

ARTIGO ORIGINAL

Consensos em HPV masculino da Sociedade Portuguesa de Andrologia, Medicina Sexual e Reprodução: diagnóstico



Bruno Graça^{a,b,c}, Bruno Jorge Pereira^{a,d,e,*}, Artur Palmas^{a,f}, Pedro Eufrásio^{a,g}, Vasco Serrão^h, José Lourenço Reis^{i,j}, Sofia Pinheiro Lopes^{c,k}, Raquel Ilgenfritz^l, Pepe Cardoso^{a,m,n}, Nuno Tomada^{a,o,p} e Pedro Vendeira^{a,o}

^a Sociedade Portuguesa de Andrologia, Medicina Sexual e Reprodução (SPA), Lisboa, Portugal

^b Departamento de Urologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Urologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

^d Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (FCS-UBI), Covilhã, Portugal

^e Serviço de Urologia, Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira (CHUCB), Covilhã, Portugal

^f Serviço de Urologia, Hospital das Forças Armadas (HFAR), Lisboa, Portugal

^g Serviço de Urologia, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

^h Departamento de Dermatologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

ⁱ Serviço de Ginecologia-Obstetrícia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

^j Departamento de Ginecologia-Obstetrícia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^k Departamento de Urologia, Clínica de Santo António Lusíadas, Amadora, Portugal

^l Serviço de Anatomia Patológica, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

^m Serviço de Urologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

ⁿ Unidade de Urologia do Hospital CUF Sintra, Sintra, Portugal

^o Serviço de Urologia do Hospital da Luz Arrábida, Porto, Portugal

^p Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto (I3S), Porto, Portugal

Recebido a 11 de agosto de 2019; aceite a 29 de novembro de 2019

Disponível na Internet a 18 de junho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Diagnóstico;
Verrugas;
Condiloma;
Vírus do papiloma

Resumo A infeção da área genital pelo vírus do papiloma humano (HPV) é muito frequente. Estima-se que 50% dos indivíduos sexualmente ativos são infetados pelo menos uma vez ao longo da vida. O diagnóstico é essencialmente clínico, toda a área genital deve ser inspecionada cuidadosamente. A sua apresentação pode dividir-se em manifestações benignas (condilomas acuminados ou verrugas genitais) e em manifestações pré-malignas e malignas (neoplasia intra-epitelial e neoplasias invasivas). Faz-se uma revisão das recomendações diagnósticas da infeção pelo HPV no homem, na mulher, no casal e no hospedeiro imunocomprometido, assim como uma atualização dos conceitos anatomopatológicos.

© 2020 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: brunoalexpereira@fcsaude.ubi.pt, brunoalexpereira@gmail.com, bagjp@ubi.pt (B. Jorge Pereira).

KEYWORDS

Diagnosis;
Warts;
Condyloma;
Papillomavirus

The consensus of the Portuguese Society of Andrology, Sexual Medicine and Reproduction on Male HPV: diagnosis

Abstract HPV infection affects about 50% of sexually active individuals at least once in a life-time. Diagnosis is made on careful inspection of the genital area and can be divided into benign lesions (genital warts or condyloma acuminatum) and pre-malignant lesions (intraepithelial neoplasia) that can lead to cancer (invasive neoplasia). Diagnostic recommendations are reviewed in Male, Female, Couple and in the immunocompromised host. Recent histological concepts are also discussed.

© 2020 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

A infecção da área genital pelo vírus do papiloma humano (HPV) é muito frequente em ambos os sexos. Estima-se que 50% dos indivíduos sexualmente ativos são infetados pelo menos uma vez ao longo da vida. A maioria das infeções é transitória e assintomática, resolve-se frequentemente de forma espontânea e de modo geral em menos de dois anos.¹

No sexo feminino existe um pico de incidência em mulheres jovens (início da vida sexual até aos 25-30 anos). A prevalência nos homens é tendencialmente mantida ao longo da vida.

Quando existem manifestações clínicas, elas podem dividir-se em benignas (condilomas acuminados ou verrugas genitais), causadas habitualmente por subtipos de baixo risco (90% associados aos HPV 6 e 11), e pré-malignas e malignas (neoplasia intraepitelial e neoplasias invasivas) associadas a infeções persistentes por subtipos de alto risco (em especial HPV 16 e 18).² Todas as áreas anatómicas potencialmente envolvidas em práticas sexuais podem ser afetadas (área genital interna e externa, perianal e anal, boca e orofaringe).³

Material e métodos

Revisão bibliográfica e reunião de consensos com painel de peritos.

Apresentação clínica

Os condilomas tipicamente são pequenas pápulas sésseis, de superfície lisa ou verrucosa, com poucos milímetros de diâmetro. Podem, porém, também ser filiformes, pedunculados ou confluentes em placas de grandes dimensões, em especial nos imunodeprimidos. Habitualmente são cor de pele, mas podem ser eritematosas, castanhas, acinzentadas ou esbranquiçadas se existir maceração (frequente em áreas de prega). Embora possam apresentar-se como lesões únicas, mais frequentemente surgem como lesões múltiplas e agrupadas.⁴ Atualmente é frequente observar-se em ambos os sexos lesões extensas nas áreas púbicas e perineais secundárias a disseminação por depilação de áreas infetadas.⁵

No caso dos condilomas, a maioria dos casos é assintomático. Pode, porém, haver ocasionalmente prurido ou queixas secundárias a trauma ou sobreinfecção (hemorragia ou exsudado).⁴

HPV no homem

O diagnóstico é essencialmente clínico, toda a área genital deve ser inspecionada cuidadosamente e com boa iluminação, pode-se usar uma lente ou microscópio para melhorar a visualização. A localização preferencial nos homens não circuncidados é o sulco balanoprepucial, enquanto nos circuncidados é o corpo do pênis, sem esquecer o meato uretral. Deverá ser avaliada toda a área púbica, perineal, inguinal e perianal.⁶ No caso de condilomas perianais, deverá ser ponderada proctoscopia quando existam condilomas no canal anal, queixas proctológicas associadas ou coinfeção HIV.⁷

A presença de lesões clinicamente atípicas, pigmentação irregular, sintomas associados ou resistência ao tratamento deverá levantar a suspeita de neoplasia intraepitelial/invasiva e condicionar biópsia para avaliação histopatológica.

O diagnóstico diferencial faz-se com variações anatómicas normais (pápulas peroladas do pênis, glândulas de Fordyce), outras infeções (molusco contagioso) e com lesões cutâneas benignas (nevus intradérmicos, queratoses sebóricas ou fibromas pêndulos).

O uso do ácido acético para a identificação e tratamento de lesões subclínicas apresenta uma taxa de falsos positivos superior a 60%, por isso a peniscopia não está recomendada.⁸

No momento não está recomendado teste HPV para o homem, quer em rastreio, quer em diagnóstico, dada a ausência de benefício na orientação clínica subsequente.⁹

HPV na Mulher

O vírus do papiloma humano (HPV) representa uma família de vírus DNA cujos diferentes tipos podem ser divididos em 2 classes, oncogénicos e não oncogénicos. As infeções com os tipos oncogénicos (ou de alto risco) são tidas como um fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento de cancro do colo do útero. A maioria das infeções

por HPV é transitória e apresenta um baixo risco de progressão. Uma pequena fração de todas as infecções pode tornar-se persistente. A persistência após um ou dois anos decorridos da infecção inicial prediz o subsequente risco de neoplasia intraepitelial cervical e cancro. Assim, apenas uma fração reduzida das mulheres infectadas com vírus de alto risco desenvolverá anomalias cervicais e cancro do colo do útero.¹⁰

Os fatores que determinam a persistência de algumas infecções não estão totalmente esclarecidos. O genótipo do vírus parece ser o fator mais importante. O subtipo 16 tem o maior potencial carcinogênico, responsável por cerca de 60% de todos os casos de cancro do colo do útero, segue-se o subtipo 18, responsável por 10 a 15%. Outros 12 subtipos estão implicados nos restantes casos.¹¹ De igual modo, a infecção por HPV em mulheres com mais de 30 anos apresenta maior risco de persistência da infecção e do desenvolvimento de lesões de alto grau.

É sabido que o tempo que medeia entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de cancro é longo, com uma média de 10 anos após o aparecimento da lesão de CIN 3 (Neoplasia Intraepitelial do Colo do Útero de Grau 3). Esse aspeto tem sido determinante na definição dos intervalos adequados para o rastreio do cancro do colo do útero.¹²

De acordo com legislação publicada no *Diário da República* de 21 de setembro de 2017, o programa de rastreio do cancro do colo do útero deve ser feito pelo teste de pesquisa de ácidos nucleicos dos serotipos oncogénicos do HPV, em citologia cervicovaginal, de 5 em 5 anos. Não há indicação para rastrear a infecção por HPV de baixo risco.¹³

As doentes em que a pesquisa for positiva para os serotipos 16 e 18 devem ser encaminhadas para colposcopia. Nos casos positivos para os restantes serotipos oncogénicos, deve ser feita citologia reflexa, encaminhar para colposcopia as situações em que existam alterações citológicas. As doentes que nesse contexto tiverem citologia negativa devem repetir a colheita em um ano.

O teste HPV pode ainda ser usado para avaliar a necessidade de colposcopia, em mulheres que optaram por citologia inicial e nas quais essa tenha revelado ASC-US (células pavimentosas atípicas de significado indeterminado).¹³

A vacinação contra o HPV não altera essas recomendações, dado estimar-se que uma redução significativa no número de casos de cancro do colo uterino não ocorrerá antes de 20 anos após o início da vacinação generalizada.¹⁴

O programa de rastreio do cancro do colo do útero destina-se à população do sexo feminino com idade igual ou superior a 25 anos e igual ou inferior a 60 anos.¹³ Mulheres com doenças imunossupressoras poderão ter indicação para iniciar o rastreio mais cedo.¹⁵

HPV no casal

O diagnóstico de infecção por HPV (teste HPV positivo, verrugas genitais ou displasia cervical) pode desencadear nas doentes reações psicológicas marcadas, inclusive medo, vergonha e stress, associados à dúvida sobre a fonte de infecção, ao medo de rejeição pelo parceiro e à possibilidade futura de transmissão do vírus. As doentes que recebem um diagnóstico de infecção por HPV sofrem com frequência pelo estigma

de portadores de uma infecção sexualmente transmissível, pelo receio da inexistência de um tratamento curativo e pela incerteza acerca da remissão, progressão e possibilidades de transmissão da infecção.¹⁶ Na qualidade de fonte mais fidedigna de informação sobre a infecção HPV, os médicos têm um papel fundamental na educação dos doentes e na moderação do impacto psicossocial do diagnóstico. Não estão indicados exames de rotina para os parceiros de doentes com diagnóstico de infecção HPV, se assintomáticos. No entanto, o casal pode se beneficiar de conselhos de educação sexual ou do rastreio de outras doenças de transmissão sexual. No caso concreto dos condilomas, torna-se importante esclarecer que esses não progridem para cancro, têm tratamento e que o uso consistente de preservativo diminui a taxa de transmissão aos parceiros.¹⁷

HPV no imunocomprometido

A população infectada pelo HIV tem um elevado risco de coinfeção por vários subtipos de HPV e de evolução para neoplasia invasiva. Por isso, deverá ser usado um limiar de suspeição adaptado ao risco e se efetuar rastreio regular.¹⁸ Nessa população, os doentes com lesões anais deverão efetuar rastreio de neoplasia anal por citologia e proctoscopia regular.

O uso de técnicas de tipagem do HPV não tem interesse em casos assintomáticos ou de condilomas, dado não ter benefício clínico ou terapêutico. Também não está indicado em rastreio dos contactos sexuais de doentes infetados. A tipagem do HPV é habitualmente reservada para os casos de citologias anormais detectados em avaliações circunstanciais ou inseridas em programas de rastreio do colo do útero. Pode também ser usado como teste de rastreio em mulheres com idade ≥ 30 anos. Pode ainda ser usado em doentes seropositivos com infecção anal para orientar a necessidade de vigilância mais acurada ou de tratamento, embora ainda seja um tema controverso.

HPV e histologia

O consenso LAST (*Lower Anogenital Tract Standardization Project*) foi publicado em 2012 pelo CAP (*College of American Pathologist*) para uniformização do diagnóstico histológico e da terminologia usada nas lesões associadas ao HPV. O consenso tratou das lesões do trato anogenital inferior, que inclui colo uterino, vulva, vagina, pênis, região anal e perianal. Do ponto de vista histológico e biológico, as lesões são divididas em duas categorias, lesão escamosa intraepitelial de baixo e alto grau, e é feita uma tentativa de unificar a terminologia usada nas diferentes topografias, pelas diferentes especialidades que delas tratam.¹⁹

O consenso sobre HPV da Sociedade Portuguesa de Ginecologia usa a terminologia “lesões condilomatosas” para o grupo não displásico.²⁰ Essas lesões apresentam hiperplasia e alterações nucleares de tipo coilocitose, característica da infecção viral, mas não apresentam displasia (atipias) do epitélio. As lesões não displásicas são em cerca de 90% associadas à presença do HPV de baixo risco (6 e 11). A maior parte desses casos não tem indicação de biópsia e por isso não passa pelas mãos do patologista. A biópsia é indicada em casos que apresentem dúvidas quanto à presença de

displasia ou de outro diagnóstico diferencial. Também não há indicação para estudo e fenotipagem do HPV, dado não acrescentar nada ao prognóstico ou terapêutica na grande maioria dos casos. Quando houver, por algum motivo especial, necessidade de tipagem do HPV, a coleta deve ser feita com escovilhão diretamente sobre a lesão e armazenada em solução de meio líquido citológico (o mesmo usado no rastreo ginecológico). Esse método é preferencial à biópsia para feitura de PCR.²¹

De acordo com o LAST, essas lesões estão incluídas no grupo de lesões de baixo grau, que tem um espectro morfológico que vai desde a verruga viral até a displasia de baixo grau, inclusive o condiloma acuminado. Segundo esse consenso, todas essas lesões são histologicamente denominadas como “lesão escamosa intraepitelial de baixo grau. Essa denominação nem sempre é respeitada, por questão de hábito ou de entendimento, por isso ainda se podem encontrar comumente relatórios com o diagnóstico histológico de condiloma ou verruga viral, especialmente em lesões fora do colo uterino.¹

No estudo das biópsias podem-se usar, além da hematoxilina-eosina (HE), alguns marcadores imuno-histoquímicos, como o p16 e o Ki-67, indicados como auxiliares para lesões de difícil definição morfológica entre displasia de alto grau e alterações não displásicas.²²

Conclusão

Na observação e diagnóstico do homem com verrugas anogenitais recomenda-se observar a região anogenital externa sob boa iluminação e a classificação das verrugas do ponto de vista morfológico. A meatoscopia está indicada se houver dificuldade na completa visualização das verrugas intrameáticas e deve-se ponderar uretroscopia em casos de verrugas mais proximais.

Na avaliação diagnóstica, a tipagem do HPV das verrugas genitais não está recomendada, tal como não está qualquer teste HPV para o homem, quer em rastreo quer em diagnóstico, dada a ausência de benefício na orientação clínica subsequente.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para essa investigação não se fizeram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Referências

- Ingles DJ, Lin HY, Fulp WJ, Sudenga SL, Lu B, Schabath MB, et al. An analysis of HPV infection incidence and clearance by genotype and age in men: The HPV Infection in Men (HIM) Study. *Papillomavirus Res.* 2015 Dec;1:126–35.
- Sudenga SL, Ingles DJ, Campbell CMP, Lin HY, Fulp WJ, Messina JL, et al. Genital HPV infection progression to external genital lesions: The HIM Study. *Eur Urol.* 2016 Jan;69:166–73.
- Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Campbell CMP, Goodman MT, Sudenga SL, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer.* 2015 Jun 15;136:2752–60.
- Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *JEADV.* 2013;27, e263–70.
- Castronovo C, Lebas E, Nikkels-Tassoudji N, Nikkels AF. Viral infections of the pubis. *Int J STD AIDS.* 2012 Jan;23: 48–50.
- Wei F, Li M, Wu X, Yin K, Lan J, Sheng W, et al. The prevalence and concordance of human papillomavirus infection in different anogenital sites among men and women in Liuzhou, China: A population-based study. *Int J Cancer.* 2018 Mar 15;142:1244–51.
- Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS.* 2013 Nov;24: 843–51.
- Frega A, French D, Pace S, Maranghi L, Palazzo A, Iacovelli R, et al. Prevalence of acetowhite areas in male partners of women affected by HPV and squamous intra-epithelial lesions (SIL) and their prognostic significance. A multicenter study. *Anticancer Res.* 2006 Jul-Aug;26(4B):3171–4.
- Cai T, Di Vico T, Durante J, Tognarelli A, Bartoletti R. Human Papilloma Virus (HPV) and genitourinary cancers: a narrative review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Aug 29 [Epub ahead of print].
- Cervical Cancer Screening and Prevention. The American College of Obstetricians and Gynecologists. PRACTICE BULLETIN. Number 168, October 2016.
- Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DJ, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11: 1048–56.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 suppl 3. S3/42–51.
- Diário da República, 2.ª série — N.º(183 — 21 de setembro de 2017: 20788–9.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:28–41.
- Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, Kaufmann AM, Stanley M, Bhatla N, et al., on behalf of IPVS. HPV vaccination of immunocompromised host. *Papillomavirus Research.* 2017;4: 35–8.
- Campaner AB, Vespa Junior N, Giraldo PC, Passos MRL. Adverse Psychosexual, Impact Related to the Treatment of Genital Warts and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Sex Transm Dis.* 2013;2013:264093.
- Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011.
- Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc.* 2018 Jun;21:e25110.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background

- and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Oct;136:1266.
20. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina, 2014.
21. Daugherty M, Byler T. Genital Wart and Human Papillomavirus Prevalence in Men in the United States From Penile Swabs: Results From National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis*. 2018 Jun;45:412–6.
22. Pirog EC. Immunohistochemistry and in situ hybridization for the diagnosis and classification of squamous lesions of the anogenital region. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Sep;32:409–18.