

SHIRLEY MARIA SANCHES NAVARRO MARQUES

**DETECÇÃO DO DNA DE HPV E DETERMINAÇÃO DO TIPO VIRAL
EM HOMENS ATENDIDOS EM CONSULTÓRIO UROLÓGICO DE
CAMPO GRANDE – MS**

CAMPO GRANDE

2011

SHIRLEY MARIA SANCHES NAVARRO MARQUES

**DETECÇÃO DO DNA DE HPV E DETERMINAÇÃO DO TIPO VIRAL
EM HOMENS ATENDIDOS EM CONSULTÓRIO UROLÓGICO DE
CAMPO GRANDE – MS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde e
Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
da Universidade Federal de Mato Grosso
do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Profa. Dra. Inês Aparecida
Tozetti.

CAMPO GRANDE

2011

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Profa. Dra Inês Ap. Tozetti, amiga de turma e grande exemplo de profissional.

Aos meus filhos por muitas vezes me auxiliarem no uso do computador. Amo vocês.

Ao meu esposo, companheiro de longos anos, por me incentivar e colaborar com a realização desse trabalho. Te amo.

Ao Gil, técnico do laboratório, sempre disposto a me ajudar, presente na coleta e envio de material e emissão de resultados.

As minhas amigas de trabalho pela compreensão nas minhas ausências.

Aos pacientes que tomaram parte do estudo.

Aos professores que participaram da Qualificação me orientando quanto às correções do trabalho.

Ao Centro de Prevenção ao Câncer, nas pessoas do Dr. Gustavo e Dra. Ilzia, por ter permitido a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Eurico pela colaboração valiosa nos resultados estatísticos.

A Deus que é meu refúgio e fortaleza.

Aos meus pais dedico essa conquista.

Eternas saudades.

Tudo tem seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu:

Há tempo de nascer e tempo de morrer; tempo de plantar e tempo de arrancar o que
se plantou;

Tempo de matar e tempo de curar; tempo de derribar e tempo de edificar;

Tempo de chorar e tempo de rir; tempo de prantear e tempo de saltar de alegria;

Tempo de espalhar pedras e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar e tempo de
afastar-se de abraçar;

Tempo de buscar e tempo de perder; tempo de guardar e tempo de deitar fora;

Tempo de rasgar e tempo de coser; tempo de estar calado e tempo de falar;

Tempo de amar e tempo de aborrecer; tempo de guerra e tempo de paz.

ECLESIASTES 3.1-8

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) está associado a um amplo espectro de lesões em humanos, incluindo verrugas e displasias do epitélio genital. Mulheres infectadas pelo HPV podem desenvolver lesões cervicais de baixo grau e haver regressão espontânea dessa lesão decorrente da resposta imunológica do hospedeiro, como também evoluir para lesões mais severas, de alto grau oncogênico levando ao câncer de colo de útero. O homem é o principal elo na cadeia epidemiológica do HPV atuando como portadores e transmissores dos tipos oncogênicos contribuindo para aumentar de forma substancial o risco de ocorrência do câncer cervical nas parceiras e ainda com menos frequência ele pode desenvolver câncer de pênis ou de ânus. Atualmente são conhecidos mais de 230 tipos de HPV, sendo que cerca de 40 infectam a mucosa e estes são divididos em dois grupos: de alto risco oncogênico (tipos 16,18, 31, 33, 45 e 66) e baixo risco oncogênico (tipos 6, 11, 42, 43 e 44). A infecção pelo HPV é de difícil controle e de incidência mundial crescente, podendo o paciente apresentar-se assintomático ou desenvolver sintomas clínicos. A participação do homem na infecção por HPV deve ser avaliada não apenas em termos de prevalência das infecções sintomáticas, mas também do potencial oncogênico das lesões assintomáticas. A infecção da região genital masculina ocorre quase exclusivamente por via sexual, contribuindo para aumentar de forma substancial o risco de ocorrência do câncer cervical nas parceiras. Este trabalho teve como objetivo identificar e quantificar DNA de HPV por RQ-PCR (PCR em Tempo Real) e os tipos virais, relacioná-los com co-fatores predisponentes à infecção e à presença de lesões detectáveis. O estudo foi realizado em 61 pacientes que procuraram atendimento urológico em consultório médico no período de 2009 a 2010. Todos os pacientes foram submetidos ao exame de peniscopia e coleta de material da lesão, para detecção do DNA de HPV por RQ-PCR, respondendo a um questionário com dados epidemiológico e clínicos. Dentre os pacientes estudados 57 tiveram peniscopia positiva, sendo que 84,2% apresentaram lesão verrucosa. Com relação a pesquisa de DNA de HPV 51(83,6%) foram positivos e os tipos mais comuns foram o HPV6(56,8%), HPV11(17,6%) HPV16(15,6%) e HPV18(2%).

Palavras - chave: Papilomavirus humano, PCR em Tempo Real, Peniscopia, Tipos virais.

ABSTRACT

The Human Papillomavirus (HPV) is associated with a wide spectrum of lesions in humans, including warts and genital epithelial dysplasia. HPV-infected women can develop cervical lesions of low grade that may either retract spontaneously because of the host immune response or evolve into more severe lesions of highly oncogenic grade leading to cervix cancer. HPV infection can also evolve into more severe lesions, called high-level lesions, and progress to cervical cancer. The man is the main link in the HPV epidemiological chain, acting as carriers and transmitters of oncogenic types and contributing to substantially increase the risk of cervical cancer on his partner. Less frequently, he may eventually develop penis or anus cancer. Currently there are over 230 known types of HPV; about 40 types infect the mucosa, and they are divided into two groups: oncogenic of high risk (types 16, 18, 31, 33, 45 and 66) and oncogenic of low risk (types 6, 11, 42, 43 and 44). HPV infection is difficult to control and presents increasing incidence worldwide, and the patient can be asymptomatic or develop clinical symptoms. The participation of man in HPV infection should be evaluated not only in terms of prevalence of symptomatic infections, but also because of the oncogenic potential of asymptomatic lesions. The infection of the male genital region occurs almost exclusively through sexual intercourse, contributing to substantially increase the risk of cervical cancer in the partners. The aim of this study was to identify and quantify the HPV DNA by RQ-PCR (PCR Real-Time), as well as to determine the viral types and relate them to co-factors predisposing to infection and to the presence of detectable lesions. The study involved 61 patients who sought urology treatment in physician's offices from 2009 to 2010. All patients were given a questionnaire with epidemiological and clinical data. They also underwent peniscopy examination and had the lesion material collected for the detection of HPV DNA by RQ-PCR. Among the patients studied, 57 had positive peniscopy, and 84.2% showed verrucous lesions. Regarding the HPV DNA search, 51 (83.6%) were positive and the most common types were: HPV6 (56.8%), HPV11 (17.6%), HPV16 (15.6%) and HPV18 (2%).

Key - words: Human Papillomavirus, Real-Time PCR, Peniscopy, Viral types.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1 Histórico.....	9
2.2 Papilomavírus Humano.....	10
2.3 Epidemiologia.....	12
2.4 Aspectos Clínicos e Diagnósticos.....	16
2.5 Tratamento e Prevenção.....	18
2.6 Resposta Imunológica.....	19
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo Geral.....	22
3.2 Objetivos Específicos.....	22
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 Tipo de Estudo.....	23
4.2 Sujeitos do Estudo.....	23
4.3 Coleta dos Dados Epidemiológicos.....	23
4.4 Coleta dos Dados Clínicos.....	24
4.5 Peniscopia e Detecção do DNA de HPV.....	24
4.6 Análise Molecular das Amostras Biológicas.....	25
4.7 Análise de Dados.....	25
4.8 Aspectos Éticos.....	26
5 RESULTADOS.....	27
6 DISCUSSÃO.....	36
7 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	51
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO.....	53
ANEXO A – DECLARAÇÃO.....	54

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus Humano (HPV) está associado com um amplo espectro de lesões em humanos, incluindo verrugas e displasias do epitélio genital. Atualmente, são conhecidos mais de 230 tipos de HPV, sendo que cerca de 40 infectam a mucosa e esses são divididos em dois grupos: de alto risco oncogênico (tipos 16, 18, 31, 33, 45 e 66) e sendo os tipos 16 e 18 os mais comuns, e baixo risco oncogênico (tipos 6, 11, 42, 43 e 44), sendo 06 e 11 mais comuns, de acordo com a habilidade de integrar-se ao genoma do hospedeiro e desenvolver lesões malignas ou benignas.

A infecção pelo HPV é uma IST (Infecção Sexualmente Transmitida) com incidência mundial crescente e de difícil controle, podendo apresentar-se de forma latente ou subclínica, frequentemente assintomática, podendo ser reativada em estados de imunodepressão, resultando no aparecimento de condiloma acuminado ou carcinoma. A principal via de transmissão do HPV é a via sexual. Outras vias tais como, contato com fômites contaminadas e transmissão vertical de mãe para filho, já foram propostas.

A exposição ao HPV acontece mais freqüentemente em mulheres jovens e sexualmente ativas, com um pico de prevalência da infecção entre 20 a 25 anos. Estudos mostram que mulheres infectadas por HPV de alto risco oncogênico tem um grande risco de progressão para NIC (Neoplasia Cervical Intraepitelial) se comparadas com mulheres infectadas por HPV de baixo risco oncogênico, e uma incidência elevada de cânceres de colo uterino se comparada às mulheres não infectadas. No homem, a infecção pelo HPV pode evoluir para câncer de pênis ou de ânus.

Considerando que, o homem é o principal elo na cadeia epidemiológica do HPV, atuando como portadores e transmissores de tipos oncogênicos para suas parceiras e a escassez de estudos moleculares e epidemiológicos sobre essa infecção entre os homens de nossa região, o diagnóstico dessa infecção neste grupo

populacional é de grande importância para a prevenção do câncer cervical em mulheres e para a saúde do homem.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico

Desde a Grécia e Roma antigas encontramos relatos sobre verrugas genitais. Hunter (1786) fez uma descrição das verrugas genitais como manifestação sifilítica (apud YAMAMOTO, ALVES,1998, p. 1) Em seguida, Bell (1793), descreveu que essas verrugas não estavam relacionadas com sífilis e mais tarde, tal fato foi reconhecido por outros pesquisadores (apud YAMAMOTO, ALVES 1998, p. 1). Tais verrugas, posteriormente foram consideradas como lesões traumáticas do ato sexual, e somente durante a Guerra da Coréia foi verificado que mulheres de soldados com condiloma acuminado adquiriam a doença por transmissão sexual; sendo, portanto classificadas como decorrentes de infecções transmissíveis sexualmente (COURA, 2008).

Virchow (1867) descreveu que essas verrugas eram elevações semelhantes à couve-flor, denominando-as de condiloma. Na Alemanha, os condilomas foram divididos em acuminado (papilas pontiagudas) e plano (lesões úmidas) (apud YAMAMOTO, ALVES,1998, p. 2.).

Waelsch (1918) realizou um importante trabalho que demonstrou experimentalmente que verruga vulvar e condiloma acuminado eram causadas pelo mesmo extrato filtrado. Ele inoculou extrato de condiloma genital em pele humana e produziu verruga comum, e quando inoculou o mesmo extrato em membrana mucosa produziu condiloma. No Brasil, Magalhães (1920), observou que tais verrugas eram infectantes até 72 horas após a colheita e o período de incubação era de 20 dias, para manifestações cutâneas visíveis em bezerros. Vários outros autores fizeram experimentos à procura do agente etiológico dessas verrugas, encontrando-as em homens, bovinos, coelhos e cães, e definiram que tais vírus possuíam epiteliotropismo e eram espécie-específicos. Assim, após a revisão dos

experimentos alguns autores concluíram que havia somente um agente etiológico para todos os tipos de verrugas (apud YAMAMOTO, ALVES, 1998, p. 2).

Shope (1933) realizou experiências infectando coelhos selvagens e coelhos domésticos, podendo observar que o período de incubação, ou seja, o período entre a inoculação do vírus e o aparecimento das primeiras lesões cutâneas papilomatosas., era de seis a doze dias. Constatou-se que a infecção também poderia induzir imunidade específica e atribuiu que seria esse o possível agente de câncer em mamíferos. (apud YAMAMOTO, ALVES, 1998, p. 2).

Kidd (1938) observou que houve regressão espontânea dos papilomas em coelhos através de uma resistência generalizada originada do hospedeiro, em oposição à proliferação nas células infectadas por vírus. Em outro experimento, foi demonstrado também o desenvolvimento da imunidade e a persistência ou regressão espontânea da lesão (apud YAMAMOTO, ALVES, 1998, p. 2). A verdadeira etiologia dos condilomas só foi demonstrada em 1949, por meio de microscopia eletrônica, com a observação de partículas virais em verrugas cutâneas, distribuídas em padrão cristalino, sendo mais tarde relacionado ao papiloma humano, classificado no grupo papova. Após essa observação em microscopia eletrônica, realizaram-se heteroinoculações com o HPV determinando assim o período de latência entre três a doze meses após a infecção (apud YAMAMOTO, ALVES, 1998, p. 3).

Assim, em 1974, Zur Hausen et. al., iniciaram estudos que levaram à identificação de DNA do HPV por hibridização molecular e a possível existência de diferentes tipos virais nos condilomas acuminados, ficando bem estabelecida a heterogeneidade genética, sendo tais parâmetros usados até hoje para caracterizar os tipos virais (apud YAMAMOTO, ALVES, 1998, p.3)

2.2 Papilomavírus Humano

Os Papilomavírus são vírus não envelopados, portanto muito resistentes as condições do meio, são pouco sensíveis ao calor ou ainda ao cloro usado nas piscinas. Possuem 52 a 55 nm de diâmetro, de simetria icosaédrica, constituído por DNA circular de dupla hélice contendo 8000 pares de bases (VILLA,1998). São

epiteliotróficos, e infectam o epitélio cutâneo e mucoso, sendo responsáveis por tumor benigno e maligno (PRETET et al., 2010).

O genoma do papilomavírus contém de 9 a 10 genes divididos em regiões, sendo que 7 a 8 estão na região precoce ou *early* e 2 na região tardia ou *late*. Esses genes precoces estão envolvidos na replicação do DNA viral (E1 e E8), no controle da transcrição (E2 e E8), na maturação do vírus (E4) e no estímulo da proliferação e transformação celular (E5, E6 e E7). A região tardia compreende 2 genes, L1 e L2, que representam as proteínas principais e secundárias do capsídeo viral (VILLA,1998).

O HPV é classificado em diferentes tipos virais, com base na seqüência de nucleotídeos do DNA viral e atualmente são reconhecidos cerca de 230 tipos de vírus. Os tipos 6, 11, 42, 43 e 44 são os mais comuns e estão associados às lesões benignas, como condiloma acuminado e verrugas com raros casos para evolução maligna. Os tipos 16, 18, 31, 33, 45 e 66 estão associados à lesão de alto grau e câncer cervical (IARC,1995).

O ciclo de multiplicação viral inicia quando o HPV infecta nas mulheres, as células-tronco do epitélio nas zonas de junção, por microlesões da ectocérvice, que ficam sob controle das proteínas precoces E1 e E2. Isso permite obter de 50 a 100 cópias de DNA viral por célula e constitui a fase de estabelecimento. Essa etapa do ciclo de multiplicação é chamada de não produtiva, pois não há produção de vírions, ocorrendo durante a fase S do ciclo celular. Em seguida, temos a fase de conservação dos genomas, mantendo um número constante de genomas de HPV com o decorrer das divisões celulares. Os genomas recém-sintetizados distribuem-se, como o DNA celular, em cada célula-filha. A proteína E2 desempenha papel importante na segregação dos genomas virais durante a divisão celular. De forma concomitante, a transcrição dos genes tardios é ativada. A expressão das proteínas L1 e L2 nas camadas mais superficiais do epitélio permite então, a encapsidação do genoma e a produção de novos vírions infecciosos, que são liberados no meio exterior com as células descamantes. A mucosa fica muito infectante levando a um grande risco de transmissão do HPV (PRÉTET et al.,2010).

O ciclo viral é dependente do ciclo celular. Após o vírus infectar as células, e quando estes não estão replicando ativamente, as proteínas virais E6 e E7 são

expressas em baixa quantidade. Quando a replicação torna-se ativa a produção dessas proteínas eleva-se, então a proteína viral E7 leva à degradação de p130, uma proteína reguladora do ciclo celular, necessária à conservação das células em fase de quiescência, e a proteína E6, por sua vez, liga-se à p53 (conhecida como proteína pro-apoptótica) inibindo a atividade transcricional, o que limita sua capacidade de interromper o ciclo celular (PRÉTET et al.,2010).

O mecanismo de indução à carcinogênese tem sido intensamente estudado nos HPVs oncogênicos, e, hoje sabe-se que é resultado da ação conjunta das proteínas E6, E7 e E5, chamadas de oncoproteínas. A proteína celular E6 e o complexo E6AP (*E6 activating protein*), associam-se à proteína p53 marcando a sua degradação pelo sistema celular mediado pela ubiquitina. A proteína p53 é um importante supressor tumoral, envolvida no controle do ciclo celular, na transcrição de genes controladores da proliferação e na indução da apoptose. A sua degradação mediada pela E6 dos HPVs oncogênicos resulta em um desequilíbrio da proliferação celular. A proteína viral E7, por sua vez, associa-se à proteína pRb, outro importante supressor tumoral, inativando-a. A proteína E5 insere-se na membrana da célula infectada e promove a associação dos receptores do fator de crescimento epitelial (EGFR), mimetizando a ação desse fator, o que resulta em estímulo da proliferação celular (SCHMITT, 2006).

2.3 Epidemiologia

A infecção pelo Papilomavírus Humano é uma doença de maior incidência e prevalência no mundo, sendo altamente considerada como uma lesão pré-neoplásica, podendo afetar órgãos genitais, região anal e cavidade oral (HOSSNE, 2008).

O câncer de colo do útero é o segundo tipo mais freqüente entre as mulheres, com aproximadamente 500 mil novos casos por ano no mundo, sendo responsável pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparada com países mais desenvolvidos.

No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de colo de útero é o mais incidente na Região Norte (23/100.000). Nas regiões Centro-Oeste (20/100.000) e Região Nordeste (18/100.000) ocupa a segunda posição mais freqüente e nas Regiões Sul (21/100.000) e Sudeste (16/100.000) ocupa a terceira posição (INCA, 2010).

A estimativa para o ano de 2010 e 2011 no Brasil é de 18.430 casos novos de câncer de colo de útero, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2010).

No Brasil, Girianelli et al., (2010) realizaram uma pesquisa para estimar a prevalência de HPV e avaliar os fatores associados à infecção em 2.056 mulheres de 25 a 59 anos, onde resultou na prevalência de HPV de 12,8% para tipos de alto risco oncogênico e 5% para HPV de baixo risco oncogênico. Houve uma redução na prevalência de HPV para tipos de alto risco oncogênico com o avanço da idade e um recrudescimento no grupo etário de 55 a 59 anos. Os fatores relacionados ao comportamento sexual mostraram-se associados à infecção pelo HPV.

Ainda que menos frequente, os homens poderão desenvolver câncer de pênis ou de ânus (NYITRAY, 2008). No Chile, 62 estudantes universitários, homens voluntários e assintomáticos, foram analisados através da coleta de células por esfoliação do corpo do pênis e sulco coronal. Neste estudo, a prevalência da infecção pelo HPV foi de 84%, sendo que, no pênis foi detectado HPV em 77% dos pacientes e no sulco coronal em 66%. Os tipos mais comuns detectados foram o HPV 16 (45%), o HPV 11 (19%), HPV 6 (10%) e HPV 18 (9%), concluindo que a infecção por HPV é altamente freqüente em homens jovens e com predominância de tipos de alto risco oncogênico (GUZMÁN, 2008).

No Rio de Janeiro, um estudo prospectivo foi realizado para determinar a prevalência do DNA de HPV em câncer de pênis, onde analisou-se 80 casos de pacientes em tratamento em três diferentes hospitais. Desses pacientes, 72 foram diagnosticados como carcinoma invasivo de células escamosas e oito como carcinoma verrucoso. Os resultados mostraram que foi detectado DNA de HPV em 75% dos pacientes com carcinoma invasivo e 50 % dos pacientes com carcinoma verrucoso. HPV de alto risco foram detectados em 15 dos 54 (27,8%) pacientes com tumor invasivo e em 1 de 4 (25%) pacientes com lesão verrucosa. O tipo viral mais

encontrado foi HPV16. O autor concluiu que a infecção pelo HPV pode ter contribuído para a malignidade do câncer de pênis (SCHEINER, 2008).

A infecção por HPV é a principal causa de câncer anal em homens americanos sendo que em três décadas, a incidência dessa infecção aumentou em 3 vezes e pouco se sabe sobre a epidemiologia da infecção anal por HPV, principalmente em heterossexuais. Em duas cidades dos Estados Unidos, dados comportamentais e espécimes biológicas foram coletados em 253 homens comprometidos sexualmente com mulheres, durante o ano anterior. A análise dos resultados estabeleceu prevalência total da infecção anal do HPV de 24,8% em 222 homens que confessaram ter tido relacionamento sexual com homens. Dos homens com infecção anal, 33,3% tiveram HPV tipo oncogênico. Os fatores de risco, associados com o HPV anal independem do número de parceiras sexuais durante a vida e a frequência de sexo com as parceiras. Os resultados sugeriram que a infecção anal por HPV pode ser comum em homens heterossexuais (NYITRAY, 2008).

A participação do homem na infecção por HPV deve ser avaliada não apenas em termos de prevalência das infecções sintomáticas, mas também quanto ao potencial oncogênico das lesões assintomáticas que ocorre em torno de 10% em homens sexualmente ativos na população em geral, e aumenta para 65% em parceiros de mulheres HPV positivas ou com alteração no Papanicolau. Assim, o diagnóstico da infecção pelo HPV em homens oligossintomáticos ou mesmo assintomáticos, é de considerável importância para prevenir uma seqüência de eventos que possam levar à condilomatose feminina ou à neoplasia escamosa do colo uterino (SOUZA, NERY, ANDRADE, 2006).

Como ocorre em infecção de transmissão sexual o homem é o principal elo na cadeia epidemiológica do HPV. A infecção da região genital masculina ocorre quase exclusivamente por via sexual, atuando estes como portadores e transmissores de tipos oncogênicos, contribuindo para aumentar de forma substancial o risco de ocorrência do câncer cervical nas parceiras. A maior informação sobre a participação masculina na carcinogênese cervical advém do estudo multicêntrico coordenado pela *International Agency for Research of Câncer* (IARC), em que foi feita avaliação envolvendo mais de 1900 casais que foram distribuídos em sete grupos mediante a

detecção DNA-HPV em células esfoliativas do pênis. Dados desses estudos demonstram claramente que a infecção pelo HPV no pênis aumenta com o número de parceiros sexuais e com a idade precoce de início da atividade sexual (SOUZA , NERY , ANDRADE , 2006).

A progressão tumoral pela infecção do HPV resulta da interação com determinados co-fatores, que podem ser, fatores ambientais (carcinógeno químico e físico) ou fatores relacionados ao seu hospedeiro, tais como: infecção pelo HPV de alto risco, tabagismo, imunossupressão, precocidade sexual, múltiplos parceiros ou parceiro único promíscuo, multiparidade e pré-disposição genética (TENÓRIO et al.,2005; VILLA, 1998; PINTO et al.,2002).

O Ministério da Saúde, no Brasil, lançou em 2009 a Política Nacional de Saúde ao Homem, que tem por objetivo facilitar e ampliar o acesso da população masculina aos serviços de saúde. Essa iniciativa se deu devido à observação de que os agravos do sexo masculino são problemas de saúde pública, e que os homens só procuram os serviços de saúde quando perdem sua capacidade de trabalho (SAÚDE GOV, 2009). Essa não adesão às medidas de saúde integral por parte dos homens leva a um aumento da incidência de doenças e de mortalidade. Números do Ministério da Saúde mostram que do total de mortes na faixa etária de 20 a 59 anos, 68% foram homens, ou seja, a cada 3 adultos que morrem no Brasil, aproximadamente 2 são homens (SAÚDE GOV, 2009).

Por meio dessa iniciativa, o governo federal almeja que pelo menos 2,5 milhões de homens na faixa etária de 20 a 59 anos procurem o serviço de saúde ao menos uma vez ao ano, promovendo assim a mudança cultural (SAÚDE GOV, 2009).

Essa nova política coloca o Brasil na vanguarda das ações de saúde voltadas para o homem. O país será o primeiro da América Latina e o segundo do Continente Americano a implantar uma política nacional de atenção integral à saúde do homem (SAÚDE GOV, 2009).

2.4 Aspectos Clínicos e Diagnósticos

A infecção genital pelo HPV pode ser clínica, sub-clínica e latente. A forma clínica é a mais facilmente detectada, onde a célula basal multiplica-se aceleradamente, e permite a replicação viral, no qual os vírions formam lesões típicas, geralmente verrucosas, visíveis macroscopicamente. Essa forma em geral está associada aos HPV de baixo risco. A forma sub-clínica é característica da integração do DNA viral na célula basal, com mitoses atípicas. Há formação de lesões epiteliais atípicas, geralmente sub-clínicas. Essa forma em geral está associada ao HPV de alto risco (ALMEIDA FILHO , VAL , SILVEIRA , 2007).

A forma sub-clínica é diagnosticada pela presença de lesões visíveis apenas através do colposcópico e após aplicação com ácido acético a 5%, denominado-as de lesões acetobranças, podendo ser assintomáticas em ambos os sexos (TENÓRIO et al., 2005). Na forma latente não há qualquer manifestação clínica da ação viral na célula, sendo o HPV detectável através da presença do DNA pelos testes de biologia molecular (ALMEIDA FILHO, VAL, SILVEIRA, 2007).

No homem, as lesões são predominantemente encontradas na região genital, perianal e perineal, pois o vírus infecta seletivamente o epitélio da mucosa e pele, sendo mais freqüentes nas regiões úmidas, como glândula, sulco coronal, frênulo e face interna do prepúcio. O acometimento da uretra distal é relatado em cerca de 15% a 20% dos homens, enquanto nas mulheres ocorre em 5% dos casos. Já o envolvimento da área perianal e do canal anal é comum em ambos os sexos (TENÓRIO et al., 2005).

Barasso (1996) avaliou 11.500 homens, parceiros de mulheres com condilomas ou neoplasias intraepitelial cervical, e demonstrou que 45% desses homens apresentavam lesões HPV- induzidas e 63% também tinham resultados positivos para HPV. Neste mesmo estudo, o grupo controle apresentou apenas 2% de positividade para o HPV em homens (MARTINS, 1998).

Mathé (1985) começou a estudar o pênis inicialmente com lupa e logo após com colposcópico e denominou esse exame de peniscopia (MARTINS, 1998). A peniscopia com aplicação do ácido acético na pele da genitália masculina tem sido utilizada para detectar as lesões induzidas pelo HPV no homem, particularmente as subclínicas que constituem a forma mais frequente da infecção no homem. O ácido acético coagula as proteínas intracelulares, revelando lesões brancas ou

acentuando lesões em relevos. A coagulação é visível se a quantidade de proteínas na célula for grande, o que ocorre durante a replicação viral (ANTUNES et al., 2004).

Os pacientes do sexo masculino com suspeita clínica de infecção pelo HPV ou cujas parceiras tenham a infecção, devem ser encaminhados para a avaliação urológica, com realização de peniscopia, exame citológico do raspado da glândula, prepúcio e uretra, e ainda, a pesquisa de DNA de HPV através de métodos moleculares (FLEURY, 2010).

Atualmente, o diagnóstico das infecções genitais por HPV baseia-se exclusivamente, na detecção de ácidos nucleicos virais, pois a cultura do vírus é extremamente complexa (DALSTEIN, 2010). As técnicas de biologia molecular compõem-se de métodos que permitam a identificação do DNA do HPV na lesão, sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da infecção pelo Papilomavírus. São exemplos dessas técnicas, a hibridização *in situ*, captura híbrida e a Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) (TENÓRIO, 2005).

Hoje, mais de uma centena de tipos de HPV foram caracterizados, os quais uma quarentena infecta as mucosas anogenitais. Com base em seu potencial oncogênico, esses vírus foram classificados em HPV de alto risco oncogênico (tipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82), potencialmente de alto risco oncogênico (tipos 26,53,66) ou de baixo risco oncogênico (tipos 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81,89) (DALSTEIN et al, 2010).

A tipagem viral pode ser feita pelo método de restrição enzimática ou com *primers* tipo-específico, tanto em material de descamação, biópsia ou incluído em parafina. O seqüenciamento de DNA, pode também ser usado para a identificação dos tipos virais, bem como utilizar-se das variantes de *Southern blot*, tais como: *line-blot* e *dot-blot* com o mesmo objetivo (CENTRO DE GENOMAS, 2010).

A reação de amplificação em tempo real representa grande avanço nos métodos moleculares de auxílio diagnóstico, particularmente, por facilitar sobremaneira a tarefa de quantificação da expressão gênica em determinado tecido ou amostra biológica. O uso da PCR em tempo real (RQ-PCR), para a detecção dos HPV foi essencialmente dedicado a objetivos de quantificação da carga viral. Essa técnica possui vantagens consideráveis em relação a PCR convencional como:

desaparecimento da etapa da pós-PCR de análise dos amplificantes, rapidez e volume reacionais reduzidos (DALSTEIN et al., 2010).

2.5 Tratamento e Prevenção

O nível de conhecimento sobre a infecção por HPV geralmente é muito limitado, comparando aquele referente às outras IST, como destaca um estudo realizado em uma população de estudantes de Ensino Médio (HALIOUA, 2010). No Reino Unido, 70% dos estudantes universitários nunca ouviram falar da infecção por HPV. O conhecimento sobre a prevalência da infecção por HPV, o modo de transmissão, os fatores de risco e a associação com o câncer do colo de útero são limitados (HALIOUA, 2010).

Quando se refere às infecções sexualmente transmitidas, as medidas de prevenção devem ser direcionadas para a interrupção da cadeia de transmissão e o surgimento de novos casos. No âmbito geral, a prevenção de determinada doença compreende a implantação de medidas que visam evitar que ela ocorra, além de reduzir a morbiletalidade que pode advir (TENÓRIO, 2005).

São complexas as medidas que visam interromper a cadeia de transmissão das infecções sexualmente transmissíveis, especificamente da infecção pelo HPV e as possíveis infecções a ela associadas e o combate às lesões HPV- induzidas. Fundamentalmente, o aconselhamento é obrigatório, partindo-se da informação e da atividade educativa em saúde para a percepção dos comportamentos de risco que levam a adoção de atitudes de caráter pessoal de prevenção (TENÓRIO, 2005). Para isso, é necessário enfatizar os métodos preventivos bem como os comportamentos de risco (SOUTO, 2005).

O uso do preservativo é aconselhado, mesmo que as opiniões diverjam sobre sua real utilidade, mas ele permite diminuir o risco de transmissão da infecção do HPV. Essa infecção pode ser contraída em caso de contato com zonas não protegidas, como regiões pubianas, perineais e escrotais. Dois estudos mostram que o uso de preservativo está associado a taxas superiores de regressão das NIC e de

desaparecimento do HPV cervical nas mulheres, bem como a uma regressão das lesões por HPV do pênis (HALIOWA, 2010).

A vacina para prevenção do HPV6/11,16 e/ou18 VLP está liberada para mulheres e poderá ser liberada para homens no futuro breve (DUNNE, 2009). Estudo realizado no Arizona e Flórida (US) com 490 homens de 18 a 40 anos que responderam um questionário e participaram de um ensaio sorológico usando antígenos dos HPV 6/11, 16 e 18, obteve resultados com soroprevalência significativamente alta na faixa etária de 35 a 40 anos (48%) quando comparadas com a idade de 18 a 24 anos. Independentemente da soroprevalência nessa idade mais avançada, este mesmo estudo também detectou o aumento no número de parceiras sexuais nos últimos 3 meses. Estes dados epidemiológicos do HPV em homens são úteis em discussões, considerando as recomendações para licença da vacina de HPV em homens (DUNNE, 2009).

A escolha do tratamento deve ser realizada observando fatores como: idade, localização das lesões, opção do paciente, custo e taxa de recorrência. São realizados por métodos químicos, quimioterápicos, imunoterápicos e cirúrgicos (FEDRIZZI, 2009).

A cauterização é um método químico utilizando o Ácido Tricloroacético (ATA) a 90%. O método quimioterápico faz uso do 5-fluorouracil, o método imunoterápico usa a interleucina 2, interferons alfa e beta, retinóides e imiquimodes e por último temos os métodos cirúrgicos (PASSOS et al., 2009).

2.6 Resposta Imunológica

Há dois tipos de resposta à invasão por um patógeno; a imunidade inata e imunidade adaptativa (adquirida). A imunidade inata entra primeiro em ação, entretanto, nem sempre tem a capacidade de eliminar o patógeno e também não leva a imunidade prolongada, portanto inicia-se a imunidade adaptativa com a qual leva o paciente a uma imunidade adquirida duradoura. As células responsáveis por ambas respostas são leucócitos e células teciduais relacionadas a eles. Todas se

originam na medula óssea, de onde migram para se desenvolver e realizar suas funções. Dentre essas células, temos os linfócitos que estão divididos em classes devido as suas moléculas de reconhecimento do antígeno e suas funções (PARHAM, 2010).

As moléculas de reconhecimento do Linfócito B são imunoglobulinas de superfície e dos Linfócitos T são receptores de célula T. Essas células têm as mais diversas funções, por elas realizadas durante a interação com outras células do sistema imune e com células infectadas por patógenos intracelulares, como os vírus. Quando ocorre a ativação da célula T, essa se diferencia em célula T efetora, podendo ser de dois tipos: célula T CD8 citotóxicas que mata as células infectadas por vírus, reconhecendo os antígenos peptídicos pelas MHC (Complexo Maior de Histocompatibilidade) de classe I, e as células T CD4 que ajudam o macrófago e as células B a se tornarem ativadas, reconhecendo os peptídeos apresentados por moléculas MHC II. As células T CD4 por sua vez, são subdivididas em células Th1 e Th2. As células Th1 auxiliam os macrófagos e as células Th2 auxiliam as células B (PARHAM, 2010).

As células NK ou *Natural Killer* são linfócitos grandes que atuam na imunidade inata, representam um terceiro tipo de linfócito distinto das células T e B. São importantes na defesa contra infecções por vírus e migram do sangue aos tecidos infectados em resposta as citocinas inflamatórias. Possuem dois tipos de função efetora: morte celular e secreção de citocinas (DUNNE, 2009; PARHAM, 2010)

O HPV, por não ser um vírus lítico, produz lesões verrugosas ou alterações celulares no epitélio escamoso sem induzir inflamação local. A replicação viral, ocorre dentro das células epiteliais; logo após os vírus maduros são liberados e infectam novas células que estão descamando. Desta forma, há pouca apresentação de antígeno viral ao sistema imune local e sistêmico, uma vez que as células da resposta imune situam-se no tecido conjuntivo abaixo do epitélio (GUZMÁN-ROJAS; ALCO CER-GONZÁLEZ; MADRID-MARINA, 1998).

Acredita-se que a vigilância de células infectadas, realizada por células T e *Natural Killer* (NK), são importantes na infecção e na resolução da doença. Em quase todos os casos, a infecção viral pelo HPV é eliminada após a ativação da

resposta imune. Entretanto, ocasionalmente, as lesões não regredem e a progressão maligna da doença pode seguir sob condições apropriadas. A infecção viral persistente é necessária para a progressão neoplásica e a falha da eliminação viral é atribuída a uma pobre resposta imunológica (MUÑOZ, 2000).

Quando as células humanas tornam-se infectadas com vírus, respondem com a produção e secreção de proteínas denominadas de interferon- α (INF- α) e interferon β (INF β), que bloqueiam a disseminação do vírus às células não infectadas. Os interferons inibem a disseminação da infecção viral de vários modos: previnem a replicação do vírus dentro da célula infectada e sua disseminação a células não-infectadas e também ativam as respostas imunes, inata e adaptativa, que visam às células infectadas pelos vírus (PARHAM , 2010).

Nas infecções virais e na resposta antitumoral, as células Th1 ativadas estimulam a liberação de IFN- γ que por sua vez, estimula os macrófagos a iniciarem a fagocitose e a liberação de outras citocinas, ativando tanto a replicação das células Th1 e a ação de células T CD8, quanto potencializando a atividade das células NK (GUZMÁN-ROJAS; ALCOCER-GONZÁLEZ; MADRID-MARINA, 1998).

Entretanto, os mecanismos exatos, que disparam uma resposta imune eficiente contra lesões relacionadas ao HPV, ainda não são bem compreendidos e podem estar relacionados à ativação do sistema imune ou à composição genética do hospedeiro (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002). A maioria dos estudos enfoca a resposta sistêmica das células T às proteínas *E6* e *E7*, principalmente dos tipos HPV 16 e 18 (BONTKES et al., 2000; KADISH et al., 2002; STEELE et al., 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo desse trabalho foi detectar o DNA de HPV e identificar os tipos virais correlacionando-os com a clínica e dados epidemiológicos, em homens atendidos em consultório médico urológico em Campo Grande – MS.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a frequência de positividade para DNA de HPV entre os indivíduos estudados;
- Relacionar a presença de DNA de HPV e o tipo viral com fatores predisponentes à infecção;
- Relacionar a presença ou ausência de lesões detectáveis com a positividade para DNA de HPV e o tipo viral.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, transversal, de amostragem por conveniência.

4.2 Sujeitos do Estudo

Foram analisados 61 homens, de idade entre 18 a 68 anos, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, atendidos pelo clínico em consultório urológico, em Campo Grande – MS. Foram incluídos na pesquisa todos os pacientes que procuraram atendimento médico, que se encontravam na faixa etária acima citada, e que manifestaram desejo em participar da pesquisa, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A). Tais pacientes foram submetidos à peniscopia e a detecção do DNA de HPV por RQ-PCR.

4.3 Coleta dos Dados Epidemiológicos

Os pacientes incluídos no estudo responderam a um questionário (Apêndice B), contendo informações sigilosas sobre fatores predisponentes à infecção e relacionados à sua vida sexualmente ativa, como o uso de preservativo, idade da primeira relação sexual, número de parceiras, antecedentes de IST e história de HPV na parceira. Responderam também, questões relacionadas a dados demográficos, como idade, escolaridade, profissão e estado civil. Foi considerada a existência de diagnóstico da parceira qualquer resultado de exame ou diagnóstico dado pelo médico da parceira, e considerado inexistência de diagnóstico quando o parceiro não relatou infecção de sua parceira.

Com relação ao motivo que levou o participante à consulta, poderia ser um ou mais de um motivo, como: ter diagnóstico da parceira, ter diagnóstico próprio, sinais ou sintomas presentes ou apenas uma consulta de rotina.

.4.4 Coleta dos Dados Clínicos

Foram coletados pelo urologista participante do estudo em consultório, ou em laboratório, durante o exame clínico ou durante a realização da peniscopia.

4.5 Peniscopia e Detecção do DNA de HPV

O exame de peniscopia foi realizado através da avaliação visual, a olho nu e utilizando o colposcópico, identificando a presença ou não de condiloma acuminado e outras lesões suspeitas.

Durante a peniscopia, foi coletado o material biológico para a pesquisa de DNA de HPV, por um técnico de laboratório, na presença do clínico. A coleta se fez por raspagem do epitélio, utilizando uma escova macia. As amostras foram depositadas em solução conservante fornecido pelo laboratório Centro de Genomas (SP, Brasil), e armazenadas entre 2 °C e 8 ° C até o momento do envio ao laboratório.

Em seguida, envolveu-se o pênis em gaze embebido em ácido acético a 5%. O exame de peniscopia foi considerado positivo se após 5 minutos lesões aceto-brancas, decorrentes da coagulação das proteínas, fossem observadas. O exame foi considerado negativo se a mucosa permanecesse com aspecto normal.

4.6 Análise Molecular das Amostras Biológicas

As amostras coletadas foram enviadas para análise pela técnica de PCR em Tempo Real (RQ-PCR) para quantificação da carga viral e tipagem viral por PCR convencional seguida de restrição enzimática por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) de acordo com Bernard et al, (1994), no Laboratório Centro de Genomas em São Paulo – SP. Para a reação de PCR, as amostras foram descongeladas e 1 ml submetidas à extração automatizada de DNA (Magna Pure LC® Roche), de acordo com as orientações do fabricante. Para a RQ-PCR foi utilizado o kit *SuperScript III Platinum Two Step qRT PCR with Sybr Green*, também de acordo com as orientações do fabricante. Os *primers* utilizados foram descritos por Payan et al.,(2007). Os resultados foram avaliados pelo aumento da fluorescência do SYBR *green* e análise das curvas de *Melting*. A reação foi processada no equipamento *LightCycler*. Em todos os casos foram utilizados controles negativos e positivos para garantir os resultados das reações.

4.7 Análise de Dados

Os dados obtidos foram analisados utilizando o programa SPSS 10.0 (Norusis, 2000), sendo a frequência analisada pelo teste do χ^2 , com 95% de intervalo de confiança.

Para a análise estatística os pacientes foram agrupados em faixas etárias: de 18 a 30 anos, 31 a 40 anos, 41 a 50 anos e 51 a 68 anos. A análise da carga viral também foi realizada agrupando a mesma em < 50 partículas virais, de 50 a 1000 partículas virais, de 1001 a 10.000 partículas virais, de 10.001 a 100.000 partículas virais e >100.000 partículas virais.

Escalonou-se também, o número de parceiras de acordo com as seguintes faixas de 0 a 5 parceiras, de 6 a 10 parceiras e >10 parceiras, e a idade da primeira relação sexual em < 15 anos, 15 a 18 anos e >18 anos.

Os dados obtidos foram organizados em formulário construído especificamente para fins da presente pesquisa e analisados estatisticamente.

4.8 Aspectos Éticos

Este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, protocolo N°1422 de 06 de agosto de 2009 (Anexo A).

5 Resultados

Foram analisadas amostras de 61 pacientes do sexo masculino com idade entre 18 e 68 anos (média =31,9 anos; moda = 27 anos e mediana = 34,5 anos). A média de idade para a primeira relação sexual foi 15,4 anos (moda = 16 anos e mediana = 16,5 anos), considerando apenas 58 amostras para esta análise, devido à exclusão de 3 pacientes que não responderam a essa pergunta.

Quanto ao número de parceiras nos últimos dois anos todos os pacientes responderam, resultando em média 5,5 parceiras (mediana = 7 e moda = 1). Com relação aos parceiros anteriores há dois anos, foram consideradas 59 amostras para esta análise, pelos mesmos motivos anteriormente citados, resultando em média de 14,9 parceiras (mediana= 11,5 e moda= 20).

Com relação à distribuição dos pacientes segundo estado civil, os resultados encontrados foram: 2(3,3%) viúvos, 24(39,3%) casados e 35(57,4%) solteiros; quanto ao grau de escolaridade 6(9,8%) pacientes relataram que tinham ensino fundamental completo, 25(41,0%) ensino médio completo e 30(49,2%) ensino superior completo.

Dentre os 61 pacientes interrogados 07(11,7%) afirmaram não usar o preservativo durante a relação sexual, 23(38,3%) afirmaram sempre usar e 30(50,0%) relataram usar o preservativo, ocasionalmente. Devido a um paciente não ter respondido esse quesito, para essa análise foram consideradas 60 amostras.

Quanto à história de IST no paciente entrevistado e sua parceira sexual, apenas um paciente (1,6%) relatou a ocorrência de *Clamídia trachomatis*, 5 pacientes (8,2%) disseram já ter contraído *Neisseria gonorrhoeae* e 30(49,2%) afirmaram a existência prévia de diagnóstico de HPV em suas parceiras.

A avaliação através da peniscopia resultou na ausência de lesão em 04(6,6%) pacientes e presença de lesões clínicas e sub-clínicas em 57(93,4%) pacientes.

A distribuição do número de pacientes segundo o resultado da RQ-PCR pode ser observada na Figura 1.

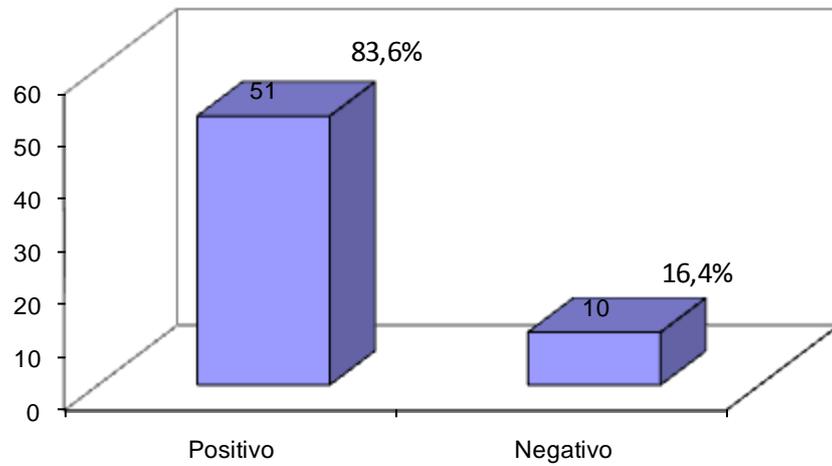


Figura 1 – Distribuição do número de pacientes segundo o resultado da RQ-PCR no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande-MS (n=61).

A distribuição dos vários tipos virais encontrados pode ser observada na Figura 2.

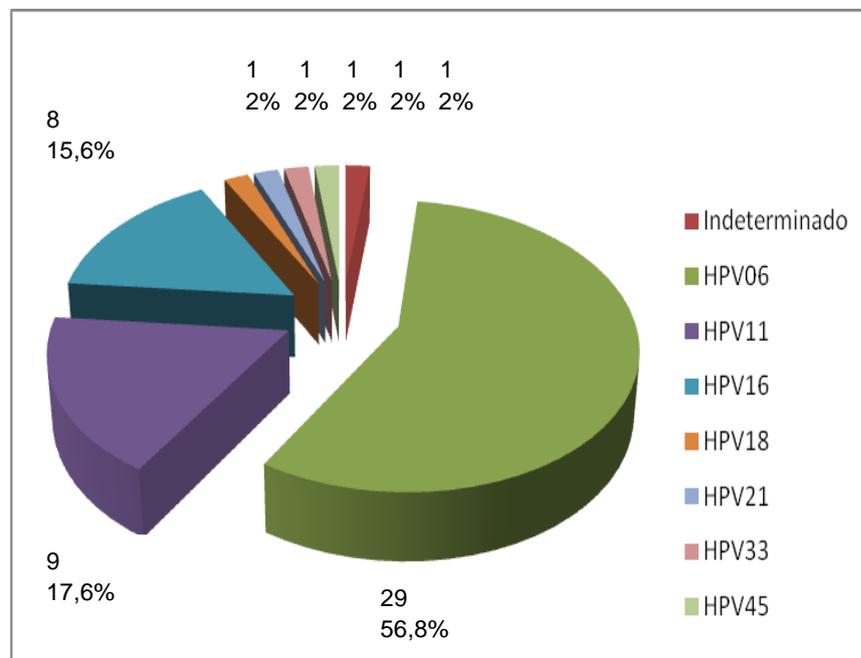


Figura 2 - Distribuição dos pacientes segundo os tipos virais encontrados, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande – MS (n=61).

A classificação dos pacientes segundo a carga viral está demonstrada na Figura 3.

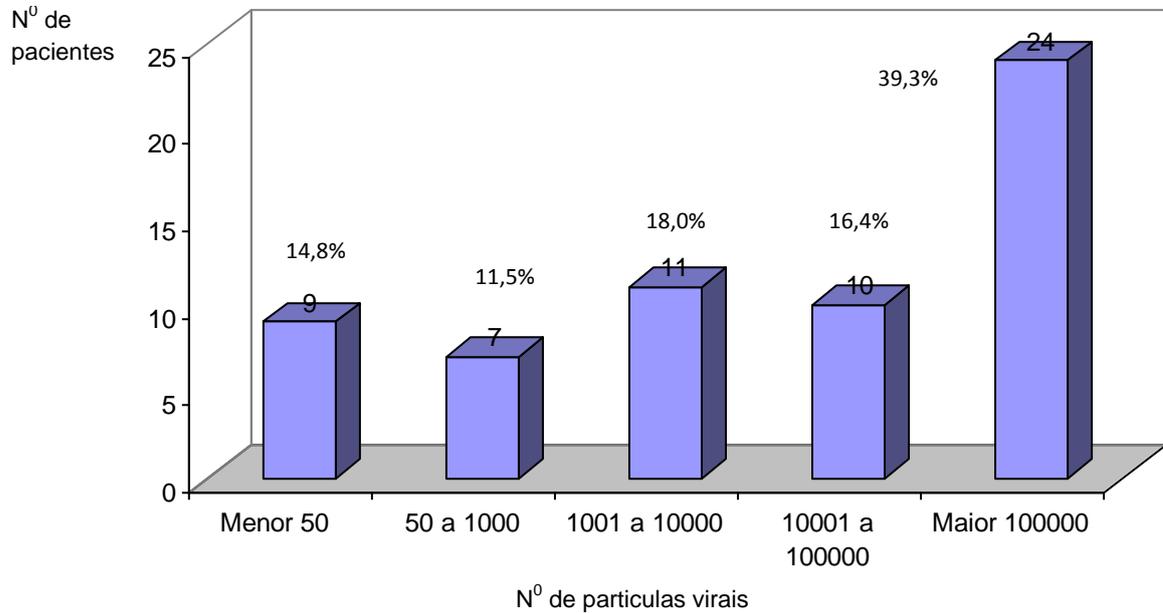


Figura 3 – Distribuição do número de pacientes segundo a carga viral, em partículas virais, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande – MS (n=61).

Na Tabela 1 observa-se a relação entre a existência de diagnóstico da parceira e o resultado de RQ – PCR.

Tabela 1 – Relação entre a existência de diagnóstico positivo para HPV na parceira e o resultado da RQ- PCR, em pacientes submetidos à peniscopia e detecção de DNA-HPV, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande – MS (n=61).

Diagnóstico da parceira	RQ-PCR		Total n(%)
	Negativo n(%)	Positivo n(%)	
Existente	1(10,0)	30(58,8)*	31(68,8)
Não existente	9(90,0)	21(41,2)	30(41,2)
Total	10(100,0)	51(100,0)	61(100,0)

Nota : Teste do χ^2 (p=0,0051).

Pode ser observado na tabela 2 a relação entre a existência de diagnóstico prévio da parceira e a oncogenicidade viral, dentre os pacientes, cujo tipo viral foi detectado (n=51).

Tabela 2 – Relação entre a existência de diagnóstico prévio da parceira e oncogenicidade viral do HPV, entre os pacientes positivos à detecção de DNA-HPV, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande - MS (n=51).

Diagnóstico da parceira	Oncogenicidade Viral			Total n(%)
	Baixo risco n(%)	Alto risco n(%)	Indeterminado n(%)	
Não existente	27(69,2)	3(27,3)	0(0)	30(58,8)
Existente	12(30,8)	8(72,7)*	1(100,0)	21(41,2)
Total	39(100,0)	11(100,0)	1(100,0)	51(100,0)

Nota : Teste do χ^2 (p=0,0064).

Na Tabela 3 está representada a relação entre o número de parceiras nos últimos dois anos e o resultado da RQ- PCR.

Tabela 3 – Relação entre o número de parceiras sexuais nos últimos 2 anos e o resultado da RQ-PCR, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande – MS.

Nº parceiras nos últimos 2 anos	RQ-PCR		
	Negativo n(%)	Positivo n(%)	Total n(%)
0 a 5 parceiras	7 (70,0)*	33 (64,7)	40 (65,6)
6 a 10 parceiras	0 (0)	14 (27,5)	14 (23,0)
Maior 10 parceiras	3 (30,0%)	4 (7,8)	7 (11,5)
Total	10 (100,0)	51 (100,0)	61 (100,0)

Nota: Teste do X^2 (p=0,0043).

Na tabela 4 observa-se a relação entre o resultado do exame de peniscopia e o resultado de RQ-PCR.

Tabela 4 - Relação entre o resultado da peniscopia e o resultado da RQ-PCR, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande – MS(n=61).

Peniscopia	RQ-PCR		
	Negativo n(%)	Positivo n(%)	Total n(%)
Negativo	3(30,0)	1(2,0)	4(6,6)
Positivo	7(70,0)	50(98,0)*	57(93,4)
Total	10(100,0)	51(100,0)	61(100,0)

Nota: Teste do χ^2 (p=0,0012).

Nas figuras 4 e 5, observam-se lesões características detectadas durante o exame de peniscopia.



Figura 4 – Lesão verrucosa localizada no prepúcio sem ATA 5%



Figura 5 – Lesão verrucosa localizada na glândula e prepúcio corada com ATA 5%

Na Tabela 5 está representada a relação entre resultado de peniscopia e os diferentes níveis de carga viral.

Tabela 5 – Relação entre peniscopia e carga viral agrupada, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande – MS (n=61)

Carga viral	Peniscopia		
	Negativo n(%)	Positivo n(%)	Total n(%)
Menor 50	3(75,0)	6(66,7)	9(100,0)
50 a 1000	1(14,3)	6(85,7)	7(100,0)
1001 a 10000	0(0)	11(100,0)*	11(100,0)
10001a 100000	0(0)	10(100,0)	10(100,0)
Maior 100000	0(0)	24(100,0)	24(100,0)

Nota: Teste do χ^2 (p=0,0036).

Não foi observado significância estatística entre a carga viral e tipo viral (Teste do χ^2 ; p=0,426); entre a faixa etária e o resultado da RQ-PCR (Teste do χ^2 ; p=0,8217); entre a idade da primeira relação sexual e o resultado da RQ-PCR (Teste do χ^2 ; p=0,9458); entre o resultado da peniscopia e o resultado da RQ-PCR (Teste do χ^2 ; p=0,1955); entre o uso de preservativo e o resultado da RQ-PCR (Teste do χ^2 ; 0,1182); e entre o uso de preservativo e carga viral (Teste do χ^2 ; p=0,1083).

Na tabela 6 podemos observar a razão de prevalência dos fatores predisponentes ao resultado positivo para a presença de DNA de HPV por RQ-PCR.

Tabela 6 - Fatores associados ao resultado positivo da RQ - PCR, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, Campo Grande – MS.

Fatores	RP	IC 95%	X²	P
Nº de parceiros anterior a dois anos	1,4	0,68-2,79	0,81	0,368
Uso de preservativo	0,6	0,22-1,89	0,65	0,419
Relato de DST	1,4	0,16-13,11	0,10	0,742
Motivo da consulta	1,4	1,06-1,97	6,80	0,013*
Presença de lesão	5,5	0,32-97,3	1,20	0,261
Diagnóstico da parceira	0,11	0,01-0,66	8,90	0,002*
Resultado da peniscopia	21,43	1,95-23,56	7,46	0,006*

Nota: RP: Razão de Prevalência; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; X²: teste do X²; * p<0,05.
Obs: Grau de liberdade 1.

Na tabela 7 observa-se a probabilidade de ocorrência de resultado positivo para RQ-PCR de acordo com os diferentes fatores sugestivos de infecção analisados.

Tabela 7 - Estimativa da probabilidade de ocorrência de resultado positivo para RQ – PCR, de acordo com os diferentes fatores sugestivos de infecção em homens, no período de agosto de 2009 a agosto de 2010, em Campo grande – MS.

Fatores	Probabilidade	RP
Motivo da consulta	de ocorrência	
Diagnóstico da parceira	60,8%	0,44
Diagnóstico próprio	69,2%	0,80
Consulta de rotina	76,5%	1,18
Sinais e sintomas presentes	82,5%	1,54
Mais que um motivo	87,2%	1,91
Mais que dois motivos	90,8%	2,37
Diagnóstico da parceira		
Não existente	96,8%	3,4
Existente	70,0%	0,84
Peniscopia		
Negativa	25,0%	1,0
Positiva	87,7%	2,0

Nota: RP: Razão de Prevalência

6 DISCUSSÃO

Sabe-se que a infecção pelo HPV é a mais comum das infecções sexualmente transmissíveis, sendo muitas vezes associada com lesões epiteliais, verrugas genitais e ao câncer. Já se tem dados consistentes da epidemiologia e patogenia dessa infecção em mulheres há duas décadas e pouco se sabe da infecção em homens (PARTRIDGE, 2006).

Del Pazo et al., (2008), realizaram estudo em 45 pacientes do sexo masculino, com idade entre 18 e 60 anos, utilizando como método de escolha a peniscopia, devido ao baixo custo e alta sensibilidade para análise de lesões. Por meio de questionário, coletaram-se as informações tais como, idade, uso de preservativo, número de parceiras sexuais e idade do início das relações sexuais. Os autores encontraram 53,3% de peniscopia positiva, com média de idade de 36,22 anos.

Neste estudo, avaliou-se 61 pacientes do sexo masculino, com idade média de 31,9 anos, atendidos em consultório urológico e a positividade para peniscopia alcançou 93,4%. O principal diferencial entre este estudo e o anterior citado, reside na população avaliada, composta de pacientes que procuraram o atendimento especializado ou pela presença de sinais e sintomas clínicos de alguma patologia, ou então, pela existência de diagnóstico de alguma patologia na parceira.

Ao avaliar o resultado de peniscopia e a classificação da lesão, observou-se que entre as peniscopias positivas, 15,8% dos pacientes apresentaram lesões subclínicas, porém visíveis após aplicação do ácido acético a 5% e 84,2% apresentaram lesões visíveis (verrucosas). Segundo Del Pazo et al., (2008) em seu estudo, resultados diferentes foram encontrados, com 12,5% de lesões visíveis e 87,5% lesões subclínicas, visíveis através do ácido acético (PAZO, 2008). Mais uma vez a população estudada pelos autores diferia daquela envolvida no presente estudo, sendo constituída por pacientes atendidos em ambulatório do serviço de dermatologia do hospital “Dr. J M Cullen” na cidade de Santa Fé, Argentina, enquanto que, no presente estudo, como já dissemos tratava-se de pacientes atendidos em consultório urológico.

Na capital do estado do Pará, Fonseca et al., (2010) realizaram um importante estudo em um hospital público, referência em neoplasias malignas, com 208 pacientes já diagnosticados com carcinoma epidermóide de pênis, cujos dados foram coletados através do registro hospitalar de câncer, prontuários do serviço de arquivo médico e estatísticas do referido hospital, os quais demonstraram que a infecção pelo vírus HPV é um dos fatores de alto risco relativo à essa neoplasia (FONSECA, 2010). Outro estudo envolvendo homens, com diagnóstico de peniscopia e PCR positivos, parceiros sexuais de mulheres com lesão cervical intraepitelial, relatou que a presença do HPV de alto risco está associada ao aumento do número de lesões no pênis (HERRERA, 2010).

Rombaldi et al., (2006) encontraram em seu estudo realizado com homens, parceiros de mulheres com NIC, elevada frequência dos HPV6 e HPV11, (ROMBALDI, 2006). Recentemente, Barzon (2010), identificou em homens e mulheres, diversidade de tipos de HPV, considerando diferentes regiões anatômicas, concluindo que, na população masculina, o HPV6 foi mais frequente (13%), seguido do HPV16 (7%). Tais resultados estão de acordo com este trabalho, onde foi encontrada maior frequência do HPV6 (56,8%), seguido do HPV11 (17,6%) e HPV16 (15,6%). Também observaram que, em menor frequência, houve a presença de outros tipos, tais como, HPV 18, HPV 33, HPV 21, HPV 45 e um tipo indeterminado, possivelmente resultado de co-infecção, ressaltando que os tipos 16 e 18 são considerados oncogênicos.

Assumindo caráter inédito, avaliamos a relação entre resultado da RQ-PCR, a existência de diagnóstico de HPV nas parceiras e a oncogenicidade do tipo viral encontrando, em ambas situações houveram significância estatística ($p=0,0051$ e $p=0,0064$, respectivamente). Tais achados demonstram a forte relação entre a infecção dos parceiros sexuais, reforçando a necessidade de acompanhamento clínico de ambos para o controle da infecção.

Parada et al.,(2010), em um estudo transversal, relataram que homens com histórico de 10 ou mais parceiras sexuais teriam maior probabilidade de positividade para DNA de HPV. Os resultados deste estudo confirmam o estudo de Parada et

al.,(2010) a cima citado, pois a relação entre número de parceiras e resultados de RQ-PCR alcançou significância estatística ($p=0,0043$).

Não são encontrados estudos na literatura relacionando peniscopia e resultado da RQ-PCR, ou carga viral do HPV. Entretanto, neste estudo, a relação entre os resultados mostra significância estatística (peniscopia e RQ-PCR $p=0,0012$; peniscopia e carga viral $p=0,0036$). Tais achados demonstram a forte associação entre peniscopia positiva e o resultado da RQ-PCR e a carga viral, demonstrando que a realização da peniscopia pode ser útil para o prognóstico do paciente, podendo ser utilizado como alternativa para o acompanhamento do mesmo. Deve-se, contudo, atentar para a necessidade de pessoal treinado para a realização do exame, uma vez que a leitura é condicionada a precisão do observador. O teste de RQ-PCR, por sua vez, trata-se de uma técnica padronizada, utilizando controles internos e externos à reação para a devida calibração, além da leitura automatizada, conferindo assim elevada confiabilidade aos resultados obtidos.

Vários estudos são encontrados avaliando a carga viral do Papilomavírus em mulheres, especialmente em relação ao HPV 16, entretanto, em homens poucos estudos abordam a carga viral. Flores et al., (2008) realizaram estudo para quantificar a carga viral do HPV 16 em homens, com amostras da região anogenital, correlacionando-as com outras regiões anatômicas. Foram colhidas 294 amostras em várias regiões genitais, de 42 pacientes positivos para HPV16, e avaliadas por RQ-PCR e Imunoblot. O ensaio de RQ-PCR mostrou alta sensibilidade na detecção da carga viral comparado ao ensaio Imunoblot. A carga viral variou significativamente ($p= 0,019$) nas diferentes regiões anatômicas coletadas, sendo que a maior carga viral detectada ($p<0,05$) foi encontrada no corpo do pênis. Os autores concluíram, que o corpo do pênis demonstrou ser o local onde a replicação viral é mais intensa. Neste mesmo estudo a correlação da carga viral entre locais próximos sugeriu a possibilidade de transmissão do HPV por auto-inoculação.

O presente estudo foi realizado com células coletadas do pênis, inclusive da região do corpo do pênis, entre outras. Este fato, quando comparado aos resultados de Flores et al. (2008), demonstra a consistência de nossos resultados em relação à carga viral, refletindo a situação real da infecção no paciente e assegurando a sensibilidade do teste de RQ-PCR.

A falta de proteção devido à utilização incorreta do uso de preservativo, constitui um fator de risco importante, afirma Del Pazo et al.,(2008), que encontraram uma associação estatística significativa entre o resultado da peniscopia, a não utilização adequada do preservativo ($p=0,01$) e multiparceiragem ($p=0,008$). No presente estudo, avaliamos a associação entre o uso do preservativo com resultado da RQ-PCR e a carga viral, entretanto, tais relações não foram estatisticamente significante ($p=0,1182$ e $p=0,1083$). Tais resultados, poderiam ser devido a informações não precisas fornecidas pelos pacientes durante a anamnese, uma vez que a transmissão por contato é algo patente e a exposição ao vírus aumenta o risco de infecção.

Com relação à comparação da razão de prevalência, associada a possível positividade para a RQ-PCR (tabelas 6 e 7), observou-se que o diagnóstico da parceira e o resultado da peniscopia foram os fatores que mais influenciaram na positividade desse teste ($p=0,002$ e $p= 0,006$ respectivamente). Também foi significativa a relação entre o motivo da consulta e este teste. Entretanto, quando analisada em separado, devido a uma classificação deficiente utilizada no questionário aplicado no momento da anamnese, a significância estatística não se manteve.

É fácil compreender, que a presença de um diagnóstico HPV positivo na parceira e um resultado positivo da peniscopia levem a um resultado de RQ-PCR positivo no paciente, sendo assim, esses dois fatores podem ser úteis durante avaliação clínica do paciente, contudo, há de se ter cuidado em relação à utilização do resultado da peniscopia, devido a fatores inerentes a realização da leitura do teste. A capacitação e treinamento adequado dos técnicos para a realização deste exame é necessária para assegurar a qualidade dos resultados.

O Ministério da Saúde vem cumprir seu papel ao formular a Política que deve nortear as ações de atenção à saúde do homem, visando estimular o auto-cuidado e, sobretudo, o reconhecimento que a saúde é um direito social básico e de cidadania de todos os homens brasileiros. A política de atenção à saúde do homem tem como objetivos específicos, entre outros, estimular a implantação e implementação da assistência em saúde sexual e reprodutiva, no âmbito da atenção integral à saúde e promover na população masculina, conjuntamente com o

Programa Nacional de DST/AIDS, a prevenção e o controle das doenças sexualmente transmissíveis e da infecção pelo HIV; garantindo a oferta de preservativo como medida de dupla proteção da gravidez inoportuna e das DST/AIDS

Como podemos observar novo enfoque é atribuído aos programas de atenção à saúde, objetivando entre outras coisas a prevenção, diagnóstico e tratamento das DSTs em homens. Essa população, até então negligenciada pelos serviços de saúde precisa ser estimulada a buscar atendimento de saúde de forma preventiva, mesmo quando não há sinais e sintomas clínicos de infecção.

No caso do Papilomavírus humano, a infecção é silenciosa, em especial no homem, que contribui para persistência do mesmo tipo viral por longo tempo no paciente. Este é um fator determinante para o aumento do risco de câncer genital e para a contínua re-infecção da parceira.]

Estudos como este, de caráter pioneiro, podem contribuir demonstrando o painel atual da infecção no homem e direcionar ações de saúde pública, para a prevenção desta infecção tanto na população masculina, como na população feminina, uma vez que esta é diretamente afetada pela presença do vírus no homem.

7 CONCLUSÃO

De acordo com o estudo realizado encontramos 83,6% de positividade para DNA-HPV entre os indivíduos estudados. Os tipos detectados com maior frequência foram o HPV 6, seguido do HPV 11 e do HPV 16. Outros tipos também foram isolados tais como o HPV 18, HPV21, HPV33 e HPV45.

O exame de peniscopia mostrou ser relevante em virtude da detecção de lesões e sua relação positiva com a detecção de DNA de HPV

A peniscopia é importante na detecção de lesões e por apresentar elevada sensibilidade, pode ser uma ferramenta de triagem de infecção pelo HPV no homem.

A busca por fatores de risco associados à infecção pelo HPV foi prejudicada pelo pequeno número de pacientes sem a infecção entre os estudados.

REFERÊNCIAS

Almeida Filho GL, Val ICC, Silveira FA. Infecção por Papilomavírus (HPV).

In:Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2ª ed. Ampliada e Atualizada. São Paulo: Athneu; 2007. p. 600-608.

Antunes AA, Lyra R, Calado AA, Antunes MA, Falcão E. Prevalência de coilocitose em biópsias penianas de parceiros de mulheres com leões genitais induzidas pelo HPV. Ver. Brás. Ginecol. Obstet. 2004; 26(7):557-567.

Barzon L, Militello V, Pagni S, Franchin E, Dal Bello F, Mengoli C, Palu G. Distribution of human papillomavirus types in the anogenital tract of females and males. J Med Virol. 2010; 82(8):1424-30.

Bontkes HJ, De Gruijl TD, Van Den Muysenberg AJ, Verheijen RH, Stukart MJ, Meijer CJ, Scheper RJ, Stacey SN, Duqqan-keen MF, Stern PI, Man S, Borysiewicz IK, Walboomers JM. Human papillomavirus type 16 E6/E7-specific cytotoxic T lymphocytes in women with cervical neoplasia. International Journal of Cancer, Hoboken. 2000; 88(1): 92-98.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA. 2009. p. 33.

Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa20091201.pdf>>

[acesso em 14 set 2010].

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem. Princípios e Diretrizes. Portaria. Brasília, 2008.

Disponível

em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2008/PT-09-CONS.pdf>

[acesso em 02 de abril de 2011=17:30]

Coura JR. Papilomaviruses Humana. In: Coura JR. Síntese das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.;2008. p. 292-293.

Dalstein V, Briolat J, Birembaut P, Clavel C. Método de PCR- Contribuição do Amplicor e da Genotipagem. In: Monsonigo J. Infecções e Doenças Genitais Causadas por HPV- Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 47-54.

Del Pazo R, Lukaszuk B, Leite M, Iribas JL. Detection of Infection by Human Papilloma Virus in Men. Peniscopy as Screening Method. Rev Argent Dermatol. 2008; 89:146-152.

Dunne EF, Nielson CM, Papenfuss MR, Harris RB, Herrel N, Gourlie J, Abrahamsem M, Markowitz LE, Giuliano AR. HPV 6/11, 16, 18 seroprevalence in men in two cities. Sex Trans. Dis. 2009; 36(11):671-674.

Fedrizzi EN, Nahn Junior EP, Passos MRL. Genital Wart – Therapeutic Response with Imiquimod and Surgery. J bras sex transm. 2009; 21(4):174-181.

Fleury Medicina e Saúde – Prevenção e Diagnóstico

Disponível

em:<[http://www.fleury.com.br//Medicos/SaudeEmDia/Artigos/Pages/Papilomav%
%c3%adrusHumano\(HPV\).aspx](http://www.fleury.com.br//Medicos/SaudeEmDia/Artigos/Pages/Papilomav%c3%adrusHumano(HPV).aspx)

[acesso em 05 de out de 2010 = 19:46].

Flores R, Beibei L, Nielson C, Abrahamsen M, Wolf K, Lee JH, Harris RB, Giuliano AR. Correlates of human papillomavirus viral load with infection site in asymptomatic men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(12):3573-3576.

Fonseca AG, Pinto JASA, Marques MC, Drosdoski FS, Fonseca Neto LOR. Estudo epidemiológico do câncer de pênis no estado do Pará, Brasil. *Ver Pan-Amaz Saude.* 2010;1(2):85-90.

Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology.* 2009; 384(2):410 – 414.

Girianelli VR, Thuler LCSeS, Gulnar A. Prevenção de HPV em Mulheres Assistidas pela Estratégia Saúde da Família na Baixa Fluminense do Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Brás. Ginecol. Obstet.* 2010; 32(1):39-46.

Guzmán P, Lli C, Rifo P, Briceño G, Araya J, Villaseca M, Roa JC. Prevalencia de la infección genital por virus papiloma humano en hombres universitarios voluntarios de la IX Región, Chile. *Rev. Med Chile.* 2008; 136(11):1381-1389.

Guzmán-Rojas L, Alcocer-González JM, Madrid-Marina V. Perspectiva para El desarrollo de vacunas e inmunoterapia contra câncer cervicouterino. *Salud Publica de Mexico, Morelos.* 1998; 40(1):38-46.

Halioua B. Conselhos práticos perante os condilomas acuminados genitais. In: Monsonego J. Infecções e Doenças Genitais Causadas por HPV- Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 419-423.

Herrera AA, Sanchez AC, Miranda MT, Lopez CM, La Veja AH, Suck TML. Association between penoscopy data and urethral cytology among men with partners who had cervical lesions associated with human papilloma virus. Gac Med Mex. 2010; 146(4):271-80.

Hossne RS. Prevalência de papiloma vírus (HPV) perianal assintomático em pacientes portadores de HPV genital tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Rev brás Colopr . 2008; 28(2): 223-226.

Hunter J. A treatise on the venereal disease's. London.1786. p. 250 apud Yamamoto LSV, Alves VA. Histórico. In: Bibbo M, Moraes Filho A. Lesões relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 1-7.

IARC – International Agency for Research on Cancer - World Health Organization

Disponível em: <<http://www.iarc.fr/>

[acesso em 25 de set de 2010=21:00]

IARC - Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Human Papillomaviruses. IARC Monographs. Lyon. 1995 vol.64

Kadish AS, Timmins P, Wang Y, Ho GY, Burk RD, Ketz j, He W, Ronney SL, Johanson A, Angeletti R, Abadi M. Regression of cervical intraepithelial neoplasia and loss of human papillomavirus (HPV) infection is associated with cell-mediated immune responses to an HPV type 16 E7 peptide. *Cancer Biomarkers and Prevention*, Washington, v. 11, n. 5, p. 483-488, May 2002.

Laboratório Centro de Genomas. São Paulo-SP

Disponível

em: <<http://www.centrodegenomas.com.br/materia.asp?IdMateria=175&IdSite=1>

[acesso em 25 de set de 2010= 18:50]

Martins VN, Silva IDCG. A Colposcopia nas Lesões Relacionadas à Infecções por HPV (Papilomavírus Humano) no Trato Genital Masculino: Peniscopia. In: Bibbo M, Moraes Filho A. *Lesões Relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital*. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 99-105.

Monsonego J. *Infecções Genitais causadas por HPV- Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 03-09.

Munõz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *Journal of Clinical Virology*, Daytona Beach. 2000; 19(1-2):1-5.

Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev bras. Enferm.* 2010; 63(2): 307-311.

Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, Giuliano AR. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis.* 2008; 197(12): 1676-1684.

Parada R, Morales R, Giuliano AR, Castellsague X, Lascano-Ponce E. Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico. *Infect Dis.* 2010; 10:223.

Parham P. Elementos do Sistema Imune e seu Papel na defesa. In: Peter Parhan . *O Sistema Imune.* 2010. Artmed. São Paulo. p.06-30.

Parham P. Defesas do Corpo Contra a Infecção. In: Peter Parhan. *O Sistema Imune.* 2010. Artmed. São Paulo. p.201-240.

Partridge JM, Koustsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(1):21-31.

Payan, C. I. Human papillomavirus quantification in urine and cervical samples using a general real time PCR on Mx4000 and Lightcycler systems. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(3): 897-901.

Passos MRL, Lupi O, Almeida G, Cavalcanti SMB, Cortes JR JC, Giraldo PC. *Imiquimode na Prática Clínica: do condiloma acuminado ao carcinoma basocelular.* Rio de Janeiro ;2006. p.4-53.

Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev. Assoc. Méd. Brás.* 2002; 48(1): 73-78.

Prétet JL, Saunier M, MO LZ, Mougín C. Infecções por HPV de alto e baixos riscos-convergências e diferenças fundamentais: Biologia o essencial para o clínico. In: Monsonego J. Infecções Genitais causadas por HPV- Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 03-09.

Rombaldi RL, Serafini EP, Villa LL, Vanni AC, Frassini R, Xavier M, Paesi S. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(2):177-87.

Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serra MJ. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *Int. Braz. J. urol;* 2008; 34(4): 467-476.

Schmitt VM, Papilomavírus Humano. In: Rossetti, ML, Silva CMD, Rodrigues JJS. Doenças Infecciosas: Diagnóstico molecular. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2006. p. 135-145.

Shoupe RE & Hurst W. Infectious papillomatose on rabbits. *J. Exp. Med.*, 1933; 58:607-625. apud Yamamoto LSV, Alves VA. Histórico. In: Bibbo M, Moraes Filho A. Lesões relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 1-7.

Souto R, Falhari JPB, Cruz ADO. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Revista Brasileira da Cancerologia.* 2005; 51(2): 155-160.

Souza LMS, Nery JC, Andrade AFB. Co-infecção de Sífilis e Papilomavírus Humano: Interrompendo uma Cadeia de Transmissão Vertical. *DST-J Brás Doenças Sex transm.* 2006; 18(4): 266-269.

Steele JC, Mann CH, Rookes S, Rollason T, Murphy D, Freeth M G, Gallimore PH, Roberts S. T-cell responses to human papillomavirus type 16 among women with different grades of cervical neoplasia. *British Journal of Cancer.* 2005; 93(2):248-259.

Tenório T, Câmara P, Godoi JTAM, Jucá M, Albuquerque SMC, Ribeiro L. . Papilomavírus Humano. In: Hinrichsen, SL. *DIP Doenças Infecciosas e Parasitárias.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 79-87.

Tozetti IA, Scapulatempo ID, Batista SF, Andreasi MAS. Correlação entre a detecção do DNA de Papilomavírus Humano (HPV) com Resultados da Citologia Co-fatores Associados à Progressão da Lesão HPV Induzida. *LAES & HAES.* 2008; 173. p.124

Villa II. Aspectos Moleculares da Oncogênese por Papilomavírus. In: Bibbo M, Moraes filho A. *Lesões Relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital.* Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p.-51-57.

Virchow R. *Pathologie des tumours.* Germer Bailière. Paris: Libraire-Éditeur; 1867. p.338-343 apud Yamamoto LSV, Alves VA. Histórico. In: Bibbo M, Moraes Filho A. *Lesões relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital.* Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 1-7.

Yamamoto LSV, Alves VA. Histórico. In: Bibbo M, Moraes Filho A. Lesões relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 1-7.

Waelch L. Ubertragungsversuche MIT spitzem kondylom. Arch. F. Dermat. u. Syph., 124:625 – 646, 1918 apud Yamamoto LSV, Alves VA. Histórico. In: Bibbo M, Moraes Filho A. Lesões relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 1-7.

Zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. Int. J. Cancer, 1974. 13:650-656. apud Yamamoto LSV, Alves VA. Histórico. In: Bibbo M, Moraes Filho A. Lesões relacionadas à Infecção por HPV no Trato Anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 1-7

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: CORRELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE CO-FATORES, DETECÇÃO DO DNA DE HPV E A DETERMINAÇÃO DO TIPO VIRAL EM HOMENS ATENDIDOS EM CONSULTÓRIO UROLÓGICO EM CAMPO GRANDE-MS

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa onde será submetido ao preenchimento de um questionário e alguns exames como: peniscopia e RQ PCR com tipo viral, com custo próprio ou de seu convênio. Não há nenhum risco e nem indenização em participar do estudo, mas sua colaboração é de muita importância para nós e toda a comunidade científica em melhorar cada vez mais o atendimento à saúde no Brasil. O documento será confeccionado em 2 vias, uma via ficará com o participante e a outra com o pesquisador. Se houver dúvida por parte do paciente sobre seus direitos como participante da pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, pelo telefone 3345 7187; e ainda se houver dúvida relacionada à pesquisa você poderá entrar em contato com o pesquisador a qualquer momento pelo telefone (67) 9228 0784.

Eu, _____ (somente iniciais do nome) concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário do referido estudo.

Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possa melhorar o diagnóstico da infecção por Papilomavírus humano, bem como prevenir de forma mais eficaz o câncer causado por ele.
- II) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.
- III) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- IV) As imagens obtidas durante a peniscopia serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- V) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Campo Grande, de de 20__.

Paciente _____(iniciais do nome)

Médico Colaborador:_____

Duizio Ferreira Marques

CRM 2400

3324 2296 (cons)

Pesquisador Responsável:_____

Shirley Maria Sanches Navarro Marques

CRF 931

9228 0784

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO

Nº _____

1- Qual sua idade? _____

2- Nível de Escolaridade

a) Ensino Fundamental Completo

b) Ensino Médio Completo

c) Ensino Superior Completo

3- Qual sua profissão? _____

4- Estado Civil casado solteiro

5- Qual a idade da primeira relação sexual? _____

6- Qual o número de parceiras nos últimos 2 anos? _____

7- Qual o número de parceiras anteriormente aos 2 anos? _____

8- Usa preservativo? sim não às vezes

9- Doença sexualmente transmissível associado? sim não

Qual? _____

10- Motivo pelo qual procurou atendimento médico especializado?

Pode assinalar mais de uma alternativa

a) Diagnóstico da parceira

b) Diagnóstico próprio

c) Consulta de rotina

d) Sinais e sintomas presentes

11- Existe diagnóstico da parceira? sim não

Resultado _____

12- Existe diagnóstico próprio prévio? sim não

Resultado:

Peniscopia- _____

RQ PCR- _____

ANEXO A



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que os Professores Doutores: Inês parecida Tozetti-UFMS (Presidente), Anamaria Mello Miranda Paniago-UFMS e Ana Rita Coimbra Motta de Castro-UFMS, Alda Maria Teixeira Ferreira – UFMS - (Suplente), participaram da banca examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado da aluna **Shirley Maria Sanches Navarro Marques, RGA 2009.1.10200001.016** do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste, intitulada: **“Detecção do DNA de HPV e determinação do tipo viral em homens atendidos em consultório urológico de Campo Grande - MS”**. Realizada no dia 18 de abril, no Anfiteatro do BLOCO IX na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS.

Campo Grande, 15 de abril de 2011


Ricardo Dutra Aydos
coordenador

ANEXO B