

## HISTÓRIA NATURAL DO HPV EM HOMENS: O QUE SABEMOS? O QUE FALTA APRENDER?

### *NATURAL HISTORY OF HPV IN MEN: WHAT DO WE KNOW? WHAT REMAINS TO BE LEARN?*

*Maria Luiza Baggio<sup>1</sup>, Roberto José C Silva<sup>2</sup>, Lenice Galan<sup>1</sup>, Elimar Gomes<sup>3</sup>, Luisa L Villa<sup>1</sup>*

#### RESUMO

Sabe-se que o papilomavírus humano (HPV) contribui para a ocorrência de câncer de ânus, pênis e orofaringe e verrugas genitais e anais masculinas. Além disso, a infecção pelo HPV influencia significativamente a infecção e subsequente displasia e câncer cervical invasivo nas mulheres. Os estudos de coorte estão contribuindo para o conhecimento da história natural destas infecções em homens, principalmente nas regiões genital e anal; além disso, o impacto das coinfeções com HIV e os estudos sobre o papel da circuncisão são fundamentais na definição de estratégias para a prevenção e o controle da infecção e de doenças causadas pelo HPV nos homens e, consequentemente, nas mulheres.

**Palavras-chave:** HPV, homens, epidemiologia, história natural, DST

#### ABSTRACT

It is known that human papillomavirus (HPV) contributes to the occurrence of cancer of the anal, penile, oropharynx and genital and anal warts in men. Furthermore, HPV infection significantly influences the infection and subsequent dysplasia and invasive cervical cancer in women. Cohort studies are contributing to the knowledge of the natural history of these infections in men, especially in the genital and anal regions; in addition, the impact of coinfection with HIV, and studies on the role of circumcision are fundamental in defining strategies for prevention and control of infections and diseases caused by HPV in men and hence women.

**Keywords:** HPV, men, epidemiology, natural history, STD

A década de 1990 marcou o início dos amplos estudos epidemiológicos de história natural das infecções por HPV e risco de doença em mulheres. O empenho de grupos de pesquisa em todo o mundo, inclusive no Brasil, resultou na elucidação das diversas etapas envolvidas, desde a infecção das células da cérvix uterina até o desenvolvimento do câncer invasivo, com grande detalhamento dos fatores de risco atribuíveis, seja ao HPV, com destaque para os tipos de alto risco oncogênico, seja àqueles associados ao hospedeiro e seus hábitos. Ficou claro, por exemplo, que o comportamento do parceiro sexual exerce um papel mensurável no risco de infecção e desenvolvimento de doença na mulher. Assim, o foco dos grandes estudos epidemiológicos voltou-se para os homens, e os resultados passam a ser divulgados<sup>1,2</sup>. Dentre eles, destacamos o único estudo prospectivo multicêntrico internacional sobre a história natural da infecção pelo HPV em homens, conhecido como Estudo HIM (do inglês, *HPV In Men*), realizado em Tampa, FL, USA; Cuernavaca, México; e São Paulo, Brasil. Este estudo objetiva descrever a distribuição geográfica dos tipos virais, oncogênicos e não oncogênicos, por idade e sítios anatômicos; resposta imune humoral aos HPV; fatores de risco independentemente associados, como comportamento sexual, associação de doenças sexualmente transmissíveis, circuncisão, entre outras variáveis.

O Estudo HIM, iniciado em 2005, acompanhará uma coorte de aproximadamente 4.500 homens de 18 a 70 anos de idade, sem história prévia de verrugas ou câncer no pênis ou ânus, sem sinais e sintomas ou diagnóstico atual de DST, incluindo HIV, por 4 anos, em dez visitas realizadas a cada 6 meses<sup>3</sup>. O recrutamento nos Estados Unidos ocorreu predominantemente na Universida-

de do Sul da Flórida em Tampa; no México, junto aos beneficiários e funcionários do Instituto Mexicano de Seguro Social, trabalhadores de indústrias e militares do Estado de Morelos. No Brasil, foram recrutados usuários dentre os assistidos pelo Núcleo de DST do Centro de Referência e Treinamento – DST/Aids de São Paulo e em grande parte através da divulgação em rádio, jornais, internet e atividades em universidades, comunidades e empresas reunindo homens da Região Metropolitana de São Paulo. Após assinatura de termo de consentimento, os participantes respondem a questionários de fatores de risco, através dos quais são coletados dados sociodemográficos sobre comportamentos sexuais relacionados a transmissão do HPV, uso de preservativo, consumo de álcool e fumo, hábitos alimentares, atividade física, bem como história médica incluindo uso de medicamentos, antecedentes de DST, câncer e vacinação contra HPV, através de questionários autorresponsivos e gerenciados pelo *Computer-Assisted Self-Interviewing* (CASI). Diante da preocupação com a validade das informações autorreferidas sobre o comportamento sexual de participantes cultural e linguisticamente distintos, um estudo de confiabilidade das respostas foi realizado com 1.069 homens recrutados nos três centros, com resultados muito favoráveis à adequada aplicação do instrumento<sup>4</sup>.

Em todas as visitas os homens são submetidos a exames de palpação e inspeção visual das regiões abdominal, genital e inguinal para verificação da presença de lesões, verrugas ou outros sinais de DST. A fim de maximizar a detecção de HPV genital são coletados esfregaços da superfície da glândula, do corpo do pênis e escroto com Dacrons umedecidos em solução salina, depositados em meio de transporte STM (Qiagen, USA)<sup>3</sup>. Também são colhidos esfregaços anal (se consentido), bem como das verrugas e lesões, que são ainda biopsiadas mediante consentimento adicional. Os espécimes anogenitais são analisados para detecção de DNA do HPV por PCR de amplo espectro capaz de detectar 37 tipos de HPV. Adicionalmente, são coletadas amostras de sangue para sorologia

<sup>1</sup>Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Hospital AC Camargo, Fundação Antônio Prudente e Universidade Federal de São Paulo – Serviço de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis.

de HPV, sífilis e herpes tipo II; de urina para pesquisa de clamídia e gonorréia por PCR e amostras da cavidade oral através de bochecho com solução para enxágue bucal.

Embora o acompanhamento da coorte venha se estender até o final de 2013, análises parciais realizadas em um grupo de 1.160 homens, de forma geral, indicam uma alta prevalência do HPV (65,2%), sendo maior no centro brasileiro (72,3%) e menor no centro americano (61,3%). Foram observadas diferenças na prevalência de tipo específico entre os países e a relação entre idade e prevalência varia com o tipo de infecção<sup>3</sup>. Análises subsequentes com aproximadamente 1.000 homens dos três países apontam que a circuncisão é consistentemente associada à significativa redução de risco de HPV, de baixo e alto risco oncogênico, e o número de parceiras femininas ao longo da vida e nos últimos 3 meses é associado à elevação do risco de contrair HPV. Ao contrário do que acontece em mulheres, não há evidência de associação entre idade e detecção de HPV em homens. Assim como demonstrado por outros autores, observa-se forte associação entre comportamento sexual e detecção de HPV na região genital masculina<sup>5</sup>.

Dentre um grupo de 1.189 participantes do Estudo HIM, que fazem sexo com mulheres (HSM), 1.010 consentiram a coleta do esfregaço anal. A presença de HPV no canal anal é frequente neste grupo de HSM nos três centros e está associada ao grande número de parceiras sexuais durante a vida, aos relacionamentos sexuais recentes com duração inferior a 1 ano, e história de relação oral ou anal com homens<sup>6</sup>. O estudo HIM também inclui um número considerável de homens que têm sexo com homens (HSH), nos quais se evidencia um risco maior de prevalência de HPV no canal anal. Tais resultados estão em vias de publicação, incluindo HSM, HSH e também homens que se relacionam com mulheres e homens (Alan Nitray, em preparação). De fato, o risco de desenvolvimento de câncer anal, relacionado ao HPV em alta proporção, vem sendo alvo de diversos estudos visando o potencial controle desta neoplasia, cuja incidência vem aumentando tanto em homens quanto em mulheres. Além disso, o estudo HIM já está gerando dados sobre as infecções orais nesta coorte de homens<sup>7</sup>.

Uma parte relevante deste estudo se refere às medidas de sorologia específica para os tipos mais frequentes de HPV, o que vem sendo reportado no contexto das variáveis epidemiológicas estudadas<sup>8</sup>. Enfim, o estudo HIM, com uma das maiores coortes em andamento, poderá contribuir de forma significativa para o conhecimento das infecções por HPV e do risco de desenvolvimento de neoplasia oral, genital e anal atribuíveis ao HPV em homens.

Um claro reflexo do interesse em conhecer melhor as infecções por HPV em homens e o risco de desenvolvimento de doença, tanto para si quanto para suas parceiras sexuais, é o considerável número de trabalhos sobre o tema, apresentados na 26<sup>a</sup> Conferência Internacional sobre Papilomavírus, realizada em Montreal, Canadá, no período de 3 a 8 de julho de 2010<sup>9</sup>. Dentre as centenas de trabalhos apresentados, foram selecionados alguns estudos epidemiológicos relacionados aos homens, com destaque para aqueles relacionados a infecções no trato anogenital, HIV-positivo e à circuncisão. Um dos maiores estudos de prevalência de HPV em homens e mulheres jovens atendidos em 12 clínicas de DST na Holanda foi reportado por Henrike e colaboradores. Altas taxas de HPV foram encontradas tanto em homens (56%) quanto em mulheres (73%), sendo a maioria dos tipos de alto risco oncogênico.

Kelley e colaboradores analisam coorte de homens jovens, na qual a incidência cumulativa de HPV de alto risco após 36 meses de seguimento é 63,1%, não diferindo pelo estado de circuncisão. A chance de positividade para HPV de alto risco na glândula e/ou urina em relação ao prepúcio/escroto foi 2,3 vezes maior em não circuncidados, em relação aos circuncidados, da mesma forma que os não circuncidados apresentam chance 5,6 vezes maior de positividade em relação aos circuncidados no momento da detecção inicial. Jennifer S. Smith e colaboradores também constatarem, através de estudo randomizado em homens no Quênia, que a circuncisão resulta em diminuição de incidência e infecções persistentes por HPV em 24 meses, além de demonstrarem que as parceiras de homens circuncidados tiveram uma redução significativa de HPV de alto risco, quando comparadas com as parceiras de homens não circuncidados.

Já Aaron Tobian e colaboradores, em Rakai, Uganda, em ensaio clínico randomizado envolvendo parceiras de homens HIV-negativo submetidos a circuncisão imediata e outros tardiamente, concluem que a circuncisão masculina reduz a prevalência e a incidência de infecções por HPV de alto risco e aumenta a eliminação de infecções por HPV de alto risco das parceiras do sexo feminino.

No tocante ao desenvolvimento de verrugas genitais em homens jovens, Yuzo Arima e colaboradores, em Seattle, EUA, concluem que estas são comuns após a infecção pelos HPV 6/11 e raras após a infecção por outros tipos de baixo risco, e que o tempo para o desenvolvimento das verrugas na população estudada é cerca de três vezes maior do que o relatado em grupo similar de mulheres jovens.

Resultados do estudo da incidência de detecção dos HPV 6, 11, 16, 18 em uma coorte de 2.000 homens jovens em 14 países na África, Ásia, América do Norte e do Sul, Austrália e Europa, conduzido por Kai-Li Liaw e colaboradores, sugerem que a aquisição dos tipos de HPV existentes na vacina quadrivalente de HPV (MSD, USA) é comum nos homens, sobretudo entre os HSH (incidência de 22,3/100 pessoas-ano). Independentemente da orientação sexual, os HPV 6 e 16 foram os tipos mais frequentemente encontrados. Dada a elevada taxa de novas infecções por HPV em homens jovens, a vacinação de HPV masculina poderá reduzir a infecção em homens e contribuir para aumentar a imunidade a nível comunitário. Esta sugestão foi ouvida várias vezes durante a Conferência, indicação clara de que enquanto a cobertura vacinal não for elevada em mulheres, a recomendação de vacinar homens pode trazer uma excelente relação custo-benefício, acelerando a redução das doenças relacionadas a estes tipos de HPV tanto em homens quanto em mulheres.

Dentre os estudos de coorte que corroboram para a elucidação da infecção e de lesões de canal anal, destacam-se: o de Wieland e colaboradores, na Alemanha, sobre o câncer anal e neoplasias intraepiteliais anais (HG-AIN) em uma grande série de homens HIV-positivo que fazem sexo com homens (HSH HIV-positivo). Diferentemente das biópsias de câncer anal, múltiplos tipos de HPV, tanto de alto como de baixo riscos, foram encontrados em esfregaços anais de pacientes. A excisão cirúrgica resultou no controle da doença a longo prazo de todos os carcinomas de margem anal, ao passo que quimiorradioterapia combinada para carcinomas do canal anal foi associada a altas taxas de recidiva, toxicidade e mortalidade. Verificou-se que HG-AIN podem progredir para câncer

invasivo em um curto período em HSH HIV-positivo, mesmo naqueles que participam em programas de prevenção de câncer anal.

Destaca-se a realização de anuscopia de alta resolução, ferramenta com precisão diagnóstica cada vez mais indicada na prospecção dos tumores anais. Os carcinomas de margem anal e do canal anal diferem no espectro de HPV lesional, prognóstico e resposta ao tratamento, sendo que 46% dos cânceres de ânus não possuem os tipos de HPV incluídos nas vacinas profiláticas contra o HPV. Também Fengyi Jin e colaboradores, em Sydney, Austrália, relataram a prevalência e os fatores de risco para neoplasia intraepitelial anal de alto grau (HG-AIN), em duas coortes de base comunitária de homossexuais HIV-negativo e positivo. Além da realização de testes de HPV, este estudo empregou citologia líquida (Thinprep) para a análise dos esfregaços anais e anuscopia de alta resolução. A prevalência de HG-AIN foi significativamente maior em homens homossexuais sexualmente ativos, quase três vezes mais comum em homens HIV-positivo, comparados aos HIV-negativo, e não foi relacionada a idade, tabagismo atual, sintomas anais ou coito anal receptivo nos últimos 6 meses. A presença de HG-AIN foi fortemente associada à detecção dos tipos de alto risco de HPV anal, mas não aos tipos de baixo risco.

Nos últimos anos se observa um claro avanço no conhecimento das infecções por HPV nos homens, com predomínio para as infecções genitais. Há uma tendência para ampliação dos estudos envolvendo as infecções do ânus e da cavidade oral, reflexo direto dos estudos epidemiológicos que evidenciam um aumento da incidência de tumores nestas localizações anatômicas. É patente que a mudança de comportamento sexual ocorrida nas últimas 5 décadas se traduz no aumento de doenças atribuídas ao HPV que impactam tanto homens quanto mulheres. Há informações muito relevantes quanto a aquisição e transmissão do HPV em homens, incluindo homens que têm sexo com homens e homens HIV-positivo, que têm um risco aumentado de infecções e doenças relacionadas ao HPV. Os estudos sugerem, ainda, que a circuncisão poderá ser um método de baixo custo para reduzir a infecção pelo HPV. No entanto, ainda há um longo caminho na elucidação da história natural das doenças causadas por HPV em diferentes localizações anatômicas no homem.

Assim, estudos que visam elucidar as variáveis de risco envolvidas na persistência das infecções por HPV e na progressão tumoral têm grande potencial de contribuir para a definição de novas estratégias de controle de doenças comuns, tanto em relação à prevenção quanto ao desenvolvimento de novas terapias. Neste sentido, é importante considerar a recente aprovação de uma vacina profilática de HPV para homens de 9 a 26 anos de idade, a vacina quadrivalente de HPV contra os tipos 6, 11, 16 e 18<sup>10</sup>. Apesar das controvérsias relativas a vacinar mulheres apenas, ou mulheres e homens, está claro que vacinas profiláticas contra os tipos mais frequentes de HPV já se tornaram peças essenciais de qualquer algoritmo de controle de doenças associadas ao HPV, tanto em mulheres quanto em homens.

### Agradecimentos

A todos envolvidos no estudo HIM: no Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA, Anna R. Giuliano, investigadora principal, Martha Abrahamsen, Alan G. Nyitray, Beibei Lu, Dan'elle Smith, Mary Papenfuss, Christine Gage, Kathy Eyring, Nadia Lambermont, Emily Jolles, Kayoko Kay, Kim Isaacs, Andrea Leto, Kyle Wolf,

Anthony Bilotto, Abidemi Ajidahun, Michael Blackmer, Michael O'Keefe, Bradley Sirak, Ray Viscidi (Johns Hopkins, Baltimore, USA); no Instituto Nacional de Salud Publica, Cuernavaca, Mexico, Eduardo Lazcano-Ponce, Jorge Salmeron, Manuel Quiterio Trenado, Aurelio Cruz, Pilar Hernandez, Carlos Hernandez, Griselda Diaz Garcia, Oscar Rojas Juarez, Alejandrina Alvarez Martinez, Isabel Conde Cruz; no Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer e CRT-DST/Aids, São Paulo, Brasil, Filomena Cernicchiaro, Rubens Matsuo, Vera Souza, Ricardo Cintra, Raquel Hessel, Viviane Relvas, Juliana Antunes, Graças Ribeiro, Roberta Bocallon, Rosária Otero, Sandra Araujo, equipe de enfermagem do Núcleo de DST do CRT- DST/Aids, Maria Cecília Costa, Lara Termini. Agradecemos ao apoio da Qiagen, pela doação de insumos de coleta, e ao NIH, pelo financiamento deste estudo. Aos voluntários dos três centros do estudo HIM, que generosamente e com muita dedicação participam deste estudo epidemiológico prospectivo, que registra taxas de retenção ao longo dos anos acima de 80%, graças ao emprego de metodologias e protocolos elaborados, além da dedicação de cada um dos membros das diversas equipes envolvidas neste projeto.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl. 10): K17-28.
2. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1): 187-200.
3. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH 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 Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2008; 17(8): 2036-2043.
4. Nyitray AG, Kim J, HSU C-H et al. Test-retest reliability of a sexual behavior interview for men residing in Brazil, México, and United States: the HPV in Men (HIM) study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 965-974.
5. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH et al. Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009; 124: 1251-1257.
6. Nyitray AG, Smith D, Villa L, Lazcano-Ponce E, Abrahamsen M, Papenfuss MR et al. Prevalence of anal risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: A cross-national study. *JID* 2010; 201.
7. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, Abrahamsen M, Papenfuss M, Smith D et al. Rates of oral human papillomavirus persistence and clearance among healthy men: a short report. *J Infect Dis* 2010, in press.
8. Lu B, Viscidi R, Lee J-H, Wu Y, Villa LL, Lazcano E et al. Human Papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 Seroprevalence is Associated with Age and Sexual Practice: Results from the Multi-National HPV Infection in Men Study (HIM Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*, 2010, in press.
9. 26<sup>th</sup> International papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. Disponível em: [www.ipv2010.org](http://www.ipv2010.org)
10. US Food and Drug Administration. News and Events. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/>

### Endereço para correspondência:

#### LUISA LINA VILLA

Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer  
Rua João Julião 210, 1<sup>o</sup> andar, São Paulo – SP  
CEP: 01323-903  
Tel.: 55 11 3141-1442  
Fax: 55 11 3284-5311