

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

**Centro de Desenvolvimento Tecnológico – CDTec Curso de
Graduação em Biotecnologia**



Trabalho de Conclusão de Curso

**A História Natural da Infecção por Papilomavírus Humano em
Homens**

Emily Montosa Nunes

Pelotas, 2013

Emily Montosa Nunes

**A História Natural da Infecção por Papilomavírus Humano em
Homens**

Trabalho acadêmico apresentado ao
Curso de Bacharelado em Biotecnologia
da Universidade Federal de Pelotas,
como requisito parcial à obtenção do título
de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador acadêmico: Prof. Dra. Fabiana Seixas.

Orientador de estágio: Prof. Dra. Laura Sichero.

Pelotas, 2013.

Dados de catalogação na fonte:
Ubirajara Buddin Cruz – CRB-10/901
Biblioteca de Ciência & Tecnologia - UFPel

N972h

Nunes, Emily Montosa

A história natural da infecção por papilomavírus humano em homens / Emily Montosa Nunes. – 77f. : il. – Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biotecnologia).

Universidade Federal de Pelotas. Centro de Desenvolvimento Tecnológico. Pelotas, 2014. – Orientador Fabiana Kömmling Seixas ; co-orientador Laura Sichero.

1.Biotecnologia. 2.HPV. 3.Câncer. 4.Homem. 5.Infecção.
I.Seixas, Fabiana Kömmling. II.Sichero, Laura. III.Título.

CDD: 615.50724

Emily Montosa Nunes

A História Natural da Infecção por Papilomavírus Humano em Homens

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial, para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 16/12/2013

Banca examinadora:

Prof. Dra. Fabiana Kömmling Seixas (Orientadora)
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Mariângela Freitas da Silveira
Doutora em Epidemiologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Ludmila Gonçalves Entiauspe
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas

**Aos que dediram e dedicam suas vidas
diariamente a Ciência.
Aos que forneceram corpo e mente aos estudos
pela compreensão destas patologias.
Aos acometidos por HPV e cânceres associados.**

Agradecimentos

A Deus por todas as oportunidades concedidas ao longo de minha vida e que me possibilitaram chegar até aqui.

Àos meus pais que sempre acreditaram nos meus sonhos e lutaram com garra até o momento que puderam para que eu os realizasse.

A minha família e amigos que acreditaram em meu potencial e tiveram paciência durante os longos dias dedicados a pesquisa e especialmente a elaboração desta monografia.

Ao professor Dr. Tiago Collares que me possibilitou adentrar no mundo da pesquisa em oncologia, um dos meus grandes sonhos.

A professora Dra. Fabiana Seixas por ter me orientado durante minha vida acadêmica e fornecido todo o apoio necessário para tal.

A orientadora e grande amiga Dra. Ludmila Entiauspe por ter confiado em mim e em minha capacidade, por ter me feito apaixonar por HPV e seguir estudos nesta área.

As atuais orientadoras Dra. Laura Sichero e Dra. Luísa Villa pelas oportunidades concedidas assim como por me apresentarem aos estudos da infecção por HPV em homens.

Ao Centro de Biotecnologia, junto a todos seus profissionais e colegas, que dispensaram recuos, atenção e esforços em minha educação acadêmica básica.

As instituições UFPel e ICESP por me abrigarem e fornecerem os recursos necessários a minha formação e a parte dos conhecimentos adquiridos por mim e transcritos nesta monografia.

Ao CNPq pelos fomentos fornecidos durante toda minha graduação.

E por fim, as integrantes de minha banca – Dra. Ludmila e Dra. Mariângela Freitas – pela paciência e atenção dispensada na correção deste trabalho.

Muito Obrigada!

"É para o diagnóstico precoce que devemos nos voltar em busca de qualquer progresso material na cura do câncer".
(JOHN LOCKHART-MUMMERY, 1926, p. 120)

Resumo

NUNES, Emily Montosa. **A História Natural da Infecção por Papilomavírus Humano em Homens**. 2013. 77f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biotecnologia) — Curso de Bacharelado em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2013.

O Papilomavírus Humano (HPV) é transmitido principalmente através do contato sexual e a infecção por estes vírus está fortemente associada ao desenvolvimento de tumores do colo do útero, da vulva e do ânus em mulheres, câncer do pênis e do ânus em homens, assim como os tumores da cabeça e pescoço, em ambos os sexos. Estudos caso-controle realizados em mulheres com câncer cervical mostraram que o comportamento sexual dos parceiros masculinos influencia o risco das mulheres de desenvolverem esta neoplasia. No entanto pouco se sabe sobre a história natural da infecção por HPV na região genital masculina. O número de estudos que têm sido realizados relacionando a infecção por HPV em homens heterossexuais com estimativas de prevalência específicas – em uma ampla faixa etária e envolvendo diversas etnias – é baixo, limitando assim a capacidade de tirar conclusões sobre as diferenças na distribuição de tipos de HPV entre os homens. Em 2005, um estudo prospectivo internacional em homens (infecção por HPV em homens, HIM) marcou a história natural da infecção por HPV em homens, pois coletou amostras orais, penianas e do canal anal de 4.500 homens, a cada seis meses por quatro anos, buscando avaliar a distribuição dos tipos entre homens com idades entre 18 a 70 anos recrutados em três países (Brasil, Estados Unidos e México), utilizando-se de um protocolo comum de amostragem e de detecção de HPV. Os achados moleculares estão em análises, juntos aos dados epidemiológicos coletados a cada visita, afim de que estas informações sejam capazes de auxiliar nos esforços de prevenções futuras relacionadas a infecção por HPV e a redução de doenças em homens e, conseqüentemente, em mulheres. Portanto, esta monografia objetiva abordar a infecção e epidemiologia do HPV em homens, através da coleta de informações em artigos científicos, buscando demonstrar como tais achados podem auxiliam na prevenção de doenças, principalmente o câncer, tanto em homens quanto em mulheres.

Palavras-chave: HPV; homem; infecção; câncer.

Abstract

NUNES, Emily Montosa. **The Natural History of Human Papillomavirus Infection in Men**. 2013. 77f. Completion of coursework (Undergraduate Degree in Biotechnology) — Bachelor of Biotechnology, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2013.

The Human Papillomavirus (HPV) is transmitted primarily through sexual contact and infection by these viruses is strongly associated with the development of tumors of the cervix, vulva and anus in women, cancer of the penis and anus in men, as well as head and neck tumors in both genders. Case-control studies conducted in women with cervical cancer showed that the sexual behavior of male partners influence women's risk of developing this cancer. However little is known about the natural history of HPV infection in the male genital region. The number of studies that have been conducted relating to HPV infection in heterosexual men with prevalence estimates specific - in a wide age range and involving various ethnicities - is low thus limiting the ability to draw conclusions about differences in the distribution of HPV types among men . In 2005, an international prospective study in men (HPV infection in men, HIM) scored the natural history of HPV infection in men, for samples collected oral, penile and anal canal of 4,500 men, every six months for four years, seeking to assess the distribution of types among men aged 18 to 70 recruited in three countries (Brazil, United States and Mexico), using a common protocol for sampling and detection of HPV. Molecular findings in analyzes, together with epidemiological data collected at each visit , so that this information be able to assist in the preventions future efforts related to HPV infection and disease reduction in men and hence women. Therefore, this monography aims to address the infection and epidemiology of HPV in men, by collecting information in scientific articles to demonstrate how such findings may help in the prevention of diseases, especially cancer, in both men and women.

Keywords: HPV; men; infection; cancer.

Lista de Figuras

Figura 1	Apresentação esquemática do genoma de HPV.....	22
Figura 2	Árvore filogenética de 170 tipos de HPV de papilomavírus.....	26
Figura 3	Fases do ciclo de vida do HPV	29
Figura 4	DNA HPV mediando a inativação de p53 e pRb via protossomal.	31
Figura 5	Estratégias de evasão do sistema imune pelo HPV.....	33
Figura 6	Número de artigos publicados por ano com as palavras “HPV” e “men”	46

Lista de Tabelas

Tabela 1	Respostas imunes naturais contra proteínas codificadas pelo HPV....	33
Tabela 2	Doenças humanas associadas à infecção por HPV	35
Tabela 3	Tipos de HPV e seus efeitos em patologias diversas.....	35
Tabela 4	Tipos de HPV associados a carcinomas invasivos.....	37
Tabela 5	Exemplos de estudos que observam a incidência, prevalência e evolução do HPV em homens no decorrer do tempo	49
Tabela 6	Artigos publicados pelo Estudo HIM.....	52

Lista de Abreviaturas e Siglas

5-FU	5-fluorouracil
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Célula intraepitelial apresentadora de antígeno
CASI	Auto-Entrevista Assistida por Computador
CC	Câncer Cervical
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CDK	Quinase dependente de ciclina
Célula NK	Célula <i>natural killer</i>
CER	Resposta cognitiva e emocional ao resultado do teste de HPV
CHMP	Comitê de Medicamentos para Uso Humano
CO ₂	Gás carbônico
DFH	Hibridização dot com filtro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
E	Proteína precoce
E1	Proteína precoce 1
E2	Proteína precoce 2
E3	Proteína precoce 3
E4	Proteína precoce 4
E2F	Fator de transcrição
E5	Proteína precoce 5
E6	Proteína precoce 6
E7	Proteína precoce 7
E8	Proteína precoce 8
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
Família PDZ	Domínio estrutural de proteínas sinalizadoras
FDA	Administração Federal de Alimentos e Medicamentos
G1	Estágio 1 do ciclo celular

HC	Ensaio de Captura Híbrida
HDAC	Histona deacetilase
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígenos de Histocompatibilidade Humano
HLA-DQ β	Receptor de superfície celular encontrado em células apresentadoras de antígenos
HPV	Papilomavírus Humano
IARC	Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer
ICTV	Comitê Internacional em Taxonomia de Vírus
IFN-1	Interferon tipo 1
IL-10	Interleucina 10
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Integrina α 6 β 4	Reguladora positiva de células basais em reparação de lesões
ISH	Hibridização <i>in situ</i>
kb	Quilobase
L	Proteína tardia
L1	Proteína tardia 1
L2	Proteína tardia 2
LCR	Região Longa de Controle
LT CD8+	Linfócito citotóxico CD8+
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
mRNA	RNA mensageiro
MSM	Homens que fazem sexo com homens
MSW	Homens que fazem sexo com mulheres
MSWM	Homens que fazem sexo com mulheres e homens
NIA	Neoplasia Intraepitelial Anal
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NIP	Neoplasia Intraepitelial Peniana
NIV	Neoplasia Intraepitelial Vulvar

NIVN	Neoplasia Intraepitelial Vaginal
nm	Nanômetros
p21	Reguladora da transição em G1
p27	Inibidor de CDK em G1
p53	Proteína celular supressora de tumor
p107	Proteína similar a retinoblastoma 1
p130	Proteína similar a retinoblastoma 2
p300/CBP	Proteína co-ativadora transcricional
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
pRb	Proteína do retinoblastoma
RFLP	Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição
RNA	Ácido ribonucleico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
Ubiquitinas ligase cullin 2	Degradadora da pRb via protossomal
Ubiquitina ligase E6AP	Degradadora da p53 via protossomal
URR	Região reguladora
WSW	Mulheres que fazem sexo com mulheres

SUMÁRIO

1	Introdução.....	17
2	Objetivos	19
2.1	Objetivo geral	19
2.2	Objetivos específicos.....	19
3	Metodologia	20
4	Papilomavírus Humano.....	21
4.1	Genoma	21
4.2	Classificações	23
4.2.1	Classificação Filogenética.....	24
4.2.2	Classificação Oncogenética.....	25
5	Infecção pelo Papilomavírus Humano.....	27
5.1	Ciclo de vida	27
5.1.1	Integração	29
5.1.2	Incubação.....	31
5.1.3	Infecção.....	34
5.2	Transmissão	38
5.3	Eliminação	42
6	A Infecção por Papilomavírus Humano em Homens	44
6.1	Estudos Pioneiros na Infecção por HPV em Homens.....	45
6.2	Projeto “HPV em Homens” (HIM).....	50
7	Perspectivas do Estudo de HPV em Homens	54

8	Considerações Finais	59
9	Referências Bibliográficas	60

1 Introdução

O papilomavírus humano (*Human Papillomavirus*, HPV) é um agente causador viral de lesões proliferativas da pele e membranas mucosas. Atualmente é identificado como a doença sexualmente transmissível (DST) mais frequente entre homens e mulheres (CANEPA *et al*, 2013).

A relação entre tipos de HPV considerados de alto risco oncogênico e o câncer cervical (CC) tem gerado um grande foco de atenção, por parte da comunidade científica, perante infecções por HPV em mulheres. Tal preocupação tem conduzido ao desenvolvimento e distribuição de vacinas profiláticas altamente eficazes contra este agente viral (CANEPA *et al*, 2013).

Estudos iniciais sobre HPV em homens foram conduzidos primeiramente em homens que fazem sexo com homens (*men who have sex with men*, MSM) como também em portadores de HIV, uma vez que estes eram considerados as principais populações de risco infectadas, sendo possível assim determinar o risco de câncer associado a infecções por HPV. Subsequentemente, o interesse se deslocou em infecções por HPV em homens heterossexuais, especialmente para esclarecer seu papel na transmissão da infecção a mulheres. Atualmente, as formas e direção de transmissão (homem-mulher *versus* mulher-homem) têm sido amplamente discutidas (CANEPA *et al*, 2013; NYITRAY *et al.*, 2013).

A Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) produziu em 2007 uma monografia referente ao papilomavírus humano, unindo-a a coleção de monografias as quais visam avaliar e determinar componentes intrínsecos ao risco de carcinogênese em humanos. Neste manuscrito, o IARC confirmava, através da análise de estudos produzidos em diversos países, o papel carcinogênico do HPV em patologias humanas, sendo relatado com forte associação junto à carcinogênese de pênis, canal anal, cavidade oral, laringe e esôfago (CANEPA *et al*, 2013).

Com base em dados obtidos a partir de vários estudos de eficácia da vacina conduzidos em homens, em 2009, a Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) dos EUA licenciou o uso da vacina de HPV quadrivalente para a prevenção de verrugas genitais em homens com idade entre 9-26 anos. Em 2010, a utilização de vacina quadrivalente também foi aprovada na prevenção do câncer do canal anal e em lesões pré-cancerosas

associadas em homens e mulheres com idades entre 9-26 anos. Posteriormente, o Comitê de Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), da Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA), aprovou esta vacina contra verrugas genitais em homens de 9 a 26 anos (CANEPA *et al*, 2013).

Apesar da disponibilidade da vacina contra o HPV para o uso em homens, poucos países têm desenvolvido programas de vacinação dedicados a esta população suscetível, sendo devido a diversos os motivos: falta de conhecimento perante aspectos da história natural da infecção em homens; poucos dados estatísticos sobre a prevalência de patologias causadas por HPV; políticas de escalonamentos necessárias a nações em desenvolvimento para que haja uma relação positiva entre condição socioeconômica e vacinação. Assim, a coleta, estudo e análise destes dados é essencial à implementação de programas de rastreo estendidos como também à definição de planos de rastreamento e educação sexual apropriadamente voltado à população masculina (CANEPA *et al*, 2013).

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Explicar os diversos fatores envolvidos na história natural da infecção por HPV em homens.

2.2 Objetivos específicos

1. Apresentar a história natural dos diversos papilomavírus humanos;
2. Explicar os fatores envolvidos na infecção por HPV em homens.

3 Metodologia

Foi realizada pesquisa bibliográfica com o objetivo de identificar produções científicas sobre a história natural da infecção por HPV em homens. Para isso, foi utilizado inicialmente (descrição da infecção por papilomavírus em humanos), sites de referência como Ministério da Saúde, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), Instituto Nacional do Câncer (INCA), *World Health Organization* (WHO), além da busca em periódicos publicados em revistas científicas. Para a revisão bibliográfica da infecção por HPV especificamente em homens, foi utilizado o banco de dados online PubMed.

A pesquisa foi realizada de outubro a dezembro de 2013 e utilizou-se as palavras-chaves HPV e *men*, tendo sido encontradas 1.207 publicações. Para trabalhar os dados, foi elaborada uma tabela com os seguintes dados: ano de publicação, nome do primeiro autor, título do artigo, assuntos abordados e material analisado (tabela não apresentada).

Como critérios de inclusão, foram selecionadas publicações envolvendo diagnóstico e/ou tratamento do HPV em homens, também sendo aceito artigos que incluíam populações mistas, coletado tanto de homens como de mulheres. Quanto ao tipo de publicação, optou-se por artigos de revista, publicados no período de 1985 a 2013. Foram excluídas publicações que envolviam somente população feminina, infantil e que se tratava de HPV como sigla de Período de Variabilidade do Coração (*Heart Period Variability*, HPV).

Os resultados obtidos, após refinamento de dados, apresentaram cerca de 1.080 publicações, dos quais 32 ($n \cong 3\%$) pertenciam ao estudo HIM (*HPV in men*) e os demais 1.048 ($n \cong 97\%$) referiam-se a outros estudos prospectivos e/ou análises. A análise dos temas abordados nos artigos demonstrou a evolução dos principais temas abordados por década.

4 Papilomavírus Humano

O Papilomavírus Humano foi identificado pela primeira vez na década de 80 pelo Prof. Dr. Harald zur Hausen como agente causal de câncer cervical (CC) (NOBELPRIZE.ORG, 2013). Atualmente sabe-se da sua relação com outros tipos de câncer como a maioria dos cânceres de vagina e canal anal como também uma fração dos cânceres de vulva, pênis e orofaringe (MUÑOZ *et al.*, 2006). O HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comumente encontrada com estimativas mundiais apontando a existência de 300 milhões de indivíduos assintomáticos infectados (GISSMANN, 2012).

Sendo esta uma doença sexualmente transmissível (DST), o HPV pode infectar tanto homens quanto mulheres, entretanto grande parte dos estudos concentra-se na associação entre o HPV e a cérvix uterina, uma vez que o CC é o câncer de maior preocupação em termo de saúde pública mundial. No ranking como segundo câncer que mais acomete mulheres, o CC leva a óbito aproximadamente 270 mil mulheres por ano no mundo, sendo mais de 85% em países em desenvolvimento (WHO, 2013) e 5 mil somente no Brasil (INCA, 2010).

4.1 Genoma

Durante muitos anos a biologia dos papilomavírus apresentou-se desconhecida, uma vez que não era possível realizar o cultivo de tecidos e a propagação do vírus em sistemas *in vitro*. Também havia a impossibilidade de se desenvolver modelos animais da infecção, principalmente quando se tratava da patologia advinda dos tipos humanos. Assim, grandes dificuldades foram observadas em se tentar obter modelos animais de infecção natural. Com o desenvolvimento da clonagem molecular de genomas, no início de 1980, houve a primeira oportunidade de se estudar os genes virais individuais, principalmente dos HPV, entretanto apenas na década seguinte a propagação desses vírus em culturas organotípicas foi alcançada tornando a Genética Viral possível (IARC, 2007).

Assim, hoje se sabe que os HPV possuem um capsídeo não envelopado de 50 nm de diâmetro que contém uma molécula de DNA fita dupla circular de

aproximadamente 8 kb. O genoma codifica dois tipos de proteínas: as precoces e tardias. As proteínas precoces (E, *early*) ocupam aproximadamente 45% do genoma (representado em torno de 4,5 kb) e são identificadas com número de 1 a 8: E1 e E2 atuando na replicação e transcrição; E5, E6 e E7 com função na transformação da célula hospedeira; E4 atuando como proteína citoplasmática estando presente somente no HPV-1 induzindo verrugas; E3 e E8 sem produto ou função conhecida. Já as proteínas tardias (L, *late*), ocupando uma região de aproximadamente 40% do genoma (representado por em torno de 2,5 kb) possui as regiões L1 e L2 atuando como proteínas primárias (capsídeo maior) e secundárias (capsídeo menor), respectivamente, na formação do capsídeo viral (ALBA *et al*, 2009; BEUTNER *et al*, 1997). Entre as regiões do gene codificantes para L1 e E6 encontra-se uma região não codificante com tamanho aproximado de 15% do genoma viral (em torno de 1kb) conhecida como Região Longa de Controle (*Long Control Region*, LCR) que atua regulando a expressão dos genes precoces (zur HAUSEN *et al.*, 1996) como pode ser visto na figura 1.

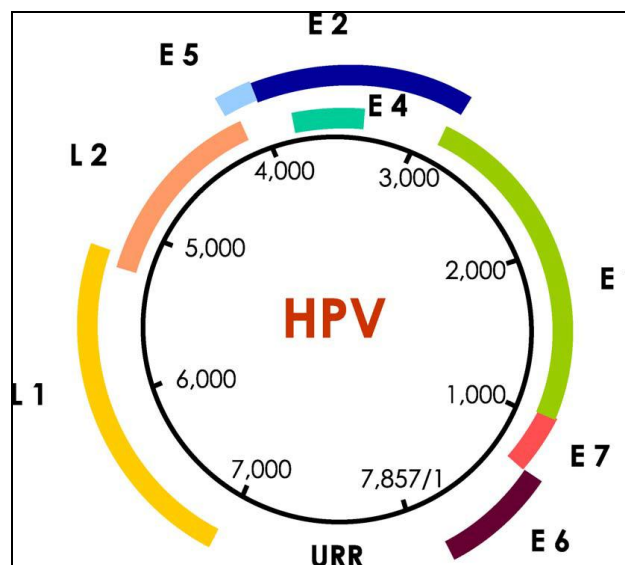


Figura 1 – Apresentação esquemática do genoma de HPV que mostra a disposição dos genes não estruturais (genes E), estruturais (L1 e L2) e da LCR ou região reguladora (*Upstream Regulatory Region*, URR).

Fonte: MUÑOZ *et al.*, 2006.

4.2 Classificações

A classificação atual do HPV, apesar de bem consolidada, é recente. O primeiro critério taxonômico empregado foi o advindo do Comitê Internacional em Taxonomia de Vírus (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) o qual faz uso para a demarcação de espécies: sequências de parentescos genômicos, presença de hospedeiros naturais, tropismo por células e tecidos, patogenicidade e citopatogenicidade, modo de transmissão, como também propriedade físico-químicas e antigênicas. Entretanto, o papilomavírus se posiciona como uma exceção a estas regras, uma vez que ao isolá-lo de tecidos humanos perdeu-se sua diversidade comportamental. Além disso, notou-se que não é possível criar um sistema de cultura de tecidos adequado para propagar este vírus em larga escala como também é impossibilitada sua transmissão para animais em laboratório. A disponibilidade e o desenvolvimento de novas técnicas laboratoriais mostraram, através do isolamento e caracterização de genomas completos, uma alta diversidade de organismos membros da família *Papillomaviridae*. Somente no início da década de 1980 o ICTV aceitou o sistema de classificação desenvolvido e já utilizado pelos papilomavirólogos, entretanto, tal sistema só se mostrou finalizado em 2003 (de VILLIERS *et al*, 2004).

O momento de grande crescimento em estudos sobre HPV deu-se após as publicações de zur Hausen em 1985 no qual foi demonstrada a forte associação destes vírus ao câncer cervical, estimulando assim a pesquisa com papillomavírus em nível internacional. Um rápido aumento do isolamento e caracterização de novos tipos de HPV ocorreu, e estes resultados foram apresentados e reconhecidos no Workshop de Papilomavírus anual realizado em Kuopio (1985). A partir daí, foram criados centros de referência onde inúmeros tipos de HPV puderam ser depositados permitindo comparações entre novos isolados e os já existentes. Centros de referência na França, Estados Unidos e Alemanha foram planejados, entretanto somente o Centro de Referência em Heidelberg, Alemanha, foi a termo. Todos os isolados de HPV desde então têm sido recolhidos e mantidos como estoques de referência. Um acordo entre os cientistas foi estabelecido para que clones fossem mantidos em sigilo até que o pesquisador envolvido publique a informação. Por volta de 1989, 60 novos tipos foram registrados, bem como um número de cópias de tipos conhecidos foram isolados e caracterizados (de VILLIERS *et al*, 2013).

Assim, a classificação do papilomavírus humano pode-se dar de duas formas: baseada na filogenia, a qual é, atualmente, a reconhecida pelo ICTV; ou de acordo com potencial oncogênico do genótipo, isto é, sua propabilidade de gerar um tumor no tecido o qual infecta.

4.2.1 Classificação Filogenética

A classificação filogenética é baseada na identidade da sequência do gene *L1*, região mais conservada do genoma viral, possibilitando também estudos de evolução. Variações nesta região permitem a classificação em diferentes níveis taxonômicos: gêneros, com identidade menor que 60% que são denominados em letras gregas; espécies, que são nomeadas com a letra grega do gênero correspondente junto a um número (BERNARD *et al.*, 2010); e tipos, sendo necessário mais que 10% de divergência no gene *L1* para caracterizar o novo tipo e é dada a nomenclatura “HPV” seguido do número correspondente (de VILLIERS *et al.*, 2004). Atualmente, a metagenômica é a área mais buscada para auxiliar na identificação e isolamento destes organismos, auxiliando assim em uma melhor compreensão da sua evolução (de VILLIERS *et al.*, 2013).

Os papilomavírus humanos são classificados em cinco gêneros: alfa-papilomavírus, beta-papilomavírus, gama-papilomavírus, mu-papilomavírus e nu-papilomavírus (BERNARD *et al.*, 2010). Os HPV do gênero alfa-papilomavírus estão associados às lesões em mucosas, incluindo a região anogenital, e os demais infectam principalmente regiões cutâneas. Os gêneros são divididos em espécies, totalizando 32 espécies, e estas compostas por tipos (HPV-16, -18, -31, etc.) (de VILLIERS *et al.*, 2004).

4.2.1.1 Variantes Moleculares

As variantes moleculares ocorrem dentro de um novo subtipo viral, portanto, para que seja reconhecida a existência de um subtipo, é necessário que haja uma variação nucleotídica entre 2% e 10% na região do gene *L1* e, no caso da variante, é necessário que esta variação seja menor que 2% (BERNARD *et al.*, 2005).

Entretanto, quando utilizada como base a LCR, foi descrito até 5% de diferença entre variantes (HO *et al.*, 1993).

A variabilidade genética nos diferentes genes é filogeneticamente compatível, uma vez que mudanças nucleotídicas correspondem-se. O evento de recombinação é raro em HPV (CHEN *et al.*, 2005), entretanto a maior parte dos isolados diferem entre si. Deve-se salientar que não há diversidade rápida como em certos vírus de RNA, pois a maioria dos tipos de HPV podem ser reisolados sob a forma de apenas 10-100 variantes genômicas diferentes que normalmente mostraram diversidade de sequências de cerca de 1-2% (BERNARD *et al.*, 2010). As implicações filogenéticas (evolução lenta ligada de hospedeiro e vírus) têm sido amplamente discutidas quanto às implicações clínicas e a diversidade, ou seja, estudos patológicos dentro de tipos individuais de HPV, ainda estão sob investigação (BERNARD *et al.*, 2010; de VILLIERS *et al.*, 2004).

4.2.2 Classificação Oncogénica

A classificação oncogénica se baseia no potencial do tipo viral em gerar lesões cancerosas, podendo ser classificados como de baixo ou alto risco oncogénico. Alguns tipos virais como os HPV-6 e -11 estão associados exclusivamente às proliferações benignas, como verrugas comuns e condilomas, e, portanto são considerados como não-oncogénicos. Já os frequentemente demonstrados em inúmeros estudos com mulheres (FORMAN *et al.*, 2012) como os tipos HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, em ordem decrescente de frequência, são responsáveis por cerca de 90% de todos os cânceres cervicais mundiais (MUÑOZ *et al.*, 2006), sendo assim classificados como oncogénicos.

Em todos os tipos já descritos, os HPV-16 e -18 são detectados em cerca de 70% dos cânceres do colo do útero, vagina e ânus e em cerca de 30-40% dos casos de câncer da vulva, pênis e orofaringe (MUÑOZ *et al.*, 2006). Assim, estes tipos de HPV mais prevalentes têm sido estudados, e as sequências de diferentes isolados do mundo todo foram comparadas buscando-se mostrar a heterogeneidade genética dos diferentes tipos virais. Se estima até o momento a existência de mais de 150 tipos de papilomavírus humano e, dentre estes, aproximadamente 40 infectantes do trato anogenital (de VILLIERS *et al.*, 2004) como demonstrados na figura 2.

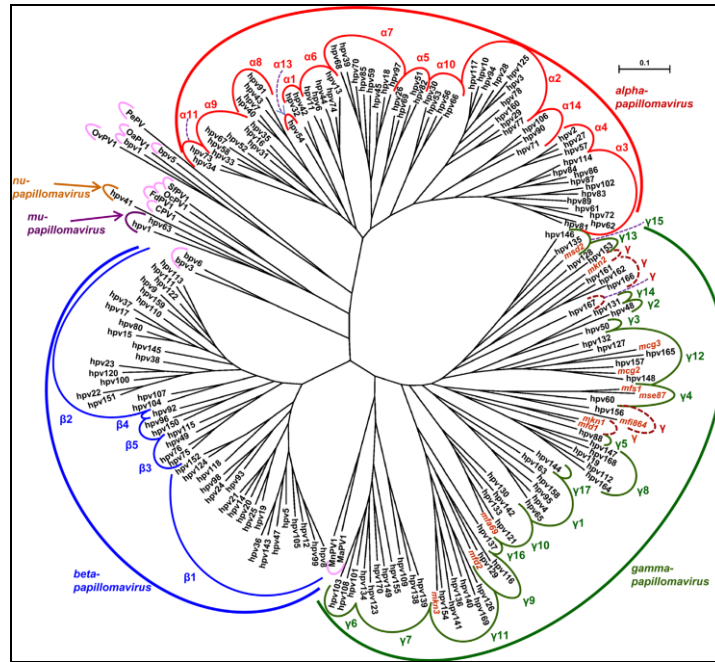


Figura 2 – Árvore filogenética realizada com base nas seqüências codificantes da L1 de 170 tipos de HPV, papilomavírus de animais individuais e papilomavírus humanos recentemente identificados usando o método de sequenciamento metagenômico. O método de máxima verossimilhança foi utilizado para a análise e a árvore foi elaborada utilizando o programa MEGA 5.1.

Fonte: de VILLIERS *et al.*, 2004.

5 Infecção pelo Papilomavírus Humano

A infecção pelo HPV dá-se principalmente através de contato sexual, sendo a contaminação frequente entre as regiões anogenitais e orofaríngea, ocorrendo tanto em homens quanto em mulheres. Assim, percebe-se que os papilomavírus são perfeitamente adaptados ao tecido do hospedeiro natural o qual infectam através seu tropismo em células epiteliais ou mucosas, estes vírus são capazes de explorar a maquinaria celular para seus próprios propósitos (MUÑOZ *et al.*, 2006).

Desta forma, os papilomavírus iniciam seu ciclo de vida através da entrada na célula hospedeira alvo podendo tanto se integrar ao genoma celular quanto ficar epissomático. Dependendo do comportamento adotado – nos quais influenciam diversos fatores ambientais, imunológicos além do tipo viral –, o HPV pode: gerar cópias e seguir um caminho de infecção no tecido, alcançando a formação completa da partícula infectante e, tornando assim, este hospedeiro em um transportador ativo da patologia; manter-se incubado por anos dentro das células basais sem gerar lesões nestas; ou mesmo, como registrado em cerca de 80% dos casos de infecção, num período de 12-30 meses, ser eliminado do organismo sem que seu indivíduo portador se dê conta de que estava infectado (ALBA *et al.*, 2009).

Nos outros 20% dos casos de infecção por HPV, a patologia ganha agressividade no tecido – levando-se em consideração os cofatores citados acima – e termina por gerar um tumor maligno. Baseado nisto, mostra-se a grande importância do estudo quanto à história natural do HPV, uma vez que cerca de 90% dos cânceres de canal anal, 40% dos cânceres vulvares e penianos, e 12% dos cânceres de orofaringe estão fortemente associados à infecção por HPV. Assim, a busca por se compreender o ciclo de vida destes vírus visa prevenir, rastrear e impedir a contaminação e manifestação desta patologia com potencial tão alto de geração desta doença.

5.1 Ciclo de vida

O ciclo inicia-se quando as partículas infecciosas (viriões) penetram o tecido através de microlesões – que ocorrem naturalmente durante uma relação sexual, por

exemplo – e infectam células estaminais localizadas na camada basal, uma vez que a proteína L1 do capsídeo viral tem a capacidade de interagir com integrinas $\alpha 6\beta 4$, que atuam como reguladoras positivas de células basais no momento de reparação de lesões, fazendo com que haja a integração virião-célula e este seja internalizado num processo de endocitose (ALBA *et al*, 2009; IMMUNOPAEDIA, 2013). Além da adaptabilidade do HPV para ligar-se e ser internalizado por estas, a invasão a células basais também possibilita ao vírus uma maior permanência e reprodutibilidade, uma vez que estas possuem a capacidade de replicar-se indefinitivamente até o processo de diferenciação terminal, no qual são levadas à camada suprabasal do tecido, possibilitando ao vírus completar seu ciclo de vida.

As células basais e suas descendentes (células de amplificação em trânsito) fornecem ao vírus a maquinaria celular necessária para que haja a replicação do DNA viral na forma extracromossomal circular fechado (epissoma), isto é, estruturadas somente com material genético e histonas que, apesar de ocorrer sem a integração entre genomas, dá-se dentro do núcleo da célula hospedeira. A replicação viral gera, inicialmente, cerca de 100 cópias do genoma de HPV por períodos variáveis de tempo até baixar para cerca de 30-50 cópias de manutenção, sendo que esta população viral não produtiva, como estas cópias são conhecidas, não apresentam capacidade de alterar o fenótipo da célula hospedeira, como também não chegam a sensibilizar o sistema imunológico do indivíduo infectado (ALBA *et al.*, 2009; MUÑOZ *et al*, 2006). Entretanto, para que este processo ocorra, são codificadas duas proteínas virais não estruturais, E1 e E2, para atuarem na replicação e transcrição do genoma viral neste primeiro momento. Com o decorrer do tempo, o tecido é repovoado com novas células de amplificação em trânsito que preenchem a camada basal do tecido.

Num segundo momento, as células basais migram para os estratos parabasais e suprabasais do tecido, perdendo sua capacidade de dividir-se e dando início ao processo de diferenciação terminal. Nesta etapa também é possível observar uma maior amplificação da expressão dos genes virais precoces, permitindo ao HPV gerar centenas de cópias de seu genoma dentro das células, processo denominado fase proliferativa ou produtiva. Devido a grande proliferação celular, costumam ocorrer espessamento do tecido gerando formações denominadas verrugas as quais caracterizam clinicamente uma infecção por papilomavírus.

No decorrer da diferenciação terminal celular, o ciclo de vida do HPV se completa com a codificação das proteínas estruturais L1 e L2 dentro do núcleo da célula hospedeira. Por fim, ocorre montagem da maquinaria viral no citoplasma e, com o desprendimento das células infectadas no tecido (seja por apoptose ou outro tipo de morte celular), os viriões maduros são liberados e capacitados para buscar e infectar um novo tecido (ALBA *et al*, 2009; FRAZER, 2004) como demonstrado na figura 3.

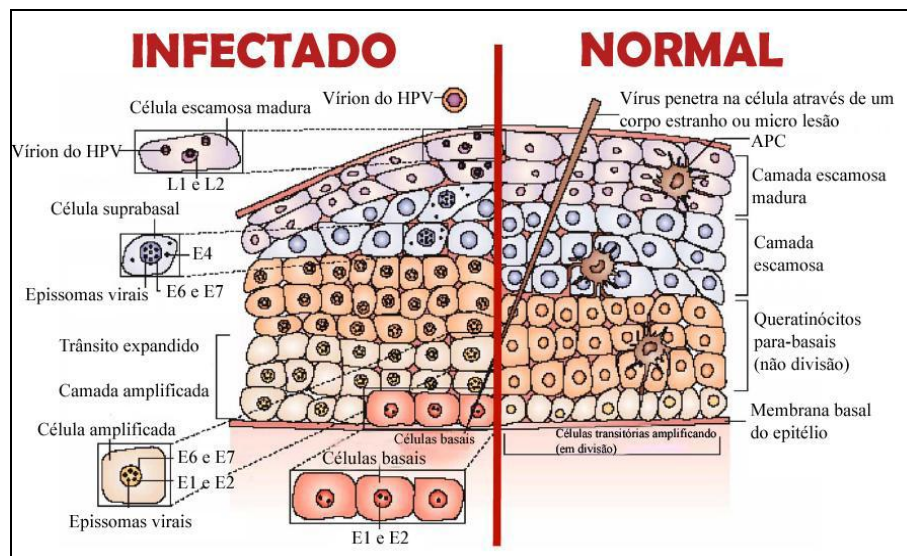


Figura 3 – Imagem demonstrativa das principais fases do ciclo de vida do HPV (lado esquerdo) mostrando, desde a entrada do vírus através de microlesão e proteínas virais envolvidas nas diversas etapas, até a liberação através da camada suprabasal. Ao lado direito, pode-se observar a estruturação do tecido antes do contato viral. Células intraepiteliais apresentadoras de antígenos (APC) são exauridas do epitélio infectados por HPV.

Fonte: FRAZER, 2004; MUÑOZ *et al.*, 2006.

5.1.1 Integração

A integração entre genomas ocorre, em certos casos, durante o ciclo de replicação do HPV, quando o DNA viral sofre linealização epissomal e consegue se integrar ao DNA cromossômico da célula hospedeira. A região que costuma apresentar este corte corresponde ao gene *E2* do HPV que gera, não somente a interrupção na síntese de proteínas com mesmo nome, como também alteração no fator de transcrição responsável pela regulação das oncoproteínas *E6* e *E7*: em baixa de *E2*, ocorre aumento da expressão dos genes *E6* e *E7* e,

consequentemente, o risco de desenvolvimento de um carcinoma também aumenta, pois este evento é considerado necessário para ocorrência de tumor maligno advindo da infecção por HPV (ALBA *et al.*, 2009).

É importante ressaltar que os tipos conhecidos como de alto risco, perante este evento, não se comportam da mesma maneira que os de baixo risco, também conhecidos como não oncogênicos. A diferença que se dá entre as proteínas E6 e E7 entre estes dois grupos está relacionada principalmente com a quantidade destas que são produzidas no momento de desestruturação do genoma viral: quanto maior a expressão dessas proteínas, maior instabilidade genômica, acúmulo de mutações oncogênicas, perda de controle do crescimento celular e, finalmente, câncer. (MUÑOZ *et al.*, 2006)

Assim, o papel destas oncoproteínas no desenvolvimento tumoral se deve a ligação delas, no citoplasma, com proteínas consideradas protetoras do genoma. A proteína E6 se liga a proteína celular supressora tumoral p53 e recruta ubiquitinas ligase E6AP que geram degradação desta proteína via proteossomal. Já a proteína HPV E7 se liga a proteína do retinoblastoma (pRb) e recruta ubiquitinas ligase cullin 2 que promovem degradação através da mesma via pela qual passa a p53 (Figura 4). Assim, a célula acumula alterações genéticas durante replicação de seu genoma e, ao se dividir, gera células aneuploides e imortais, com seu DNA em declínio progressivo, apresentando fenótipo característico de células neoplásicas. Portanto, esta célula hospedeira continuará servindo de forma vitalícia e desordenada como um centro de produção de oncogenes virais, desenvolvendo e perpetuando mutações no DNA de linhagens germinativas. (ALBA *et al.*, 2009; FRAZER, 2004; IMMUNOPAEDIA, 2013).

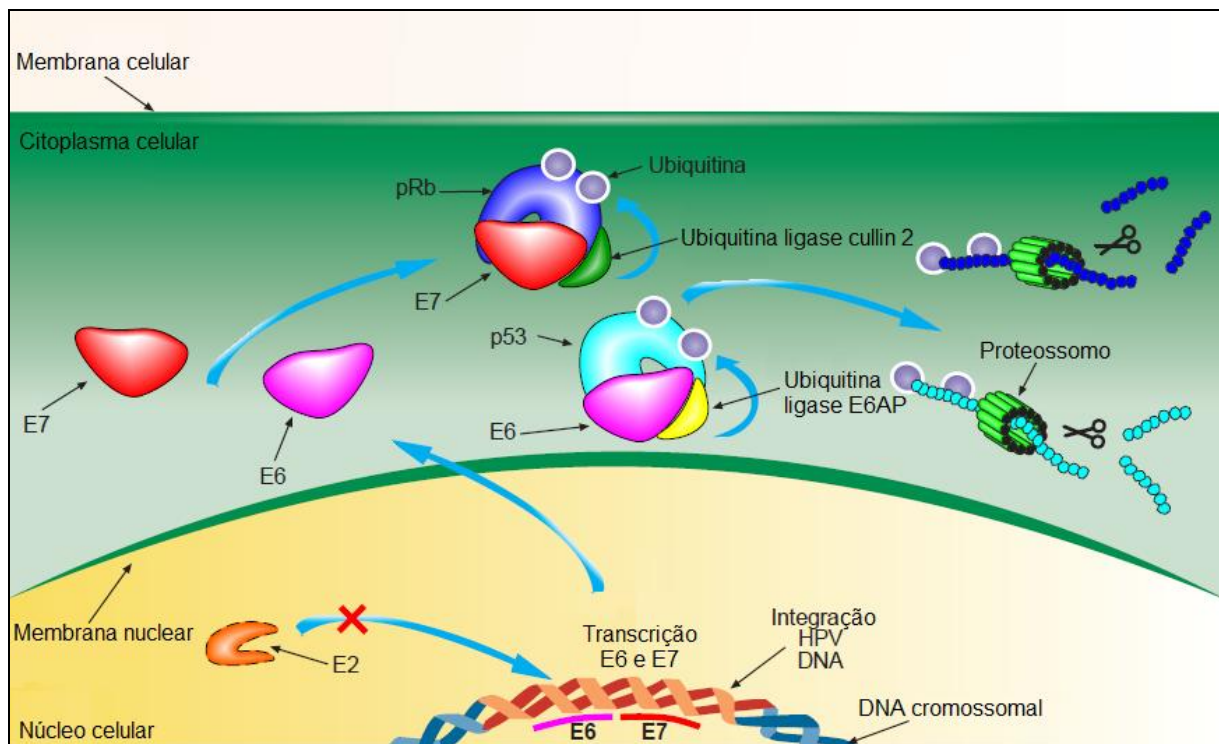


Figura 4 – DNA HPV mediando a inativação de p53 e pRb via proteossomo.

Fonte: IMMUNOPAEDIA, 2013.

5.1.2 Incubação

A incubação do HPV está relacionada com sua habilidade de evadir o sistema imune. Portanto, ao comparar o HPV a demais vírus, esses são considerados maus imunógenos naturais (FRAZER, 2004).

A entrada do papilomavírus na célula e o início das replicações sucessivas (período não produtivo) são marcados por duplicações do genoma somente em nível de manutenção, fazendo com que o vírus escape com facilidade da detecção por células citotóxicas T CD8+ (LT CD8+) (IMMUNOPAEDIA, 2013). Assim, a infecção por HPV não apresenta citólise, característica comum em viremias, não demonstrando perigo ou sendo capaz de sensibilizar de forma significativa o sistema imunológico inato, caracterizando assim uma infecção primária fraca, lenta e demorada a aparecer.

Assim, o papilomavírus honra bem o título de mau imunógeno, sendo que há outros diversos fatores que contribuem. Primeiramente, o tecido infectado por HPV

costuma aparentar pouca destruição tecidual e, por ser um vírus de DNA dupla fita, este não é capaz de ativar as respostas imunes inatas e adaptativas específicas. Assim, a falta de liberação de citocinas pró-inflamatórias limita a ativação das células de Langerhans as quais são necessárias na indução da imunidade adaptativa. Além disso, estes vírus possuem tropismo por tecidos conhecidos por possuir um ambiente anti-inflamatório rico em interleucina 10 (IL-10) e fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), portanto a probabilidade de inflamação tecidual é baixa. Assim, os HPV são capazes de iludir as respostas imunes do hospedeiro evitando as principais causas que desencadeiam respostas imunitárias a uma infecção viral, tornando o organismo infectado imunologicamente ignorante perante a infecção (FRAZER, 2004).

Quanto às proteínas virais codificadas pelo papilomavírus humano, estas são principalmente nucleoproteínas não secretadas, fazendo com que a célula infectada permaneça com seu fenótipo inalterado. Quanto às proteínas estruturais do papilomavírus, apesar de serem adjuvantes ideais de largo uso nas vacinas atualmente utilizadas, são expressas em níveis baixos em comparação com proteínas imunogênicas de outros vírus (FRAZER, 2004).

Mecanismos adicionais do HPV também estão envolvidos nesta fuga da indução de respostas e mecanismos efetores imunes. A proteína E6 é capaz de inibir interações dendríticas entre células aumentando assim a depleção celular no tecido. Além disso, E6, unida a proteína E7, pode bloquear a produção e capacidade de resposta das células hospedeiras ao se ligar a interferons tipo 1 (IFN-1) impedindo cascatas antivirais intracelulares (IMMUNOPAEDIA, 2013). Já a proteína E5 é capaz de inibir a transformação, dependente de pH, de peptídeos antigênicos, aprisionando-os, com o objetivo de não formarem receptores HLA classe I da membrana celular (Figura 5). Apesar de não conterem mais estes receptores e ativarem células *natural killer* (NK), estas são pouco encontradas nestes tecidos (FRAZER, 2004; IMMUNOPAEDIA, 2013). Desta forma, o sistema imune aguarda até o momento em que a produção de partículas virais infecciosas sofra uma deficiência que o possibilite identificar, localizar e combater o patógeno, como demonstrado na tabela 1 (FRAZER, 2004).

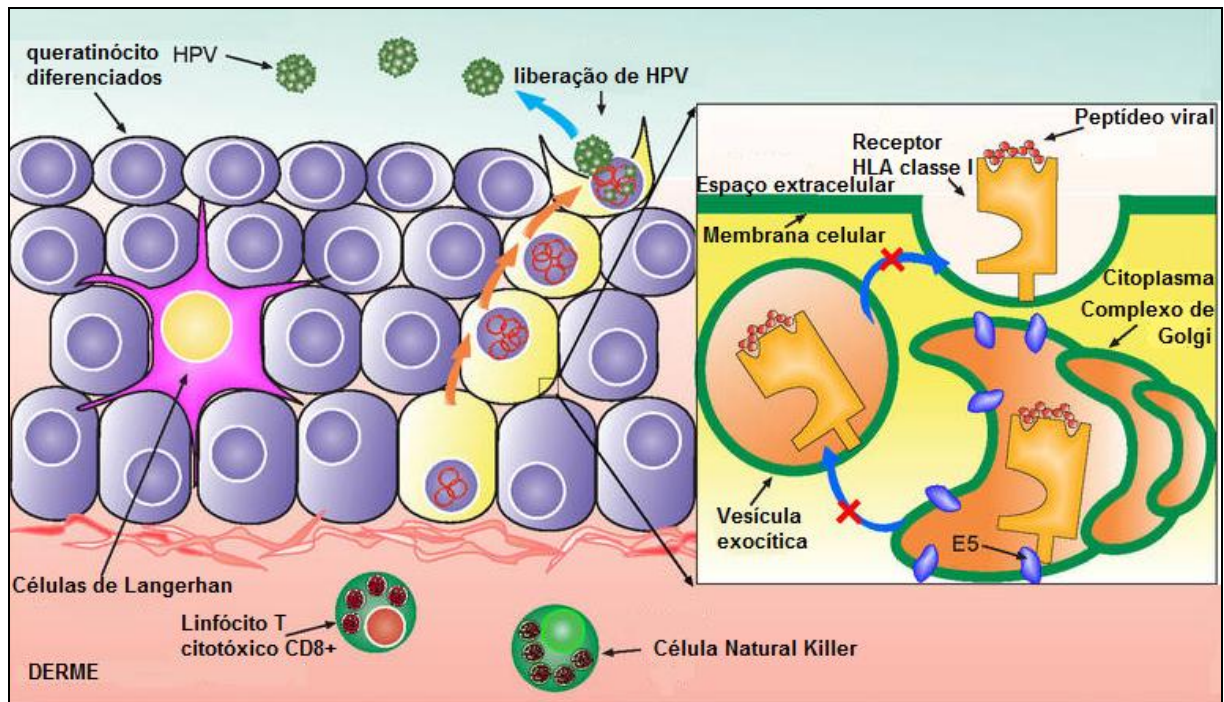


Figura 5 – Estratégias de evasão do sistema imune pelo HPV.

Fonte: IMMUNOPAEDIA, 2013.

Tabela 1 – Respostas imunes naturais contra proteínas codificadas pelo HPV

Proteína	Ação	Localização Quantidade	Função	Resposta imune
L1	Tardia	Nuclear ++++	Proteína principal do capsídeo (estrutural).	Anticorpo em 50-100% dos seres humanos infectados, ocorrendo semanas a anos após a infecção.
L2	Tardia	Nuclear ++	Proteína secundária do capsídeo Assistente no empacotamento do DNA.	Nenhuma
E1	Precoce	Nuclear +	Assistente de replicação epissomal DNA helicase.	Nenhuma
E2	Precoce	Nuclear +	Fator de transcrição.	Resposta celular associada com regressão de lesões em animais infectados.
E4	Tardia	Citoplasmática ++++	Assistente no empacotamento do vírus (?).	Nenhuma
E5	Precoce	Citoplasmática +	Impede diferenciação celular.	Nenhuma
E6	Intermediária	Nuclear +	Impede diferenciação celular Promove a degradação da p53.	-
E7	Intermediária	Nuclear ++	Impede crescimento celular/diferenciação Promove a degradação de pRb.	Associado com regressão de lesões de carcinoma intraepitelial invasivo.

Fonte: FRAZER, 2004.

5.1.3 Infecção

As infecções causadas pelo HPV podem ser expressas nas formas clínica, subclínica ou latente, sendo que a maioria das infecções é assintomática ou inaparente costumando ser detectáveis somente por meio de técnicas moleculares. Após cerca de três meses da infecção celular, são reportadas outras formas de infecção clínica com lesões exofíticas (condilomas acuminados) – verrugas genitais ou cristas de galo –, geralmente causadas por tipos de HPV oncogênicos de baixo risco, gerando tumores considerados benignos e permanecendo no organismo num período de três semanas a oito meses (BEUTNER & TYRING, 1997). Pode também assumir uma forma subclínica, visível apenas por meio de técnicas de magnificação (lentes) e após aplicação de reagentes, como o ácido acético, que ocorrem durante exames ginecológicos e/ou urológicos (colposcopia, vulvoscopia, vaginoscopia, peniscopia, uretroscopia), que objetivam a busca por possíveis modificações citológicas que caracterizem lesões benignas com potencial pré-maligno, que podem ser causadas por tipos de HPV de alto risco oncogênico (ALBA *et al.*, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Na forma clínica condilomatosa, as lesões podem ser únicas ou múltiplas, restritas ou difusas e de tamanho variável, localizando-se mais frequentemente, no homem, na glande, sulco bálano-prepucial e região perianal, e na mulher, na vulva, períneo, região perianal, vagina e colo. Menos frequentemente, podem estar presentes em áreas extragenitais como conjuntivas, mucosa nasal, oral e laríngea. Dependendo do tamanho e localização anatômica, podem ser dolorosas, friáveis e/ou pruriginosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Os diversos HPV infectam epitélio escamoso da pele ou membranas mucosas, porém diferentes tipos de HPV apresentam tropismo específico para tipos de células distintas (Tabela 2). Assim, os HPV podem ser divididos em três categorias: genitais mucosos; cutâneos não genitais; e tipos específicos para epidermodisplasia verruciforme, uma rara doença genética de pele caracterizada por lesões crônicas não genitais generalizadas de HPV (BEUTNER & TYRING, 1997).

Os tipos 6 e 11, considerados com baixo risco relacionado a carcinogênese, raramente se associam com carcinoma invasivo de células escamosas; são mais associados aos condilomas (lesões clínicas) estando presente em 90% das verrugas genitais (Tabela 3). Estima-se que uma em cada dez pessoas sexualmente ativas

sofre um episódio de verrugas genitais durante a vida. No entanto, a maioria destas infecções é transitória e subclínica com eliminação espontânea, podendo haver uma recidiva das lesões, mais provavelmente relacionada à ativação de “reservatórios” de vírus do que à reinfeção pelo parceiro sexual, num período entre 12-30 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; ALBA *et al.*, 2009). Entretanto, quando não são eliminadas ou tratadas, as verrugas persistem podendo se ampliar e difundir a diversas outras regiões, proximais ou não, desde que o tecido alcançado também apresente tropismo ao vírus infectante (BEUTNER & TYRING, 1997).

Tabela 2 – Doenças humanas associadas à infecção por HPV

Sítio anatômico	Doença
Pele	Verruga plantar profunda Verruga comum Verruga em mosaico Verruga plana Verruga açougueiro Verruga periungueal
Trato anogenital	Verruga anogenital Papulose Bowenoide Tumor Buschke-Löwenstein Neoplasia intraepitelial cervical, vulvar e perianal Carcinoma vulvar Carcinoma cervical Carcinoma de canal anal Carcinoma peniano
Trato respiratório	Papilomatose laríngea juvenil Carcinoma de células escamosas de laringe Carcinoma de células escamosas de seios paranasais Carcinoma de pulmão de células escamosas
Outros	Papilomatose conjuntival Carcinoma e ceratose em epidermodisplasia verruciforme Carcinoma de células escamosas periungueal Carcinomas associados à baixa imunidade: genético, iatrogênico e associados ao HIV

Fonte: BEUTNER & TYRING, 1997.

Já os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 e 58, conhecidos por atribuírem o alto potencial oncogênico no desenvolvimento do câncer, são encontrados ocasionalmente na forma clínica da infecção (verrugas genitais), mas têm sido associados com lesões externas (vulva, pênis e ânus) e lesões intraepiteliais ou invasivas do colo uterino e vagina (Tabela 4). Quando na genitália externa, estão associados a carcinoma *in situ* de células escamosas, Papulose Bowenoide, Eritroplasia de Queyrat e Doença de Bowen da genitália. Pacientes que têm verrugas genitais podem estar infectados simultaneamente com vários tipos de HPV.

Apesar disso, notou-se que todas as células em uma verruga parecem conter a mesma informação genética do HPV, sugerindo que o papiloma surge da proliferação de uma única célula basal infectada (BEUTNER & TYRING, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Tabela 3 – Tipos de HPV e seus efeitos em patologias diversas

Tipo de Lesão		HPV mais frequente	HPV menos frequente
Verrugas de pele	Plantar	1, 2	3, 4, 6
	Vulgar	1, 2, 7, 10	4, 7, 26, 28, 29, 41, 57, 60, 65
	Plana	3, 10	2, 26, 27, 28, 29, 38, 41, 49
	Recebida em transplante	-	1-6, 8, 10, 12, 15, 16, 17
Epidermodisplasia verruciforme		5, 8, 17, 20	9, 12, 14, 15, 19, 21-25, 36-38, 46, 47, 50
Lesões anogenitais	Condiloma acuminado	6, 11	2, 16, 30, 40, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 61
	NIC, NIVN, NIV, NIA, NIP	6, 11, 16, 18, 31	2, 16, 30, 40, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 61
Patologias benignas da cervix	Papiloma oral	2, 6, 11, 16	7
	Papilomatose laríngea	6, 11	-
	Papiloma conjuntival	6, 11	16
	Papiloma de cavidade nasal	em estudo	6, 11, 57

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical; NIVN: Neoplasia Intraepitelial Vaginal; NIV: Neoplasia Intraepitelial Vaginal; NIA: Neoplasia Intraepitelial Anal; NIP: Neoplasia Intraepitelial Peniana.

Fonte: ALBA *et al.*, 2009.

O efeito cancerígeno dos HPV considerados oncogênicos raramente é exibido imediatamente após a infecção, apesar de haverem diferenças quanto à agressividade dentro de tipos virais em grupo de alto risco como também entre variantes de uma espécie (IARC, 2007; ZEHBE *et al.*, 2011). Entretanto, normalmente são necessários anos ou mesmo décadas para uma infecção por HPV se transformar em uma lesão maligna. Este intervalo de tempo variável pode ser atribuído a uma série de cofatores – tipos virais, estado imunológico, tabagismo – que promovem a carcinogênese e assim determinam a persistência e progressão, seja para neoplasias intraepiteliais de alto risco, moderadas, graves ou mesmo carcinoma *in situ*. Por exemplo, existe evidência de que a irradiação com raios X auxilia a progressão maligna de papilomas respiratórios; o tabagismo está associado com um aumento significativo em algumas formas de carcinoma anogenital (BEUTNER & TYRING, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Observações recentes têm demonstrado que o período de latência viral tem sido subestimado, podendo permanecer por muitos anos em estado latente. Portanto, não é possível estabelecer o intervalo mínimo entre a contaminação e o desenvolvimento de lesões (incubação), variando de semanas a décadas (BEUTNER & TYRING, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Tabela 4 – Tipos de HPV associados a carcinomas invasivos

Tipos de carcinoma	HPV mais frequentes	HPV menos frequentes
Carcinoma cervical	16, 18, 31, 45	6, 10, 11, 26, 33, 35, 39, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 66, 68, 73? e outros não classificados
Carcinoma vulvar, vaginal, canal anal e peniano	16, 18	11, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66
Carcinoma de células escamosas e basais	2, 3, 5, 8, 9, 10, 17	12, 14, 15, 17, 19, 20, 21-25, 36-38, 47, 50
Câncer de amígdala	16	18, 33
Câncer orofaríngeo	16	3, 6, 11, 18, 33, 57
Câncer de laringe	16	6, 11, 18, 35
Câncer de esôfago	16, 18	6, 11
Câncer de mama (intraductal invasivo)	-	Provavelmente 33
Câncer de próstata	16, 18	em estudo
Câncer de uretra	5, 8, 16	14, 17, 20, 47

Fonte: ALBA *et al.*, 2009.

Nos últimos anos, têm-se observado um aumento significativo da infecção por HPV, tanto de suas formas subclínicas quanto clínicas. Isso se deve a diferentes fatores de risco associados aos quais as populações são expostas, uma vez que estilos e qualidade de vida influenciam nas taxas de incidência e prevalência entre

regiões e países. Assim, diversos estudos vêm fazendo uso de metodológicas e testes diagnósticos, com sensibilidades de ensaios distintos, buscando determinar e compreender a história natural em cada uma dessas populações (ALBA *et al.*, 2009).

5.2 Transmissão

A transmissão do HPV pode ocorrer de diversas formas, entretanto foi identificado que, para que haja risco de infecção, faz-se necessária a presença do vírus completo e não apenas fragmentos. Além disso, não é conhecido o tempo que o HPV pode permanecer quiescente e que fatores são responsáveis pelo desenvolvimento de lesões (BODAGHI *et al.*, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Assim, é conhecida a transmissão viral via horizontal e vertical. A primeira está relacionada a contatos sexuais diretos (principal forma de infecção), podendo ocorrer também através do uso de materiais sexuais (contato indireto). A segunda pode ocorrer via partos naturais (contato direto mãe- filho), podendo ocorrer também, em casos raros, através do uso de materiais cirúrgicos (contato indireto), como o fórceps. Outras formas de contato parecem também transmitir o HPV como através de umidade e contato via compartilhamento de vestimentas. (ALBA *et al.*, 2009).

O modo mais comum de transmissão horizontal de HPV é por meio de atividade sexual através do contato com tecido infectado, seja ele cervical, vaginal, vulvar, peniano ou anal. No início de 1950, foi relatado que verrugas genitais desenvolveram-se entre quatro e seis semanas em esposas de militares que retornavam do exterior e que tiveram verrugas genitais. Outro estudo mostrou que 64% dos parceiros sexuais de indivíduos que apresentaram verrugas genitais desenvolveram-nas após um intervalo médio de dois a três meses, sendo resultados semelhantes registrados em outras publicações. Perante este tipo de transmissão, tem se discutido atualmente em que direção se dá a transmissão na relação heterossexual: homem-mulher – como tem se acreditado durante anos – ou mulher-homem – como alguns estudos vêm apresentando dados nos últimos anos, uma vez que a incidência de DNA de HPV tem permanecido alta em homens durante relacionamento monogâmico comparado a suas parceiras. Um estudo relatou que a

taxa de transmissão do cervix/urina para pênis foi 3,6 vezes maior do que a transmissão a partir de pênis para cervix/urina (NYITRAY *et al.*, 2013; IARC, 2007).

Assim, o contato com lesões microscópicas, na pele ou mucosa, possibilita a transmissão e conseqüentemente infecções por HPV. No entanto, com base em dados obtidos de mulheres que fazem sexo com mulheres (*women who have sex with women*, WSW), parece que a relação com penetração (pênis-vagina) não é estritamente necessária. Além disso, a transmissão pode ocorrer em um local anogenital e a infecção ser transmitida, por autoinoculação, para outro sítio. Assim, a infecção por HPV em regiões anogenitais são as doenças sexualmente transmissíveis mais comuns, porém existem algumas evidências de que o grau de transmissibilidade sexual pode variar entre os tipos e entre populações (IARC, 2007). Exemplo disso envolve predisposições genéticas como as relacionadas à associação com MHC (Complexo principal de histocompatibilidade), locus HLA-DQ β , em lesões NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical), além de situações de imunossupressão – infecção por HIV ou drogas imunossupressoras (FRAZER, 2004).

Infecções por HPV podem ser transmitidas não apenas através das relações peno-vaginal, mas também através de outras atividades sexuais como o sexo oral, peno-anal, vaginal-digital e uso de brinquedos sexuais insertivos. Um estudo analisou a infecção genital pelo HPV em mulheres que tiveram relações sexuais com mulheres, sendo que esta avaliação resultou que práticas sexuais entre parceiros sexuais femininos podem ocasionar transmissão de HPV. Mãos transportando tipos de HPV genital em pacientes com verrugas genitais já foi registrado, sendo que os resultados apoiaram a possibilidade de transmissão do HPV pelo contato digital-genital (IARC, 2007).

Embora existam poucos estudos realizados sobre a prevalência de infecção por HPV entre homens em relação aos entre mulheres, essas infecções também são comuns em homens. Os poucos estudos que avaliam fatores associados com a infecção em homens, história sexual, idade e, possivelmente, a utilização do preservativo, estão associados com a prevalência de HPV. Os dados publicados sobre a história natural do HPV em homens são escassos, entanto estudos prospectivos da infecção por HPV em homens estão em andamento. Como qualquer outra doença sexualmente transmissível, a prevenção da infecção é um dos

principais benefícios advindos da melhor compreensão dos fatores determinantes da transmissão e da infecção entre os homens (IARC, 2007).

Avaliação da concordância de tipo específico entre as infecções por HPV genital em casais heterossexuais tem sido abordada em vários estudos como mais uma prova do princípio da transmissibilidade sexual de HPV. Apesar de alguns estudos encontrarem boa concordância entre os casais estudados, a maioria demonstrou uma relativamente fraca correlação entre positividade do HPV e tipos de amostras do colo do útero e do pênis, mesmo entre casais em que tanto a esposa quanto o marido relatam apenas um parceiro sexual na vida. As possíveis explicações de HPV discordante podem incluir problemas relacionados com a sensibilidade do método de detecção, técnicas de amostragem inadequadas, momento de coleta de amostragem de espécimes do pênis e cervical, múltiplos parceiros de homens e mulheres entre alguns casais e diferentes taxas de regressão espontânea da infecção pelo HPV em homens e mulheres (IARC, 2007).

Novos estudos epidemiológicos começaram a se concentrar sobre a dinâmica da infecção pelo HPV nos homens e nas características reais de transmissão em casais heterossexuais. O princípio básico da epidemiologia analítica é a observação de diversos assuntos, sendo que vários desafios metodológicos precisam ser superados em estudos com casais ou de infecções que começam com a infecção de um indivíduo que, eventualmente, transmite aos parceiros e pode se espalhar a partir deste ponto. Estes estudos são muito importantes, pois podem estimar as probabilidades de contato infeccioso por ato sexual e parceiro. Essas estimativas são fundamentais para modelos de transmissão de infecção, pois são usados para avaliar o potencial de impacto com a vacinação contra o HPV e seu custo-efetividade para aplicação em diferentes estratégias de prevenção, uma vez que, até o momento, esses modelos tiveram que fazer suposições simplificadas sobre os parâmetros de transmissão sexual (IARC, 2007).

Medidas de infecção por HPV em homens e mulheres são propensos ao erro, uma vez que enfatizam as dificuldades em determinar a infecção no contexto de tipos múltiplos, mesmo variantes moleculares e, fazer a distinção entre a persistência e a recorrência de aquisição, é muito difícil. Estudos que poderiam detectar infecções por HPV entre virgens que estavam sendo iniciadas na relação sexual seriam úteis, pois os primeiros aspectos de transmissão e resposta imune

não foram esclarecidos adequadamente pelos estudos de coorte em longo prazo (IARC, 2007).

O papel protetor, aparentemente limitado, de preservativos deve ser mais bem estimado para orientar o debate sobre esta questão, e o possível papel de suscetibilidade na aquisição de vários tipos de HPV não foi avaliado adequadamente. Os estudos atualmente disponíveis apresentam dados limitados indicando que os tipos de HPV, embora provavelmente cotransmitidos sexualmente, influenciam na transmissão de outros numa extensão mínima. Recentemente estudos com casais revelou um efeito benéfico dos preservativos na regressão de lesões penianas planas. Este efeito só foi comprovado em casais que mostraram uma concordância de tipo de HPV e foram associados à manutenção das lesões penianas planas ou o desenvolvimento de novas lesões penianas nas áreas circundantes as lesões penianas existentes. Isto sugere que a reinfecção e o desenvolvimento de novas lesões penianas em homens são susceptíveis ao mesmo tipo de HPV ao qual o parceiro feminino abrigava. No entanto, mais estudos de múltiplas infecções podem ser importantes para orientar estratégias de vacinação (IARC, 2007).

Já o modo não sexual de transmissão do HPV genital continua a ser uma questão controversa. A maioria dos estudos em mulheres jovens sexualmente inexperientes demonstrou que a transmissão não sexual do HPV é incomum. No entanto, outra gama de estudos relata que o HPV pode ocasionalmente ser transmitido de outros modos, entretanto relacionados a atividades sexuais. As possíveis rotas não sexuais incluem a transmissão vertical, fômites e contato com a pele (IARC, 2007).

Além disso, outros relatórios têm documentado a presença de DNA do HPV em tecido prostático, células do esperma e tecido de câncer de mama. As últimas observações levantam questões a respeito de como o HPV pode se localizar nesses tecidos dada a ausência de infecção direta e presunção histórica que a viremia do HPV e sua disseminação hematogênica não ocorrem (BODAGHI *et al.*, 2005).

O registro do DNA de HPV em esperma tem gerado questionamentos quanto à influência da infecção pelo HPV na fertilidade masculina. Dados preliminares indicam que a presença de HPV pode afetar a função do esperma uma vez que foi demonstrado que o HPV pode se ligar a superfície dos espermatozoides reduzindo sua motilidade, e sendo assim possível causa de infertilidade (CANEPA *et al.*, 2013).

Um estudo realizado para avaliar uma possível associação entre a infecção pelo HPV em esperma e a redução da função dos espermatozoides em pacientes inférteis mostrou uma porcentagem significativamente maior de infecção por HPV em espermatozoides de pacientes inférteis comparados a pacientes sem problemas. Evidências recentes em modelos animais sugeriram que os espermatozoides infectados por HPV são capazes de penetrar o oócito e transferir o DNA viral dentro deste, agindo como vetores para a transferência de HPV. Com o genoma do HPV dentro do ovócito, este é ativado e transcrito podendo interferir no desenvolvimento do embrião, reduzindo sua capacidade de sobrevivência (CANEPA *et al.*, 2013).

Em resumo, a melhoria do conhecimento relacionado à transmissão do HPV tem implicações significativas tanto para a prevenção da infecção como também para reduzir a incidência de lesões pré-cancerosas. A transmissão sexual do HPV tem sido demonstrada em diversos estudos epidemiológicos, sendo extremamente necessários para melhorar a compreensão desta. Já a transmissão por vias não sexuais necessitam de mais estudos com o intuito de possibilitar a promoção da saúde e viabilizar a eficácia dos custos necessários à prevenção. A detecção de mRNA do HPV pode fornecer evidência de confirmação da infecção, em vez de sinais de contaminação ou se o DNA viral está sendo transcrito. Estudos de coorte prospectivos grandes com medidas repetidas de *endpoints* seriam informativos sobre a persistência em longo prazo e de infecção por HPV em crianças, uma vez que os dados atuais são geralmente obtidos a partir de estudos transversais (IARC, 2007).

5.3 Eliminação

Sabe-se que a eliminação do HPV ocorre na maioria dos casos de infecções – cerca de 80%, podendo ser reconhecida como uma doença transitória e completamente removida no prazo de um a dois anos do sistema imunitário sem deixar danos. Também verrugas em qualquer parte do corpo costumam regredir espontaneamente. Entretanto, nos outros 20%, a infecção pode progredir e gerar câncer. Os motivos que levam a incidência, prevalência e eliminação dos vírus na população são diversos, gerando uma gama de braços de estudos (ALBA *et al.*, 2009; IARC, 2007).

A busca por conhecimentos referentes à transitoriedade do HPV num curto prazo de tempo seria útil para compreender o sucesso imunoativo contra infecções autolimitantes. O sistema imune mediado por células, autolimitadas ou suprimidas a latência de longa duração, são compensados completamente, entretanto, sabe-se que a regressão de lesões associadas ao papilomavírus humano está relacionada com um infiltrado celular de células T. Não há evidência presuntiva de respostas imunitárias celulares específicas para pelo menos alguma das proteínas não estruturais. Um estudo indicou que o atraso de hipersensibilidade à proteína viral E7 correlaciona-se com a resolução da doença clínica. Assim, percebe-se que certas questões ainda não são facilmente respondidas pelas tecnologias de medição atualmente disponíveis aos epidemiologistas (FRAZER, 2004; IARC, 2007).

Entretanto, a grande questão não resolvida sobre a história natural do HPV é o modo pelo qual as infecções virais são eliminadas. Mesmo na ausência de DNA de HPV detectável por ensaios moleculares convencionais, pequenos focos de células podem manter a infecção através de um baixo número de cópias do genoma viral, podendo existir e explicar os resultados de estudos em indivíduos imunodeprimidos. Porém, ainda não se sabe com que frequência isso ocorre em indivíduos imunocompetentes ou mesmo se o tempo de duração causa recorrência em um estado detectável, ou o aparecimento dos casos de câncer após um período de latência. Desta forma, as respostas a estas perguntas irão afetar as estratégias de prevenção que dependem da detecção do DNA do HPV (IARC, 2007).

6 A Infecção por Papilomavírus Humano em Homens

Até o momento poucos estudos foram conduzidos visando observar a infecção por HPV em homens (GIULIANO *et al.*, 2008), sendo que aqueles realizados deram-se principalmente com homens que fazem sexo com homens (*men who have sex with men*, MSM), portadores de HIV ou, como vem ocorrendo recentemente, estudos de meta-análise que envolvem tanto homens quanto mulheres com câncer (FORMAN *et al.*, 2012). A infecção por HPV masculina contribui significativamente para a infecção e doença cervical posterior em mulheres. Estudos de caso controle de mulheres com câncer cervical e seus maridos têm demonstrado que o comportamento sexual dos homens afeta o risco das mulheres de neoplasia cervical, mesmo quando se controla a atividade sexual feminina. Em áreas com alta incidência de câncer do colo do útero, tem se observado que o comportamento sexual dos homens é em si um fator de risco para a neoplasia cervical. Devido ao aumento no número de cânceres relacionados aos HPV, notou-se um interesse em compreender também a infecção em homens que fazem sexo com mulheres (*men who have sex with women*, MSW) (GIULIANO *et al.*, 2008).

Recentemente têm se reconhecido a contribuição do HPV em doenças penianas – como o câncer e verrugas genitais –, como também naquelas de canal anal e cânceres de orofaringe (GIULIANO *et al.*, 2008). Isso mostra que estes vírus são causas de diversas patologias (GIULIANO *et al.*, 2011).

Assim, as investigações em desenvolvimento atualmente têm buscado contribuir com o conhecimento e prevenção destas patologias também no gênero masculino, em especial na população considerada de risco: a incidência do câncer de canal anal é 35 vezes mais elevada no grupo MSM compara a homens e mulheres heterossexuais (NYITRAY *et al.*, 2011b).

Desta forma, se o número de estudos do HPV conduzidos em MSM são baixos – seja quanto a caracterização ou distribuição dos tipos virais –, aqueles conduzidos em relações heterossexuais e bissexuais (*men who have sex with women and men*, MSWM) são ainda mais escassos em todos os países. É importante salientar que há uma grande semelhança entre os epitélios mucosos, como o das regiões oral e anogenital, mostrando uma alta possibilidade de

transmissão do HPV entre estes sítios em ambos os gêneros (GIULIANO *et al.*, 2008).

A partir disto, demonstra-se a necessidade de mais estudos que possibilitem uma maior compreensão da história natural dos diversos tipos de transmissão, e também afinidade dos HPV, essencialmente em sítios mucosos (KREIMER *et al.*, 2011), pois os registros de prevalência dos tipos virais, estudos epidemiológicos, duração de infecção e reação a anticorpos associados a cada região anatômica ainda é escasso (GIULIANO *et al.*, 2008). Desta forma, estudos de coortes com indivíduos do gênero masculino possibilitaria compreender os fatores associados à infecção e transmissão do HPV (GIULIANO *et al.*, 2011).

6.1 Estudos Pioneiros na Infecção por HPV em Homens

Os primeiros estudos relacionando os temas “HPV” e “homem” datam de apartir dos anos 1985 (Figura 6), sendo que o primeiro estudo registrado neste ano sugere o aumento do risco de neoplasia cervical em cônjuges de homens que apresentavam condilomas acuminados (CAMPION *et al.*, 1985). Posterior a este trabalho, no ano seguinte mais estudos foram publicados o surge a preocupação em se compreender o “fator masculino” envolvido em transmissões do HPV via atividade sexual (BARRASSO *et al.*, 1986).

Em 1987, mais trabalhos são lançados e, não só é observada a preocupação com o “fator masculino” associado ao aumento do risco de câncer cervical, mas também surge o interesse em como essa transmissão se dá em homens (ROSEMBERG *et al.*, 1987) e qual o risco de desenvolvimento de cânceres relacionados a este vírus. Uma vez que já se conhecia essas relações para com mulheres e a infecção por HPV dá-se principalmente via sexual, compreender estes processos em homens tornava-se imprescindível (GILGENKRANTZ, 1987). Além disso, no fim de 1987, começam a ser investigado homens saudáveis (GRUSSENDORF-CONEN *et al.*, 1987) assim como amostras frescas e parafinadas (SYRJÄNEN *et al.*, 1987). É importante ressaltar que a busca pelo DNA do HPV não se limita somente em regiões anogenitais, também havendo estudos específicos em laringe (ARNDT *et al.*, 1993; KASHIMA *et al.*, 1986), esôfago (BJØRGE *et al.*, 1997), vias aéreas (DUGGAN *et al.*, 1990), brônquios (FLIEDER *et al.*, 1998), sêmen

(GREEN *et al.*, 1989), próstata (MCNICOL & DODD, 1990), urina (FORSLUND *et al.*, 1993), pele (investigação de transmissão via digital-genital) (SONNEX *et al.*, 1999) e sangue – principalmente na busca de anticorpos e imunoglobulinas contra proteínas do HPV (GREER *et al.*, 1995; LEHTINEN *et al.*, 1993; van DOORNUM *et al.*, 1998; WIKSTRÖM *et al.*, 1997). Portanto, devido à procura pelo HPV em outros sítios anatômicos e amostras, percebe-se a preocupação de profissionais sobre como tratar lesões (FERENCZY, 1991; KIRBY *et al.*, 1988) e como melhor diagnosticar o HPV (BERGMAN & NALICK, 1991; BOON *et al.*, 1988; BRILLHART, 1990; CECCHINI *et al.*, 1988), principalmente em homens, uma vez que estes são reconhecidos como vetores.

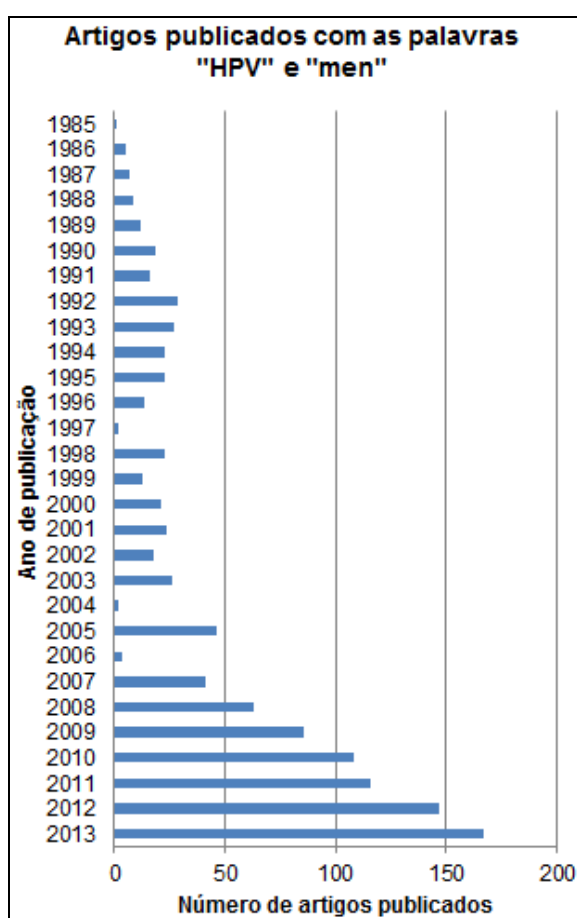


Figura 6 – Número de artigos publicados por ano com as palavras “HPV” e “men”.

O estudo com homossexuais masculinos é marcante nas décadas de 80 e 90, sendo em geral associado à infecção por HPV e HIV (AMPEL *et al.*, 1990; CAUSSY *et al.*, 1990). A busca pelo papilomavírus humano é realizada na região anogenital (FRAZER *et al.*, 1986; HAYE *et al.*, 1988), com maior prioridade ao canal anal.

Assim, percebe-se que as pesquisas determinam populações de risco: homossexuais masculinos e parceiros de indivíduos infectados (APARICIO-DUQUE *et al.*, 1991; BLYTHE & CHEHVAL, 1989), sendo que o grupo bissexual somente começa a ser observado em meados da década de 90 (BREESE *et al.*, 1995; de RUITER *et al.*, 1994). Entretanto, um ganho ao final da década ocorreu quando o homem não era mais visto somente como um vetor, mas também vítima da infecção e carcinomas genitais (BOON *et al.*, 1989; GIACOMINI *et al.*, 1989), chegando a haver inversão dos temas nos estudos: ao invés de parceiros infectados aumentando risco de lesões e câncer femininos (FOULQUES *et al.*, 1990; MAICHE *et al.*, 1990; SELVEY *et al.*, 1989), homens sendo diagnosticados com infecção e carcinomas devido a parceiras com lesões clínicas e subclínicas (BERGMAN & NALICK, 1992; HIPPELÄINEN *et al.*, 1991; LAW *et al.*, 1991; TABRIZI *et al.*, 1992).

Os estudos desenvolvidos neste momento levam em consideração não somente a orientação dentro do gênero, mas também o comportamento sexual (van DOORNUM *et al.*, 1992), circuncisão (COOK *et al.*, 1993; MADEN *et al.*, 1993), múltiplas infecções (LANGENBERG *et al.*, 1993) – apesar da prevalência de estudos ressaltando a importância do HPV-16 nos cânceres (BRADSHAW *et al.*, 1992; LEHTINEN *et al.*, 1993; HUANG *et al.*, 1992; van DOORNUM *et al.*, 1994a).

Quanto a medidas terapêuticas, boa parte dos trabalhos envolvendo o uso de interferons (KIRBY *et al.*, 1988; LEVINE *et al.*, 1996; RELAKIS *et al.*, 1996; ROCKLEY & TYRING, 1995). Entretanto, outros métodos também são observados como a vaporização de laser CO₂ e ingestão de 5-fluorouracil (5-FU) (CARDAMAKIS *et al.*, 1997). Já no campo da prevenção, métodos educativos, como o uso de preservativos e educação sexual relacionado à DST, é sugerido e o incentivo a prática de monogamia também é exposto. (FERENCZY, 1993).

No início da década de 90, observam-se questionamentos sobre a forma de transmissão não ser somente via relação sexual, sendo que, para provar tal dúvida, foi feito estudo envolvendo virgens (TAY *et al.*, 1990). Além disso, trabalhos buscando determinar fatores e populações de risco para infecção por HPV foram lançados (BROWN *et al.*, 1992; ORIEL, 1990), sendo que no caso de fatores de risco, além da popular associação a HIV, deram-se publicações relacionando o HPV a outras DST (GIACOMINI *et al.*, 1989; HILLMAN *et al.*, 1993; IWASAWA *et al.*, 1992), e sobretudo, buscando para análise, populações em atendimento em centro de referência de doenças sexualmente transmissíveis (COSTA *et al.*, 1992; ROTOLA

et al., 1994). Portanto, o interesse em testes diagnósticos para lesões clínicas e subclínicas torna-se, adjunto a esses, um assunto de extrema necessidade e interesse (KATAOKA *et al.*, 1991; OMAR *et al.*, 1991).

Assim, foi neste momento da história que começaram a despontar os primeiros trabalhos envolvendo biologia molecular como variação de sequências, análise de polimorfismos (XI *et al.*, 1993), detecção de proteínas virais (BROWN *et al.*, 1993; LEHTINEN *et al.*, 1993), ativação de oncogenes (BERNARD *et al.*, 1994b), mutação da p53 (LAM *et al.*, 1997), detecção de mRNA (DIDIER *et al.*, 1995), avaliação da ação de variantes (XI *et al.*, 1998), uma vez que os estudos anteriores traziam em sua maioria exposição de casos e prevalências do HPV nas populações observadas. Ademais, os estudos publicados trazendo prevalências e tipagens faziam uso de reação em cadeia da polimerase (PCR) (MCNICOL *et al.*, 1990), sondas tipo específicas de DNA (MAZZATENTA *et al.*, 1993), dot blot (ASTORI *et al.*, 1995), ensaio de captura híbrida (HC) (FRIEDMAN *et al.*, 1998), polimorfismo no comprimento dos fragmento de restrição (RFLP) (ANTON *et al.*, 1999), além de outras técnicas envolvendo kits comerciais (BERNARD *et al.*, 1994a; IWASAWA *et al.*, 1990), apesar da maioria dos estudos fazer uso de hibridização *in situ* (ISH) (HIPPELÄINEN *et al.*, 1994; NUOVO *et al.*, 1990) – podendo ser com sondas biotinizadas (BERNARD *et al.*, 1994b), slot-blot (GRCE *et al.*, 1996), dot com filtro (DFH) (BAKEN *et al.*, 1995) – e *southern blot* (KATAOKA *et al.*, 1991). Além disso, diversos estudos investigando melhores testes diagnósticos também são observados (KUYPERS *et al.*, 1995). Porém, o uso de PCR tornou-se a metodologia diagnóstica mais comumente utilizada (FORSLUND *et al.*, 1993; FERENCZY *et al.*, 1991; HUANG *et al.*, 1992; KATAOKA *et al.*, 1990; NUOVO *et al.*, 1990; SALAM *et al.*, 1995) por possibilitar a identificação de diversos tipos virais envolvidos (tipagem) (SANTO *et al.*, 1993). Quanto a forma na qual o material analisado era disponibilizado para diagnóstico, a presença de amostras parafinadas (von KROGH *et al.*, 1988; SYRJÄNEN *et al.*, 1987) foi frequentemente observada, porém o desenvolvimento de modelos *in vitro* ainda era pouco utilizado até este momento (CHAH & RHIM, 1994).

Ao longo dos anos 90, o HPV já era de grande conhecimento da academia, tanto sua ocorrência em mulheres como homens (independente da opção sexual). Perante isso, e os diversos trabalhos em busca de fatores de risco, começam a aparecer estudos prospectivos (SURAWICZ *et al.*, 1995) – coletados principalmente

em centros de DST (van DOORNUM *et al.*, 1994b) – e de coorte (WIKSTRÖM *et al.*, 1995) como forma de observar a história natural do HPV, principalmente visando compreender quais as populações de risco (MILLER *et al.*, 1997; van RENSBURG *et al.*, 1995), fatores associados à infecção, como também desenvolvimento e progressão de lesões, uma vez que tais estudos acompanham por período já pré-determinado – junto a recolhimento de amostras de diferentes sítios anatômicos – indivíduos, desde assintomáticos (NUOVO *et al.*, 1990), com lesões benignas (BAKIR *et al.*, 1992; COOK *et al.*, 1993; LAW *et al.*, 1991), até mesmo apresentando carcinomas de grau avançado (BRANDWEIN *et al.*, 1994; MADEN *et al.*, 1993). Alguns destes estudos podem ser observados na tabela 5.

Tabela 5 – Exemplos de estudos que observam a incidência, prevalência e evolução do HPV em homens no decorrer do tempo

Lider do Grupo	País(es)	Nome do estudo	Objetivo(s)	Referências
Geo von Krogh	Suécia e Finlândia	Pacientes do Departamento de Dermatologia do Hospital Karolinska (Suécia)	Detecção do HPV em lesões anogenitais de diversos graus	Syrjänen <i>et al.</i> , 1987; von Krogh <i>et al.</i> , 1988; Wikström <i>et al.</i> , 1991
Nubia Muñoz	Colômbia e Espanha	Estudos caso- controle neoplasia cervical em populações de alto (Colômbia) e baixo risco (Espanha)	Investigar o papel de homens no CC	Muñoz <i>et al.</i> , 1996; Bosch <i>et al.</i> , 1996; Castellsagué <i>et al.</i> , 1997
Joel M. Palefsky	Estados Unidos (Califórnia)	Estudo coorte do Hospital General de São Francisco	Caracterizar prevalência e fatores de risco em canal anal de MSM e MSWM, HIV+ e HIV-	Palefsky <i>et al.</i> , 1992; Palefsky <i>et al.</i> , 1994; Palefsky <i>et al.</i> , 1997; Palefsky <i>et al.</i> , 1998a; Palefsky <i>et al.</i> , 1998b
Anna R. Giuliano	Estados Unidos, Brasil e México	Estudo HPV em Homens (HIM)	Avaliar distribuição em homens e associação a fatores de risco	Giuliano <i>et al.</i> , 2008; Giuliano <i>et al.</i> , 2009; Giuliano <i>et al.</i> , 2011

Percebe-se que, no decorrer da década seguinte, estudos como estes têm se tornado cada vez mais comum em diversas partes do mundo, sendo que nestes se dá a escolha por populações de risco ou, como tem se observado no decorrer dos anos 2000, estudos prospectivos objetivando observar a evolução dos papilomavírus humanos nas diversas etnias. Tais trabalhos geram registros de comportamentos populacionais, sejam eles sexuais e/ou ligado à idade e raça, também demonstrando como os diversos tipos de HPV se relacionam as doenças a qual desencadeiam, sendo essas conclusões de extrema importância aos governos uma vez que apresentam a capacidade de direcionar cuidados relacionados ao rastreio, prevenção e tratamentos. Uma vez determinada a melhor forma de combate à

incidência e transmissão do papilomavírus nas populações, não só haverá uma diminuição das patologias a eles relacionadas, como também o risco de diversos tipos de cânceres, principalmente aqueles que ocorrem nas regiões anogenitais de homens e mulheres (GIULIANO *et al.*, 2008).

6.2 Projeto “HPV em Homens” (HIM)

Como demonstrado anteriormente, há diversos estudos que apresentam taxas de incidência e prevalência do HPV em homens de vários países, entretanto, poucos são aqueles que conseguiram incorporar análises multivariadas para determinar os inúmeros fatores associados à detecção do HPV em homens. Ademais, nestes observam-se diversos sítios anatômicos e amostras (a fresco, parafinado) estudados, além de uma gama de instrumentos de avaliação diagnóstica e comportamentais, dificultando a comparação entre estes, na elaboração de estudos de metanálise coerentes e confiáveis. Assim, nota-se a necessidade de um estudo que abranja protocolos normatizados de recolhimento de amostras e entrevistas com homens, bem como para detecção do HPV em diversas comunidades (GIULIANO *et al.*, 2009).

Mesmo com progressos substanciais na compreensão da eficácia das intervenções a prevenção – bem como vacinação – visando reduzir as doenças associadas ao HPV em mulheres, ainda pouco se sabe sobre a evolução da infecção por HPV em homens, com alguns estudos prospectivos na Europa, América Latina e EUA. Desta forma, estratégias mais adequadas para prevenção desta infecção em homens não são de todo conhecidos (GIULIANO *et al.*, 2011).

Em meio a isso, cria-se o Estudo do HPV em Homens (*HIM Study*) como um projeto ainda inexistente no campo da epidemiologia do HPV masculina, surgindo como o único estudo prospectivo multicêntrico que apresenta como objetivo generalizado compreender a história natural do HPV em homens (*HPV Infection in Men*), sendo também pioneiros em estudos relacionados como a incidência e eliminação do HPV por raça em homens. Assim, três grupos de pesquisa localizados em centros de referência internacionais - do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer em São Paulo, coordenado pela Dra. Luisa Lina Villa; Instituto Nacional de Saúde Pública do México, coordenado pelo Dr. Eduardo Lazcano-Ponce; H. Lee

Moffit Cancer Center, coordenado pela Dra. Anna Giuliano – unem esforços para recrutarem coortes com grande número de amostras, além de diversidade de comportamentos e dados demográficos. Ademais, o Estudo coletou de homens com idades de 18-70 anos, com diversas orientações sexuais (MSW, MSM, MSWM), além de priorizar o uso e padronização das técnicas em coletas de amostras dos diversos sítios anatômicos (anogenital e oral), detecção do DNA de HPV utilizado em grandes estudos epidemiológicos (uso da tecnologia *Linear Array* a qual, por hibridização reversa em tiras, identifica 37 tipos de HPV que em geral afetam o trato genital feminino), assim como entrevistas, via sistema computacional (Auto-Entrevista Assistida por Computador, CASI), para observação dos dados demográficos, socioeconômicos e comportamentais (SCHABATH *et al.*, 2013b).

Como exemplo de alguns dos objetivos específicos do projeto, tem-se por observar as infecções de pênis pelos tipos de HPV que, em geral, afetam o trato genital feminino; analisar a resposta imunológica humoral ao HPV; identificar fatores relacionados à infecção e persistência, como comportamento sexual, uso de preservativo, circuncisão, infecções sexualmente transmitidas concomitantes, hábitos pessoais da paciente, características sócio-demográficas, aculturação, história sexual de saúde, medidas contraceptivas, uso de preservativos, consumo de álcool e tabaco e história de esfregaços Papanicolaou anormais nas parceiras sexuais femininas. Portanto, a infinidade de análises geradas leva a uma larga produção científica (Tabela 6) registrada pelos países comprometidos com o Estudo e, a partir dessas informações, espera-se colaborar com medidas de rastreamento, prevenção e tratamento de indivíduos acometidos por HPV, além da expectativa de evitar o câncer advindo da infecção gerada por estes vírus.

Diversos são os resultados advindos dos inúmeros artigos publicados pelos centros de pesquisa, sendo que se estima que a incidência genital por novos tipos de HPV é de 38,4/1000 pessoas-mês. A incidência de HPV oncogênicos foi estimada em 22,2/1000 pessoas-mês, com prevalência dos tipos HPV-16, HPV-51, HPV-52 e HPV-59 (CANEPA *et al.*, 2013).

Tabela 6 – Artigos publicados pelo Estudo HIM

Ano	Autor	Sítio anatômico	Temática
2008	Giuliano <i>et al.</i>	Anogenital	Distribuição e prevalência dos HPV
2009	Daley <i>et al.</i>	-	Apresentação do Estudo CER
2009	Giuliano <i>et al.</i>	Genital	Fatores de risco, circuncisão e comportamento sexual
2009	Nyitray <i>et al.</i>	-	Teste de confiabilidade em comportamento sexual
2010	Daley <i>et al.</i>	-	Intenção de vacinação (Estudo CER)
2010	Nyitray <i>et al.</i>	Canal anal	Prevalência e fatores de risco em MSW
2011	Anic <i>et al.</i>	Genital	Distribuição e prevalência dos HPV em verrugas
2011	Daley <i>et al.</i>	-	Diferenças étnicas/raciais em intenção de vacinação
2011	Giuliano <i>et al.</i>	Genital	Incidência e eliminação dos HPV
2011	Kreimer <i>et al.</i>	Oral	Epidemiologia dos HPV
2011	Lu <i>et al.</i>	Sangue	Soroprevalência em comportamento sexual e idade
2011	Nyitray <i>et al.</i>	Canal anal	Prevalência idade específica e fatores de risco em MSW e MSM
2011	Nyitray <i>et al.</i>	Canal anal	Incidência, persistência e fatores de risco em infecção
2011	Nyitray <i>et al.</i>	Genital	Prevalência e fatores de risco em MSM e MSWM
2011	Teixeira <i>et al.</i>	-	Frequência de alimentação quantitativa em brasileiros
2011	Vaccarella <i>et al.</i>	Genital	Distribuição dos HPV
2012	Akogbe <i>et al.</i>	Genital	Raça em prevalência dos HPV
2012	Anic <i>et al.</i>	Genital	Fatores de risco na incidência de condilomas
2012	Lee <i>et al.</i>	-	Análise da superdispersão em contagem de dados
2012	Repp <i>et al.</i>	Genital	Prevalência em usuários de preservativo
2012	Schabath <i>et al.</i>	Genital	Fumo em infecção por HPV
2013	Campbel <i>et al.</i>	Genital	Consequência do uso de preservativos
2013	Daley <i>et al.</i>	-	Emoções negativas em resultados de teste HPV (Estudo CER)
2013	Kreimer <i>et al.</i>	Oral	Incidência e eliminação dos HPV
2013	Schabath <i>et al.</i>	Genital	Diferenças raciais em incidência e eliminação dos HPV
2013	Sichero <i>et al.</i>	Genital	Distribuição dos HPV
2013	Anic <i>et al.</i>	Genital	Distribuição dos HPV em superfície e tecido de lesão
2013	August <i>et al.</i>	Anogenital	Idade e comportamento sexual em MSW
2013	Campbel <i>et al.</i>	Genital	Distribuição dos HPV cutâneos em lesão
2013	Ompad <i>et al.</i>	-	Comportamento de homens que pagam por sexo
2013	Schabath <i>et al.</i>	Genital	Fumo em infecção por HPV
2013	Nyitray <i>et al.</i>	Genital	Monogamia e relacionamento heterossexual em transmissão

CER: Resposta cognitiva e emocional ao resultado do teste de HPV

Em estudos recentes têm se destacado que a prevalência de HPV em homens também pode variar não só entre as diferentes áreas geográficas na qual residem, mas também devido à diferença entre etnias, sendo que a prevalência encontrada na região genital infectada por algum tipo de HPV, comparada a população não infectada, menor entre asiáticos (42,2%) quando comparada a

negros (66,2%) e brancos (71,5%). Mais estudos serão necessários para esclarecer a baixa prevalência de HPV em populações asiáticas, entretanto tem sido sugerido que o comportamento sexual e as diferenças específicas da raça, como variações nos genes envolvidos na imunomodulação, podem explicar estes resultados (AKOGBE *et al.*, 2012; CANEPA *et al.*, 2013).

Quando o assunto é eliminação da infecção por papilomavírus humano, foi observado um tempo médio de 7,52 meses para qualquer tipo de HPV, sendo notada a maior eliminação entre homens com idades de 18-30 anos com sistema imune saudável. Em infecção por tipos oncogênicos, observou-se que a eliminação é inversamente relacionada com o número de parceiros no decorrer da vida. Notou-se a eliminação também pode ser mais rápida com o avanço da idade, sugerindo-se uma associação com possíveis defesas já existentes no organismo desenvolvido no decorrer dos anos. Entretanto, quando se trata somente da eliminação do HPV-16, um intervalo de 12,19 meses é observado, independente da idade do infectado. Além disso, registrou-se uma maior eliminação da infecção em homens residentes no Brasil e México, comparado aos EUA (CANEPA *et al.*, 2013).

7 Perspectivas do Estudo de HPV em Homens

O estudo da infecção por HPV em homens atualmente tem se associados não somente ao aumento do risco de câncer cervical em mulheres, mas também com a carga significativa de dados epidemiológicos indicancando que esta viremia é causa principal de diversas doenças, desde condições não malignas até carcinomas penianos, de canal anal e cabeça e pescoço, sendo estas de grande e importante impacto econômico aos governos (CANEPA *et al.*, 2013). Assim, a principal perspectiva do estudo da infecção por HPV em homens é que estas investigações possam colaborar para elaboração de políticas eficazes na luta conta o HPV. Grupos de pesquisa têm focado esforços em gerar diversos estudos epidemiológicos com o intuito de compreender não só como se dá a infecção na população masculina, como também a transmissão e fatores de risco relacionado a variedades étnicas, etárias, socioeconômicas e de comportamentos e gêneros sexuais buscando assim compreender e identificar grupos de risco e melhores formas de combater esta viremia que a cada ano aumenta o número de mortes dos mais diversos cânceres. Assim, a partir das publicações na área, observa-se a necessidade imediata de políticas mundiais investindo em prevenção para que possa haver diminuição na incidência e transmissão dos diversos tipos de papilomavírus humano e, conseqüentemente, queda nas altas taxas de cânceres a eles relacionados (DALEY *et al.*, 2010).

As políticas de prevenção devem contem técnicas de rastreio da infecção na população tendo foco inicial na população considera de alto risco, perante registro em estudos epidemiológicos (AUGUST *et al.*, 2013). As técnicas de rastreio devem conter testes diagnósticos rápidos e práticos para que possam diagnosticar de forma precoce e eficaz a população desejada. É importante ressaltar que atualmente o teste de HPV não é aprovado para uso rotineiro entre homens. Embora alguns homens considerados de alto risco, em algumas situações clínicas, possam realizar o exame papanicolau anal e teste de HPV, estes não são rotina para os homens e, portanto, diminuem as taxas de diagnóstico e tratamento precoce (DALEY *et al.*, 2013).

As práticas de prevenção da infecção contra HPV em homens devem conter duas frentes: educação sexual e distribuição de vacinas profiláticas. A primeira frente deve focar na quebra da “feminização do HPV”, uma vez que esta é uma percepção

desigual na qual trata o HPV como preocupação unicamente de mulheres e gerando um descaso quanto a esta DST entre homens. Este paradigma tem origem nas disparidades de pesquisas, políticas e práticas que colocam ênfase maior de informações e esforços na prevenção (ou seja, vacinação) entre mulheres. Assim, faz-se necessário a distribuição de informação sobre HPV – destacando o potencial de mensagens relacionadas à saúde do homem como também o reconhecimento e mudança das teorias de relevância culturais ligadas ao gênero – para que as taxas de incidência em homens possam diminuir, uma vez que pesquisas demonstraram que o conhecimento do HPV é um preditor independente importante na colaboração dos homens junto às medidas de rastreio e prevenção entre eles (DALEY *et al.*, 2013). Assim, torna-se imprescindível a geração de anúncios de serviço público e outras campanhas de mídia para agirem de forma eficaz, aumentando os conhecimentos sobre HPV, junto a profissionais de saúde, uma vez que estes possuem papel fundamental na promoção da vacinação profilática contra o HPV em homens. Como prova desta importância, foi observado em publicações do estudo “Resposta Cognitiva e Emocional ao resultado do teste de HPV” (CER *Study*) que a exposição repetida a informações gerais sobre HPV e vacinação pode resultar em altas taxas de imunização via vacina entre homens, pois este público considera importante a recomendação de prestadores de cuidados de saúde em sua decisão sobre esta vacinação. Portanto, com a aprovação de vacinação para os jovens do sexo masculino, os profissionais de saúde devem tirar proveito de cada encontro para informar esta população sobre a existência e benefícios desta vacinação profilática (DALEY *et al.*, 2010; FRAZER, 2004).

Assim, um projeto contínuo e estruturado de cuidados para com os homens ao longo da vida tem de ser estabelecido. Os profissionais de saúde podem tomar medidas para aumentar a sua competência cultural, buscando atender as diferentes classes socioeconômicas nas diversas regiões, e estabelecer parcerias com organizações dentro de comunidade visando facilitar a divulgação para as minorias raciais e étnicas (DALEY *et al.*, 2011).

A segunda frente na prevenção contra o papilomavírus humano deve-se a disseminação de vacinas profiláticas. Atualmente, existem duas vacinas contra o HPV disponíveis: uma vacina bivalente (Cervarix) que tem como alvo os tipos oncogênicos HPV-16 e HPV-18, recomendado para a prevenção do câncer de colo uterino em mulheres com idade entre 10-25 anos; e uma vacina quadrivalente

(Gardasil) dirigida contra os tipos HPV-6, HPV-11, HPV-16 e HPV-18, recomendada para a prevenção de lesões pré-cancerosas do colo do útero, vulva e vagina e de verrugas genitais em mulheres com idade entre 10-45 anos e em homens com idades entre 9-15 anos. Muitos dados estão atualmente disponíveis sobre a eficácia da vacina quadrivalente, uma vez que é a única vacina contra o HPV aprovada para o uso em homens na prevenção de lesões genitais e de canal anal. Em estudos randomizados duplo-cego com esta vacina foi observada eficiência de 90% para os tipos nela incluídos e de 84% para demais tipos de HPV, todos analisados quanto a lesões genitais. Quanto a lesões de canal anal, foi notada eficácia de até 90% em relação a lesões pré-neoplásicas e neoplasia intraepitelial anal (NIA), com registros também de seu papel como adjuvante em terapias pós NIA de alto grau (CANEPA *et al.*, 2013).

Tem se discutido sobre a extensão de cobertura caso houvesse a vacinação em homens. Modelos matemáticos sugerem ser positiva, entretanto, a eficácia prevista pelas estratégias vacinais depende das características da infecção em homens que ainda não estão plenamente claras, uma vez que é necessário se conhecer a porcentagem de infectados por região, além das taxas de transmissão entre parceiros, prevalência e eliminação nos diversos grupos infectados (CANEPA *et al.*, 2013).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) compromete-se em divulgar, de forma bienal, estimativas da incidência de diversos tipos de câncer, entretanto não apresentaram, em suas duas últimas edições (2012 e 2014), porcentagens de câncer peniano e canal anal. No sítio do Instituto, é possível encontrar informações sobre estes cânceres, entretanto são considerados raros na população brasileira: o câncer peniano representa 2% de todos os tipos de câncer que atingem o homem, sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste; já o câncer de canal anal representa de 1 a 2% de todos os tumores do cólon e de 2 a 4% de todos os tipos de câncer que acometem o intestino grosso (INCA, 2013b; INCA, 2013c).

Perante o INCA, mesmo havendo a vacinação de homens e consequente proteção das mulheres através de imunidade indireta ou de rebanho, estudos que avaliaram a custo-efetividade das vacinas para a prevenção do câncer do colo do útero através de modelos matemáticos mostraram que um programa de vacinação de homens e mulheres não é custo-efetivo quando comparado com a vacinação exclusiva de mulheres. Esta decisão não é observada somente no Brasil:

investigações em mulheres vacinadas demonstraram que, somente com o plano de vacinação atual, é observada redução de verrugas genitais em seus parceiros (CANEPA *et al.*, 2013; INCA, 2013a).

Assim, perante estes dados, o FDA e EMA decidiram por aprovar a extensão da vacinação contra o HPV para meninos e homens e, em 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também aprovou a vacina de HPV a meninos e homens, da mesma forma como preconizado pelos órgãos internacionais. Entretanto, apesar desta aprovação, poucos governos tem adotado a vacinação via iniciativa pública a população masculina. Alguns estudos sugerem que a vacinação da população masculina somente seria um investimento rentável caso a cobertura de vacinação entre mulheres fosse baixa. Vale ressaltar que a população masculina observada nestes estudos é somente a heterossexual (CANEPA *et al.*, 2013).

Um grande problema na implementação de programas de vacinação em homens deve-se ao conhecimento reduzido sobre os diversos aspectos da história natural da doença, com especial destaque para a dinâmica de transmissão entre parceiros sexuais, uma vez que os dados de concordância são muitas vezes conflitantes. Outro ponto a esclarecer é a definição dos fatores, tais como as vias de imunomodulação e de fundo genético que poderia influenciar as diferentes durações e da infecção em homens em relação às mulheres. Além disso, um aspecto importante a considerar é a falta de um teste de triagem de referência universalmente aceito para o diagnóstico clínico de HPV em homens. Por fim, a questão custo-efetivo tende a gerar grupos de risco prioritários a vacinação via sistema público e as demais populações somente serão atendidas no momento de extensão do programa vacinal (CANEPA *et al.*, 2013).

Apesar disso, vários países, como Estados Unidos, Canadá e Austrália, introduziram programas de vacinação para meninos e homens desde 2009. Atualmente, nos Estados Unidos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda a vacina quadrivalente para todos os meninos de 11 ou 12 anos e, para homens com idades entre 13 a 21 anos que não receberam qualquer uma ou todas as três doses recomendadas quando eram mais jovens. A vacina quadrivalente também é recomendada para homens e homens homossexuais e bissexuais com sistemas imunológicos comprometidos (incluindo HIV) a partir dos 26 anos. Assim, dadas às implicações clínicas, bem como a alta carga econômica associada ao HPV em homens, a implementação de estratégias de vacinação contra

o HPV dedicados aos homens requer uma avaliação aprofundada (CANEPA *et al.*, 2013).

Em paralelo a essas questões, estudos atuais têm trazido à luz o tema da direção em que se dá a transmissão do HPV em relações heterossexuais. Se comprovada a transmissão mulher-homem, como algumas investigações vêm propondo desde 2008, a necessidade de imunização deste gênero torna-se essencial em saúde pública, sendo que a previsão para estudos futuros inclui compreender a ação do sistema imune perante contato com HPV em relacionamentos monogâmicos heterossexuais, além de estudos prospectivos de acompanhamento de casais homossexuais (NYITRAY *et al.*, 2013).

Desta forma, juntamente com a implantação das medidas aqui expostas, os avanços científicos poderão contribuir para mudar substancialmente a forma como educamos os homens sobre a etiologia e vacinação relacionada ao HPV. Portanto, acredita-se que tais mudanças serão de extrema importância para entender como a alteração do conhecimento dos homens sobre a relação entre HPV e câncer em homens pode afetar sua vontade em imunizar-se via vacina contra o HPV, encorajando também as mulheres a vacinarem-se (DALEY *et al.*, 2010).

8 Considerações Finais

Perante o exposto, percebe-se que, apesar de muito se conhecer sobre a história natural do papilomavírus humanos nas diversas populações, muitas linhas ainda são novas e pouco aprofundadas – como a área da biologia molecular, a qual busca compreender a infecção por HPV neste nível, que só tende a crescer e fortalecer-se – como há áreas que ainda necessitam ser mais bem compreendidas – como a história natural da infecção por HPV em homens. Portanto, nota-se que a temática HPV ainda é um assunto em alta e de extrema importância em todo o mundo.

Por fim, observa-se que somente obter conhecimentos das diversas vertentes a qual esta infecção viral gera e não empregá-los em projetos de saúde pública, visando à diminuição de transmissão e incidência dessa patologia, é inútil. Assim, evidência-se a grande e imediata importância da união entre profissionais da área de pesquisas, da saúde e governamentais para que políticas intervencionistas sejam tomadas com o intuito de diminuir as altas taxas de infecção por HPV, e consequentemente casos de câncer, baixas, trazendo ganhos socioeconômicos futuros a todos os envolvidos. Uma vez que a história natural da infecção por HPV em mulheres já é de grande conhecimento e políticas de saúde pública já estão em execução, é necessário atentar aos homens, indivíduos este que também apresentam lesões e inúmeros tipos e casos de câncer advindos desta infecção e ainda são invisíveis às políticas de saúde pública mundial.

9 Referências Bibliográficas

AKOGBE, GO *et al.* Race and Prevalence of human papillomavirus infection among men residing in Brazil, Mexico and United States. **Int. J. Cancer**, v. 131, p. E282-E291, 2012.

ALBA, A; CARARACH, M; RODRÍGUEZ-CERDEIRA, C. The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology: Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques. **The Open Dermatology Journal**, v. 3, p. 90-102, 2009.

AMPEL, NM *et al.* Persistent rectal ulcer associated with human papillomavirus type 33 in a patient with AIDS: successful treatment with isotretinoin. **Rev. Infect. Dis.** v. 12, n. 6, p. 1004-1007, 1990.

ANIC, GM *et al.* Concordance of Human Papillomavirus Types Detected on the Surface and in the Tissue of Genital Lesions in Men. **J. Med. Virol.**, v. 85, p. 1561-1566, 2013.

ANIC, GM *et al.* Incidence and Human Papillomavirus (HPV) Type Distribution of Genital Warts in a Multinational Cohort of Men: The HPV in Men Study. **J. Infect. Dis.**, v. 204, p. 1886-1892, 2011.

ANIC, GM *et al.* Risk Factors for Incident Condyloma in a Multinational Cohort of Men: The HIM Study. **J. Infect. Dis.**, v. 205, p. 789-793, 2012.

ANTON, G *et al.* Is the human papillomavirus DNA present in penile warts? **Rom. J. Virol.**, v. 50, n. 1-4, p. 91-97, 1999.

APARICIO-DUQUE, R *et al.* Cloacogenic carcinoma of the anal canal and associated viral lesions. An *in situ* hybridization study for human papilloma virus. **Cancer**, v. 68, n. 11, p. 2422-2425, 1991.

ARNDT, O *et al.* Correlation between chronic hyperplastic laryngitis and infection with

human papillomaviruses. **HNO**, v. 41, n. 3, p. 123-127, 1993.

ASTORI, G *et al.* Detection of HPV-DNA in semen, urine and urethral samples by dot blot and PCR. **New Microbiol.**, v. 18, n. 2, p. 143-149, 1995.

AUGUST, EM *et al.* Age-related variation in sexual behaviours among heterosexual men residing in Brazil, Mexico and the USA. **J. Fam. Plann. Reprod. Health Care**, p. 1-9, 2013.

BAKEN, LA, *et al.* Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and type-specific concordance. **J. Infect. Dis.**, v. 171, n. 2, p. 429-32, 1995.

BAKIR, TM *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in skin warts from immunocompromised patients but not in semen from men whose wives have abnormal cervical cytology. **J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.**, v. 36, n. 3, p. 279-291, 1992.

BARRASSO, R *et al.* Male genital lesions caused by papillomaviruses. Importance of colposcopy. **Ann. Dermatol. Venereol.**, v. 113, n. 9, p. 787-795, 1986.

BERGMAN, A; NALICK, R. Genital human papillomavirus infection in men. Diagnosis and treatment with a laser and 5-fluorouracil. **J. Reprod. Med.**, v. 36, n. 5, p. 363-366, 1991.

BERGMAN, A; NALICK, R. Prevalence of human papillomavirus infection in men. Comparison of the partners of infected and uninfected women. **J. Reprod. Med.**, v. 37, n. 8, p. 710-712, 1992.

BERNARD, C *et al.* Evaluation of Biohit HPV Screening and Typing kits in detection of human papillomavirus DNA from lesions of anogenital tract. **Diagn. Mol. Pathol.**, v. 3, n. 3, p. 192-199, 1994a.

BERNARD, C *et al.* Oncogene activation: an informative marker for the human

- papillomavirus-lesions severity. **Cancer Detect. Prev.**, v. 18, n. 4, p. 273-82, 1994b.
- BERNARD, HU *et al.* Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. **Virology**, v. 401, p. 70-79, 2010.
- BERNARD, HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. **Journal of Clinical Virology**, v. 32S, p. S1-S6, 2005.
- BEUTNER, KR; TYRING, S. Human Papillomavirus and Human Disease. **Am J Med**, v. 102, n. 5A, p. 9-15, 1997.
- BJØRGE, T *et al.* A prospective, seroepidemiological study of the role of human papillomavirus in esophageal cancer in Norway. **Cancer Res.**, v. 57, n. 18, p. 3989-3992, 1997.
- BLYTHE, JG; Chehval, MJ. Colposcopy of condylomatous men. **Mo. Med.**, v. 86, n. 1, p. 31-34, 1989.
- BODAGHI *et al.* Could Human Papillomaviruses Be Spread through Blood? **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 11, p. 5428-5434, 2005.
- BOON, ME *et al.* Human papillomavirus (HPV)-associated male and female genital carcinomas in a Hindu population. The male as vector and victim. **Cancer**, v. 64, n. 2, p. 559-565, 1989.
- BOON, ME. Penile studies and heterosexual partners. Peniscopy, cytology, histology, and immunocytochemistry. **Cancer**, v. 61, n. 8, p. 1652-9, 1988.
- BOSCH, FX *et al.* Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 88, n. 15, p. 1060-1067, 1996.
- BRADSHAW, BR *et al.* Human papillomavirus type 16 in a homosexual man.

Association with perianal carcinoma *in situ* and condyloma acuminatum. **Arch. Dermatol.**, v. 128, n. 7, p. 949-952, 1992.

BRANDWEIN, M *et al.* HPV detection using "hot start" polymerase chain reaction in patients with oral cancer: a clinicopathological study of 64 patients. **Mod. Pathol.**, v. 7, n. 7, p. 720-727, 1994.

BREESE, PL *et al.* Anal human papillomavirus infection among homosexual and bisexual men: prevalence of type-specific infection and association with human immunodeficiency virus. **Sex. Transm. Dis.**, v. 22, n. 1, p. 7-14, 1995.

BRILLHART, JR. The diagnosis and treatment of genital human papillomavirus lesions. **Indiana Med.**, v. 83, n. 9, p. 652-6, 1990.

BROWN, DR *et al.* Detection of human papillomavirus L1 protein in condylomata acuminata from adults with defects in cell-mediated immunity. **J. Med. Virol.**, v. 41, n. 1, p.79-84, 1993.

CAMPBELL, CMP *et al.* Consistent Condom Use Reduces the Genital Human Papillomavirus Burden Among High- Risk Men: The HPV Infection in Men Study. **J. Infect. Dis.**, v. 208, p. 373-384, 2013a.

CAMPBELL, CMP *et al.* Cutaneous human papillomavirus types detected on the surface of male external genital lesions: A case series within the HPV Infection in Men Study. **J. Clin. Virol.**, *in press*, 2013b.

CAMPION, MJ *et al.* Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. *Lancet*, v. 1, n. 8435, p. 943-946, 1985.

CANEPA, P *et al.* HPV related diseases in males:a heavy vaccine-preventable burden. **J. Prev. Med. Hyg.**, v. 54, p. 61-70, 2013.

CARDAMAKIS, E *et al.* Treatment of penile intraepithelial neoplasia (PIN) with interferon alpha-2a, CO2 laser (vaporization) and 5-fluorouracil 5% (5-FU). **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, v. 18, n. 5, p. 410-413, 1997.

CASTELLSAGUÉ, X *et al.* Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. **J. Infect. Dis.**, v. 176, n. 2, p. 353-361, 1997.

CAUSSY, D *et al.* Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal epithelial abnormality in homosexual men. **Int. J. Cancer.**, v. 46, n. 2, p. 214-219, 1990.

CECCHINI, S *et al.* Urethral cytology of Cytobrush specimens. A new technique for detecting subclinical human papillomavirus infection in men. **Acta. Cytol.**, v. 32, n. 3, p. 314-317, 1988.

CHAH, J; RHIM, J. Current status of prostate-cancer research - development of in-vitro model systems (review). **Int. J. Oncol.**, v. 5, n. 6, p. 1233-1242, 1994.

CHEN, R *et al.* Presence of DNA of Human Papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 3, p. 1408-1410, 2005.

COOK, LS; KOUTSKY, LA; HOLMES, KK. Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. **Genitourin. Med.**, v. 69, n. 4, p. 262-264, 1993.

COSTA, S *et al.* Detection of human papillomavirus infections in the male sexual partners of women attending an STD clinic in Bologna. **Int. J. STD AIDS**, v. 3, n. 5, p. 338-46, 1992.

DALEY, EM *et al.* Ethnic and Racial Differences in HPV Knowledge and Vaccine Intentions among Men Receiving HPV Test Results. **Vaccine**, v. 19, n. 23, p. 4013-4018, 2011.

DALEY, EM *et al.* Human Papillomavirus Vaccine Intentions Among Men Participating in a Human Papillomavirus Natural History Study Versus a Comparison

Sample. **Sex Transm Dis.**, v. 37, n. 10, p. 644- 652, 2010.

DALEY, EM *et al.* Men's Responses to HPV Test Results: Development of a Theory-Based Survey. **Am. J. Health Behav.**, v. 33, n. 6, p. 728–744, 2009.

DALEY, EM *et al.* Negative emotions and stigma associated with a human papillomavirus test result: A comparison between human papillomavirus -positive men and women. **J. Health Psychol.**, p. 1-10, 2013.

de RUITER, A *et al.* A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. **Genitourin. Med.**, v. 7, n. 1, p. 22-25, 1994.

de VILLIERS, EM *et al.* Classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 324, p. 17–27, 2004.

de VILLIERS, EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. **Virology**, v. 445, n. 1-2, p. 2-10, 2013.

DIDIER, JM *et al.* Detection of cyclin A mRNA in intra-epithelial lesions of the anogenital tract induced by papillomavirus. **C. R. Seances Soc. Biol. Fil.**, v. 189, n. 1, p. 111-126, 1995.

DUGGAN, MA *et al.* HPV DNA typing of adult-onset respiratory papillomatosis. **Laryngoscope**, v. 100, n. 6, p. 639-642, 1990.

FERENCZY, A. Laser treatment of genital human papillomavirus infections in the male patient. **Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.**, v. 18, n. 3, p. 525-535, 1991.

FERENCZY, A. Management of the patient with an abnormal Papanicolaou test. Recent developments. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 20, n. 1, p. 189-202, 1993.

FLIEDER, DB *et al.* Solitary pulmonary papillomas in adults: a clinicopathologic and *in situ* hybridization study of 14 cases combined with 27 cases in the literature. **Am.**

J. Surg. Pathol., v. 22, n. 11, p. 1328-1342, 1998.

FORMAN D *et al.* Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. **Vaccine**, v. 30S, p. F12-F23, 2012.

FORSLUND, O *et al.* Human papillomavirus DNA in urine samples compared with that in simultaneously collected urethra and cervix samples. **J. Clin. Microbiol.**, v. 31, n. 8, p. 1975-1979, 1993.

FOULQUES, H *et al.* Male genital lesions caused by papillomavirus. Results and reflections apropos of 256 examinations. **Rev. Fr. Gynecol. Obstet.**, v. 85, n. 1, p. 56-59, 1990.

FRAZER, IH *et al.* Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus, and human immunodeficiency virus infection in homosexual men. **Lancet**, v. 2, n. 8508, p. 657-660, 1986.

FRAZER, IH. Prevention of Cervical Cancer Through Papillomavirus Vaccination. **Nature Immunology**, v. 4, p. 46-54, 2004.

FRIEDMAN, HB *et al.* Human papillomavirus, anal squamous intraepithelial lesions, and human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. **J. Infect. Dis.**, v. 178, n. 1, p. 45-52, 1998.

GIACOMINI, G; BIANCHI, G; MORETTI, D. Detection of sexually transmitted diseases by urethral cytology, the ignored male counterpart of cervical cytology. **Acta. Cytol.**, v. 33, n. 1, p. 11-15, 1989.

GILGENKRANTZ, H. Genital papillomavirus lesions. Coexistence in sexual partners, role in cancer of the cervix and value of colposcopy. **Ann. Dermatol. Venereol.**, v. 114, n. 10, p. 1249-1252, 1987.

GIULIANO, AR *et al.* Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. **Int. J.**

Cancer, v. 124, p. 1251-1257, 2009.

GIULIANO, AR *et al.* Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. **Lancet**, v. 377, n. 9782, p. 932-940, 2011.

GIULIANO, AR. *et al.* The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. **Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.**, v. 17, n. 8, p. 2036–2043, 2008.

GISSMANN, L. Epidemiology of Mucosotropic Papillomaviruses. **Monographs in Virology Basel**, v. 28, p. 12-18, 2012.

GRCE, M *et al.* Increase of genital human papillomavirus infection among men and women in Croatia. **Anticancer Res.**, v. 16, n. 2, p. 1039-1041, 1996.

GREEN J; MONTEIRO E; GIBSON, P. Detection of human papillomavirus DNA in semen from patients with intrameatal penile warts. **Genitourin. Med.**, v. 65, n. 6, p. 357-360, 1989.

GREER, CE *et al.* Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. **J. Clin. Microbiol.**, v. 33, n. 8, p. 2058-2063, 1995.

GRUSSENDORF-CONEN *et al.* Occurrence of HPV genomes in penile smears of healthy men. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 279, p. S73-S75, 1987.

HAYE, KR; MAITI, H; STANBRIDGE, CM. Cytological screening to detect subclinical anal human papillomavirus (HPV) infection in homosexual men attending genitourinary medicine clinic. **Genitourin. Med.**, v. 64, n. 6, p. 378-382, 1988.

HILLMAN, RJ *et al.* Human papillomavirus DNA in the urogenital tracts of men with gonorrhoea, penile warts or genital dermatoses. **Genitourin. Med.**, v. 69, n. 3, p. 187-192, 1993.

HIPPELÄINEN, M *et al.* Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus infections in men. **Sex. Transm. Dis.**, v. 21, n. 5, p. 272-279, 1994.

HIPPELÄINEN, M *et al.* Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. **Genitourin. Med.**, v. 67, n. 4, p. 291-196, 1991.

HO, L *et al.* The genetic drift of Human Papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. **American Society for Microbiology**, v. 67, n. 11, p. 6413-6423, 1993.

HUANG, YQ *et al.* HPV-16-related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. **Lancet**, v. 339, n. 8792, p. 515-518, 1992.

IMMUNOPAEDIA. **Human Papilloma Virus (HPV)**. Disponível em: <<http://immunopaedia.org.za/index.php?id=799>>. Acesso em 28 out. 2013.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, p. 1-122, 2011.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **HPV e câncer - Perguntas mais frequentes**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687>. Acesso em 26 dez. 2013a.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Tipos de Câncer - Anal**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/anal>>. Acesso em 26 dez. 2013b.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Tipos de Câncer - Pênis**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>>. Acesso em 26 dez. 2013c.

International Agency for Research on Cancer (IARC). **IARC Monogr. Eval.**

Carcinog. Risk to Human - Human Papillomaviruses. Lyon, p. 90, 2007.

IWASAWA, A *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in cases of sexually transmitted diseases (STD). **Kansenshogaku Zasshi**, v. 66, n. 2, p. 165-171, 1992.

IWASAWA, A *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in the normal genitalia of men. **Kansenshogaku Zasshi**, v. 64, n. 10, p. 1312-1316, 1990.

KASHIMA, H *et al.* Demonstration of human papillomavirus capsid antigen in carcinoma *in situ* of the larynx. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 95, n. 6 pt 1, p. 603-607, 1986.

KATAOKA, A *et al.* Human papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and polymerase chain reaction: comparison between urethra samples and penile biopsy samples. **J. Med. Virol.**, v. 33, n. 3, p. 159-64, 1991.

KIRBY, PK *et al.* Tolerance and efficacy of recombinant human interferon gamma in the treatment of refractory genital warts. **Am. J. Med.**, v. 85, n. 2, p. 183-188, 1988.

KREIMER, AR *et al.* Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. **Lancet**, v. 382, p. 877-887, 2013 .

KREIMER, AR *et al.* The Epidemiology of Oral HPV Infection among a Multinational Sample of Healthy Men. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 20, p. 172-182, 2011.

KUYPERS, JM. Comparison of dot filter hybridization, Southern transfer hybridization, and polymerase chain reaction amplification for diagnosis of anal human papillomavirus infection. **J. Clin. Microbiol.**, v. 31, n. 4, p. 1003–1006, 1993.

LAM, KY *et al.* Presence of human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinomas of Hong Kong Chinese and its relationship with p53 gene mutation. **Hum. Pathol.**, v. 28, n. 6, p. 657-663, 1997.

LANGENBERG, A *et al.* Dual infection with human papillomavirus in a population with overt genital condylomas. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 28, n. 3, p. 434-442, 1993.

LAW, C *et al.* Manifestations of anogenital HPV infection in the male partners of women with anogenital warts and/or abnormal cervical smears. **Int. J. STD AIDS.**, v. 2, n. 3, p. 188-94, 1991.

LEE, LH *et al.* Analysis of overdispersed count data: application to the Human Papillomavirus Infection in Men (HIM) Study. **Epidemiol. Infect.**, v. 140, n. 6, p. 1087-1094, 2012.

LEHTINEN, M *et al.* Evaluation of serum antibody response to a newly identified B-cell epitope in the minor nucleocapsid protein L2 of human papillomavirus type 16. **Clin. Diagn. Virol.**, v. 1, n. 3, p. 153-165, 1993.

LEVINE, LA; ELTERMAN, L; RUKSTALIS, DB. Treatment of subclinical intraurethral human papilloma virus infection with interferon alfa-2b. **Urology**, v. 47, n. 4, p. 553-557, 1996.

LU, B *et al.* Human Papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 Seroprevalence Is Associated with Sexual Practice and Age: Results from the Multinational HPV Infection in Men Study (Him Study). **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 20, p. 990-1002, 2011.

MADEN, C *et al.* History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 85, n. 1, p. 19-24, 1993.

MAICHE, AG; PYRHÖNEN, S. Risk of cervical cancer among wives of men with carcinoma of the penis. **Acta. Oncol.**, v. 29, n. 5, p. 569-571, 1990.

MAZZATENTA, C *et al.* Detection and typing of genital papillomaviruses in men with a single polymerase chain reaction and type-specific DNA probes. **J. Am. Acad.**

Dermatol., v. 28, n. 5 pt 1, p. 704-710, 1993.

MCNICOL, PJ; DODD, JG. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. **J Clin Microbiol.**, v. 28, n. 3, p. 409-412, 1990.

MILLER, BA *et al.* Human papillomavirus type 16 DNA in esophageal carcinomas from Alaska Natives. **Int. J. Cancer**, v. 71, n. 2, p. 218-222, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Brasília, p. 1-142, 2006.

MUÑOZ, N *et al.* Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24S3, p. S3/1-S3/10, 2006.

MUÑOZ, N *et al.* Difficulty in elucidating the male role in cervical cancer in Colombia, a high-risk area for the disease. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 88, n. 15, p. 1068-1075, 1996.

NOBELPRIZE.ORG. **Harald zur Hausen – Facts**. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/hausen-facts.html>. Acesso em 25 dez. 2013.

NUOVO, GJ *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in penile lesions histologically negative for condylomata. Analysis by *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. **Am. J. Surg. Pathol.**, v. 14, n. 9, p. 829-836, 1990.

NYITRAY, AG *et al.* Age-Specific Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus (HPV) among Men Who Have Sex with Women and Men Who Have Sex with Men: The HPV in Men (HIM) Study. **J. Infect Dis.**, v. 203, n. 1, p. 49-57, 2011a.

NYITRAY, AG *et al.* Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection in Men Who Have Sex with Women: A Cross-National Study. **J. Infect. Dis.**,

v. 201, n. 10, p. 1498-1508, 2010.

NYITRAY, AG *et al.* Six-Month Incidence, Persistence, and Factors Associated With Persistence of Anal Human Papillomavirus in Men: The HPV in Men Study. **The Journal of Infectious**, v. 204, p. 1711-1722, 2011b.

NYITRAY, AG *et al.* Test-Retest Reliability of a Sexual Behavior Interview for Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. **Am. J. Epidemiol.**, v. 170, n. 8, p. 965-974, 2009.

NYITRAY, AG *et al.* The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex with men and men having sex with women and men: The HIM study. **Sex. Transm. Dis.**, v. 38, n. 10, p. 932-940, 2011c.

NYITRAY, AG *et al.* The role of monogamy and duration of heterosexual relationships on human papillomavirus (HPV) transmission. **J. Inf. Dis.**, *in press*, 2013.

OMAR, R *et al.* A "Pap" test for men? Male urethral smears as screening tool for detecting subclinical human papillomavirus infection. **Urology**, v. 37, n. 2, p. 110-115, 1991.

OMPAD, DC *et al.* Men Who Purchase Sex, Who Are They? An Interurban Comparison. **J. Urban Health**, *in press*, 2013.

ORIEL, JD. Identification of people at high risk of genital HPV infections. **Scand. J. Infect. Dis. Suppl.**, v. 69, p. 169-172, 1990.

PALEFSKY, JM *et al.* Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. **Genitourin. Med.**, v. 73, n. 3, p. 174-180, 1997.

PALEFSKY, JM *et al.* Anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. **J. Acquir.**

Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., v. 17, n. 4, p. 320-326, 1998a.

PALEFSKY, JM *et al.* Natural history of anal cytologic abnormalities and papillomavirus infection among homosexual men with group IV HIV disease. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 5, n. 12, p. 1258-1265, 1992.

PALEFSKY, JM *et al.* Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 17, n. 4, p. 314-319, 1998b.

RELAKIS, K *et al.* Treatment of men with flat (FC) or acuminata (CA) condylomata with interferon alpha-2a. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, v. 17, n. 6, p. 529-33, 1996.

REPP, KK *et al.* Male Human Papillomavirus Prevalence and Association With Condom Use in Brazil, Mexico, and the United States. **J. Infect. Dis.**, v. 205, p. 1287-1293, 2012.

ROCKLEY, PF; TYRING, SK. Interferons alpha, beta and gamma therapy of anogenital human papillomavirus infections. **Pharmacol. Ther.**, v. 65, n. 2, p. 265-87, 1995.

ROSEMBERG, SK *et al.* Sexually transmitted papillomaviral infection in men. **Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.**, v. 14, n. 2, p. 495-512, 1987.

ROTOLA A *et al.* Impact of sexual habits on the clinical evaluation of male HPV infection. **Eur. J. Epidemiol.**, v. 10, n. 4, p. 373-80, 1994.

SALAM, MA; ROCKETT, J; MORRIS, A. General primer-mediated polymerase chain reaction for simultaneous detection and typing of human papillomavirus DNA in laryngeal squamous cell carcinomas. **Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.**, v. 20, n. 1, p. 84-88, 1995.

SANTO, C *et al.* Typing of human papillomavirus (HPV) in the male and female

genitalia. **Acta. Med. Port.**, v. 5, n. 11, p. 567-70, 1992.

SCHABATH, M *et al.* A prospective analysis of smoking and human papillomavirus infection among men in the HPV in Men Study. **Int. J. Cancer**, v. 22, p. 1762-1770, 2013a.

SCHABATH, M *et al.* Racial Differences in the Incidence and Clearance of Human Papilloma Virus (HPV): The HPV in Men (HIM) Study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 22, p. 1762-1770, 2013b.

SCHABATH, M *et al.* Smoking and Human Papillomavirus (HPV) Infection in the HPV in men (HIM) Study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 21, p. 102-110, 2012.

SELVEY, L *et al.* Male partners of women with genital human papillomavirus infection. An assessment of colposcopic abnormalities by histological examination and human papillomavirus hybridization. **Med. J. Aust.**, v. 150, n. 9, p. 479-482, 1989.

SICHERO, L *et al.* Broad HPV distribution in the genital region of men from the HPV infection in men (HIM) study. **Virology**, v. 443, p. 214-217, 2013.

SONNEX, C; STRAUSS, S; GRAY, JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. **Sex. Transm. Infect.**, v. 75, n. 5, p. 317-319, 1999.

SURAWICZ, CM *et al.* High grade anal dysplasia in visually normal mucosa in homosexual men: seven cases. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 90, n.10, 1776-1778, 1995.

SYRJÄNEN, SM; VON KROGH, G; SYRJÄNEN, KJ. Detection of human papillomavirus DNA in anogenital condylomata in men using in situ DNA hybridisation applied to paraffin sections. **Genitourin Med.**, v. 63, n.1, p. 32-39, 1987.

TABRIZI, SN *et al.* Detection of genital human papillomavirus (HPV) DNA by PCR and other conventional hybridisation techniques in male partners of women with abnormal Papanicolaou smears. **Genitourin. Med.**, v. 68, n. 6, p. 370-373, 1992.

TAY SK; HO, TH; LIM-TAN, SK. Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted? **Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 30, n. 3, p. 240-2, 1990.

TEIXEIRA, JA *et al.* Performance of the quantitative food frequency questionnaire used in the Brazilian center of the prospective study "Natural History of HPV Infection in Men: the HIM Study". **J. Am. Diet. Assoc.**, v. 111, n. 7, p. 1045-1051, 2011.

US National Library of Medicine National Institutes of Health. **Results for terms HPV and men.** Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=HPV+men>>. Acesso em 16 nov. 2013.

VACCARELLA, S *et al.* Clustering of Human Papillomavirus (HPV) Types in the Male Genital Tract: The HPV in Men (HIM) Study. **J. Infect. Dis.**, v. 204, p. 1500-1504, 2011.

van DOORNUM, G *et al.* A prospective study of antibody responses to defined epitopes of human papillomavirus (HPV) type 16 in relationship to genital and anorectal presence of HPV DNA. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, v. 1, n. 6, p. 633-639, 1994a.

van DOORNUM, G *et al.* Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. **Genitourin. Med.**, v. 70, n. 4, p. 240-246, 1994b.

van DOORNUM, G *et al.* Immunoglobulin A, G, and M responses to L1 and L2 capsids of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, and 33 L1 after newly acquired infection. **Sex. Transm. Infect.**, v. 74, n. 5, p. 354-360, 1998.

van DOORNUM, G *et al.* Prevalence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners. **J. Med. Virol.**, v. 37, n.

1, p. 13-21, 1992.

van RENSBURG, EJ *et al.* Detection of human papillomavirus DNA with in situ hybridisation in oral squamous carcinoma in a rural black population. **S. Afr. Med. J.**, v. 85, n. 9, p. 894-896, 1995.

von KROGH G; SYRJÄNEN, SM; SYRJÄNEN, KJ. Advantage of human papillomavirus typing in the clinical evaluation of genitoanal warts. Experience with the in situ deoxyribonucleic acid hybridization technique applied on paraffin sections. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 18, n. 3, p. 495-503, 1988.

WHO Guidance Note. **Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women.** WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Switzerland, p 1-16, 2013.

WIKSTRÖM, A *et al.* Antibodies against human papillomavirus type 6 capsids are elevated in men with previous condylomas. **APMIS**, v. 105, n. 11, p. 884-888, 1997.

WIKSTRÖM, A *et al.* Identification of human papillomavirus seroconversions. **J. Gen. Virol.**, v. 76, n. Pt 3, p. 529-539, 1995.

WIKSTRÖM, A *et al.* Penile human papillomavirus carriage among men attending Swedish STD clinics. **Int. J. STD AIDS**, v. 2, n. 2, p. 105-109, 1991.

XI, LF *et al.* Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. **Cancer Res**, v. 58, n. 17, p. 3839-3844, 1998.

XI, LF *et al.* Sequence variation in the noncoding region of human papillomavirus type 16 detected by single-strand conformation polymorphism analysis. **J. Infect. Dis.**, v. 168, n. 3, p. 610-617, 1993.

ZEHBE, I *et al.* Rare human papillomavirus 16 E6 variants reveal significant oncogenic potential. **Molecular Cancer**, v. 10, n. 77, p. 1-13, 2011.

zur HAUSEN, H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers.
Biochimica et Biophysica Acta, v. 1288, p. F55-F78, 1996.