

# SUMÁRIO – CONTENTS

## EDITORIAL

MUDANÇA DOS CRITÉRIOS QUALIS!.....	51
<i>Editores científicos brasileiros</i>	
CHANGE THE QUALIS CRITERIA!.....	54
<i>Brazilian scientific editors</i>	

## ARTIGOS /ARTICLES

UNCARIA TOMENTOSA IN THE TREATMENT OF THE HERPES LABIALIS: RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL.....	57
UNCARIA TOMENTOSA NO TRATAMENTO DE HERPES LABIAL: ESTUDO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO	
<i>Luiz Querino A Caldas, Beni Olej, Helvo Slomp, Margareth O Timóteo, Luiz Guilherme Velarde, Hélio Duarte, José Luis R Rosati, Silvana RF Moreno, Livia Maria L Silva, Verônica de Paula do Destêrro, Fernanda M Valle, Thiago O Serra</i>	
PERCEPÇÃO DE ADOLESCENTES EM RELAÇÃO ÀS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.....	60
TEENAGERS' PERCEPTION ABOUT SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AND CONTRACEPTION	
<i>Daniela P Lima, Ana Paula Dossi, Tânia AS Roviada, Renato M Arcieri, Cléa AS Garbin</i>	
HERPES GENITAL.....	64
GENITAL HERPES	
<i>Angelo M Penello, Bianca C Campos, Marcela S Simão, Michelle A Gonçalves, Pedro MT Souza, Roberto S Salles, Edilbert Pellegrini</i>	
TRICOMONÍASE VAGINAL: O QUE SE PASSA?.....	73
VAGINAL TRICHOMONIASIS: WHAT IS UP?	
<i>Renato S Bravo, Paulo C Giraldo, Newton S Carvalho, José Roberto E Gabiatti, Isabel CC Val, Helena Patrícia D Giraldo, Mariana DL Passos</i>	
HERPES GENITAL VULVAR E USO TÓPICO DE UNCARIA TOMENTOSA: RELATO DE CASO.....	81
UNCARIA TOMENTOSA AND TOPICAL USE IN GENITAL HERPES IN VULVA: CASE REPORT	
<i>Mauro Romero L Passos, Mauro Geller, Nero A Barreto, Mariana DL Passos, Felipe DL Passos, Renata Q Varella</i>	

## RESUMOS DE CONGRESSOS/MEETING ABSTRACTS

IPV 2010 - MONTREAL - CANADA - 26 <sup>TH</sup> INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE & CLINICAL AND PUBLIC HEALTH WORKSHOPS.....	94
---	----

## RESUMOS DE DISSERTAÇÕES E TESES

DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DOS DIAGNÓSTICOS DE GONORREIA, SÍFILIS E TRICOMONÍASE EM UMA CLÍNICA DE DST EM NITERÓI – RJ: O CARNAVAL INFLUENCIA NO AUMENTO DAS DST?.....	107
TEMPORAL DISTRIBUTION OF DIAGNOSES OF GONORRHEA, SYPHILIS AND TRICHOMONIASIS IN AN STD CLINIC IN NITEROI - RJ: THE CARNIVAL INFLUENCES ON THE INCREASE OF STDs?	
<i>Wilma NC Arze</i>	

## INFORME TÉCNICO

CONGRESSO BRASILEIRO DE DST-AIDS EM CURITIBA, 18 A 21 DE MAIO DE 2011.....	108
CONGRESSO ISSTD - QUEBEC.....	109
NORMAS DE PUBLICAÇÃO - INSTRUÇÕES AOS AUTORES.....	110



**ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS**

Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - RJ - Brasil  
CEP 24230-150 - Tel.: (21) 2710-1549

www.dst.uff.br

DIRETORIA SBDST (2008-10)

**Presidente:**

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves - Goiás (SBDST-GO)

**Vice-Presidente:**

Mariângela Silveira - Rio Grande do Sul (SBDST-RS)

**1º Secretário:**

Geraldo Duarte - São Paulo (SBDST-SP)

**2º Secretário:**

Angelica Espinosa - Espírito Santo (SBDST-ES)

**1º Tesoureiro:**

Wilzenir Sandes Barbosa - Goiás (SBDST-GO)

**2º Tesoureiro:**

Elizabete Onaga - São Paulo (SBDST-SP)

**Diretor Científico:**

Paulo Giraldo - São Paulo (SBDST-SP)

**Conselho Fiscal:**

Maria Luiza Bezerra Menezes - Pernambuco (SBDST-PE)

Mauro Romero Leal Passos - Rio de Janeiro (SBDST-RJ)

Newton Sergio de Carvalho - Paraná (SBDST-PR)

**REGIONAL ALAGOAS**

**Presidente:** Cledna Bezerra de Melo

**REGIONAL AMAZONAS**

**Presidente:** João Catarino Dutra Júnior

**REGIONAL BAHIA**

**Presidente:** Roberto Dias Fontes

**REGIONAL CEARÁ**

**Presidente:** Ivo Castelo Branco Coêlho

**REGIONAL DISTRITO FEDERAL**

**Presidente:** Luiz Fernando Marques (DF)

**REGIONAL ESPÍRITO SANTO**

**Presidente:** Lúcia Helena M. Lima (ES)

**REGIONAL GOIÁS**

**Presidente:** Rosane Figueiredo Alves

**REGIONAL PARÁ**

**Presidente:** Jorge Vaz

**REGIONAL PARANÁ**

**Presidente:** Newton Sergio de Carvalho

**REGIONAL PERNAMBUCO**

**Presidente:** Carlos Alberto Sá Marques

**REGIONAL RIO DE JANEIRO**

**Presidente:** Mauro Romero Leal Passos

**REGIONAL RIO GRANDE DO NORTE**

**Presidente:** Jair Maciel de Figueiredo

**REGIONAL RIO GRANDE DO SUL**

**Presidente:** Mariângela Silveira

**REGIONAL RONDÔNIA**

**Presidente:** Alberto Saraiva Tibúrcio

**REGIONAL SÃO PAULO**

**Presidente:** Iara M. Linhares



**ÓRGÃO OFICIAL DA ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA E  
CARIBENHA PARA O CONTROLE DAS DST**

**Presidente:** Adele Schwartz Benzaken (Brasil)

**1º Vice-Presidente:** Enrique G. Garcia (Cuba)

**2º Vice-Presidente:** Alicia Farinati (Argentina)

**3º Vice-Presidente:** Anibal H. Pinochet (Chile)

**4º Vice-Presidente:** Mauro Cunha Ramos (Brasil)

**1º Secretário:** Mauro Romero Leal Passos (Brasil)

**2º Secretário:** Freddy T. Guzman (Bolívia)

**1º Tesoureiro:** José Carlos G. Sardinha (Brasil)

**2º Tesoureiro:** Miguel Tilli (Argentina)

**Diretor Científico:** Paulo César Giraldo (Brasil)

**Diretor Científico Adjunto:** Newton Carvalho (Brasil)

**Diretor Científico Adjunto:** Patrícia J. Garcia (Peru)

**Conselho Fiscal:** Maria Luiza Bezerra Menezes (Brasil)

Renata de Queiroz Varella (Brasil)

Vandira Maria dos S. Pinheiro (Brasil)



JBDST é o órgão oficial para a  
América Latina da União  
Internacional Contra as  
Infecções de Transmissão Sexual (IUSTI)

**Presidente:**

King K. Holmes

**Secretário Geral:**

Janet D. Wilson

Fillado à  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



**CONSELHO EDITORIAL**

**Editor-Chefe:**

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

**Editores:**

Paulo César Giraldo (SP)

Rosane Figueiredo Alves (GO)

**Comissão Editorial:**

Adele Schwartz Benzaken (AM)

Geraldo Duarte (SP)

Gesmar Volga Haddad Herdy (RJ)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Iara Moreno Linhares (SP)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira (RJ)

Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

Maria Luiza Bezerra Menezes (PE)

Mauro Cunha Ramos (RS)

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Tomaz Barbosa Isolan (RS)

Vandira Maria dos Santos Pinheiro (RJ)

Walter Tavares (RJ)

**Comissão Editorial Internacional:**

Alicia Farinati (Argentina)

Enrique Galbán Garcia (Cuba)

Peter Piot (UNAIDS-Suíça)

Rui Bastos (Moçambique)

Steven Witkin (EUA)

**Assistentes de Edição:**

Felipe Dinau (RJ)

Mariana Dinau (RJ)

Thais Martins (RJ)

Priscilla Madureira (RJ)

**Secretaria:**

Dayse Felício (RJ)

**Editoração e Copydesk:**

Priscila Vieira Cardoso (RJ)

Milton Pereira (RJ)

ÓRGÃO OFICIAL DO SETOR  
DE DOENÇAS SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS

**uff** MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
SETOR DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS



Outeiro de S. João Batista, s/nº  
Campus do Valonguinho - Centro  
Niterói - RJ - 24210-150 - Brasil  
Tel.: 55 (21) 2629-2495 - 2629-2494  
Fax: 55 (21) 2629-2507

**E-mail:** dst@dst.uff.br  
www.dst.uff.br

**Reitor da UFF:**  
Roberto de Souza Salles

**Vice-Reitor:**  
Emmanuel Paiva de Andrade

**Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação**  
Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

**Chefe do Setor de DST**  
Mauro Romero Leal Passos



Editora da Universidade Federal Fluminense

www.editora.uff.br



**Associação Brasileira  
das Editoras Universitárias**

As matérias assinadas e publicadas no  
DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente  
Transmissíveis são de  
responsabilidade exclusiva de seus  
respetivos autores, não refletindo  
necessariamente a opinião dos editores.

**Direcionamento e Distribuição:**

DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis é direcionado aos sócios da SBDST, assinantes, bibliotecas, centros de referência, ginecologistas, urologistas, infectologistas, dermatologistas, clínicos, programas saúde da família e entidades com convênio. É trimestral, com tiragem de 3.000 exemplares.

**Pode-se permuta - Exchange requested**

**On prie l'échange - Se solicita ei caxje  
Mau bitet nu Austausch - Si prega lo escambo**

INDEXADA: LILACS EXPRESS  
Literatura Latino-Americana  
em Ciências da Saúde,  
Library of the Congress - WC - 140

É proibida a reprodução total ou parcial  
do JBDST sem a expressa autorização do editor.

## Mudança dos Critérios Qualis!

---

A Associação Médica Brasileira (AMB), preocupada com o futuro das publicações científicas brasileiras depois da divulgação dos novos critérios QUALIS da CAPES, vem, desde agosto de 2009, organizando uma série de reuniões em sua sede, em São Paulo, em parceria com a Associação Brasileira de Editores Científicos (ABEC) Brasil.

Os encontros resultaram em um editorial denominado *Classificação dos periódicos no sistema QUALIS da CAPES, a mudança dos critérios é URGENTE!* O texto foi assinado por 62 editores de revistas científicas e publicado na íntegra em todas elas e em outras inúmeras, principalmente da área da saúde, evidenciando a sensibilização e o envolvimento cada vez maiores dos periódicos nacionais em discutir problemas comuns<sup>1</sup>.

A comunidade científica continua preocupada com as perspectivas, os rumos e o futuro dos periódicos brasileiros<sup>2,3</sup>. Assim, na reunião de 18 de março os editores presentes puderam avaliar as repercussões do primeiro editorial, que serviu de base para discussões em eventos e reuniões científicas pelo País. Esta última reunião contou com a participação da Dra. Lilian Caló, coordenadora de Comunicação Científica e Avaliação do SciELO, que apresentou estudo comparativo dos periódicos brasileiros na referida base, classificados por dois critérios: o primeiro conforme o fator de impacto ISI/JCR, que usa somente as revistas indexadas na base *Thomson Reuters*, e o segundo, um índice composto pela somatória simples dos fatores de impacto ISI/JCR e do SciELO.

O fator de impacto SciELO, que também considera citações de todos os periódicos da sua base, modifica significativamente o número de citações obtidas e, conseqüentemente, eleva o fator de impacto dos periódicos brasileiros. Este fato ficou mais evidente com a demonstração apresentada pela Dra. Caló sobre o ganho percentual obtido pelos periódicos, com a adoção do índice composto. Fica claro que associar outros índices, criar equivalências ou alternativas diversas pode favorecer a qualificação das revistas nacionais, melhorando sua visibilidade e favorecendo a indexação internacional.

Também se deve considerar que os pesquisadores nacionais estão preferindo publicar seus conteúdos em revistas estrangeiras, em vez de fazê-los em revistas nacionais. Esta escolha melhoraria a qualificação dos Programas de Pós-graduação aos quais estão inseridos, conquistaria fator de impacto mais elevado e aumentaria o índice H; tudo isso única e exclusivamente por conta dos novos critérios adotados pela CAPES.

A busca de maior visibilidade e qualidade da produção nacional não deve ser avaliada somente pelos artigos, mas também por maior qualificação de nossos periódicos, para que eles sejam reconhecidos internacionalmente. Considerando que para a atual avaliação trienal da CAPES os critérios já estão definidos, os editores reunidos decidiram elaborar um novo editorial contendo uma lista de sugestões a ser encaminhada para a coordenação da CAPES para a próxima avaliação. A lista de sugestões, que complementa a do primeiro editorial, é a seguinte:

- *revisão dos critérios usados pela CAPES para classificação dos periódicos, sugerindo que seja adotado o fator de impacto composto pela somatória dos fatores de impacto ISI/JCR e SciELO;*
- *obtenção de um assento para a ABEC Brasil (Associação Brasileira dos Editores Científicos) no Conselho Técnico Científico da CAPES, para que os editores possam ser ouvidos no processo;*
- *solicitação da “Bolsa do Editor” junto ao CNPq para auxílio à editoração científica destinada a editores de revistas brasileiras que recebem apoio da referida agência de fomento. Este recurso tem por objetivo aprimorar a qualidade das revistas, obtendo maior dedicação de seus editores às funções editoriais.*

Além disto, os editores reunidos decidiram obter apoio da Academia Brasileira de Ciências, da FINEP e do Deputado Eleuses Vieira de Paiva para suas reivindicações e sugestões. Num segundo momento, os editores solicitarão ao CNPq detalhamento dos resultados e dos critérios adotados para distribuição dos recursos dos Editais para Auxílio à Editoração (AED).

Com estas informações, os editores pretendem construir um banco de dados com informações sobre os orçamentos anuais dos periódicos brasileiros, que será útil para análise comparativa e cooperação mútua. A divulgação dos dois editoriais e sua discussão continua sendo nossa meta em busca do reconhecimento que os periódicos nacionais necessitam e merecem.

### REFERÊNCIAS

1. Classificação dos Periódicos no Sistema QUALIS da CAPES a mudança dos critérios é urgente! *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 127-43.
2. de Lucena AF, Tibúrcio RV. Qualis periódicos: visão do acadêmico na graduação médica. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(3): 247-48.
3. Rocha-e-Silva M. O novo Qualis, ou a tragédia anunciada. *Clinics* 2009; 64(1):1-4.

**ASSINAM ESTE EDITORIAL:**

Adagmar Andriolo	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
Alfredo José Afonso Barbosa	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
Antônio Carlos Lopes	Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Arnaldo José Hernandez	Revista Brasileira de Medicina do Esporte
Aroldo F. Camargos	Revista Femina
Benedito Barraviera	Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases
Bogdana Victoria Kadunc	Surgical & Cosmetic Dermatology da Soc. Brasileira de Dermatologia
Bruno Caramelli	Revista da Associação Médica Brasileira
Carlos Brites	Brazilian Journal of Infectious Diseases
Dejair Caitano do Nascimento	Hansenologia Internationalis
Domingo M. Braile	Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Dov Charles Goldenberg	Revista Brasileira de Cirurgia Plástica
Edmund Chada Baracat	Revista da Associação Médica Brasileira
Edson Marchiori	Revista Radiologia Brasileira
Eduardo de Paula Vieira	Revista Brasileira de Coloproctologia
Flávia Machado	Revista Brasileira de Terapia Intensiva
Geraldo Pereira Jotz	Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço e Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia
Gianna Mastroianni Kirsztajn	Jornal Brasileiro de Nefrologia
Gilberto Camanho	Revista Brasileira de Ortopedia
Gustavo Gusso	Revista Brasileira de Medicina Família e Comunidade
Ivomar Gomes Duarte	Revista de Administração em Saúde
Izelda Maria Carvalho Costa	Anais Brasileiros de Dermatologia
João Ferreira de Mello Júnior	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Joel Faintuch	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
José Antônio Baddini Martinez	Jornal Brasileiro de Pneumologia
José Antônio Livramento	Arquivos de Neuro-Psiquiatria
José Eduardo Ferreira Manso	Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
José Eulálio Cabral Filho	Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
José Heverardo da Costa Montal	Revista da Associação Brasileira de Medicina de Tráfego
José Luiz Gomes do Amaral	Revista da Associação Médica Brasileira
José Luiz Martins	Archives of Pediatric Surgery
Jurandyr Moreira de Andrade	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Leonardo Cançado Monteiro Savassi	Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
Luís dos Ramos Machado	Arquivos de Neuro-Psiquiatria
Luiz Augusto Casulari	Brasilia Médica
Luiz Eugenio Garcez Leme	Geriatrics & Gerontologia
Luiz Felipe P. Moreira	Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Henrique Gebrim	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Madeira	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Riberto	Revista Acta Fisiátrica
Marcus Bastos	Jornal Brasileiro de Nefrologia
Mário Cícero Falcão	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
Mario J. da Conceição	Revista da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Mauricio Rocha e Silva	Revista Clinics
Milton Artur Ruiz	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Milton K. Shibata	Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia
Mittermayer Barreto Santiago	Revista Brasileira de Reumatologia
Nelson Adami Andreollo	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Nivaldo Alonso Brazilian	Journal of Craniomaxilofacial Surgery
Oswaldo Malafaia	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Olavo Pires de Camargo	Acta Ortopedica Brasileira
Paulo Manuel Pêgo Fernandes	São Paulo Medical Journal
Regina Helena Garcia Martins	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Renato Soibelman Procyanoy	Jornal de Pediatria
Ricardo César Pinto Antunes	Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia
Ricardo Fuller	Revista Brasileira de Reumatologia
Ricardo Guilherme Viebig	Arquivos de Gastroenterologia
Ricardo Nitrini	Dementia & Neuropsychologia
Rogério Deditivitis	Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço
Ronaldo Damião	Urologia Contemporânea
Rosângela Monteiro	Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Sergio Lianza	Revista Medicina de Reabilitação
Sigmar de Mello Rode	Brazilian Oral Research
Tarcisio E.P. Barros Filho	Acta Ortopedica Brasileira
Wallace Chamon	Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
Winston Bonetti Yoshida	Jornal Vascular Brasileiro
Zuher Handar	Revista Brasileira de Medicina do Trabalho

### **Nota do Editor:**

Este Editorial foi publicado em Rev Assoc Med Bras 2010; 56(4): 375-93. Com autorização do Editor-chefe, Bruno Caramelli, republicamos no JBDST. Nós, também, apoiamos essa atitude.

**MAURO ROMERO LEAL PASSOS**  
**Editor-chefe do JBDST**

## Change the Qualis Criteria!

---

Since CAPES published its revised QUALIS criteria, the Brazilian Medical Association (AMB - *Associação Médica Brasileira*) has been organizing a series of meetings, held at its headquarters in São Paulo, Brazil, starting in August of 2009, in partnership with the Brazilian Association of Scientific Editors (ABEC - *Associação Brasileira de Editores Científicos*).

These meetings led to the publication of an editorial entitled *Classification of journals in the QUALIS System of CAPES - URGENT need of changing the criteria!* The editorial was signed by 62 editors of scientific journals and published in full in all of them, and in countless others, primarily in the health sciences, demonstrating that Brazil's periodicals are more and more committed to discussing the problems they share in common.<sup>1</sup>

The scientific community remains concerned with the future prospects and direction of Brazilian periodicals.<sup>2,3</sup> The editors present at the meeting of the 18 of March were therefore in a position to evaluate the repercussions of the first Editorial, which had been discussed at scientific events and meetings all over Brazil. The meeting was attended by Dr. Lilian Caló, who is scientific communication and assessment coordinator for SciELO, and who presented a comparative study of the Brazilian periodicals indexed by SciELO according to two different criteria: the first criterion was the ISI/JCR impact factor, which only uses journals indexed by Thomson Reuters, and the second was an index composed by simple addition of the ISI/JCR and SciELO impact factors.

The SciELO impact factor, which includes all the periodicals it indexes, significantly modifies the number of citations and, consequently, raises the Brazilian periodicals' impact factors. Dr. Caló's presentation illustrated this fact more clearly, showing the percentages gained by adopting the composite index. It is clear that combining indexes, or creating equivalencies or several alternatives can promote improved quality among Brazilian journals, raising their visibility and making international indexation more likely.

It is also of concern that Brazilian researchers now prefer to publish their work in foreign journals rather than choosing domestic publications. They choose to do this because it improves the ratings of their postgraduate departments, earns them greater impact factors and increases their H index; all entirely and exclusively a result of the revised criteria adopted by CAPES. Achievement in increasing the visibility and quality of Brazilian scientific production should not be assessed on the basis of articles alone, but should also focus on improving our periodicals to the point at which they are recognized internationally.

Considering that the criteria have already been set for CAPES' current triennial assessment, the assembled editors decided to draft a second editorial containing a list of suggestions for the next assessment, to be sent to the administration at CAPES. The list of suggestions, which supplement those in the first editorial, is as follows:

- that the criteria used by CAPES to classify periodicals be revised, adopting the composite impact factor calculated by summing the ISI/JCR and SciELO impact factors;
- that a seat on the CAPES Scientific Committee be created for ABEC (the Brazilian Association of Scientific Editors) so that editor can be heard within the process;
- that CNPq be requested to create an "Editor's Scholarship" program to support scientific publishing and to be awarded to the editors of journals funded by CNPq. The objective of this project is to improve the quality of these journals by providing their editors with more time to dedicate to their editorial activities.

Additionally, the assembled editors decided to seek support for their criticisms and suggestions from the Brazilian Academy of Sciences (*Academia Brasileira de Ciências*), from FINEP and from Federal Deputy Eleuses Vieira de Paiva. At a later date the editors will request a detailed breakdown from CNPq of the criteria adopted for, and the results of, the distribution of the resources allocated through the Publishing Support Grants (*Editais para Auxílio à Editoração*).

The editors intend to use these data to construct a database on the annual budgets of Brazilian periodicals, which will be useful for comparative analysis and mutual cooperation. Publication of these two editorials and promotion of discussion is one of our goals in seeking the recognition that Brazilian periodicals both need and deserve.

## REFERENCES

1. Classificação dos Periódicos no sistema QUALIS da CAPES - A mudança dos critérios é urgente! *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 127-43.
2. de Lucena AF, Tibúrcio RV. Qualis periódicos: visão do acadêmico na graduação médica. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(3): 247-248.
3. Rocha-e-Silva Mauricio. O novo Qualis, ou a tragédia anunciada. *Clinics* 2009 Jan; 64(1): 1-4.

## THIS EDITORIAL IS SIGNED BY:

Adagmar Andriolo	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
Alfredo José Afonso Barbosa	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
Antônio Carlos Lopes	Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Arnaldo José Hernandez	Revista Brasileira de Medicina do Esporte
Aroldo F. Camargos	Revista Femina
Benedito Barraviera	Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases
Bogdana Victoria Kadunc	Surgical & Cosmetic Dermatology da Soc. Brasileira de Dermatologia
Bruno Caramelli	Revista da Associação Médica Brasileira
Carlos Brites	Brazilian Journal of Infectious Diseases
Dejair Caitano do Nascimento	Hansenologia Internationalis
Domingo M. Braile	Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Dov Charles Goldenberg	Revista Brasileira de Cirurgia Plástica
Edmund Chada Baracat	Revista da Associação Médica Brasileira
Edson Marchiori	Revista Radiologia Brasileira
Eduardo de Paula Vieira	Revista Brasileira de Coloproctologia
Flávia Machado	Revista Brasileira de Terapia Intensiva
Geraldo Pereira Jotz	Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço e Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia
Gianna Mastroianni Kirsztajn	Jornal Brasileiro de Nefrologia
Gilberto Camanho	Revista Brasileira de Ortopedia
Gustavo Gusso	Revista Brasileira de Medicina Família e Comunidade
Ivomar Gomes Duarte	Revista de Administração em Saúde
Izelda Maria Carvalho Costa	Anais Brasileiros de Dermatologia
João Ferreira de Mello Júnior	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Joel Faintuch	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
José Antônio Baddini Martinez	Jornal Brasileiro de Pneumologia
José Antônio Livramento	Arquivos de Neuro-Psiquiatria
José Eduardo Ferreira Manso	Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
José Eulálio Cabral Filho	Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil
José Heverardo da Costa Montal	Revista da Associação Brasileira de Medicina de Tráfego
José Luiz Gomes do Amaral	Revista da Associação Médica Brasileira
José Luiz Martins	Archives of Pediatric Surgery
Jurandyr Moreira de Andrade	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Leonardo Caçado Monteiro Savassi	Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
Luís dos Ramos Machado	Arquivos de Neuro-Psiquiatria
Luiz Augusto Casulari	Brasilia Médica
Luiz Eugenio Garcez Leme	Geriatrics & Gerontology

Luiz Felipe P. Moreira	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Luiz Henrique Gebrim	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Madeira	Revista Brasileira de Mastologia
Marcelo Riberto	Revista Acta Fisiátrica
Marcus Bastos	Jornal Brasileiro de Nefrologia
Mário Cícero Falcão	Revista Brasileira de Nutrição Clínica
Mario J. da Conceição	Revista da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Mauricio Rocha e Silva	Revista Clinics
Milton Artur Ruiz	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Milton K. Shibata	Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia
Mittermayer Barreto Santiago	Revista Brasileira de Reumatologia
Nelson Adami Andreollo	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Nivaldo Alonso Brazilian	Journal of Craniomaxilofacial Surgery
Oswaldo Malafaia	Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva
Olavo Pires de Camargo	Acta Ortopedica Brasileira
Paulo Manuel Pêgo Fernandes	São Paulo Medical Journal
Regina Helena Garcia Martins	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Renato Soibelman Procianoy	Jornal de Pediatria
Ricardo César Pinto Antunes	Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia
Ricardo Fuller	Revista Brasileira de Reumatologia
Ricardo Guilherme Viebig	Arquivos de Gastroenterologia
Ricardo Nitrini	Dementia & Neuropsychologia
Rogério Dedivitis	Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço
Ronaldo Damião	Urologia Contemporânea
Rosângela Monteiro	Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
Sergio Lianza	Revista Medicina de Reabilitação
Sigmar de Mello Rode	Brazilian Oral Research
Tarcisio E.P. Barros Filho	Acta Ortopedica Brasileira
Wallace Chamon	Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
Winston Bonetti Yoshida	Jornal Vascular Brasileiro
Zuher Handar	Revista Brasileira de Medicina do Trabalho

### Editor's Note:

This editorial was published in Rev Assoc Med Bras 2010; 56(4): 375-93. With permission from the Editor-in-chief, Bruno Caramelli, republished in JBDST. We also support this attitude.

**MAURO ROMERO LEAL PASSOS**  
**Editor-chefe do JBDST**



# UNCARIA TOMENTOSA IN THE TREATMENT OF THE HERPES LABIALIS: RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL

## UNCARIA TOMENTOSA NO TRATAMENTO DE HERPES LABIAL: ESTUDO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO

Luiz Querino A Caldas<sup>1</sup>, Beni Olej<sup>1</sup>, Helvo Slomp<sup>2</sup>, Margareth O Timóteo<sup>1</sup>, Luiz Guilherme Velarde<sup>1</sup>,  
Hélio Duarte<sup>1</sup>, José Luis R Rosati<sup>1</sup>, Silvana RF Moreno<sup>1</sup>, Livia Maria L Silva<sup>1</sup>,  
Verônica de Paula do Destêrro<sup>1</sup>, Fernanda M Valle<sup>1</sup>, Thiago O Serra<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** the lesions caused by herpes simplex are common and have symptoms affecting the quality of life of affected people. **Objective:** this study aims to assess the safety efficacy of cream with *Uncaria tomentosa* (cat's claw), for topical treatment of the herpes labialis. **Methods:** a clinical investigation was undertaken by means of controlled, randomized, double-blinded protocol in humans. According to the regulatory procedures, 74 patients were selected based on inclusion/exclusion criteria previously submitted to the Local Ethical Committee (n° 144/02) whenever herpes labialis lesion appeared. Following, those selected through medical evaluation received either the test (*Uncaria*) or the reference (Acyclovir) drug. **Results:** fifty-four episodes of herpes labialis lesions eclosed in 31 volunteers. After their clinical assessment, one showed 4 episodes, two had 3 episodes and six had 2 infections. Hence, 27 patients received the reference drug while 27 applied the *Uncaria* cream four times a day. Overall, there were not significant differences between either responses. Although, the *Uncaria* group showed lower scores on the first two days of treatment ( $p < 0,005$ ;  $t = 0,028$ ), on day 3, it was even to Acyclovir. **Conclusion:** the assessment of clinical efficacy of either treatment demonstrated that both drugs were safe as no adverse reactions were reported. Further, there was no difference ( $p > 0,05$ ) in the overall period infections as well as in the inflammatory process or crost formation. Regarding the severity of inflammatory reaction, the clinical efficacy of *Uncaria tomentosa* was significantly better than acyclovir. Rather than the being antiviral drug, the *Uncaria tomentosa* may act as an anti-inflammatory agent and this would possibly represent an advantage of not inducing viral resistance for long use.

**Keywords:** *Uncaria tomentosa*; herpes simplex; double-blind clinical trial

### RESUMO

**Introdução:** as lesões causadas por herpes simples são comuns e apresentam sintomatologia que altera a qualidade de vida das pessoas acometidas. **Objetivo:** este estudo visa avaliar a eficácia da segurança de creme com *Uncaria tomentosa* (unha-de-gato) para o tratamento tópico de herpes labial. **Métodos:** a pesquisa clínica foi realizada por meio de protocolo controlado, randomizado e duplo-cego. De acordo com os procedimentos de regulamentação, 74 pacientes foram selecionados com base em critérios de inclusão e exclusão previamente submetidos à Comissão de Ética Local (n° 144/02), sempre a lesão de herpes labial apareceu. Em seguida, os selecionados através de avaliação médica receberam o produto-teste (*Uncaria*) ou o de referência (aciclovir). **Resultados:** cinquenta e quatro episódios de lesões de herpes labial eclodiram em 31 voluntários. Após a avaliação clínica, um apresentou quatro episódios, dois tiveram três episódios e seis tinham duas infecções. Assim, 27 pacientes receberam a droga de referência, enquanto 27 aplicaram o creme *Uncaria* quatro vezes por dia. Em geral, não houve diferença significativa entre as respostas. Contudo, o grupo de *Uncaria* apresentou escores inferiores nos dois primeiros dias de tratamento ( $p < 0,005$   $t = 0,028$ ), depois do dia 3, foi similar ao aciclovir. **Conclusão:** a avaliação da eficácia clínica dos tratamentos demonstraram que ambas as drogas foram seguras, bem como não foram notificadas reações adversas. Além disso, não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) no período total de infecções, bem como no processo inflamatório ou na formação de crosta. Quanto à gravidade da reação inflamatória, a eficácia clínica da *Uncaria tomentosa* foi significativamente melhor do que o aciclovir. Em vez de a droga ser antiviral, a *Uncaria tomentosa* pode atuar como um agente anti-inflamatório e isso, possivelmente, representa uma vantagem de não induzir resistência viral para uso por muito tempo.

**Palavras-chave:** *Uncaria tomentosa*, herpes simples, estudo clínico duplo-cego

## INTRODUCTION

Herpes simplex virus type 1 and type 2 (HSV-1, HSV-2) is a nuclear replicating enveloped DNA virus which transmission is typically through body fluids as well as infected lesions<sup>1</sup>. Primary infection mostly presents as gingivostomatitis and pharyngitis while approximately 90% recurrent HSV-1 and 10% by HSV-2 infections manifest as herpes labialis, with vesiculo-ulcerative lesions at mucocutaneous junction of lip and/or perioral skin<sup>2</sup>.

Infection with HSV, besides its high prevalence, has an important psychosocial impact as a result of frequent recurrences. Therefore, further understanding of herpes labialis natural history is worthwhile, in order to enable speedy management of patients, providing early treatment and minimizing clinical manifestations<sup>3,4</sup>.

The primary objective of this study was to evaluate the safety and efficacy of a topical drug for treatment of herpes labialis. It is a topical phytotherapeutic compound, based on *Uncaria tomentosa*, obtained by Herbarium Laboratório Botânico Ltda.

*Uncaria tomentosa* extract was standardized to 5% of mitrafilina. This herb, known as cat's claw (unha-de-gato, unha-de-gato) – is one of the best known medical herbs from Amazon<sup>5,6</sup>. Its medical properties have largely been used within this area with a significant amount of scientific articles written on its pharmacological potential<sup>7,8</sup>. Among cat's claw assigned pharmacological actions, its anti-inflammatory actions are prominent<sup>6,9-11</sup>. An intense immunomodulation is induced by its alkaloidal fraction: TNF-alpha and IFN-alpha levels are significantly reduced and there is a tendency towards IL-10 modulation<sup>12-15</sup>. Therefore, cat's claw seems to act as an inhibitor of TNF-alpha, a pro-inflammatory cytokine, and as an antioxidant as it has anti-apoptotic properties as well as enhance DNA repair<sup>14-18</sup>.

## OBJECTIVE

The object of the study had a systematic methodological approach, validated through a prospective, comparative, random, double blind study. The used methodology has the same patterns as other published studies about topical products efficacy for herpes labialis

<sup>1</sup> Centro de Pesquisa Clínica da Universidade Federal Fluminense.

<sup>2</sup> Fundação Herbarium, Santa Catarina SC, Brasil.

treatment<sup>1-4</sup>, as those defined by Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) RDC nº 17; on April, 24<sup>th</sup>, 2000<sup>19</sup>.

## METHODS

The clinical trial protocol was submitted to the Research Ethics Committee, which analysed and approved it. The protocol was referred to CONEP, which registered and countersigned the local approval.

Seventy four volunteers were included in the study, with a positive history of herpes simplex labialis, according to the previously established criteria for selection. These volunteers were informed about the research's objectives and procedures, signed an informed consent, were evaluated by clinical and laboratorial tests and included in the study by intention to treat herpes simplex labialis relapse episodes, whenever they occurred, informing the Center about these events.

The primary outcomes referred to: I. time for complete resolution (therapy length in days); II. time to drying or to start crust formation (in days); III. clinical course and intensity of signs and symptoms (pruritus, tension, pain, swelling, erosion, diameter of largest lesion) at scheduled evaluation visits.

Secondary criteria of evaluation consisted of:

- treatment failure;
- complications (superinfection);
- subjective (volunteers) and objective (clinicians) judgement of overall effectiveness;
- judgement of tolerability.

According to the legislation (RDC 17/00)<sup>19</sup>, these volunteers were submitted to a clinical evaluation, consisting of anamnesis and physical examination, 12-lead ECG, and laboratorial exams (complete blood count, glycemia, urea, creatinine, uric acid, triglyceride, total cholesterol, sodium, potassium, CPK, AST, ALT, total bilirubin and fractions, gamma GT, besides urinalysis). The clinical and laboratorial evaluation objective was to select volunteers otherwise healthy with positive history of recurrent herpes simplex labialis.

Whenever the volunteers reported the Research Center about a relapsing outbreak of herpes labialis, they were invited for an appointment with a dermatologist. At that time, they were evaluated, oriented, and randomly assigned, in a double blind way, to receive either the trial drug (Uncaria) or the reference drug (Zovirax®). They also received a notebook to register symptoms and medicine use. The achieved data were recorded on a case registration form (CRF). After this initial assessment, patients were scheduled for two more follow up visits, until complete resolution of the lesions. The obtained data were statistically analyzed.

The medications administered in a double-blind way were provided in identical containers, identified only by numbers 1 or 2. Their identification codes (as well as their respective manufacturing batches and expiration dates) remained sealed, deposited with a representative from Laboratório Universitário Rodolfo Albino (LURA) at Universidade Federal Fluminense (UFF).

## RESULTS

A total of 54 episodes of herpes labialis in 31 volunteers was evaluated, as some volunteers have presented more than one episode during the study time period. Among the volunteers who were treated more than once, 1 had 4 episodes, 2 had 3 episodes, and 6 volunteers had 2 episodes. New relapses in volunteers previously included were treated with alternating medicines.

Twenty-seven volunteers received drug 1 and twenty-seven received drug 2. The **Table 1** presents the description by gender and age of each group:

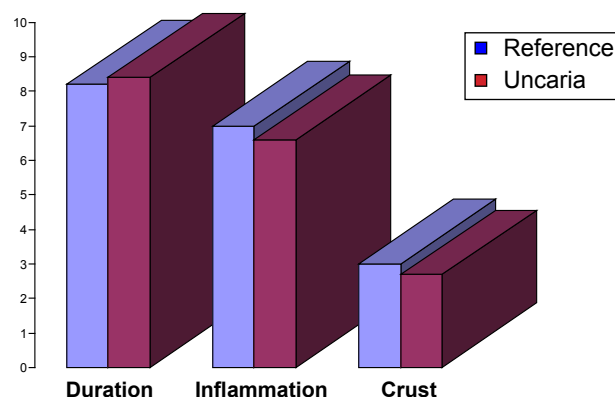
**Table 1** – Group description according to gender and age.

	Group 1 (Drug 1)	Group 2 (Drug 2)
N (= 54)	27	27
Gender (M/F)	4/23	3/24
Age ( $\pm$ SD)	28.1 ( $\pm$ 9.5)	30.6 ( $\pm$ 12.4)

All volunteers used the assigned drug at least 4 times a day, and were encouraged to record on their notebooks every detail they would consider relevant regarding the use of the medication or clinical course.

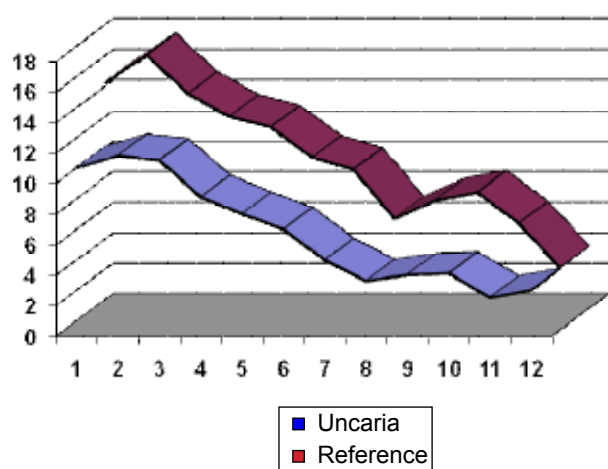
When discharged, volunteers were asked if they would use the same medication again, if necessary. They were all positive. Both drugs were, overall, well tolerated, and no adverse events were reported.

Median episode length was 8.4 days for drug 1 and 8.1 days for drug 2, according to **Chart 1**. The inflammatory period was 6.7 days and 7 days for groups 1 and 2, respectively. The last stage, when crust formation takes place, was 2.7 and 3 days, for groups 1 and 2, respectively. In summary, there was no significant difference between the analyzed groups.



**Chart 1** – Evaluation of the time, inflammation and crust.

Besides the aesthetic inconvenience, inflammatory signs and symptoms (pain, swelling, erythema) account for patients greatest discomfort. Analyzed altogether, regarding the symptom scores registered by patients reflecting their intensity, Uncaria group (whose marketing name was Imuno-Max®) showed, during clinical course, significantly lower scores on the first two days of treatment ( $p < 0.005$ ;  $t = 0.028$ ), when these symptoms were more intense. From third day on, there was no statistically significant difference (**Chart 2**).



**Chart 2** – From third day on, there was no statistically significant difference.

## DISCUSSION

Obtained results showed that both drugs used in the study were effective and safe for herpes labialis treatment. There was no statistically significant difference neither in total episode length nor in inflammatory or crust formation time course. However, in terms of intensity of inflammatory signs (swelling, erythema) and symptoms (pain) drug 1 efficacy (test, Uncaria – Imuno-Max®) was significantly superior to drug 2 (reference, Zovirax®), providing more comfort to patients on the first two days of clinical course.

While the reference drug's mechanism of action is based on its antiviral activity, *Uncaria tomentosa* seems to act mostly as an anti-inflammatory agent. In that case, using this drug, with safety and efficacy similar to the reference drug, could be an advantage, as its prolonged use would not drive viral resistance, which many authors have pointed out as a concern.

Considering the safety and clinical response to herpes simplex lesions, that this herbal medicine has, believe it is worth to invest in clinical trials for genital herpes. This is because shortening the symptoms, improves quality of life of patients and may reduce local vulnerability to acquisition of other sexually transmitted diseases including HIV.

## CONCLUSION

The assessment of clinical efficacy of either treatment demonstrated that both drugs were safe as no adverse reactions were reported. Further, there was no difference ( $p > 0,05$ ) in the overall period infections as well as in the inflammatory process or crust formation. Regarding the severity of inflammatory reaction, the clinical efficacy of *Uncaria tomentosa* was significantly better than acyclovir. Rather than the being antiviral drug, the *Uncaria tomentosa* may act as an anti-inflammatory agent and this would possibly represent an advantage of not inducing viral resistance for long use.

## Conflict of interest

This study was sponsored by the Herbarium Foundation.

## REFERENCES

1. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008 Feb; 37(2): 107-21.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. (eds). *Harrison's Tratado de Medicina Interna*. 16ª ed. Rio de Janeiro: Ed. McGraw Hill, 2005; p. 1.037.
3. Gilbert S, Corey L, Cunningham A, Malkin JE, Stanberry L, Whitley R et al. An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis. *Herpes* 2007 Jun; 14 Suppl 1: 13A-18A.
4. Hull C, Spruance S. Situational antiviral drug prophylaxis for HSV type 1 recurrences. *Herpes* 2007 Sep; 14(2): 37-40.
5. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero WR. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100 tm, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *J Ethnopharmacol* 2000; 69: 115-126.
6. Piscoya, J, Rodrigues Z, Bustamante SA, Okuhama NN, Miller MJS, Sandoval M. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm* 2001; Res. 50: 442-448.
7. Heitzman ME, Neto CC, Winiarz E, Vaisberg AJ, Hammond GB. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). *Phytochemistry* 2005 Jan; 66(1): 5-29.
8. Keplinger K, Laus G, Wurm M, Dierich MP, Teppner H. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *J Ethnopharmacol* 1999; 64(1): 23-34.
9. Akesson C, Lindgren H, Pero RW, Leanderson T, Ivars F. An extract of *Uncaria tomentosa* inhibiting cell division and NF-KB activity without inducing cell death. *Intern. Immunopharmacol* 2003; 3: 1889-1900.
10. Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhama NN, Roberts J, Krenovba Z, Trentacosti AM et al. Cat's Claw inhibits TNF alpha production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radicals Biol Med* 2000; 29(1): 71-8.
11. Aguilar JL, Rojas P, Marcelo A et al. Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *J Ethnopharmacol* 2002; 81(2): 271-76.
12. Anaya JM. Descripción Molecular del TNF-alpha. *Reumatologia* 2003; 19 (2): 112-120.
13. Mur E, Hartig F, Eibl G, Schirmer M. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 Apr; 29(4): 678-81.
14. Reis SR, Valente LM, Sampaio AL, Siani AC, Gandini M, Azeredo EL et al. Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. *Int Immunopharmacol* 2008; Mar; 8(3): 468-76.
15. Riva L, Coradini D, Di Fronzo G et al. The antiproliferative effects of *Uncaria tomentosa* extracts and fractions on the growth of breast cancer cell line. *Anticancer Res* 2001; 21(4A): 2457-61.
16. Hardin SR. Cat's claw: an Amazonian vine decreases inflammation in osteoarthritis. *Complement Ther Clin Pract* 2007 Feb; 13(1): 25-8. Epub 2006 Dec 13.
17. Allen-Hall L, Cano P, Arnason JT, Rojas R, Lock O, Lafrenie RM. Treatment of THP-1 cells with *Uncaria tomentosa* extracts differentially regulates the expression of IL-1beta and TNF-alpha. *Regional Cancer Program, Sudbury Regional Hospital, Sudbury, Ont, Canada. J Ethnopharmacol* 2007 Jan 19; 109(2): 312-7. Epub 2006 Aug 3.
18. Pilarski R, Zielinski H, Ciesiolka D, Gulewicz K. Antioxidant activity of ethanolic and aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *J Ethnopharmacol* 2006; 8: 104(1-2): 18-23.
19. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. DOU, Brasília, 25 fev. 2000.

## Endereço para correspondência:

**BENI OLEJ**

E-mail: [beni@huap.uff.br](mailto:beni@huap.uff.br)

Recebido em: 17.06.2010

Aprovado em: 18.08.2010

# PERCEPÇÃO DE ADOLESCENTES EM RELAÇÃO A DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

## TEENAGERS' PERCEPTION ABOUT SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES AND CONTRACEPTION

Cléa AS Garbin<sup>1</sup>, Daniela P Lima<sup>2</sup>, Ana Paula Dossi<sup>3</sup>, Renato M Arcieri<sup>3</sup>, Tânia AS Rovida<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** as doenças sexualmente transmissíveis (DST) podem representar um sério impacto na saúde dos adolescentes, dadas as suas consequências. **Objetivo:** identificar a percepção e o conhecimento de adolescentes sobre DST, suas formas de transmissão e métodos contraceptivos. **Métodos:** foi realizado estudo transversal tipo inquérito com 136 adolescentes estudantes de uma instituição pública de formação profissional em um município paulista de médio porte. Utilizou-se um questionário validado, autoaplicável, com perguntas sobre o tema e dados sociodemográficos. Os mesmos foram digitados e analisados pelo programa Epi Info, 3.5.1. **Resultados:** 97,1% afirmaram conhecer a camisinha masculina; 89,0%, a pílula; 87,5%, a camisinha feminina; 74,3%, a pílula do dia seguinte; 47,8%, a tabelinha; 41,9%, a injeção hormonal; 33,1%, o DIU; 31,6%, o coito interrompido e 1,5% outros. Segundo eles, a informação foi fornecida principalmente na escola (46,1%), por amigos ou parceiro (20,3%), médico (10,9%) e televisão (10,2%). No que se refere às DST, 98,5% afirmaram que doenças podem ser transmitidas durante a relação sexual. A aids (91,2%) e o herpes (72,8%) foram as mais citadas. 31,6% dos adolescentes afirmaram que correm risco de contrair alguma DST, sendo 88,4% destes por não utilizar a camisinha, 30,2% porque o parceiro se relaciona com outras pessoas, 18% por possuírem vários parceiros e 9,3% por outros motivos. **Conclusão:** os adolescentes mesmo conhecendo diversos métodos contraceptivos e doenças sexualmente transmissíveis, ainda não se previnem. É necessário que a escola reforce o uso dos métodos, já que a mesma é importante fonte de informações educativas em saúde.

**Palavras-chave:** saúde do adolescente, doenças sexualmente transmissíveis (DST), métodos contraceptivos.

### ABSTRACT

**Introduction:** sexually transmitted diseases (DST) can represent an important impact on teenager's health due its consequences. **Objective:** to identify the perception and knowledge of teenagers about DST, its transmission forms and contraception. **Methods:** it was made a cross-sectional study type investigation, with 136 teenager students from a Technical Education Public Institution in a middle-sized city. It was used a tested instrument, self answered, with opened and closed questions about theme and sociodemographic data. The same data were stored and analyzed by Program Epi Info version 3.5.1. **Results:** 97,1% affirmed to know male condoms, 89,0% oral contraceptives, 87,5% female condoms, 74,3% postcoital contraceptives, 47,8% natural family planning methods, 41,9% hormonal injection, 33,1% intrauterine devices, 31,6% coitus interruptus and 1,5% other contraceptive methods. According with them, the information was gave principally on high school (46,1%), by friends or partners (20,3%), doctor (10,9%), television (10,2%). In relation to DST, 98,5% affirmed that diseases can be transmitted during coitus. The aids (91,2%) and herpes (72,8%) were the most cited diseases. Just 31,6% of teenagers affirmed that run the risk to acquire some DST, and 88,4% of them, due no use of condoms, 30,2% due their partner make relation with other people, 18% due have many sexual partners and 9,3% due other causes. **Conclusion:** even teenagers knowing many contraceptive methods and sexually transmitted diseases, the teenagers have not prevented themselves yet. It's necessary that the high school reinforce the use of contraceptive methods, because the school is an important source of educative information on health area.

**Keywords:** adolescent health, sexually transmitted diseases (STD), contraception

## INTRODUÇÃO

A Saúde Pública vem dispensando uma atenção especial à população jovem, pois esta se apresenta bastante vulnerável aos riscos relativos à saúde, em vários aspectos. Investigações epidemiológicas nacionais indicam que aproximadamente 25% das DST são diagnosticadas em jovens com menos de 25 anos<sup>1</sup>, principalmente o HIV, que vem crescendo de forma significativa entre os adolescentes<sup>2</sup>.

A adolescência compreende o período da vida que vai dos 10 aos 19 anos de idade e sucede a infância. Tem início com a puberdade, e caracteriza-se por uma série de mudanças corporais, psicológicas, fisiológicas e sociais<sup>3</sup>. No Brasil, cerca de 19% da população geral são constituídos por adolescentes, o que representa aproximadamente 34 milhões de jovens<sup>4</sup>.

Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), existem 33,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo, pelo menos um terço tem entre 10 e 24 anos. No Brasil, 13,4% dos casos diagnosticados entre 1980 e 1998 foram em adolescentes.

As DST podem representar um sério problema na saúde reprodutiva dos adolescentes, porque são capazes de causar esterilidade, doenças inflamatórias pélvicas, câncer de colo uterino, gravidez ectópica, infecções puerperais e recém-nascidos com baixo peso, além de interferir negativamente sobre a autoestima<sup>5</sup>.

Alguns fatores são apontados como responsáveis pelos índices de contaminação descritos, entre eles a desinformação sobre o assunto e a falta de preparo familiar para orientar seus jovens sobre sexualidade. Os motivos para esse relativo despreparo podem ser atribuídos: ao constrangimento de pais e filhos, à falta de conhecimentos sobre DST e à pouca liberdade de diálogo com os adolescentes, resultados de uma cultura em que o sexo ainda é assunto envolto em diversos preconceitos<sup>6</sup>.

A literatura enfatiza que mesmo os adolescentes possuindo um conhecimento maior que o dos adultos no que diz respeito às doenças sexualmente transmissíveis, este ainda é muito baixo. Talvez o fato de conhecerem o assunto e saberem dos riscos contribui, mas não garante a adoção de medidas preventivas<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Professora Adjunta. Departamento de Odontologia Infantil e Social da Faculdade de Odontologia de Araçatuba. Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho, São Paulo – Brasil.

<sup>2</sup> Doutoranda do programa de Pós-graduação em Odontologia Preventiva e Social da Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista – UNESP.

<sup>3</sup> Professor Assistente Doutor. Departamento de Odontologia Infantil e Social da Faculdade de Odontologia de Araçatuba. Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho, São Paulo – Brasil.

Poucos estudos abordam a questão da dupla proteção (DST e gravidez), especialmente se vinculado ao uso de dois métodos. Todavia, a falta do uso de métodos preventivos pode implicar também em uma gestação indesejada, e este por si só é um processo que envolve mudanças fisiológicas e psicológicas complexas.

No mundo, uma em cada três adolescentes de 19 anos já é mãe ou está grávida do primeiro filho e somente 30% dos jovens usam métodos contraceptivos<sup>8</sup>.

Segundo o quinto relatório anual do *State of the World's Mothers*, publicado em 2004, a gestação precoce nesta população acomete 13 milhões de nascimentos, ou seja, um décimo de todos os partos do mundo são realizados em gestantes com menos de 20 anos, sendo que mais de 90% ocorrem nos países em desenvolvimento, onde a gravidez e o parto foram a principal causa de morte em mulheres de 15 a 19 anos<sup>9</sup>.

No Brasil, essa realidade vem sendo constatada pelo crescente número de adolescentes nos serviços de pré-natal e maternidade. Dados do IBGE revelam que 20,75% dos partos são realizados em mães com menos de 20 anos<sup>10</sup>. A gravidez, quando ocorre na adolescência, torna-se um elemento desestruturador da vida de muitas jovens, colocando impedimentos na continuidade de estudos e no acesso ao mercado de trabalho<sup>11</sup>.

## OBJETIVO

Identificar a percepção e o conhecimento desse grupo sobre DST e suas formas de transmissão, assim como o uso dos métodos contraceptivos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal tipo inquérito, realizado em um município de médio porte do estado de São Paulo. A amostra consistiu de todos os adolescentes com idade entre 14 a 17 anos, matriculados no ano de 2008, em uma instituição pública de formação profissional (n = 136). Para coleta dos dados, foi utilizado um questionário contendo perguntas fechadas sobre doenças sexualmente transmissíveis e métodos contraceptivos. O mesmo foi elaborado com base nos instrumentos propostos por Miranda *et al.* (2005) e Doreto e Vieira (2007)<sup>12,13</sup>. Os questionários autoaplicáveis não continham a identificação dos participantes. Foram investigadas também variáveis relativas ao gênero, à idade e à condição socioeconômica.

Na instituição onde se realizou a pesquisa, os alunos recebem formação e encaminhamento para o mercado de trabalho. Assim, vários temas são abordados por meio de palestras com profissionais de diversas áreas do conhecimento. Entre as palestras constantes do cronograma, existe uma voltada à temática das Doenças Sexualmente Transmissíveis, que é proferida por uma enfermeira voluntária. Desta forma, a coleta de dados ocorreu em um único dia, anterior à referida palestra, para que se evitassem possíveis vieses no estudo. O preenchimento do formulário ocorreu em sala reservada e compreendeu os dois períodos de aula na instituição, manhã e tarde.

Após a coleta dos dados, os questionários foram digitados em uma planilha eletrônica criada no *software* Epi Info, versão 3.5.114. Para verificação de associação entre as variáveis, utilizou-se o teste Exato de Fisher com nível de significância de 95%.

Para determinação da classe social, utilizou-se o Critério Padrão Brasil 2008, proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)<sup>15</sup>. Essa classificação leva em conta a posse de bens móveis e anos de estudo do chefe da família. Dessa forma, são descritas cinco categorias (A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E), em ordem decrescente, ou seja, a classe A1 é considerada a mais elevada e a E, a mais desprovida.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista, Campus de Araçatuba, e obteve aprovação sob o processo número 2008-02414. O termo de consentimento para participação no estudo foi obtido junto aos responsáveis pelos adolescentes, com anuência dos mesmos.

## RESULTADOS

Participaram da pesquisa 136 adolescentes, sendo 54,3% do gênero masculino e 45,7% do feminino. Quanto à idade, a maior parte (69,4%) possuía 15 anos à época do estudo.

No que se refere à classe social, os adolescentes participantes foram classificados em: A2 (7,7%), B1 (13,1%), B2 (38,4%), C (32,3%) e D (8,5%). Não houve adolescentes das classes A1 e E.

As religiões católica e evangélica predominaram, com 43,5% e 42,0%, respectivamente. 9,2% se declararam sem religião, 3,1% seguem a doutrina espírita e 2,2% possuem outras crenças. Quanto à cor da pele, 48,5% se declararam brancos; 47,8%, pardos; 2,9%, negros e 0,7%, indígena.

Todos os participantes eram solteiros e 22,8% afirmaram estar namorando durante a realização da pesquisa. Quando questionados sobre relações sexuais, 29,9% já haviam iniciado a vida sexual, enquanto 70,1% negaram. A idade média encontrada para o início da vida sexual foi de 14,1 anos.

A respeito do conhecimento sobre métodos contraceptivos, 97,1% afirmaram conhecer a camisinha masculina; 89,0%, a pílula; 87,5%, a camisinha feminina; 74,3%, a pílula do dia seguinte; 47,8%, a tabelinha; 41,9%, a injeção hormonal; 33,1%, o DIU; 31,6%, o coito interrompido e 1,5%, outros. Segundo eles, a informação foi fornecida na escola (46,1%), por amigos ou pelo parceiro (20,3%), pelo médico (10,9%), pela televisão (10,2%), na unidade de saúde (7,8%) e outros (4,7%).

Os adolescentes foram questionados quanto aos melhores métodos contraceptivos para jovens, na opinião deles. Esclarece-se que eles poderiam apontar mais de uma alternativa. Foram assinalados como melhores métodos: a camisinha masculina (91,2%), pílula (55,1%), pílula do dia seguinte (41,9%), tabelinha (28,7%), injeção hormonal (15,4%), DIU (14,0%), coito interrompido (14,0%), outros (3,7%).

No que se refere ao conhecimento dos adolescentes sobre as DST, 98,5% relataram que em algum momento já ouviram falar que doenças podem ser transmitidas durante a relação sexual. A aids (91,2%), o herpes (72,8%) e o HPV (70,6%) foram as patologias mais citadas (**Tabela 1**). Todos acreditam que durante a relação sexual se deve pensar em proteção. Para 85,6%, a proteção deve ser voltada tanto à prevenção da gestação indesejada, quanto das doenças sexualmente transmissíveis.

Quando perguntados se eles correm risco de contrair alguma DST, 31,6% dos adolescentes afirmaram que sim. Dentre esses,

**Tabela 1** – Distribuição numérica e percentual dos adolescentes segundo o conhecimento das doenças sexualmente transmissíveis. Araçatuba, SP, 2008.

DST*	Conhecimento			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
HIV/aids	124	91,2%	12	8,8%
Herpes	99	72,8%	37	27,2%
HPV	96	70,6%	40	29,4%
Gonorréia	86	63,2%	50	36,8%
Sífilis	83	61,0%	53	39,0%
Condiloma	82	60,3%	54	39,7%
Câncer mole	44	32,4%	92	67,6%
Candidíase	32	23,5%	104	76,5%
Clamídia	27	19,9%	109	80,1%

\* Poderia ser apontada mais de uma doença.

88,4% por não utilizar a camisinha, 30,2% porque o parceiro se relaciona com outras pessoas, 18% por possuírem vários parceiros e 9,3% apontaram outros motivos.

Não foram encontradas associações quando cruzados os dados relativos ao gênero e uso de preservativos ( $p = 0,3954$ ), tampouco gênero e experiência de DST ( $p = 0,3380$ ).

## DISCUSSÃO

As doenças sexualmente transmissíveis representam uma grande preocupação na área da saúde pública, pelas consequências dessas enfermidades. Além disso, a prevalência na população adolescente pode refletir duas situações a serem averiguadas: desconhecimento dos meios de prevenção e formas de contágio ou simplesmente adoção de comportamentos de risco, mesmo diante das informações.

Os resultados desse estudo referem-se a uma amostra heterogênea quanto à classe social, à etnia e à religião, entretanto, prevaleceram as classes B2 e C, a etnia branca e parda e as religiões católica e evangélica. Estudos acerca do tema ressaltam a importância da educação sobre o mesmo em todas as classes sociais, uma vez que o comportamento de risco está presente, da mesma forma, nos diversos níveis socioeconômicos<sup>16</sup>.

A média de idade de início da vida sexual foi semelhante aos resultados obtidos por Marques *et al.* (2006)<sup>17</sup> e Salako *et al.* (2006)<sup>18</sup> (14 anos), entretanto, pouco menos de um terço dos adolescentes revelou já haver iniciado atividades sexuais, número que está bem abaixo do encontrado por Taquette *et al.* (2004)<sup>11</sup>, que foi de 62,9%. Podem explicar essa diferença o local de coleta dos dados, que difere dos autores citados anteriormente, já que naquele estudo buscou-se entrevistar adolescentes num ambulatório médico para pacientes com DST, enquanto nesse, foram avaliados escolares; também a média de idade menor nessa amostra pode ter contribuído para o menor número de adolescentes com iniciação sexual.

O estudo revelou que os alunos possuem conhecimento a respeito dos métodos contraceptivos e onde obtê-los, no entanto, muitos relataram sua não utilização, resultados semelhantes aos encontrados por Kibret, em 2003<sup>19</sup>.

Dentre todos os métodos disponíveis para a prevenção de gravidez e DST, algumas pesquisas demonstram que a camisinha mas-

culina é o mais conhecido e mais usado entre os adolescentes<sup>20, 21</sup>, o que está de acordo com os resultados averiguados por esse estudo. Talvez a ampla divulgação e/ou distribuição frequente nas campanhas realizadas pelo Ministério da Saúde, nos últimos anos, possam explicar essa popularidade da camisinha masculina entre o público jovem.

Além de ser o método mais conhecido entre os adolescentes, a camisinha masculina é também considerada por eles como o método mais adequado a esta faixa etária. Provavelmente, pela amplitude de proteção contra as DST, por evitar a gestação, e pela relativa facilidade de aquisição e uso.

Quanto ao recebimento das informações, nota-se a importância da escola na educação sexual dos alunos. O setor de saúde, de forma geral, também se destacou como um dos maiores responsáveis pela transmissão dos conhecimentos apontados pelos adolescentes, o que reforça a necessidade de contínuos programas de atenção direcionados a esse público-alvo.

Entretanto, chama a atenção o fato de que, mesmo conhecendo os métodos e principais doenças sexualmente transmissíveis, uma parcela significativa dos jovens considera a possibilidade de adquiri-las. Os motivos apontados por eles são contraditórios, pois mesmo conhecendo as formas de prevenção, a maioria dos que consideram o risco ainda não as utiliza ou mantém comportamentos sexuais pouco cautelosos.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Martins LBM *et al.* (2006)<sup>22</sup>, no qual 75% dos adolescentes entrevistados apresentaram uma atitude favorável ao uso da camisinha, porém 40% relataram não utilizá-la em todas as relações, por falta de planejamento ou por objeção pessoal ou do parceiro. Outro estudo que avaliou a frequência de uso do preservativo masculino constatou que 64,5% das jovens de *status* socioeconômico baixo e 47,7% das pertencentes ao *status* médio-alto referiram nunca tê-la usado<sup>23</sup>.

Embora os adolescentes tenham demonstrado conhecer em média cinco a seis doenças transmitidas pelo contato sexual, observou-se que muitos ignoram enfermidades como clamídia (80,1%) e candidíase (76,5%), cabendo destacar que a candidíase, ainda que não seja uma DST clássica, pode ser adquirida por contato sexual. Ressaltamos, ainda, que seguindo o instrumento proposto por Miranda *et al.*<sup>12</sup> e Doreto & Vieira<sup>13</sup>, não foi incluída a tricomoníase no questionário utilizado, mesmo essa sendo uma das DST mais conhecidas. Esses achados estão de acordo com os resultados obtidos por Doreto e Vieira (2007)<sup>13</sup>, os quais demonstraram ser a aids a doença mais citada por adolescentes que, no entanto, desconheciam a sífilis (35,6%), o herpes genital (33,3%), a gonorréia (30,0%) e o HPV (27,7%). Resultado semelhante também foi obtido no estudo de Marques *et al.*<sup>17</sup>, no qual grande parte dos adolescentes pesquisados por eles demonstrou conhecer apenas a aids como DST. Por outro lado, Lema e Hassan (1994)<sup>24</sup>, em pesquisa sobre o tema com adolescentes, afirmaram que os mesmos conheciam todas as doenças sexualmente transmissíveis, sendo as mais citadas gonorréia, sífilis e aids (HIV).

O conhecimento e o uso de métodos preventivos não estiveram associados ao gênero, nem à experiência de DST, o que aponta para uma tendência de paridade sexual entre os gêneros, principalmente no que se refere ao uso dos métodos preventivos.

O impacto das DST sobre a qualidade de vida e as despesas econômicas da ignorância podem ser altos<sup>25</sup>, o que reforça a ne-



cessidade de sensibilização dos adolescentes quanto à prática de condutas sexuais responsáveis, minimizando o risco à sua saúde e à de seus parceiros.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que os adolescentes pesquisados, mesmo conhecendo diversos métodos contraceptivos e doenças sexualmente transmissíveis, ainda não se previnem. É necessário que a escola reforce o uso dos métodos, já que a mesma é importante fonte de informações educativas em saúde.

## Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Braverman PK. Sexually transmitted diseases in adolescents. *Med Clin North Am* 2000; 84:869-89.
- Camilo VMB, Freitas FLS, Cunha VM, Castro RKS, Sherlock MSM, Pinheiro PNC et al. Educação em Saúde sobre DST/Aids com Adolescentes de uma Escola Pública, Utilizando a Tecnologia Educacional como Instrumento. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2009; 21(3): 124-128.
- Aquino EML, Heilborn ML, Knauth D, Bozon M, Almeida MC, Araújo J et al. Adolescence and reproduction in Brazil: the heterogeneity of social profiles. *Rio de Janeiro. Cad Saúde Pública* 2003; 19(Sup. 2): 377-388.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Censo demográfico 2000. [periódico na internet]. [citado 2008 Set 02]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
- Dollabetta G, Lyn M, Laga M, Islam M. DST: impacto global do problema e desafios para o controle. In: Dollabetta G, Laga M, Lamptey P, orgs. Controle das doenças sexualmente transmissíveis. Manual de planejamento e coordenação de programas. São Paulo: Associação Saúde da Família/Editora Te Corá; 1997. p. 1-22.
- Beserra EP, Araújo MFM, Barroso MGT. Promoção da saúde em doenças transmissíveis – uma investigação entre adolescentes. *Acta Paul Enferm* 2006; 19(4): 402-7.
- Clark LR, Jackson M, Allen-Taylor L. Adolescent knowledge about sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 436-43.
- Rocha GLH. Adolescência e sexualidade [periódico na internet]. [citado 2008 Set 02]. Disponível em: <http://br.geocities.com/glhr/cartilha/sex.html>
- Mayor S. Pregnancy and childbirth are leading causes of death in teenage girls in developing countries. *BMJ* 2004; 328: 1152.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística -IBGE- Análise das informações. [Texto na Internet] [citado 2010 mai 05]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/registrocivil/2002/comentarios.pdf>
- Taquette SR, Vilhena MM, Paula MC. Doenças sexualmente transmissíveis e gênero: um estudo transversal com adolescentes no Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública* 2004; 20: 282-90.
- Miranda AE, Gadelha AMJ, Szwarcwald CL. Padrão de comportamento relacionado às práticas sexuais e ao uso de drogas de adolescentes do sexo feminino residentes em Vitória, Espírito Santo, Brasil, 2002. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(1): 207-16.
- Doreto DT, Vieira EM. O conhecimento sobre doenças sexualmente transmissíveis entre adolescentes de baixa renda em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23(10): 2511-16.
- Dean AG, Dean JA & Burton AH 1990. Epi Info, Version 5: A Word processing, data base, and statistic program for epidemiology on micro-computers. Center for Disease Control, Atlanta, Georgia.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABEP – Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil/2008. [Texto na Internet]. [citado 2010 mai 05]. Disponível em: <http://www.viverbem.fmb.unesp.br/docs/classificacaobrasil.pdf>
- Couto VASF. Sexualidade e DST/Aids: conhecimentos e práticas de proteção com escolares. São Bernardo do Campo, SP, 2004. Dissertação [Mestrado]. Programa de pós-graduação em Psicologia da Saúde. Universidade Metodista de São Paulo.
- Marques ES, Mendes DA, Torins NHM, Lopes CLR, Barbosa MA. O conhecimento dos escolares adolescentes sobre doença sexualmente transmissíveis/aids. *Revista Eletrônica de Enfermagem* 2006; 08(1): 58-62.
- Salako AA, Iyaniwura CA, Jeminusi OA, Sofowora R. Sexual behaviour, contraception and fertility among in-school adolescents in Ikenne Local Government, south-western Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2006; 9(1): 26-36.
- Kibret M. Reproductive health knowledge, attitude and practice among high school students in Bahir Dar, Ethiopia. *Afr J Reprod Health* 2003; 7(2): 39-45.
- Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil. Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde, Brasil, 1996. Rio de Janeiro: Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil; 1997.
- Fundo das Nações Unidas para a Infância. A voz dos adolescentes: <http://www.unicef.org.br>.
- Martins LBM, Costa-Paiva LHS, Osis MJD, Sousa MH, Pinto-Neto AM, Tadini V. Fatores associados ao uso de preservativo masculino e ao conhecimento sobre DST/aids em adolescentes de escolas públicas e privadas do Município de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(2): 315-323.
- Jiménez AL, Gotlieb SLD, Hardy E, Zaneveld LJD. Prevenção de doenças sexualmente transmissíveis em mulheres: associação com variáveis sócio-econômicas e demográficas. *Cad Saúde Pública* 2001; 17: 55-62.
- Lema VM, Hassan MA. Knowledge of sexually transmitted diseases, HIV infection and AIDS among sexually active adolescents in Nairobi, Kenya and its relationship to their sexual behaviour and contraception. *East Afr Med J* 1994; 71(2): 122-8.
- Mozes A. Os jovens não têm informações sobre as DST. [Texto na Internet]. [citado 2010 jun 28]. Disponível em: <http://boasaude.uol.com.br/lib/showdoc.cfm?LibCatID=1&Search=gonorreia&LibDocID=2836>

### Endereço para correspondência:

**DANIELA PEREIRA LIMA**

Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

Departamento de Odontologia Infantil e Social

Rua José Bonifácio, nº 1193

CEP: 16015-050. Araçatuba – SP

E-mail: [dani.pl@hotmail.com](mailto:dani.pl@hotmail.com)

Recebido em: 10.09.2010

Aprovado em: 25.09.2010

# HERPES GENITAL

## GENITAL HERPES

Angelo M Penello<sup>1</sup>, Bianca C Campos<sup>1</sup>, Marcela S Simão<sup>1</sup>, Michelle A Gonçalves<sup>1</sup>,

Pedro MT Souza<sup>1</sup>, Roberto S Salles<sup>2</sup>, Edilbert Pellegrini<sup>3</sup>

### RESUMO

O herpes genital é uma doença infectocontagiosa sujeita a recidivas, tendo como agente etiológico duas cepas diferentes do vírus herpes simples (HSV), o tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2). A grande maioria dos casos de herpes genital é causada pelo HSV-2, embora a prevalência do HSV-1 esteja em ascensão, principalmente na população jovem e devido à prática de sexo oral. A manifestação clínica pode ser primária ou recorrente, esta última acontecendo por reativação viral. O diagnóstico é feito pelas características clínicas associadas às confirmações laboratoriais da infecção. Diversos estudos clínicos e epidemiológicos demonstram a sinergia entre herpes genital e aids. Na gravidez, a grande preocupação acerca da infecção pelo HSV refere-se à morbidade e à mortalidade associadas à infecção neonatal. Atualmente não existe nenhum tratamento eficaz na cura do herpes genital, mas alguns medicamentos antivirais são capazes de diminuir o tempo da doença e prevenir as erupções. A maioria dos esforços para combater a infecção herpética genital concentra-se no desenvolvimento de vacinas.

**Palavras-chave:** herpes genital, HSV, HIV, DST, vacinas

### ABSTRACT

Genital herpes is an infectious disease subject to recurrent crises, with the etiologic agent of two different strains of herpes simplex virus (HSV), the type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2). The vast majority of genital herpes cases is caused by HSV-2, although the prevalence of HSV-1 is on the rise, especially in young population and due to oral sex. The clinical manifestations may be primary or recurrent, the latter going on viral reactivation. The diagnosis is made by the clinical characteristics associated with laboratory confirmation of infection. Several epidemiological and clinical studies demonstrate the synergy between genital herpes and aids. In pregnancy, the major concern about HSV infection refers to the morbidity and mortality associated with neonatal infection. Currently, there is no treatment capable of curing genital herpes, but some antiviral drugs are able to decrease the duration of the disease and prevent flares. Most efforts to combat genital herpes infection are focused on vaccine development.

**Keywords:** genital herpes, HSV, HIV, STD, vaccines

## CONCEITO

O herpes genital ou herpes febril é uma doença infectocontagiosa sujeita a recidivas, tendo como agentes etiológicos duas cepas diferentes do vírus herpes simples (HSV), o tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2). Ambas estão relacionadas com a causa da doença, mas a grande maioria dos casos tem como etiologia o HSV-2<sup>1-3</sup>.

### O herpes simples (HSV)

O HSV é um DNA-vírus, termolábil, sensível a éter, fenol e formol, sendo parcialmente inativado pela radiação ultravioleta, porém resiste bem ao resfriamento. Possui grandes dimensões (150-250 nm) e apresenta quatro componentes básicos: a membrana lipídica mais externa (envelope), o capsídeo icosaédrico que envolve a estrutura helicoidal de DNA em dupla hélice, que por sua vez é circundada por uma substância amorfa (tegumento)<sup>4</sup>. O DNA dos herpesvírus é composto principalmente por bases pirimidínicas, fato que aumenta a estabilidade do genoma viral. Neste envelope, que é derivado das membranas celulares das células previamente infectadas, expressam-se, integralmente, as glicoproteínas de superfície próprias dos herpesvírus. Além disto, a replicação do DNA viral (genoma viral) e do capsídeo ocorre dentro do núcleo da célula infectada. A própria carioteca, estruturalmente modificada, participa da formação do envelope viral. Todos os herpesvírus

apresentam um padrão arquitetural similar e produzem um grande número de enzimas, capazes de agir no metabolismo dos ácidos nucleicos e no processamento proteico celular (timidina cinase, DNA polimerase, helicase, ribonucleotídeo redutase)<sup>5</sup>.

O vírus herpes simples pertence à família Herpesviridae e à subfamília alfa-Herpesvirinae, cujos membros acometem um espectro de hospedeiros muito amplo, apresentando ciclo reprodutivo curto, crescimento rápido em cultura de células e efeito citopático muito eficiente da célula infectada. Contém os gêneros *Simplexvirus* e *Varicellovirus* englobando, além do HSV-1 e do HSV-2, o vírus varicela-zoster<sup>5,6</sup>. Estes vírus são filogeneticamente semelhantes, mas apresentam diferenças genotípicas bem definidas. Produzem uma primoinfecção aguda, seguida da latência viral nos gânglios sensoriais com episódios de recidiva de características variadas, sempre acompanhada da destruição irreversível da célula hospedeira infectada.

O HSV encontra-se disseminado na natureza, infectando os mais diversos grupos humanos<sup>4,5</sup>. Tem como principal característica biológica a capacidade de latência no tecido nervoso (gânglios sensitivos), transformando o portador do HSV em um potencial propagador da moléstia durante os períodos de reativação da doença e da viremia.

### Período de incubação

Seu período de incubação varia de 1 a 26 dias após o contágio, tendo uma média de 7 dias. A grande maioria das pessoas com herpes genital não sabe que tem a doença, uma vez que a infecção e a reativação podem ser tipicamente assintomáticas<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Interno do Curso de Medicina da UFF.

<sup>2</sup> Professor associado da Disciplina de Virologia do Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

<sup>3</sup> Professor Auxiliar de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Campos, Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense, Título de Especialista em Dermatologia, Hanseníase e Dersetologia.



## Transmissão

A transmissão ocorre predominantemente pelo contato sexual (inclusive orogenital), podendo também ser transmitido da mãe para o filho durante o parto<sup>7</sup>. Em muitos casos, a fonte de contaminação não é definida. O contato com lesões ulceradas ou vesiculadas é a via mais comum, mas a transmissão também pode ocorrer através do paciente assintomático. Pode também haver ainda a autoinoculação.

A ocorrência de transmissão em períodos assintomáticos é inegável, sendo mais comum nos 3 primeiros meses após a doença primária por HSV-2, na ausência de anticorpos contra o HSV-1. Reinfecção por diferentes cepas é incomum. Além disso, o herpes genital está associado a um risco duas a três vezes maior de aquisição do HIV, podendo ser responsável por 40 a 60% das novas infecções pelo HIV em uma população com alta prevalência pelo HSV-2<sup>8-13</sup>.

## Epidemiologia

O herpes genital é uma infecção comum e ascendente, tanto em países industrializados como naqueles em desenvolvimento. A grande maioria dos casos é causada pelo HSV-2<sup>1</sup>, embora a prevalência do HSV-1 encontre-se em ascensão, principalmente na população jovem e devido à prática de sexo oral. Superinfecção por HSV-1 e HSV-2 também tem sido relatada<sup>14</sup>. A maioria das pessoas com sorologia positiva para herpes genital não sabe que possui o vírus<sup>15</sup>, embora o paciente seja capaz de reconhecer as lesões após orientação e conhecimento das características da doença<sup>16</sup>.

O estudo epidemiológico de doenças como o herpes genital, com padrão assintomático ou com sintomas inespecíficos, subestima o número total de indivíduos acometidos<sup>17</sup>. O estudo torna-se possível apenas através da detecção do microrganismo ou de antígenos específicos para estes<sup>18</sup> e, por isso, encontramos estudos relativamente pequenos e limitados a grupos específicos. A incidência anual da doença nos EUA é de 1,75 em cada 1.000 habitantes, enquanto na Inglaterra é de cerca de um para 1.000 habitantes.

Um estudo publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que reuniu artigos relacionados com prevalência e incidência do HSV-2, estimou o número total de indivíduos acometidos por herpes genital no mundo, no ano de 2003, apresentando uma prevalência de aproximadamente 536 milhões de casos, prevalecendo a infecção no sexo feminino<sup>18</sup>. A menor prevalência ocorreu no Oeste Europeu, com prevalência de 18% entre mulheres e 13% nos homens, enquanto na África Subsaariana, maior prevalência mundial, houve aproximadamente 70% de casos de HSV nas mulheres 55% entre os homens. A incidência estimada foi de 23,6 milhões na faixa dos 15 aos 49 anos, sendo desses, 12,8 milhões em mulheres<sup>18</sup>.

Estudo realizado por Lupi *et al.*, na cidade do Rio de Janeiro – Brasil, atestou uma soroprevalência de 29,1% em população de doadores voluntários de sangue<sup>4</sup>. Acredita-se que a maior prevalência no sexo feminino deve-se a diferenças anatômicas entre o sexo, favorecendo a infecção feminina, bem como a tendência a relação de jovens mulheres com homens mais velhos, cuja prevalência do herpes é maior<sup>19</sup>.

Garnett *et al.* concluíram que existe uma chance seis vezes maior de transmissão do herpes do homem para a mulher, comparada com a da mulher para o homem<sup>20</sup>. A incidência foi maior nos

mais jovens, sendo que nos locais com alta prevalência e grande número de jovens infectados, a incidência torna-se baixa nas idades mais avançadas. No Brasil, a notificação das doenças causadas pelo herpes simples vírus não é obrigatória, sendo os dados provenientes, no geral, de estudos-sentinelas isolados que têm como fontes as clínicas de DST do sistema público de saúde<sup>21</sup>.

A presença de úlceras genitais cria solução de continuidade, favorecendo a transmissão do HIV e outras DST. As lesões por herpes aumentam o risco de transmissão do HIV em duas a três vezes<sup>3,8,17-20</sup>. Análise soropidemiológica realizada no Brasil com 100 pacientes HIV-positivo demonstrou uma prevalência de 73% para o HSV-2<sup>4</sup>.

Muitos são os fatores de risco descritos na aquisição do HSV-2, entre eles estão: iniciação sexual precoce, história prévia de DST, como uretrite e sífilis, história prévia de abortos e número de abortos provocados e multiplicidade de parceiros sexual. Veronesi acrescenta, ainda, baixo nível socioeconômico, idade avançada, raça negra ou hispânica<sup>21</sup>. A infecção prévia pelo HSV-1 atua como fator protetor, provavelmente devido à imunidade cruzada<sup>4</sup>, reduzindo a incidência de HSV-2, bem como aumentando em três vezes a taxa de infecção assintomática. O estudo da epidemiologia e o impacto de doenças como o herpes é importante para estimular o interesse governamental e a distribuição de recursos, de acordo com sua importância na morbimortalidade da população<sup>18</sup>.

## Manifestações clínicas

As manifestações dependem, principalmente, das características do vírus, da imunidade do hospedeiro e da predisposição genética do paciente. A primoinfecção herpética é, geralmente, assintomática ou manifesta-se por meio de sintomatologia inespecífica. Até 95% dos pacientes expostos primariamente ao HSV não apresentam sintomatologia suficiente para uma plena caracterização do quadro<sup>4</sup>.

Podemos dividir o tipo de manifestação clínica em primária e recorrente, esta acontecendo por reativação viral. A maioria dos primeiros episódios de infecção genital por HSV-1 é primária, pois as recorrências do HSV-1 genital são incomuns.

O quadro clássico de primoinfecção herpética é frequentemente precedido por febre, cefaleia, mialgias e adinamia<sup>4,21</sup>. Aparecem precocemente durante o curso da doença e, geralmente, desaparecem antes da cura das lesões. Posteriormente, há formação de vesículas eritematosas, ulceração e reepitelização, durando todo o quadro cerca de 2 ou 3 semanas. A formação de cicatriz é incomum. Pode ocorrer disúria, sendo mais comum nas mulheres do que nos homens. Ocorre micropoliadenomegalia regional em até 75% dos casos, com linfonodos firmes e não flutuantes. As lesões por herpes genital, em geral, são muito dolorosas e podem estar associadas a uma morbidade psicológica<sup>3</sup>. Em crianças, esta manifestação é mais frequentemente relacionada à autoinoculação a partir de doença primária em outro sítio (geralmente orolabial). Entretanto, a possibilidade de abuso sexual deve sempre ser considerada e investigada de maneira sensível.

A infecção recorrente tem a mesma história natural da infecção inicial, manifestando-se, quase sempre, na mesma topografia: sulco balanoprepucial, corpo do pênis, bolsa escrotal e região perigenital. Os sintomas são mais discretos, com ardor e dor, e as lesões

tendem a ser unilaterais e em menor número. A duração de todo o processo é, em média, de 1 semana. A adenite regional restringe-se a 5% dos casos<sup>4</sup>.

Mais de metade dos pacientes apresenta sintomas prodrômicos até 5 dias antes da recorrência. Estes sintomas são devido à neuralgia sacral, variando desde pruridos leves até dores lancinantes nas nádegas e coxas. A sequência das recorrências associa-se, raramente, ao desenvolvimento de eritema polimorfo somente controlável pela introdução de antivirais, como o aciclovir, por via sistêmica<sup>4</sup>.

A complicação local mais comum no herpes genital é a infecção bacteriana secundária; nos homens não circuncidados podem ocorrer os quadros de fimose ou parafimose. Complicações sistêmicas são raras, acometendo pacientes imunodeprimidos e gestantes. O herpes neonatal é a principal complicação da infecção recorrente pelo HSV-2, aumentando os casos de infecção intrauterina, abortamentos e partos prematuros provocados pelo HSV<sup>4</sup>.

A taxa de recorrência é bastante variável entre os indivíduos, até naqueles portadores das mesmas cepas, podendo ser parcialmente determinada por influências genéticas sobre a resposta imune. Os fatores associados a maior taxa de recorrência são: duração do primeiro episódio maior que 34 dias, agente causal HSV-2, sexo masculino e aquisição em idade precoce. A infecção prévia por HSV-1 reduz a prevalência de doença recorrente, exceto se houver infecção superposta por HSV-2. Com o desenvolvimento de técnicas sorológicas e de detecção de DNA viral mais específicas, foi possível reconhecer, ainda, manifestações atípicas do herpes genital. Lesões anteriormente interpretadas como fissuras traumáticas ou furúnculos, bem como qualquer alteração da superfície mucosa e/ou cutânea, devem ser investigadas para HSV.

Pacientes imunodeprimidos, especialmente os que apresentam falha na imunidade celular, portadores de dermatoses eritemato-descamativas extensas como eczema atópico, pênfigo foliáceo, síndrome de Sézary, doença de Darier, doença de Hailey-Hailey, cursam com infecção herpética mais grave e recorrente, podendo apresentar-se de maneira extensa (erupção variceliforme de Kaposi), com disseminação visceral e complicações neurológicas. Corticoterapia sistêmica crônica associa-se a eclosão de HSV e VZV<sup>4</sup>.

O herpes genital no curso da aids pode manifestar-se por lesões ulceradas de grandes dimensões, sem tendência à cicatrização espontânea, envolvendo diversas áreas e com duração maior que nos pacientes imunocompetentes. Sua frequência extremamente elevada neste grupo deu origem ao aforisma de que “toda lesão genital em paciente HIV-positivo é herpes, até que se prove o contrário”<sup>74</sup>. É típica de um período avançado da linfopenia, quando a contagem de células CD4+ é inferior a 50 células/mm<sup>3</sup><sup>4</sup>. As lesões podem tornar-se crônicas, causando um aspecto verrucoso, sendo necessária a diferenciação com carcinoma epidermoide e donovanose<sup>4</sup>.

Herpes simples visceral e encefalite herpética também são mais comuns nos pacientes com aids, gravemente imunodeprimidos. Os órgãos mais acometidos são pulmão, esôfago, fígado e glândulas adrenais. Cerca de 25% das moléstias de localização retal na aids são decorrentes do HSV-2, seguido de perto pelo CMV e por sarcoma de Kaposi<sup>4</sup>.

Existe, ainda, apresentação do HSV em sítios específicos, como cérvix uterina e região anal. Além das lesões genitais características, a maior parte das mulheres com primeiro episódio de herpes genital

primário e recorrente transmite o vírus a partir da cérvix, podendo ser sintomáticas, apresentando uma descarga purulenta. Esta pode apresentar de leve eritema focal até lesão necrótica com ulceração. A proctite herpética primária manifesta-se através de dor retal grave de início súbito, tenesmo e corrimento. Os sintomas constitucionais e a febre são comuns, podendo haver evidência de disfunção autonômica pélvica, o que ajuda na diferenciação do diagnóstico com gonorreia. Lesões perianais estão presentes em metade dos casos. A proctoscopia, quando possível, revela desde uma mucosa inflamada até ulcerações discretas. No homem, está relacionada à relação sexual anal.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial inclui várias doenças que cursam com lesões dolorosas e/ou ulceradas na região anogenital. O principal diagnóstico a ser considerado é a sífilis precoce, que cursa com úlceras e adenomegalias, mas essas são indolores. No cancroide há presença de úlceras grandes e dolorosas associadas, comumente, com supuração dos linfonodos. No linfogranuloma venéreo a ulceração é rara, ocorrendo principalmente adenomegalia. A candidíase pode-se apresentar como fissuras recorrentes dolorosas, porém não há vesículas e o corrimento vaginal é comum.

A coinfeção com o HSV é uma possibilidade para qualquer um dos anteriores. Outras causas, não associadas à transmissão sexual, são menos prováveis, mas também devem ser avaliadas, como a doença inflamatória intestinal, em que há úlceras maiores, mais profundas e persistentes, variando com a gravidade dos sintomas gastrointestinais. Na doença de Behçet também há úlceras maiores, mais profundas e persistentes, além da presença de ulceração oral, conjuntivite, manifestações neurológicas e hepatite. No herpes zoster as lesões dolorosas se restringem a um dermatômo. O trauma local deve ser avaliado como um diagnóstico diferencial, bem como uma lesão associada à recorrência do HSV. O acometimento extragenital do HSV abre um novo leque de diagnósticos diferenciais, de acordo com a sua localização<sup>21</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito pelas características clínicas associadas às confirmações laboratoriais da infecção. O diagnóstico laboratorial para o HSV tem aplicação complementar para as manifestações comuns causadas pelo vírus, destacando-se sua importância em indivíduos imunocomprometidos, transplantados, gestantes, recém-nascidos e em suspeita de encefalite<sup>22</sup>.

### Diagnóstico clínico

Em geral, a inspeção clínica deve incluir toda a região genital, perigenital e perianal do paciente, observando-se lesões características que podem apresentar-se em diferentes fases evolutivas como máculas eritematosas e vesículas agrupadas, erosões, crosta e reparação. As vesículas agrupadas, inicialmente de conteúdo claro, nem sempre estarão íntegras, podendo haver infecção bacteriana associada, que é a principal complicação local do herpes genital. A extensão e gravidade das lesões estão diretamente relacionadas a inóculo viral, imunidade do hospedeiro e predisposição genética do paciente infectado, podendo haver manifestações sistêmicas graves<sup>5</sup>.

## Diagnóstico laboratorial

Em relação ao diagnóstico laboratorial, o isolamento viral, apesar de lento e trabalhoso, ainda é considerado o método padrão para diagnóstico do HSV, por sua boa sensibilidade, e baseia-se na observação de uma cultura de células sob microscópio óptico à procura do efeito citopático do vírus (formação de degeneração balonzante nas células infectadas) sobre a célula<sup>22</sup>. Esta técnica utiliza o citodiagnóstico de Tzank, que consiste em coleta de material do interior das vesículas íntegras, corado com o método de Giemsa, e visível ao microscópio como células epiteliais gigantes multinucleadas com inclusões intracelulares<sup>23</sup>. A coleta de material deve ser realizada com *swab* de algodão ou de dacron, nunca com alginato de cálcio, por ser letal para o vírus.

A técnica de imunofluorescência direta é utilizada para confirmação e sorotipagem do HSV proveniente de isolamento do vírus em cultura de células<sup>22</sup>. É também possível realizar biópsia das lesões, seguida do exame histopatológico, observando-se as alterações induzidas pelo vírus (degeneração balonzante). Entretanto, nas infecções recorrentes a cultura do vírus é pouco sensível, havendo necessidade de associar testes de detecção de DNA<sup>24</sup>. Ademais, em pacientes assintomáticos os métodos tradicionais são limitados<sup>25</sup>.

O método de reação em cadeia da polimerase (PCR) é o mais sensível para detecção do vírus, tanto em pacientes sintomáticos quanto em assintomáticos. Em um recente estudo global realizado com 36.000 pacientes que apresentavam herpes genital, homens e mulheres, HIV-positivo e HIV-negativo, com diferentes histórias clínicas e na presença ou ausência de lesões, a PCR mostrou-se quatro vezes mais sensível que a cultura na detecção da infecção pelo HSV<sup>25</sup>.

O estudo mostrou que os testes de ácidos nucleicos apresentam uma sensibilidade maior que a da cultura, especificidade de 100%<sup>25</sup>, inclusive quando as lesões já não se apresentam no estágio vesicular, sendo muito menos afetados por formas de armazenamento do material, contaminação bacteriana e outros fatores que reduzem a viabilidade viral<sup>25</sup>. O uso de PCR no LCR é o método de escolha para o diagnóstico da encefalite pelo HSV<sup>26</sup>. Apesar disso, as culturas ainda são muito utilizadas, pelo baixo custo e pela técnica sistematizada, enquanto a PCR é mais cara e requer um laboratório especializado.

No entanto, as técnicas de detecção de anticorpo vêm apresentando vantagens adicionais no diagnóstico, principalmente por sua maior sensibilidade e rapidez na detecção viral que, nos casos graves e sistêmicos da infecção, tornam-se vitais. Os testes de

sorologia específica para HSV são uma ferramenta importante de segunda linha, principalmente quando os métodos de detecção de antígeno, cultura e PCR não estão disponíveis ou não podem confirmar o diagnóstico clínico. Mesmo com o avanço dos testes diagnósticos específicos, ainda há dificuldade em se diferenciar os anticorpos para HSV-1 e HSV-2, respectivamente herpes labial e genital, pelas reações cruzadas<sup>25</sup>. Utiliza-se o método de ELISA para detectar um episódio de infecção aguda, demonstrando IgM específica para a gG HSV (IgM-anti-gG HSV). De modo semelhante, a detecção da IgG-anti-gG HSV permite identificar a existência de infecção prévia pelo vírus, mesmo em pacientes com latência ou recorrência do HSV. A técnica de *western blot* fornece especificidade de até 100% na detecção da gG HSV-2<sup>5</sup>. A sensibilidade do método é de 95%, podendo ser ampliada quando a análise sorológica utiliza a densitometria<sup>5</sup>.

Um estudo realizado por Sen e Barton, em 2008<sup>27</sup>, afirma que a utilização do teste de sorologia específica para HSV é válido apenas em situações específicas como para rastreio do parceiro sexual assintomático de paciente com diagnóstico de herpes genital, ou na vigência de úlceras genitais atípicas recorrentes com testes de PCR e cultura negativos. Também são válidos na triagem de indivíduos com alto risco de doenças sexualmente transmissíveis e em mulheres grávidas com diagnóstico prévio de herpes genital. Contudo, ressaltam que esses testes não são úteis quando se pretende diferenciar o HSV-1 do HSV-2, ou em crianças menores de 14 anos, pois neste grupo têm uma baixa sensibilidade e especificidade<sup>27</sup>. A comparação entre os métodos de detecção para HSV em lesões clínicas é descrita na **Tabela 1**.

## HSV e HIV

Diversos estudos clínicos e epidemiológicos demonstram a sinergia entre herpes genital e aids. Infecções por HSV são regularmente associadas a depressão transitória da imunidade mediada por células, já que há uma íntima relação entre a infecção pelo vírus e a competência imunológica celular do hospedeiro<sup>28</sup>, como ocorre com os pacientes infectados pelo HIV.

O herpes simples recorrente, com mais de 1 mês de duração, é doença definidora da aids. Admite-se que a quase totalidade destes casos é fruto da reativação do HSV latente<sup>5</sup>. As recidivas costumam ser mais frequentes, mais extensas, e de maior duração que em pacientes imunocompetentes<sup>29</sup>. Herpes simples visceral e encefalite herpética também são mais comuns nos pacientes com aids gravemente imunodeprimidos.

**Tabela 1 - Comparação dos métodos de detecção para HSV em lesões clínicas.**

	Esfregaço de Tzank	Cultura Viral	Detecção de Antígeno (IF ou ELISA*)	PCR
Sensibilidade	Baixa	Alta	Baixa	Muito alta
Especificidade	Baixa	Alta	Alta	Alta
Tipo viral	Não	Sim	Não	Sim
Comentários	Mostra células gigantes das lesões, prova presuntiva de infecção	Teste ideal, porém há declínio de sensibilidade em lesões curadas	Testes rápidos e de baixo custo	Rápido, porém caro. Teste de escolha em exame do LCR. Útil em assintomáticos. Usada em estudos de investigação

\*IF = Imunofluorescência / ELISA = ensaio imunoenzimático.

Pelo menos três mecanismos podem ser importantes no aumento da transmissão de HIV associada a atividade sexual em pacientes infectados por HSV<sup>30,31</sup>. O primeiro mecanismo mostra que úlceras genitais herpéticas sintomáticas frequentemente causam inflamação local e rompimento da mucosa do trato genital, o que pode facilitar a entrada do HIV durante a exposição aos fluidos genitais<sup>32</sup>. Outro mecanismo defende que úlceras genitais herpéticas aumentam seletivamente o recrutamento local de células CD4+, que podem servir como alvos para o HIV no tecido da mucosa. Também foi observado que HIV capazes de replicação foram isolados em lesões de HSV-2<sup>33</sup>.

Essa associação entre o HIV e a aquisição de infecção pelo HSV, principalmente recente infecção pelo HSV, foi confirmada em um estudo caso-controle em pacientes que frequentam clínicas de DST da Tanzânia<sup>34</sup>. Porém, de acordo com Lupi, não está clara a exata importância da coinfeção do HIV com o HSV, já que não há uma explicação clara para o fato de que a soroprevalência do HSV-2 dobra quando comparamos indivíduos sexualmente promíscuos soronegativos para o HIV e outros já HIV-positivos<sup>5</sup>.

Blower *et al.* reforçam a necessidade de intervenções eficazes na aplicação das estratégias de controle de infecção de HSV-2 destinadas a limitar a transmissão do HIV. Os ensaios clínicos avaliando o impacto do tratamento antiviral em indivíduos infectados por HSV-2 com o aciclovir ou valaciclovir sobre a incidência da transmissão sexual do HIV pode fornecer a informação essencial sobre como implementar terapias de intervenção em escala global<sup>35,36</sup>. Há também dados promissores sobre o uso de um gel intravaginal que possui atividade antiviral contra o HIV e o HSV<sup>37</sup>.

## HSV Gestacional e Neonatal

O herpes simples vírus (HSV) é prevalente em todo o mundo entre as mulheres em idade fértil. O herpes genital pode causar desconforto significativo e ansiedade para a maioria das mulheres infectadas. Durante a gravidez, no entanto, a grande preocupação acerca da infecção pelo HSV refere-se à morbidade e mortalidade associadas à infecção neonatal.

A aquisição de herpes genital durante a gravidez está associada a aborto espontâneo, prematuridade, herpes congênito e neonatal. Cerca de 2% de mulheres suscetíveis a adquirir infecção herpética infectam-se durante a gestação<sup>7</sup>.

Alguns fatores devem ser levados em conta na transmissão vertical: a taxa de transmissão é de 30% a 50% com infecção primária inicial materna, em comparação com cerca de 3% com infecções recorrentes; a taxa de anticorpos da mãe antes do parto influencia tanto a gravidade da infecção quanto a probabilidade de transmissão; ruptura prolongada das membranas (superior a 6 horas) aumenta o risco de aquisição da infecção como consequência da infecção ascendente do colo do útero; e monitores fetais intraútero podem ser um sítio de inoculação do vírus<sup>38</sup>.

A infecção de um recém-nascido ocorre através de diferentes maneiras, sendo a mãe a fonte mais comum de infecção em todos os casos. A primeira é a infecção no útero, é rara e exige rigorosos critérios de diagnóstico (identificação dos recém-nascidos infectados dentro das primeiras 48 horas de vida por meio de cultura viral). A segunda via de infecção é o contato do feto com secreções genitais maternas contaminadas durante o parto. É provável que

cerca de 75 a 80% dos neonatos adquiram a infecção pelo HSV por esta via. A terceira via de transmissão é a aquisição pós-natal, devendo-se levar em conta que parentes e funcionários do hospital com herpes orolabial são reservatórios de infecção por HSV em recém-nascidos<sup>38</sup>. Por isso, a classificação precisa do tipo de infecção, se primária ou recorrente, é especialmente importante durante a gravidez, já que a infecção primária adquirida perto do parto é o principal determinante do risco de transmissão ao recém-nascido.

Em recente estudo em gestantes, a soroprevalência do HSV-1 foi de 63% e a do HSV-2 foi de 22%<sup>39</sup>. O herpes simples vírus tipo 2 (HSV-2) é responsável pela maioria dos casos de infecções por herpes genital virologicamente confirmada. Entretanto, HSV-1 aumentou em frequência e é estimado por ser responsável por cerca de 30 a 50% das novas infecções genitais por HSV. Menos de 10% de indivíduos HSV-2 soropositivos relataram uma história de infecção por herpes genital<sup>40-41</sup>. Como resultado, podemos inferir que a capacidade de identificar as mulheres grávidas com herpes genital apenas pela história do paciente é limitada.

Os recém-nascidos apresentam frequência de infecção do sistema nervoso central e visceral. O herpes neonatal disseminado é responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade devido ao acometimento do SNC. Na tentativa de se evitar a infecção neonatal, o parto cesáreo está indicado no herpes genital primário (lesões presentes) ou se tiver ocorrido de 4 a 6 semanas antes do parto, não apenas por reduzir a exposição neonatal ao HSV, mas também por diminuir a morbidade materna associada ao parto por via vaginal (ulcerações vaginais). Não existe consenso sobre a via do parto nos casos de recorrências durante o trabalho de parto a termo. No caso de história de doença recorrente sem lesões presentes, não se indica o parto cesáreo, uma vez que o risco de transmissão é mínimo. Ressalta-se que o parto cesáreo não impede todas as possíveis infecções neonatais<sup>42</sup>.

As experiências com o uso do aciclovir em infecção pelo HSV sugerem que esta droga é segura na gravidez, incluindo o primeiro trimestre, embora os dados sejam limitados<sup>43</sup>. De acordo com Brown *et al.*, a abstinência de relações sexuais ou o uso de preservativos durante o último trimestre também poderiam ser recomendados quando a mulher está em risco para a aquisição de HSV-1 ou HSV-2<sup>7</sup>. A recomendação mais adequada à realidade brasileira é considerar o uso de preservativos, não só no último trimestre, mas ao longo de toda a gestação, com o intuito de prevenir tanto a infecção por HSV quanto outras doenças sexualmente transmissíveis.

## Tratamento

Atualmente, não existe nenhum tratamento com capacidade de curar o herpes genital, mas alguns medicamentos antivirais são capazes de diminuir o tempo da doença e prevenir as erupções. Além disso, a terapia diária em pacientes sintomáticos pode reduzir o risco de transmissão para o parceiro sexual. Esses medicamentos antivirais funcionam ao diminuir a taxa de replicação do vírus, dando mais oportunidade para o sistema imunológico interferir. Os antivirais aciclovir, famciclovir e valaciclovir parecem ter eficácia semelhante no tratamento da infecção primária pelo herpes e na supressão de recorrências<sup>44,45</sup>. A segurança e a tolerância das três medicações são excelentes.

O aciclovir (ACV) é um análogo nucleosídeo que penetra em todas as células humanas, infectadas ou não, e é um inibidor seletivo da replicação do HSV. Requer, no seu mecanismo de ação, a conversão para trifosfato de ACV. A primeira etapa é catalisada pela enzima timidina quinase (TK). Ressalta-se que a HSV TK apresenta uma maior afinidade ao ACV, fazendo com que apenas as células infectadas acumulem a droga ativa. As quinases celulares completam a fosforilação, sendo então o ACV-TP incorporado a uma cadeia de DNA viral (DNA-polimerase) em replicação, interrompendo-a. Apresenta poucos efeitos colaterais, tais como exantema, alterações gastrointestinais, cefaleia; psicose e coma (este na apresentação endovenosa); não há, entretanto, dados sobre a segurança durante a gestação, mas parece não ter efeito teratogênico. Os portadores de insuficiência renal devem ter a dose corrigida pelo *clearance* da creatinina.

O valaciclovir é o éster L-valina do aciclovir (pró-droga). Apresenta uma melhor biodisponibilidade que o ACV oral. Após sua absorção, é rapidamente convertido em ACV pela enzima valaciclovir-hidrolase, sintetizada no fígado. Pacientes com insuficiência renal devem ter sua dose corrigida pelo *clearance* da creatinina, enquanto a insuficiência hepática não implica em correção da dose. O famciclovir é a pró-droga do penciclovir. Sofre hidroxilação e oxidação hepática. Pode-se incorporar ao genoma humano, com potencial ação oncogênica.

### Tratamento da primoinfecção pelo HSV

Todos os agentes disponíveis são eficientes no tratamento da primoinfecção genital pelo HSV. O início da terapia oral com menos de 72 horas do aparecimento da lesão pode diminuir a duração e a severidade da doença<sup>46</sup>. A terapia antiviral pode diminuir o risco de complicação da infecção primária<sup>47</sup>. A terapia antiviral tópica oferece pouco benefício clínico<sup>48</sup>.

A terapia parenteral pode ser usada em pacientes com infecção primária pelo herpes genital acompanhadas de manifestações clínicas severas, como meningite asséptica, complicações neurológicas, imunossuprimidos e herpes neonatal. Quanto mais precoce o início do antiviral, maior é o benefício clínico, preferencialmente antes de 72 horas. Porém, se o paciente apresenta depois desse tempo o desenvolvimento de novas lesões ou dor significativa, a terapia antiviral deve ser oferecida.

Segundo o *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines* (CDC) de 2006, as opções de tratamento são<sup>49</sup>:

- aciclovir: 400 mg três vezes ao dia ou 200 mg cinco vezes ao dia;
- famciclovir: 250 mg três vezes ao dia;
- valaciclovir: 1.000 mg duas vezes ao dia.

O valaciclovir é administrado com menos frequência, porém o aciclovir é o medicamento mais barato e portanto, a primeira escolha. A duração usual do tratamento varia de 7 a 10 dias.

### Tratamento para os casos de recorrência do HSV genital

As opções incluem:

Terapia de supressão crônica: administração diária da medicação. Mais apropriada para pacientes com infecções muito frequentes (mais de seis episódios ao ano) ou paciente HSV soropositivo com parceiro sexual sem a infecção.

Terapia episódica: o paciente é aconselhado a começar a terapia antiviral no início da apresentação dos pródromos da doença, como prurido e parestesia.

Não intervenção: para pacientes com episódios pouco frequentes ou mínimos sintomas.

Há poucos estudos sobre a melhor estratégia a ser adotada, por isso é extremamente importante conversar com o paciente e individualizar o tratamento, levando em consideração a escolha do paciente. Deve-se discutir os seguintes aspectos: frequência da recorrência, a severidade dos sinais e sintomas, a necessidade de aderência, o risco de toxicidade e de transmissão para o parceiro sexual não infectado e o custo da terapia, esclarecendo os anseios, dúvidas e expectativas do paciente.

O tempo e as doses de cada medicação ainda são discutíveis, porém o Guia dos CDC de 2006 sugere as seguintes prescrições para a terapia episódica<sup>49</sup>:

- aciclovir: 800 mg três vezes ao dia por 2 dias;
- famciclovir: 100 mg duas vezes ao dia por 1 dia ou 125 mg duas vezes ao dia por 5 dias;
- valaciclovir: 500 mg duas vezes ao dia por 3 dias.

No caso de terapia de supressão crônica (uso contínuo) o Guia dos CDC de 2006 sugere<sup>49</sup>:

- aciclovir: 400 mg duas vezes ao dia;
- famciclovir: 250 mg duas vezes ao dia;
- valaciclovir: 500 mg uma vez ao dia.

A eficácia das medicações, segundo alguns estudos, é semelhante tanto na terapia episódica como na terapia de supressão crônica, por isso a escolha fica atrelada à posologia e ao custo de cada medicação.

### Terapia antiviral supressora crônica em casais discordantes

A terapia antiviral ajuda a diminuir a probabilidade de transmissão do herpes. Um estudo randomizado realizado com valaciclovir 500 mg uma vez ao dia durante 8 meses demonstrou redução das taxas de infecção em casais heterossexuais imunocompetentes com sorologias para HSV-2 discordantes, quando comparados com o grupo que recebeu placebo. A suscetibilidade do parceiro foi acompanhada mensalmente com sinais clínicos e sintomas de herpes genital. Todos os casais foram aconselhados a manter relações sexuais com preservativo<sup>50</sup>. A combinação de terapia antiviral com uso de preservativos reduz em torno de 75% o risco de transmissão.

### Resistência às drogas antivirais

A emergência de infecção clínica por HSV-2 resistente ao aciclovir durante a terapia de supressão crônica é relativamente rara<sup>51-58</sup>. Em dois grandes estudos, a taxa de resistência encontrada foi de 0,18% e 0,32%, respectivamente<sup>55,56</sup>. Quando esse HSV-2 resistente a aciclovir é encontrado em imunocompetentes, normalmente não apresenta repercussões clínicas.

O foscarnet (ácido fosfonofórmico trissódico), um inibidor da DNA-polimerase viral, é a opção no caso dos HSV resistentes ao aciclovir. Existem dois esquemas posológicos do foscarnet que oferecem bons resultados, o primeiro com 40 mg/kg/dose EV, correndo em 2 horas, a cada 8 horas. O outro utiliza doses de 60 mg a cada 12 horas e o tempo de tratamento para ambos os esquemas

é de 14 a 26 dias. Foi introduzida recentemente a apresentação em creme a 1%, aplicada cinco vezes ao dia, com até 90% de resposta clínica do herpes genital recorrente em HIV-positivo.

### Mecanismo de resistência

Três mecanismos de resistência foram observados para os medicamentos antivirais que atuam contra o HSV<sup>59</sup>:

- Redução ou ausência da enzima timidina quinase;
- Alteração da atividade da timidina quinase, resultando em decréscimo na fosforilação do aciclovir;
- Alteração na enzima DNA polimerase viral com consequente diminuição da afinidade do trifosfato de aciclovir.

Geralmente, o HSV é resistente a aciclovir, valaciclovir e famciclovir simultaneamente.

### Outras drogas

Outras drogas encontram-se ainda sob avaliação da sua eficácia, como a trifluorotimidina, a vidarabina e o cidofovir, podendo ser utilizadas em casos especiais.

Devido às suas propriedades, o fitoterápico *Uncaria tomentosa* tem sido indicado, em apresentação de gel com 50 mg/g aplicado topicamente nas lesões herpéticas, três vezes ao dia<sup>60-68</sup>.

### Terapia adjuvante na infecção genital primária pelo HSV

Analgésicos podem ser usados em pacientes com múltiplas lesões dolorosas na região genital ou sacra. Banhos de assento com chá de camomila em temperatura ambiente ou levemente resfriado são úteis para mulheres com disúria severa, secundária a múltiplas ulcerações.

Uso de *Uncaria tomentosa* (50 mg/g em gel) tópico, três vezes ao dia, melhora o quadro algico e inflamatório das lesões. Todavia, não recuperamos estudo sobre diminuição do número de recidivas.

Em alguns casos, como na retenção urinária secundária a ruptura do nervo sacral, pode ser necessária cateterização vesical.

### Prevenção

As medidas de prevenção do HSV genital incluem educação em saúde para o paciente, uso de métodos de barreira e terapia de supressão crônica.

### Aconselhamento e educação

O aconselhamento e a educação são fundamentais no manejo do paciente com HSV genital. Muitas questões irão surgir e o médico deve estar apto para atender às demandas do paciente. É necessário estar atento aos aspectos psicossociais da infecção e possíveis sentimentos que o paciente possa desenvolver ao saber da infecção<sup>69</sup>.

Deve-se esclarecer ao paciente sobre a possibilidade de recorrência, como reduzir o risco de transmissão para o parceiro sexual<sup>70,71</sup>, encorajá-lo a informar seu atual e futuros parceiros<sup>72</sup>, ensiná-lo a reconhecer os sintomas da fase prodrômica, período em que ocorre transmissão, e evitar ter relações sexuais durante os períodos de maior transmissibilidade (fase dos pródromos e fase com lesões ativas)<sup>73</sup>.

### Uso de método de barreira – preservativo masculino

O uso de camisinha está associado a uma redução de aproximadamente 50% na infecção pelo HSV-2<sup>74</sup>. As lesões podem estar presentes na região genital de homens e mulheres, não coberta pelo preservativo. Por isso, o preservativo somente pode reduzir o risco de transmissão do herpes genital quando envolve toda a área infectada.

### Outras medidas de prevenção

Outras medidas sugeridas para diminuição do risco de contágio são:

- controle do estresse;
- sono e nutrição adequada;
- evitar a infecção de outros lugares do corpo quando as bolhas do herpes estiverem presentes;
- deve-se evitar compartilhar toalhas (fômites) de alguém com lesões de herpes ativas;
- alguns estudos mostraram um efeito protetor da circuncisão<sup>75,76</sup>.

Microbicidas tópicos, como detergentes, surfactantes, agentes antivirais, que foram testados até o momento, não mostraram nenhum efeito na diminuição da transmissão do HSV-2<sup>77,78</sup>.

### Vacinas futuras contra herpes

Atualmente, a maioria dos esforços para combater a infecção herpética genital concentra-se no desenvolvimento de vacinas. O *National Institutes of Health* (NIH), nos Estados Unidos, está atualmente na terceira fase de testes para uma vacina contra o herpes tipo 2. A vacina só se tem mostrado eficiente para mulheres que nunca foram expostas ao herpes tipo 1. De um modo geral, a vacina tem 48% de eficiência em prevenir a contaminação por herpes tipo 2 e 78% de eficiência em prevenir a infecção por herpes tipo 2 com sintomas. Durante os testes, a vacina não mostrou evidências de prevenir a infecção de herpes tipo 2 em homens<sup>79</sup>.

Outro estudo de 2002 testou uma vacina com a glicoproteína D como adjuvante. O estudo mostrou que as mulheres soronegativas tanto para HSV-1 e HSV-2 apresentaram maior taxa de proteção do que quando comparadas com as mulheres soropositivas para HSV-1. Tal vacina também não mostrou proteção para os homens<sup>80</sup>.

Diante de vários resultados mostrando que a vacina não confere proteção aos homens, foram realizados estudos tendo como fator preponderante a presença do estradiol. Uma pesquisa mostrou que apesar não ter uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de infecção, o estradiol diminui a severidade dos sintomas<sup>81</sup>.

### Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and 1-sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 69:19-36.
2. Pickering JM, Whitworth JA, Hughes P, Kasse M, Morgan D, Mayanja B et al. Aetiology of sexually transmitted infections and response to syndromic treatment in southwest Uganda. *Sex Transm Infect* 2005; 81:488-93.

3. Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A, Scott LL, Spruance SL, Aoki FY et al. Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis* 2000; 30:549-66.
4. Lupi O, Pereira Jr AC. Herpes Simples. In: Lupi O, Silva AG, Pereira Jr AC. Herpes: Clínica, Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.
5. Lupi O. Herpes Simples. *An Bras Dermatol* 2000; 75(3):261-77.
6. Silva AG. Diagnóstico dos Herpesvírus Humanos. In: Lupi O, Silva AG, Pereira Jr AC. Herpes: Clínica, Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.
7. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337:509-15.
8. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; 185:45-52.
9. Strick LB, Wald A, Celum C. Management of herpes simplex virus type 2 infection in HIV type 1-infected persons. *Clin Infect Dis* 2006; 43:347-56.
10. Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. *Bull World Health Organ* 2004; 82:447-53.
11. Serwadda D, Gray RH, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Chen MZ, Quinn TC et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case-control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2003; 188:1492-7.
12. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS* 2006; 20:73-83.
13. Reynolds SJ, Quinn TC. Developments in STD/HIV interactions: the intertwining epidemics of HIV and HSV-2. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:415-25.
14. Löwhagen GB, Tunback P, Bergstrom T. Proportion of herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 among genital and extragenital HSV isolates. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:118-20.
15. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *BMJ* 1994; 309:1325-9.
16. Wald A, Ashley-Morrow R. Serologic testing for herpes simplex virus HSV-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S173-82.
17. Glasier A, Gulmezoglu AM, Schmid GP, Moreno CG, Van Look PF. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *Lancet* 2006; 368:1595-607.
18. Looker K, Garnett G. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. Public health reviews. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86:805-12.
19. Duncan ME, Tibaux G, Pelzer A, Reimann K, Peutherer JF, Simmonds P et al. 31. First coitus before menarche and risk of sexually transmitted disease. *Lancet* 1990; 335:338-40.
20. Garnett GP, Dubin G, Slaoui M, Darcis T. The potential epidemiological impact of a genital herpes vaccine for women. *Sex Transm Infect* 2004; 80:24-37.
21. McCormack S, Walsh JC, Barton SE, Kiffer CRV. Herpes Simples. In: Focaccia R, editor. 3ª ed. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, p. 549-67, 2005.
22. Varella RB, Pires IL, Saraiva CA, Guimarães ACC, Guimarães MAAM. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus herpes simples (HSV) em pacientes transplantados e não-transplantados. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41(4).
23. de la Peña JG, Suau AM. Mujer joven con vesículas agrupadas en labio inferior. *Medicina Balear* 2009; 24(2):47-48.
24. Duque V, Malcata L, Serra E et al. Doenças infecciosas: o desafio da clínica. 2008; 53-56,130-131.
25. Ratnam S, Severini A, Zahariadis G, Petric M, Romanowski B. The diagnosis of genital herpes – beyond culture: An evidence based guide for the utilization of polymerase chain reaction and herpes simplex virus type-specific sorology. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007; 18(4):233-240.
26. Velasco R, Ensink G, Capurro H. Herpes Simple Neonatal. *Nacer Latinoamericano. Med Práct Mat Fet Neo* 2007.
27. Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management. *BMJ* 2007; 334:1048-52.
28. Rinaldo CR Jr. Immune suppression by herpesviruses. *Annu Rev Med* 1990; 41:331-8.
29. Foley E, Patel R. Treatment of genital herpes infections in HIV-infected patients. *J HIV Ther* 2004; 9:14-8.
30. Cortina AH. Infeccion por herpes simple genital. *Revision Global. Rev haban cienc méd* 2008; 7.
31. Wald A, Zeh J, Selke S et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000; 342:844-50.
32. Koelle DM, Abbo H, Peck A et al. Direct recovery of herpes simplex virus (HSV)-specific T lymphocyte clones from recurrent genital HSV-2 lesions. *J Infect Dis* 1994; 169:956-61.
33. Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J et al. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998; 280:61-6.
34. Todd J, Grosskurth H, Chagalucha J et al. Risk factors influencing HIV infection incidence in a rural African population: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2006; 193(3): 458-66.
35. Blower S, Ma L. Calculating the contribution of herpes simplex virus type 2 epidemics to increasing HIV incidence: treatment implications. *Clin Infect Dis* 2004; 39:240-7.
36. Celum CL, Robinson NJ, Cohen MS. Potential effect of HIV type 1 antiretroviral and herpes simplex virus type 2 antiviral therapy on transmission and acquisition of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191:107-14.
37. Keller MJ, Zerhouni-Layachi B, Cheshenko N et al. PRO 2000 Gel Inhibits HIV and Herpes Simplex Virus Infection Following Vaginal Application: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis* 2006; 193:27-35.
38. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex virus. *CID* 1998; 26:541-53.
39. Xu F, Markowitz LE, Gottlieb SL, Berman SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:43.e1-6.
40. Mertz GJ, Coombs RW, Ashley R et al. Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study. *J Infect Dis* 1988; 157:1169-77.
41. Kulhanjian JA, Soroush V, Au DS et al. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:916-20.
42. Brown ZA, Wald A, Morrow RA et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289:203-9.
43. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:201-7.
44. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995; 50:396.
45. Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1996; 52:754.
46. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med* 2008; 168:1137.
47. Corey L, Fife KH, Benedetti JK et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med* 1983; 98:914.
48. Corey L, Benedetti J, Critchlow C et al. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: results of

- topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl. B):79.
49. Workowski KA, Berman MS. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006 (RR-11); 55:1-95.
50. Corey L, Wald A, Patel R et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350:11.
51. Gupta R, Wald A, Krantz E et al. Valacyclovir and Acyclovir for Suppression of Shedding of Herpes Simplex Virus in the Genital Tract. *J Infect Dis* 2004; 190:1374.
52. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998; 26:541.
53. Balfour HH. Resistance of herpes simplex to acyclovir. *Ann Intern Med* 1983; 98:404.
54. Parker AC, Craig JIO, Collins P et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infection due to altered DNA polymerase. *Lancet* 1987; 2:1461.
55. Reyes M, Shaik NS, Graber JM et al. Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med* 2003; 163:76.
56. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004; 42:242.
57. Englund JA, Zimmerman ME, Swierkosz EM et al. Herpes simplex virus resistant to acyclovir: A study in a tertiary care center. *Ann Intern Med* 1990; 112:416.
58. Mertz GJ, Jones CC, Mills J et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988; 260:201.
59. Chatis PA, Crumpacker CS. Minireview: Resistance of herpes viruses to antiviral drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1589.
60. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(2):107-21.
61. Gilbert S, Corey L, Cunningham A, Malkin JE, Stanberry L et al. An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis. *Herpes* 2007; 14 (Suppl. 1):13A-18A.
62. Hull C, Spruance S. Situational antiviral drug prophylaxis for HSV type 1 recurrences. *Herpes* 2007; Sep; 14(2): 37-40.
63. Saller R, Buechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined herbal preparation for topical treatment of herpes labialis. *Forsch Komplex Klass Naturheilkd* 2001; 8: 373-82.
64. Allen-Hall L, Cano P, Arnason JT, Rojas R, Lock O, Lafrenie RM. Treatment of THP-1 cells with *Uncaria tomentosa* extracts differentially regulates the expression of IL-1beta and TNF-alpha. *Regional Cancer Program, Sudbury Regional Hospital, Sudbury, Ont, Canada. J Ethnopharmacol* 2007; 19; 109(2): 312-7. Epub 2006 Aug 3.
65. Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhama NN, Roberts J, Krenovba Z et al. Cat's Claw inhibits TNF alpha production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radicals Biol Med* 2000; 29(1): 71-8.
66. Reis SR, Valente LM, Sampaio AL, Siani AC, Gandini M et al. Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. *Int Immunopharmacol* 2008; 8(3): 468-76.
67. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. D.O.U., Brasília, 25 fev. 2000.
68. Caldas LQA, Olej B, Slomp H, Timóteo MO, Velarde LG et al. *Uncaria tomentosa* in the treatment of the herpes labialis: randomized double-blind trial. *J bras Doenças Sex Transm* 2010; 22(2): xx-xx. Ahead of print.
69. Reeves WC, Corey L, Adam HG et al. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relation to HSV type and antibody response. *N Engl J Med* 1981; 305:315.
70. Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999; 131:14.
71. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL et al. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med* 1999; 341:1432.
72. Wald A, Benedetti J, Davis G et al. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high-and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:174.
73. Rana RK, Pimenta JM, Rosenberg DM et al. Sexual behaviour and condom use among individuals with a history of symptomatic genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006; 82:69.
74. Corey L. Challenges in genital herpes simplex virus management. *J Infect Dis* 2002; 186 (Suppl. 1):S29.
75. Weiss HA. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2006; 82:101.
76. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009; 360:1298.
77. Corey L, Bodsworth N, Mindel A et al. An update on short-course episodic and prevention therapies for herpes genitalis. *Herpes* 2007; 14 (Suppl. 1):5A.
78. Karim SA, Coletti A, Richardson B et al. Safety and Effectiveness of Vaginal Microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 Gel for the Prevention of HIV Infection in Women: Results of the HPTN 035 Trial. The 16<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, Canada, February 8-11, 2009.
79. Cullen B. Herpevac Trial for Women. Disponível em: <http://www.niaid.nih.gov/dmid/stds/herpevac>. Acessado em: 24/04/2010.
80. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL et al. for the GlaxoSmithKline Herpes Vaccine Efficacy Study Group. Glycoprotein-D-Adjuvant Vaccine to Prevent Genital Herpes. *N Engl J Med* 2002; 347:1652-1661.
81. Pennock JW, Stegall R, Bell B, Vargas G, Motamedi M, Milligan G et al. Estradiol improves genital herpes vaccine efficacy in mice. *Vaccine* 2009; 27(42):5830-5836.

#### Endereço para correspondência:

**EDILBERTO PELLEGRINI**

Av. Pelinca nº 336/sala 204

Parque Tamandaré, Campos dos Goytacazes, RJ

CEP: 28035-053

E-mail: [pellegrini@clinicapelle.com.br](mailto:pellegrini@clinicapelle.com.br)

Recebido em: 25.05.2010

Aprovado em: 12.06.2010



# TRICOMONÍASE VAGINAL: O QUE SE PASSA?

## VAGINAL TRICHOMONIASIS: WHAT IS UP?

Renato S Bravo<sup>1</sup>, Paulo C Giraldo<sup>2</sup>, Newton S Carvalho<sup>3</sup>, José Roberto E Gabiatti<sup>4</sup>, Isabel CC Val<sup>5</sup>,  
Helena Patrícia D Giraldo<sup>6</sup>, Mariana DL Passos<sup>7</sup>

### RESUMO

Este estudo faz uma revisão atualizada da prevalência do *Trichomonas vaginalis* na população geral, bem como sua complexa interação com o hospedeiro e as consequências da infecção não diagnosticada. O *Trichomonas vaginalis* é um parasita extracelular das mucosas, especialmente a vaginal, que causa descarga vaginal, irritação e inflamação, podendo ser assintomático em quase 1/3 dos casos. Atualmente tem sido pouco encontrado em alguns centros, mas continua como causa importante de vulvovaginites no mundo, mantendo-se com taxas de 10% dos corrimentos vaginais em vários estudos epidemiológicos. É abordada a complexa relação parasita-hospedeiro, em que a resposta imunológica predispõe vaginose bacteriana e infecção pelo HIV, por mobilização das células de defesa (leucócitos, linfócitos T CD4 e macrófagos). As formas de diagnóstico são apontadas para facilitar a compreensão do diagnóstico. Foram apontadas ainda as formas de tratamento e em especial as dificuldades com casos de resistência medicamentosa.

**Palavras-chave:** *Trichomonas vaginalis*, infecção vaginal, corrimento vaginal, DST, inflamação genital, inflamação genital feminina

### ABSTRACT

This study is an updated review of *Trichomonas vaginalis* prevalence in the general population as well as its complex interaction with the host and the consequences of undiagnosed infection. The *Trichomonas vaginalis* is an extracellular parasite of the mucous membranes, especially the vagina, causing vaginal discharge, irritation and inflammation and may be asymptomatic in nearly one third of cases. Currently, little has been found in some centers, but remains a important cause of vulvovaginitis in the world keeping up with rates of 10% of vaginal discharge in several epidemiological studies. This involves complex host parasite relationship where the immune response predisposes to bacterial vaginosis and HIV infection by mobilizing defense cells (leukocytes, CD4 T lymphocytes and macrophages). The forms of diagnosis are pointed to facilitate understanding of the diagnosis. We also pointed the way to treatment and in particular the difficulties with cases of drug resistance.

**Keywords:** *Trichomonas vaginalis*, vaginal infection, vaginal discharge, STD, female genital inflammation

## INTRODUÇÃO

Como parasita extracelular da mucosa urogenital, o *Trichomonas vaginalis* tem que superar diversas barreiras e a resposta imune do hospedeiro para estabelecer a infecção. Assim, ele deve ser capaz de reconhecer o hospedeiro, colonizar o sítio-alvo, superar a competição com outros microrganismos ali presentes e sobreviver às variações ambientais. Além destes, há ainda a extensa camada de muco cervical, condições limitadas de nutrientes e o constante fluxo da secreção vaginal. Nesse sentido, a citoaderência, uma das primeiras etapas no processo de infecção, desempenha papel essencial para a colonização e persistência do patógeno<sup>1-3</sup>.

A tricomoníase determina uma resposta celular local com inflamação da mucosa vaginal. Há uma grande infiltração de leucócitos, incluindo células-alvo do HIV, como os linfócitos T CD4+ e macrófagos. Além disso, o *Trichomonas* causa frequentemente pontos hemorrágicos na mucosa, permitindo o acesso do vírus à corrente sanguínea. O parasita tem a capacidade de degradar o inibidor da

protease leucocitária secretória, produto conhecido por bloquear o ataque viral à célula<sup>4</sup>. Um aumento na secreção de citocinas (interleucinas 1, 6, 8 e 10), conhecido por elevar a sensibilidade ao HIV, pode ocorrer no curso de uma infecção pelo tricomonas<sup>5,6</sup>.

## ETIOPATOGENIA

Embora quase 1/3 das infecções por *T. vaginalis* seja assintomática, a maioria desenvolve queixas como descarga vaginal (clara ou de aspecto purulento), irritação vulvar e inflamação. Algumas mulheres descrevem dor pélvica e disúria. No homem, é assintomática na maioria das vezes, entretanto poderá ser reconhecida pela presença de uretrite, tendo a prostatite, epididimite e a infertilidade como complicações<sup>7</sup>.

Em estudo sobre prevalência e perfil comportamental de mulheres atendidas em uma unidade de saúde pública, de 299 mulheres com média de idade de 30 anos, as taxas de prevalência são: *C. trachomatis*, 7,4%; gonorreia, 2%; tricomoníase, 2%; candidíase, 9,3%; vaginose, 21,3%; e alterações sugestivas de vírus, 3,3%<sup>8</sup>. Em mulheres infectadas pelo HIV, a prevalência da tricomoníase varia de 9,5 a 38%, enquanto em mulheres não infectadas esta é observada em 1,4 a 4,5%<sup>9</sup>.

No Serviço de DST/UFF, o diagnóstico de tricomoníase foi de 4,4% em estudo envolvendo 12 anos de atividade deste serviço<sup>10</sup>. Estudando-se a acurácia da autocoleta para estudo microbiológico do conteúdo vaginal, em clientela do Programa de Saúde da Família, Passos *et al.* encontraram uma prevalência de 5,6%<sup>11</sup>.

A tricomoníase tem sido associada a complicações no trato reprodutivo, incluindo parto pré-termo<sup>12</sup>, neoplasia cervical, infecções pós-histerectomia, doença inflamatória pélvica atípica e infertilidade. Estudos ainda sugerem que esta infecção predisporia a

<sup>1</sup> Professor-adjunto do Departamento Materno-Infantil e Chefe do Serviço de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

<sup>2</sup> Professor Associado Livre-docente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

<sup>3</sup> Professor-adjunto Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná.

<sup>4</sup> Professor-adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

<sup>5</sup> Professora-adjunta de Ginecologia da Universidade Federal Fluminense.

<sup>6</sup> Residente de Tocoginecologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP).

<sup>7</sup> Interna do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá.

um maior risco de infecção pelo HIV<sup>13,14</sup>. Um estudo prospectivo multicêntrico, com a finalidade de diagnosticar a tricomoníase em parceiros sexuais (cultura e reação em cadeia por polimerase na urina), mostrou que, de 540 mulheres infectadas (diagnóstico com lâmina a fresco e/ou cultura), a tricomoníase estava presente em 177 (71,7%) de 256 parceiros masculinos, dos quais 136 (77,3%) eram assintomáticos<sup>15</sup>.

As taxas de prevalência vão de 10% na população em geral até valores entre 50 e 60% em população carcerária e profissionais do sexo<sup>16</sup>. Em estudo prospectivo em 216 gestantes, analisando-se o conteúdo vaginal por microscopia a fresco e citologia corada pela técnica de Papanicolaou, o diagnóstico de tricomoníase observado em ambos os métodos (3,7% e 2,7%) traduz a importante prevalência desse parasita na gestação<sup>17</sup>. No estudo com 101 pacientes com idade entre 16 e 55 anos, HIV-positivo, através da citologia a fresco do conteúdo vaginal e corada (Papanicolaou), havia 15 (14,85%) pacientes com diagnóstico de tricomoníase<sup>18</sup>.

Trabalho retrospectivo com 504.638 mulheres com citologia corada pela mesma técnica revelou a presença de *Trichomonas* com tendência à diminuição nos 5 anos de observação (de 1997 a 2002) de 4,96% para 3,31%, sendo o grupo etário de 30 a 39 anos o mais afetado<sup>19</sup>. Tem sido postulado que a presença de *Trichomonas* cria um ambiente anaeróbico que favorece a bacteriose vaginal.

Em estudo retrospectivo de 400 citologias coradas pelo Papanicolaou, observou-se que a incidência de bacteriose era maior no grupo com citologia positiva para *T. vaginalis* (46,5%), em comparação ao grupo sem a tricomoníase (24,5%) ( $p < 0,0001$ )<sup>20</sup>. Em estudo de prevalência da tricomoníase em adultos jovens norte-americanos, Miller *et al.* encontraram taxas de 2,3% no geral (2,8% para mulheres e 1,7% para homens). Todavia, em mulheres de cor negra a taxa foi 10,5%, bem maior que a de mulheres de cor branca, que foi 1,1%<sup>21</sup>.

Em nosso meio, as taxas de prevalência apresentam-se de acordo com a **Tabela 1**, dados informados pelo Programa Nacional de AIDS/DST<sup>22</sup>.

Tibúrcio *et al.* encontraram diagnóstico de tricomoníase em 51 (7,3%) em um ambulatório de DST, do total de 694 mulheres rastreadas, 34 estavam grávidas e, entre estas, cinco (14%) tinham tricomoníase<sup>23</sup>. Passos *et al.*, estudando 112 mulheres com queixas de corrimento vaginal, diagnosticaram, por meio de colpocitologia oncótica, nove casos (8%) de tricomoníase<sup>24</sup>.

Em outro trabalho sobre diagnóstico de DST antes e depois do carnaval com 434 mulheres, por um período de 5 anos (1994-1998) em uma clínica de DST, foi possível diagnosticar 41 (9%) com tricomoníase<sup>25</sup>. Em um estudo nacional com metodologia contando com cultura para *Trichomonas*, bacterioscopia pelo Gram e exame a fresco do conteúdo vaginal, que analisou 101 mulheres com queixas de corrimento vaginal importante, Passos *et al.* encontraram 12 casos (11,89%) de tricomoníase<sup>26</sup>.

*Trichomonas vaginalis* é transmitido através da relação sexual e pode sobreviver por mais de 1 semana no prepúcio de um homem sadio após a relação sexual com uma mulher infectada. O homem é o vetor da doença. Com a ejaculação, os *Trichomonas* presentes na mucosa uretral são levados à vagina pelo esperma.

O estabelecimento do protozoário na vagina inicia-se com um aumento do pH e na proporção de bactérias anaeróbicas, associa-

do a uma redução dos lactobacilos<sup>5</sup>. As respostas imunes celular e humoral são evidentes em pacientes com a infecção. Embora não seja encontrado em todos os pacientes com a infecção, um aumento no número de leucócitos polimorfonucleares pode ser facilmente detectado nas secreções. O contato inicial entre o *T. vaginalis* e os leucócitos resulta na formação de pseudópodes que vão promover a internalização e degradação das células imunes nos vacúolos fagocíticos do parasito.

A interação entre o *Trichomonas* e seu hospedeiro é um processo complexo no qual estão envolvidos componentes associados à superfície celular do parasita e células epiteliais do hospedeiro e, ainda, componentes solúveis encontrados nas secreções vaginal e uretral. A aderência e a citotoxicidade exercidas pelo protozoário sobre as células do hospedeiro são ditadas pelos fatores de virulência, como as adesinas, cisteína-proteinases, integrinas, *cell-detaching factor* (CDF) e glicosidases. O *T. vaginalis* precisa aderir às células hospedeiras para exercer seus efeitos patogênicos<sup>27</sup>. Quatro adesinas têm sido identificadas como mediadoras da citoaderência: AP23, AP33, AP51 e AP65<sup>28</sup>. A síntese dessas proteínas é regulada possivelmente pela ligação a células epiteliais e ao ferro<sup>29,30</sup>. A expressão das adesinas na superfície do parasita é alternada com a expressão de P270, que é uma proteína altamente imunogênica. Essa alternância na expressão parece ser um mecanismo utilizado pelo *Trichomonas* para invadir o sistema imune<sup>22</sup>.

Outra classe de moléculas implicada na adesão do *Trichomonas* é representada por cisteína-proteinases, que são citotóxicas e hemolíticas e apresentam capacidade de degradar IgM, IgG e IgA presentes na vagina. O papel desempenhado pelo ferro nas infecções tem sido intensamente estudado. Nos casos em que os microrganismos são encontrados em ambiente com baixo potencial redox, o ferro desempenha um papel muito importante na sobrevivência desses organismos. Em adição, os mecanismos de defesa desempenhados pelo tricomonas contra o estresse oxidativo gerado pelos radicais superóxido estão centrados na atividade de superóxido dismutase (SOD), que necessita do ferro como cofator<sup>27</sup>.

Hemácias podem ser fagocitadas pelo *T. vaginalis* para a aquisição de ferro da hemoglobina e também como fonte de ácidos graxos, já que o parasito é incapaz de sintetizar lipídios<sup>31</sup>. A hemólise pode ser mediada pela inserção de poros na membrana da hemácia, formados por liberação de proteínas tipo porfirinas (possivelmente cisteína-proteinases) ou por meio da interação entre os receptores eritrocitários e adesinas do parasito, o que provoca a aderência entre as células e a eritrofagocitose pelo protozoário<sup>27,32</sup>. Esses dados podem explicar o caráter de colpíte multifocal encontrado em pacientes com quadros de tricomoníase, principalmente naqueles agudos e sintomáticos.

O *T. vaginalis* é um parasita eucariota, flagelado, anaeróbio facultativo e mede cerca de 15 µm. Tem quatro flagelos desiguais e uma membrana ondulante que lhe dão mobilidade, e uma protuberância em estilete denominada axóstilo, uma estrutura rígida, formada por microtúbulos, que se projeta através do seu centro até sua extremidade posterior<sup>33</sup>. Não possui mitocôndrias, mas apresenta grânulos densos (hidrogenossomos) que podem ser vistos à microscopia óptica. Essas estruturas são portadoras da enzima

**Tabela 1** – Taxas de prevalência de tricomoníase em mulheres brasileiras, relatadas na literatura científica.

Prevalência	Autor	N	Ano	Local	População	Método Diagnóstico
11,5%	Gonçalves <i>et al.</i>	10.559	1984	Santos/SP	Ambulatório de Ginecologia	Microscopia a fresco
15,5%	Aleixo Neto <i>et al.</i>	194	1987	Belo Horizonte/MG	Mulheres usuárias de DIU	Colpocitologia
8,1%					Mulheres usuárias de anticoncepcional oral	
37,5%	De Carli <i>et al.</i>	200	1987	Porto Alegre/RS	Clínica de DST	Cultura (Diamond) Exame direto
4,8%	Brito <i>et al.</i>	69	1996	Itupiranga e Jacundá/PA	Mulheres da tribo indígena Parakanã	Colpocitologia
2,1%	Simões <i>et al.</i>	328	1998	Campinas	Gestantes	Bacterioscopia-Gram
17,9%	Moherdau <i>et al.</i>	334	1998	Multicêntrico <sup>1</sup>	Clínica de DST	Bacterioscopia-Gram/Exame direto
3,5%	Murta <i>et al.</i>	396	2000	Uberaba/MG	Mulheres com citologia sem evidências de HPV	Colpocitologia
2,3%	Murta <i>et al.</i>	390	2000	Uberaba/MG	Mulheres com citologia com evidências de HPV	Colpocitologia
30%	Miranda <i>et al.</i>	121	2000	Vitória/ES	Presidiárias	Colpocitologia
	Adad <i>et al.</i>		2001	Uberaba/MG	Ambulatório de Ginecologia	Colpocitologia
10%		880			(1968)	
17,3%		3.026			(1978)	
7,8%		6.825			(1988)	
3,4%		9.625			(1998)	
3,3%	Lourenço <i>et al.</i>	180	2001	Araraquara/SP	Ambulatório de Ginecologia	PCR <sup>2</sup>
23,1%	Benzaken <i>et al.</i>	147	2002	Manacapuru/AM	Profissionais do sexo	Microscopia a fresco Bacterioscopia-Gram Colpocitologia/Teste das aminas
7,3%	Simões-Barbosa	142.158	2002	Brasília/DF	Ambulatório de Ginecologia	Colpocitologia
1,9%	Santos <i>et al.</i>	105	2003	Tremembé/SP	Ambulatório de Ginecologia	Abordagem síndrome
10%	De Lima Soares	341	2003	Maceió/AL	Comunidade rural	Bacterioscopia /Exame direto
6,0%	Lobo <i>et al.</i>	1.008	2003	Brasília/DF	Ambulatório de Ginecologia	PCR
5,95%						Colpocitologia
4,8%						Cultura
3,96%						Exame direto
3,7%	Da Silva Filho	216	2004	Rio de Janeiro/RJ	Gestantes	Microscopia a fresco
2,7%	Da Silva Filho	216	2004	Rio de Janeiro/RJ	Gestantes	Colpocitologia
5,6%	Benzaken <i>et al.</i>	250	2004	Alto Solimões/AM	Gestantes	Microscopia a fresco
6,2%	Martins <i>et al.</i>	630	2004	Fortaleza/CE	Gestantes	Microscopia a fresco
4,2%		389		Aracati/CE		Bacterioscopia-Gram

Estudo multicêntrico: Manaus, Recife, Belo Horizonte, São Paulo e Porto Alegre.

PCR = Reação em cadeia da protease.

piruvato ferredoxina oxirredutase, a qual transforma piruvato em acetato por oxidação fermentativa, liberando energia na forma de ATP. Existe em apenas uma única forma (trofozoíto), que é simultaneamente infecciosa e ativa. Contudo, formas arredondadas com flagelos internalizados, muito semelhantes a cistos, porém sem apresentar parede cística, são comumente encontradas. Estas formas são conhecidas como pseudocistos; ao contrário do que se imaginava, os pseudocistos não são formas degenerativas, mas sim formas funcionais e metabolicamente ativas<sup>34</sup>.

Reproduz-se por pleuromitose fechada com fuso extranuclear. Cresce em pH entre 5,0 e 7,5 em temperaturas variando de 20 a

40°C. Utiliza a glicose, a maltose e a galactose como fontes de energia. Mantém o glicogênio como forma de armazenamento de energia. Em condições adversas, pode utilizar também os amino-ácidos, especialmente arginina, treonina e leucina, como fontes energéticas.

Os neutrófilos são as células inflamatórias predominantes na descarga vaginal de mulheres com tricomoníase. Estes, os neutrófilos, têm um período de vida mais curto que outros leucócitos. Estudos indicam que o *T. vaginalis* altera a expressão enzimática (Mcl-1 e caspase-3), induzindo a apoptose em neutrófilos humanos e influenciando no processo inflamatório vaginal.

Embora os mecanismos contato-dependentes tenham um papel significativo na patogênese da tricomoníase, mecanismos de contato-independentes estão também envolvidos. Hemólise e citotoxicidade, por exemplo, não podem ser explicadas somente pelos mecanismos contato-independentes, já que esses efeitos podem ser vistos na ausência de contato célula-célula. Estudos demonstram que o *cell-detaching factor* (CDF) causa efeitos em células cultivadas *in vivo*. Os níveis de CDF podem ser correlacionados com a severidade dos sintomas clínicos da vaginite. A produção de CDF é influenciada pela concentração de estrogênio na vagina, visto que, *in vitro*, a produção de CDF pelo tricomonas diminui na presença de  $\beta$ -estradiol. Isso pode explicar por que a aplicação vaginal de estradiol parece melhorar os sintomas sem erradicar a infecção.

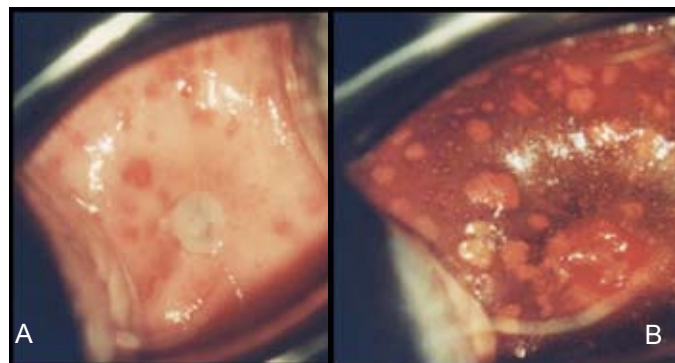
O *T. vaginalis* ativa a via do complemento. O muco cervical é deficiente em complemento, e o sangue menstrual representa a única fonte de complemento na vagina. Enquanto o número de organismos na vagina diminui durante a menstruação, os fatores de virulência mediados pelo ferro contribuem para a exacerbação de sintomas nesse período. O ferro contribui para a resistência ao complemento, por regular a expressão de cisteína-proteinases, que degradam a porção C3 do complemento depositada sobre a superfície do organismo. Além disso, o tricomonas pode autorrevestir-se de proteínas plasmáticas do hospedeiro. Esse revestimento não permite que o sistema imune reconheça o parasito como estranho<sup>35</sup>.



**Figura 1** – Aspecto vulvar de corrimento vaginal bolhoso cujo diagnóstico diferencial deve passar por tricomoníase e por vaginose bacteriana.



**Figura 2** – Aspecto de fundo-de-saco vaginal pelo qual é possível observar grande quantidade de conteúdo vaginal bolhoso, devendo haver suspeita de tricomoníase.



**Figura 3** – **A.** Exame ao espéculo vaginal pelo qual se observa colpíte multifocal característica de infecção por *T. vaginalis*. Nessas situações, o diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com vaginite inflamatória esfoliativa e colpíte atrófica. **B.** Mesmo quadro clínico com visibilização do colo uterino ao teste do iodo. Fotos gentilmente cedidas pela Dra. Sílvia Lima, Belém, PA.

## QUADRO CLÍNICO

O *T. vaginalis* infecta principalmente o epitélio escamoso do trato genital. Existe um amplo leque de manifestações clínicas, desde as formas assintomáticas até aquelas ditas severas. Embora quase 1/3 das infecções por *T. vaginalis* seja assintomático, a maioria desenvolve queixas como descarga vaginal (clara ou de aspecto purulento), irritação vulvar e inflamação. Algumas mulheres descrevem dor pélvica e disúria. No homem, é assintomática na maioria das vezes, entretanto poderá ser reconhecida pela presença de uretrite, tendo a prostatite, epididimite e a infertilidade como complicações<sup>36</sup>.

O corrimento vaginal é frequente devido à infiltração de leucócitos. O sintoma clássico de secreção amarela, abundante, espumosa e mucopurulenta ocorre em 20% dos casos<sup>5</sup>. A vagina e o colo uterino podem apresentar edema e eritema, com erosão e pontos hemorrágicos, a colpíte macular ou colpíte multifocal, com aspecto tigreide ou malhado (**Figuras 1 a 3**). Embora essa forma de apresentação não seja muito específica da tricomoníase, ela está

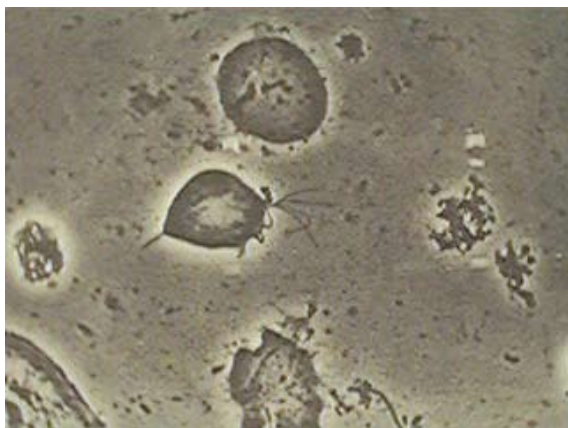


presente em 2 a 5% dos casos. O impacto da tricomoníase não é restrito ao trato genital inferior. A infecção está relacionada com a doença inflamatória pélvica, pois, ao acometer o trato genital superior, produz reação inflamatória que destrói a arquitetura tubária, lesando o epitélio ciliado da mucosa tubária<sup>37</sup>.

Estudos ainda sugerem que esta infecção predisporia a um maior risco de infecção pelo HIV<sup>38,39</sup>. A resposta imune ao parasita parece desempenhar papel na sintomatologia. Isto pode estar relacionado à produção local de IgG, particularmente IgG1 em secreção vaginal de mulheres infectadas e sintomáticas<sup>40</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A infecção por *T. vaginalis* causa secreção espumosa com odor desagradável acompanhada de irritação vaginal. Embora a presença de tricomonas móveis no exame a fresco seja diagnosticada, isso pode não ocorrer em 50% de mulheres com cultura<sup>41</sup>. A iden-



**Figura 4** – Exame a fresco de conteúdo vaginal visibilizando *Trichomonas vaginalis* com seus flagelos.

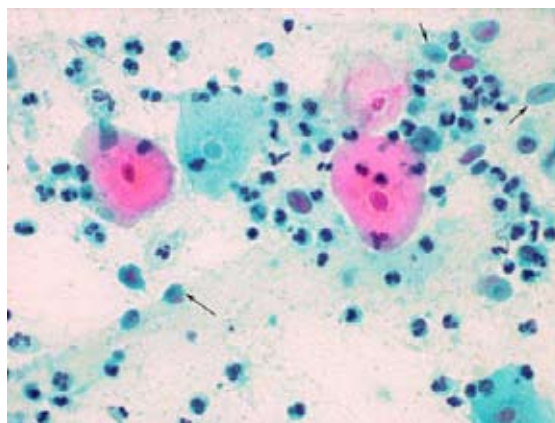
tificação do parasita é facilitada pelo seu movimento vibrátil e por esfregaço tipicamente rico em elementos polimorfonucleares e um grande número de células epiteliais isoladas<sup>42</sup> (**Figura 4**).

Entretanto, quando o exame a fresco é negativo e persiste a suspeita de tricomoníase, a cultura em meio apropriado é indicada<sup>43</sup>. É executada em condições de anaerobiose (meio de Diamond), sendo o método de maior sensibilidade e especificidade. Em mulheres nas quais a tricomoníase é suspeita e não identificada pela lâmina a fresco, a cultura está indicada<sup>44</sup>. O sistema de cultura *in pouch TV* (**Figura 5**) é igualmente sensível ao método tradicional e é uma alternativa de baixo custo e eficiente<sup>45,46</sup>.

Na prática médica, a tricomoníase é com maior frequência diagnosticada pelo exame rotineiro da colpocitologia oncótica (Papanicolaou) (**Figura 6**). A detecção por esse método apresenta uma sensibilidade de 57% e uma especificidade de 97%<sup>47</sup>. Em estudo de 1.008 colpocitologias coradas pelo método de Papanicolaou de mulheres brasileiras, a prevalência de tricomoníase foi de 6%. Um considerável número foi dado como falso-positivo ou falso-negativo. Comparado à PCR, a especificidade do Papanicolaou foi de 97,6%, embora a sensibilidade tenha sido apenas de 60,7%. O



**Figura 5** – Sistema de cultura para *Trichomonas vaginalis* In Pouch TV.



**Figura 6** – Colpocitologia oncótica visibilizando (setas) *Trichomonas vaginalis*.

valor preditivo positivo do exame foi de 61,7%. Esses resultados sugerem que irregularidades na apresentação do parasito no esfregaço, como a indefinição de núcleo e flagelo, além da citólise provocada por bactérias, sejam os fatores determinantes para os limites do teste<sup>48</sup>.

A amplificação da sequência de DNA pela reação em cadeia por polimerase (PCR) tem sido largamente utilizada no diagnóstico das doenças infecciosas, e seu uso no diagnóstico da tricomoníase tem sido desenvolvido<sup>49-51</sup>. Embora não seja um método utilizado rotineiramente na prática clínica, a técnica é considerada como método de escolha na detecção do tricomonas em urina e secreção vaginal.

Outros testes diagnósticos incluem o *OSOM Trichomonas Rapid Test*, a imunocromatografia e sondas de ácido nucleico. Embora esses testes tenham maior sensibilidade do que o preparo a fresco, resultados falso-positivos também podem ocorrer<sup>44</sup>.

## TRATAMENTO

Os regimes de tratamento mais utilizados são:

- Metronidazol 2 g VO (dose única);
- Secnidazol 2 g VO;
- Tinidazol 2 g VO (dose única).

Regime terapêutico alternativo é o metronidazol 500 mg VO 2 x/dia durante 7 dias. É considerado alternativo porque muitas pessoas não completam o tratamento. Isso faz com que a opção por dose única seja, em saúde pública, uma escolha acertada. Todavia, quando o tratamento é efetuado de forma correta, o esquema por 7 dias é o que apresenta melhor taxa de sucesso clínico e microbiológico.

Estudos clínicos randomizados com o uso de metronidazol mostram resultados de cura entre 90-95% e, usando tinidazol, de 86-100%. O tratamento do parceiro sexual aumenta esses resultados. Estudos comparando a dose única de 2 g de metronidazol e tinidazol mostram que o emprego do tinidazol oferece resultados semelhantes e até superiores ao metronidazol. O tratamento dos parceiros sexuais alivia os sintomas, oferece a cura microbiológica e reduz o risco de transmissão<sup>52</sup>. O uso do gel de metronidazol é de menor eficácia (< 50%) do que as preparações orais. Não atinge nível terapêutico no interior da uretra e nas glândulas perivaginais, não sendo, portanto, recomendado.

Devem merecer atenção alguns estudos mostrando a resistência do *T. vaginalis* a drogas como o metronidazol e tinidazol, citando índices em torno de 9,6% e 0,56%, respectivamente<sup>53</sup>. O tinidazol foi reintroduzido no arsenal terapêutico americano recentemente pela FDA, após uma ausência de quase 40 anos, uma vez que é considerada como droga alternativa à resistência do tricomonas ao metronidazol<sup>54</sup>. Sendo mais potente e mais bem tolerado (inclusive por crianças) do que o metronidazol, o secnidazol tem sido cada vez mais usado no tratamento de tricomoníase.

A nitazoxamida, um nitotiazólico com amplo espectro contra bactérias anaeróbias e vários parasitas, recentemente liberada para a comercialização, na dose de 500 mg/dia por 3 dias, apresenta-se como nova opção<sup>55,56</sup>.

A tricomoníase está associada a complicações na gestação: ruptura prematura de membranas, parto pré-termo e recém-nascido de baixo peso. Entretanto, não existem dados disponíveis de que o tratamento com metronidazol traga diminuição na morbidade perinatal. Alguns estudos mostram a possibilidade de aumento na prematuridade e baixo peso com o uso do metronidazol. Trata-se de estudos que não permitem conclusão definitiva sobre os riscos com o tratamento<sup>57,58</sup>. Entretanto, o tratamento, além do alívio da sintomatologia, previne a infecção respiratória do recém-nascido e a transmissão sexual. Os riscos e benefícios deverão ser discutidos com a paciente.

A gestante poderá ser tratada com 2 g de metronidazol. Essa droga é classificada como “B” na gravidez (estudos em animais

não mostram danos ao feto; estudos com maior controle deverão ser feitos). Múltiplos estudos e metanálises não demonstraram consistente associação do metronidazol usado durante a gravidez a efeitos teratogênicos e mutagênicos nos bebês. O tinidazol é uma droga, na gravidez, de categoria “C” (estudos animais mostraram efeitos adversos; sua segurança ainda não está estabelecida)<sup>59-61</sup>.

Dados que ainda merecem comentários dizem respeito a relatos de que 5 a 10% dos homens e mulheres com gonorreia também estão infectados com *T. vaginalis* e de que, após tratamento pela abordagem sindrômica de uretrite gonocócica masculina, havendo persistência de secreção, sensação de fisgada e/ou prurido no meato uretral, deve-se instituir medicação para tricomoníase.

Foram estudados pacientes HIV+ e HIV-, com o propósito de saber se as repetidas infecções por *Trichomonas* eram reinfeções, novas infecções ou falhas de tratamento, cujas culturas eram positivas para a tricomoníase, todas tratadas com 2,0 g de metronidazol. Após 1 mês, relatos de tratamento do parceiro e detalhes da vida sexual da cliente eram pesquisados. De 60 HIV+ com tricomoníase, 11 (18,3%) delas continuavam com a infecção após 1 mês. Deste grupo, três eram provavelmente reinfeções, duas, infecções com novo parceiro e seis, possivelmente, falha de tratamento. Das 301 pacientes HIV-, 24 apresentavam cultura positiva após 1 mês (8%). Das 24 recorrências, duas eram devidas a provável reinfeção (8%) e 22 por falha de tratamento (92%).

Conclui-se, portanto, que as pacientes soropositivas apresentam reexposição maior que as soronegativas, embora a taxa de falha de tratamento seja similar em ambos os grupos, indicando que a dose de 2,0 g de metronidazol talvez não seja adequada para todas as pacientes, enfatizando a necessidade de rever estas pacientes<sup>62</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados da Organização Mundial da Saúde citam que ocorrem a cada ano no mundo mais de 170 milhões de casos novos de tricomoníase, e que o Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde (PNDST/AIDS), em grande estudo nacional, estimou uma incidência de 5,1% (8,2% em mulheres e 1,9% em homens), com mais 4,3 milhões de casos novos/ano<sup>56</sup>. Com isso, a tricomoníase, junto com a infecção por clamídia, gonorreia e sífilis, representa uma clássica DST curável e que está longe de ser um problema de saúde pública em vias de resolução. Até porque o sentimento entre muitos profissionais de saúde, gestores de saúde, população e mídia em geral é de que a tricomoníase não tem números expressivos.

Para agravar a situação no que diz respeito à valorização dessa infecção (na verdade a de maior incidência das DST curáveis), o PNDST/AIDS estabeleceu um sistema de vigilância das DST de notificação não compulsória de determinadas doenças específicas e síndromes consideradas de interesse nacional (**Quadro 1**), no qual a tricomoníase não foi incluída<sup>63</sup>.

**Quadro 1** – Códigos para notificação de casos de DST.

DST	Código (CID 10)
Síndrome da úlcera genital (excluído herpes genital)	N485
Síndrome do corrimento uretral	R36
Síndrome do corrimento cervical	N72
Sífilis em adultos (excluída a forma primária)	A53
Sífilis congênita*	A509
Herpes genital (apenas primeiro episódio)	A60
Condiloma acuminado (verrugas anogenitais) / Inf. HPV	A630

\*Deve ser notificada em instrumento específico.

**Conflito de interesse**

Não há conflito de interesses.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Alderete JF, Garza G. Soluble *Trichomonas vaginalis* antigens in cell free culture supernatants. *Mol Biochem Parasitol* 1984; 13: 147-58.
- Krieger JN, Ravdin JI, Rein MF. Contact-dependent cytopathogenic mechanisms of *Trichomonas vaginalis*. *Infect Immun* 1985; 50: 778-86.
- Silva Filho FC, Souza W, Lopes JD. Presence of lamini-binding proteins in trichomonas and their role in adhesion. *Proc Nat Acad Sci USA* 1988; 85:8042-46.
- Sorvillo F, Smith L, Kerndt P, Ash L. *Trichomonas vaginalis*, HIV and african-americans. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 927-32.
- Lehker MW, Alderete JF. Biology of trichomonosis. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 37-45.
- Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD 000218.
- Johnston VJ, Mabey DC. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis*. *Cur Op Infect Dis* 2008; 21: 56-64.
- Barcelos MRB, Vargas PRM, Baroni C, Miranda AE. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(7): 349-54.
- Oliveira PM, Mascarenhas RE, Ferrer SR et al. Vulvovaginites em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(3): 121-6.
- Arze WNC. Distribuição temporal dos diagnósticos de gonorreia, sífilis e tricomoniase em uma clínica de DST em Niterói-RJ: o carnaval influencia no aumento das DST? Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas – Universidade Federal Fluminense; 2008.
- Passos MRL, Varella RQ, Barreto NA et al. Accuracy of a self-collection kit for the microbiological study of the vaginal content. *Brazilian J of Infect Dis* 2007; 11(2):249-53.
- Cotch MF, Pastorek JG 2<sup>nd</sup>, Nugent RP et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weigh and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Goup. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 353-6.
- McClelland RS. *Trichomonas vaginalis* Infection: can we afford to do nothing? *J Infect Dis* 2008; 197: 487-9.
- Pol BVD, Kwok C, Pierre-Lois B et al. *Trichomonas vaginalis* infection and human Immunodeficiency virus acquisition. *J Infect Dis* 2008; 197: 548-54.
- Seña AC, Miller WC, Hobbs MM, Schwebke JR, Leone PA, Swygard H et al. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment and prevention. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (1): 23-25.
- Krieger JN, Verdon M, Siegel N, Holmes KK. Natural history or urogenital trichomoniasis in men. *J Urol*, 1993, 149 (6): 1455-8.
- Silva Filho AR. Citologia vaginal a fresco na gravidez: correlação com a citologia corada pela técnica de Papanicolaou. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2004, 26 (7): 509-515.
- Brock MF. Alterações colpocitológicas em pacientes portadoras do vírus HIV atendidas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006, 28 (7): 505.
- Otarola CU, Briceno JF, Bahamondes MMI, Muñoz RM, Lorca MH. Frecuencia de trichomonas vaginalis detectadas mediante Papanicolaou em cuatro servicios de salud, 1997-2002. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70 (1): 3-7.
- Heller DS, Maslyak S, Skumick J. Is the presence of *Trichomonas* on a pap smear associated with an increased incidence of bacterial vaginosis? *J Lower Gen Tract Dis* 2006; 10 (3): 137-139.
- Miller WC, Swygard H, Hobbs MM, Ford CA, Handcock MS, Morris M et al. The prevalence of trichomoniasis in young adults in the United States. *Sexually Transmitted Diseases* 2005; 32 (10): 593-598.
- Programa Nacional de AIDS/DST. Disponível em: [www.aids.gov.br/data/documents](http://www.aids.gov.br/data/documents). Acessado em: 08.01.2010
- Tibúrcio AS, Passos MRL, Pinheiro VMS. Epidemiologia das DST: perfis dos pacientes atendidos num Centro Nacional de Treinamento. *DST – J Bras Doenças Sex Transm* 2000; 12 (4): 4-39.
- Passos MRL, Machado DR, Goulart Filho RA, Bravo RS, Barreto NA. Um clássico e potente microbicida: a ação do hipoclorito de sódio em infecções vaginais. *DST – J Bras Doenças Sex Transm* 2002; 14 (1): 5-15.
- \_\_\_\_\_. Ocorrência de Doenças Sexualmente Transmissíveis antes e depois do carnaval no Rio de Janeiro. *DST – J Bras Doenças Sex Transm* 2002; 14 (1): 38-42.
- \_\_\_\_\_. Estudo comparativo da eficácia de esquema oral, vaginal e oral e vaginal combinados para tratamento de vulvovaginites. *Rev Bras Med* 2006; 63 (3): 163-173.
- López LB, Braga MBM, López JO, Arroyo R, Silva Filho FC. Strategies by which some pathogenic trichomonas integrate diverse signal in the decision make process. *An Acad Bras Ci* 2000; 72: 173-86.
- Alderete JF, Garza GE. Identification and properties of *Trichomonas vaginalis* proteins involved in cytoadherence. *Infect Immun* 1988; 56: 28-33.
- Alderete JF, Engbring J, Lauriano CM, O'Brien JL. Only two of the *Trichomonas vaginalis* triplets AP51 adhesins are regulated by iron. *Microbiol Pathogen* 1988; 24: 1-16.
- Garcia AF, Chang TH, Benchimol M, Klumpp DJ, Lehker MW, Alderete JF. Iron and contact with host cells induce expression of adhesins on surface of *Trichomonas vaginalis*. *Mol Microbiol* 2003; 47: 1207-24.
- Lehker MW, Alderete JF. Iron regulates growth of *Trichomonas vaginalis* and the expression of immunogenic trichomonas proteins. *Mol Microbiol* 1991; 6: 123-32.
- Rendon-Maldonado JG, Espinosa-Cantellano GRA, Martinez-Palomo A. *Trichomonas vaginalis*: In vitro phagocytosis of lactobacilli, vaginal epithelial cells, leukocytes and erythrocytes. *Exp Parasitol* 1998; 89: 241-50.
- Maciel GP, Tasca TT, Carli GA. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(3):152-60.
- Pereira-Neves A, Ribeiro KC, Benchimol M. Pseudocysts in trichomonads: new insights. *Protist* 2003; 154(3-4):313-29.
- Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Rev Microbiol* 1998; 11: 300-17.
- Johnston VJ, Mabey DC. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis*. *Cur Op Infect Dis* 2008; 21:56-64.
- Grostein F, Goldman MB, Cramer DW. Relation of tubal infertility to history of sexually transmitted diseases. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 577-84.
- McClelland RS. *Trichomonas vaginalis* Infection: can we afford to do nothing? *J Infect Dis* 2008; 197:487-9.
- Pol BVD, Kwok C, Pierre-Lois B et al. *Trichomonas vaginalis* infection and human Immunodeficiency virus acquisition. *J Infect Dis* 2008; 197:548-54.
- Kaur S, Khurana S, Bagga R et al. Antitrichomonas IgG, IgM, IgA and IgG subclass response in human intravaginal trichomoniasis. *Parasitol Res* 2008; 103(2): 305-12.

41. Krieger GN, Tam MR, Stevens CE, Nielsen IO, Hale J, Kiviati NB, Holmes KK. Diagnosis of trichomoniasis. Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 1988; 259:1223-1227.
42. Consolaro M, Suzuki L, Marques E. Estudo da tricomoníase e sua abordagem no diagnóstico colpocitológico. *Rev Bras Anal Clin* 1999; 31: 25-8.
43. Patel SR, Wiese W, Patel SC, Ohl C, Byrd JC, Estrada CA. Systematic review of diagnostic tests for vaginal trichomoniasis. *Infect Dis Obstet Gynaecol* 2000; 8: 248-57.
44. Sexually transmitted diseases guideline 2006. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-11): 1-94.
45. De Carli GA. Exame de outros Espécimes do trato intestinal e sistema urogenital. In: De Carli GA. *Parasitologia Clínica: Seleção de Métodos para o Diagnóstico de Parasitoses Humanas*. São Paulo: Atheneu; 2001.165-99.
46. Ohlemeyer CL, Hornberger LL, Lynch DA, Swierkosz EM. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: In Pouch TV culture versus wet-mount microscopy. *J Adolesc Health* 1988; 22: 205-8.
47. Wiese W, Patel SR, Patel SC, Ohl CA, Estrada CA. A meta-analysis of the Papanicolaou smear and wet mount for the diagnosis of vaginal trichomoniasis. *Am J Med* 2000; 108: 301-08.
48. Lobo TT, Feijó G, Carvalho SE, Costa PL, Chagas C, Xavier J et al. A comparative evaluation of the Papanicolaou test for the diagnosis of Trichomoniasis. *Sex Transm Diseases* 2003; 30 (9): 694-99.
49. Jeremias J, Draper D, Ziegert M, Jones W, Inglis S, McGregor JA et al. Detection of *Trichomonas vaginalis* using polymerase chain reacton in pregnant and non-pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1994; 2: 16-19.
50. Kengne P, Veas F, Vidal N, Rey JL, Cuny G. *Trichomonas vaginalis*: repeated DNA target for highly sensitive and specific polymerase chain reaction diagnosis. *Cell Mol Biol* 1994; 40: 819-31.
51. Riley DE, Roberts MC, Takayama T, Krieger JN. Development of polymerase chain reaction based diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 465-72.
52. Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000218.
53. Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemoter* 2006; 50 (12): 4209-10.
54. Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16 (5): 743-51.
55. Dan M, Sobel JD. Failure of nitazoxanide to cure trichomoniasis in three women. *Sex Transm Dis* 4 June 2007; 34(10): 813-14.
56. Cedillo-Rivera R, Chávez B, González-Robles A, Tapia A, Yépez-Mulia L. In vitro effect of nitazoxamide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Eukaryot Microbiol* May-June 2002; 49 (3): 201-8.
57. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA et al., National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 487-93.
58. Kigozi GG, Brahmhatt H, Wabwire-Mangen F, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo N et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189: 1398-400.
59. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I, Martín-Arias LH, Alvarez Requejo A, Rodríguez Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179-82.
60. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 172: 525-9.
61. Piper JM, Mitchel EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 348-52.
62. Kissinger P, Secor WE, Leichliter JS et al. Early repeated infections with *Trichomonas vaginalis* among HIV-positive and HIV-negative women. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7): 949-9.
63. Miranda AE, Moherdau F, Ramos MR. Epidemiologia das DST. In: Passos MRL et al. *Dessetologia, DST. 5ª ed.* Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2005.

#### Endereço para correspondência:

**RENATO DE SOUZA BRAVO**

Rua: Rua da Conceição, 188/1303 C, Centro, Niterói, RJ.

CEP: 24020-083

Tel.: 21 2613-5555

E-mail: rsbravo@predialnet.com.br

Recebido em: 21.05.2010

Aprovado em: 24.07.2010



# HERPES GENITAL VULVAR E USO TÓPICO DE *UNCARIA TOMENTOSA*: RELATO DE CASO

## *UNCARIA TOMENTOSA AND TOPICAL USE IN GENITAL HERPES IN VULVA: CASE REPORT*

Mauro Romero L Passos<sup>1</sup>, Mauro Geller<sup>2</sup>, Nero A Barreto<sup>3</sup>, Mariana DL Passos<sup>4</sup>,  
Felipe DL Passos<sup>5</sup>, Renata Q Varella<sup>6</sup>

### RESUMO

**Introdução:** herpes genital é uma doença infectocontagiosa de transmissão sexual que acomete pessoas das mais diversas camadas sociais. Herpes genital está disseminado em todo o mundo e é uma causa frequente de lesões genitais dolorosas em homens e em mulheres. **Objetivo e Métodos:** descrever caso de mulher adulta com quadro clínico e citológico de primomanifestação de herpes genital vulvar, no qual foi usado, na lesão, gel com 50 mg/g de *Uncaria tomentosa* três vezes ao dia, durante 4 dias. **Resultados:** os sintomas de dor e ardor tiveram rápida remissão. Ainda na consulta, cerca de 25 minutos após aplicação tópica do fitoterápico, a paciente relatou grande melhora do quadro doloroso genital. A evolução clínica foi satisfatória e após 6 dias a paciente, já sem lesão, informou ter tido coito vaginal sem incômodos. **Conclusão:** a aplicação tópica de gel de *Uncaria tomentosa* em primomanifestação de herpes genital vulvar foi bem tolerada, não apresentou efeitos colaterais e melhorou rápida e sensivelmente o quadro clínico da doença.

**Palavras-chave:** herpes genital, *Uncaria tomentosa*, tratamento, DST

### ABSTRACT

**Introduction:** genital herpes is a sexually transmitted infectious disease that affects people from many different social strata. Genital herpes is spread worldwide and is a frequent cause of painful genital sores in men and women. **Objective and Methods:** to describe the case of adult women with clinical and cytologic clinical picture of a vulvar initial outbreak of genital herpes in which the lesion was treated with *Uncaria tomentosa* gel 50 mg/g three times a day for four days. **Results:** the symptoms of pain and burning had rapid remission. During the consultation, about 25 minutes after topical application of the herbal medicine, the patient reported great improvement in genital pain. The clinical outcome was satisfactory and after six days the patient, whose lesion had already healed, reported having had vaginal intercourse without discomfort. **Conclusion:** application of *Uncaria tomentosa* topical gel in a vulvar initial outbreak of genital herpes was well tolerated, showed no side effects, and rapidly and significantly improved the clinical symptoms of disease.

**Keywords:** genital herpes, *Uncaria tomentosa*, treatment, STD

## INTRODUÇÃO

Herpes genital (HG) é conceituado como uma doença infectocontagiosa, geralmente transmitida por contato sexual, embora em muitos casos a fonte de contaminação não seja conhecida. A doença é sujeita a crises de repetição e apresenta período de incubação de 1 a 26 dias (média de 7 dias). O contato com lesões exulceradas, ulceradas ou vesiculadas é a via mais comum de contaminação, mas a transmissão também se dá por meio de pessoa assintomática<sup>1-3</sup>.

Predominantemente, o HG é causado pelo herpesvírus *simplex* tipo 2 (HSV-2) e em poucos casos pelo herpesvírus *simplex* tipo 1 (HSV-1)<sup>1-3</sup>.

HSV-1 e HSV-2 são DNA-vírus, termolábeis e sensíveis a éter, fenol e formol, sendo parcialmente inativados pela radiação ultravioleta. Entretanto, resistem bem ao resfriamento<sup>1-3</sup>. A doença é disseminada em todo o mundo e acomete pessoas de diversas camadas

sociais das populações<sup>2,3</sup>. As manifestações clínicas são didaticamente divididas em primomanifestação e recidivante<sup>1-3</sup>.

Em geral, a primomanifestação é precedida de sintomas como eritema, ardor, discreto prurido e dor. Sobre a base eritematosa aparecem vesículas agrupadas, permanecem por 4 a 5 dias e em seguida ocorre erosão. Todo esse processo pode durar de 2 a 3 semanas. O surgimento de lesão única ocorre em alguns casos. Não é raro que o acometimento genital seja acompanhado de febre, cefaleia, mal-estar geral e mialgias. Adenopatias inguinais ou femorais ocorrem em aproximadamente 70% dos casos<sup>1-3</sup>.

Nas recorrências, dependendo de vários fatores, as lesões apresentam menor intensidade e têm menor duração em relação à primomanifestação. O tratamento para eliminação do vírus do HG ainda é ineficaz e visa minimizar os efeitos e o tempo de duração das crises<sup>2</sup>. Aciclovir, famciclovir e valaciclovir, por via oral, são as mais eficazes medicações utilizadas no tratamento do HG<sup>2</sup>. A terapia antiviral tópica com aciclovir oferece pouco benefício clínico<sup>4-5</sup>.

## OBJETIVO

Descrever caso de paciente com diagnóstico clínico e citológico de herpes genital vulvar no qual foi usado, na lesão, preparado gel com *Uncaria tomentosa*.

## RELATO DO CASO E DISCUSSÃO

Mulher, de 32 anos de idade, encaminhada por médico de serviço de medicina suplementar, procurou o Setor de DST da Univer-

<sup>1</sup>Professor associado, chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ.

<sup>2</sup>Professor titular de Microbiologia e Imunologia do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO); Professor Titular de Imunologia Clínica do Instituto de Pós-Graduação Carlos Chagas; Professor e Coordenador do Setor de Facomatoses, Serviço de Genética (IPPMG – UFRJ); Professor Colaborador New York University.

<sup>3</sup>Professor associado, chefe do laboratório do Setor de DST da UFF.

<sup>4</sup>Interna de medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, estagiária do Setor de DST da UFF.

<sup>5</sup>Biólogo, mestrando do Curso de Medicina Tropical da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ. Estagiário do Setor de DST da UFF.

<sup>6</sup>Médica especialista em Ginecologia e Obstetrícia e em DST, Mestre em Ciências Médicas, Setor de DST da UFF.

sidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, em março de 2010, com queixa de ferida na vagina (SIC).

Encontrava-se bastante ansiosa, queixando-se de muita dor e ardência, de grande intensidade, em genitália externa. Relatou que a ferida surgiu no dia anterior e que era a primeira vez que apresentava tal alteração. Informou que não usou qualquer produto local, mas fez uso de medicação oral para dor (dois comprimidos com 200 mg de ibuprofeno, com intervalo de 4 horas entre o primeiro e o segundo). Relatava dor ao urinar e que a automedicação analgésica/anti-inflamatória não melhorou o quadro doloroso.

Relatou, ainda, que na noite anterior sentiu mal-estar geral, corpo cansado e que suou muito, e pela manhã notou o seu corpo muito quente. Contudo, não aferiu a temperatura corporal.

O exame clínico evidenciou lesão única, com aproximadamente 2 cm de diâmetro, exulcerada, não endurecida, com bordas hipereimiadas em região vulvar infraclitoridiana (**Figura 1**). Foi notada, ainda, microadenomegalia pouco dolorosa, bilateral.



**Figura 1** – Lesão exulcerada em vulva no dia do primeiro atendimento.

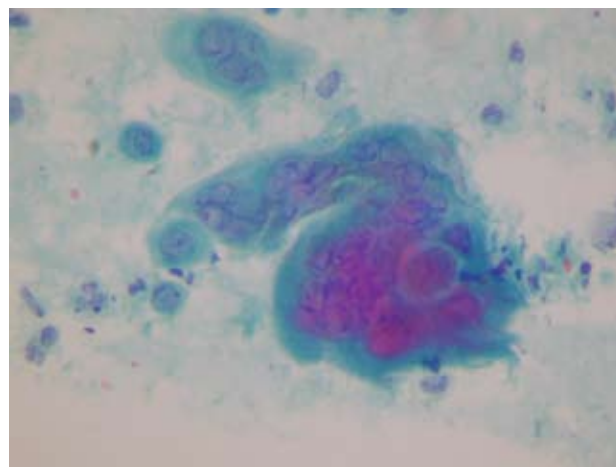
Foi coletado, por raspado com espátula de madeira, material da lesão e distendido em três lâminas de vidro. Uma foi fixada em solução éter-álcool, acondicionada em frasco de plástico (o mesmo usado para colpocitologia oncótica) para análise citológica pela técnica de Papanicolaou. Outra lâmina foi deixada secar ao ar para coloração pelo método de Giemsa. A terceira foi usada para bacterioscopia pela técnica de Gram. Foi coletado, ainda, material para microscopia em campo escuro de esfregaço da lesão. Foram solicitados, também, exames sorológicos para sífilis, hepatite B e HIV.

Após o exame clínico e a coleta de materiais, foi aplicado na lesão vulvar, massageando, gel de *Uncaria tomentosa* (IMUNO-MAX®, *Uncaria tomentosa* 50 mg/g em gel. Produto de amostra grátis. FAB: 10/09, VAL: 10/11, LOT: 214809, MS: 1.1860.0069.003-0). A paciente foi orientada para aplicar o produto fornecido durante 5 dias em intervalos de 8/8 horas (três vezes ao dia).

Enquanto se completava o preenchimento do prontuário, as solicitações de exames e faziam-se orientações de educação em saúde, uso do medicamento e proposta de retorno para avaliação, a paciente comentou que já apresentava grande melhora dos incômodos genitais causados pela lesão vulvar.

O tempo decorrido entre a entrada da paciente no consultório e a sua saída foi de aproximadamente 30 minutos. A anamnese já havia sido feita, anteriormente, na sala de pré-consulta.

A bacterioscopia e a pesquisa de treponema em campo escuro não foram conclusivas para qualquer agente etiológico. As citologias de esfregaços da lesão pela técnica de Giemsa e de Papanicolaou evidenciaram efeito citopático de multinucleação em células epiteliais estando portanto compatível com infecção herpética (**Figura 2**).



**Figura 2** – Esfregaço de lesão clínica de herpes genital evidenciando célula epitelial com característica típica de efeito citopático de herpesvírus simples, multinucleação.

A paciente retornou para revisão após 7 dias, relatando que no dia seguinte já estava sem qualquer incômodo vulvar e que a lesão praticamente desapareceu em 3 dias (**Figura 3**).



**Figura 3** – Vulva sem qualquer lesão, 7 dias após início de aplicação de gel com 50 mg/g, três vezes ao dia, de *Uncaria tomentosa*.

Embora várias publicações sejam recuperadas discorrendo sobre as propriedades da *Uncaria tomentosa*, raros são os estudos desse fitoterápico em pacientes com diagnóstico de herpes genital<sup>6-11</sup>.

No caso em questão, a paciente, com quadro clínico e citológico de herpes genital, relatou, de forma espontânea, grande melhora dos incômodos genitais cerca de 25 minutos após aplicação de gel com 50 mg/g do fitoterápico *Uncaria tomentosa*. Segundo a paciente, uma discreta sensação de desconforto ressurgiu após cerca de 4 horas, entretanto, de intensidade significativamente menor em relação ao momento da primeira consulta e totalmente tolerada. Antes de dormir, aproximadamente 6 horas depois da primeira aplicação, tomou banho e aplicou, novamente, o produto na lesão genital. A paciente relatou que teve noite de sono sem problemas.

No dia seguinte, conforme instrução, aplicou na lesão vulvar o fitoterápico três vezes ao dia. Negou o uso de outra medicação tópica ou sistêmica e informou que no terceiro e quarto dia após a primeira consulta usou o medicamento dispensado (gel de *Uncaria tomentosa*) apenas duas vezes ao dia, ao sair de casa para trabalhar, pela manhã e ao deitar, à noite. No quinto dia não usou mais a medicação.

Informou, ainda, que não apresentou qualquer efeito colateral e que no sexto dia teve coito vaginal, com preservativo, sem incômodos dolorosos ou de ardência.

## CONCLUSÃO

A aplicação tópica de gel de *Uncaria tomentosa* em primomanifestação de herpes genital vulvar foi bem tolerada e melhorou rápida e sensivelmente os incômodos da lesão.

## Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Passos MRL & Giraldo PC. Deesetologia no bolso. 4ª ed. Pirai: RQV Editora; 2010.
2. Lupi O. Herpes Simples In Passos MRL et al. Deesetologia, DST 5. 5ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
3. Lupi O. Herpes Simples. An Bras Dermatol 2000; 75(3): 261-77.
4. Corey L, Fife KH, Benedetti JK et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. Ann Intern Med 1983; 98: 914.
5. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006 (RR-11); 55: 1-95.
6. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. J Oral Pathol Med 2008; 37(2): 107-21.
7. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. (eds). Harrison's Tratado de Medicina Interna. 16ª ed. Rio de Janeiro: Ed. McGraw Hill; 2005. p. 1037.
8. Gilbert S, Corey L, Cunningham A, Malkin JE, Stanberry L, Whitley R, Spruance S. An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis. Herpes 2007; 14 (Suppl. 1): 13A-18A.
9. Hull C, Spruance S. Situational antiviral drug prophylaxis for HSV type 1 recurrences. Herpes 2007; 14(2): 37-40.
9. Saller R, Buechi S, Meyrat R, Schmidhauser C. Combined herbal preparation for topical treatment of herpes labialis. Forsch Komplex Klass Naturheilkd 2001; 8: 373-82.
10. Caldas LQA, Olej B, Slomp H, Timóteo MO, Velarde LG, Duarte H et al. *Uncaria tomentosa* in the treatment of the herpes labialis: randomized double-blind trial. J bras Doenças Sex Transm 2010; 22(2): 57-59.

### Endereço para correspondência:

**MAURO ROMERO LEAL PASSOS**

Setor de DST da Universidade Federal Fluminense  
Campus do Valonguinho  
Outeiro São João Batista S/N, Centro, Niterói, RJ  
CEP: 24210-150  
E-mail: maurodst@gmail.com

Recebido em: 04.04.2010

Aprovado em: 24.06.2010

# 26<sup>TH</sup> INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE & CLINICAL AND PUBLIC HEALTH WORKSHOPS

*JULY 3-8, 2010 / PALAIS DES CONGRÈS DE MONTRÉAL, CANADA*

*Abstracts selected by Mauro Romero L Passos, Felipe DL Passos, Marc Steben*

## APRESENTAÇÃO / PRESENTATION

**H**uman papillomavirus (HPV) is the most frequent sexually transmitted infection causing 5% of all cancers in human. HPV is the source of various ano genital genital such as cervical, anal, vulvar, vaginal, penile as well as of oropharyngeal cancers. HPV also causes non neoplastic anogenital and respiratory track papillomatosis. Both high risk and low risk HPV now represent, at least partially, preventable burden on the health care system and global loss of productivity.

The 26th International Papillomavirus Conference and its two workshops were held under the theme of "Sharing Knowledge for Global Health". Four commitments were made by the local organizing committee and we made sure to keep them to the International Papillomavirus Society: 1) to foster integrative research, 2) to enhance developing countries' capacities, 3) to inspire young researchers and 4) to offer an affordable learning experience.

There were 1978 participants at the conference. Two 2-day Workshops, Public Health Workshop & Clinical Workshop, preceded the main conference. During the conference we had 12 plenary sessions, 29 parallel Oral Communications Sessions, eight Early Morning Workshops (for young researchers and addressing capacity building in emerging countries), 18 Satellite Symposia (12 academic and 6 industries sponsored), 642 regular Posters and 70 e-posters.

The organisers followed very consistently an environment-friendly policy avoiding printed paper documents, increases the distribution of CD-ROM with all conference abstracts, free web-cast dissemination of the presentations and the book of abstracts through [www.hpv2010.org](http://www.hpv2010.org). To recognize the strength and the variety of researchers in our society, awards were given for both oral and poster presentation in all of our four group of interest: basic sciences, clinical and laboratory sciences, epidemiology and public health as well as capacity building. Awards for young

researchers and from developing countries were also given. The current paper contains short summaries of award recipients. Readers interested in the details of certain sessions or presentations are invited to consult [www.hpv2010.org](http://www.hpv2010.org).

Held under the theme: sharing knowledge for global health, the conference continues the tradition started last year in Malmö where every presentations were made available free to anyone joining the website, after an identification process, anyone can look or download presentations from the conference or the clinical or the public health workshop. This generosity from our speakers makes it possible to access the high quality of science and methods to all and not only to those able to make it to Montréal. This certainly helped us guarantee that in fact we delivered on our theme of sharing knowledge for global health and this unique collaboration with the Brazilian Journal of STD is a vibrant show of the interest our brazilian colleagues have spread the knowledge on HPV to their scientific community of Brazil and the editor has to be applauded for his vision and help in sharing the highest quality of knowledge!

Obrigado,

**MARC STEBEN, MD**

Médecin Conseil

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Institut national de santé publique du Québec

190, boulevard Crémazie Est -

Montréal (Québec) Canada H2P 1E2

Téléphone: (514) 864-1600 ext. 3234

Télécopieur: (514) 864-7646

secrétaire: Amélie Dugué ext. 3261

## WINNING ABSTRACTS IPV 2010 (TRABALHOS PREMIADOS)

### HPV 2010 - Abstract Award Recipients (by Category)

#### *Basic Science, Best Poster Presentation by a Student*

#### **P-289: DIFFERENCES IN EARLY ENTRY EVENTS BETWEEN HIGH-RISK NATIVE PAPILLOMAVIRUSES**

*Linda Cruz<sup>1</sup>, Michael J. Conway<sup>1</sup>, Craig Meyers<sup>1</sup>*

Studies using pseudovirions (PsV) have implicated the minor capsid protein L2 in early events of the viral life cycle including the entry of virions into the cell, escape of the viral genome from endosomes after viral uncoating, and bringing the viral genome into the nucleus. In HPV16 PsV, L2 is cleaved by a proprotein convertase, furin and/or PC5/6, at a consensus site in the N-terminal region during infection. We were interested in whether native virions (NV) produced under physiologically relevant conditions of differentiating host tissue would show the same dependence on cleavage by a cellular proprotein convertase to undergo a successful infection. Human foreskin keratinocytes infected with HPV16, HPV18, HPV31, and HPV45 were cultured to produce infectious virus. Surprisingly, infection of HaCat keratinocytes, Chinese hamster ovary cells, as well as primary foreskin keratinocytes with HPV16, was not dependent on cleavage by furin or PC5/6 as demonstrated by infection in the presence of a furin peptide inhibitor. In addition, infection with HPV16 produced from differentiated human cervical keratinocytes was insensitive to the furin inhibitor. HPV45 showed the same resistance to inhibition as HPV16. Interestingly, early studies suggest that the HPV16 NV L2 N-terminus may be cleaved during virion morphogenesis in the differentiating tissue. Further, this virus appears to be independent of primary binding to a heparan sulfate attachment receptor. However, infections with HPV18 and HPV31 suggest that the furin and/or PC5/6 enzyme is required during infection with these viruses.

<sup>1</sup> Pennsylvania State University, Elizabethtown, PA, USA.

#### *Basic Science, Best Poster Presentation from an Emerging Country Participant*

#### **P-264: HIGH VIRAL LOAD AND E7 EXPRESSION AMONG CaCx CASES HARBORING INTACT E2: SOME NOVEL INSIGHTS ON DISEASE PATHOGENESIS**

*Damayanti Das<sup>1</sup>, Bornali Bhattacharjee<sup>2</sup>, Laikangbam Premi<sup>1</sup>, Sharmila Sengupta<sup>1</sup>*

**Introduction:** HPV16 is the major viral isolate identified in cervical cancer (CaCx) cases in India. Other than the significant role of viral E2 gene-disruption, viral DNA load is also likely to influence the CaCx risk.

**Objectives:** To investigate the role of HPV16 viral load and onco-gene expression in cervical cancer pathogenesis.

**Methods and Materials:** A case-control study (152 CaCx cases and 87 controls, all HPV16 positive) was undertaken to estimate viral load and E7 and E4 expressions were studied by APOT assay combined with quantitative Real Time PCR (TAQMAN).

**Results:** Median HPV16 viral load (Mann-Whitney U test) was significantly higher among cases ( $2.99 \times 10^7$ ) compared to controls ( $1.92 \times 10^4$ ), irrespective of viral E2-status ( $p < 0.001$ ). Logistic regression of log viral load against disease status confirmed the finding both irrespective of E2-status [ $OR_{\text{age-adjusted}} = 1.261$ ; 95% CI = 1.161-1.369;  $p < 0.001$ ] and with E2-status as a co-variate of disease-risk [ $OR_{\text{age-adjusted}} = 1.333$ ; 95% CI = 1.207-1.472;  $p < 0.001$ ]. mRNA expression was studied on a subset of 40 cancer cases. APOT cum TAQMAN analysis identified 23 intact and 17 disrupted cases based on E7 expression in both intact and disrupted while E4 expression in only intact cases. The median viral load significantly varied ( $p = 0.011$ ; Mann-Whitney U test) between intact ( $2.55 \times 10^7$ ) and disrupted ( $9.96 \times 10^5$ ) cases. Both  $E7_{\text{CT}}/\beta\text{-actin}_{\text{CT}}$  and  $E2_{\text{CT}}/\beta\text{-actin}_{\text{CT}}$  were negatively correlated with viral load ( $p = 0.016$  and  $p = 0.002$ , respectively) among intact cases. No association was found between viral load and  $E7_{\text{CT}}/\beta\text{-actin}_{\text{CT}}$  within disrupted cases. A significant difference ( $p < 0.001$ ; t-test) was observed in the mean  $E7_{\text{CT}}$  between intact ( $6.69 \pm 8.94$ ) and disrupted ( $25.69 \pm 14.31$ ) cases, but no such difference was present in  $\beta\text{-actin}$  expression.

**Conclusion:** Thus association of high viral load with HPV16 positive cases, specifically those having intact E2, and higher E7 expression among E2-intact cases provide novel insights into disease pathogenesis.

<sup>1</sup> Human Genetics Unit, Indian Statistical Institute, Kolkata, India; <sup>2</sup> University of Massachusetts Medical School, Department of Molecular Genetics and Microbiology, Worcester, MA, USA.

#### *Basic Science, Best Overall Oral Presentation*

#### **LACK OF DNA DAMAGE CHECKPOINT REGULATION FOR HPV DNA REPLICATION: A REASON FOR INTEGRATION?**

*Thomas Melendy<sup>1,2</sup>, Lauren E. King<sup>1</sup>, John C. Fisk<sup>2</sup>, Edward S. Dorman<sup>1</sup>, Mary M. Donaldson<sup>1</sup>, Iain M. Morgan<sup>1</sup>*

A hallmark of cervical cancer is integration of the human papillomavirus genome into the host genome such that the viral oncoproteins are overexpressed, promoting genomic instability and progression to cancer. While this is a well-characterized observation, what remain less clear are the factors that promote viral integration. Integration of the HPV genome into that of the host would presumably occur through the non-homologous end joining pathway, which would act via a double strand DNA break (DSB) in the viral genome. Replicating DNA structures are prone to DSBs, particularly when replication forks collide with DNA damage. Indeed, the hallmarks of the cellular DNA damage checkpoint response are to stop DNA replication and mitosis/cell division when cells are subjected to DNA damage. Hence, we investigated whether DNA damage results in a checkpoint-dependent block to HPV E1- and E2-mediated DNA replication. Our results demonstrate that both in vitro and in vivo HPV E1/E2-dependent DNA replication is not arrested following DNA damage, while SV40 DNA replication is arrested; and that the SV40 arrest is dependent on PIKK-dependent checkpoint pathways. We also demonstrate that the SV40 replication protein, large T-antigen, is a target for one or more of the PIKK DNA damage signaling kinases, while HPV E1

is not. We propose that the failure of E1 to be targeted by PIKKs may allow HPV DNA replication in the presence of DNA damaging agents. Unabated DNA replication in the presence of DNA damage results in DSBs, and we propose that such DSBs in the HPV genome promote HPV integration and cervical cancer.

<sup>1</sup> Institute of Comparative Medicine, University of Glasgow Faculty of Veterinary Medicine, Glasgow, UK; <sup>2</sup> Departments of Microbiology & Immunology and Biochemistry, University at Buffalo School of Medicine & Biomedical Sciences, Buffalo, NY, USA.

### *Basic Science, Best Overall Poster Presentation*

#### **P-243: REGULATION OF ERK SIGNALING BY THE HPV E6/hSCRIB/PP1C SIGNALLING COMPLEX**

*Kazunori Nagasaka<sup>1</sup>, Lawrence Banks<sup>1</sup>*

High risk HPV E6 oncoproteins are characterized by having PDZ binding motifs at their extreme carboxy termini. Through these motifs they interact with a variety of cellular proteins that harbour PDZ domains. Whilst these interactions appear important for E6's ability to contribute to malignancy, the mechanism by which this occurs is unclear. Numerous cellular targets are reported to bind E6 through this motif, and these include the tumour suppressor proteins, hDlg and hScrib. The cell polarity regulator hScrib is a potential tumour suppressor whose loss is a frequent event in late stage cancer development. Little is yet known about the mode of action of hScrib, although recent reports suggest a role in the regulation of cell signaling. We now show that hScrib is itself a major regulator of the ERK signaling cascade. Loss of hScrib expression activates ERK and enhances nuclear ERK translocation. We also show that this is a result of direct interaction between hScrib and ERK and most likely involves recruitment of the protein phosphatase PP1c, by hScrib which subsequently de-phosphorylates ERK, thereby turning off the signaling pathway. Interestingly, hScrib is also phosphorylated by ERK and PKA in this complex, the consequences of which are enhanced susceptibility to HPV E6 induced degradation. These results show that HPV E6 can contribute to ERK activation through a variety of independent mechanisms.

<sup>1</sup> ICGEB, Trieste, Italy.

### *Basic Science, Best Oral Presentation by a Student*

#### **FA-DEFICIENT MICE ARE PREDISPOSED TO HPV-ASSOCIATED CANCERS**

*Jung Wook Park<sup>1</sup>, Henry Pitot<sup>1</sup>, Nicole Spardy<sup>3</sup>, Stefan Duen-  
sing<sup>3</sup>, Markus Grompe<sup>2</sup>, Paul Lambert<sup>1</sup>*

**Objective:** Fanconi anemia (FA) is a rare, heterogeneous, recessive genetic disorder. Patients with FA are highly predisposed to cancers including squamous cell carcinomas arising at multiple anatomical sites including the head/neck and anogenital regions. Human papillomaviruses (HPVs), particularly HPV type 16 (HPV16), are associated with a subset (~20%) of head and neck cancers and > 99% of cervical cancers in the general population. Some investigators found that the majority of head and neck cancers in FA patients are HPV-positive. Biological interactions also have been

observed between HPV, in particular the viral E7 oncoprotein, and the FA pathway, a DNA response pathway deficient in FA patients. Based on these studies, it was hypothesized that deficiency in the FA pathway contributes to an accumulation of DNA damage induced by HPV16 E7. This hypothesis could explain, at least in part, why FA patients are predisposed to HPV-associated cancers.

**Methods:** To determine the importance of the FA pathway in modulating E7's oncogenic abilities, we crossed *K14E7* transgenic and *fancD2* knockout mice (*FancD2*<sup>-/-</sup>) to establish *K14E7/FancD2*<sup>-/-</sup> and *K14E7/FancD2*<sup>+/+</sup> mice and monitored their susceptibility to HPV-associated cancers treated with co-factors. *fancD2*, one of 13 FA genes, plays a key role in the FA pathway. Prior studies in mice indicated that E7 is the dominant HPV oncogene in HPV-associated cancers of the cervix and the head and neck region.

**Results:** *K14E7/FancD2*<sup>-/-</sup> mice had a significantly higher incidence of HPV-associated cancers compared with *K14E7/FancD2*<sup>+/+</sup> mice, and this difference correlated with increases in proliferative indices and in the abrogation of normal cellular responses to DNA damage. These animal studies support the hypotheses that FA patients have increased susceptibility to HPV-associated cancers and that the FA pathway normally attenuates the oncogenic potential of HPV16 E7.

<sup>1</sup> Dept. of Oncology, McArdle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA; <sup>2</sup> Dept. of Molecular and Medical Genetics and Pediatrics, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; <sup>3</sup> Dept. of Microbiology and Molecular Genetics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

### *Basic Science, Best Oral Presentation by a Student*

#### **CONSTRUCTION OF A COMPLETE TRANSCRIPTION MAP OF HPV18 IN PRODUCTIVE VIRAL INFECTION**

*Xiaohong Wang<sup>1</sup>, Craig Meyers<sup>2</sup>, Zhi-Ming Zheng<sup>1</sup>*

HPV18 is the second most common oncogenic HPV genotype, responsible for 15.8% of cervical cancers worldwide. Although an early promoter of HPV18 was identified two decades ago, a transcription map of HPV18 has not been completed yet. In this study, we constructed a complete HPV18 transcription map in HPV18-infected raft tissues derived from primary human vaginal keratinocytes (HVK). HPV18 infection and viral gene expression in the raft tissues were confirmed by detection of E6, L1, L2 and E4 mRNAs with RT-PCR and/or northern blot and of L1 protein expression with western blot. We mapped by using 5'-rapid amplification of cDNA ends (RACE) the HPV18 start site for early transcripts to nt 102 position in the virus genome, close to p105 position as reported. A transcription start site for viral late gene expression was also mapped mainly to nt 814 in the E7 ORF of the virus genome, where both HPV16 and HPV31 late promoters are positioned in their corresponding genome. Further investigation showed that HPV18 late promoter p814 functioned highly in differentiated keratinocytes and its activity depended on viral replication origin in a counter-clockwise manner. HPV18 polyadenylation cleavage sites for early and late transcripts were mapped to nt 4270 and mainly to nt 7306 in the virus genome, respectively, by using 3'RACE. Although all early transcripts were cleaved at a single cleavage site, HPV18 late transcripts contained multiple other minor cleavage

sites for RNA polyadenylation. HPV18 splice sites/splice junctions for both early and late transcripts were identified by 5' RACE and primer walking techniques. Five 5' splice sites and 6 3' splice sites were identified in the HPV18 genome and are highly conserved in other papillomaviruses. Collectively, a complete HPV18 transcription map constructed from this report will lead us to further understand HPV18 gene expression and virus oncogenesis.

<sup>1</sup> HIV and AIDS Malignancy Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA; <sup>2</sup> Department of Microbiology and Immunology, Penn State University College of Medicine, Hershey, PA, USA.

### *Clinical Science, Best Oral Presentation by a Student*

#### **DEVELOPMENT OF GENITAL WARTS AFTER INCIDENT DETECTION OF HPV INFECTION IN YOUNG MEN**

*Yuzo Arima<sup>1</sup>, Rachel Winer<sup>1</sup>, Qinghua Feng<sup>3</sup>, James Hughes<sup>2</sup>, Shu-Kuang Lee<sup>2</sup>, Michael Stern<sup>1</sup>, Sandra O'Reilly<sup>1</sup>, Laura Koutsky<sup>1</sup>*

**Background:** Determining the type-specific rate at which men develop genital warts after incident detection of HPV infection will provide important information for the design of prevention strategies.

**Objectives:** To determine 1) the cumulative incidence of genital warts following incident detection of specific HPV types and 2) the time between first detection of HPV infection and genital warts among those who developed warts.

**Methods:** 418 sexually-active male university students 18-21 years old were followed between 2003 and 2009 in Seattle, USA. Subjects completed a biweekly sexual behavior diary and genital samples (shaft, glans, scrotum, and urine) were collected for HPV genotyping by PCR-based assay (37 types) every 4 months, with a maximum follow-up of 3 years. Incident HPV infection was defined as first detection of a specific HPV type at any genital site after > 1 visit where that type was not detected. Kaplan-Meier methods were used to estimate the cumulative incidence of genital warts after incident HPV infection. Separate estimates of cumulative wart incidence were determined for men with (1) incident HPV-6/11 infection, (2) incident infections other than HPV-6/11 infection, and (3) no HPV infection.

**Results:** The 24-month cumulative wart incidence was 57.9% (95% confidence interval [CI] 38.1%-79.1%) among 46 men with incident detection of HPV-6/11, 2.0% (95% CI 0.5-7.9%) among 161 men with incident detection of other HPV types, and 0.7% (95% CI 0.2%-2.8%) among 331 men who were negative for HPV at enrollment. Among the 18 men with incident HPV-6/11 infection who developed warts, the median time to wart development was 11 months (interquartile range 0-16.1 months).

**Conclusions:** Genital warts were common after incident HPV-6/11 infection and rare after infection with other low-risk HPV types. Time to wart development was about 3 times longer (11 months vs. 3 months) than was reported for a similar cohort of young women.

<sup>1</sup> Department of Epidemiology/HPV Research Group, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>2</sup> Department of Biostatistics/HPV Research Group, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>3</sup> Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA, USA.

### *Clinical Science, Best Poster Presentation from an Emerging Country Participant*

#### **P-416: CERVICAL INFECTION BY MULTIPLE HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) GENOTYPES: CORRELATION WITH COLPOSCOPY AND HISTOPATHOLOGY**

*Neerja Bhatla<sup>1</sup>, Lalit Dar<sup>2</sup>, Sandeep Mathur<sup>3</sup>, Venkateswaran Iyer<sup>3</sup>, A. Rajkumar Patro<sup>2</sup>, Arti Gulati<sup>1</sup>, Alka Kriplani<sup>1</sup>, Keerti Shah<sup>4</sup>, Patti Gravitt<sup>5</sup>*

**Objective:** To correlate the severity of cervical lesions as assessed by colposcopy and histopathology with the type and number of HPV infections.

**Methods:** A cross-sectional study of 512 women with persistent vaginal discharge, irregular or postcoital bleeding or unhealthy cervix. All women donated cervical samples for conventional cytology and HPV DNA by the Reverse Line Blot Assay (Roche®), followed by same day colposcopy. Biopsies were taken from all lesions. Women diagnosed with CIN were managed according to standard-of-care. Where LEEP/cone biopsy was done, the more severe diagnosis was taken into consideration.

**Results:** The median age was 36 years. Majority (47%) of women belonged to lower socioeconomic class. Mean age at first coitus was 19.0 years. Colposcopy-guided biopsy was taken in 315 (61.5%) women. Colposcopic diagnosis was normal in 280 (54.6%) women, inflammation in 124 (24.2%), low grade CIN in 65 (12.6%), high grade CIN/Ca in 40 (%) women. Histological examination showed CIN1 in 26, CIN2/3 in 32 and cervical cancer in 8 women. Ninety five (18.75%) women were found positive for any HPV type while 73 (14.3%) were found positive for HR-HPV. Among women with CIN 1, HPV DNA was detected in 42.3% and infection with high-risk types accounted for 81.8%. Among women with CIN 2/3, HPV DNA was detected in 87.5% and infection with high-risk types accounted for all of these. All women with invasive cancer were associated with high risk HPV. Twenty seven HPV types were seen in all, HPV16 was the single most frequent genotype found in 43.7% cases followed by HPV18 in 5.2% and HPV33 in 4.1%. The proportion of multiple infections increased from 12.8% women diagnosed as normal and 2.4% of inflammation to 17.6% of CIN1 and 22.5% of high CIN/Ca.

**Conclusion:** The frequency of infection with multiple HPV types increased with grade of cervical lesion.

<sup>1</sup> Department of Obstetrics & Gynaecology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>2</sup> Department of Microbiology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>3</sup> Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>4</sup> Department of Molecular Microbiology & Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA; <sup>5</sup> Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA.

### *Clinical Science, Best Overall Oral Presentation*

#### **CLINICAL PERFORMANCE OF A BROAD-SPECTRUM RNA ASSAY IN A HIGH-PREVALENCE DISEASE SETTING**

*Kate Cuschieri<sup>1</sup>, Henry Kitchener<sup>2</sup>, Andrew Horne<sup>3</sup>, Camille Busby-Earle<sup>3</sup>, Alison Hardie<sup>1</sup>, Linsey Nelson<sup>2</sup>, Andrew Bailey<sup>4</sup>, Jennifer Rowan<sup>3</sup>, Catriona Graham<sup>5</sup>, Heather Cubie<sup>2</sup>*



**Objectives:** Detection of oncogenic E6/E7 transcripts may be a better predictor of clinically significant cervical HPV infection compared with DNA based assays. However more clinical data are necessary to evaluate this. Consequently, we present an evaluation of the clinical sensitivity and specificity of the APTIMA® HPV RNA based assay (AHPV, Gen-Probe Incorporated) in comparison to the Hybrid Capture 2 DNA based assay (HC2, Qiagen Ltd) in a clinical setting.

**Methods:** Women attending two NHS colposcopy clinics (for all indications) in two city hospitals in the UK were invited to participate. Liquid based cytology (LBC) samples were collected and tested via the 2 HPV assays described. Biopsies were taken where clinically indicated and relative sensitivity and specificity of each assay for disease (defined as CIN2 or worse) were calculated.

**Results:** Approximately 1,500 women have been recruited to the study so far. At time of abstract submission, 1008 LBC samples have been tested by both assays and have associated, confirmed pathology results. A total of 276 cases of CIN2+ were detected and sensitivity and specificity of the AHPV for CIN2+ were 93.8%, (95% CI of 90.3,95.4) and 49.9%, (95% CI of 46.2,53.5) respectively. By comparison, sensitivity and specificity of the HC2 for CIN2 or worse were 94.2%, (95% CI of 90.8, 96.7) and 44.7%, (95% CI of 41.0, 48.4) respectively. When analysis was confined to women referred to colposcopy for cytologically defined low grade disease the sensitivity and specificity of the two assays were equivalent.

**Conclusions:** These preliminary data suggest that AHPV assay shows equivalent sensitivity and slightly higher specificity for the detection of CIN2 or worse (in a population with a high prevalence of disease). Further data including performance of the assays within a post treatment subset will be presented (with associated 95% CI's).

<sup>1</sup> Scottish HPV Reference Laboratory, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; <sup>2</sup> School of Cancer and Enabling Science, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; <sup>3</sup> Simpson Centre for Reproductive Health, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; <sup>4</sup> Manchester Medical Microbiology Partnership, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom; <sup>5</sup> Epidemiology and Statistics Core, Wellcome Trust Clinical Research Facility, Edinburgh, United Kingdom.

### *Clinical Science, Best Poster Presentation by a Student*

#### **P-415: DNA METHYLATION PROFILING ACROSS THE SPECTRUM OF HPV-ASSOCIATED ANAL SQUAMOUS NEOPLASIA**

*Jonathan Hernandez<sup>1</sup>, Erin Siegel<sup>2</sup>, William Grady<sup>3</sup>, Steven Eschrich<sup>4</sup>, Domenico Coppola<sup>5</sup>, Abul Elahi<sup>1</sup>, Bridget Riggs<sup>2</sup>, Anna Giuliano<sup>2</sup>, David Shibata<sup>1</sup>*

**Introduction:** There is growing evidence to suggest that changes in host genome DNA methylation patterns are among the critical molecular alterations associated with HPV-related carcinogenesis in squamous cell cancers (SCC) of the cervix and oropharynx. However, there is very little known about the epigenetic changes associated with the development of anal SCC. We sought to characterize HPV genotype and broad methylation profiles across the spectrum of anal squamous neoplasia.

**Methods:** Thirty-one formalin-fixed paraffin embedded samples from 25 patients were evaluated and included normal anal mucosa (NM; n = 4), SCC-in situ (SCC-IS n = 11) and inva-

sive SCC (n = 16). SFP10 LiPA HPV-typing system was used to determine the HPV status. Bisulfite-modified DNA was interrogated for methylation at 1,505 CpG loci representing 807 genes using the Illumina GoldenGate Methylation Assay.

**Results:** Our population was comprised of 13 women and 12 men with a median age of 48 years (range 26-81). Five patients were immunocompromised either by HIV or chemotherapy. All patients demonstrated infection with at least one high-risk HPV subtype, with HPV 16 noted in 15/16 patients with SCC. There was a trend towards increasing percentages of total CpG loci methylated with histologic progression; 56 ± 4% for NM, 61 ± 4% for SCC-IS and 63 ± 1% for SCC (p = NS). Fourteen gene loci were found to be significantly and differentially methylated (Kruskal-Wallis p < 0.01) across the 3 groups, with nine genes associated with disease progression (**Figure 1**).

**Conclusion:** In HPV-associated anal neoplasms, we have identified a panel of methylated genes associated with the progression from anal NM to SCC. To our knowledge, this is the first reported application of broad high-throughput methylation analysis to anal neoplasia. Our findings have future implications for advances in the understanding of HPV-associated carcinogenesis as well as for anal SCC screening, diagnosis and treatment.

<sup>1</sup> Section of Colorectal Oncology, Gastrointestinal Oncology Program, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA; <sup>2</sup> Risk Assessment, Detection and Intervention Program, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA; <sup>3</sup> Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>4</sup> Department of Bioinformatics, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA; <sup>5</sup> Department of Pathology, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA.

### *Clinical Science, Best overall Poster Presentation*

#### **P-411: RECURRENCE OF HIGH GRADE ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND CANCER IN PATIENTS TREATED WITH COMBINED MODALITY THERAPY FOR ANAL CANCER**

*Naomi Jay<sup>1</sup>, J. Michael Berry<sup>2</sup>, Teresa Darragh<sup>3</sup>, Joel Palefsky<sup>1</sup>*

**Objectives:** Combined modality therapy (CMT) consisting of chemotherapy and radiation is the standard of care for anal cancer treatment, with recurrence rates reported to be > 16%. Identification of high-grade anal intraepithelial neoplasia (HGAIN) precursor lesions through high resolution anoscopy (HRA)-guided biopsy followed by ablation may prevent recurrent anal cancer in CMT-treated patients and early-stage recurrent cancer may possibly be treated with local excision. Follow-up of patients' post-CMT may therefore be important. This study sought to determine prevalence of HGAIN and cancer following completion of CMT for anal cancer.

**Methods:** Retrospective chart review of anal cancer patients diagnosed since 1999 and treated with CMT, referred to the University of California San Francisco for post-CMT follow-up.

**Results:** 52 men and 14 women completed CMT for anal cancer and were evaluated with HRA post-treatment. The average age at cancer diagnosis was 53.2 years (range 37-66). Nineteen (29%) patients returned for one visit and 47 (71%) returned for on-going HRA every 4-6 months (**Figure**). HGAIN was diagnosed in 14 (21%) patients (average 29 months post-CMT) and cancer in 9 (14%) patients (average 28 months post-CMT). 54%



of HGAIN and 78% of cancers were diagnosed at the first post-CMT evaluation (range 7–47 months). Twelve of 14 HGAIN were treated; 5 of the 12 treated lesions progressed to cancer despite treatment. Seven of 9 patients with recurrent cancers were treated surgically, half with colostomy-sparing local resection; one was lost to follow-up and one died with the cause of death unknown.

**Conclusions:** One-third of patients had HGAIN or cancer post-CMT treatment. These were more common in men suggesting they be targeted for post-CMT HRA evaluation. It is unclear if detection and treatment of HGAIN will prevent cancer recurrence. Early follow-up and intervention may lead to better outcomes, including the possibility of curative local colostomy-sparing resection.

	N	Post-CMT HGAIN N (%)	Post-CMT Cancer N (%)
HIV-positive men	39	8 (21%)	7 (18%)
HIV-negative men	12	5 (42%)	2 (17%)
HIV status unknown, male	1	0	0
HIV-positive women	0	0	0
HIV-negative women	14	1 (7%)	0
Total	66	14 (21%)	9 (14%)

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; <sup>2</sup>Department of Hematology Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; <sup>3</sup>Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA.

### Clinical Science, Best Overall Oral Presentation

#### A SPECIFIC HPV TYPE FOR EACH CIN LESION

*W.G.V. Quint<sup>1</sup>, A. Molijn<sup>1</sup>, L. Struijk<sup>1</sup>, B. Colau<sup>2</sup>, M. van de Sandt<sup>1</sup>, D. Jenkins<sup>1</sup>*

**Background:** In 20–40% of CIN and in 4–8% of cervical carcinoma biopsy specimens multiple HPV genotypes are detected by PCR using DNA isolated from whole tissue sections. This technique works well in ascribing causality when only a single HPV type is detected. However, when multiple HPV types or multiple lesions are present, a direct causality cannot be determined.

**Aims:** To determine whether Laser capture micro-dissection combined with HPV genotyping (LCM-PCR) could accurately recover type-specific HPV DNA from epithelial cells in CIN and normal cervical epithelium of women with HPV and whether one or more viruses are present in one lesion.

**Materials and Methods:** Histologically selected 5000–100,000 square micrometer samples of CIN and normal epithelium were isolated by LCM (Zeiss P.A.L.M.) and analyzed by the HPV SPF10 PCR/ LiPA25 HPV genotyping system version 1 for 25 genotypes (1\*). HPV genotypes detected in 536 areas of CIN (1, 2 or 3) from 60 biopsies by LCM/PCR were compared to results in whole tissue sections with single or multiple HPV types.

**Results:** When a single HPV type was detected in a cervical biopsy, that type was almost always (99%) recovered from CIN by LCM, confirming accuracy of causal association. When multiple HPV

types were present, their distribution could be mapped clearly by LCM-PCR in several patterns related to CIN and normal epithelium. 94% of HPV types found by LCM-PCR were associated with a discrete lesion or in a collision of lesions. 62% of the HPV types found in the whole section could be confirmed by LCM on selected regions.

**Conclusions:** The LCM/PCR technique is very accurate for high-resolution HPV genotyping and assigning an individual HPV type to an area of CIN. At LCM level in multiple HPV infections the relation between HPV types and CIN lesions is often complex. Independent of whether single or multiple HPV types are detected in whole sections, each HPV type found in CIN is associated with an independent CIN lesion, supporting the hypothesis of - one virus, one lesion.

(1\*) SPF10 HPV LiPA 25, version 1 and SPF10 HPV DEIA are manufactured by Labo Biomedical Products (Rijswijk, The Netherlands) based on licensed INNOGENETICS SPF10 technology.

<sup>1</sup>DDL Diagnostic Laboratory, Voorburg, The Netherlands; <sup>2</sup>GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium.

### Epidemiology & Public Health, Best Oral Presentation by a Student

#### CERVICAL HPV PREVALENCE IN FIVE CONTINENTS: META-ANALYSIS ON ONE MILLION WOMEN WITH NORMAL CYTOLOGY

*Laia Bruni<sup>1</sup>, Mireia Diaz<sup>1</sup>, Elena Ferrer<sup>1</sup>, Xavier Castellsagué<sup>1,2</sup>, F. Xavier Bosch<sup>1</sup>, Silvia de Sanjosé<sup>1,2</sup>*

**Context:** Baseline information on HPV prevalence and type distribution is highly desirable to monitor HPV circulation and risk, to introduce HPV-based cervical cancer screening as well as to evaluate the impact of HPV vaccines in the near future.

**Objective:** To update previous meta-analyses including data from under-studied regions and providing more robust estimates on the burden of HPV infections in women with normal cytology (WNC) regionally and worldwide.

**Methods:** Systematic review of the literature between January 1995 and May 2009 of studies using PCR or HC2. Adjusted HPV prevalences were estimated by weighted regression models with logit-transformation of the prevalences which were further standardized by the country-specific population sizes.

**Results:** 194 studies comprising 1,016,719 WNC were included. Global estimated HPV prevalence was 11.7% (95% CI = 11.6–11.7%). Country-specific adjusted HPV prevalences ranged from 1.6–41.9%. Sub-Saharan Africa (24.0%), Eastern Europe (21.4%) and Latin-America (16.1%) showed higher HPV prevalences than the rest of European regions (ranging from 8.8–10.0%), Asia (9.4%), Northern Africa (9.2%) and North-America (4.7%). Age distribution of cervical HPV infection showed a first peak at younger ages (< 25 years), followed by a lower prevalence plateau at middle ages and, in the Americas and Africa a rebound at older ages (45–55+ years). HPV-16 was the most common type globally (3.2%) as well as in each World region. HPV-18 ranked the second worldwide (1.4%) except in Europe and Africa where it ranked as the third.

**Conclusions:** The presence of HPV in women without cytological signs of infection is substantially high and varies significantly across world regions. HPV-16 is the predominant type in all regions followed by HPV-18, -31, -52 and -58. Two highly oncogenic types, HPV-45 and HPV-33 are rarely detected in WNC suggesting a different virulence. This information should be useful to guide the introduction of HPV-based cervical cancer prevention strategies.

<sup>1</sup> Unit of Infections and Cancer, Cancer Epidemiology Research Program, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain; <sup>2</sup> CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain.

### *Epidemiology & Public Health, Best Overall Oral Presentation*

#### **A NATIONAL OUTCOME FOR QUADRIVALENT HPV VACCINATION: DECLINING RATES OF GENITAL WARTS IN AUSTRALIA**

*Basil Donovan<sup>1,2</sup>, Neil Franklin<sup>1</sup>, Rebecca Guy<sup>1</sup>, Andrew Grulich<sup>1</sup>, David Regan<sup>1</sup>, Handan Wand<sup>1</sup>, Christopher Fairley<sup>3</sup>*

**Background:** The quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine has demonstrated high efficacy in clinical trials but no reports to date have described the vaccine's effect at a national level. From mid-2007 Australia was among the first countries to fund a universal vaccination program for all females between 12 and 26 years and coverage rates of ~80% have been achieved.

**Objectives:** We established a national surveillance network to determine trends in clinical presentations for genital warts.

**Methods:** Eight sexual health services located around Australia provided data on all new patients (n = 110,073) between 2004 and 2009. Data were collected on new diagnoses of genital warts (n = 6,387), demographics, sexual behaviour, and HPV vaccination status.

**Results:** Up to mid-2007, when the vaccination program began, there had been a gradual increase in the proportion of new patients diagnosed with genital warts. Thereafter there was a marked and ongoing decline in the proportion of women up to the age of 27 years diagnosed with warts: the decline to the end of 2009 was greater among Australian resident women (60%) than traveling/migrant women (47%,  $p < 0.001$ ). There was no decline in warts among women older than 27 years or among men who have sex with men ( $p = 0.23$ ), while heterosexual men experienced a lesser (31%) but significant ( $p < 0.001$ ) decline. By 2009, 75.3% of resident women up to 27 years, 29.7% of traveling/migrant women up to 27 years, and 18% of women over 27 years reported having had a previous quadrivalent or an unknown HPV vaccine.

**Conclusions:** High coverage by the vaccination program has had a large population-level impact on the incidence of genital warts in young Australian women. A more moderate

impact for heterosexual men has presumably resulted from herd immunity.

<sup>1</sup> National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>2</sup> Sydney Sexual health Centre, Sydney Hospital, Sydney, NSW, Australia; <sup>3</sup> School of Population Health, University of Melbourne, and Melbourne Sexual Health Centre, Melbourne, VIC, Australia.

### *Epidemiology & Public Health, Best Oral Presentation from an Emerging Country Participant*

#### **SECULAR TRENDS OF HPV DISTRIBUTION IN INVASIVE CERVICAL CANCER, COLOMBIA 1950-2000**

*Gustavo Hernandez-Suarez<sup>1</sup>, Luis Eduardo Bravo<sup>2</sup>, Nubia Muñoz<sup>1</sup>*

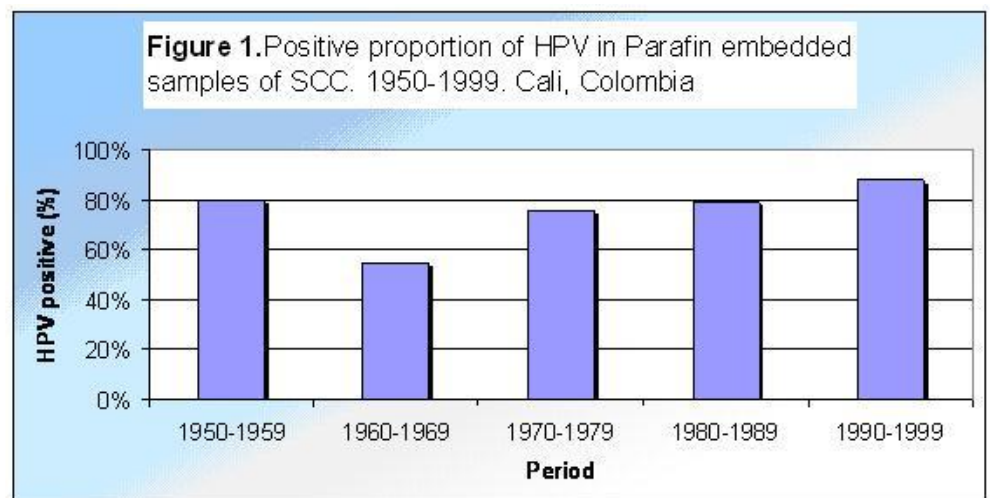
**Background:** Up to 70% of cervical cancer cases are attributed to HPV 16 and 18. This proportion is based on studies including only cases occurring in the last 2 decades. Scant information is available in Latinamerica on how much this proportion did change over time.

**Aim:** To assess the HPV type distribution in paraffin embedded tissue of cervical neoplasias diagnosed between 1950 and 2000 in the city of Cali, Colombia.

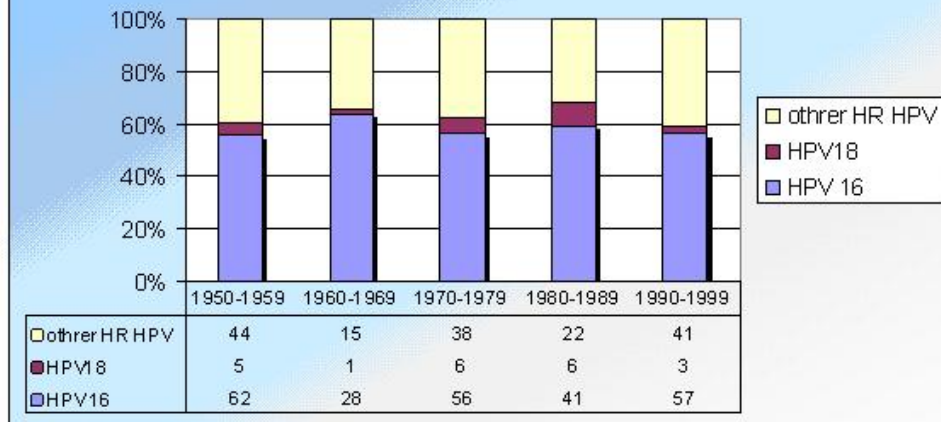
**Methods:** Paraffin blocks were retrieved from the pathology laboratory archives at the University Hospital in Cali. Information on age and year of diagnosis was collected. A highly sensitive method for HPV detection (i.e., SPF 10/LIPA25) was used for HPV genotyping. Four paraffin sections were obtained for each block. If diagnosis of cancer could be done in the first and last sections, in between sections were considered suitable for HPV/DNA testing.

**Results:** 564 squamous cell carcinomas (SCC) were retrieved and evaluated and age ranged between 22 and 90 years. 556 were considered as suitable for HPV/DNA testing. Out of these, only 425 (76%) tested HPV positive. This figure changed slightly over time, showing an upward trend since 1960s (**Figure 1**). Among HPV positives, HPV 16 was detected around 60% through all decades, while HPV18 was around 6% (**Figure 2**). Types 45 and 52 represented no more than 5% during all the study period. Only 7% of the infections were multiple over time.

**Conclusion:** Distribution of HPV 16 and 18 in SCC were as ex-



**Figure 2.** Cumulative proportion of HPV 16, 18 and other types in SCC tested HPV positive. Cali Colombia 1950-1999



pected and rather stable over time. Although almost 99% of blocks were considered suitable for HPV testing, the overall positive rate (76%) was lower than expected and changed over time. In the future, other parameters to evaluate suitability of paraffin blocks should be considered, regarding the relevance of HPV distribution in SCC after introduction of prophylactic HPV vaccines.

<sup>1</sup> Epidemiology Research Group, National Cancer Institute of Colombia, Bogota, Colombia; <sup>2</sup> Cancer Registry of Cali City, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

### *Epidemiology & Public Health, Best Poster Presentation from an Emerging Country Participant*

#### **P-800: PREDICTORS OF INVASIVE CERVICAL CANCER IN WOMEN BELOW 40 YEARS IN A SCREEN AND TREAT PROGRAM IN ZAMBIA**

Sharon Kapambwe<sup>1,3</sup>, Kristin King<sup>2</sup>, Mulindi Mwanahamuntu<sup>1,3,4</sup>, Carla Chibwesa<sup>3,4</sup>, Groesbeck Parham<sup>1,3,5</sup>, Krista Pfaendler<sup>6</sup>, Jeff Stringer<sup>1,5</sup>

**Background:** Although cervical cancer typically occurs in women of middle and older ages, it may also affect reproductive age women. HIV-infected women are at increased risk of persistent HPV infection which is well established as the underlying etiology in the majority of cervical cancers.

**Methods:** We conducted a cross-sectional analysis on women enrolled in a “screen and treat” cervical screening program in Lusaka, Zambia. We examined predictors of invasive cervical cancer in a cohort of reproductive age women 40 years of age.

**Results:** Between January of 2006 and December 2008, 21,538 women were enrolled in our “screen and treat” cervical cancer prevention program and 21,010 underwent screening. The mean age of women screened was 33 years (SD ± 9.8). Seventy-eight percent of women were < 40 years old. We detected 266 cases of invasive cervical cancer; 157 (59%) were in < 40 years old. Among women < 40 years, 55% of those with invasive cervical cancer were HIV-infected while only 31% of those without invasive cancer were HIV-infected (p-value < 0.01). In an adjusted mul-

tivariate analysis, the odds of being HIV-infected were 2.5 times higher for women < 40 years with invasive cervical cancer compared to women < 40 years without cervical cancer (95% CI: 1.78, 3.59). This association was not observed in older women. Additionally, women < 40 years old with invasive cancer of the cervix had been sexually active for a longer time (mean 15 years; SD ± 4.98) and with a higher number of lifetime sexual partners (median 3; IQR 2) compared to women < 40 years old without cancer.

**Conclusion:** The risk of invasive cervical cancer appears elevated in HIV-infected women in their reproductive years. This finding underscores the importance of integrating

HIV testing and reproductive health services into cervical cancer prevention services.

<sup>1</sup> Centre for Infectious Disease Research in Zambia, Lusaka, Zambia; <sup>2</sup> University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, MI, USA; <sup>3</sup> University Teaching Hospital, Ministry of Health, Lusaka, Zambia; <sup>4</sup> University of Zambia School of Medicine, Lusaka, Zambia; <sup>5</sup> University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, AL, USA; <sup>6</sup> Health Alliance, Cincinnati, OH, USA.

### *Epidemiology & Public Health, Best Overall Poster Presentation*

#### **P-748: COST FEASIBILITY STUDY OF FIVE CERVICAL CANCER SCREENING LABORATORY TECHNOLOGY MODELS IN MANITOBA**

Linda DeRiviere<sup>1</sup>, Shelley Stopera<sup>2</sup>, Paul Van Caesele<sup>3</sup>, Robert Lotocki<sup>4</sup>

**Background:** The current diagnostic system in Manitoba for routine cervical screening is deteriorating rapidly and is unsustainable. Currently, traditional Pap tests are performed at seven private and public laboratories since there is no one facility for centralized testing.

**Objective:** To describe the costing framework (i.e., laboratory costs and savings categories) for the gradual implementation of five new cervical cancer screening technology models in Manitoba.

**Methods:** Using the tools of cost analysis, this study emphasizes a practical and program context-specific value for money technique, which focuses on the public budget aspects of health resource use. It outlines the steps and data requirements in conducting a costing exercise for health program managers with minimal experience in conducting cost analysis. The cost analysis builds on a baseline model of cervical screening, the traditional Pap test. The direct health care costs in the baseline model are compared to two newer technology platforms, liquid-based cytology (LBC) and HPV testing, which have been approved for use by Health Canada and the FDA. A cost feasibility technique illustrates the ways in which the various approaches to screening have cost implications.

**Results:** A key finding of the cost analysis is that the adoption of HPV testing as a primary screening model for women aged 30 and over, represents the most cost-savings strategy. LBC would be used for routine screening of women under 30 years of age and to triage women 30 and over whose results are HPV positive.

**Conclusions:** There are efficiencies to be gained by implementing the new high throughput technology platforms (i.e., HPV testing). The biggest cost savings result from reduced labor, reduced rate of colposcopy referrals and increased length of routine screening intervals. Cervical cancer incidence would be reduced by 50% using HPV testing/LBC screening model relative to conventional cytology.

<sup>1</sup> Joint UW/UM Master Program in Public Policy and Public Administration, University of Winnipeg, Winnipeg, Manitoba, Canada; <sup>2</sup> Communicable Disease Control Branch, Public Health Division, Manitoba Health, Winnipeg, Manitoba, Canada; <sup>3</sup> Cadham Provincial Laboratory, Public Health Division, Manitoba Health, Winnipeg, Manitoba, Canada; <sup>4</sup> Manitoba Cervical Cancer Screening Program, CancerCare Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada.

### *Epidemiology & Public Health, Best Poster Presentation by a Student*

#### **P-818: HPV TYPE REPLACEMENT: AN UNLIKELY PHENOMENON**

*Joseph E. Tota<sup>1,2</sup>, Agnihotram Ramana-Kumar V<sup>1</sup>, Francois Coutlee<sup>3</sup>, Luisa L. Villa<sup>4</sup>, Eduardo L. Franco<sup>1,2</sup>*

**Objectives:** An important concern regarding HPV vaccination is type replacement, i.e., the potential for the distribution of HPV types to change as a reflection of the vacated ecologic niches following the elimination of HPVs 16 and 18. Although no epidemiologic evidence exists to support this hypothesis, policymakers have used this argument to justify deferring deploying vaccination programs. We address the potential for HPV type replacement using data available from four of our studies conducted in Canada and Brazil.

**Methods:** HPV DNA testing and patient information came from: a) the Ludwig-McGill Cohort Study (n = 2,462), b) the Biomarkers Cervical Cancer Research (BCCR) study (n = 1,500), c) the HPV Infection and Transmission among Couples through Heterosexual activity (HITCH) cohort study (n = 503), and the Canadian Cervical Cancer Screening Trial (CCCaST) (n = 10,154). In all studies HPV DNA was assessed using the well-established PGMV PCR protocol coupled with the linear array method to permit genotyping of 37 genital types.

We evaluated the joint prevalence of HPV types 16 and 18 with 36 other HPV types using baseline and one-year period prevalence information. For each pair combination, we calculated the expected frequency of co-occurrence and compared this with the observed fre-

quency. If the Standardized Incidence Ratio (SIR) calculated as the observed/expected ratio was < 1 with an associated 95% CI that excluded the null value, this would suggest that the HPV type being considered should remain under suspicion for replacement.

**Results:** Most SIRs were > 1 for the 36 candidate types and none of the pair combinations with an SIR < 1 were statistically significant (95% CI included null). Baseline and period prevalence results were similar.

**Conclusions:** These preliminary results provide empirical evidence against the argument for type replacement.

<sup>1</sup> Division of Cancer Epidemiology, McGill University, Montreal, QC, Canada; <sup>2</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, QC, Canada; <sup>3</sup> Département de Microbiologie et Immunologie, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; <sup>4</sup> Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil.

### *Capacity Building, Best Oral Communication*

#### **PREVENTING CERVICAL CANCER IN RURAL INDIA: A NGO/ TRUST COLLABORATION**

*Shobha Krishnan<sup>1</sup>*

India has the highest number of cervical cancer cases in the world. Nearly a quarter of all cases occurs in this country with about 130,000 women developing this disease annually and around 200 dying from it on a daily basis. Most women present for treatment in very advanced stages of the disease. However, early detection would decrease the number of advanced cervical cancer cases, reduce financial burden of treating advanced cases and minimize loss of life from this disease. Lack of knowledge, dysfunctional governments, poor infrastructure, and limited finances make progress in the foreseeable future questionable. Hence, creative models, where people empower people and societies help solve societies' problems, with or without help from the government, will also be necessary for successful control of this disease.

With these goals in mind, an innovative grassroots effort is being developed in a small remote district in Gujarat. With collaboration between an American-Indian physician, local NGOs, academic institutions and researchers/interns from the U.S., this program has been initiated to reduce the burden of cervical cancer. So far, six pairs - each composed of a dai (midwife) and one Health Worker - have been trained to conduct mass screenings with the

Name of Village	Nº of Women Tested	Nº of Positive VIA/ VILI	Nº of Women Returning to Gyn/ Camp	Nº of Biopsies	Results of Biopsy	Procedure Required
Bibbar	56	20	15	3	1 mild dyspl	Cryo
Vayor	25	8	5	1	0 dysplasia	
Janakpur	54	13	13	3	0 dysplasia	
Bada	9	2	2	0		
Bhojav	8	1	1	1	1 mild dyspl	Cryo
Bhadli	26	6	5	4	1 mild dyspl	Cryo
Vithon	22	4	4	2	2 mild dyspl	Cryo



VIA/ VILI. Additionally, each pair trains four more pairs of Health Workers and dais from neighboring villages. In this fashion, nearly 100 villages will be covered by the end of 2010. As facilities to initiate the «one stop screen and treat program» are not available, gynecological camps staffed by physicians are held every two months to treat women who test positive and appropriate treatment/referral instituted.

This project is designed for capacity building. The progress accomplished thus far, numerical and programmatic results, pros and cons of the current model and challenges and opportunities encountered in this low resource setting will be discussed in the presentation.

<sup>1</sup> Barnard Health Services, Columbia University, New York, NY, USA.



## *SELECTED ABSTRACTS*

## **RESUMOS SELECIONADOS**

### **CERVICAL CANCER SCREENING IN DEVELOPING COUNTRIES JULY 6, 2010**

*Dr R. Sankaranarayanan, MD*

Cervical cancer continues to be a major public health problem in low- and medium-resourced countries of sub-Saharan Africa, South and Central America and South and South East Asia due to lack of effective cervical cancer screening and prevention programmes. Cervical cancer is caused by persistent infection of the genital tract by one of the 15 or so cancer causing human papillomavirus (HPV) types. This knowledge has opened up new avenues of cervical cancer prevention such as preventing HPV infection by vaccination and identifying women with persistent HPV infection by HPV testing. Those with persistent HPV infection are at increased risk for developing precancerous changes in the cervix. A proportion of women with precancerous changes can progress to frank cervical cancer over a 5-20 year period. The early detection of the precancerous changes by screening followed by effective treatment can prevent progression of such changes to frank cervical cancer and thus prevent deaths from cervical cancer.

Approximately four fifths of the global burden of new cases (N = 530,000) and cervical cancer deaths (N = 275,000) are experienced in these countries and the absolute number of cases and deaths due to cervical cancer will register an increase in the future due to population growth unless effective control measures are initiated at the earliest and sustained in the long-term. There are effective cervical cancer screening tests such Pap smears, HPV testing and visual

screening using 3-5% acetic acid (VIA). Although repeated Pap smear screening, at 3-5 year intervals, of women above the age of 25 or 30 years and effective treatment of those with precancerous changes has largely been responsible for the 50-80% reduction in cervical cancer cases and deaths in the developed countries of Europe, North America and Australia, such programmes in many Latin American countries such Brazil, Argentina, Cuba and Mexico, among others, have had only very limited success in reducing cervical cancer cases due to the difficulties in covering large number of women with screening, poor quality of testing and inadequate coverage of women precancerous changes with treatment.

In recent years there has been significant decline in cervical cancer cases and deaths in countries such as Chile, Costa Rica, Singapore, South Korea, Hong Kong SAR and Taiwan due to reorganization of Pap smear screening and improvements in treatment facilities resulting in large number of women receiving Pap smears and treatment.

However, it is not feasible to introduce large scale Pap smear screening in many developing countries, particularly those in sub-Saharan Africa and South Asia, due to resource constraints. Recent research has shown that screening tests such as VIA and HPV testing can accurately detect precancerous lesions and can lead to reduced death rates from cervical cancer, implying these can be effective alternative tests to Pap smear. HPV testing seems to be a more promising approach as compared to Pap smear or VIA due to its objectivity (since the test is done mechanistically as opposed to the subjective human reading associated with Pap smear or VIA) and its higher accuracy in the early detection of biologically significant precancerous changes more likely to progress to cancer if untreated.

Although the currently available HPV testing methods may not be widely feasible in developing countries, a more rapid and affordable HPV test, suitable for use in developing countries, will

soon be available. Since effective treatment of precancerous changes is critical for preventing cervical cancer, strategies that combine screening tests, diagnosis and/or treatment of women with precancerous changes in the same day have been evaluated in developing countries and have been found to be safe, acceptable and effective. Strategies such as screening women aged 30-59 years or 35-49 years at least once in a life time, in order to cover a large proportion of eligible women, have been found to be effective in reducing cervical cancer cases and deaths in experimental, population-based studies. Political commitment and sincere investments in health services are essential to translate the encouraging research findings into effective public health policies and interventions in developing countries.

---

Cancer Screening Group, International Agency for Research on Cancer.

**THE NATURAL HISTORY OF PAPILLOMAVIRUS DISEASE:  
FROM SILENT AND PRODUCTIVE INFECTIONS  
TO NEOPLASIA AND LATENCY**

**JULY 7, 2010**  
*John Doorbar*

**Key Points**

Papillomaviruses are widespread in the general population, but there are many different types. The different types cause different types of epithelial (skin) lesions and have different modes of transmission.

Most papillomaviruses cause only benign lesions such as warts. Many papillomavirus-associated lesions are not noticeable, and infected individuals may not realise they are infected. These benign lesions will usually regress as a result of the bodies natural immune response.

A small number of human papillomavirus types cause lesions that may progress to cancer, although in most individuals, these HPV types are cleared by the bodies immune response, just as for warts.

Progression to cancer can occur when a high-risk HPV type infects an epithelial site where its normal gene expression patterns are disrupted. A key problem site is the transformation zone of the cervix.

Our current thinking suggests that at these problem sites, certain viral genes are over expressed. The viral E6 and E7 genes are critical for cancer progression as their over expression affects normal cell regulatory pathways and leads to the accumulation of genetic errors and eventually to cancer.

When expressed at the 'correct' level and at the appropriate position in the epithelium, these viral proteins play an important role in ensuring that viral replication occurs in the upper epithelial layers. Although E6 and E7 are called 'oncogenes', they have an important role during productive virus synthesis that is nothing to do with cancer.

The idea that certain viral genes, when overexpressed, can predispose to cancer is well known in the field of Tumour Virus biology. HPV's are unusual in that this overexpression can occur in their natural host, albeit at particular sites.

We can now model the life cycle of many HPV types in the laboratory, and can study the productive life cycle of the virus as well a neoplasia and events leading to cancer. This work provides a rational basis for the selection of biomarkers for diagnosis and to improve cervical screening.

Our increasing understanding of the molecular mechanisms by which the virus subverts the normal differentiation program of the cell is starting to provide opportunities for the development of antivirals or other therapeutic interventions.

Additional work is needed to understand how HPV-associated lesions form and regress, and why they are sometimes persist either as active or latent infections. A clearer understanding of why some types are associated with cancers, while other types are not is needed. This will require strong links between scientist with different backgrounds, including molecular biologists, immunologists, clinicians and epidemiologists. Some such links do exist, but there is a need for continued effort to develop such interdisciplinary research in order to answer key questions in the field.

**Summary:** Human papillomaviruses complete their life cycle in the epithelium, but the different HPV types have different strategies depending on their mode of transmission and their epithelial tropism. In general, it is thought that lesion formation requires infection of an epithelial stem cell, which for the Beta viruses may be at the base of the hair follicle, and for high-risk Alpha types, may be the reserve cells that are involved in the formation of the cervical transformation zone.

Current thinking suggests that viral gene expression can vary depending on the nature of the infected cell, on epigenetic modifications within the viral genome, and on the presence of external signalling molecules such as growth factors, hormones and chemokines present in the extracellular milieu.

This can result in the over expression of viral genes involved in cell cycle entry and cell proliferation, and the accumulation of chromosomal abnormalities and cellular mutations that predispose to the development of cancer. The high-risk Alpha HPV types are associated with the majority of cancers at cervical and anal transformation zone sites, as well as other sites such as the tonsils and at the base of the tongue, with certain high-risk types being more problematic than others.

Under certain circumstances, Beta HPV infections are also associated with de-regulated patterns of gene expression and predispose to the development of skin cancer in some individuals. Most HPV infections do not however lead to cancer. In these cases, the virus expresses its genes in a defined order and at appropriate levels as the infected cell is pushed through S-phase-like and G2-like-phases before entering into true differentiation towards the epithelial surface.

These changes in cellular environment regulate and coordinate viral and cellular gene expression at the level of transcription and translation, and regulate protein function through post-translational modification, leading eventually to virus assembly and release at the epithelial surface. Productive infections are usually cleared by the immune system, which appears to shut down viral gene expression, possibly through cytokine signalling, allowing viral genomes to persist at low copy number in the basal layers. Latent infections

following immune regression, and silent infection following low titre infection represent may be activated under certain circumstances which are not yet well understood.

---

National Institute for Medical Research, Mill Hill, London, United Kingdom.

### MOLECULAR BASIS OF PV ONCOGENICITY JULY 7, 2010

*Magnus von Knebel Doeberitz*

- Certain types of human papilloma viruses (HPV) can cause cervical and various other cancers. Two genes (E6 and E7) of these viruses were found to be responsible for its cancer causing role and it is quite well understood how they work.

- HPV-Infections are wide spread in the genital tract among men and women. They initially cause only minor epithelial benign lesions. These early lesions produce progeny virus (we therefore refer to them as productive HPV infections). They usually regress spontaneously in most cases.

- Virus production in these lesions requires maturing squamous epithelial cells. Although the virus infects the deeper layer of the epithelium, there is no virus production in the more immature deeper layers of the genital epithelium, whereas there is active production of the virus in the more matured superficial squamous cells. Thus, the differentiation of the infected epithelial cells is important for the multiplication of HPVs. This requires a well orchestrated expression of distinct viral genes during the maturation of the epithelial cells. Our research now elucidated for the first time, that the DNA of the virus is chemically modified (i.e., adding or removing methyl-groups to the DNA) during the epithelial maturation process, thereby helping to orchestrate the expression of the right genes in the right order epithelial cells. This includes a well balanced expression of the cancer causing genes E6 and E7.

- In rare instances this orchestrated order of alterations of the DNA in a particularly sensitive part of the viral genome may fail. This can result in strong activation of the cancer causing genes (E6 and E7) in immature basal epithelial cells. If this happens, the affected cells start to proliferate and to grow out into pre-neoplastic lesions (high grade dysplasia, high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN)) that often to progress to frank cancers if they are not treated early enough. These “transformed” cells strongly express a cellular biomarker referred to as p16<sup>INK4a</sup>, that is now a well accepted biomarker to identify these dangerous HPV transformed cells.

- Taken together the data presented at this conference for the first time reveal a molecular mechanism that controls the complex and well orchestrated order of expression of viral genes during the normal HPV life cycle. If this mechanism fails and the viral oncogenes E6 and E7 become released from that molecular control “HPV infected cells” shift into “HPV-transformed cells” that are characterized by strong overexpression of the biomarker p16<sup>INK4a</sup>. The understanding of the chemical nature of the involved regulatory control processes now allow to develop new drugs that interfere with the chemical modification of the viral DNA and that may allow to treat HPV-induced lesions including cancer without necessarily requiring surgical excision.

---

Department of Applied Tumor Biology, Institute of Pathology, University of Heidelberg.

### SEXUAL BEHAVIOUR AND HPV INFECTION: WHAT'S SEX GOT TO DO WITH IT? JULY 8, 2010

*Ann Burchell*

**Abstract:** The sexually-transmitted nature of mucosal genotypes of human papillomavirus has been well documented in countless studies. A ubiquitous finding is that the risk of HPV infection is greater among persons with multiple sex partners. However, many details about the precise role of sexual behaviours for HPV transmission remain unresolved. In this presentation, I will discuss current theories and evidence for the importance of sexual networks and partner effects on HPV transmission on the population level (i.e., how HPV enters a partnership in the first place). Next, I will explore the contribution of specific sexual activities on transmission (i.e., how HPV transmits from one partner to the other and from one anatomic site to the other). Finally, I will discuss the influence of time on the relation between sexual behaviour and transmission, including the duration of the sexual partnership and evidence for re-infection through sexual exposure to an infected partner. The latter is particularly important for our understanding of the re-appearance of HPV in older women, and whether this represents true re-acquisition or reactivation of a previously latent infection. Gaps in evidence will be highlighted and future directions for research will be suggested.

**Main messages:** How does HPV enter a partnership in the first place? The strongest predictor is the number of previous partners both partners have had. Theoretically, having more than one partner at a time and/or having short gaps between partners should also fuel HPV spread in a population. These influences might become even more important following the introduction of vaccination if coverage is low.

How does HPV transmit from one partner to the other and from one anatomic site to the other? Vaginal and anal intercourse are the most efficient routes of person-to-person transmission. Other non-penetrative sexual activities are probably less efficient, but plausible routes of person-to-person transmission; they may play a larger role in transmission between anatomic sites (e.g., genital to oral). Recent data suggest that auto-inoculation may also be important for site-to-site transmission.

How does time influence the relation between sexual behaviour and transmission? Recent data suggests that HPV transmits quickly between partners, and that reinfection with the same HPV type is possible.

---

Division of Cancer Epidemiology, Departments of Oncology and Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, Canada.

### PSYCHOSOCIAL EFFECTS OF SCREENING JULY 8, 2010

*Gregory D. Zimet*

*DST - J bras Doenças Sex Transm 2010; 22(2): 84-106*

### Key Points

HPV DNA testing is increasingly used as part of cervical cancer screening strategies. However, positive HPV test results often lead to:

- Shame, stigma, sense of isolation, anger at partner.
- Confusion about meaning of terms like “High-Risk HPV Positive”, fear of cancer, worries about future pregnancies.
- Negative psychosocial effects appear generally to decrease somewhat over time.

But, common elements underlying these reactions are poor understanding of HPV infection and inadequate communication by health care providers about test results

Health care providers can minimize the negative impact of an HPV diagnosis by encouraging questions, not minimizing distress, and taking time to explain clearly the meaning of such test results, including an emphasis on the high prevalence of HPV infection and the difficulty identifying when infection first occurred.

**Conclusions:** Both case example and research identify frequent negative psychosocial sequelae to testing positive for HPV, including confusion, anger, anxiety, shame, concerns about fertility, worries about cancer, and mistrust of sexual partners. Common elements underlying these reactions are a poor understanding of HPV infection and inadequate communication by health care providers about test results.

**Implications:** The availability of HPV vaccines and the attendant publicity and provision of information about HPV and vaccination has led to increases in knowledge. However, relatively poor understanding about HPV infection persists among both women and men. In order to minimize negative psychosocial reactions to a positive HPV test, health care providers will need to take time to explain clearly the meaning of such test results, including an emphasis on the ubiquity of HPV infection and the difficulty identifying when infection first occurred. Given the high level of complexity associated with HPV-related information, future research will need to identify effective strategies for information delivery.

---

Professor of Pediatrics & Clinical Psychology, Section of Adolescent Medicine, Indiana University School of Medicine. 410 W. 10th Street, HS 1001, Indianapolis, IN, 46202, USA

### HPV 6, 11, 16, AND 18 IMMUNOGENICITY OF FOUR MULTI-VALENT HPV VACCINE FORMULATIONS IN NON-HUMAN PRIMATES

*Christine C. Roberts<sup>1</sup>, Michelle K. Brownlow<sup>1</sup>, Judith F. Smith<sup>1</sup>, Rose Kowalski<sup>1</sup>, Ryan Swoyer<sup>1</sup>, Janine T. Bryan<sup>1</sup>*

Preclinical studies in non-human primates were performed to evaluate the effect of various formulations of HPV vaccines containing VLPs from four, eight or nine different HPV types on HPV 6, 11, 16 and 18 type-specific immunogenicity. The quadrivalent (HPV 6/11/16/18), 8-valent (HPV 6/11/16/18/31/45/52/58) and two variations of a 9-valent (HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58) recombinant HPV L1 VLP vaccine produced in yeast and formulated with a proprietary amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant (AAHS) were administered by intramuscular injection into non-human primates at Day 0, week 8 and week 24. The total

amount of VLPs received per dose for the quadrivalent group was 24 ug; the 8-valent group: 40 ug; and the two 9-valent groups: A, 44 ug and B, 54 ug. Serum samples were collected and evaluated for Day 0 and Weeks 4, 8, 12, 24, and 28. Immunogenicity was assessed by competitive Luminex Immunoassay (cLIA) for the 4 HPV types common to all administered vaccines. All animals seroconverted to HPV 6, 11, 16 and 18 after the first immunization and mounted an anti-HPV response in a typical prime/boost response. The highest titers were typically reached post-dose three. The HPV 6, 11, 16 and 18 type-specific antibody titers reached by the quadrivalent, 8-valent and both formulations of 9-valent HPV VLP vaccines were, in general, within one log of one another with overlapping confidence intervals and considered comparable. The level of antibody response required for protection from HPV infection and disease is currently unknown. However, these data support the hypothesis that increasing the number of different VLP antigens from quadrivalent to 8- or 9-valent will continue to elicit similar levels of type-specific neutralizing antibodies which will provide HPV protection from infection and disease related to the vaccine HPV types in human clinical trials.

---

<sup>1</sup> Vaccine Basic Research, Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA.

### CHIMERIC HPV 16L1-16L2 VIRUS-LIKE PARTICLES (RG1-VLP) CAUSE ENDURING CROSS-NEUTRALIZATION ANTIBODIES AGAINST MUCOSAL AND CUTANEOUS HPV

*Christina Schellenbacher<sup>1</sup>, Helena Faust<sup>2</sup>, Saeed Shafti-Keramat<sup>1</sup>, Joakim Dillner<sup>2</sup>, Richard Roden<sup>3</sup>, Reinhard Kirnbauer<sup>1</sup>*

Licensed HPV L1 VLP vaccines induce persisting, high-titer and primarily type-restricted antibody responses and protection. In contrast immunization with several L2 peptides can induce low-titer cross-neutralizing antibodies. Specifically the highly conserved motif HPV 16L2 aa 17-36 (RG1) has been characterized as a broad-spectrum cross-neutralization epitope. We have previously generated genetically engineered chimeric HPV 16 L1 VLP that display the RG1 epitope within the DE-surface loop of L1 (RG1-VLP). In pseudovirion-based assays antisera raised against RG1-VLP showed high-titer neutralization to HPV 16 (similar to wt HPV 16 L1 VLP vaccination), and in addition broad cross-neutralization to mucosal high-risk HPV 18 / 31 / 45 / 52 / 58, mucosal low-risk HPV 6 / 11, and beta-skin HPV 5 (titers 50-100,000). Cross-neutralization was induced in rabbits and mice using Alum-MPL as adjuvant, which is applicable for human use.

The objective was to more completely characterize the spectrum and robustness of L2-based cross-neutralization. Using newly established pseudovirion assays, rabbit antisera to RG1-VLP additionally cross-neutralized mucosal high-risk HPV 33, 68, 76, alpha-skin type HPV 3, and HPV 32 causing Heck's disease (titers 50 to 1,000). Assays for additional skin-HPV of genus alpha, gamma and mu are currently being established. To determine neutralization titers over time, two rabbits were immunized with RG1-VLP plus Alum-MPL at 0, 4, 6, 8 weeks and sera analyzed 10 months following the third boost. Similar to the decline of 16L1 antibodies, L2-mediated cross-neutralizing antibodies were detectable with a



10 to 100-fold decrease of titer. Importantly, additional RG1-VLP boost at month 10 increased titers to former levels at the minimum. These data indicate a functional B-cell memory response to the cross-neutralization epitope RG1. Immunization with chimeric HPV 16L1-RG1 VLP in adjuvant applicable for human use can induce long-lasting broad-spectrum antibody responses to mucosal high-risk, low-risk and divergent cutaneous alpha and beta papillomaviruses.

<sup>1</sup>Laboratory of Viral Oncology (LVO), DIAID, Dept. of Dermatology, Medical University Vienna (MUW), Vienna, Austria; <sup>2</sup>Dept. of Laboratory Medicine, Lund University, Malmö, Sweden; <sup>3</sup>Dept. of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA.

### HPV 16/18 L1 VLP VACCINE INDUCES CROSS-NEUTRALIZING ANTIBODIES THAT MAY MEDIATE CROSS-PROTECTION

*Troy Kemp<sup>1</sup>, Allan Hildesheim<sup>2</sup>, Mahboobeh Safaeian<sup>2</sup>, Joseph Dauner<sup>1</sup>, Yuanji Pan<sup>1</sup>, Carolina Porras<sup>3</sup>, John Schiller<sup>4</sup>, Douglas Lowy<sup>4</sup>, Rolando Herrero<sup>3</sup>, Ligia Pinto<sup>1</sup>*

Neutralizing antibodies are thought to be the primary immune mechanism for the prophylactic HPV 16/18 L1 VLP vaccine-induced protection against persistent HPV 16/18 infection. Though efficacy studies have demonstrated partial cross-protection against non-vaccine, related HPV types, these studies have not shown that vaccination generates antibodies against cross-reactive HPV types, or that antibodies are the correlates of protection against infection.

Here, we evaluated neutralizing antibody responses to HPV types related to HPV 16 (HPV 31, HPV 52, and HPV 58) and HPV 18 (HPV 45), as well as a control (BPV) in sera from a subset of 50 HPV 16/18 VLP vaccinated women from the NCI-sponsored Costa Rican Vaccine Trial, collected at Month 0, Month 1, and Month 12 after vaccination. Antibody titers were determined using a pseudovirion (PsV)-based neutralization assay (SeAP). We assessed the correlation between anti-HPV 16/18 antibody titers induced by vaccination and respective cross-related HPV types. HPV 16/18 L1 VLP vaccination induced cross-neutralizing titers for HPV types for which evidence of vaccine efficacy has been demonstrated (HPV 31/45) but not for other types (HPV 52/58).

In addition, HPV 31/45 cross-neutralizing titers showed a significant increase with number of doses (HPV 31,  $p < 0.001$ ; HPV 45,  $p < 0.001$ ) and correlated with HPV 16/18 neutralizing titers, respectively. This is the first demonstration that sera from individuals vaccinated with the HPV 16/18 Cervarix (TM) vaccine can cross-neutralize two phylogenetically-related HPV types (HPV 31 and HPV 45) for which vaccine efficacy has been demonstrated but not other types for which Cervarix (TM) vaccination does not appear to confer protection. Our findings suggest that cross-neutralizing antibodies are part of the effector mechanism in the recently reported cross-protection observed for the HPV 16/18 L1 VLP vaccine. This project has been funded in whole or in part by the NCI Intramural Research Program, the National Institutes of Health Office for Research on Women's Health (ORWH), and with federal funds from the National Cancer Institute, National Institutes of Health Contract No. HHSN261200800001E.

<sup>1</sup> HPV Immunology Laboratory, SAIC-Frederick, Inc., NCI-Frederick, Frederick, MD, USA; <sup>2</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics, NCI, NIH, Bethesda, MD, USA; <sup>3</sup> Proyecto Epidemiológico Guanacaste, Fundación IN CIENSA, Costa Rica; <sup>4</sup> Laboratory of Cellular Oncology, Center for Cancer Research, NCI, NIH, Bethesda, MD, USA.

### L2 VACCINE-INDUCED ANTIBODIES HAVE GREATER POTENCY IN VIVO THAN PREDICTED FROM IN VITRO ASSAYS

*Rhonda Kines<sup>1</sup>, Patricia Day<sup>1</sup>, Cynthia Thompson<sup>1</sup>, Yuk-Ying Pang<sup>1</sup>, Subhashini Jagu<sup>2</sup>, Richard Roden<sup>2,3,4</sup>, Douglas Lowy<sup>1</sup>, John Schiller<sup>1</sup>*

L2-based vaccination typically induces lower levels of in vitro neutralizing antibodies than L1 VLP vaccination, yet both vaccines can induce strong protection from experimental challenge. In fact, in our murine cervicovaginal challenge model, we observed complete protection from HPV pseudovirus challenge after L2 vaccination in animals whose sera contain no measurable neutralizing antibodies, as determined in a standard in vitro pseudovirus-based neutralization assay. To assess whether antibody-independent mechanisms contributed to protection after L2 vaccination, we passively transferred rabbit hyper-immune sera raised against an L2 vaccine composed of the amino acids 11-88 of HPV types 1, 5, 6, 16 and 18 into naïve mice and challenged them with HPV 16 and HPV 45 pseudoviruses. Strong protection was observed against both types. Microscopic examination of capsids in the genital tract indicated that they initially bound the basement membrane (BM) at sites of trauma but that the passively transferred antibodies prevented translocation to the epithelium. Indistinguishable results were obtained in L2-vaccinated mice, establishing that antibody-mediated mechanisms were responsible for protection following L2 vaccination. Interestingly, protection after passive transfer was observed with substantially lower doses of L2 antibodies than L1 VLP antibodies, relative to in vitro neutralizing titers. We speculate that in vitro neutralizing assays underestimate the protective potential of L2 vaccines because in cultured cells both the heparan sulfate primary receptor and the secondary receptor responsible for capsid internalization are on the cell surface; their proximity provides only a brief opportunity for L2 neutralization after exposure of the L2 epitope prior to endocytosis. In vivo, because L2 exposure occurs on the BM, rather than on the cell surface, there is ample opportunity for L2 antibodies to bind capsids and inhibit transfer to the keratinocyte, thereby preventing infection.

<sup>1</sup> Laboratory of Cellular Oncology, NCI, NIH, Bethesda, MD, USA; <sup>2</sup> Department of Pathology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>3</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>4</sup> Department of Oncology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

### TRIAGE OF PAP NEGATIVE, HPV POSITIVE SCREENING TEST RESULTS USING p16/Ki-67 DUAL-STAINED CYTOLOGY

*K. Ulrich Petry<sup>1</sup>, Alexander Luyten<sup>1</sup>, Sarah Scherbring<sup>1</sup>, Axel Reinecke-Lüthge<sup>2</sup>, Dietmar Schmidt<sup>3</sup>, Ruediger Ridder<sup>4</sup>*

**Background:** Co-testing for Pap cytology and HPV has been proposed as an approach to increase the sensitivity for the detection of high-grade CIN (HGCIN) in women aged 30 years and older. To increase sensitivity over Pap cytology testing, HPV co-testing requires the follow-up of women tested negative for Pap abnormalities, but positive for HPV.

**Objectives:** As the amount of underlying HGCIN within the group of Pap negative, HPV positive results still is relatively low, we analyzed the potential of a new immuno-cytochemical dual staining approach that detects the co-localization of p16 and Ki-67 expression as an indicator of cell cycle deregulation, to efficiently triage Pap negative, HPV positive screening results.

**Methods:** Out of a group of 7, 976 women enrolled into a prospective cervical cancer screening study for Pap cytology and HPV co-testing in 2007/2008 in the Wolfsburg/Germany area, a total of 427 Pap negative, HPV positive cases were retrospectively analyzed for the presence of cells showing immuno-cytochemical co-expression of both p16 and Ki-67. Positive test results were correlated to the presence of HGCIN confirmed during colposcopy and histology follow-up.

**Results:** 109 out of 427 (25.5%) of Pap negative, HPV positive women tested positive for the p16/Ki-67 Dual stain. Sensitivity of baseline Dual stain testing for the detection of CIN2+ during follow-up (mean follow-up time period of > 12 months) within the group of Pap negative, HPV positive women was 91.9% for CIN2+ (34/37 cases), and 96% for CIN3+ (27/28 cases). Negative p16/Ki-67 Dual stain test results at baseline had a negative predictive value of 99.1% for the development of HGCIN during the study follow-up period.

**Conclusion:** The detection of co-localization of p16/Ki-67 expression in cervical cells identifies women that may benefit from immediate colposcopy, whereas negative Dual stain test results may exclude HGCIN with a high NPV.

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Germany; <sup>2</sup> Institute of Clinical Pathology, Klinikum der Stadt Wolfsburg, Germany; <sup>3</sup> Institute for Pathology, Mannheim, Germany; <sup>4</sup> MTM laboratories, Heidelberg, Germany.

#### CLINICAL PERFORMANCE OF A BROAD-SPECTRUM RNA ASSAY IN A HIGH-PREVALENCE DISEASE SETTING

*Kate Cuschieri<sup>1</sup>, Henry Kitchener<sup>2</sup>, Andrew Horne<sup>3</sup>, Camille Busby-Earle<sup>3</sup>, Alison Hardie<sup>1</sup>, Linsey Nelson<sup>2</sup>, Andrew Bailey<sup>4</sup>, Jennifer Rowan<sup>3</sup>, Catriona Graham<sup>5</sup>, Heather Cubie<sup>2</sup>*

**Objectives:** Detection of oncogenic E6/E7 transcripts may be a better predictor of clinically significant cervical HPV infection compared with DNA based assays. However more clinical data are necessary to evaluate this. Consequently, we present an evaluation of the clinical sensitivity and specificity of the APTIMA® HPV RNA based assay (AHPV, Gen-Probe Incorporated) in comparison to the Hybrid Capture 2 DNA based assay (HC2, Qiagen Ltd) in a clinical setting.

**Methods:** Women attending two NHS colposcopy clinics (for all indications) in two city hospitals in the UK were invited to participate. Liquid based cytology (LBC) samples were collected and tested via the 2 HPV assays described. Biopsies were taken where clinically indicated and relative sensitivity and specificity of each assay for disease (defined as CIN2 or worse) were calculated.

**Results:** Approximately 1, 500 women have been recruited to the study so far. At time of abstract submission, 1008 LBC samples

have been tested by both assays and have associated, confirmed pathology results. A total of 276 cases of CIN2+ were detected and sensitivity and specificity of the AHPV for CIN2+ were 93.8%, (95% CI of 90.3, 95.4) and 49.9%, (95% CI of 46.2, 53.5) respectively. By comparison, sensitivity and specificity of the HC2 for CIN2 or worse were 94.2%, (95% CI of 90.8, 96.7) and 44.7%, (95% CI of 41.0, 48.4) respectively. When analysis was confined to women referred to colposcopy for cytologically defined low grade disease the sensitivity and specificity of the two assays were equivalent.

**Conclusions:** These preliminary data suggest that AHPV assay shows equivalent sensitivity and slightly higher specificity for the detection of CIN2 or worse (in a population with a high prevalence of disease). Further data including performance of the assays within a post treatment subset will be presented (with associated 95% CI's).

<sup>1</sup> Scottish HPV Reference Laboratory, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; <sup>2</sup> School of Cancer and Enabling Science, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; <sup>3</sup> Simpson Centre for Reproductive Health, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; <sup>4</sup> Manchester Medical Microbiology Partnership, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom; <sup>5</sup> Epidemiology and Statistics Core, Wellcome Trust Clinical Research Facility, Edinburgh, United Kingdom.

#### IMPACT OF PERFORMING MULTIPLE BIOPSIES ON THE DETECTION OF PRECANCER IN THE NCI-OUHSC BIOPSY STUDY

*Nicolas Wentzensen<sup>1</sup>, Joan Walker<sup>2</sup>, Rosemary Zuna<sup>2</sup>, Katie Smith<sup>2</sup>, Cara Mathews<sup>2</sup>, Katherine Moxley<sup>2</sup>, Roy Zhang<sup>2</sup>, Michael Gold<sup>3</sup>, Mark Schiffman<sup>1</sup>*

**Background:** A single colposcopic examination detects only 50-60% of prevalent precancers but taking multiple biopsies increases the sensitivity.

**Objectives:** We created the NCI-OUHSC Biopsy Study to systematically evaluate the benefit of taking multiple biopsies and to study cervical precancer on the lesion level.

**Methods:** Previously-untreated women referred to the University of Oklahoma colposcopy clinic for abnormal screening results were eligible for participation. Before colposcopy, a specimen was taken for liquid-based cytology, HPV genotyping, and biomarker studies. During colposcopy, a digital image of the cervix was taken and annotated for observed lesions and biopsy sites. Up to four biopsies were taken from distinct lesions; if less than four targeted biopsies were obtained, a random biopsy was added. All biopsies were ranked by severity based on visual impression and evaluated individually in histology.

**Results:** To date, 337 women have been enrolled in the study; 248 with histological results available. As worst diagnoses, 26/248 women (10.5%) had CIN3, 72 (29.0%) had CIN2, 82 (33.1%) had CIN1, and 68 (27.4%) had benign changes or normal results. 199/337 women (59.1%) had four, and 280/337 women (83.1%) had at least three biopsies. 47/335 women (14.0%) with a low grade or benign colposcopic impression had CIN2+ in one of the biopsies. Conversely, 61/335 (18.2%) with a high grade colposcopic impression had < CIN2 in their worst biopsy result. In 66.7% of women with CIN3, the worst lesion was detected in the first biopsy, in 25.9% it was found at the second

biopsy and in 7.4% it was detected in the third or fourth biopsies.

**Discussion:** We confirm the limitations of colposcopy even if performed at highest standards with extensive quality control. We demonstrate that taking multiple biopsies substantially increases the detection of CIN3. Future analyses will use ROC-type methods to explore the optimal number of biopsies.

---

<sup>1</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics, NCI, NIH, Bethesda, MD, USA; <sup>2</sup> University of Oklahoma, Norman, OK, USA; <sup>3</sup> Vanderbilt University, Nashville, TN, USA.

### CERVICAL CANCER EPIDEMIOLOGY AMONG HIV-INFECTED WOMEN IN NORTH AMERICA

*Gypsyamber D'Souza<sup>1</sup>, Yuezhou Jing<sup>1</sup>, Howard Strickler<sup>5</sup>, Michael Silverberg<sup>2</sup>, Ronald Bosch<sup>3</sup>, John Brooks<sup>4</sup>, Eric Engles<sup>8</sup>, Robert Dubrow<sup>6</sup>, Bob Hogg<sup>7</sup>, Alison Abraham<sup>1</sup>*

**Background:** Initial studies suggest immunosuppression may be associated with the increased rates of pre-cancerous cervical lesions observed in HIV-infected compared with HIV-uninfected individuals. To characterize the incidence of cervical cancer among HIV-infected women in the HAART-era, we examined data from the NA-ACCORD HIV cohort collaboration of IeDEA. **Materials and Methods:** This analysis includes data from 13 North American cohorts of HIV-infected women that collected clinically confirmed or cancer registry-linked data on invasive cervical cancer. Cervical cancer-free women were followed from the first HAART-era CD4+ measurement until the earliest of: cancer diagnosis, lost to follow-up, death, or 2007. Incidence rate overall, by calendar period, and by first CD4+ cell count after 1995 (baseline) were standardized for age using the 2000 US standard population. **Results:** Among the 16,467 HIV infected women free of disease at baseline, 102 cases of invasive cervical cancer were reported, yielding an age-standardized incidence rate of 114 per 100,000 person-years (95% CI: 88-139). Among 13,716 HIV-negative women free of disease in these cohorts there were 10 invasive cervical cancers for an incidence of 12.3 per 100,000 person-years (95% CI 6.6 -23), similar to the age-adjusted SEER population incidence of 8.2 per 100,000 person-years. In the HAART era the age-standardized cervical cancer incidence among HIV-infected women remained similarly high in 1996-99, and 2000-03, with a non-significant decrease in 2004-07 (133, 152, and 87 per 100,000 respectively). The age-standardized incidence rates increased with decreasing baseline CD4+ categories of > 350, 200-350 and <200 cells/ $\mu$ L (68, 113 and 185 respectively). There was no clear trend in incidence was not associated with age. **Conclusions:** In this large collaboration of North American HIV cohorts, cervical cancer incidence was ten-fold higher among HIV-infected than uninfected women. Stable rates over calendar time suggest improvements in HIV-therapies may have not impacted rates.

---

<sup>1</sup> Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; <sup>2</sup> Kaiser Permanente Northern California, Oakland, CA, USA; <sup>3</sup> Harvard University, Boston, MA,

USA; <sup>4</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; <sup>5</sup> Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, NY, USA; <sup>6</sup> Yale University, New Haven, CT, USA; <sup>7</sup> BC Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver, BC, Canada; <sup>8</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics, NCI, NIH, Bethesda, MD, USA.

### PREVALENCE INCIDENCE AND PERSISTENCE OF GENITAL HPV INFECTION IN WOMEN BETWEEN THE AGES OF 25 AND 45

*Xavier Castellsague<sup>1</sup>*

**Background:** A prophylactic quadrivalent HPV vaccine could benefit adult women if they are susceptible to incident genital HPV infections and are acquiring new infections with vaccine HPV types. This report presents baseline and prospective data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety, immunogenicity and efficacy of the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) vaccine in women ages 24 to 45.

**Methods:** We present the results of an epidemiologic analysis of 3,730 women enrolled in a quadrivalent HPV vaccine efficacy trial between 6/18/2004 and 4/30/2008. Subjects were enrolled from 7 countries (Colombia, France, Germany, Philippines, Spain, Thailand, and the United States) through community and academic health centers and primary health care providers.

**Results:** Average baseline prevalence of anogenital infection and/or seropositivity was 32.8% for  $\geq 1$  vaccine HPV types, and 0.3% for all vaccine HPV types (vaccine and placebo arms). Incidence of anogenital infection with any vaccine HPV type was  $\sim 10.5\%$  (placebo arm). The rate of persistent infection was  $\sim 5\%$  over a 30-month period among women in the placebo arm naïve to the relevant type at baseline. Predictors of incident infection included younger age, marital status other than first marriage, higher number of lifetime and recent sex partners and Chlamydia/gonorrhea infection at baseline.

**Conclusions:** These findings indicate that women up to age 45 could benefit from administration of the quadrivalent HPV vaccine, as they are acquiring anogenital infections with vaccine HPV types. Future study concerning incident and prevalent HPV infection among women over age 25 would be warranted.

---

<sup>1</sup> Cancer Epidemiology Research Program, Institut Català d'Oncologia, Barcelona, Catalonia, Spain.

### THE PSYCHOLOGICAL IMPACT OF ANAL CANCER SCREENING ON HIV+ MEN

*Jodie Landstra<sup>1,2</sup>, Leon P. Botes<sup>3,4</sup>, Joseph Ciarrochi<sup>1</sup>, Frank P. Deane<sup>1</sup>, Richard J. Hillman<sup>3,4</sup>*

**Background:** Human papillomavirus is the sexually transmitted precursor for cervical and anal cancer. Anal cancer occurs at rates of up to 137/100,000 in HIV + men who have sex with men (MSM). Anal cancer screening is not currently standard of care for HIV + MSM in Australia, but is suggested in some guidelines. Studies of cervical screening have shown psychological impacts including increased anxiety, reduced quality of life and

diminished sexual well-being. There are no comparable studies in men. Therefore we initiated the first known study of the psychological impact of anal cancer screening on HIV + MSM. **Methods:** Self-report measures were used in a prospective, multi-wave longitudinal study of 291 men undergoing anal screening. Using previously validated methods, we determined baseline psychological well-being (worry, depression, anxiety, stress and sexual interest) and changes to well-being after cytological and histological sampling procedures and receipt of results. **Results:** Three groups were identified. The "Low Threat" group received cytology results of negative or LSIL and no further investigation. Both the "Reassured" and "High Threat" groups received ASC-H, ASCUS or HSIL cytology results and were referred for High Resolution Anoscopy (HRA). At HRA, the Reassured group were either not biopsied (negative HRA) or were given LSIL histology results. The High Threat group received histology results of HSIL. The Reassured and High Threat groups differed significantly to the Low Threat group in four areas: more worry about cancer, worse anal and future health and less interest in sex. These results are similar to cervical studies. **Conclusion:** Men were psychologically impacted by the anal cancer screening processes, particularly in terms of worry about cancer, both by referral to and results from HRA investigation. The introduction of any screening program needs to consider the psychological impact of the procedures and offer appropriate psychosocial support.

<sup>1</sup> University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia; <sup>2</sup> HIV, Hepatitis C & Mental Health Service, St Vincent's Hospital, Darlinghurst, NSW, Australia; <sup>3</sup> Sexually Transmitted Infection Research Centre (STIRC), University of Sydney, Westmead, NSW, Australia; <sup>4</sup> Centre for Applied Medical Research (CAMR), St Vincent's Hospital, Darlinghurst, NSW, Australia.

#### RISK OF CERVICAL AND VULVAR CANCERS ASSOCIATED WITH VARIATION IN IMMUNE RESPONSE AND HPV RELATED GENES

Margaret Madeleine<sup>1</sup>, Lisa Johnson<sup>1</sup>, Mari Malkki<sup>1</sup>, Denise Galloway<sup>1</sup>, Effie Petersdorf<sup>1</sup>, Stephen Schwartz<sup>1</sup>

Variation in genes related to immune response (CD28, CTLA4, and ICOS) and HPV susceptibility or mechanism (EVER1/2, ERAP1, TERT, UBE2C, and UBE3A) may affect development of HPV-related cancers. We examined the risk of cervical and vulvar cancers in case-control studies conducted in Seattle. DNA from women with cervical (n = 1,000) and vulvar cancer (n = 545) and population-based controls (n = 951) was genotyped for tagging SNPs. Odds ratio (OR) estimates under a log-additive model for minor alleles were calculated from age-adjusted logistic regression. Increased risk of cervical cancer was associated with CD28 rs10932017 (OR 1.2, 95% CI 1.1-1.4) and both cervical and vulvar cancers were associated with rs3181096 (OR 0.9, 95% CI 0.7-1.0). Vulvar cancer was associated with CTLA4 rs733618 (OR 0.8, 95% CI 0.6-1.0). Several ERAP1 variants were associated with cervical adenocarcinoma: rs998509 (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.6), rs3734016 (OR 1.5, 95% CI 1.1-2.0), and rs27639 (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.7), rs12517900 (OR 0.7, 95%

CI 0.5-0.9), and rs149078 (0.8, 95% CI 0.7-1.0). In contrast, a different set of SNPs in ERAP1 was associated with vulvar cancer, including a non-synonymous coding SNP rs10050860 (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.6), rs2032890 (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.5), rs27039 (OR 0.8, 95% CI 0.7-1.0), rs27619 (OR 0.8, 95% CI 0.7-1.0), 3'UTR rs28096 (OR 1.2, 95% CI 1.0-1.4), and 3'UTR rs7063 (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.5). For TERT, risk of vulvar cancer was associated with rs2736100 (OR 0.8, 95% CI 0.7-1.0), rs2736118 (OR 1.2, 95% CI 1.1-1.5), rs2853690 (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.6), rs33961405 (OR 0.8, 95% CI 0.7-1.0), and rs7726159 (OR 0.8, 95% CI 0.7-1.0). There were no significant associations with tagSNPs in the EVER1/2, ICOS, UBE2C, or UBE3A genes. Our data suggest that common variants of genes important in immune regulation and HPV-related processing, or genes in linkage with them, may influence risk of HPV-related cancer.

<sup>1</sup> Program in Epidemiology, Clinical Research and Cancer Biology, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA.

#### A NATIONAL OUTCOME FOR QUADRIVALENT HPV VACCINATION: DECLINING RATES OF GENITAL WARTS IN AUSTRALIA

Basil Donovan<sup>1,2</sup>, Neil Franklin<sup>1</sup>, Rebecca Guy<sup>1</sup>, Andrew Grulich<sup>1</sup>, David Regan<sup>1</sup>, Handan Wand<sup>1</sup>, Christopher Fairley<sup>3</sup>

**Background:** The quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine has demonstrated high efficacy in clinical trials but no reports to date have described the vaccine's effect at a national level. From mid-2007 Australia was among the first countries to fund a universal vaccination program for all females between 12 and 26 years and coverage rates of ~80% have been achieved. **Objectives:** We established a national surveillance network to determine trends in clinical presentations for genital warts. **Methods:** Eight sexual health services located around Australia provided data on all new patients (n = 110,073) between 2004 and 2009. Data were collected on new diagnoses of genital warts (n = 6, 387), demographics, sexual behaviour, and HPV vaccination status. **Results:** Up to mid-2007, when the vaccination program began, there had been a gradual increase in the proportion of new patients diagnosed with genital warts. Thereafter there was a marked and ongoing decline in the proportion of women up to the age of 27 years diagnosed with warts: the decline to the end of 2009 was greater among Australian resident women (60%) than traveling/migrant women (47%, p < 0.001). There was no decline in warts among women older than 27 years or among men who have sex with men (p = 0.23), while heterosexual men experienced a lesser (31%) but significant (p < 0.001) decline. By 2009, 75.3% of resident women up to 27 years, 29.7% of traveling/migrant women up to 27 years, and 18% of women over 27 years reported having had a previous quadrivalent or an unknown HPV vaccine. **Conclusions:** High coverage by the vaccination program has had a large population-level impact on the incidence of genital

warts in young Australian women. A more moderate impact for heterosexual men has presumably resulted from herd immunity.

<sup>1</sup> National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>2</sup> Sydney Sexual health Centre, Sydney Hospital, Sydney, NSW, Australia; <sup>3</sup> School of Population Health, University of Melbourne, and Melbourne Sexual Health Centre, Melbourne, VIC, Australia.

### INCREASING BURDEN OF HPV – ASSOCIATED ANAL CANCER IN AUSTRALIA

*E. Lynne Conway<sup>1</sup>, Alicia Stein<sup>1</sup>, Jane Hocking<sup>2</sup>, Julia Brotherton<sup>3</sup>, David Regan<sup>4</sup>, Andrew Grulich<sup>4</sup>*

**Background:** Given current clinical trials investigating the prophylactic efficacy of vaccination against HPV 16/18 anal cancer precursors in males, there is a need to quantify the projected burden of anal cancer. In this study we analyse anal cancer incidence and survival in the Australian population, with a focus on the squamous cell histological types, over 90% of which are attributable to HPV 16/18.

**Methods:** Data were obtained from the Australian National Cancer Statistics Clearing House databases including counts and incidence of squamous cell carcinomas and squamous cell variants of the anus, anal canal and rectum (anal SCC) and anal adenocarcinoma (anus and anal canal) from 1982–2005, and five year relative survival of all anal cancer from 1982–2004.

**Results:** From 2000–2005 there were ~270 cases of invasive anal cancer per year with annual age-adjusted incidence of 1.35 (95% CI 1.28-1.41)/100,000. SCC was the most common histology - 74% vs. 22% for adenocarcinoma. SCC incidence was higher in females than males (1.10 vs. 0.88/100,000), but adenocarcinoma incidence was lower (0.25 vs. 0.37/100,000). From 1982 - 2005 there was a significant increase in the incidence of SCC, more pronounced in males (3.4% pa 95% CI: 2.5-4.3) than females (1.9% pa 95% CI: 1.2-2.6), compared to a borderline increase in anal adenocarcinoma incidence in males and none in females. Five year relative survival from anal cancer improved from 59% in 1982–1988 to 68% in 1997 - 2004. Survival was higher in females than males (73% vs. 61%).

**Conclusion:** There has been a marked increase in incidence of HPV-associated anal carcinoma, particularly in males, over the past 25 years in Australia. Projections in anal cancer burden will need to consider changes in behavioral risk factors, the impact of the current female HPV vaccination program and the contribution of MSM.

<sup>1</sup> CSL Limited, Parkville, VIC, Australia; <sup>2</sup> Centre for Women's Health, Gender and Society, Melbourne School of Population Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; <sup>3</sup> Registries. Victorian Cytology Service, East Melbourne VIC, Australia; <sup>4</sup> National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, The University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia.

### PAPILLOMAVIRUS INFECTION REQUIRES $\gamma$ SECRETASE

*Balasubramanyam Karanam<sup>1</sup>, Shiwen Peng<sup>1</sup>, Tong Li<sup>1</sup>, Christopher B. Buck<sup>2</sup>, John T. Schiller<sup>2</sup>, Patricia M. Day<sup>2</sup>, Richard B.S Roden<sup>1,3,4</sup>*

The mechanisms by which papillomaviruses breach cellular membranes and traffic to deliver their genomic cargo to the nucleus are poorly understood. Here we show that infection by a broad range of papillomavirus types requires the intramembrane protease  $\gamma$ -secretase. The  $\gamma$ -secretase inhibitor XXI inhibits infection in vitro by all types of papillomavirus pseudovirions tested (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 45, HPV 58 and CRPV) with IC<sub>50s</sub> of 130-500pM, and regardless of reporter construct. Vaginal application of XXI prevents infection of the mouse genital tract by HPV 16 pseudovirions. Conversely, XXI does not inhibit in vitro infection by pseudovirions derived from the polyomaviruses BK or Merkel Cell polyomavirus. Many  $\gamma$ -secretase substrates are pre-cleaved by sheddases prior to intramembraneous digestion. The  $\gamma$ -secretase inhibitors batimistat, marimistat and TAPI-0 failed to prevent HPV infection in vitro. Nicastrin, APH-1 and Presenilin-1 are essential components of the  $\gamma$ -secretase complex, and mouse embryo fibroblasts deficient in any one of these components were not infected by HPV 16, whereas wild type and  $\gamma$ -secretase (BACE1)-deficient cells were susceptible. Neither the uptake of HPV 16 nor the disassembly of capsid to reveal a buried L1 epitope and BrdU-labeled encapsidated DNA are dependent upon endosomal acidification or  $\gamma$ -secretase activity in HaCaT cells. However, blockade of either endosomal acidification or  $\gamma$ -secretase activity by ammonium chloride or XXI respectively prevent the BrdU-labeled DNA encapsidated by HPV 16 from reaching the ND-10 subnuclear domains. Since L2 is critical for endosomal escape and targeting of the viral DNA to ND-10 and  $\gamma$ -secretase is located in endosomal membranes, our findings suggest that either L2 or a cellular protein involved in infectious entry must be cleaved by  $\gamma$ -secretase for the escape of the papillomavirus L2/genome complex from the endosome and trafficking of the L2-nucleohistone complex to the nucleus.

<sup>1</sup> Department of Pathology, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; <sup>2</sup> Laboratory of Cellular Oncology, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA; <sup>3</sup> Oncology, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; <sup>4</sup> Gynecology and Obstetrics, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

### GENOTYPE-SPECIFIC NATURAL HISTORY OF ORAL HPV INFECTIONS AMONG YOUNG MOTHERS FOLLOWED-UP FOR 6-YEARS IN THE PROSPECTIVE FINNISH FAMILY HPV STUDY

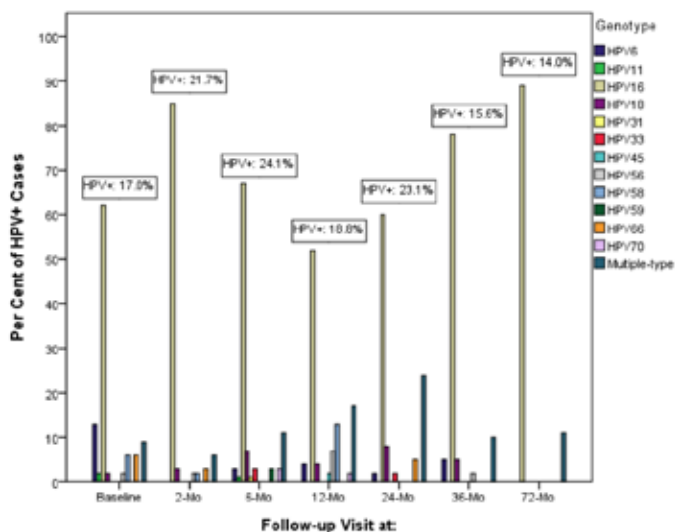
*Stina Syrjänen<sup>1</sup>, Jaana Willberg<sup>1</sup>, Jaana Rautava<sup>1</sup>, Marjut Rintala<sup>2</sup>, Kari Syrjänen<sup>3</sup>, Seija Grenman<sup>2</sup>*

**Background:** Nearly nothing is known about the genotype specific natural history of oral HPV-infection.

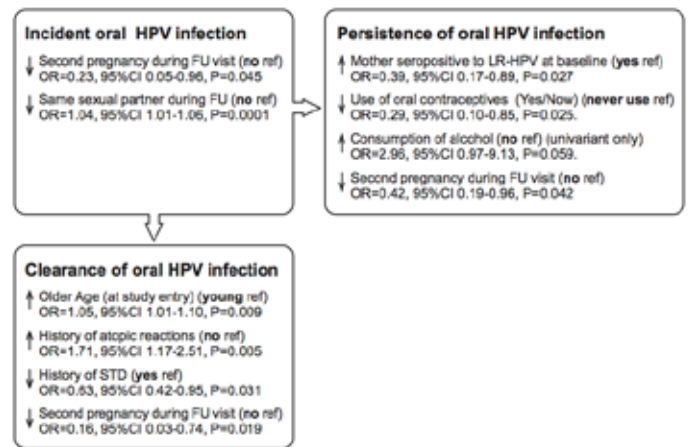
**Methods:** In the Finnish Family HPV Study 329 pregnant women (mean age 25.5yrs) were enrolled at 3<sup>rd</sup> trimester, and followed-up for 6yrs (median 62.4mo). HPV-genotyping was done with Multimatrix® at each visit. The following outcome patterns of oral HPV-infections (n = 326) were defined: 1. always negative (n = 143), 2. incident HPV (n = 116), 3. type-specific persistence (n = 51), 4. non type-specific persistence (n = 12), 5. fluctuation (n = 33), and 6. clearance = transient (n = 76). Predictors of type-specific acquisition, clearance and persistence of species 7/9-genotypes were determined by generalized estimating equation models.

**Results:** HPV-detection varied from 15% to 24% during the follow-up. The following single-type infections were found: HPV 6, 11, 16, 18, 45, 56, 58, 59, 66, 70. HPV 16 was the most prevalent, followed by HPV 6, 56, 58 (Figure 1). Multiple-type infections with species 9 were most common, followed by species 6, 10 and 7. Clearance rate was much higher for LR- than HR-types (CR 227-400/1,000 wmr versus 48-60/1,000 wmr). The clearance of species 7/9 was predicted by age, history of atopic reaction, history of STD and second pregnancy. The mean time to clearance for HPV 6 and 11 was shorter than that for HPV 16, 58, 59, 4.6-2.5mo versus 18.8-37mo, respectively. HPV 16, multiple-type infections and HPV 6 persisted most frequently with a mean time of 18-20mo. The predictors of persistent oral HPV infection with the species 9 were mothers being seropositive to LR-HPV s at baseline, use of oral contraceptives, consumption of alcohol and second pregnancy during FU (Figure 2).

**Conclusion:** HPV 16 and multiple types caused most frequent incident infections, were most likely to remain persistent and least likely to clear. The type spectrum in oral mucosa is more narrow than that reported in the genital tract, but LR-HPV s are more frequent. No association with oral sex was found. Predictors of oral HPV and genital mucosa might interplay in controlling the outcome of female HPV infection.



**Figure 1** - Per cent distribution of oral HPV genotypes by FU-visits (boxes represent the total detection rate in women at that FU-visit).



**Figure 2** - Predictors of oral HPV infection and its outcome in women.

<sup>1</sup> Medicity Research Laboratory and Department of Oral Pathology, Institute of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Turku, Finland; <sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Turku University Hospital, Turku, Finland; <sup>3</sup> Department of Oncology and Radiotherapy, Turku University Hospital, Turku, Finland.

## VIRAL ONCOGENE EXPRESSION DEFINES OROPHARYNX CARCINOMAS WITH ACTIVE HPV 16 INVOLVEMENT

Dana Holzinger<sup>1,2</sup>, Markus Schmitt<sup>2</sup>, Gerhard Dyckhoff<sup>1</sup>, Michael Pawlita<sup>2</sup>, Franz X. Bosch<sup>1</sup>

**Background:** A subset of oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCC) contains HPV 16 DNA and appears to have a better prognosis. However, this subset may be heterogeneous. To better define the group of HPV-driven tumors we included HPV RNA analysis in a large OPSCC series and evaluated the association of viral DNA and RNA status with clinical parameters.

**Methods:** Fresh-frozen tissues from 199 German OPSCC collected between 1990 and 2008 were subjected to semi-quantitative multiplex papillomavirus genotyping (MPG). HPV 16 DNA positive tumors were quantitatively analyzed for viral oncogene E6\*II RNA expression by NASBA amplification and bead-based hybridization.

**Results:** HPV 16 DNA was present in 97/199 (48.7%) OPSCC, viral load was low (HPV<sup>+</sup>) in 61 (31.1%) and high (HPV<sup>++</sup>) in 36 (18.4%) tumors. Prevalence of HPV 16 was highest in tonsillar carcinomas (60.7% vs. 41.1% in the other oropharyngeal subsites) and increased by 24.4% from 1990 to 2008. HPV 16 E6\*II RNA was expressed in 35/37 (94.6%) HPV<sup>++</sup> tumors but only in 14/60 (23.3%) HPV<sup>+</sup> tumors. Kaplan Meier analyses showed that viral load and even more viral oncogene RNA were associated with better overall survival (OS) and progression free survival (PFS; OS: p = 0.015 vs. p = 0.035; PFS: p = 0.007 vs. p = 0.030, logrank test). Oncogene RNA positive tumors were associated with never smoking and never drinking and with the absence of distant metastasis, but not with younger age.

**Conclusion:** This study demonstrates a pronounced



heterogeneity among HPV 16 DNA positive tumors and confirms that DNA genotyping alone is insufficient to define the role of the virus. OPSCC expressing oncogene HPV 16 RNA are truly HPV-driven tumors. OPSCC harboring HPV 16 DNA but negative for E6\*II behave like the HPV negative tumors with regard to clinical parameters.

<sup>1</sup> Molecular Biology Laboratory, Department of Otolaryngology, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; <sup>2</sup> Division of Genome Modifications and Carcinogenesis, Infection and Cancer Program, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

### HPV IN ORAL MUCOSA OF NEWBORN AND THEIR CONCORDANCE WITH HPV TYPES IN MOTHER'S CERVICAL SAMPLE TAKEN BEFORE DELIVERY

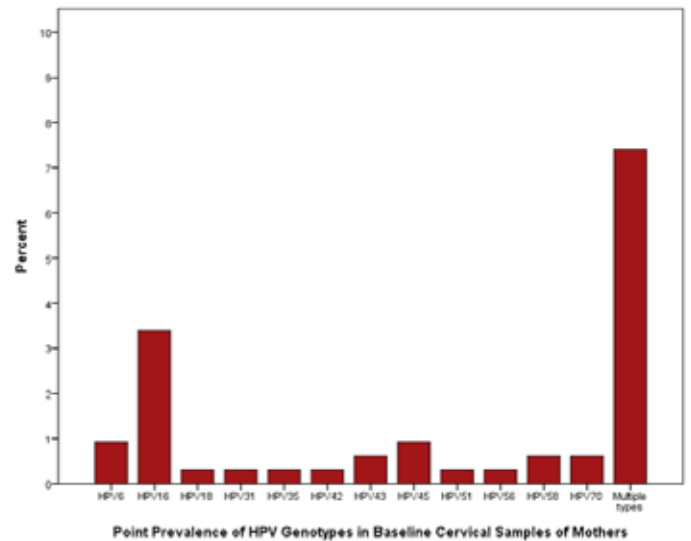
Hanna-Mari Koskimaa<sup>1</sup>, Jaana Willberg<sup>1</sup>, Jaana Rautava<sup>1</sup>,  
Marjut Rintala<sup>2</sup>, Kari Syrjänen<sup>3</sup>, Seija Grénman<sup>2</sup>,  
Stina Syrjänen<sup>1</sup>

**Background:** HPV DNA has been found in oral mucosa of newborn but the HPV genotype distribution study is incomplete.

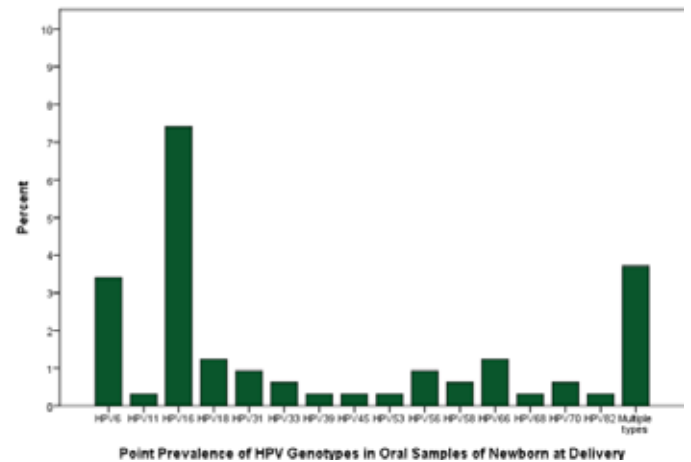
**Methods:** In Finnish Family HPV Study, 324 pregnant women (median age 26 yrs; range 18-46) were enrolled at 3<sup>rd</sup> trimester (= baseline visit), and subjected to oral and cervical sampling for HPV testing. At delivery newborn's oral and cord blood samples as well as placental samples were collected. HPV-genotyping was done with Multimetrix® assay. Maternal risk factors predisposing newborn to test HPV-positive were evaluated, and concordance of HPV genotypes between mother's genital and newborn's oral samples was tested and analyzed.

**Results:** HPV was detected in 22.4% of the oral samples from the newborn and in 16.4% of the mothers' cervical samples. The point prevalence of HPV genotypes is given in **Figures 1 and 2**. In both mothers and newborns, HPV 16, multiple-type combinations and HPV 6 were the most prevalent types. In addition, HPV 45 was detected frequently in mothers. The species-specific concordance between the newborn and the mothers was almost perfect (weighted kappa = 0.988; 95% CI 0.951-0.997), and in pair-wise comparison at genotype level, the mother-newborn pairs were not significantly different (Wilcoxon signed ranks test,  $p = 0.753$ ). Oral HPV carriage in newborn was most significantly associated with HPV detection in the placenta (OR = 13.9; 95% CI 3.7-52.2) and in umbilical cord blood (OR = 4.5; 95% CI 1.3-15.3). At genotype level, 4/5 HPV 6- and 5/7 HPV 16 infections were concomitantly present in the placental and oral samples, similarly as 2/5 HPV 6-, 3/5 HPV 16- and 1/1 HPV 39 infections were detected in the umbilical cord blood and oral mucosa.

**Conclusion:** HPV detection in oral samples of newborn at delivery is common. Genotype spectrum, however, is narrower when compared with maternal cervical samples shortly before delivery. The high-level maternal-newborn concordance leaves little doubt that infected mother transmits HPV to her newborn via placenta and cord blood.



**Figure 1** - Point prevalence of HPV genotypes in the pre-term (baseline) cervical samples of mothers.



**Figure 2** - Point prevalence of HPV genotypes in the oral samples of newborn at delivery.

<sup>1</sup> Medicity Research Laboratory and Department of Oral Pathology, Institute of Dentistry, Faculty of Medicine, University of Turku, Finland; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Turku University Hospital, Turku, Finland; <sup>3</sup>Department of Oncology and Radiotherapy, Turku University Hospital, Turku, Finland.

### ORAL HPV PERSISTENCE AT 6- AND 12- MONTHS AMONG HEALTHY MEN: THE HIM STUDY

Aimee R. Kreimer<sup>1</sup>, Allan Hildesheim<sup>1</sup>, Martha Abrahamsen<sup>2</sup>,  
Danelle Smith<sup>2</sup>, Mary Papenfuss<sup>2</sup>, Luisa L. Villa<sup>3</sup>, Eduardo  
Lazcano<sup>4</sup>, Anna R. Giuliano<sup>2</sup>

**Background:** HPV causes some head and neck cancers mainly in the oropharynx; yet, oral HPV natural history is poorly understood. The rarity of oral HPV infection among healthy individuals (estimated prevalence ~5%) hinders research in this area.



**Methods:** Oral rinse/gargle specimens were collected and tested from men aged 18-70 (median age 32 years), participating in the HIM Study, a prospective study of healthy men residing in the United States, Mexico, and Brazil. DNA was extracted using the Qiagen BioRobot Media MDx Automated DNA Purification Protocol; Roche Linear Array (LA) was used to detect 37 HPV types (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 66 were considered carcinogenic). Oral HPV persistence at 6- and 12-months was determined among men who tested HPV positive on their first oral collection.

**Results:** Oral HPV DNA was detected among 142 of 1618 men (8.8%; HPV 16:0.4%; carcinogenic HPV:1.0%) on first collection, of which 67 were known types on the LA system; 57 of these had at least a 6-month follow-up visit and median follow-up time was 12 months. Overall, type-specific HPV persistence for at least 6-months was present in 49.1% (n = 28 of 57) of men; of these 28 men, 14 had specimens collected at 12+ months and 42.8% (n = 6) of their infections persisted. HPV 16 infections appeared more likely to persist at least 6-months than non-16 carcinogenic HPV infections (75% [3 of 4] vs. 44.4% [4 of 9], respectively). Of note, an unexpectedly high number of HPV 55 infections were detected (n = 16); 68.8% (n = 11) of these infections persisted 6+ months.

**Conclusions:** Almost half of oral HPV infections persisted for one year; rates of oral HPV persistence may be longer than cervical (~33% persist to 12-months), although small sample size precluded precise estimates. Larger studies with longer follow-up periods are required to estimate rates of type-specific persistence and factors associated with persistence.

<sup>1</sup> National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD, USA; <sup>2</sup> H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA; <sup>3</sup> Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo, Brazil; <sup>4</sup> Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México.

## HPV VACCINE INTRODUCTION IN EUROPE: LESSONS LEARNED

*Linda Eckert<sup>1,2</sup>, Liudmila Mosina<sup>3</sup>, Rebecca Martin<sup>3</sup>*

**Objective:** The 53 countries of the WHO European Region are diverse in income levels and health care systems. To date, 18 countries have introduced the HPV vaccine, with varying success and documentation of their immunization schedules. However, there has been scant documentation of these successes and the challenges encountered with HPV vaccine implementation in the WHO European Region in a consistent, standardized manner to allow for lessons learned. These experiences could benefit other countries in the Region considering HPV vaccine implementation.

**Methods:** We conduct a standardized phone interview with 15 of the 18 European countries that have introduced the HPV vaccine. Information regarding 15 items such as implementation strategies, target population, communication, funding, challenges, and coverage was obtained using a standardized data collection questionnaire which the participant received prior to the phone call. Data was aggregated where similar strategies have been used to implement the vaccine.

**Conclusions:** In the WHO European Region, success of HPV

vaccine introduction has varied widely, with some countries obtaining high rates of coverage and others very low. Financing mechanisms have also varied substantially in this economically diverse WHO region. Information from the interviews will be tabulated and presented. We will present strategies on the decision to use the vaccine and how it was implemented (mass catch-up campaigns or routine immunization programmes, and whether a comprehensive approach was used). We collected and will present samples of vaccine education offered to providers, patients, and media as well as problem solving strategies for handling adverse events and negative publicity. We will address finance mechanisms and cost effectiveness analyses used in this varied region with middle and high income countries. Disseminating the collective experiences of HPV vaccine implementation successes and challenges is vital to enable assistance to countries as they seek guidance towards introduction of the HPV vaccine.

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>2</sup> World Health Organization, Geneva, Switzerland; <sup>3</sup> WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.

## HIGH-GRADE ANAL INTRA-EPITHELIAL NEOPLASIA IN HOMOSEXUAL MEN: DATA FROM TWO COMMUNITY-BASED COHORTS

*Fengyi Jin<sup>1</sup>, Marina van Leeuwen<sup>2</sup>, Claire Vajdic<sup>3</sup>, Leo McHugh<sup>1</sup>, Garrett Prestage<sup>2</sup>, Leon Botes<sup>1</sup>, Gabriele Medley<sup>4</sup>, Sepehr Tabrizi<sup>5</sup>, Andrew Grulich<sup>2</sup>, Richard Hillman<sup>1</sup>*

**Background:** We report the prevalence and risk factors for high grade anal intra-epithelial neoplasia (HG-AIN), the precursor of anal cancer, in two community-based cohorts of HIV-negative and HIV-positive homosexual men in Sydney, Australia.

**Methods:** A cross-sectional study of consecutive participants in both cohorts in 2005 was performed (204 HIV-negative and 127 HIV-positive men). Anal cell samples collected by the research nurse were used for anal cytological analysis using the ThinPrep procedure. The residuum of PreservCyt vials was tested for HPV using Digene Hybrid Capture 2. Participants with anal squamous cell of undetermined significance (ASCUS) or greater cytological abnormality were offered high resolution anoscopy (HRA).

**Results:** Seventy-seven men had cytological changes of ASCUS or greater (16.7% HIV-negative and 33.6% HIV-positive men,  $p < 0.001$ ). However, only 3 (2.3%) HIV-positive men and no HIV-negative men had high grade cytological abnormalities. Of these 77 men, 63 (81.8%) underwent HRA, and 21 (33.3%) of these had histologically confirmed HG-AIN. The prevalence of HG-AIN was significantly higher in HIV-positive men (12.6%) than in HIV-negative men (5.0%, OR = 2.73, 95% CI 1.14-6.53). HG-AIN was not related to age, current smoking status, anal symptoms, or reporting receptive anal intercourse in the last six months. The presence of HG-AIN was strongly associated with the detection of high risk types of anal HPV (OR = 11.20, 95% CI 1.48-84.49), but not with low risk types (OR = 1.80, 95% CI 0.72-4.53).

**Conclusion:** HG-AIN was prevalent in sexually active

homosexual men across all age groups and almost three times as common in HIV-positive men as in HIV-negative men. The presence of high risk anal HPV was highly predictive of HG-AIN. More studies are needed to better determine the incidence and the natural history of HG-AIN in this population.

<sup>1</sup> Sexually Transmitted Infections Research Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; <sup>2</sup> National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>3</sup> UNSW Cancer Research Centre, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>4</sup> Melbourne Pathology, Melbourne, VIC, Australia; <sup>5</sup> The Royal Women's Hospital, Melbourne, VIC, Australia; <sup>6</sup> Social Policy Research Centre, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia.

### ACCEPTABILITY OF THE HPV VACCINE FOR MALES: A REVIEW OF THE LITERATURE

Julia Hood<sup>1</sup>, Nicole Liddon<sup>1</sup>, Bridget Wynn<sup>1</sup>, Lauri Markowitz<sup>1</sup>

**Background:** A quadrivalent HPV vaccine is available to men in some countries. This vaccine was licensed for use in males in the United States in 2009, but was not recommended for routine use. We reviewed available literature on the acceptability of the HPV vaccine for males.

**Methods:** PubMed was searched for articles presenting HPV vaccine intention data for males published between 2000 and 2010. Thirty-eight articles met inclusion criteria and were reviewed using a standardized abstraction form. Researchers independently reviewed and summarized each study and discrepancies were reconciled.

**Results:** Half of the studies were conducted in the United States (n = 19); the remainder were conducted in Canada (4), UK (3), Australia (2), Malaysia (2), Netherlands (2), Brazil (1), El Salvador (1), Italy (1), Sweden (1), Thailand (1), and Turkey (1). The majority (86%) of studies relied upon cross-sectional surveys and convenience samples (60%). HPV vaccine acceptability was high among American male college students (74%-78%) and gay/bisexual men (73%), but lower in samples of primarily heterosexual men from a wider age range (33%-48%). Contradictory findings about 'partner protection' messages were found among men and parents. Parental acceptance varied widely (12%-100%) depending on the question frame, respondents' ethnicity, and study location. Among Latino parents in both the US and El Salvador, acceptability was high (up to 100%). Physicians preferred the quadrivalent vaccine and to recommend to girls and older adolescents. Among studies conducted in the US using nationally representative samples, intention to recommend HPV vaccine to older male patients ranged from 82%-92%. Acceptability was lower in surveys of providers in more localized settings using different methodologies (27%-82%).

**Conclusion:** HPV vaccine acceptability for males varied substantially, most likely due to variation in study designs, including information provided to participants and question

framing. Findings from this review suggest among whom and under which circumstances HPV vaccine acceptability for men is likely to be high.

<sup>1</sup> Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA.

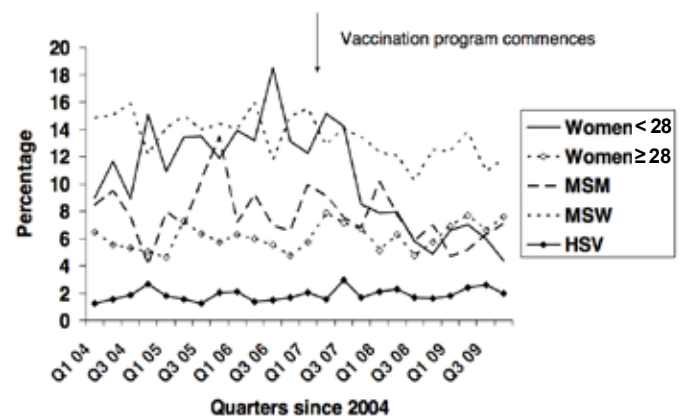
### CONTINUED RAPID DECLINE IN WARTS AFTER NATIONAL QUADRIVALENT HPV VACCINE PROGRAM

Christopher Fairley<sup>1,2</sup>, Jane Hocking<sup>1</sup>, Lyle Gurrin<sup>1</sup>, Marcus Chen<sup>1</sup>, Basil Donovan<sup>3</sup>, Catriona Bradshaw<sup>2,4</sup>

**Background:** Australia provided free quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine to 12-18 year old girls in a school-based program from April 2007 and to women < 27 years through general practices from July 2007. Coverage rates for three doses of the vaccine are about 70% in both groups.

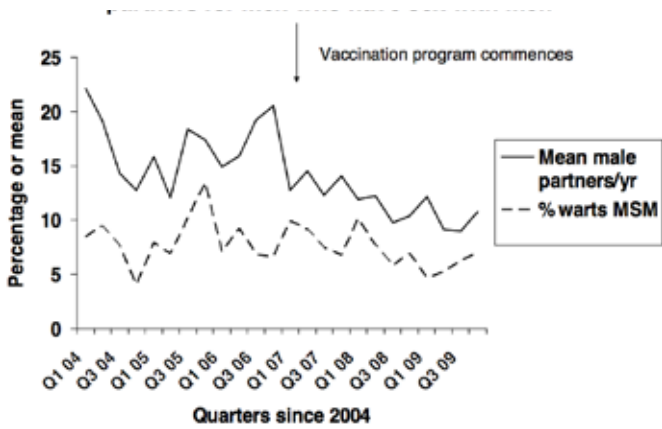
**Methods:** The proportion of new clients with genital warts at Melbourne Sexual Health Centre (MSHC) from January 2004 to December 2009.

**Results:** 44, 256 new clients attended MSHC between 2004-2009 and genital warts were diagnosed in 4, 518 (10.2%; 95% confidence intervals (CI): 9.9-10.5). The proportion of warts in women < 28 years fell from an average of 12.7% before 2008 to 4.4% in the last quarter of 2009 (**Figure 1**).



**Figure 1** - Presentations with warts. Quarters 2004 to 2009.

The proportion of new clients with genital warts was significantly lower in 2008-9 than 2004-7 for women < 28 years (RR = 0.45 (95% CI 0.39-0.52)), heterosexual men (RR = 0.82 (95% CI 0.75-0.90)) and men who have sex with men (MSM) (RR = 0.80 (95% CI 0.65-0.98)) but not women < 28 (RR = 1.1 (95% CI 0.87-1.3)). The falls in warts in women < 28 and heterosexual men occurred despite significantly higher mean numbers of sexual partners per year in 2008-9 compared to 2004-7 (P < 0.001 for both women < 28, and heterosexual men). In contrast, the fall in warts in MSM was associated with a lower mean number of male partners in 2008-9 (11.5 partners per year) compared to 2004-7 (17.3 male partners per year, P < 0.001), **Figure 2**.



**Figure 2** - Presentations with warts (2004-2009) and male partners for men who have sex with men

**Conclusions:** Our data suggests that the initial rapid and marked reduction in the incidence of genital warts among women < 28 years of age, originally seen in 2008, is continuing in 2009. The reduction in genital wart diagnoses observed in MSM may be due to a lower risk profile of MSM in 2008-9.

<sup>1</sup> School of Population Health, University of Melbourne, Victoria, Australia; <sup>2</sup> Melbourne Sexual Health Centre, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>3</sup> National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research, University of New South Wales, New South Wales, Australia; <sup>4</sup> Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Prahran, Victoria, Australia.

**NEW MOLECULAR MARKERS FOR CERVICAL CANCER SCREENING: DISTINGUISHING HYPE FROM HOPE**

*Paloma Martin<sup>1</sup>, Linah Kilany<sup>1</sup>, Diego Garcia<sup>1</sup>, Ana M López<sup>2</sup>, Josefa Martin-Azaña<sup>3</sup>, Carmen Bellas<sup>1</sup>*

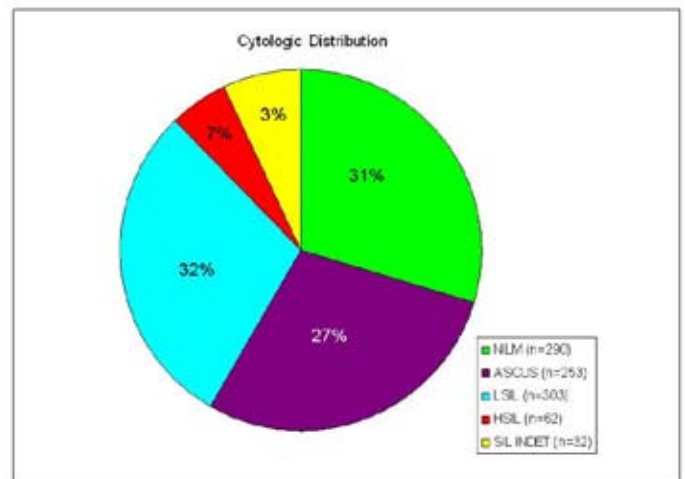
**Objective:** The aim of this study was to analyze the distribution of type specific HPV infection among women with normal and abnormal cytology and its correlation with grade of lesion.

**Methods:** From May 2006 to December 2009, a total of nine hundred and forty HPV positive specimens were included in this study. Cases were included if the molecular analysis and cytology were available and if they had no previous HPV study done. HPV DNA detection and genotyping was performed by PCR using the L1 consensus HPV MY09/11 primers, and flow-through hybridization.

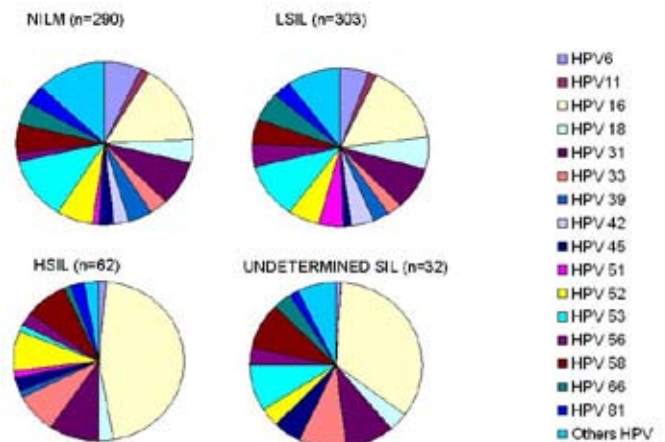
**Results:** There were 290 (31%) women with normal cytology and 650 (69%) with cytologic abnormality. The diagnoses of the abnormal cases (**Figure 1**) were: 253 cases (27%) with atypical squamous cell of undetermined significance (ASCUS), 303 cases (32%) low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 62 cases (7%) high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and 32 cases (3%) undetermined grade squamous intraepithelial lesion. The seven most common types were: HPV 16 (29%),

HPV 53 (16%), HPV 31 (12%), HPV 52 (9%), HPV 18 (8%), HPV 58 (8%), and HPV 6 (8%). In normal samples we found: HPV 16 (20%), HPV 53 (16%), HPV 31 (11%), and HPV 6 (9%). In ASCUS and LSIL, types 16, 53, and 31, were the three more frequent. In HSIL the proportion of HPV 16 rises to 55%, with HPV 31 being the second (11%). HPV 18 is present in only 3% of HSIL (Figure 2). More than one genotype was found in 314 (33.4%) patients. Co-infections were found in 25% of normal cases, 36% of ASCUS, 43% of LSIL, and 19% of HSIL.

**Conclusions:** 1. HPV 16 is the most frequent type detected: 20% of cases with normal cytology were positive for HPV 16, and this prevalence was associated with increased grade of lesion, therefore genotyping is a useful strategy for the follow-up of patients. 2. HPV 18 is not common in our series, regardless of the lesion. 3. Co-infections were more frequent in low grade lesions.



**Figure 1** - The proportion of warts in women.



**Figure 2** - Distribution of HPV genotypes in cytological lesions.

# DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DOS DIAGNÓSTICOS DE GONORREIA, SÍFILIS E TRICOMONÍASE EM UMA CLÍNICA DE DST EM NITERÓI – RJ: O CARNAVAL INFLUENCIA NO AUMENTO DAS DST?

*TEMPORAL DISTRIBUTION OF DIAGNOSES OF GONORRHEA, SYPHILIS AND TRICHOMONIASIS IN AN STD CLINIC IN NITEROI - RJ: THE CARNIVAL INFLUENCES ON THE INCREASE OF STDs?*

**Aluna:** Wilma Nancy C Arze – **Orientador:** Mauro Romero L Passos – **Banca:** Maurício Cagy (UFF-RJ), Aduino José G Araujo (FIOCRUZ-RJ) e Renato S Bravo (UFF-RJ)

Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ. Apresentada e aprovada em fevereiro de 2008

## RESUMO

**Introdução:** as doenças sexualmente transmissíveis (DST) são causas frequentes de procura por serviços de saúde. As campanhas de mídia sobre DST/aids apoiam-se na hipótese de que há maior exposição às práticas de risco para DST na época do carnaval. **Objetivo:** nosso objetivo foi estudar a distribuição temporal dos atendimentos de primeira vez em uma clínica de DST no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2005, visando verificar se há um aumento sazonal após o carnaval. **Métodos:** Selecionamos 2.646 prontuários com diagnóstico de gonorreia, sífilis e tricomoníase de pacientes que procuraram o Setor de DST da Universidade Federal Fluminense em Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. Na análise estatística utilizamos observação da média padronizada do número de atendimentos para os 13 anos, mês a mês, ano a ano, observação da série suavizada pelo método Lowess e pelo método determinístico da média móvel. **Resultados:** os meses de julho e agosto concentraram o maior número de diagnósticos de gonorreia e sífilis, e os de junho e julho, os de tricomoníase. A gonorreia apresentou um valor máximo em maio, tendendo a se reduzir até agosto. Com relação à sífilis, observou-se um número de diagnósticos constantes entre maio e agosto, havendo um menor número em janeiro e fevereiro, com pico em novembro. O comportamento sazonal para a tricomoníase exibiu um máximo de diagnóstico em julho, com uma tendência consistente de redução até o mês de dezembro, e uma elevação a partir de janeiro. **Conclusão:** o carnaval não influencia no aumento da ocorrência de gonorreia, sífilis e tricomoníase em pacientes atendidos em uma clínica de DST em Niterói, Rio de Janeiro.

**Palavras-chave:** DST, carnaval, sazonalidade, série temporal, epidemiologia

## ABSTRACT

**Introduction:** sexually transmitted diseases (STD) cause a frequent search for medical assistance. Media campaigns on STD/Aids suppose there is more exposure to risk practices during carnival than other periods of the year. **Objective:** our objective is to study the temporal distribution of first consultations in a STD clinic, from January, 1993, to December, 2005, to verify whether there is a seasonal increase after Carnival. **Methods:** we have selected 2,656 records of patients diagnosed with gonorrhoea, syphilis, and trichomoniasis, who looked for assistance at the STD Division of the Universidade Federal Fluminense, in Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. In the statistical analysis, we have observed the standardized average of the number of consultations during those 13 years, month by month, and year by year, and also considered the smoothed series by the Lowess method and by the deterministic method of the variable average. **Results:** July and August showed an increased number of gonorrhoea and syphilis diagnoses, while June and July concentrated the trichomoniasis diagnoses. Gonorrhoea presented its highest value in May, tending to a reduction until August. A constant syphilis diagnoses number was noted between May and August, with a decreased number in January and February, reaching the peak in November. The seasonal trichomoniasis behaviour showed the diagnoses utmost in July, with a consistent reduction tendency until December, and indicated an increase from January on. **Conclusion:** the period of carnival has no influence on the increase of gonorrhoea, syphilis and trichomoniasis diagnoses in patients observed in a STD clinic in Niterói, Rio de Janeiro.

**Keywords:** STD, carnival, seasonality, time series, epidemiology



## 19<sup>th</sup> ISSTD 2011: The Québec City *Rendez-vous*

From July 10 to 13, 2011, Québec City will host the 19<sup>th</sup> Biennial meeting of the International Society for Sexually Transmitted Diseases Research on the theme of From research to intervention: successes and challenges.

The Conference will take place in the Québec City Convention Centre located in the heart of the city across from the Parliament Building, and just a few steps from tourist attractions. The facilities are comfortable and modern, and the Centre boasts leading-edge equipment, spacious exhibit halls and impeccable service.

The Conference is being held during the Québec City Summer Festival. Over the past 40 years, the Québec City Summer Festival has put on hundreds of exciting and varied shows and concerts, making it Canada's biggest outdoor artistic event. With more than 300 shows in 11 days, the excitement that builds in the heart of Québec City is contagious. It's a must!

### ABOUT THE CONFERENCE

Opinion leaders, researchers and clinicians from around the world provide leadership in STI/HIV prevention, diagnosis and treatment. The ISSTD Québec 2011 will bring them together to share their latest research results, innovation, good practice and expertise.

As the theme of the conference is "From research to intervention: successes and challenges", many sessions

at the conference will focus on the use of research results to inform the implementation of better and more efficient clinical and public health practices. The meeting will also focus on rigorous scientific evaluation of clinical and preventive interventions and will emphasize what work best in these fields.

Five main tracks will guide the preparation of the scientific program.

1. Epidemiology track
2. Social and behavioral aspects of prevention track
3. Clinical sciences track
4. Basic sciences track
5. Health services and policy track

### KEY DATES

- Early Bird registration:  
From December 1, 2010 to April 22, 2011
- Call for abstracts:  
From December 1, 2010
- Deadline to submit an abstract:  
February 21, 2011
- Notice of acceptance or rejection of abstracts:  
April 13, 2011
- Standard registration:  
From April 23 to June 9, 2011



# 18 a 21 de Maio de 2011, Congresso Brasileiro de DST-AIDS em Curitiba

## Caros Colegas,

É com imenso prazer que damos as boas vindas à cidade de Curitiba e convidamos-os para que, no período de 18 a 21 de maio, durante a realização do VIII Congresso da Sociedade Brasileira de DST e do IV Congresso Brasileiro de AIDS, agendem-se para estarem conosco.

Nesta edição, destes já tradicionais congressos, uma excelente notícia se apresenta: com o intuito de aumentar a participação na América Latina, a IUSTI (*International Union against Sexually Transmitted Infections* – União Internacional contra as Infecções de Transmissão Sexual), entidade mundialmente reconhecida na batalha contra estas infecções, será nossa parceira, realizando juntamente o I Congresso da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST (ALAC) e IUSTI Latino-Americana. Desta forma, teremos, além dos especialistas brasileiros, colegas da América Latina e de outros locais do mundo. Já temos o compromisso de que os principais professores e membros da diretoria da IUSTI estarão conosco. Além disto, nossa parceria com o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais tem-se tornado cada vez mais estreita, e com isto inúmeras discussões e rotinas de atendimento poderão ser implementadas pelos órgãos governamentais.

Curitiba é considerada uma cidade com excelente qualidade de vida, melhores níveis de segurança e durante o mês de maio apresenta agradáveis condições climáticas. E ainda tem-se tornado uma das cidades de melhor potencial turístico e mais visitadas do nosso País. Seus inúmeros parques e apelo ecológico fazem dela uma “cidade verde” e particularmente interessante para se visitar nesta época do ano.

Nossos congressos estão sendo preparados cuidadosamente, com programação prática, além de esmerado cunho

científico. Como tema central e em acordo com o que vem ocorrendo mundialmente, elegemos: “O IMPACTO DAS DST NA MULHER”. Tal fato se justifica não apenas pela frequência destas infecções no organismo feminino, como também pelo aspecto oncogênico, por repercussões sobre a fertilidade, além de inúmeras consequências, quando associadas à gestação. O sonho da eliminação da sífilis congênita é uma prova desta situação.

Em nosso programa serão sugeridas algumas ações no sentido de implementar a luta contra estas afecções, e entre elas, citamos:

- tornar uma experiência de aprendizado mais acessível, com discussão de rotinas de diagnóstico e terapêutica;
- fomentar a pesquisa de forma integrada das áreas clínica e de ciência básica;
- reforçar as ações de Saúde Pública, sugerindo condutas para rastreamento e tratamento das principais infecções;
- propiciar ideias e incentivo a jovens investigadores, para que se interessem por esta causa.

Nesta premissa, as áreas de laboratório e testes diagnósticos, rastreamento, epidemiologia, clínica e terapêutica serão contempladas. Igualmente, as áreas de pesquisa e desenvolvimento, que promovem, dentre muitos avanços, o desenvolvimento de vacinas, como a contra a infecção pelo HPV e as pesquisas relativas às vacinas contra o HIV, deverão ser exploradas. Certamente, as atividades científicas deverão se associar a troca de experiências e momentos de descontração, que serão contemplados nas atividades sociais que estão sendo elaboradas.

Enfim, por tudo que estamos preparando, suas presenças certamente serão retribuídas com aprendizado e amizade. Curitiba e os curitibanos sentir-se-ão honrados em recebê-los e aguardamos-os em maio de 2011. Até lá!

Newton Carvalho e Comissão Organizadora

**Acesse: [www.dstaids2011.com.br](http://www.dstaids2011.com.br)**



**DST8 AIDS4**

VIII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DST  
IV CONGRESSO BRASILEIRO DE AIDS  
I CONGRESSO DA ALAC-DST / IUSTI LATINO-AMERICA

**CURITIBA PR - 18 A 21 DE MAIO DE 2011**

**"O impacto das DST na mulher"**

# NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST - J bras Doenças Sex Transm ISSN 0103-4065), publicação trimestral de Divulgação Científica da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST, da União Internacional Contra Infecções de Transmissão Sexual (para a América Latina) e do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, é dirigida a profissionais que atuam na área de DST/aids: infectologistas, dermatologistas, urologistas, obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais submetidas à análise e que versem sobre temas relevantes no campo das DST/HIV-aids e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. Na seleção dos manuscritos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os manuscritos submetidos à revista serão revisados por dois ou mais pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. **O material referente a Artigos recusados não será devolvido.**

O conteúdo do material enviado para publicação não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de sugestões. Não havendo retorno do trabalho após 6 meses, considerar-se-á que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português, inglês ou espanhol, e deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

## Instruções para autores

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors* e publicado no artigo: *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*, que foi atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

### Seções da revista

1. *Artigos originais*: completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
2. *Notas prévias*: de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam relevantes e justifiquem sua publicação.
3. *Relatos de casos*: de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial.
4. *Novas técnicas*: apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos.
5. *Artigos de revisão e atualização*, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, devendo descrever os procedimentos

- adotados, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e referências, podendo incluir metanálises. Devem ser atualizados.
6. *Comentários editoriais*, quando solicitados a membros do Conselho Editorial.
7. *Resumos de teses* apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo (ver instruções para resumo de teses em “Preparo do Manuscrito”). Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas habituais quanto à forma e ao conteúdo, incluindo no mínimo três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em CD com uma cópia impressa. Em arquivo separado, apresentar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada.
8. *Cartas ao editor*, versando sobre matéria editorial ou não. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.
9. *Informes técnicos* de órgãos do serviço público que discorram sobre assuntos de grande interesse em saúde pública e ligados às questões de DST/HIV-aids.

## Informações gerais

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas, iniciando pela página de rosto.
2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (OMS em vez de O.M.S.). Quando usar siglas, explicá-las na primeira vez que surgirem.
3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou palavras-chave; *abstract e keywords*; texto; agradecimentos; referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.
4. A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.
5. O autor será informado, por carta ou por correio eletrônico, do recebimento dos trabalhos e o seu número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Normas de Publicação - Instruções para Autores e enquadrarem-se na política editorial da Revista serão enviados para análise por dois revisores indicados pelo Editor.
6. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a nove. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo sete). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. O conceito de coautoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e o planejamento do trabalho, a análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição



não se enquadre nos critérios citados não DST – J bras Doenças Sex Transm 2008; 20(1): 66-68 NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações estão a participação societária nas empresas produtoras de drogas ou equipamentos citadas ou empregadas no trabalho, assim como em concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.
8. Deverá ser enviada a cópia do termo de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a pesquisas em seres humanos.
9. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar 15 páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos com até 800 palavras, cinco referências e duas ilustrações (ver preparo do manuscrito – resultados).
10. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.
11. As cópias dos manuscritos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de *copyright* para a Revista. O material publicado passa a ser propriedade do Jornal Brasileiro de DST, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência desta entidade.
12. Enviar CD devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por correio eletrônico deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

### Envio do manuscrito e da versão final

Os documentos deverão ser enviados para:

**Mauro Romero Leal Passos, Sociedade Brasileira de DST–AMF Avenida Roberto Silveira, 123, Icarai, Niterói, RJ – Brasil. CEP: 24230-150.**

### Itens para conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores.
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos).
3. Conflito de interesses: quando aplicável, deve ser mencionado, sem omissão de informações relevantes.
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas.
5. Resumo e *Abstract* estruturados e compatíveis com o texto do trabalho.
6. Três ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *keywords*.
7. CD contendo arquivo com o texto integral, tabelas e gráficos, e corretamente identificado.
8. Tabelas e Figuras: todas corretamente citadas no texto e numeradas. As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras.

9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência.

10. Referências: numeradas na ordem de aparecimento no texto e corretamente digitadas. Todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e todos os listados estão citados no texto.

### Preparo do manuscrito

**Página de rosto.** Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e correio eletrônico do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

**Resumo do trabalho na segunda página.** Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: **Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.** Deverá ter aproximadamente 250 palavras. O resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma ideia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida dos métodos e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas a indicação da significância estatística encontrada. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no Resumo.

Na mesma página do Resumo, citar pelo menos três palavras-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseadas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* (disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Em outra página deve ser impresso Abstract como versão fiel do texto do Resumo estruturado (*Introduction, Objectives, Methods, Results, Conclusion*). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras-chave (*Keywords*). O Resumo de Casos Clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

**Introdução:** repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos conhecimentos a respeito da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

**Métodos:** iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. É imprescindível a menção à aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição onde o trabalho foi executado. Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga devem, necessariamente, incluir grupo-controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar *ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* ([http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html)).

**Resultados:** apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos. Nos Relatos de Caso as seções Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

**Discussão:** devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionados nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Eventualmente, tabular informações coletadas da literatura para comparação.

**Agradecimentos:** dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique coautoria, ou para os que tenham dado apoio material.

**Referências (Modelo Vancouver):** todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de referências bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação, dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso aos leitores da Revista, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou outras publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press*, indicando-se o periódico. Para citações de outras publicações dos autores do trabalho, selecionar apenas os originais (não citar capítulos ou revisões) impressos em periódicos com revisão e relacionados ao tema em questão. O número de referências bibliográficas deverá ser limitado a 25. Para Notas Prévias, no máximo dez. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas. Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

#### **Artigos em revistas**

##### **• Formato impresso:**

Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). *BRGO* 2002; 24(5): 315-320.

Barreto NA, Sant'anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guimarães RC, Duarte IMD et al. Caracterização fenotípica e molecular de Neisseria gonorrhoeae isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(3): 32-42.

##### **• Formato eletrônico:**

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesária prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 telas]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt) Acessado em: 10/07/2007.

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>.

#### **Livro:**

Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.

Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª. Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

##### **• Capítulos de livro:**

Duarte G. DST durante a gravidez e puerpério. In: Passos MRL. Deesetologia, DST 5. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2005. p. 685-706.

**Citação de sites em formato eletrônico:** apenas para informações estatísticas oficiais. Indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico e o nome do arquivo ou a entrada. Incluir data e hora do acesso com o qual foram obtidas as informações citadas.

**Tabelas:** imprimir cada tabela em folha separada, com espaço duplo e letra Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas deverão ter título, e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas, e para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

**Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações):** as figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras poderão ser em preto e branco ou coloridas, com qualidade gráfica adequada, e apresentar título em legenda, digitados em letra Arial 8. No CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não indica que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (*scan*) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas, usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos, usar 300 dpi/CMYK ou *grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão .tif e/ou .jpg. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a *laser* (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .cdr (CorelDraw), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas em outro local, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

**Legendas:** imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela, e na ordem que foram citadas no trabalho.

**Abreviaturas e siglas:** devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e figuras devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos, nem no resumo.