopia em 62,9% dos casos (KORONEL, 1991). Schultz e colaboradores, estudando lesões-aceto brancas, encontraram 55,3% de positividade e, em mais 19,1% dos casos, encontraram atipia colicitótica, o que, para aqueles autores, pode constituir uma manifestação precoce do HPV ou apenas um processo inflamatório inespecífico, motivando a observação por 6 meses e o



uso de condon nesse período.(SCHULTZ, 1988). Não há explicação definitiva para essas discrepâncias. Existe sim uma miríade de fatores relacionados com a acurácia dos métodos de confirmação, sejam eles citológicos, histológicos, imuno-histoquímicos ou estudos de DNA. À parte os problemas decorrentes do observador (inter e intra), estamos a braços com problemas de técnica, amostra e comportamento biológico. Nesse último particular, é de conhecimento atual que as alterações citoarquiteturais, tanto nos esfregaços, quanto nos tecidos fixados, são reflexos da dinâmica viral (FERENCZY, 1989). Lesões com alto grau de atividade, inclusive caminhando para a atipia celular, tendem a perder as características da ação viral e mesmo a expressão do agente, em termos de sua individualização (DNA) na lesão, uma vez que o seu material se incorpora ao material nuclear celular, falseando até mesmo a metodologia mais cara e sofisticada (SHAH, 1992). É fenômeno muito semelhante ao da indiferenciação de tecidos neoplásicos, muitas vezes irreconhecíveis pelo padrão histológico de origem, nas situações de alta agressividade, com acentuados graus de anaplasia. No caso do vírus, muitas vezes o que sobra é apenas o efeito. Estudos ultra-microscópicos, por exemplo, evidenciaram as partículas virais do HPV em células com coilocitose clássica em apenas 60% delas (-FERENCZY, 1989). Como corolário estão os falsos positivos da peniscopia. Neste nosso estudo encontramos 21,4%, o que concorda com a média vista na literatura, que varia entre 8% (CAMPION, 1988), 20% (KORONEL, 1991) e 38% quando se confronta a biópsia (SAND, 1986). Para SCHULTZ e colaboradores, os falsos positivos da peniscopia, em torno de 25%, referem-se principalmente a lesões hiperkeratóticas. (SCHULTZ, 1988). No reverso da moeda estão os falsos negativos, em menor proporção, mas não desprezíveis. Katelaris e colaboradores encontraram 30% de testes positivos, com a técnica "Dot Blot" em biópsias "normais" de pênis pelos critérios histológicos convencionais, e 18% em espécimes uretrais com o mesmo diagnóstico (KATELARIS, 1988). Hippeläinen e colaboradores, estudando 300 finlandeses em Kuopio (693 lesões), realizaram biópsias de áreas peniscopicamente normais, adjacentes às lesões, e encontraram histologia normal em 93% dos espécimes, e a hibridização in situ positiva em apenas 2,6% dos tecidos. Nesse elegante trabalho ainda, a concordância entre a peniscopia e a histologia foi de 79,5%, e entre a peniscopia e a hibridização 56,6 %, incluídos os casos apenas suspeitos à microscopia. A análise, por regressão logística, desses dados mostrou que "a coilocitose foi o fator preditivo mais poderoso para a positividade da hibridização" (HIPPELÄINEN, 1993a). Do mesmo grupo de pesquisadores, levando a cabo uma

observação em pacientes normais, aparentemente saudáveis, encontrou-se PCR positivo em apenas 7% de jovens sem achados anormais à peniscopia (HIPPELÄINEN, 1993b). No entanto, cabem as perguntas: o que fazer com os casos sem lesão aparente com exames moleculares positivos, indicando apenas a presença do vírus? Os tratamentos disponíveis estão voltados para as lesões, não para o agente. Quantos desses pacientes não terão êxito na sua resposta imunológica, sem chegar até o estágio de lesão? Sabe-se que até 70% das lesões verrucosas envolvem espontaneamente em 2 anos!!! (VON KROGH, 1979). Para que se tenha uma idéia da importância disso, está em curso nos Estados Unidos um estudo do NCI - National Cancer Institute, envolvendo quatro grandes instituições universitárias, verificando se os conhecimentos da biologia molecular podem ser aplicados na prática clínica, prevendo-se, inclusive, um segmento de mulheres portadoras de ASCUS ("atypical squamous cells of indetermined significance") com seguimento conservador (PAP, 1996). Até agora, esses fatos recomendam que a peniscopia e as lesões aceto-brancas não sejam tomadas como critério único, a despeito de sua utilidade (MAZZATENTA, 1993). Outro fator a ser considerado refere-se à oportunidade do exame e constatação de evidências da atividade da infecção. Nem sempre o primeiro exame pode surpreender isso. Na nossa casuística, 9,6% dos pacientes rotulados como "negativos" no primeiro exame apresentaram lesões no seguimento, em média 2 meses após o primeiro exame. Essa cifra fica bastante próxima dos 8,05% relatados por Koronel e colaboradores, num período de 6 meses de observação (KORONEL, 1991). Em termos práticos, esse contingente considerável parece justificar o seguimento dos parceiros que não apresentam lesão na primeira ocasião, pelo menos dentro dos primeiros 6 meses após a avaliação inicial, com uma segunda peniscopia já após 60 dias da primeira observação.

## **7.1. LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES.**

---

\_\_\_\_\_ A região mais freqüentemente acometida (bálano-prepucial) respondeu por quase metade dos casos. Pode-se especular que essa região está mais sujeita ao atrito durante o coito, embora hajam variações individuais da conformação do pênis, além da possível influência da localização da parceira influir nesse aspecto. A umidade do sulco, intuitivamente aventada, pode ser lembrada, mas também é empírica (KINGHORN, 1978). Objetivamente, pelos nossos dados, ela não se adapta ao fato de que, nos pacien-

tes postectomizados a incidência de lesões no sulco e glânde não foi diferente da dos pacientes não-postectomizados, fazendo-nos questionar o efeito da "umidade". Talvez isso guarde semelhança com os estudos envolvendo a candidíase em que o índice de transmissão através do fator peniano (como vetor) é igual entre parceiros circuncidados e não-circuncidados, muito provavelmente porque o que está em jogo como papel preponderante não é a umidade ou o prepúcio, mas a colonização uretral, no caso do fungo (DAVIDSON, 1977). Parece que no caso do HPV a predileção dos locais esteja mais relacionada com as áreas de maior atrito no ato sexual, e não pela sua umidade, acúmulo de secreção, etc. (SHAH, 1992).

\_\_\_\_\_ O grande predomínio de lesões planas é um fato incontestado, e pode ter alguma explicação através das peculiaridades dos tipos de HPV e suas lesões correlatas. Embora não sejam mutuamente exclusivas, existe constância na associação entre condiloma acuminado e os HPV's 6 e 11, associando-se todos os demais tipos com as lesões planas (HIPPELÄINEN, 1993, 1994; PASSOS, 1995; ROTOLA, 1994; VON KROG, 1979, 1988). Desse fato advém a importância do uso do ácido acético. Embora uma grande porcentagem (42%) das lesões em nossa casuística pôde ser identificada sem o seu uso, a maioria não o foi. O uso do ácido acético sensibiliza muito a peniscopia; Barrasso e colaboradores tiveram 42,5% das lesões só diagnosticadas após o teste do ácido acético (BARRASSO, 1987; HIPPELÄINEN, 1994). Seu uso é padronizado em todas as investigações envolvendo a colposcopia e peniscopia. Já o teste de azul de toluidina, apesar de alardeado por um grupo de ginecologistas do Rio de Janeiro (JACINTHO, 1987), em nossa casuística, não acrescentou nada ao diagnóstico. Como corante nuclear apresenta grande quantidade de resultados falsos-positivos, notadamente nos processos inflamatórios e/ou erosivos. O que nossa investigação diferiu da experiência de alguns autores, foi na alta prevalência de lesões acuminadas. Em 1/4 dos pacientes elas estavam presentes, sem contar os casos de associação das lesões planas e acuminadas presentes em 21% dos pacientes. Na literatura, Koronel e colaboradores encontraram 31 lesões condilomatosas para 222 lesões planas; Bistoletti e colaboradores descreveram 29% dos pacientes com lesões acuminadas e 71% com lesões planas. (BISTOLETTI, 1988; COSTA, 1992; KORONEL, 1991; KREBS, 1989). Chamou-nos a atenção, e nos chama até hoje, a pouca importância atribuída a essas lesões, em todas as camadas sociais, até mesmo entre colegas, quando na condição de pacientes, muito provavelmente por desin-

formação. Só temos visto exceção a essa constatação quando o crescimento é mais rápido, com multiplicação das lesões. O exame, portanto, deve ser cuidadoso, incluindo as excrescências, mesmo as referidas como “antigas”. Dois locais com conformação duvidosa prestam-se a confusões: as linhas de sutura de postectomia, às vezes cicatrizes extremamente irregulares (geralmente com aspecto semelhante à borda de uma tampinha metálica de garrafa), mas quase invariavelmente aceto-negativas; e as papilas da corona da glândula, onde devemos rever uma a uma as glândulas no sulco bálano-prepucial. Não infreqüentemente, lesões nessa região podem passar por uma simples glândula. O urologista, contudo, deve estar familiarizado com as variações individuais dessas papilas: muitas vezes recebemos casos referenciados, que haviam sido submetidos a várias cauterizações em toda a volta da corona por apresentarem um número considerado “excessivo” e “anormal” de papilas, erroneamente interpretadas como lesões papilomatosas. Esses colegas, infelizmente, persistiram no erro após o procedimento inicial, induzidos pela falsa “recidiva” que ocorre com a restauração natural dessas glândulas. A pele escrotal também constitui área de difícil interpretação para os iniciantes: tudo pode parecer área aceto-positiva! Esticar bem a pele de cada campo focalizado é uma boa norma, muitas “lesões” desaparecerão, e os nossos 3% de incidência serão reproduzíveis. Na dúvida, o lema é biopsiar sempre. O corpo do pênis também deve merecer atenção, pois constitui local freqüente de lesões (17%) e, tanto na nossa casuística como na literatura, constitui a segunda região mais comum de lesões, incluindo a sua raiz e, por extensão, a área pubiana adjacente (SAND, 1986). Merece comentário ainda o acometimento perianal em 2,6% dos casos, semelhante aos 3% descritos na casuística de Krebs e colaboradores (KREBS, 1989). Citações dão conta de 24,1% em trabalhos com populações específicas, como os transplantados renais (OGUNBIYI, 1994; PENN, 1986) e 22% em homossexuais (CARR, 1977). Esses grupos provavelmente estão mais sujeitos ao problema, em virtude de imunossupressão e comportamentos sexuais específicos, o que poderia também explicar a maior incidência de câncer na região ano-genital nessas populações (LYNCH, 1985; PETERS, 1983). Outros autores, estudando pacientes semelhantes aos nossos, apresentam números maiores como os 7,8% de Hippenlainen e colaboradores (HIPPELÄINEN, 1991). Diferentemente merece menção um estudo de quase 4 décadas em Rochester, nos Estados Unidos, envolvendo em torno de 750 pacientes com HPV, em que Chuang e colaboradores encontraram quase 30% de envolvimento perianal em homens e mulheres, com ligeiro predomínio masculino

(CHUANG, 1984). Julgamos que a contaminação, por secreções sobre microtraumas, e a manipulação (durante a higiene e pela parceira) possam explicar esse achado não desprezível nos pacientes heterossexuais.

## 7.2. CITOLOGIA

---

\_\_\_\_\_ A citologia urinária constitui unanimemente um método desapontador. Os resultados falso-negativos chegam a mais de 90%, e os poucos casos positivos muitas vezes se devem à contaminação por lesões externas durante o ato de coleta (FRALICK, 1994; KATELARIS, 1988; LEVINE, 1984).

\_\_\_\_\_ Com relação à citologia peniana obtida por escovagem ou raspado (“smear”), apesar de termos notado uma evolução importante ao longo desses anos, seus resultados foram pobres com um valor preditivo insignificante. Inicialmente, a pobreza de material obtido do pênis tornou praticamente inviável, e quase sem valor, o seu uso. Atualmente, muitos outros detalhes puderam aperfeiçoar a citologia, indicando que o estudo citológico de material colhido na região bálano-prepucial através de escovagem, e da uretra por raspado, possa ser de utilidade na complementação diagnóstica da peniscopia de acordo com alguns autores respeitáveis no assunto (KREBS, 1989). Muito provavelmente essa discrepância deve-se a problemas de coleta (quantidade de material) e experiência nesse exame. Atualmente, após a fase clínica desse estudo, passamos a utilizar, rotineiramente, lâminas com albumina, ou silane, previamente aplicada à lâmina, seguida de aplicação da escova e fixação, pingando a solução com cuidado numa superfície horizontal, sem manipular a lâmina até que seque. Na uretra, atualmente temos utilizado como recurso de bons resultados a coleta de material da fossa navicular, através de uma leve exfoliação com alça uretral, seguida da lavagem do local com jato de soro fisiológico, através de pequena pipeta, com coleta em frasco de boca larga. Esse material recolhido, em torno de 20 ml, é suspenso em álcool a 50% e centrifugado para a preparação das lâminas que se mostram muito ricas em celularidade. Ou, alternativamente, utilizando a alça uretral, inserida entre 15 e 20 mm na fossa navicular entreaberta e já tendo recebido uma ou duas gotas de solução salina, realizamos leves movimentos rotacionais, com aplicação direta na lâmina com cola, recolhendo essa pequena quantidade de líquido por dígito-pressão (GUIDI, 1993).

Outro aspecto de importância refere-se ao encontro de outras alterações, não isoladas mas reunidas, que podem presumir o diagnóstico da infecção viral. Esses critérios, agrupados, são critérios citológicos não-clássicos, como a coilocitose, descritos por Schneider e colaboradores, e incluem a anofilia, hiperkeratose, cariomegalia, halo claro perinuclear com reforço perinuclear, hiperkeratose nuclear, grânulos querato-hialinos e coilocitose mínima, esta última esboço da coilocitose clássica (CARVALHO, 1994; SCHNEIDER, 1985, 1987a).

### 7.3. BIÓPSIA

---

A biópsia deve ser a regra em todas as lesões duvidosas, sugestivas ou verrucosas, e pode ser realizada com simples botão anestésico com lidocaína sem vasoconstritor, ou prilocaína tópica em forma de creme, aplicado com oclusão. Pode-se utilizar a tesoura de íris curva, ou "punch" dermatológico apropriado. Preferimos a tesoura; com a infiltração, a lesão se eleva e a excisão deixa um leito circular bastante regular, de evolução cosmética bastante discreta. A coilocitose clássica, típica, é patognomônica (FERENCZY, 1989). Os comentários relativos à diferenciação histológica plena, representada pela coilocitose, e à suposição de infecção viral sem a sua presença obrigatória, também são pertinentes no espécime biopsiado, tanto quanto no material citológico, importando, contudo, num diagnóstico "compatível" ou apenas "sugestivo", dependendo do patologista. Em nossa série, ativemo-nos ao critério da coilocitose clássica, uma vez que os resultados histológicos foram obtidos a partir do processamento normal, junto com todos os demais materiais, sem nenhum cuidado específico ou especial, e englobam o condiloma acuminado, o "condiloma plano viral" (em contraposição ao luético - denominação hoje pouco usada) e mesmo os "processos inflamatórios com coilocitose". Merecem menção os 4 casos de Papulose Bowéide, uma entidade clínica com lesões verrucosas acastanhadas ou negras, relativamente pouco freqüentes, que apresentam as atipias da Doença de Bowen (hiperplasia epidérmica, paraqueratose, figuras de mitose e queratinócitos atípicos com núcleos hiperkeratômicos e multinucleação), porém têm epidemiologia e evolução clínicas distintas e benignas em relação à Doença de Bowen clássica, que no pênis é representada pela Eritroplasia de Queyrat, um verdadeiro carcinoma "in situ". A papulose atinge indivíduos mais jovens, tem comportamento benigno

no, apesar da recidiva constante e atinge mais a pele do corpo do pênis e prepúcio ao invés da glândula (IKENBERG, 1983; OBALEK, 1986). Existe uma grande correlação com o HPV 16 evidenciando, portanto, seu caráter sexualmente transmissível (HURWITZ, 1987). Os diagnósticos diferenciais encontrados não apresentam surpresas. Na sua maioria estão processos inflamatórios, agudos e crônicos, e muitas vezes com identificação de um agente específico como a *Candida sp* e mesmo o Herpes genital. O molusco contagioso, entidade com maior frequência na população infantil, também é de etiologia viral e classicamente apresenta-se com pápulas múltiplas com depressão central (umbilicação), assintomática, que acometem a pele e excepcionalmente as mucosas, localizando-se preferentemente nos genitais e baixo ventre (SAMPAIO, 1982).

#### 7.4. URETROSCOPIA E HPV URETRAL

A opinião corrente e intuitiva, quando iniciamos esse trabalho (sempre dita nos congressos e em comunicações pessoais, e nunca publicada) era de que a incidência de lesões uretrais, além da fossa navicular, não justificava a indicação da uretroscopia rotineira. Nessa casuística, mesmo a incidência na porção terminal - 4,27% (8/187 pacientes) - é baixa em relação aos dados de literatura já expostos na introdução desse trabalho (AYNAUD, 1994a; KREBS, 1989). A especulação sobre um possível "reservatório" uretral encontra amparo na literatura (BENSON, 1990; KORONEL, 1991; ROSEMBERG, 1988). A opinião geral de que as lesões meatais, ou da fossa navicular, pudessem funcionar como uma "lesão sentinela", ainda é corrente, embora exista a possibilidade de lesão uretral em torno de 5% dos casos sem essa lesão distal (BENSON, 1990). Numa casuística limitada de Kaplinsky e colaboradores (84 pacientes) o acometimento uretral foi de 15% (13 pacientes). Em 11 desses havia lesão visível sem o uso do uretroscópio. De 13 pacientes ainda, em 12 as lesões não iam além da fossa navicular (KAPLINSKY, 1995). Fralick e colaboradores na Clínica Mayo, descreveram alterações no meato, que erroneamente poderiam ser confundidas com uma meatite inespecífica, chamada no inglês de "rouge lip", caracterizando-se por redundância e eversão da mucosa terminal da uretra, bastante mais avermelhada. Nessa casuística, 30% dos pacientes com o "rouge lip" mostraram positividade uretral para o HPV (FRALICK, 1994). A uretroscopia deveria, portanto, ser realizada após o tratamento dessas lesões,

evitando-se a “semeadura” de partículas virais no restante da uretra (DE BENEDICTIS, 1977). Outros autores não concordam com essa possibilidade, demonstrando dúvida quanto a esse conceito, e recomendam o uso de cistoscópio infantil, restringindo o exame endoscópico à uretra anterior (FRALICK, 1994; VOLZ, 1994). Do ponto de vista da peniscopia, o exame uretral fica restrito à fossa navicular, na maioria dos pacientes bastante acessível e ampla. Em nossa opinião, o teste do ácido acético, proposto por alguns colegas da área ginecológica que realizam peniscopia, não deve ser realizado nessa região, primeiro pelos resultados controversos que pode gerar, e pelos inconvenientes da irritação produzida com potencial meatite, levando a sinéquias e mesmo potencialmente à estenose e, talvez funcionando como porta de entrada do vírus em pacientes, via de regra, contaminados, através da agressão à integridade da mucosa. Guardadas as devidas proporções e diferenças, seria o mesmo que introduzir ácido acético no canal cervical e examinar após com um histeroscópio... No nosso estudo, como já expusemos, mantivemos a conduta de apenas examinar o restante da uretra endoscópicamente, após o tratamento das lesões meatais. Somente em um paciente (1/8-12,5%) foram vistas lesões acuminadas na uretra anterior além da fossa navicular (porção bulbar), quando da realização da uretro-cistoscopia. Parece, portanto, que nossa suposição, discordante do pensamento corrente no início do trabalho, vem sendo fundamentada e adotada como indicação nos casos de lesão meatal, com maior atenção à possibilidade de lesão uretral (FRALICK, 1994; KAPLINSKY, 1995). Novos estudos controlados serão necessários, inclusive para se verificar se os casos com ausência de lesão visível no meato e fossa navicular, mas que têm lesão uretral, não são mais do que os 5% já descritos, ou se a indicação da uretroscopia nesses pacientes deve ser revista com a conseqüente ampliação da sua indicação ou não. Ou mesmo se apenas um exame seria suficiente no acompanhamento desses pacientes. Um último comentário nesse tópico refere-se à necessidade da biópsia em lesões da fossa navicular, muitas vezes mais difícil do que nas outras áreas do pênis. Julgamos que sempre deva ser realizada, e se torna imprescindível, quando existem recorrências, a despeito de confirmação histológica de lesões HPV-induzidas em outras partes do genital. Já existe descrição na literatura de casos de carcinoma transicional de fossa navicular, erroneamente tratados como “condiloma” refratário (LEONARD, 1987).



## 7.5. AS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

---

### 7.5.1. IDADE

---

\_\_\_\_\_ Nossos dados não diferem da literatura mundial quanto à faixa etária predominante: o adulto jovem, sexualmente ativo. (HIPPELÄINEN, 1993a, 1993b; KORONEL, 1991; KREBS, 1987, 1989). Num estudo populacional recente na Suécia, Persson e colaboradores encontraram a maior incidência do HPV em homens jovens entre 20 e 24 anos, com uma taxa de 12 por 1.000, e para as mulheres entre 15 e 19 anos com incidência de 14 por 1.000 (PERSSON, 1996). Entre nós, em Pernambuco, a idade média de parceiros de mulheres com HPV foi de 35 anos (MAIA, 1990). Pelos nossos dados, a idade parece influir na probabilidade de um contactante apresentar lesões: o grupo positivo mostrou uma média de idade menor do que o grupo sem lesões ( $t = 3.0$  ( $p < 0.05$ )).

### 7.5.2. INÍCIO DA ATIVIDADE SEXUAL

---

\_\_\_\_\_ Entre os parceiros, com e sem lesão, não houve diferença na média de idade de início da atividade sexual (aproximadamente 16 anos;  $t = 1.3$  ns); embora no grupo positivo houve uma tendência de precocidade sexual, com mais da metade (51%) dos pacientes já tendo se iniciado antes dos 16 anos. Em Pernambuco, Maia e colaboradores estudando pacientes semelhantes encontraram uma média de 15 anos para a 1ª relação sexual (MAIA, 1990). Com relação à população geral, os dados são escassos. Muito do que se sabe advém de pesquisas e enquetes, nem sempre muito sérias ou cientificamente rigorosas, muitas vezes publicadas na imprensa leiga. No entanto, num estudo recente envolvendo 434 estudantes da cidade de São Paulo, com média de idade de 16,8 anos, Miranda e colaboradores encontraram metade deles com atividade sexual, sendo que o início dessa atividade situava-se acima dos 15 anos em mais de 60% dos casos (MIRANDA, 1993). Sabe-se, contudo, que a idade de início sexual do parceiro com HPV influi no risco para neoplasia de colo da sua parceira. Para uma idade igual ou menor do que 15 anos, Bosch e colaboradores encontraram um risco ("odd rate") de 3,2, quando comparado com a idade igual ou maior do que 21 anos (BOSCH, 1996).

### 7.5.3. OUTRAS DST'S E SOROLOGIA PARA SÍFILIS

---

\_\_\_\_\_ A incidência maior de outras doenças sexualmente transmissíveis é patente. Parece que, ao contrário da AIDS, em que não apenas a promiscuidade e fatores locais (porta de entrada), mas também o comprometimento imunológico facilitam o aparecimento das outras doenças, no caso do papilomavírus parece haver participação apenas do comportamento e facilitação local (lesões), não se descrevendo queda da imunidade nesses pacientes. Comparativamente na população geral, embora se esbarre na sub-notificação/não-notificação e, principalmente, nos pacientes assintomáticos, podemos ter uma idéia de amplitude desses dados se considerarmos que a incidência anual estimada de uretrite, nos Estados Unidos, é de 3,7 casos em cada 100 homens acima dos 15 anos (KRIEGER, 1994).

\_\_\_\_\_ Bistoletti, estudando 60 parceiros de 60 mulheres com NIC III, encontrou positividade no antedecente de DST relatado por 33% dos pacientes. Na mesma casuística, 57% deles tinham sinais de DST, incluindo o HPV, no momento da consulta e exame. Encontrou 3% de clamídia, 1,6% de molusco contagioso, 12% de condiloma e 40% de lesões aceto-brancas planas (BISTOLETTI, 1988). Costa e colaboradores, em Bolonha na Itália, encontraram o antecedente em 25,2% dos parceiros, chamando também a atenção para os 21% de positividade para o antecedente do próprio HPV, o que poderia reforçar a tese de que, na realidade, esses pacientes mantiveram o vírus quiescente no organismo por um período relativamente longo (COSTA, 1992). Nossos números não são diferentes, mas tão preocupantes quanto aqueles. O antecedente positivo para DST foi referido em quase metade dos nossos pacientes. A uretrite gonocócica foi a doença mais comum, e o antecedente do próprio condiloma aparece em 10% da casuística. Na comparação entre os grupos o antecedente de DST mostrou-se significativamente maior no grupo positivo do ponto de vista estatístico ( $\chi^2 = 5.6$  (  $p < 0.05$ )).

\_\_\_\_\_ A associação da sífilis ao condiloma, descrita na literatura, está em torno de 5% dos casos, o que é bastante superior a soropositividade para sífilis de 2,37 % encontrada em doadores de sangue no Brasil (PASSOS, 1995; SANGUE-BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 1993). Em nossa casuística, tanto o antecedente quanto a sorologia atual mantiveram-se dentro do esperado para a população geral, e a ligeira diferença, entre o grupo com lesões e sem lesões, não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 0.2$ , não significativo).

\_\_\_\_\_ No caso do herpes genital parece existir um risco maior, embora não exista relação ou parentesco entre o vírus do Herpes (HSV) e o Papilomavírus. Aynaud, estudando homens com HPV, encontrou 15,5% deles com cultura e PCR positivos para o HSV (88% de HSV2), notando ainda que 50% das mulheres de homens com a associação HPV/HSV tinham lesões de alto grau na cérvix (AYNAUD, 1994b). Neste trabalho não temos dados tão refinados para a detecção do HSV, mas apenas o antecedente de 2,3% na totalidade dos parceiros examinados.

\_\_\_\_\_ Não obstante as limitações para a análise dos dados relativos à sorologia de AIDS nesse grupo de pacientes, decorrentes de sua aplicação restrita pela época do estudo de campo, notamos que os dois casos soropositivos estavam no grupo com lesões comprovadas, inferindo-se uma prevalência de 1,06%. Para aferição desse número podemos nos valer de estatísticas mais recentes para a comparação: 1-Dados do Center for Disease Control dos Estados Unidos, considerando pessoas que procuraram tratamento para doenças sexualmente transmissíveis em 107 clínicas americanas em 1991, apontam uma soropositividade de 2,1%; 2-Dados da mesma instituição, considerando pacientes drogados em tratamento: 3,9% (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1991); 3-Burndage e colaboradores, utilizando registros de doadores de sangue (1990), encontraram 0,0051%; - entre militares (1990), 0,12%; - entre jovens de programas educacionais, também em 1990, 0,34% (BURNDAGE, 1991). No Brasil, a soropositividade oficial entre 1980 e 1994 foi de 0,038 % e, na região sudeste, 0,067% (AIDS - BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 1994). Embora em nossa casuística esse aspecto provavelmente esteja subestimado, é lícito dizer que essa soropositividade está acima da encontrada na população geral.

#### 7.5.4. NÚMERO DE PARCEIRAS E RELAÇÕES EXTRA-CONJUGAIS

---

\_\_\_\_\_ Dillner e colaboradores do Instituto Karolinska estudando 274 mulheres com idades pareadas, e estratificadas de acordo com o número de parceiros, descobriram que a positividade para o HPV-16 aumenta linearmente à razão de aproximadamente 4% a cada novo parceiro regular, variando de 4% para 1 parceiro, até 35% para aquelas com mais de 5 durante a vida. Para o HPV-18 e 33, respectivamente, o incremento é de 4% e 3% a cada novo parceiro (DILLNER, 1996). Na ponta final da possível história natu-

ral dessas pacientes (neoplasia de colo), está um estudo espanhol, recente, que calcula o risco 11 vezes maior para aquelas mulheres cujos parceiros tiveram 21 ou mais parceiros, versus apenas 1. Ainda de acordo com esses dados, a inclusão de prostitutas entre esse número elevado de parceiras é importante, caracterizando esse grupo como um reservatório de HPV de alto risco (BOSCH, 1996). Nos nossos casos, a proporção de prostitutas entre as parceiras anteriores foi desprezível e por nós descartada para análise, porquanto era um dado provavelmente não fidedigno. As razões prováveis para esse fato talvez estejam nas modificações conceituais da prostituição, prostíbulo, formas de retribuição e outros fatores propiciados pela permissividade sexual dos últimos anos e, mais importante, o preconceito do parceiro em relação a esse item da anamnese na primeira consulta, aliada à filosofia corrente do “politicamente correto”. Comparativamente, nossos dados não nos permitem distinguir diferença significativa entre os dois grupos, quando consideramos o número de parceiras desses pacientes ( $t = 1.3$ , não significativo). Acrescente-se ainda a alta positividade de relações extra-conjugais em nossos pacientes, combinada ao relativamente pequeno tempo médio de união desses casais, nos dois grupos indistintamente. Aqui também cabe o registro de nossa desconfiança em relação às respostas negativas, na sua quase absoluta maioria, quanto a persistência desses contatos extra-maritais durante as entrevistas. Uma percepção clínica que, na nossa opinião, provavelmente nenhuma estatística pode mudar.

#### 7.5.5. POSTECTOMIA

---

\_\_\_\_\_ O suposto papel protetor contra as lesões HPV-induzidas da postectomia não pode ser confirmado por nossos achados, não permitindo corroborar a crença de que o procedimento protege contra a infecção ativa do HPV, a exemplo de outras situações comprovadas, como no câncer de pênis (quando realizada precocemente (MELMED, 1967)). Na literatura, embora alguns poucos estudos não epidemiológicos, com casuísticas reduzidas, às vezes rescendendo a proselitismo religioso, quase folcloricamente insistam em relacionar esse fato (MAYMON, 1995), vemos que o assunto é controverso, mesmo em investigações epidemiológicas voltadas especificamente para o conceito (CHUANG, 1984). Provavelmente existe a interferência de outros fatores e normas de conduta, muitas igualmente de fundo religioso, diametralmente opostas às da promiscuidade, presentes nessas populações que praticam a circuncisão ritual. Por outro lado,

o conceito é bastante oportuno e não poderia ser diferente em alguns países onde a postectomia constitui a cirurgia mais comum no homem, atingindo mais de 60% dos meninos, movimentando cifras em torno de 140 milhões de dólares ao ano (NIKU, 1995). Mesmo em publicações respeitadas, a menção de que as viroses causadas pelo HPV “são encontradas mais freqüentemente nos pacientes não circuncidados” não traz nenhuma referência bibliográfica específica... (NIKU, 1995). Alguns autores, considerando os parceiros de mulheres com câncer de colo uterino, apontam para o efeito benéfico da “cirurgia higiênica” (DUNN, 1959; ROTKIN, 1967; STERN, 1967; TERRIS, 1960; WYNDER, 1954), enquanto outros apontam para a falta de nexo do assunto (BOYD, 1964; TERRIS, 1972; STEWART, 1966; CHUANG, 1984). Do ponto de vista da neoplasia intra-epitelial de pênis (NIP), um estudo recente de Aynaud e colaboradores em Paris, envolvendo 92 pacientes com NIP, mostrou índices significativamente maiores para o PIN em pacientes não circuncidados do que circuncidados (respectivamente 10% e 6% - “odds ratio” - OD= 1.07, intervalo de confiança 95% - 1.02-3.07), porém os índices eram iguais para a associação com o HPV (52% e 45% - OD= 1.3, intervalo de confiança 95% - 0,97-1,73) (-AYNAUD,1994b). Entre os nossos pacientes, encontramos mais postectomizados no grupo com lesões ( $\chi^2 = 13.2$ ,  $p < 0.01$ ). Seguramente esse tópico necessita de estudos mais acurados a respeito, com os devidos cuidados na análise multifatorial dos itens envolvidos.

#### 7.5.6. ANTECEDENTE HOMOSSEXUAL E CONTATO SEXUAL COM ANIMAIS

\_\_\_\_\_ O antecedente de contato homossexual, conforme definido anteriormente, foi maior no grupo com lesões ( $\chi^2 = 5,3$  ( $p < 0.05$ )) enquadrando-se e contribuindo para o perfil de promiscuidade geral desses casais, especulando-se ainda sobre uma correlação direta entre o grau desse comportamento e o risco de desenvolvimento de lesões. Em toda a bibliografia consultada, notadamente nos estudos semelhantes ao nosso, não encontramos menção a esse tópico. Na população em geral, os dados igualmente são escassos e leigos, como uma pesquisa do Instituto de Perspectivas de Planejamento Familiar dos Estados Unidos, realizada com 3.321 homens entre 20 e 39 anos que apontou um índice geral de 2,3% de contato homossexual nos últimos dez anos e de 4,9% para o subgrupo de homens solteiros (O MAPA, 1993). Muitas vezes são citadas estimativas do número de pessoas com essa orientação sexual, o que é diferente do antecedente de contato, muitas vezes referido como único.

\_\_\_\_\_ O contato sexual com animais é uma prática comum nas comunidades rurais, bem caracterizada na literatura brasileira, através de José Lins do Rêgo em seu clássico “Menino de engenho” (RÊGO, 1977). Sua positividade parece surpreendente pela sua frequência na nossa casuística. O que pode, eventualmente, ser explicado pela clientela do complexo do Hospital das Clínicas da Unicamp originar-se das regiões satélites de Campinas e do sul de Minas Gerais. Nessas regiões convivem uma considerável população rural e cidades formadas em grande parte por pessoas oriundas do campo. Outro fato, semelhante ao tópico anterior, é a carência de estudos mais aprofundados a respeito desse comportamento na população em geral e, em termos biológicos, do eventual papel desse tipo de prática na transmissão cruzada de outros Papilomavírus animais, a exemplo das que ocorrem com os veterinários e açougueiros, descritas anteriormente (OSTROW, 1986).

#### 7.6. CÂNCER DE PÊNIS E HPV

---

\_\_\_\_\_ Alguns autores, estudando parceiros de mulheres com neoplasia intra-epitelial do colo (NIC), encontraram cifras elevadas de neoplasia intra-epitelial de pênis (NIP), como Lowhagen e colaboradores, que relataram o encontro de 29% de displasia moderada/severa estudando homens suecos com lesões positivas para os HPV's de “alto risco” (LOWHAGEN, 1993; MASSE, 1981; ORIEL, 1971); e Barrasso e colaboradores na França, com 32,8% (BARRASSO, 1987); ou menos como Hippeläinen e colaboradores, na Finlândia, que encontraram 10,9% (HIPPELÄINEN, 1991, 1993a) e Costa e colaboradores, na Itália, com 9,2% (COSTA, 1992). Talvez isso também possa estar relacionado a fatores geográficos e correlatos das respectivas populações. Spuhler e colaboradores, na Suíça, apontam a raridade da displasia severa do pênis naquela região (SPUHLER, 1994). No nosso estudo encontramos a displasia em 4 casos (1,6%) o que pode parecer bastante abaixo da literatura, no entanto devemos considerar a ressalva de que as parceiras de nosso pacientes, ao contrário dos autores citados, não eram exclusivamente portadoras de neoplasia intra-epitelial do colo uterino, mas portadoras “lato sensu” de lesões HPV-induzidas. A importância dessa distinção pode ser aquilatada pela prevalência de neoplasia intra-epitelial peniana em parceiros de mulheres com a mesma neoplasia no colo (NIC), que é de 33%, e somente 1,5% em parceiros de mulheres com HPV apenas (BARRASSO, 1987). Na realidade, embora o potencial oncogênico dos HPV's de alto risco não seja um apanágio feminino, a análise da incidência de câncer

de pênis, comparativamente ao câncer de colo uterino, mostra que existe mesmo uma discrepância muito grande entre um e outro. Essa discrepância, segundo alguns estudiosos, se superpõe à diferente incidência e prevalência do HPV nos dois sexos e mesmo topograficamente (pênis - ânus). Embora não haja evidência conclusiva, a explicação para isso parece repousar na predileção biológica do vírus pelas zonas de transição (de um tipo de tecido a outro), encontrada no colo do útero e ânus (ORIEL, 1989; AYNAUD, 1994b). As estatísticas internacionais mostram que o câncer de pênis responde por aproximadamente 1% dos cânceres masculinos, subindo até 10 a 20% “nas regiões quentes e úmidas da América do Sul, África e Extremo Oriente” (CRAWFORD, 1988). Entre nós, no Estado de São Paulo, tomando como base as informações do Registro Hospitalar da Fundação Oncocentro de S. Paulo, o câncer de pênis responde por 1,24% das neoplasias do sexo masculino (Tabela 6) (REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER, 1994). Quanto ao câncer de colo uterino, esse mesmo registro aponta 15,5% das neoplasias do sexo feminino. No Brasil, como um todo, essa cifra sobe a 23,7% e só não é o primeiro câncer feminino nas regiões sudeste e sul, onde o câncer de pele o supera (SALUM, 1995). É interessante notar ainda que a proporção de câncer intra-epitelial do colo (ou “in situ”) e o invasor é de 1 para 2 nas áreas mais desenvolvidas do Brasil (SALUM, 1995). Parece lícito supor, contudo, que esse panorama poderá vir a se alterar substancialmente no futuro, levando-se em consideração o aumento das infecções HPV-induzidas e sua distribuição normal entre os tipos de baixo e alto risco oncogênico, e também as observações de que o câncer de pênis ocorre na maioria das vezes na sexta década, e que raramente se manifesta antes dos 40 anos. (CRAWFORD, 1988). No entanto, do prisma epidemiológico, o diagnóstico dessas lesões precursoras é muito importante (LOWHAGEN, 1993), e nossa suposição deverá passar pelo crivo do tempo e da epidemiologia.

\_\_\_\_\_ A definição do risco oncogênico, bem estabelecida para as lesões na mulher, encontra respaldo na sua associação com as lesões clínicas encontradas no homem. Nas acuminadas, a prevalência desses HPV's é de 8%, nas papulares 24% e nas maculares 56% (LOWHAGEN, 1993). Outro fato importante nesse aspecto é o encontro de positividade nos casos de tumor de pênis. Villa e Lopes, em São Paulo, foram os primeiros a descrever o encontro de DNA viral em neoplasias de pênis em 1986 (VILLA, 1986). IWASAWA, estudando 111 casos de tumor de pênis, encontrou 63% de positividade para o

HPV através do método PCR, sendo o tipo mais freqüente o 16, incluindo estudo idêntico das metástases, o que elimina a hipótese de simples contaminação dos tumores primários (IWASAWA, 1993). TORNESELLO obteve resultados semelhantes em 13 casos oriundos da África, onde todos eram positivos para o HPV 16/18 (TORNESELLO, 1992). Strohmeyer e Sarkar, e respectivos colaboradores, chegaram a mesma conclusão apontando alta correlação entre o HPV-16 e o carcinoma espinho-celular ou escamoso e o carcinoma in situ (forma bowenóide) (SARKAR, 1992; STROHMEYER, 1993). Embora a maioria dos trabalhos apontem os HPV's 16 e 18 como mais oncogênicos, já existe relato de carcinoma verrucoso peniano com hibridização positiva para o HPV 6/11 (YASUNAGA, 1993). O câncer de escroto, mais raro, também pode estar relacionado com o HPV (BURMER, 1993).

**TABELA 6 - INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE PÊNIS E CÂNCER DE COLO UTERINO.**

**REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER DA FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE S. PAULO - 1996.**

Local/período (*)	Câncer de pênis		Câncer de colo uterino	
	Nº	% neop masc.	Nº	% neop fem.
A - S.Paulo - 1991	1	1	16	10,7
B - S.Paulo - 91-93	7	0,7	456	34
C - S.Paulo - 91-93	6	1,3	608	26,7
D - Campinas	1	0,3	-	-
E - Jaú - 1990	3	2,5	35	26,3
F - Botucatu - 80-89	24	1,5	172	13
G - Marília	-	-	3	6,7
H - Rib.Preto - 91-93	1	0,7	10	4,9
I - Barretos	21	0,8	624	21,7
J - Presid Prudente - 1991	1	1,9	2	3,6
K - Sorocaba - 91-93	6	1,7	34	8,35
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>-</b>	<b>1960</b>	<b>-</b>
<b>Média</b>	<b>-</b>	<b>1,24%</b>	<b>-</b>	<b>15,5%</b>

(\*) Instituições participantes: A Hosp Servidor Público Estadual; B- Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho; C- Instituto Brasileiro Contra o Câncer; D-Centro Infantil Invest. Hematológicas Dr Domingos Boldrini; E-Hospital Amaral Carvalho; F-Hospital das Clínicas da Fac de Medicina de Botucatu; G-Hospital de Clínicas da Fac. Medicina de Marília; H-Soc. Portuguesa de Beneficência de Ribeirão Preto; I-Hospital S.Judas Tadeu de Barretos; J-Santa Casa de Misericórdia de Presidente Prudente; K-Conjunto Hospitalar de Sorocaba.



\_\_\_\_\_ Há que se registrar, no entanto, que nem todos os cânceres de pênis estão necessariamente relacionados com os HPV's. Higgins e colaboradores, entre as quais a Dra. Luiza Villa do Instituto Ludwig de São Paulo, mostraram cabalmente a forte correlação do HPV com a neoplasia intra-epitelial peniana (PIN 3) não associada à invasão, em contraste com a mesma correlação em apenas 1/3 de 26 carcinomas escamosos invasivos, e em nenhum de 5 carcinomas verrucosos, o que sugere a distinção entre cânceres de pênis "HPV-positivos" e "HPV-negativos" (HIGGINS, 1992).

## **8. CONCLUSÕES**

---

\_\_\_\_\_ Concluindo, do objetivo de verificar, quantificar e descrever as lesões HPV-induzidas através da peniscopia, os dados obtidos permitem inferir que:

- 1 - Nos parceiros de mulheres com o diagnóstico de HPV confirmado por biópsia está justificada a realização da peniscopia;
- 2 - Nos parceiros de mulheres com diagnóstico de HPV no exame colpocitológico isolado, a peniscopia pode constituir um procedimento com custo/benefício desfavorável;
- 3 - Os processos inflamatórios penianos constituem o principal diagnóstico diferencial das lesões vistas à peniscopia, respondendo pelos falsos positivos;
- 5 - A biópsia é procedimento essencial para a confirmação das lesões peniscópicas;
- 6 - É recomendável que a peniscopia dos parceiros inicialmente negativos seja repetida em torno de sessenta dias.

\_\_\_\_\_ Quanto aos aspectos epidemiológicos e do comportamento sexual na casuística estudada, podemos concluir que:

- 1 - A positividade da sorologia para Lues não é estatisticamente diferente entre os grupos, nem da média da população geral, o que torna questionável a sua realização apenas pela infecção do HPV;
- 2 - Ao contrário, a prevalência do HIV, conforme discutida, aconselha a realização dessa sorologia em todos os pacientes com lesão HPV-induzida;
- 3 - Dentre os parceiros de mulheres infectadas, têm mais chance de apresentarem lesões aqueles mais jovens, com antecedente de doença sexualmente transmissível, com história de contato homossexual anterior e postectomizados.

## **9. RESUMO**

---

\_\_\_\_\_ Foram estudados 562 parceiros de mulheres diagnosticadas com a infecção do papilomavírus humano genital, através da anamnese específica, peniscopia e biópsia das lesões e áreas suspeitas. Desses, 238 (42,3%) tinham lesões à peniscopia. Através da biópsia e exame histopatológico encontrou-se coilocitose em 187 (78,5%) pacientes. Os parceiros de mulheres que também tiveram sua confirmação diagnóstica através da biópsia predominaram entre os casos positivos. Os locais preferenciais das lesões foram o sulco bálano-prepucial, corpo do pênis e glândula. As lesões aceto-brancas planas foram as mais comuns e os principais diagnósticos diferenciais (falsos-positivos da peniscopia) foram os processos inflamatórios. O grupo com lesões ficou caracterizado como o de pacientes mais jovens, com maior prevalência de postectomia, com maior prevalência de DST anterior e antecedente de contato homossexual. A positividade para relações extra-conjugais, sorologia para sífilis, número total de parceiras, contato anterior com animais e idade do início da atividade sexual mostraram-se idênticas nos grupos com e sem lesões. Além desse perfil, conclui-se que: a peniscopia é recomendável apenas nos parceiros cujas mulheres tiveram seu diagnóstico confirmado histologicamente; a biópsia é um procedimento indispensável, complementar à peniscopia e, enquanto a sorologia para o HIV é altamente recomendável, a sorologia para sífilis não parece justificada nesses pacientes.

## **10. SUMMARY**

---

\_\_\_\_\_ Trough specific anamnesis, peniscopy and biopsy of lesions and suspected areas, 562 male partners of women diagnosed with human genital papillomavirus were studied. 238 of them (42,3%) had lesions at peniscopy. Koilocitosis was found in 187 (78,5%) patients. The women's male partners who also had their diagnosis confirmed through biopsy predominated among the positive cases. The prevailing locations of the lesions were: the balano-preputial area, the body of the penis and the gland. The aceto-white, flat lesions were the most common and the inflammatory processes were the main differential diagnoses (false-positive peniscopy). The group with lesions was characterized as having the youngest patients with higher prevalence of circumcision, and anterior STD as well as antecedent to homosexual contact. The positivity for extra conjugal relations, serology for syphilis, total number of female partners, previous contact with animals and initial age of sexual activity were identical in the groups with and without lesions. Besides this profile, the following conclusions were reached: peniscopy is only advisable in male partners whose women had their diagnosis histologically confirmed; biopsy is an indispensable procedure complementary to peniscopy, and, while serology for HIV is highly recommendable, serology for syphilis does not seem justified for those patients.

## **11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- ADLER, M. W.: Genital warts, anal molluscum contagiosum. **Br Med J** 288: 213-8, 1984.
- AIDS- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. PNC DST/AIDS. Ministério da Saúde VII (4), 1994.
- ALLOUB, M. I.; BARR B. B.; MCLAREN, K. M.; SMITH, I. W.; BUNNEY, M.H.; SMART, G.E.: Human papillomavirus infection and cervical intra-epithelial neoplasia in women with renal allografts. **BMJ** 298:153-6, 1989.
- APICELLA, M. A.; MILAN, S. B.; BYRNE, G.: Vaccines for sexually transmitted diseases. **Curr Opin Infect Dis** 9:52-5, 1996
- AYNAUD, O.; BIJAQVI, G.; IONESCO, M.; GORGETTE, O.; POVEDA, J.D.; ZUMMER, K.: L'Infection genitale par les herpes simplex virus parmi des hommes consultant pour un depistage des papillomavirus genitaux. **Ann Dermatol Venereol** 121:376-81, 1994a.
- AYNAUD, O.; IONESCO, M.; BARRASSO, R.: Penile intraepithelial neoplasia. **Cancer** 74(6):1762-7, 1994b.
- BÄFVERSTEDT, B.: Condylomata acuminata - past and present. **Acta Derm Venereol** 47:476-80, 1967.
- BARRASSO, R.; GUILLEMOTONIA, A.; CATALAN, F.; COUPEZ, F.; SIBOULET, A.: Lésions génitales masculines a papillomavirus. Intérêt de la colposcopie. **Ann Dermatol Venereol** 113:787-95, 1986.
- BARRASSO, R.; DE BRUX, J.; CROISSANT, O.; ORTH, G.: High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. **N. Eng J Med** 317:916-23, 1987.
- BARRET, T.J.; SILBAR, J.D.; MCGINLEY, J.P.: Genital warts - venereal disease. **J Amer Med Ass** 154:333-44, 1954
- BARTON, S. E.: Viral infections of the genital tract. **Curr Opin Infect Dis** 9:48-51, 1996
- BENSON, R. C. Jr; KNOLL, L.D.; FURLOW, W. L.: The necessity for urethroscopy in the screening of males for condyloma acuminata (abstract) **J Urol (Suppl)** 143: 297A, 1990.
- BERAL, V.: Cancer of the cervix. A sexually transmitted infection. **Lancet** 1:1037-40, 1974.

- BILLIS, A.; VASSALO, J.: Condiloma da uretra: pesquisa do papilomavírus pela técnica da himunoperoxidase. **J Bras Urol** 14:116-8, 1988
- BISTOLETTI, P.; LIDBRINK, P.: Sexually transmitted diseases including genital papillomavirus infection in male sexual partners of women treated for cervical intraepithelial neoplasia III by conization. **Br J Obstet Gynaecol** 95: 611-3, 1988.
- BOON, M.E.; SCHNEIDER, A.; CORNELIS, J.A.; HOGEWONING, J. A. et al: Penile studies and heterosexual partners. Peniscopy, cytology, histology, and immunocytochemistry. **Cancer** 61:1652-9, 1988.
- BOSCH, F. X.; CASTELLSAGUE, X.; MUNOZ, N.; DE SANJOSE. S.; GHAFFARI, A. M.; GONZALEZ, L. C.; GILLI, 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.
- BOXER, R. J.; SKINNER, D.G.: Condylomata acuminata and squamous cell carcinoma. **Urology** 9:72-8, 1977
- BOYD, J. T.; DOLL, R.: A study of the aetiology of carcinoma of the cervix uteri. **Br J Cancer** 18: 419-34, 1964
- BRANDWEIN, M.S.; NUOVO, G.J.; BILLER, H.: Analysis of prevalence of human papillomavirus in laryngeal carcinomas. Study of 40 cases using polymerase chain reaction and consensus primers. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 102(4): 309-13, 1993.
- BROCKER, T. R.: Structure and genetic expression of papillomaviruses. **Obstet Gynecol Clin N Amer** 14:329-48, 1987.
- BROWN, D.R.; BRYAN, J.T.; CRAMER, H.; KATZ, B.P.; HANDY, V.; FIFE, K.H.: Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata from immunosuppressed patients. **J Infect Dis** 101:992-8, 1994.
- BUCKLEY, J. D.; HARRIS, R. W. C.; DOLL, R.; et al: Case control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. **Lancet** 2:2101-4, 1981.
- BURMER, G. C.; TRUE, L.D.; KRIEGER, J.N.: Squamous cell carcinoma of the scrotum associated with human papillomaviruses. **J Urol** 149(2):374-7, 1993
- BURNDAGE, J. E.: Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. **Dermatol Clin** 9:443-52, 1991.

- CAMPION, M. J.; SINGER, A.; CLARKSON, P.K.; MCCANCE, D.J.: Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. **Lancet** 1(8435):943-6, 1985
- CAMPION, M. J.; MCCANCE, D.J.; MITCHELE, H.S.; JENKINS, D.; SINGER, A.; ORIEL, J.D.: Subclinical penile human papillomavirus infection and dysplasia in consorts of women with cervical neoplasia. **Genitourin Med** 64:90-9, 1988.
- CARLSON, J.W.; TWINGGS, L.B.: Clinical Applications of Molecular Biologic Screening for Human Papillomavirus: Diagnostic Techniques. **Clin Obstet Gynecol** 35:13-21, 1992
- CARPINIELLO, V. L.; MALLOY, T.R.; SECLACEK, T.V.; ZDERIC, A. S.: Results of carbon dioxide laser and topical 5-fluoracil treatment for subclinical condyloma found by magnified penile surface scanning. **J Urol** 140:53-4, 1988
- CARR, G.; WILLIAM, D. C.: Anal warts in a population of gay men in New York City. **Sex Transm Dis** 4:56-61, 1977.
- CARTIER, R.; CARTIER, I.: Practical Colposcopy. pg 22, S. Karger, Basel, 1977
- CARVALHO, F. M.: Manual de Patologia Ginecológica - Roteiros macro e microscópicos. Audichromo Editora, São Paulo, 1994, pg 45-52.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. National HIV serosurveillance summary-results through 1990. Atlanta, Georgia. US Department of Health and Human Services Public Health Service, 1991.
- CHUANG, T.; PERRY, H. O.; KURLAND, L. T.; ILUSTRUP, D. M.: Condyloma acuminata in Rochester, Minn. 1950-1978. Epidemiological and clinical features. **Arch Derm Venereol** 120:469, 1984.
- CIS-SUDS SP, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Bol. Inform. Union 17(65):4, 1992.
- CIUFFO. G.: Innesso positivo com filtrato di verruca volgare. **Gior Ital Mal Ven** 48:12-20, 1907.
- COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS: NCI, medical centers join forces in ASCUS/LSIL clinical trials. **PAP - Quarterly Review** 2 (3): 4, 1996.
- CONDYLOMATA INTERNATIONAL COLLABORATIVE STUDY GROUP: Recurrent Condylomata Acuminata treated with Recombinat Interferon Alfa-2a: A multicenter double-blind placebo controlled clinical trial. **JAMA** 265:2684-7, 1991

- COSTA, S.; SYRJANEN, S.; VENDRA, C.; CHANG, E.; GUIDA, G.; TERVAHANTA, A.; HIPPELAINEN, M.; SYRJANEN, K.: Detection of human papillomavirus infection in the male sexual partners of women attending na STD clinic in Bologna. **Int J STD AIDS** 3:338-46, 1992.
- COWSERT, L.M.; FOX, M.C.; ZON, G.; MIRABELLI, C.K.: In vitro evaluation of phosphorothioate oligonucleotides target to the E2 mRNA of Papillomavirus: Potential treatment for genital warts. **Antim Ag Chemot** 37:171-7, 1993.
- CRAWFORD, E. D., PAWKINS, C. A.: Cancer of the penis in *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*, Skinner, D. G. & Liekovsky, G., eds. W. B. Saunders, Philadelphia, 1988.
- CROOKE, S. T.: Progress toward oligonucleotide therapeutics: pharmacodynamic properties. **FASEB J** 7:533-9, 1993.
- CULP, O. S.; KAPLAN, I. W.: Condyloma acuminata: two hundred cases treated with podophyllin. **Ann Surg** 120:251-6, 1944
- CULP, D. A.; WEIMAR, G.: Condylomata Acuminata in Kaufman JJ (ed), *Current Urologic Therapy*, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1986, p367.
- DAVIDSON, F.: Yeasts and circumcision in the male. **Br J Vener Dis** 53: 121-9, 1977.
- DEAN, P.; LANCASTER, W. D.; CHUN, B.; JENSON, B.: Human papillomavirus structural antigens in squamous papillomas of the male urethra. **J Urol** 129:873-5, 1983
- DE BENEDICTIS, T. J.; MARMAR, J. L.; PRAISS, D.E.: Intra-urethral condyloma acuminata: management and review of the literature. **J Urol** 118:767-9, 1977.
- DENNERSTEIN, G.; SCURRY, J.; GARLAND, S.; BRENAN, J.; FORTUNE, D.; SFAMENI, S.F.; O'KEEFE, R.J.; TRABIZI, S.N.: Human papillomavirus vulvitis: a new disease or na unfortunate mistake? **BR J Obstet Gynaecol** 101:992-8, 1994.
- DE VILLIERS, E. M.: Human pathogenic papillomavirus types: An update. **Cur. Top Microbiol Immunol** 186: 1-12, 1994.
- DILLNER, J.; KALLINGS, I.; BRIHMER, C.; SIKSTROM, B.; KOSKELA, P.; LEHTINEN, M.; SCHILLER, J. T.; SAPP, M.; MARCH, P. A.: Seropositivities to human papillomavirus types 16, 18, or 33 capsids and to Chlamydia trachomatis are markers of sexual behavior. **J Infect Dis** 173 (6): 1394-8, 1996.
- DIXON, J.A.: Lasers in surgery. *Current Problems in Surgery*. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1984.

- GUIDI, H. G. C.; CARVALHO, F.M.; OYAKAWA, N., et al: Case report: Condylomata, vulvar intraepithelial neoplasia and invasive cancer of urethra. 7th **World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy**. Abstracts p. 14, Rome, Italy, 1990.
- GUIDI, H. G. C.; CARVALHO, F. M.: Citologia do raspado peniano no diagnóstico da lesões do papilomavírus no homem. In XXIV Congresso Brasileiro de Urologia, São Paulo, 3 - 6 outubro 1993. *Jornal Brasileiro de Urologia* 19(4): 126, 1993.
- GUIDI, H. G. C.: Vírus do Papiloma Humano. Aspectos Urológicos. in Halbe, H. W. (ed): *Tratado de Ginecologia*, 2 ed. ,vol I, p 843-849. Editora Roca, São Paulo. 1994.
- GUIDI, H. G. C.: Papilomavírus no homem. *Rev Bras Med* 52:80-4, 1995.
- HALPERT, R.; FRUCHTER, R. G.; SEDLIS, A. et al: Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obst Gynecol* 68:251-8, 1986.
- HALVERSTADT, D. B.; PARRY, W.L.: Thiotepa in the management of intraurethral condyloma acuminata. *J Urol* 101:729-31, 1969.
- HENKE, R. P.; KRUGER, E.; AYHAN, N.; HUBNER, D.; HAMMERER, P.; HULAND, H.: Immunohistochemical detection of p53 protein in human prostatic cancer. *J Urol* 152: 1297-301, 1994.
- HERBST, A. Z.: The Bethesda system for cervical/vaginal cytologic diagnosis. *Clin Obstet Gynecol* 35:22-7, 1992.
- HIGGINS, G. D.; UZELI, D. M.; PHILLIPS, G. E.; VILLA, L. L.; BURRELL, C. J.: Differing prevalence of human papillomavirus RNA in penile dysplasias and carcinomas may reflect differing etiologies. *Am J Clin Pathol* 97(2):272-8, 1992.
- HIPPELÄINEN, M.; YLISKOSKI, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJÄNEN, S.; SYRJÄNEN, K.: Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the dignostic accuracy of peniscopy. *Genitourin Med* 67:291-6, 1991.
- HIPPELÄINEN, M.I.; SYRJANEN, S.; HIPPELÄINEN, M.J.; KOSKELA, H.; PULKKINEN, J.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K.: Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in health males: a study on Finnish conscripts. *Sex Transm Dis* 20:321-8, 1993a.
- HIPPELÄINEN, M. I.; SYRJANEN, S.; HIPPELÄINEN, M. J.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K.: Diagnosis of genital human papillomavirus (HPV) lesions in the male. Correlation of peniscopy, histolgy and "in situ" hybridisation. *Genitourin Med* 69:346-51, 1993b.

- HIPPELÄINEN, M. I.; HIPPELÄINEN, M. J.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K.:  
Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus infections in men.  
**Sex Transm Dis** 21:272-9, 1994.
- HOTCHKISS, R. S.; ROUSE, A. J.: Papillomatosis of the bladder and ureters, preceded  
by condylomata acuminata of the vulva: a case report. **J Urol** 100:723-5, 1968.
- HOWELL, R. E.; GALLANT, L.: Human papillomavirus type 16 in oral squamous  
carcinoma and its metastasis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 74(5): 620-6, 1992.
- HOWLEY, P.M.: On human papillomaviruses. **N Eng J Med** 315(17): 1089-90, 1986.
- HUANG, Y. Q.; LI, J. J.; RUSH, M.G.; POIESZ, B. J.; NICOLAIDES, A.;  
JACOBSON, M.; ZHANG, W. G.; CONTAVAS, E.; ABBOTT, M. A.;  
FRIEDMAN-KIEN, A. E.: HPV-16-related DNA sequences in Kaposi's sarcoma.  
**Lancet** 339 (8792): 515-8, 1992.
- HURWITZ, H. M.; EGAN, W. T.; MURPHY, S. H.; PONTIUS, E. E.; FORSTER,  
M.L.: Bowenoid papulosis and squamous cell carcinoma of genitalia: suspect sexual  
transmission. **Cutis** 39:, 193-6, 1987.
- IBRAHIM, G. K.; GRAVITT, P. E.; DITTRICH, K. L.; IBRAHIM, S. N.; MELHUS, O.;  
ANDERSON, S. M.; ROBERTSON, C. N.: Detection of human papillomavirus in  
the prostate by polymerase chain reaction and in situ hybridization. **J Urol** 148(6):  
1822-6, 1992.
- IKENBERG, H.; GISSMANN, L.; GROSS, G.; GRUSSENDORF-CONEN, E. I.;  
ZUR 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 polimerase chain reaction and in situ  
hybridization. **J Urol** 149(1): 59-63, 1993.
- JACINTHO, C.; SOUZA, M. C. B.; FONSECA, N. M.; CANELLA, P.: Nota prévia. A  
importância do teste do azul de toluidina no diagnóstico das lesões genitais pelo  
papillomavírus humano (HPV). **Rev Bras Ginecol Obstet** 9: 151, 1987.
- JONES, D. J.: Haemospermia - a prospective study. **Br J Urol** 67:88-90, 1991.
- KAPLINSKY, R. S.; PRANIKOFF, K.; CHASAN, S.; DE BERRY, J. L.: Indications for  
urethroscopy in male patients with penile condylomata. **J Urol** 153:1120-1, 1995.
- KATERALIS, P.M.; COSSART, Y.E.; ROSE, B.R.; et al: Human papillomavirus: the  
untreated mate reservoir. **J Urol** 140:300-5, 1988.

- KEATING, M. A.; YOUNG, R. H.; CARR, C.P.; et al.: Condylomata acuminatum of the bladder and ureter: case report and review of the literature. **J Urol** 133: 465-7, 1985.
- KESSLER, I. I.: Venereal factors in human cervical cancer. Evidence from marital clusters. **Cancer** 39 (supp): 1912-9, 1977.
- KINGHORN, G. R.: Genital warts: incidence of associated genital infections. **Br J Dermatol** 99:405-10, 1978.
- KORONEL, R.; STEFANON, B.; PILOTTI, S.; BANDIERAMONTE, G.; RILKE, F.; DE PALO, G.: Genital human papillomavirus infection in males. A clinic-pathologic study. **Tumori** 77(1):76-82, 1991.
- KREBS, H. B.; WHEELOCK, J. B.: The CO<sub>2</sub> Laser for recurrent and therapy-resistant condylomata acuminata. **J Rep Med** 30(6): 489-92, 1985.
- KREBS, H. B.; SCHNEIDER, V.: Human papillomavirus-Associated lesions of the penis: colposcopy, cytology and histology. **Obstet Gynecol** 70: 299-304, 1987.
- KREBS, H. B.: Management of Human Papillomavirus-Associated genital lesions in men. **Obstet Gynecol** 73: 312-6, 1989.
- KREBS, H. B.; HELMKAMP, B. F.: Treatment failure of genital condylomata acuminata in women: Role of male sexual partner. **Am J Obstet Gynecol** 165: 337-40, 1991.
- KRIEGER, J. N.: Infections of the genital tract in Clinical Urology, Krane, R. J.; Sirosky, M. B.; Fitzpatrick, J. M. (eds) **J. B. Lippincott, Philadelphia**, 1994, pg 1.081.
- LANCASTER, W.D.; CASTELLANO, C.; SANTOS, C.; DELGADO, G.; KURMAN, R. J.; JENSON, A. B.: Human Papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. **Amer J Obstet Gynec** 154: 115-9, 1986.
- LAU, P. W. Y.; COOK, N.; ANDREWS, H.; BRACKA, A.; MYINT, S. H.: Detection of human papillomavirus types in Balanitis xerotica obliterans and other penile conditions. **Genitourin Med** 71: 228-30, 1995.
- LEONARD, S. A.; THOMAS, R.: Transitional cell carcinoma of fossa navicularis. Fourth reported cases. **Urology** 30(4): 393-4, 1987.
- LEVINE, L.A.; ELTERMAN, L.; RUKSTALIS, D.B.: Treatment of subclinical intraurethral human papillomavirus infection with interferon alfa-2b. **Urology** 47: 553-7, 1996.
- LEVINE, R. U.; CRUM, C. P.; HERMAN, E.; SILVER, D.; FERENCZY, A.; RICHARDT, M.: Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. **Obst Gynecol** 64: 16-20, 1984.

- LIBBY, J. M.; FRANKEL, J. M.; SCARDINO, P. T.: Condyloma acuminatum of the bladder and associated urothelial malignancy. **J Urol** 134: 134-6, 1985.
- LOWHAGEN, G. B.; BOLMSTEDT, A. .; RYD, W.; VOOG, E.: The prevalence of "high-risk" HPV types in penile condyloma-like lesions: correlation between HPV type and morphology. **Genitourin Med** 62: 87-90, 1993.
- LYNCH, P J.: Condylomata acuminata (anogenital warts). **Clin Obstet Gynecol** 28: 142-1, 1985.
- MALA, A. F. ; NOROES, J.; CAUARA, P. A. D.; JUCA, N. T.; CUNHA, M. F. E.; PIRES, T.; JORDAO, J. N.; LEAL, J. W. B.: Infecção do parceiro sexual pelo papilomavírus humano. **Rev Ginec Obst** 1(4): 282-8, 1990.
- MASSE, S.; TOSI-KRUSE, A.; CARMEL, M.; ELHILALI, M.: Condyloma acuminatum of the bladder. **Urology** 17: 381-2, 1981.
- MAYMON, R.; BEKERMAN, A. .; WERCHOW, M.; et al: Clinical and subclinical condyloma. Rates among male sexual partners of women with genital Human Papillomavirus infection. **J Reprod Med** 40:31-6, 1995.
- MAZZATENTA, C.; ANDREASSI, L.; BIAGIOLI, M.; RICCI, S.; RATTI, G.: Detection and typing of genital papillomaviruses in men with a single polymerase chain reaction and type-specific DNA probes. **J Am Acad Dermatol** 28: 704 - 10, 1993.
- MCDONNELL, J. M.; MCDONNELL, P. J.; SUNN, Y. Y.: Human papillomavirus DNA in tissues and ocular surface swabs of patients with conjunctival epithelial neoplasia. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 33(1): 184-9, 1992.
- MCNICOL, P. J.; DODD, J. G.: High prevalence of human papillomavirus in prostate tissues. **J Urol** 145: 850-3, 1991.
- MEISELS, A.; FORTIN, R.: Condylomatous lesions of the cervix and vagina I . Cytologic study. **Acta Cytol** 20: 505-9, 1976.
- MEISELS, A.; FORTIN, R.; ROY, M.: Condylomatous lesions of the cervix. II Cytologic, colposcopy and histopathologic study. **Acta Cytol** 21: 379-90, 1977.
- MEISELS, A.; MORIN, C.: Human Papillomavirus and cancer of uterine cervix. **Gynecol. Oncol** 12: 511-3, 1981.
- MELMED, E. P.; PYNE, J. R.: Carcinoma of the penis in a jew circumcised in infancy. **Br J Surg** 54: 729-31, 1967.



- MIRANDA, S. D.; LINHARES, I. M.; FONSECA, A. F., BASTOS, A. C.: Conhecimento e atitude relacionados às doenças sexualmente transmissíveis/Aids entre estudantes de curso secundário. **Rev Ginecol Obstet** 4(4): 189-95, 1993.
- 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.
- NETTO, N. R. JR.; CHADE, J.; CAMARGO, F. P.: Giant condyloma or Buschke-Loewenstein tumor. **Int Surg** 61: 105-7, 1976.
- NICKEL, W.R.; PLUMB, R.T.: Others infections and inflamations of the external genitalia *in* Campbell's Urology, Harrison JH, et all eds., 4th ed. W B Saunders, Philadelphia, 1978.
- NIKU, S. D.; STOCK, J. A.; KAPLAN, G. W.: Neonatal circuncision. **Urol Clin N Amer** 22(1): 57-65, 1995.
- NOTAS EPIDEMIOLÓGICAS, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, **Bol. Inform. Union** 17(65): 3, 1992.
- O MAPA DO SEXO NA AMÉRICA, Revista ISTO É 1231: 17, Ed 5/5/1993, São Paulo, 1993.
- OBALEK, S.; JABLONSKA, S.; BEAUDENON, S.; WALCZAK, L.; ORTH, G.: Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: Risk of cervical neoplasia. **J Am Acad Dermatol** 14:433-44, 1986.
- OGUNBIYI, O. A.; SCHOLEFIELD, J. H.; RAFTERY, A ,T.; SMITH, J. H. E.; DUFFY, S.; SHARP, F.; ROGERS, K.: Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. **Br J Surg** 81: 365-7, 1994.
- ONG, C. K.; BERNARD, H. U.; VILLA, L. L.: Identification of genomic sequences of three novel human papillomavirus sequences in cervical smears of amazonian indians. **J Infec Dis** 170:1186-8, 1994.
- ORIEL, J. D.: Natural history of genital warts. **Brit J Vener Dis** 47: 1-13,1971.
- ORIEL, J. D.: Human papillomavirus and anal cancer. **Genitourin Med** 65: 213-5, 1989.
- OSTROW, R.S.; ZACHOW, K.R.; NIIMURA, M.; OKAGAKI, T.; MULLER, S.; BENDER, M.; FARAS, A. J.: Detection of Papillomavirus DNA in human semen. **Science** 231: 731-3, 1986.

- PASSOS, M. R. L.; GOUVEA, T.V.D.; ALMEIDA, G. L. E.: Sífilis in DST, Doenças Sexualmente Transmissíveis. Passos, M. R. L. (ed.), 4<sup>a</sup> ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1995.
- PENN, I.: Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. **Cancer** 58: 611-6, 1986.
- PERSSON, G.; ANDERSSON, K.; KRANTZ, I.: Symptomatic genital papillomavirus infection in a community. Incidence and clinical picture. **Acta Obstet Gynecol Scand** 75(3): 287-90, 1996.
- PETERS, R. K.; MACK, T. M.: Patterns of anal carcinoma by gender and marital status in Los Angeles County. **Br J Cancer** 48: 629-36, 1983.
- PETTERSSON, S.; HANSSON, G.; BLOHME, I.: Condyloma acuminatum of the bladder. **J Urol** 115: 535-6, 1976.
- PEYTON, C. L. ; JANSEN, A. M.; WHEELER, C.M.; STEWART, A .C.; PETO, J.; BOSCH, F. X.; MUNOZ, N.; et al: A novel human papillomavirus sequence from an International Cervical Cancer Study. **J Infect Dis** 170: 1093-5, 1994.
- POLITOSKE, E. J.: Squamous papilloma of the esophagus associated with the human papillomavirus. **Gastroenterology** 102(2): 668-73, 1992.
- REICHMAN, R. C.; OAKES, D.; BONNEZ, W.; GREISBERGER, C.; et al: Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally. A double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med** 108: 675-9, 1988.
- REID, R.; CRUM, C. P.; HERSCHMAN, B. R.; et al: Genital warts and cervical cancer. III Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change. **Cancer** 53: 943-53, 1984.
- REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER DA FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde, Imprensa Oficial do Estado, São Paulo, 1994.
- RÊGO, J. L.: Menino de Engenho, 24a. ed, Livraria José Olympio Editora, Rio de Janeiro, 1977.
- ROSEMBERG, S. K.: Sexually-transmitted papillomavirus infections. V - Prophylactic use of topical 5 - fluorouracil in refractory infection in the male. **Urology** 34(2): 86-8, 1989.
- ROSEMBERG, S. K.; REID, R.; GREENBERG, M.; LORINCZ, A. T.: Sexually transmitted papilloma viral infection in the male II: the urethral reservoir. **Urology** 32:47-9, 1988.

- ROTHMAN, I.; BERGER, R. E.; KIVIAT, N.; NAVARRO, A. L.; REMINGTON, M. L.: Urethral meatal warts in men: Results of urethroscopy and biopsy. **J Urol** 151: 875-7, 1994.
- ROTOLO, A. ; COSTA, S.; MONINI, P.; VENDRA, C.; GUIDA, G.; TERZANO, P.; DI LUCA, D.; MARTINELLI, G.; CASSAI, E.: Impact of sexual habits on the clinical evaluation of male HPV infection. **Eur J Epidemiol** 10: 373-80, 1994.
- ROTKIN, I. D.: Adolescent coitus and cervical cancer: Associations of related events with increased risk. **Cancer Res** 27: 603-17, 1967.
- ROTKIN, I. D.: A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. **Cancer Res** 33: 1353-67, 1973.
- ROWSON, K. E. K.; MAHY, B. W. J.: Human papova (wart) virus. **Bacteriol Ver** 31: 110-5, 1967.
- SADOVNIKOVA, E.; STAUSS, H. J.: T cell epitopes in human papilloma virus proteins. **Behring Institute Mitteilungen** 94: 87-93, 1994.
- SALGADO, C.; RIEPER, J. P.: Colposcopia, 4<sup>a</sup> edição, Ministério da Educação e Cultura, Fundo de Assistência ao Estudante, Rio de Janeiro, 1984. p 36.
- SALUM, R.: "Câncer do colo do útero: Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento" in Abrão, F. S. (ed), Tratado de Oncologia Genital e Mamária, Editora Roca, São Paulo, 1995, p 269.
- SAMPAIO, S. A. P.; CASTRO, R. M.; RIVITTI, E. A.: Dermatologia Básica. 2<sup>a</sup> ed. Cap 26. Dermatoviroses. Artes Médica, São Paulo, 1982, p 276.
- SAND, P. K.; BOWEN, L. W.; BLISCHKE, S.º; et al: Evaluation of male consorts of women with genital human papilloma virus infection. **Obst Gynecol** 68: 679-81, 1986.
- SANGUE - BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO 1 (1). Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados. COSAH - Ministério da Saúde, 1993.
- SARKAR, F. H.; MILES, B. J.; PLIETH, D. H.; CRISSMAN, J. D.: Detection of human papillomavirus in squamous neoplasm of the penis. **J Urol** 147(2) : 389-92, 1992.
- SCHNEIDER, A.; KRAUS, H.; SCHUHMANN, R.; GISSMANN, L.: Papillomavirus infection of the lower genital tract: Detection of viral DNA in gynecological swabs. **Int J Cancer** 35: 443-8, 1985.
- SCHNEIDER, A.; MEIHNARDT, G.; DE VILLIERS, E. M.; GISSMAN, L.: Sensitivity of the cytologic diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization. **Diagn Cytol** 3: 250-5, 1987a .

- SCHNEIDER, A.; PAPENDRICK, U.; GISSMAN, L.; DE VILLIERS, E. M.: Interferon treatment of human genital papillomavirus infection: importance of viral type. **Int J Cancer** 40(5): 610-4, 1987 b.
- SCHNEIDER, A.; KICHMAYR, R.; DE VILLIERS, E. M.; GISSMAN, L.: Subclinical human papillomavirus infections in male sexual partners of female carriers. **J Urol** 140:1431-4, 1988.
- SCHULTZ, R.; SKELTON, H. G.: Value of acetic acid screening for flat genital condylomata in men. **J Urol** 139: 777-9, 1988.
- SEDLACEK, T. V.; CUNNANE, M.; CARPINIELLO, V.: Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. **Am J Obstet Gynecol** 154: 494-6, 1986.
- SEIXAS, A. L. C.; ORNELAS, A. A.; LIMA, M. V. A.; et al: Carcinoma verrucoso do pênis - estudo crítico de 25 casos. **J Bras Urol** 15:30-2, 1989.
- SERFLING, U.; CIANCIO, G.; ZHU, W. Y.; LEONARDI, C.; PENNEYS, N. S.: Human papillomavirus and herpes virus DNA are not detected in benign and malignant prostatic tissue using the polymerase chain reaction. **J Urol** 148(1): 192-4, 1992.
- SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES. Extract from the Annual Report of the Chief Medical Officer of the Department of Health and Social Security for the year 1980. **Br J Vener Dis** 59: 134-8, 1983.
- SHAH, K. V.: Biology of genital tract. Human papillomaviruses. **Urol Clin N Amer** 19(1): 63-9, 1992.
- SHIBUTANI, Y. F.; SCHOENBERG, M. P.; CARPINIELLO, V. L.; MALLOY, T. R.: Human papillomavirus associated with bladder cancer. **Urology** 40(1): 15-7, 1992.
- SINGER, A. ; REID, B.L.; COPPLESON, M.: A hypothesis: The role of a high-risk male in the etiology of cervical carcinoma. A correlation of epidemiology and molecular biology. **Am J Obstet Gynecol** 126: 110-5, 1976.
- SLATER, G. E.; RUMACK, B. H.; PETERSON, R. G.: Podophyllin poisoning. Systemic toxicity following cutaneous application. **Obstet. Gynecol** 52 (1): 94-6, 1978.
- SMITH, D.R.: General Urology. Lange Medical Pub., Los Altos, 1981.
- SPALTEHOLZ, W.: Atlas de Anatomia Humana, Editorial Labor, Barcelona, 1976.
- SPUHLER, S.; PACHE, N.; SAUTHIER, P.; CHARDONNECS, E.; DE GRANDI, P.: Interêt de la peniscopie lors de lesions condylomateuses ou dysplasiques chez la femme. **J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris** 23: 660-4, 1994.

- STERN, E.; LACHENBRUCH, P.; DIXON, W. J.: Cancer of the uterine cervix II. A biometric approach to etiology. **Cancer** 20: 190-200, 1967.
- STEWART, H. L.; DUHAM, L. J.; CASPER, J.; et al: Epidemiology of cancers of uterine cervix and corpus, breast and ovary in Israel and New York City. **J Natl Cancer Inst** 37:1-95, 1966.
- STRAUSS, M. J.; SHAW, E. V.; BUNTING, H.; MELNICK, J. L.: "Crystalline" virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine** 72: 46-52, 1949.
- STRIKER, H. J.; JAY, J. K.; LINDEN, M. D.; TAMBOLI, P.; AMIN, M. B.: Determining prognosis of clinically localized prostate cancer by immunohistochemical detection of mutant p53. **Urology** 47(3): 366-9, 1996.
- STROHMEYER, T.: Penis cancer. The etiological importance of papillomaviruses. **Hautarzt** 44(3): 133-4, 1993.
- SYRJANEN, K. J.; YAYRYNEN, M.; SAARIKOSKI, S.; et al: Natural history of cervical human papillomavirus (HPV) infections based on prospective follow-up. **Br J Obstet Gynaecol** 92: 1086-91, 1985.
- TERRIS, M.; OALMANN, M. C.: Carcinoma of the cervix: An epidemiologic study. **J Am Med Assoc** 174: 1847-51, 1960.
- TERRIS, M.; WILSON, F.; NELSON, J. H. JR.: Circumcision and cancer of the cervix. Paper presented to the Epidemiology Section at the **Annual Meeting of the American Public Health Association**. Atlantic City, November 13, 1972.
- TORNESELLO, M. L.; BUONAGURO, F. M.; BETH-GIRALDO, E.; KYALWASI, 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(4): 587-92, 1992.
- TROFATTER, K. F.: Interferon. **Obst Gynecol Clin N Amer** 14(2): 569-79, 1987.
- VILADOMS, J. M.; LEIRA, J.: Infección por papilomavirus en el varón. Estudio preliminar. Diagnostico. **Rev Iber Amer Fertil** 6: 532-5, 1989.
- VILLA, L. L.; LOPES, A.: Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. **Int J Cancer** 37: 853-5, 1986.
- VON KROGH, G.: Warts: immunologic factors of prognostic significance. **Int J Dermatol** 18: 195-8, 1979.

- VON KROGH, G.; SYRJANEN, S. M.; SYRJANEN, K. J.: Advantage of human papillomavirus typing in the clinical evaluation of genitoanal warts. Experience with the in situ deoxyribonucleic acid hybridization technique applied on paraffin section. **J Am Acad Dermatol** 18:495-503, 1988.
- VOLZ, L. R.; CARPINIELLO, V. I.; MALLOY, T. R.: LASER treatment of urethral condyloma. A five year experience. **Urology** 43: 81-3, 1994.
- WAKEFIELD, J.; YULE, R.; SMITH, A .; et al: Relation of abnormal cytological smears and carcinomas of the cervix uteri to the husbands occupation. **Br. Med J** 3: 142-3, 1973.
- WERNESSE, B. A.; LEVINE, A. J.; HOWLEY, P. M.: Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 Proteins p53. **Science** 248: 76-9, 1990.
- WIENER, J. S.; WALTHER, P. J.: A high association of oncogenic human papillomaviruses with carcinoma of the female urethra: Polimerase chain reaction-based analysis of multiple histological types. **J Urol** 151(1): 49-53, 1994.
- WIKSTROM, A.; VON KROGH, G.; HEDBLAD, M.A.; SYRJANEN, S.: Papillomavirus-associated balanoposthitis. **Genitourin Med** 70: 175-81, 1994.
- WOSNITZER, M.: Use of office colposcope to diagnose subclinical papillomaviral and other infections of male and female genitalia. **Urology** 21: 340-1, 1988.
- WU, T. C.: Immunology of the human papilloma virus in relation to cancer. **Curr Opin Immunol** 5: 746-54, 1994.
- WYNDER, E. L.; CORNFIELD, J.; SCHROFF, P. D.; DORAISWAMI, K. R.: A study of environmental factors in carcinoma of the cervix. **Am J Obstet Gynecol** 68: 1016-52, 1954.
- YASUNAGA, Y.; TAKATERA, H.; KURODA, H.; KISHIMOTO, T.; FUGIOKA, H.; ONISHI, A.; TSUJIMOTO, M.: A case of verrucous carcinoma of the penis with detection of human papillomavirus using the in situ hybridization method. **Hinyokika-Kiyo** 39: 769-72, 1993.
- ZANARDI, C.; GUERRA, B.; MARTINELLI, G.; BARRASSO, R.; BRUX, J.: Papillomavirus-related genital lesions in male partners of women with genital condyloma or cervical intraepithelial neoplasia: diagnostic approach. **Cervix** 6:127-34, 1988.

- ZEUSS, M. S.; MILLER, C. S.; WHITE, D. K.: In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 71(6): 714-20, 1991.
- ZUNUNEGUI, M. V., et al: Male influence of cervical cancer risk. **Am J Epidemiol** 123:302-7, 1986.
- ZUR 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: 650-8, 1974.

**APÊNDICE**  
**DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA**

---



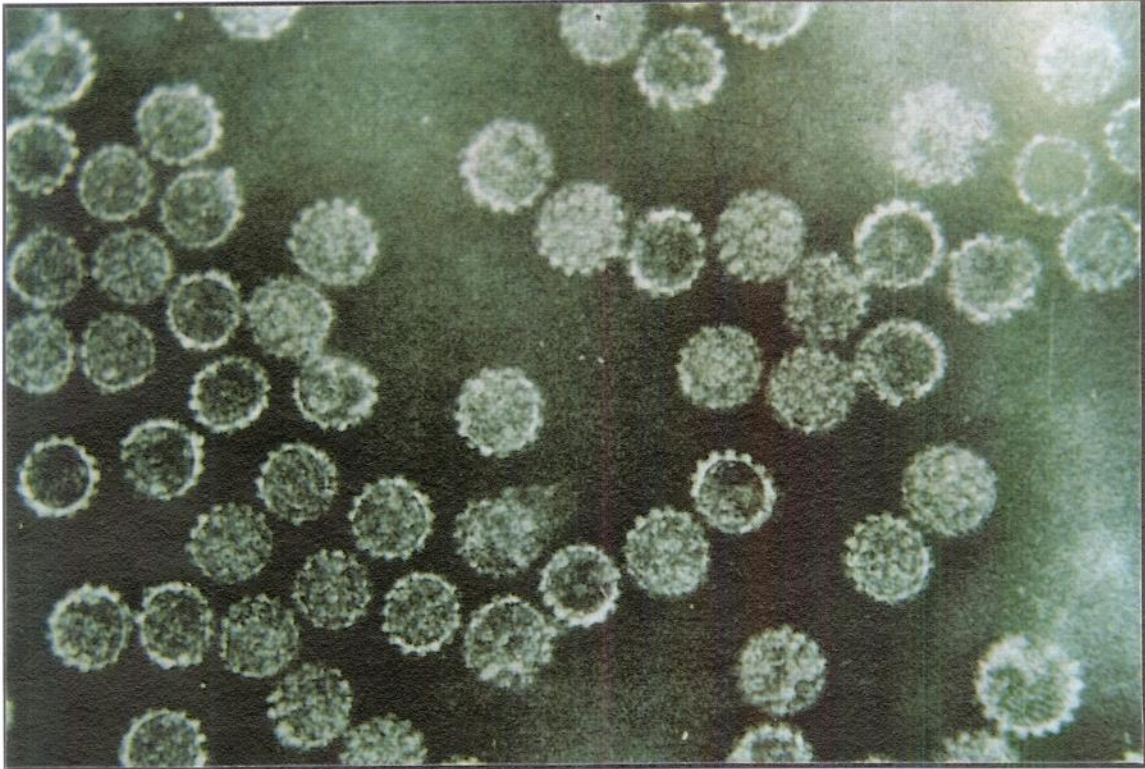


Foto 1 - Fotomicrografia do vírus.



Foto 2 - Lesões clássicas do condiloma acuminado.



Foto 3 - Posição de exame dos pacientes - ampla exposição e acesso à genitália e períneo.



Foto 4 - Colocação das gazes com ácido acético.



Foto 5 - Lesões acuminadas múltiplas, antes da aplicação do ácido acético.



Foto 6 - Mesmas lesões da foto anterior, após a aplicação do ácido acético: reação positiva.

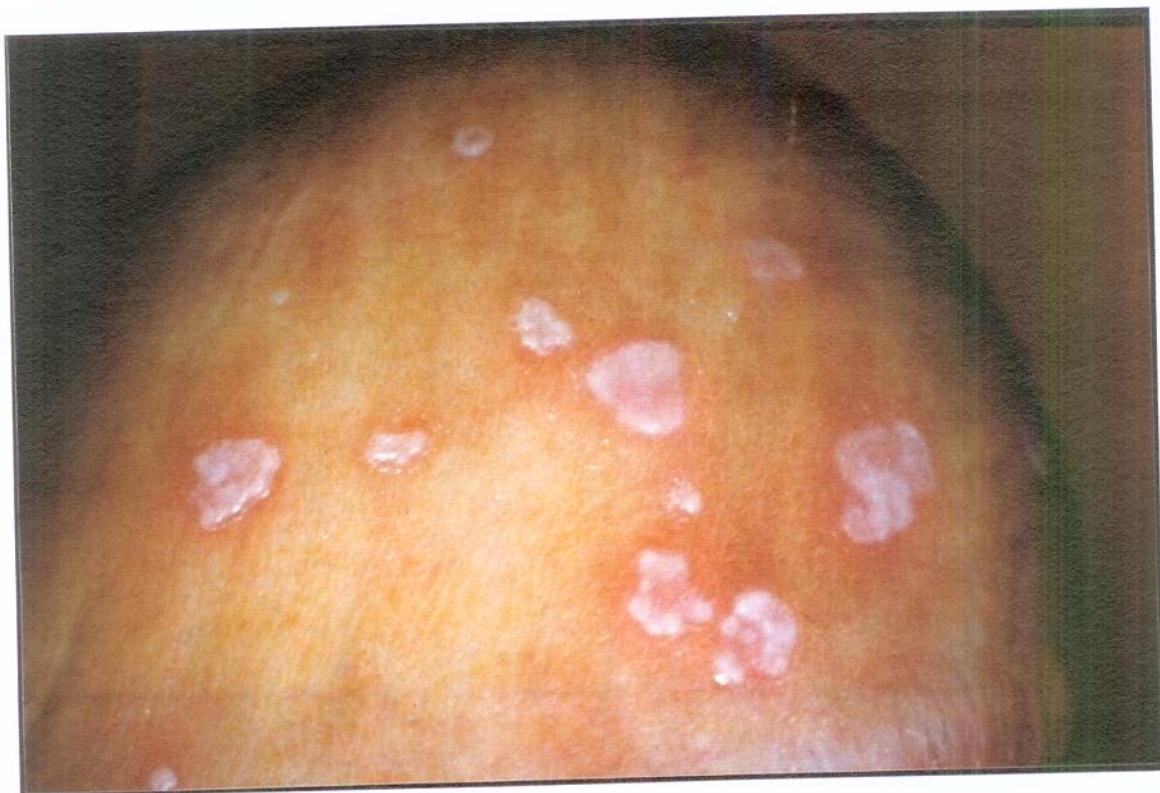


Foto 7 - Lesões aceto-positivas múltiplas na glândula, algumas exibindo discreto aspecto papular.

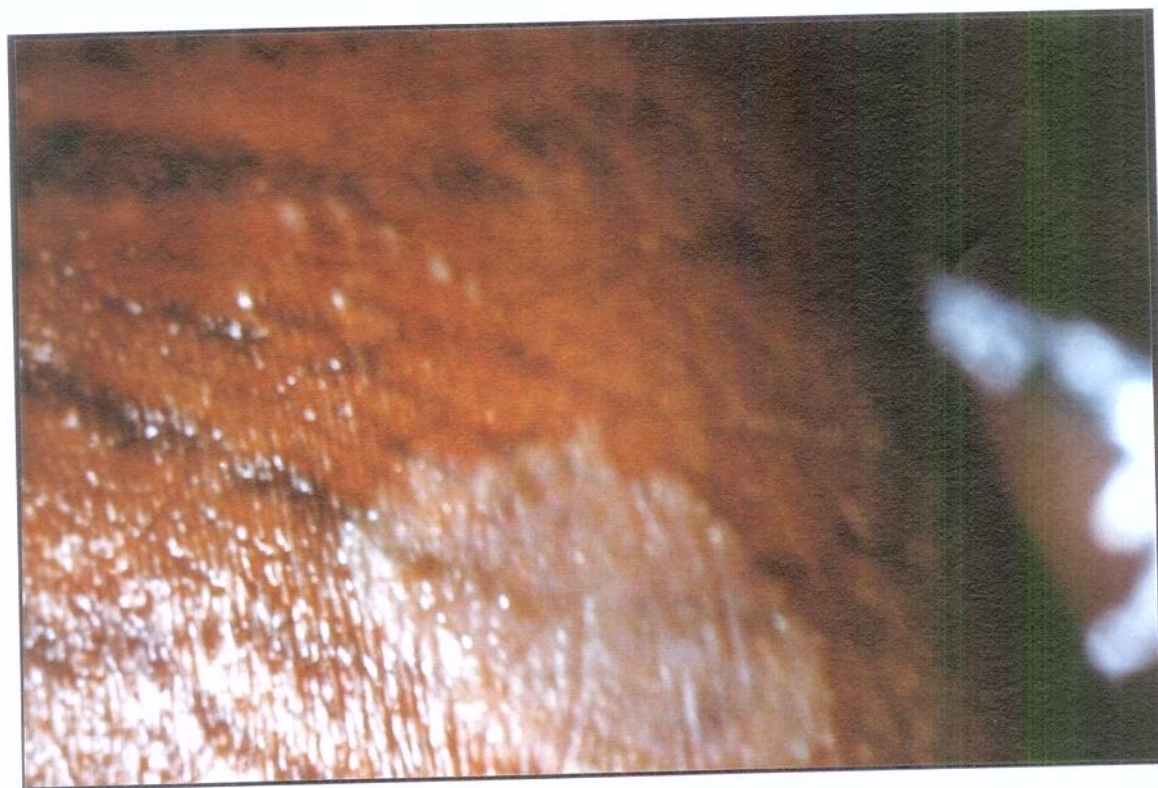


Foto 8 - Lesão aceto-positiva plana (25x) em pele hiperpigmentada, corpo do pênis.



Foto 9 - Lesão plana no sulco em área de cauterização de lesão acuminada solitária. Notar extensão das áreas aceto-positivas além do local cauterizado, ao redor.

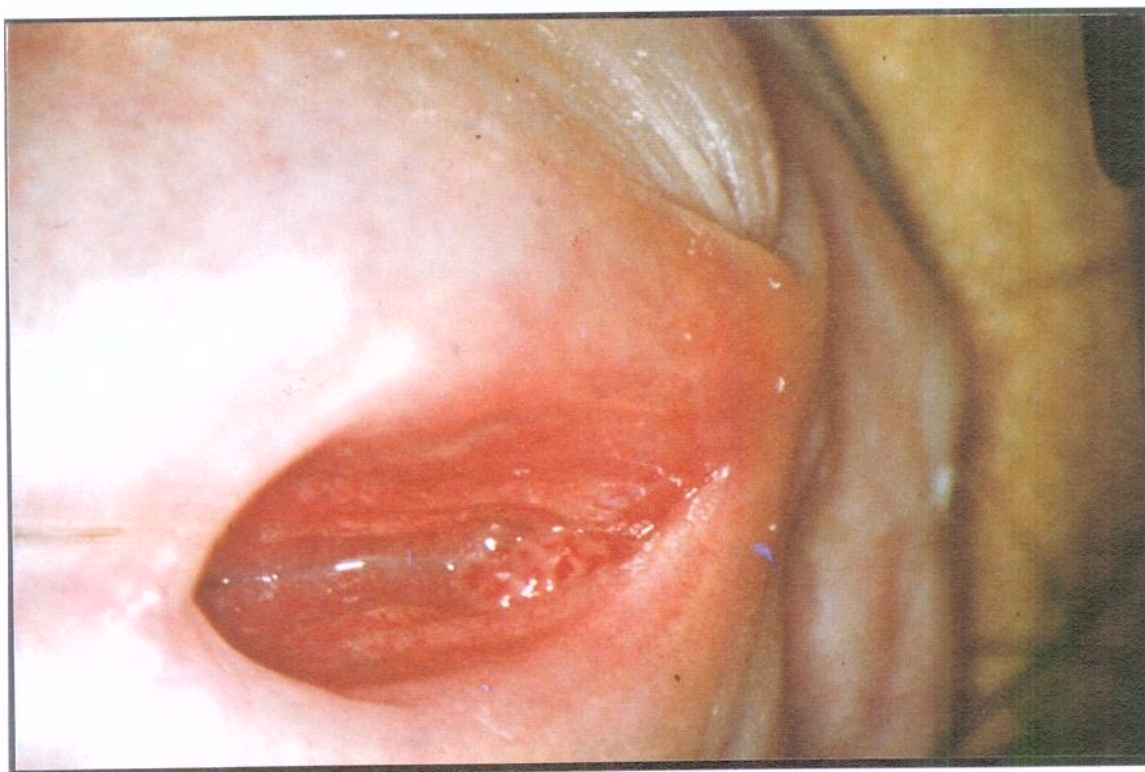


Foto 10 - Lesão acuminada pequena na rima inferior da fossa navicular (assoalho da uretra terminal). Notar o pontilhado vascular.



Foto 11 - Sulco bálano-prepucial de paciente postectomizado de longa data. Notar queratinização acentuada e aspecto aparentemente normal das papilas do sulco.



Foto 12 - Mesmo caso da figura anterior. Notar detalhe de uma das papilas que exhibe pontilhado vascular (esboço das papilas com os seus respectivos vasos). Anátomo-patológico: condiloma acuminado.

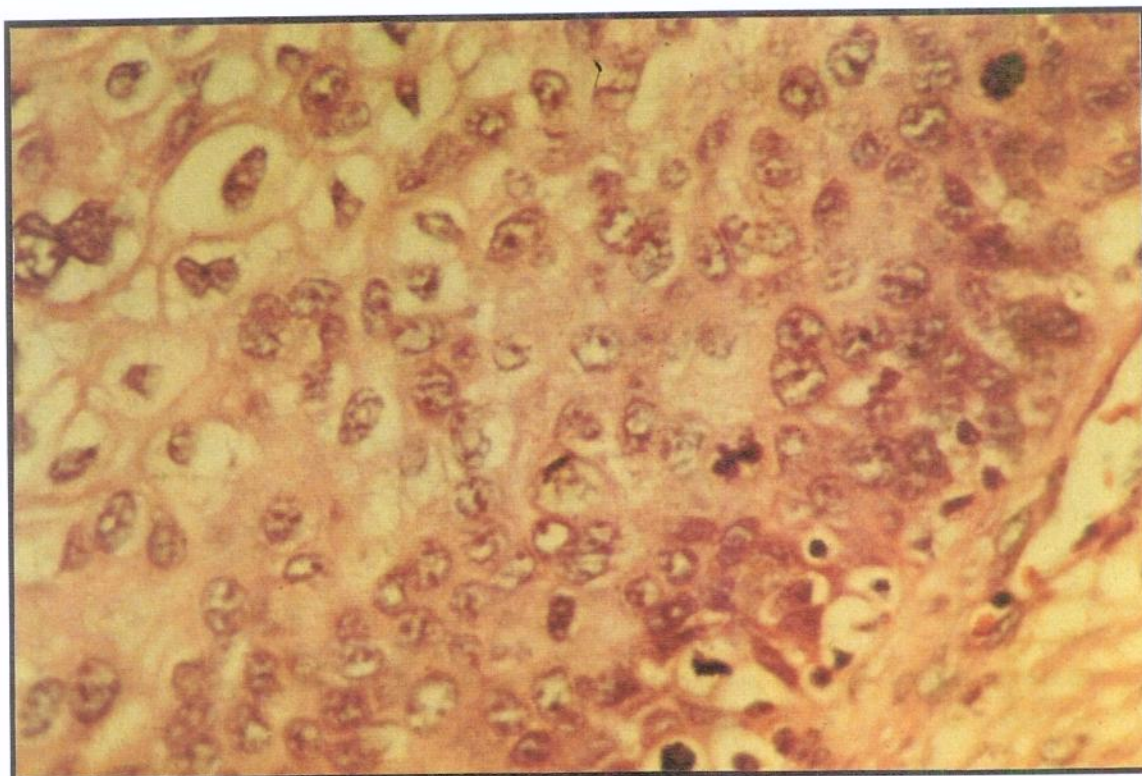


Foto 13 - Corte histológico (400x) de biópsia peniana - coilocitose.



Foto 14 - Diagnóstico diferencial - Hipertrofia de papilas da corona da glande, variante do normal.



Foto 15 - Diagnóstico diferencial - Candidíase bálano-prepucial. Notar a reação aceto-positiva mais fraca, com múltiplos pontos com exulceração central, alguns exibindo discreto sangramento e hiperemia da mucosa ao fundo.