

# Consensos HPV Masculino

## Grupo 1: Diagnóstico

Bruno Graça, José Reis, Raquel Ilgenfritz, Sofia Pinheiro Lopes, Vasco Serrão

### Introdução

A infeção da área genital pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) é muito frequente em ambos os sexos, estimando-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, resolvendo frequentemente de forma espontânea e de modo geral em menos de dois anos<sup>1</sup>.

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

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

### Apresentação Clínica

Os condilomas tipicamente são pequenas pápulas sésseis, de superfície lisa ou verrucosa, com poucos milímetros de diâmetro, podendo, 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<sup>4</sup>. Atualmente é frequente observar-se em ambos os sexos lesões extensas nas áreas púbicas e perineais secundárias a disseminação por depilação de áreas infetadas<sup>5</sup>.

No caso dos condilomas a maioria dos casos é assintomático, podendo, porém, haver ocasionalmente prurido ou queixas secundárias a trauma ou sobreinfeção (hemorragia ou exsudado)<sup>4</sup>.

### HPV no Homem

O diagnóstico é essencialmente clínico, devendo toda a área genital ser inspecionada cuidadosamente e com boa iluminação, podendo usar-se 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 pénis, não esquecendo o meato uretral. Deverá ser avaliada toda a área púbica, perineal, inguinal e perianal<sup>6</sup>. No caso de condilomas perianais deverá ser ponderada proctoscopia quando existam condilomas no canal anal, queixas proctológicas associadas ou co-infeção HIV<sup>7</sup>.

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

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

A utilização do ácido acético para a identificação e tratamento de lesões subclínicas mantém-se controversa<sup>8</sup>.

## 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 infeções pode tornar-se persistente, sendo que a persistência após um ou dois anos decorridos da infeção inicial prediz o subsequente risco de neoplasia intraepitelial cervical e cancro. Sendo assim, apenas uma fração reduzida das mulheres infetadas com vírus de alto risco virá a desenvolver anomalias cervicais e cancro do colo do útero<sup>9</sup>.

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

É sabido que o tempo que medeia entre a infeção 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). Este aspeto tem sido determinante na definição dos intervalos adequados para o rastreio do cancro do colo do útero<sup>11</sup>.

De acordo com legislação publicada em Diário da República de 21 de Setembro de 2017, o programa de rastreio do cancro do colo do útero deve ser realizado pelo teste de pesquisa de ácidos nucleicos dos serotipos oncogénicos do HPV, em citologia cervicovaginal a realizar de 5 em 5 anos. Não há indicação para rastrear a infeção por HPV de baixo risco<sup>12</sup>.

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 realizada citologia reflexa, encaminhando para colposcopia as situações em que existam alterações citológicas. As doentes que neste contexto tiverem citologia negativa devem repetir a colheita no prazo de um ano.

O teste HPV pode ainda ser utilizado para avaliar a necessidade de colposcopia, em mulheres que tendo optado por citologia inicial, esta tenha revelado ASC-US (células pavimentosas atípicas de significado indeterminado)<sup>12</sup>.

A vacinação contra o HPV não altera estas 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<sup>13</sup>.

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<sup>12</sup>. Mulheres com doenças imunossupressoras poderão ter indicação para iniciar o rastreio mais cedo<sup>14</sup>.

## HPV no Casal

O diagnóstico de infeção por HPV (teste HPV positivo, verrugas genitais ou displasia cervical) pode desencadear nas doentes reações psicológicas marcadas, incluindo medo, vergonha e *stress*, associados à dúvida sobre a fonte de infeção, ao medo de rejeição pelo parceiro e à possibilidade futura de transmissão do vírus. As doentes que recebem um diagnóstico de infeção por HPV sofrem com frequência pelo estigma de portadores de uma infeção sexualmente transmissível, pelo receio da inexistência de um tratamento curativo e pela incerteza acerca da remissão, progressão e possibilidades de transmissão da infeção<sup>15</sup>. 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. Pode, no entanto, o casal 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 estes não progridem para cancro, têm tratamento e que o uso consistente de preservativo diminui a taxa de transmissão aos parceiros<sup>16</sup>.

## HPV no Imunocomprometido

A população infetada pelo HIV tem um elevado risco de co-infecção por vários subtipos de HPV e de evolução para neoplasia invasiva, pelo que deverá ser usado um limiar de suspeição adaptado ao risco e efetuar rastreio regular<sup>17</sup>. Nesta 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 detetados em avaliações pontuais ou inseridas em programas de rastreio do colo do útero, podendo também ser usado como teste de rastreio em mulheres com idade  $\geq 30$  anos. Poderá ainda ser usado em doentes seropositivos com infecção anal para orientar a necessidade de vigilância mais apertada ou de tratamento, embora ainda seja um tema controverso.

## HPV e Histologia

O consenso LAST (*Lower Anogenital Tract Standardization Project*) foi publicado em 2012 pela CAP (*College of American Pathologists*) 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, Pénis, 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 utilizada nas diferentes topografias, pelas diferentes especialidades que delas tratam<sup>18</sup>.

O consenso sobre HPV da Sociedade Portuguesa de Ginecologia usa a terminologia “lesões condilomatosas” para o grupo não displásico<sup>19</sup>. Estas lesões apresentam hiperplasia e alterações nucleares de tipo coilocitose, característica da infecção viral, mas não apresentam displasia (atípias) 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 destes 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 realizada com escovilhão diretamente sobre a lesão, e armazenada em solução de meio líquido citológico (o mesmo utilizado no rastreio ginecológico). Este método é preferencial à biópsia para a realização de PCR<sup>20</sup>.

De acordo com o LAST estas 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, incluindo o Condiloma Acuminado. Segundo este consenso todas estas lesões são histologicamente determinadas como “Lesão Escamosa Intra-epitelial de Baixo Grau”. Esta denominação nem sempre é respeitada, por questão de hábito ou de entendimento, pelo que ainda se podem encontrar comumente relatórios com o diagnóstico histológico de Condiloma ou Verruga viral, especialmente em lesões fora do colo uterino<sup>18</sup>.

No estudo das biópsias pode-se utilizar além da Hematoxilina-eosina (HE) alguns marcadores imunohistoquímicos, 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<sup>21</sup>.

## Conclusão

**Na observação e diagnóstico do homem com verrugas anogenitais é recomendado:**

- Observar a região anogenital externa sob boa iluminação;
  - A observação com magnificação (lupa ou microscópio) pode ser útil no caso de lesões pequenas ou para diagnóstico diferencial;
- Classificação das verrugas do ponto de vista morfológico;
- O registo das lesões em mapas genitais a cada observação é útil, promovendo um método comparativo simples quanto ao número aproximado, distribuição e avaliação da resposta ao tratamento;- A meatoscopia está indicada se houver dificuldade na completa visualização das verrugas intrameáticas. Ponderar uretroscopia em casos de verrugas mais proximais;
  - A anuscopia e proctoscopia de rotina não estão recomendadas, sendo indicadas apenas nos casos de lesões verrugosas da margem anal e nos casos de prurido, hemorragia ou corrimento anal concomitantes;
  - Observação extragenital (por ex. a cavidade oral) apenas se clinicamente indicado;
  - A tipagem do HPV das verrugas genitais (serotipos 6 e 11 em 90% das lesões) não está recomendada, pois não acrescenta benefício clínico;

## **Bibliografia Consensos Tratamento HPV Masculino:**

1. Ingles DJ, Lin H, Fulp WJ 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: 126–135
2. Sudenga SL, Ingles DJ, Campbell CM et al, Genital HPV infection progression to external genital lesions: The HIM Study. *Eur Urol.* 2016 Jan; 69(1): 166–173
3. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR 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(12):2752-60
4. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J EADV* 2013, 27, e263–70
5. Castronovo C, Lebas E, Nikkels-Tassoudji N et al, Viral infections of the pubis. *Int J STD AIDS.* 2012 Jan;23(1):48-50
6. Wei F, Li M, Wu X 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(6):1244-1251
7. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B, Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS.* 2013 Nov;24(11):843-51
8. Frega A, French D, Pace S 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
9. Cervical Cancer Screening and Prevention. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *PRACTICE BULLETIN.* Number 168, October 2016
10. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al, Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Lancet Oncol* 2010; 11:1048–56
11. 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
12. Diário da República, 2.ª série — N.º 183 — 21 de setembro de 2017: 20788-9
13. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13:28–41
14. Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB et al, on behalf of IPVS. HPV vaccination of immunocompromised host. *Papillomavirus Research.* 2017, Vol. 4, pp. 35-38
15. Campaner AB, Vespa Junior N, Giraldo PC et al, Adverse Psychosexual Impact Related to the Treatment of Genital Warts and Cervical Intraepithelial Neoplasia *J Sex Transm Dis.* 2013;2013:264093
16. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer, 2011
17. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M 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(6): e25110
18. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT 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(10):1266
19. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Consenso sobre infecção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo vulva e vagina, 2014
20. 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(6):412-416
21. 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(5):409-18

# Consensos HPV Masculino

## Grupo 2: Tratamento

Bruno Jorge Pereira, Ana Lebre, Pedro Andrade, Nuno Louro, Paulo Azinhais

### Considerações Gerais

O tratamento dos condilomas é geralmente um desafio na prática clínica.

Apesar da taxa de resolução espontânea ser elevada (estimada em 30% aos 6 meses<sup>1</sup> e 65-78% aos 2 anos<sup>2,3</sup>) uma parte significativa dos doentes procura tratamento, não apenas pela sintomatologia, pois está normalmente ausente, mas por questões estéticas, que podem acarretar discriminação e sofrimento psicossocial significativo, assim como preocupações de transmissão ou agravamento das lesões já existentes<sup>4</sup>. A elevada taxa de resolução espontânea permitiria inferir que a intervenção terapêutica poderia ser desnecessária num número considerável de casos. Não obstante, o tratamento é proposto na maioria dos doentes de forma a circunscrever a transmissão a contactantes sexuais e evitar repercussões na sexualidade dos indivíduos afetados. Para além disso, se não desaparecerem ou forem eliminadas, as verrugas anogenitais manter-se-ão inalteradas ou poderão aumentar em tamanho e número<sup>4</sup>.

Os tratamentos disponíveis para as lesões anogenitais podem reduzir mas provavelmente não erradicam o HPV. Actualmente ainda não é possível confirmar se a diminuição do DNA viral do HPV pós-terapêutico minora a transmissão futura. Também não está provado que o tratamento de lesões subclínicas favoreça o curso da infecção pelo HPV nos doentes ou seus parceiros(os), nomeadamente no que respeita à taxa de transmissão e recorrência e sintomatologia. Sendo assim, não está recomendado o rastreio ou tratamento de lesões subclínicas<sup>5</sup>. É de realçar que o tratamento deverá ser aplicado apenas sobre lesões macroscópicas, clinicamente evidenciáveis. Não deve ser efetuado tratamento perante achados citopáticos por HPV em análises histológicas de peças cirúrgicas (ex: circuncisão ou hemorroidectomia) na ausência de alterações clinicamente notórias.

O reaparecimento de condilomas genitais meses após tratamento eficaz das lesões anteriores significa, habitualmente, recorrência e não reinfeção.

A abordagem terapêutica e *follow-up* das lesões precursoras de cancro anogenital ultrapassa o âmbito deste documento. Todos os doentes devem receber esclarecimentos detalhados sobre a infeção, nomeadamente vias de transmissão, história natural e riscos futuros.

### Objetivos do tratamento<sup>4,6</sup>:

- Início de acção e *clearance* rápidos
- Resolução dos sintomas
- Efeito sustentado (baixa taxa de recorrência)
- Redução da carga viral, idealmente com erradicação e prevenção de futuras recorrências
- Tratamento eficaz de lesões pequenas e lesões subclínicas
- Boa tolerância

Contudo, nenhum dos tratamentos actualmente disponíveis é claramente mais eficaz que os restantes (estudos comparativos também são escassos) e não existe um tratamento ideal para todos os doentes ou para todos os condilomas.

## Seleção da Terapêutica nos Condilomas Anogenitais

A primeira decisão a tomar é a necessidade ou não de tratar. Pelo benefício incerto do tratamento dos condilomas interferir ou não na futura transmissão do HPV e perante a possibilidade de resolução natural, o médico, em decisão partilhada com o doente, pode prescindir da intervenção terapêutica. Mesmo com um tratamento bem sucedido a taxa de recorrência pode atingir os 20 a 50% 3 a 6 meses depois<sup>7</sup>.

A escolha terapêutica deve basear-se em<sup>4,8</sup>:

- Experiência do clínico
- Recursos disponíveis
- Morfologia, tamanho, número e localização das lesões
- Lesões primárias ou recorrentes
- Gravidade da doença
- Preferência e expectativas do doente
- Estado de imunocompetência do doente
- Conveniência e tolerância
- Custo
- Resultados de terapêuticas prévias

Podemos dividir os tratamentos disponíveis em três grupos: **aplicados pelo próprio doente** (imiquimod 3,75 ou 5%, podofilotoxina 0,5%, sinecatequinas 10 ou 15%) ou **aplicado pelo prestador de cuidados de saúde** (ácidos bi e tricloacético 80-90%, interferão alfa intralesional, crioterapia, remoção cirúrgica, electrofulguração, ablação por laser) e **terapêuticas experimentais ou alternativas** (cidofovir tópico, bleomicina intralesional, terapêutica fotodinâmica). As metodologias de tratamento podem ainda ser divididas quanto à sua atuação – **tratamento ablativos ou destrutivos** (crioterapia, electrofulguração, ablação por laser, excisão cirúrgica), **tratamentos citotóxicos ou proapoptóticos** (podofilotoxina 0,5%, 5-fluoruracilo, bleomicina) e **tratamentos imunomoduladores** (imiquimod 3,75 ou 5%, sinecatequinas 10 ou 15%, interferão alfa intralesional).

A taxa de sucesso global dos vários tratamentos disponíveis varia entre 23 e 94%. Apenas os tratamentos que incluem crioterapia ou excisão cirúrgica são adequadas em condilomas que tenham qualquer localização anatómica e são as que têm maior taxa de sucesso (próximas de 100%) em monoterapia. As recorrências são comuns, independentemente do tratamento recebido (4,1-77%)<sup>9,10</sup>. Em oposição, as terapêuticas imunomoduladoras apesar de terem taxas de *clearance* iniciais mais baixas (28 a 57,2%) parecem apresentar probabilidades mais elevadas de cura a médio prazo, com taxas de recorrência baixas.

A maioria das lesões respondem em até 3 meses de tratamento. Dentre os factores que influenciam a favoravelmente a resposta destacam-se a imunocompetência e a *compliance* terapêutica. As lesões localizadas em áreas húmidas ou intertriginosas parecem responder melhor ao tratamento tópico. Lesões muito volumosas, incluindo os tumores de Buschke-Lowenstein devem ser excisados cirurgicamente. Por outro lado, lesões pequenas em número e volume respondem bem a terapêuticas tópicas e técnicas ablativas.

Os tratamentos autoaplicados são elegidos por alguns doentes uma vez que podem ser administrados no conforto e privacidade do seu lar. Para garantir que são eficazes, os doentes devem receber as devidas instruções médicas de aplicação após minuciosa identificação de todas as lesões anogenitais acessíveis durante a consulta. Posteriores consultas de *follow-up* permitirão proporcionar respostas a questões sobre o uso da medicação e avaliação dos efeitos secundários, assim como da eficácia terapêutica obtida. Apesar da imprevisibilidade, a maioria dos casos apresenta resolução completa ao fim de 3 meses de tratamento. A estratégia terapêutica deve ser alterada se ausência de resultados ao fim de 4-8 semanas ou aparecimento de efeitos adversos importantes. Em caso de falência terapêutica reiterada ou evolução atípica, deverá ser ponderada realização de biopsia para confirmação histológica e exclusão de lesões intraepiteliais de elevado

risco ou carcinoma espinocelular associados à infecção por HPV. O uso de um algoritmo terapêutico ou de uma abordagem sistemática parece melhorar os resultados<sup>11</sup>.

Embora a colocação de preservativo não seja considerado protetor (ex: infecção escrotal, vulvar ou perineal) recomenda-se a sua utilização até resolução das lesões. O seu uso parece acelerar o desaparecimento dos condilomas mesmo quando ambos os parceiros têm vírus sero-concordantes<sup>12-14</sup>. A(O) parceira(o) actual pode beneficiar de avaliação para despiste de lesões de HPV ou outras IST's. Não é recomendado, no entanto, notificar os parceiros passados<sup>1</sup>.

## Tratamento Sequencial Proactivo

Alguns tratamentos podem ser associados entre si havendo evidências que sugerem que a eficácia das terapêuticas combinadas é superior à monoterapia, seja com recurso simultâneo a métodos aplicados pelo médico e pelo doente ou a procedimentos ablativos e imunomediados<sup>15</sup>. Um tipo particular de combinação, a que se chamou terapêutica sequencial proactiva (combinação de métodos aplicados pelo clínico com métodos administrados pelo doente), compreende a utilização de um método ablativo até remoção das lesões visíveis seguido, após um período de 3 a 5 dias, da administração de um imunomodulador tópico na área afetada durante 12 a 16 semanas<sup>6</sup>. Poderá estar associado a uma resolução mais célere e com menor taxa de recorrências<sup>6</sup>. Existem alguns dados de estudos retrospectivos ou com número reduzido de doentes que suportam esta abordagem mas ainda precisa de validação através de estudos prospectivos, randomizados e controlados<sup>10,16,17</sup>. A terapêutica de associação tripla (crioablação, podofilotoxina como citotóxico e imunomodulação pós-ablativa com sinecatequinas) tem uma taxa de resolução de 96,3% e uma taxa de recidiva de 7,4%.

## Terapêuticas Aplicadas pelo Doente | Agentes Tópicos

### 1. Imiquimod (creme a 3,75% e 5%)

**Mecanismo de Acção:** é um imunomodulador que estimula a resposta imunitária mediada por células por acção agonista sobre TLR7 e conseqüente produção de interferão alfa e outras citocinas.

**Posologia:** Na forma de creme a 5%, deve ser aplicado ao deitar, três vezes por semana, até *clearance* das lesões, e no máximo durante 16 semanas<sup>18,19</sup>. Na dose de 3,75%, o imiquimod, pode ser aplicado todas as noites. A área de aplicação deve ser lavada com água e sabão 6 a 10 horas após a aplicação (de manhã). O período de aplicação pode ser prolongado em caso de resposta favorável lenta<sup>1</sup>. É aplicável em doentes imunodeprimidos e adequa-se ao tratamento de condilomas queratinizados como não queratinizados<sup>1</sup>.

**Efeitos adversos:** reacção inflamatória local, por vezes exuberante, que inclui eritema, induração, erosão, ulceração, vesículas ou despigmentação *vitiligo-like* e que pode ser agravada pela continuidade do tratamento<sup>20-22</sup>. A suspensão temporária do tratamento pode ser necessária para ultrapassar os efeitos adversos.

**Advertências:** Deverá ser limitado o contacto sexual nos dias de aplicação atendendo ao risco de efeito irritativo por contacto. Os preservativos de látex e diafragmas vaginais podem ser enfraquecidos pelo contacto com o imiquimod<sup>1</sup>. Não está aprovado para utilização em grávidas apesar dos estudos animais sugerirem baixo risco<sup>1</sup>. A utilização em doentes portadores de doenças autoimunes ou inflamatórias deverá ser realizada com cautela, sob risco de exacerbação da patologia de base (os efeitos sistémicos do fármaco parecem estar relacionados com a ativação local e generalização da cascata inflamatória, tendo em conta que o níveis séricos de imiquimod após múltiplas aplicações não é significativo)<sup>1,23-25</sup>.

**Resultados:** As taxas de resolução completa reportadas vão de 23 a 81%<sup>1,21,26-31</sup>. Cerca de 40% dos doentes responde em até 4 semanas de tratamento<sup>18</sup>. A resposta parece ser menor na pele queratinizada<sup>21</sup>. O creme a 3,75% recentemente aprovado pela FDA com base em dois estudos randomizados duplamente cegos versus placebo evidencia uma taxa de *clearance* de 27 a 29% (resposta ao placebo: 9-10%) após aplicação durante 16 semanas<sup>32</sup>. As taxas de recorrência vão de 6 a 41%<sup>26,28,29,31</sup>.

**Notas:** O imiquimod creme 3,75% indicado para aplicação diária ainda não está disponível em Portugal.

### 2. Podofilotoxina (solução a 0,5% e creme a 0,15%)

**Mecanismo de Acção:** É um extrato purificado da podofilina com acção antimetabólica, por inibição da topoisomerase II e que conduz à necrose da verruga.

**Posologia:** Deve ser aplicado duas vezes por dia durante três dias, seguido de 4 dias sem aplicação<sup>33,34</sup>. O esquema pode ser repetido até um total de 4 ou 5 ciclos. Pode ser colocado pelo doente mas quando a área da lesão é superior a 4 cm<sup>2</sup> recomenda-se supervisão médica da aplicação<sup>1</sup>. O tratamento pode ser prolongado em caso de resposta favorável mas lenta<sup>1</sup>.

**Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais frequentes são locais – eritema, prurido, sensação de queimadura, parestesia e erosão<sup>13,35,36</sup>. Apesar de ter um perfil de segurança mais favorável que a podofilina, poderá ocorrer toxicidade sistémica em alguns casos, com desenvolvimento de náuseas e vómitos, febre, diarreia, úlceras orais e mielossupressão. Para evitar a absorção sistémica e toxicidade, a aplicação deverá ser limitada a uma área <10 cm<sup>2</sup> por sessão ou a um volume de 0,5 ml.

**Advertências:** Está aprovado pela FDA para tratamento de verrugas genitais externas embora haja experiência no tratamento de outras áreas sem intercorrências<sup>1</sup>. A solução é apropriada para lesões perianais, sendo o creme mais adequado para as lesões perianais<sup>33</sup>. Recomenda-se supervisão médica principalmente em lesões maiores que 4 cm<sup>2</sup>. Deverá ser limitado contacto sexual nos dias de aplicação atendendo ao risco de efeito irritativo por contacto<sup>1</sup>. Não é recomendada a sua utilização na grávida (categoria C – estudos em animais revelaram efeitos adversos fetais)<sup>1</sup>.

**Resultados:** As taxas de resolução completa após utilização da solução a 0,5% vão de 45-83%, sendo de 43-70% para o creme a 0,15%<sup>30,33-41</sup>. A eficácia é menor nas lesões do meato uretral e na pele queratinizada<sup>34</sup>. As taxas de recorrência são elevadas, havendo registos de 6-100%<sup>34,35,37,38,40,41</sup>.

**Notas:** A podofilotoxina não está comercialmente disponível em Portugal mas é manipulável em farmácia de ambulatório, em creme ou solução, situação que torna esta opção geralmente dispendiosa.

### 3. Sinecatequinas (pomada a 10 ou 15%)

**Mecanismo de Acção:** Extrato vegetal de *Camelia sinensis* (folha do chá verde) contendo múltiplos agentes polifenólicos, dos quais o mais abundante é o epigallocatequina-3-galato. O mecanismo de acção não é totalmente conhecido mas parece basear-se no efeito antiproliferativo e imunomodulador associado à interação com receptores de tirosina-cinase e consequentes ações antiviral, anti-inflamatória e pro-apoptótica<sup>42</sup>.

**Posologia:** Deve ser aplicado uma quantidade suficiente para cobrir 5 mm por cada verruga (cerca do tamanho de uma ervilha) três vezes por dia sobre lesões ativas até resolução ou durante 16 semanas, não devendo ser lavado após uso. Aprovado pela FDA em 2006 para tratamento de condilomas acuminados genitais externos e perianais em indivíduos imunocompetentes com idade igual ou superior a 18 anos.

**Efeitos adversos:** Os efeitos adversos mais frequentes são eritema, edema, prurido e erosão<sup>43-46</sup>.

**Advertências:** Poderá diminuir a resistência dos preservativos de látex e diafragmas vaginais. Não está aprovado para uso em condilomas uretrais, cervicovaginais ou anorrectais e não foi avaliado em doentes imunodeprimidos nem em grávidas.

**Resultados:** As taxas de sucesso são de 47-59%, com taxas de recorrência são baixas, entre 7-11%<sup>43-46</sup>.

**Notas:** Indisponível em Portugal mas presente em vários países europeus.

### 4. 5-Fluorouracilo (creme 5%)

**Mecanismo de Acção:** Agente citotóxico com indução de apoptose em células com elevado *turnover*.

**Posologia:** Aplicar o creme a 5% uma ou duas vezes por dia durante 6 semanas.

**Efeitos adversos:** Irritação local, sensação de ardor e neovascularização crónica<sup>1</sup>.

**Advertências:** Pelo seu potencial teratogénico está contraindicado na gravidez e também não está recomendado em imunodeprimidos.

**Resultados:** Apesar das taxas de *clearance* mais baixas comparativamente com outros métodos e de, por isso, ter caído em desuso, uma revisão do grupo *Cochrane* concluiu que este fármaco ainda poderá ser utilizado em casos particulares<sup>47</sup>. No entanto, dado existirem alternativas mais satisfatórias, o seu uso não é recomendado para o tratamento de rotina das infecções por HPV.

**Notas:** Em Portugal está disponível em solução cutânea associado ao ácido acetilsalicílico.

## Terapêuticas Aplicadas pelo Médico | Ablação Física

### 1. Crioterapia

**Mecanismo de Ação:** Destroi as lesões por citólise termicamente induzida com azoto líquido ou uma sonda criogénica, sendo as temperaturas baixas ao ponto do dano dérmico e vascular serem permanentes.

**Técnica:** Terapêutica realizada pelo clínico, com uma ou duas sessões de congelamento rápido com 10-30 segundos de duração, até se estabelecer um halo de geladura com alguns milímetros além do diâmetro da lesão, e descongelamento lento posterior, repetidas a cada 1-2 semanas dependendo da necessidade e tolerância<sup>1</sup>. Os profissionais de saúde devem ter formação adequada nesta técnica, pois o seu excesso ou défice podem resultar em complicações ou baixa eficácia.

**Efeitos adversos:** O procedimento é geralmente pouco doloroso e não implica anestesia tópica ou local que, no entanto, poderá ser considerada em indivíduos menos tolerantes. Não obstante o referido, a dor durante e após a aplicação pode ocorrer. É comum o desenvolvimento de eritema, ulceração, vesiculação e necrose no local de aplicação<sup>48,49</sup>. Existe algum risco cicatricial, embora infrequente, apesar de ser usual o desenvolvimento de áreas sequelares hipopigmentadas.

**Advertências:** O manuseamento e armazenamento do azoto líquido deverá ser realizado em condições próprias. O uso indevido poderá resultar em queimaduras graves.

**Resultados:** Vários estudos têm reportado taxas de clearance de 44-92% e taxas de recorrência de 10-59%<sup>15,29,48-52</sup>. Se não houver evidência de resposta ao fim de 4 semanas, deve mudar-se a modalidade terapêutica.

## 2. Ácido Tricloroacético e Bicloroacético (solução aquosa 70-90%)

**Mecanismo de Ação:** Atua como agente cáustico destruindo as lesões por desnaturação proteica com conseqüente necrose epidérmica.

**Posologia:** Aplicado pelo clínico uma vez por semana (variável de acordo com a necessidade e tolerância)<sup>33</sup>. Deve ser aplicada uma pequena quantidade na lesão e o doente apenas se pode sentar ou levantar após secagem completa (isto é, desenvolver uma película branca sobre o tecido).

**Efeitos adversos:** Ardor local ou dor aquando da aplicação que geralmente reverte ao fim de 5-10 minutos. É comum o desenvolvimento de inflamação e lesões úlcero-erosivas, algumas penetrantes na derme pelo que não é recomendada a sua aplicação em condilomas muito volumosos.

**Advertências:** Trata-se de uma solução de baixa viscosidade e que se aplicada excessivamente pode danificar a pele sã adjacente. O ácido tricloroacético é extremamente corrosivo, pelo que a sua administração deve ser cuidadosa. Em caso de queimadura inadvertida, dor intensa ou aplicação excessiva, o ácido poderá ser neutralizado com bicarbonato de sódio a 5%, talco ou lavagem com água e sabão. Está contraindicada a aplicação de ácido bi ou tricloroacético em condilomas do meato uretral dado o risco de estenose.

**Resultados:** As taxas de resposta variam entre 56-84% e as taxas de recorrência estarão na ordem dos 36%<sup>15,48,52</sup>.

**Notas:** O ácido tricloroacético não está comercialmente disponível em Portugal mas é manipulável em farmácia de ambulatório.

## 3. Interferão-Alfa Intralesional

**Mecanismo de Ação:** Potencia a resposta imunitária celular antiviral e tem efeitos antiproliferativos associados.

**Posologia:** Aplicação subcutânea (intralesional) de 3 MUI, três vezes por semana até 8 semanas.

**Efeitos adversos:** Dor local, cefaleia, mialgias, temperatura febril, rinossinusite, artralgias. O risco de mielossupressão, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade é baixo mas deve ser ponderado. Em doentes transplantados, poderá potenciar rejeição do transplante.

**Advertências:** É um tratamento moroso, dispendioso e que implica recursos e elevado consumo de tempo assistencial pelo que não é recomendado como terapêutica de primeira linha.

**Resultados:** A eficácia ronda os 66% e estima-se uma recorrência de 21%<sup>53,54</sup>.

**Notas:** Existem estudos com evidência de eficácia em formulações para administração tópica e intramuscular.

## 4. Laser CO2

**Mecanismo de Ação:** Necrose tecidual termo-induzida.

**Técnica:** Aplicação de potência de 2 a 10W<sup>55</sup>. A ablação por laser é especialmente adequada a lesões de grande volume e pode ser utilizada em locais de difícil acesso (por exemplo as lesões intra-uretrais).

**Efeitos adversos:** Origina uma lesão erosivo-crostosa que cicatriza em 1-2 semanas. O risco cicatricial é relativamente baixo, mas possível.

**Advertências:** Implica anestesia local subcutânea. As partículas de fumo produzidas poderão conter partículas viáveis de HPV, com risco de desenvolvimento de papilomatose laríngea nos indivíduos expostos – é recomendado que o tratamento se realize com máscara de proteção N-95, numa sala ventilada e com recurso a dispositivo de aspiração de partículas.

**Resultados:** Apresenta uma eficácia entre 23-52% e taxa de recidiva entre 60 e 77%.

**Notas:** É um tratamento dispendioso quando comparado com terapêuticas tópicas e outros métodos ablativos.

## 5. Excisão Cirúrgica

**Mecanismo de Acção:** Depende do tipo de material com que se removem os condilomas – remoção tangencial com tesoura ou lâmina, curetagem ou eletrocirurgia. A electrocirurgia induz necrose tecidual por electrocauterização.

**Técnica:** A maioria das vezes o procedimento pode ser realizado sob anestesia local. As principais indicações são as lesões pedunculadas e as de maiores dimensões. Devem deixar-se pontes de tecido são entre lesões de modo a facilitar a cicatrização e minimizar as sequelas cosméticas. A excisão cirúrgica tem a vantagem de eliminar, numa só sessão terapêutica, a maioria dos condilomas. É também uma opção para lesões queratinizadas em pequeno número<sup>1</sup>. Lesões anogenitais muito volumosas, incluindo os tumores de Buschke-Lowenstein devem ser excisadas cirurgicamente.

**Efeitos adversos:** Origina lesões erosivo-crostosas que cicatrizam em 1-2 semanas. O risco cicatricial é relativamente baixo mas possível.

**Advertências:** Implica anestesia local subcutânea. As partículas de fumo poderão conter partículas viáveis de HPV, com potencial de infectar a pele adjacente se a sua integridade estiver comprometida ou risco de desenvolvimento de papilomatose laríngea nos indivíduos expostos. Recomenda-se o uso de máscara N-95 e que a técnica se realize numa sala com bom sistema de ventilação e com recurso a dispositivo de aspiração de partículas.

**Resultados:** As taxas de *clearance* completa da eletrocirurgia são de 90 a 100%, com taxas de recorrência de 19-29%<sup>49,56,57</sup>.

**Notas:** É necessário treino cirúrgico, equipamento e pode deixar maiores sequelas cosméticas.

## Tratamentos Experimentais ou Alternativos

Há poucos dados sobre a eficácia de tratamentos alternativos para o tratamento de condilomas anogenitais. Para além dos abaixo descritos, existe uma experiência e evidência muito limitada com o imunomodulador telúrio e o polihexametileno de biguanida, até ao momento insuficientes para recomendar a sua utilização.

### 1. Cidofovir (creme 1-3%)

**Mecanismo de Acção:** Inibição da DNA-polimerase, com bloqueio da replicação viral.

**Posologia:** A posologia não está bem definida mas é recomendada uma ou duas aplicações por dia. Parece haver manutenção da eficácia com frequências de utilização inferiores. A administração intralesional parece ser igualmente eficaz<sup>58</sup>.

**Efeitos adversos:** Irritação local. Existem relatos de agravamento de disfunção renal após terapêutica tópica<sup>58</sup>.

**Advertências:** Não está disponível em Portugal. Deve utilizar-se com precaução em insuficientes renais e não deve ser usado durante a gravidez (categoria C). Não se têm verificado intercorrências em indivíduos imunodeprimidos<sup>58</sup>.

**Resultados:** Eficácia estimada de 47%<sup>59</sup>.

### 2. Bleomicina Intralesional

**Mecanismo de Acção:** Disrupção do DNA celular por radicais livres resultantes da ligação a áreas ricas em guanósina-citosina.

**Posologia:** Aplicada de 3 em 3 semanas, até 4 tratamentos.

**Efeitos adversos:** Irritação local, com possibilidade de necrose e ulceração. Existe o risco de desenvolvimento de cicatriz e hipopigmentação local.

**Advertências:** Deverá ser evitado em indivíduos com fenómeno de Raynaud ou outras doenças autoimunes com compromisso vascular similar. Não está recomendada em grávidas, lactantes ou imunodeprimidos.

**Resultados:** Apresenta uma taxa de eficácia na ordem dos 14-99%<sup>60</sup>.

### 3. Terapia Fotodinâmica

**Mecanismo de Acção:** O princípio da terapia fotodinâmica consiste numa reação química ativada por luz com o intuito de provocar a destruição selectiva de um tecido. Implica um agente fotossensibilizante, o ácido 5-aminolevulínico (ALA), aplicado no tecido alvo e uma fonte de luz com comprimento de onda específico que induzem a produção de radicais livres a partir do oxigénio tecidular.

**Posologia e Resultados:** Os estudos publicados utilizando o ácido 5-aminolevulínico (ALA a 20%) reportam uma taxa de resolução completa de 95-96%, com uma taxa de recorrência de 6,3% -16,2%<sup>61-63</sup>. Apesar dos aparentes bons resultados não existem estudos controlados por placebo pelo que atingem um baixo grau de recomendação.

**Efeitos Adversos:** Os principais efeitos adversos descritos, ligeiros, são o queimor, eritema, edema e erosão<sup>61-63</sup>.

## Tratamento de Situações Especiais

### Doentes Imunocomprometidos

Os princípios gerais de tratamento de condilomas genitais em doentes imunocomprometidos devem ser semelhantes em relação aos imunocompetentes. Os doentes com infeção HIV, particularmente os indivíduos com HIV/SIDA com imunossupressão avançada, tendem a apresentar verrugas anogenitais, maiores, mais numerosas e que respondem pior à terapêutica<sup>64,65</sup>. Têm ainda maior probabilidade de recorrência das lesões<sup>66</sup>. As lesões escamosas intraepiteliais de alto grau e o cancro invasivo em relação com os condilomas genitais são mais frequentes em indivíduos imunodeprimidos. Por este motivo, qualquer lesão hiperpigmentada ou persistente, apesar do tratamento, deve ser prontamente biopsada. O risco infeccioso dos condilomas ou das áreas inflamatórias pós-terapêutica dos condilomas na transmissão do HIV não está devidamente esclarecido.

Apesar das particularidades dos doentes imunocomprometidos, não existem, para além das já assinaladas nas várias metodologias terapêuticas, recomendações específicas e diferentes para o tratamento desta subpopulação.

### Lesões do Meato Uretral e Intra-Uretrais

A terapêutica das lesões do meato uretral e intra-uretrais está limitada pela dificuldade na abordagem anatómica e pela possibilidade de complicações (sobretudo estenose da uretra). Se a base das lesões for visível os condilomas podem ser tratados com crioterapia, eletrocirurgia, laser, ou imiquimod<sup>67-70</sup>. Para lesões mais internas, a excisão deverá ser realizada sob visão directa, com uretoscopia, tendo sido mais utilizada a exérese por laser<sup>68,71</sup>. Também foi descrito o tratamento de lesões uretrais internas com gel de 5-FU, com boa taxa de resolução e baixa taxa de complicações<sup>67</sup>.

### Tratamento da(o) Companheira(o)

A avaliação da(o) companheira(o) não é formalmente recomendada na generalidade dos casos para o tratamento dos condilomas genitais uma vez que não há evidência de que a reinfeção desempenhe um papel significativo nas recorrências. Providenciar tratamento apenas com o propósito de prevenir uma futura transmissão não pode ser recomendado dado que se desconhece o papel da intervenção terapêutica na prevenção da infeção. A presença de condilomas acuminados potencia claramente a transmissão viral de HPV, pelo que deverão ser aconselhadas medidas de contenção sexual ou uso de métodos de barreira, quando aplicáveis; no entanto a transmissão viral não acarreta necessariamente o desenvolvimento de condilomas acuminados na(o) parceira(o). Não existem recomendações formais para realizar citologia do colo uterino de forma extraordinária na presença de condilomas acuminados, ou para alterar a periodicidade com que o Papanicolau deverá ser realizado. A quase totalidade das lesões está associada a HPV de baixo risco, pelo que a associação com CIN's de alto grau é geralmente fortuita. As mulheres devem, sim, ser inquiridas e incentivadas à realização do Papanicolau de acordo com as recomendações em vigor, mas não alertadas para um risco que não está estabelecido e que geralmente acarreta ansiedade desnecessária. Já o rastreio de IST's deverá ser realizado de forma rotineira em todos os doentes independentemente do risco/antecedentes sexuais, com serologias víricas, treponémicas, PCR para

*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma genitalium*, e, nas mulheres, pesquisa de *Trichomonas vaginalis*.

Tratamentos Recomendados e Alternativos para Condilomas Anogenitais Externos	
Tratamento	Posologia
Imiquimod 5% creme	Tópico, antes de deitar, 3x por semana até 16 semanas
Imiquimod 3,75% creme	Tópico, diariamente antes de deitar, até 16 semanas
Podofilotoxina 0,5% solução ou gel	Tópico, 2x durante 3 dias e depois 4 dias de pausa; até 4 ciclos
Sinecatequinas pomada 15%	Tópico, 3x por dia, até 16 semanas
Ácido bicloroacético 80-90%	Aplicado 1x cada 1-2 semanas
Ácido tricloroacético 80-90%	Aplicado 1x cada 1-2 semanas
Crioterapia	Aplicado 1x cada 1-2 semanas

Tabela 1: Adaptado de Park IU, Introcaso C, Dunne EF. *Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2015 Dec 15;61 Suppl 8:S849-55.*

Tratamentos Recomendados e Alternativos para Condilomas Anogenitais Internos	
Tratamento	Posologia
Ácido bicloroacético 80-90%	Aplicado 1x cada 1-2 semanas (anal)
Ácido tricloroacético 80-90%	Aplicado 1x cada 1-2 semanas (anal)
Crioterapia ou Remoção cirúrgica	Aplicado 1x cada 1-2 semanas (anal e meato uretral)

Tabela 2: Adaptado de Park IU, Introcaso C, Dunne EF. *Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Clin Infect Dis. 2015 Dec 15;61 Suppl 8:S849-55.*

## Bibliografia Consensos Tratamento HPV Masculino:

- Lazaro N, Gilson R. UK National Guidelines on the Management of Anogenital Warts. *Bashb.* 2015;(2015):1-24. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
- Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol.* 2001;144(1):4-11. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04066.x
- Cai T, Perletti G, Meacci F, et al. Natural history of human papillomavirus infection in non-vaccinated young males: low clearance probability in high-risk genotypes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(3):463-469. doi:10.1007/s10096-015-2562-z
- Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports.* 2015;64(RR-03):1-137. doi:10.1097/00008480-200308000-00006
- Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician.* 2004;70(12).
- Schöfer H, Tatti S, Lynde CW, et al. Sinecatechins and imiquimod as proactive sequential therapy of external genital and perianal warts in adults. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1433-1443. doi:10.1177/0956462417711622
- Dambrogio A, Yerly S, Sahli R, et al. Human papilloma virus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condylomata acuminata. *Sex Transm Dis.* 2009;36(9):536-540. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181a866a3
- Canadian Dermatology Association. R, Bourcier M, Bhatia N, Lynde C. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* Vol 17. Springer-Verlag; 2013. <https://www.tib.eu/en/search/id/BLSE%3ARN349487596/Therapeutic-Options-for-External-Genital-Warts/>. Accessed May 20, 2018.
- Lacey, CJN, Woodhall, SC, Wilkstrom, A, Ross J. 2011 European Guideline for the Management of Anogenital Warts. *IUSTI 2011 GW Guidel V7 130911 2011.* 2011:1-20. [http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Euro\\_HP\\_V\\_guidelines.pdf](http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Euro_HP_V_guidelines.pdf).
- Juhl ME, Seferovic V, Antonijevic S, Kronic A. Combined treatment of anogenital HPV infection with cryodestruction, podophyllin 25% and post-ablation immunomodulation with sinecatechins 15% ointment – a retrospective analysis. *Int J STD AIDS.* 2016;27(12):1071-1078. doi:10.1177/0956462415607375
- Reynolds M, Fraser PA, Lacey CJN. Audits of the treatment of genital warts: Closing the feedback loop. *Int J STD AIDS.* 1996;7(5):347-352. doi:10.1258/0956462961918248
- Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003;107(5):804-810.

- doi:10.1002/ijc.11473
13. Hogewoning CJA, Bleeker MCG, Van Den Brule AJC, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003;107(5):811-816. doi:10.1002/ijc.11474
  14. Bleeker MCG, Berkhof J, Hogewoning CJA, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1388-1392. doi:10.1038/sj.bjc.6602524
  15. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS*. 2007;18(6):365-368. doi:10.1258/095646207781024711
  16. On SCJ, Linkner R V, Haddican M, et al. A single-blinded randomized controlled study to assess the efficacy of twice daily application of sinecatechins 15% ointment when used sequentially with cryotherapy in the treatment of external genital warts. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1400-1405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607709>. Accessed May 23, 2018.
  17. Schöfer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol*. 16(6):642-648. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229604>. Accessed May 23, 2018.
  18. Garland SM, Waddell R, Mindel a, Denham IM, McCloskey JC. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J STD AIDS*. 2006;17(7):448-452. doi:10.1258/09564620677689161
  19. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (Aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2008;35(4):346-351. doi:10.1097/OLQ.0b013e31815ea8d1
  20. Mashiah J, Brenner S. Possible mechanisms in the induction of vitiligo-like hypopigmentation by topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(1):74-76. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02520.x
  21. Beutner KR, Tying SK, Trofatter KF, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(4):789-794. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9559784>. Accessed May 22, 2018.
  22. Long F-Q, Zhao L-S, Qian Y-H. Vitiligo or Vitiligo-like Hypopigmentation Associated with Imiquimod Treatment of Condyloma Acuminatum: Not a Casual Event. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(4):503-504. doi:10.4103/0366-6999.199846
  23. Domingues E, Chaney KC, Scharf MJ, Wiss K. Imiquimod reactivation of lichen planus. *Cutis*. 2012;89(6):276-277, 283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22838091>. Accessed May 22, 2018.
  24. Patel U, Mark NM, Machler BC, Levine VJ. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):no-no. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10124.x
  25. Kumar B, Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sex Transm Infect*. 2011;87(5):432-432. doi:10.1136/sextrans-2011-050025
  26. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):25-30. doi:10.1001/archderm.134.1.25
  27. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM. Cream Applied Three Times a Week , Once Daily , Twice Daily , or Three Times a Day. :226-231.
  28. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2004;31(8):627-631. doi:10.1111/j.1346-8138.2004.tb00568.x
  29. Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E, et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS*. 2008;19(7):441-444. doi:10.1258/ijsa.2007.007196
  30. Komericki P, Akkilić-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis*. 2011;38(3):216-218. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181f68ebb
  31. Rosen T, Nelson A, Ault K. Imiquimod cream 2.5% and 3.75% applied once daily to treat external genital warts in men. *Cutis*. 2015;96(4):277-282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682290>.
  32. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(suppl 8):S849-S855. doi:10.1093/cid/civ813
  33. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):263-270. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x
  34. von Krogh G, Szpak E, Andersson M, Bergelin I. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med*. 1994;70(2):105-109.
  35. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med*. 1990;88(5):465-469. doi:10.1016/0002-9343(90)90424-C
  36. Claesson U, Lassus A, Happonen H, Hogström L, Siboulet A. Topical treatment of venereal warts: A comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS*. 1996;7(6):429-434. doi:10.1258/0956462961918400
  37. Edwards a, Atma-Ram A, Thin RN. Podophyllotoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts. *Genitourin Med*. 1988;64(4):263-265. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1194230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  38. Beutner KR, Friedman-Kien AE, Artman NN, et al. Patient-Applied Podofilox for Treatment of Genital Warts. *Lancet*. 1989;333(8642):831-834. doi:10.1016/S0140-6736(89)92282-4
  39. Strand A, Brinkeborn R, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men , an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med*. 1995;71(6):387-390.
  40. Tying S, Edwards L, Cherry LK, et al. Safety and efficacy of 0.5% Podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):33-38. doi:10.1001/archderm.134.1.33
  41. Lacey CJN, Goodall RL et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of. *Sex Transm Dis*. 2003;79:270-275.
  42. Stockfleth E, Meyer T. Sinecatechins ( Polyphenon E ) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(7):0. doi:10.1517/14712598.2014.913564
  43. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon® E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21(10):1404-1412. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02441.x
  44. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, et al. Topical Polyphenon® E in the treatment of external genital and perianal warts: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1329-1338. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08520.x

45. Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, et al. Polyphenon E®: A new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):176-184. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09375.x
46. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins , a Defined Green Tea Extract , in the Treatment of External Anogenital Warts. 2008;111(6):1371-1379.
47. Batista CS, Atallah ÁN, Saconato H. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1). doi:10.1002/14651858.CD006562
48. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RNT. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Sex Transm Infect*. 1987;63(6):390-392. doi:10.1136/sti.63.6.390
49. Stone KM, Becker TM, Hadgu a, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med*. 1990;66(1):16-19. doi:10.1136/sti.66.1.16
50. Azizjalali M, Ghaffarpour G, Mousavifard B. CO(2) Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial (RCT). *Iran J Microbiol*. 2012;4(4):187-190. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3507308&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
51. Camargo CL de A, Belda Junior W, Fagundes LJ, Romiti R. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):236-240. doi:10.1590/abd1806-4841.20141702
52. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*. 20(6):344-345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8108758>. Accessed May 23, 2018.
53. Dall'Oglio F, D'Amico V, Nasca MR, Micali G. Treatment of Cutaneous Warts. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(2):73-96. doi:10.2165/11594610-000000000-00000
54. Yang J, Pu Y, Zeng Z, Yu Z, Huang N, Deng Q. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):156. doi:10.1186/1471-2334-9-156
55. Cogrel O. Traitements destructeurs des condylomes. *Ann Dermatol Venerol*. 2016;143(11):793-795. doi:10.1016/j.annder.2016.08.002
56. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet (London, England)*. 1985;2(8465):1146-1148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2865614>. Accessed May 23, 2018.
57. Khawaja HT. Treatment of condyloma acuminatum. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8474):208-209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868226>. Accessed May 23, 2018.
58. Fernández-Morano T, del Boz J, Frieyro-Elichegui M, Repiso JB, Padilla-España L, de Troya-Martín M. Tratamiento de verrugas anogenitales con cidofovir tópico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):222-226. doi:10.1016/j.eimc.2012.09.015
59. Snoeck R, Bossens M, Parent D, et al. Phase II Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Cidofovir Topical Gel for the Treatment of Patients with Human Papillomavirus Infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):597-602. doi:10.1086/322593
60. Dhar S, Rashid M, Islam A, Bhuiyan M. Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: A randomized clinical trial comparing it with cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(3):262. doi:10.4103/0378-6323.48428
61. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):516-520. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07648.x
62. Liang J, Lu XN, Tang H, Zhang Z, Fan J, Xu JH. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: a comparative, randomized clinical trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25(6):293-297. doi:10.1111/j.1600-0781.2009.00467.x
63. Zhang Z, Lu X-N, Liang J, et al. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):6517-6521. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131281>. Accessed May 23, 2018.
64. Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, et al. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS*. 2004;15(1):17-20. doi:10.1258/095646204322637191
65. Mooij SH, Van Santen DK, Geskus RB, et al. The effect of HIV infection on anal and penile human papillomavirus incidence and clearance: A cohort study among MSM. *Aids*. 2016;30(1):121-132. doi:10.1097/QAD.0000000000000909
66. De Panfilis G, Melzani G, Mori G, Ghidini A, Graifemberghi S. Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls. *Sex Transm Dis*. 2002;29(3):121-125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875372>. Accessed May 23, 2018.
67. Vives Á, Vazquez A, Rajmil O, Cosentino M. Urethral condylomas in men: experience in 123 patients without previous treatment. *Int J STD AIDS*. 2016;27(1):39-43. doi:10.1177/0956462415574627
68. Graversen PH, Bagi P, Rosenkilde P. Laser Treatment of Recurrent Urethral Condylomata Acuminata in Men. *Scand J Urol Nephrol*. 1990;24(3):163-166. doi:10.3109/00365599009180851
69. Zaak D, Hofstetter A, Frimberger D, Schneede P. Recurrence of condylomata acuminata of the urethra after conventional and fluorescence-controlled Nd:YAG laser treatment. *Urology*. 2003;61(5):1011-1015. doi:10.1016/S0090-4295(02)02527-X
70. Brummeisl W, Lausenmeyer E, Weber F, et al. Urethrale Condylomata acuminata. *Urologe*. 2015;54(3):378-384. doi:10.1007/s00120-014-3619-9
71. Blokher RS, Lock TMTW, De Boorder T. Comparing thulium laser and Nd:YAG laser in the treatment of genital and urethral condylomata acuminata in male patients. *Lasers Surg Med*. 2013;45(9):582-588. doi:10.1002/lsm.22181

# Consensos HPV Masculino

## Grupo 3: Seguimento

Alberto Silva, Andreia Martins, Artur Palmas, Teresa Cabral, Sérgio Santos

O doente com lesão genital benigna por HPV, apresenta frequentemente um *stress* psicológico superior às reais consequências médicas da lesão. Estes doentes podem apresentar sinais de baixa autoestima, depressão, ansiedade sexual ou diminuição do desejo sexual e da satisfação sexual<sup>1,2,3</sup>. Na base destas alterações, existe, o medo e ansiedade, associado ao facto de o tratamento da lesão não curar a infecção subjacente e risco de recorrências<sup>4</sup>. Pode existir disfunção sexual após tratamento da lesão, por dor durante a penetração, pelo uso aconselhável de preservativo (principalmente nos casais monogâmicos de longo termo), e por medo de infecção da parceira. Pode ainda estar presente, alteração da relação, por desconforto entre parceiros, devido a suspeita de infidelidade<sup>1</sup>.

O seguimento dos doentes, com lesão genital por HPV, deve basear-se na educação e aconselhamento dos mesmos, com discussão de potenciais alterações psicológicas e sexuais; sugestões práticas, para ultrapassar eventuais problemas físicos e emocionais; desmistificar aspectos relacionados com a transmissão, e malignidade associada; transmitir que o uso correto e consistente de preservativo, ajuda a prevenir a transmissão<sup>5</sup>, e realizar o rastreio de infecções sexualmente transmitidas.

Relativamente aos doentes com parceiro HPV positivo, não existe evidência científica, que suporte a notificação ou referenciação para avaliação clínica dos parceiros. Por isso, a indicação, é para:

- Educar e aconselhar os mesmos, através de uma discussão informada com os parceiros sobre o diagnóstico, num contexto neutro não estigmatizante<sup>6,7,8</sup>;
- Enfatizar a sua natureza comum, assintomática e transitória<sup>9,10,11</sup>;
- Referir a alta prevalência de infecção por HPV, e o relativo baixo risco de neoplasia<sup>12</sup>;
- Colocar em perspetiva estes factos, contra a importância ou necessidade de seguimento para prevenção neoplásica<sup>12</sup>;
- Dar ênfase ao facto do uso correto e consistente de preservativo ajudar a prevenir a transmissão<sup>5,13,14</sup>;
- Proceder ao rastreio de infecções sexualmente transmitidas.

### Testes de tipagem molecular HPV

Os testes de tipagem molecular HPV, são recomendados por algumas organizações profissionais, na triagem de células escamosas atípicas de significado indeterminado, encontradas durante o seguimento do cancro cervical em mulheres de idade superior a 21 anos<sup>15</sup>. Estes testes podem transmitir informação útil, no tratamento apropriado de mulheres, e permitir intervalos superiores no seguimento do cancro cervical<sup>15</sup>. No entanto, apesar da sua utilidade no contexto do acompanhamento do cancro cervical, estes testes não têm utilidade, podendo gerar enganos noutros contextos, como o seguimento de homens ou adolescentes. Pelo que não são recomendados como teste de seguimento, ou para rastreio de parceiros. De referir ainda que a utilização destes testes, aquando da decisão de vacinar, não é recomendada. Pois um

resultado positivo, não invalida que o doente não tenha sido infectado pelos outros subtipos presentes na vacina<sup>16</sup>.

Em termos de seguimento, é considerado boa prática, que cada Centro ou Unidade, que trate doentes com lesões benignas HPV, desenvolva os seus próprios algoritmos de seguimento. Estes protocolos devem incluir visita médica para revisão, às 4 semanas, afim de alterar o tratamento instituído, em caso de resposta inadequada, até se verificar a irradicação das lesões. Está demonstrado, que a implementação destes protocolos permite melhorar os resultados<sup>17</sup>.

## **Bibliografia Consensos Seguimento HPV Masculino:**

- 1 – Graziottin A, Serafini A. HPV infection in women: psychosexual impact of genital warts and intraepithelial lesions. *J Sex Med.* 2009; 6:633-45.
- 2 – Clarke P, Ebel C, Catotti DN, Stewart S. The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers. *Int J STD AIDS.* 1996; 7:197-200.
- 3 – Newton DC, McCabe M. Effects of sexually transmitted infection status, relationship status, and disclosure status on sexual self-concept. *J Sex Res.* 2008; 45:187-92.
- 4 – Reitano M. Counseling patients with genital warts: perspectives on human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997; 102(5A Suppl):38-43.
- 5 – Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006; 354:2645-5.
- 6 – McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect.* 2006; 82:169-74
- 7 – Papa D, Moore Simas TA, Reynolds M, Melnitsky H. Assessing the role of education in women's knowledge and acceptance of adjunct high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening. *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13:66-71.
- 8 – Sharpe PA, Brandt HM, McCree DH. Knowledge and beliefs about abnormal pap test results and HPV among women with high-risk HPV: results from in-depth interviews. *Women Health.* 2005; 42:107-33.
- 9 – Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J. Making sense of the information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer.* 2005; 92:265-70.
- 10 – McCaffery K, Irwig L. Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen.* 2005; 12:134-41.
- 11 – Kahn JA, Lan D, Kahn RS. Sociodemographic factors associated with high-risk human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(3):713.
- 12 – Marlow LA, Waller J, Wardle J. The impact of human papillomavirus information on perceived risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18:373-6.
- 13 – Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003; 107:811-6.
- 14 – Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107:804-10.
- 15 – Centers for Disease Control and Prevention. Cervical cancer screening recommendations. Available at: <http://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/guidelines.pdf>.
- 16 – Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine, recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56:1-24.
- 17 – Reynolds M, Fraser PA, Lacey CJN. Audits of the treatment of genital warts: closing the feedback loop. *Int J STD AIDS.* 1996; 7:347-352.

# Consensos HPV Masculino

## Grupo 4: Prevenção

Pedro Eufrásio, Ricardo Borges, Ricardo Vieira, Sílvio Bollini, Teresa Rebelo

### **Prevenção Primária, Secundária e Terciária**

A prevenção da infeção e a das doenças associadas ao HPV representa uma temática importante atendendo à sua crescente incidência. As estratégias de prevenção primária e secundária aplicadas ao cancro colo do útero, que é a neoplasia com a relação mais bem estabelecida com o HPV, têm demonstrado ser eficazes a diminuir a incidência deste cancro. Contudo, a sua aplicação no sexo masculino enfrenta alguns obstáculos e, por isso, o desenvolvimento de novas estratégias especificamente dedicadas a esta doença no homem são necessárias.

#### **Prevenção Primária**

A prevenção primária é aquela que evita a infeção inicial, reduzindo a incidência da doença. A vacinação contra o HPV enquadra-se nesta estratégia e têm-se mostrado eficaz na redução de infeções anogenitais e lesões pré-malignas cervicais e anais, com estudos realizados maioritariamente na população feminina. No entanto, a cobertura vacinal permanece insuficiente de uma forma global; o sexo masculino não é geralmente elegível e os protocolos de vacinação contra o cancro do colo do útero poderão não se adequar às doenças associadas ao HPV no homem.

#### **Prevenção Secundária**

Este tipo de prevenção visa detetar e tratar precocemente a doença através do rastreio de indivíduos assintomáticos. A citologia do colo do útero é o padrão de prevenção secundária em relação à infeção por HPV, sendo exclusiva do sexo feminino. O rastreio pela citologia e pelo teste molecular tem algumas limitações quando aplicadas ao homem, nomeadamente em relação ao cancro do pénis, cancro da orofaringe e anal. A análise serológica poderá ser uma ferramenta útil e não invasiva, a carecer de mais investigação.

Neste domínio da prevenção secundária, a população alvo deverá incluir homens com 55 a 65 anos de idade, com elevado número de parceiros sexuais, ou parceiros de doentes com neoplasias relacionadas com HPV.

#### **Prevenção Terciária**

O objetivo da prevenção terciária é evitar a recorrência do cancro. Neste contexto, no seguimento após tratamento, os métodos mais promissores parecem ser a deteção na saliva do DNA HPV-AR (cancro da orofaringe) e no sangue de DNA HPV-AR e serologia HPV 16 e 18 (qualquer cancro relacionado com o HPV).

Em resumo, a vacinação contra o HPV deve ser recomendada e expandida como método de prevenção primária, contudo serão necessárias várias décadas para atingir uma cobertura global. Daí que esforços devam ser feitos para desenvolver medidas de prevenção secundária e terciária eficientes.

## Uso de Preservativo e HPV

Existem duas formas principais de transmissão de infecções sexualmente transmissíveis (IST):

- 1) Quando secreções uretrais ou vaginais infetadas contactam superfícies mucosas, como a uretra masculina, a vagina ou o colo do útero (e.g.: HIV, gonorreia, clamídia e tricomoníase);
- 2) Através do contato com a pele infetada ou superfícies mucosas (e.g.: HPV, herpes genital, sífilis, cancroide)<sup>1</sup>;

O uso consistente e correto de preservativos masculinos de látex pode reduzir (embora não eliminar) o risco de transmissão de IST. Para obter o máximo efeito protetor, os preservativos devem ser usados de forma sistemática e adequada. O uso inconsistente pode levar à aquisição de IST uma vez que a transmissão pode ocorrer num único contacto sexual com um parceiro infetado. Da mesma forma, se os preservativos não são usados corretamente, o efeito protetor pode diminuir mesmo quando eles são usados de forma consistente<sup>2</sup>.

As formas mais eficazes de evitar a transmissão de IST são a abstinência sexual ou um relacionamento mutuamente monogâmico a longo prazo com um parceiro não infetado. No entanto, muitas pessoas infetadas podem desconhecer o seu estado, pois as IST são frequentemente assintomáticas ou não reconhecidas.

### Racional

Os preservativos de látex proporcionam uma barreira essencialmente impermeável às partículas do tamanho dos agentes patogénicos das IST<sup>3</sup>. A infeção pelo HPV pode ocorrer em áreas genitais masculinas ou femininas cobertas (protegidas pelo preservativo), bem como as áreas que não são<sup>4</sup>. A proteção depende do local da infeção, apenas prevenindo a transmissão quando as lesões estão nas áreas genitais cobertas ou protegidas pelo preservativo. Além disso, erros de aplicação e problemas como a rotura, deslizamento ou aplicação tardia também são comuns<sup>5</sup>. Assim, espera-se que o uso consistente e correto de preservativos de látex proteja contra a transmissão de HPV em alguns casos, mas não em todos<sup>6</sup>.

### Resultados

O uso do preservativo pode reduzir o risco de doenças associadas ao HPV, o qual deriva da prevenção primária parcial das infeções e da prevenção parcial das reinfeções. A sua utilização tem sido associado a maiores taxas de regressão da neoplasia intraepitelial cervical (CIN) e *clearance* de infeção por HPV em mulheres<sup>7</sup> e com regressão de lesões penianas associadas ao HPV em homens.

Nos homens, o risco de aquisição do HPV foi 2 vezes menor entre aqueles sem parceiro sexual constante que sempre usaram preservativo, em comparação com os que nunca usaram preservativo. A probabilidade de *clearance* de uma infeção oncogénica do HPV foi 30% maior entre os homens não monogâmicos que sempre usaram preservativo, em comparação com homens que nunca usaram preservativo, quando ajustadas as variáveis para país, idade, raça, educação, tabagismo, álcool e número de parceiros sexuais recentes<sup>2</sup>.

### Recomendação

O uso de preservativo deve ser promovido em combinação com a vacinação contra HPV para prevenir a infeção por HPV em homens. Apesar do uso de preservativo se associar a um menor risco de cancro do colo do útero, a sua utilização não deve substituir o rastreio de rotina com citologia, nem deve ser um substituto para a vacinação contra o HPV entre os elegíveis para a vacina.

## Circuncisão e HPV

Os estudos são muito controversos nos efeitos da circuncisão como método preventivo da infecção por HPV. Quando realizada em crianças e jovens, reduz significativamente o risco de contrair as duas infecções sexualmente transmissíveis mais comuns – o vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) e o papilomavírus humano (HPV)<sup>8</sup>.

Os mecanismos biológicos para a redução das taxas de infecção HPV por meio da circuncisão podem envolver fatores anatómicos e celulares. A retração do prepúcio sobre o eixo durante a relação sexual expõe a mucosa prepucial interna aos fluidos vaginais e cervicais e também pode resultar em microrroturas durante a mesma. A cavidade húmida também pode fornecer ambiente favorável para a sobrevivência do HPV e consequente infecção epitelial. Este vírus replica-se nas células epiteliais da epiderme e da derme; por seu lado, a mucosa interna do prepúcio é levemente queratinizada, o que pode facilitar o acesso do HPV a células epiteliais subjacentes. Após a circuncisão e a queratinização, o risco de infecção epitelial é provavelmente mais reduzido<sup>9-11</sup>.

Existem outros estudos que não mostram diminuição da proteção contra HPV não invasivos, mas estão associados a redução da prevalência de HPV oncogénicos.

A circuncisão, como meio de depuração da infecção do HPV, pode ser um importante complemento à educação, ao uso do preservativo e à vacinação na redução da carga global de morbidade e mortalidade por este vírus.

Em resumo, a circuncisão não está indicada como método preventivo para a infecção por HPV. Parece diminuir o risco de infecção, contudo existe uma grande controvérsia nos resultados dos estudos realizados (idade da circuncisão, método de deteção do HPV, metodologia utilizada e populações estudadas).

## Vacinação HPV no Sexo Feminino

A carcinogénese induzida pelo HPV tem sido estudada mais extensamente no colo do útero, sendo um processo multifatorial associado à infecção persistente pelo HPV de alto risco, com uma evolução relativamente lenta (15 a 25 anos, desde a infecção) proporcionando oportunidades de intervenção na prevenção primária ou secundária.

A aprovação de vacinas contra os HPV 16 e 18, os quais são responsáveis por 70-75% dos casos de cancro invasivo do colo do útero, disponibilizou um meio eficaz de prevenção primária, possibilitando uma redução significativa deste problema de saúde pública, bem como redução no impacto emocional e os custos financeiros inerentes às lesões relacionadas com o HPV<sup>12</sup>. Os tipos 45, 31, 33, 52 e 58, são responsáveis por um acréscimo de 16-20% dos casos de carcinoma do colo do útero (CCU), sendo os sete tipos em conjunto (16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) responsáveis por cerca de 90% dos casos de CCU, a nível mundial<sup>13</sup>.

A inclusão da vacina contra o HPV no Plano Nacional de Vacinação (PNV), em 2008, para todas as adolescentes com 13 anos de idade, a vacinação por repescagem das jovens com 17 anos em 2009, 2010 e 2011 e a inclusão da vacina nonavalente no PNV em janeiro de 2017, para ser administrada às jovens a partir dos 10 anos, foram marcos importantes na prevenção de lesões associadas ao HPV.

Estão atualmente disponíveis três vacinas em Portugal. Todas as vacinas são geradas por tecnologia recombinante e compostas por partículas semelhantes aos vírus (*virus like particles* [VLPs]). As VLPs são produzidas clonando o principal gene da cápside viral de diferentes genótipos de HPV e expressas em vetores (baculovírus no caso da vacina bivalente e leveduras nas vacinas quadrivalente e nonavalente). Estas VLPs têm grande semelhança com os viriões do HPV, mas não contêm material genético, pelo que não são infecciosas, nem oncogénicas. Induzem níveis elevados de anticorpos neutralizantes quando administradas por via intramuscular. Além das VLPs, que estimulam a resposta dos anticorpos, as vacinas contêm adjuvantes que aumentam a imunogenicidade das VLPs, o que permite prolongar a imunidade com menor dose de antígeno e ter uma resposta imune 60-100 vezes superior à induzida pela infecção natural<sup>14</sup>.

O principal objetivo da vacinação consiste na prevenção a longo prazo do CCU. A médio prazo, o objetivo é a prevenção das neoplasias precursoras do CCU (CIN3 e AIS). A curto prazo, o objetivo da vacinação é uma redução significativa dos resultados citológicos cervicais anómalos e respetivos procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Os objetivos associados são a prevenção de outros cancros relacionados com o HPV, nomeadamente as neoplasias precursoras da vulva e vagina. Além disto, as vacinas quadrivalente e nonavalente oferecem também proteção contra as verrugas genitais, que se notará a curto prazo e, provavelmente, para a papilomatose respiratória recorrente, causada pelos tipos 6 e 11 do HPV<sup>15</sup>.

As vacinas contra o HPV impedem a infecção pelos respetivos genótipos, mas não apresentam eficácia terapêutica, pelo que o potencial preventivo é maior quando aplicado a pessoas não expostas. Foi demonstrada proteção cruzada significativa contra os genótipos de HPV 31, 33 e 45 com a vacina bivalente e para o tipo HPV 31 com a vacina quadrivalente.

Para o desenvolvimento clínico das vacinas, as lesões de alto grau cervicais e anais foram aceites por organismos internacionais reconhecidos (FDA, EMA e OMS) como as lesões verdadeiramente precursoras do carcinoma invasivo, aceitando-os como marcadores clínicos indiretos para a avaliação da eficácia da vacinação contra o cancro do colo do útero e cancro do ânus.

Os resultados dos ensaios clínicos de fase II e III com as vacinas bivalente e quadrivalente demonstraram elevada segurança, imunogenicidade e eficácia na prevenção de infeções por HPV e lesões pré-cancerígenas cervicais associadas, especialmente se administradas a adolescentes antes da sua primeira relação sexual e, portanto, antes da exposição ao vírus.

Ensaio clínico com a vacina nonavalente apresentam elevada segurança, imunogenicidade e eficácia na prevenção de infeção e neoplasias cervicais relacionadas com os genótipos nela presentes e sugerem que esta tem um alto potencial para reduzir significativamente a carga da doença associada ao HPV<sup>16,17</sup>.

Apesar das vacinas não terem demonstrado benefício terapêutico, revelaram eficácia em prevenir a reativação e reinfeção pelos genótipos nelas presentes. Nos ensaios clínicos em que foram avaliadas mulheres infetadas por um ou mais dos genótipos incluídos na vacina, na avaliação aos 3 anos, a eficácia foi de 100% na prevenção de CIN2+, para os restantes genótipos incluídos na vacina<sup>18</sup>. Foram também avaliadas as mulheres HPV DNA negativas e seropositivas que tinham tido infeção resolvida e verificou-se uma eficácia de 100% na proteção contra lesões de CIN e genitais externas associadas aos genótipos de HPV da vacina, o que sustenta a eficácia da vacina na prevenção da reinfeção ou reativação pelo mesmo genótipo de HPV. Estes resultados fundamentam a validade da vacinação nas mulheres sexualmente ativas<sup>19</sup>.

Os condilomas anogenitais são das infeções sexualmente transmissíveis mais frequentes a nível mundial – 90% estão relacionados com o HPV 6 e 11, embora estejam associados a múltiplos genótipos, incluindo alguns de alto risco. De acordo com o estudo HERCOLES, a vacinação contra o HPV 6, 11 e 16 tem um papel importante na prevenção dos condilomas anogenitais em mulheres e homens<sup>20</sup>.

A vacinação com vacinas contendo genótipos 6 e 11 (quadrivalente e nonavalente) é o método mais eficaz para a prevenção primária de condilomas acuminados, obtendo-se a máxima eficácia se administradas antes do início da atividade sexual. Apesar das limitações, os estudos têm demonstrado que os programas de vacinação com a vacina quadrivalente têm o potencial de reduzir significativamente a incidência destas lesões. Alguns modelos, com base em dados observados de ensaios clínicos e nos custos associados ao diagnóstico e tratamento de condilomas para os sistemas de saúde, preveem que a vacina é custo-efetiva, também neste ponto<sup>21</sup>.

O programa de avaliação de eficácia da vacina nonavalente envolveu vários ensaios clínicos, nos quais a vacina quadrivalente foi o comparador, na medida em que, por imperativos éticos, não era possível usar placebo. Por essa razão, a avaliação da eficácia contra os tipos de HPV comuns às duas vacinas (6, 11, 16 e 18) foi realizada por técnica de *bridging* imunológico, ao passo que a eficácia contra os tipos de HPV apenas incluídos na vacina nonavalente, foi efetuada por avaliação clínica.

A proteção contra doença associada aos genótipos 31, 33, 45, 52 e 58, foi avaliada no ensaio principal do programa de estudo da vacina nonavalente, que envolveu 14.214 mulheres dos 16 aos 26 anos (7.099 no ramo de Gardasil 9<sup>®</sup> e 7.105 no de Gardasil<sup>®</sup>). Neste ensaio clínico, a vacina nonavalente demonstrou eficácia na prevenção de doença cervical, vulvar e vaginal e de infeção persistente associada a HPV 31,33,45,52 e 58. A resposta dos anticorpos no caso dos HPV 6,11,16 e 18 não foi inferior nos indivíduos que fizeram a Gardasil 9<sup>®</sup>, quando comparados com os que fizeram Gardasil<sup>®</sup><sup>15</sup>.

Múltiplos estudos pós-comercialização das vacinas, em países que implementaram programas de imunização sistemática com alta taxa de cobertura, sugerem uma efetividade muito elevada ao nível da população, com reduções de mais de 80% na prevalência de infeção pelos genótipos presentes nas vacinas, bem como na incidência de verrugas genitais e lesões cervicais de alto grau<sup>22,23,24</sup>.

Em Portugal, a cobertura vacinal é exemplar a nível internacional. Aos 10 anos de idade, é administrada a vacina nonavalente, apenas a raparigas, mantendo-se o esquema das duas doses (0, 6 meses). As raparigas que iniciaram a vacinação com a vacina quadrivalente completam o esquema com esta vacina, até que se esgotem no SNS. Desde a sua introdução, tem-se verificado valores de cobertura vacinal superiores a 85% (mesmo para a terceira dose do esquema vacinal) e, embora ainda não existam estudos sobre a efetividade da vacina, será expectável uma redução significativa na incidência de infeção pelos quatro tipos de HPV vacinais e de condilomas genitais associados aos tipos 6 e 11. A coorte que completou 14 anos em 2015 (nascidos em 2001) apresentou uma cobertura de 91% para 2 doses e 72% para 3 doses.

Após a mudança do esquema recomendado para a vacina HPV (2 doses aos 10-13 anos), observa-se que em dezembro de 2016 a coorte de nascidas em 2002 atingiu 86% (2ª dose) e nas coortes de nascidas em 2003, 2004 e 2005 os valores para a 2ª dose variam entre 71% e 78%<sup>25,26</sup>.

Os indivíduos a quem foi previamente administrada a vacina quadrivalente, com qualquer número de doses, inclusive o esquema recomendado de 3 doses, podem receber 3 doses de Gardasil 9<sup>®</sup> 27. Segundo as recomendações do CDC, em raparigas que iniciaram esquema de vacinação com a vacina bivalente ou quadrivalente, o esquema pode ser terminado com a vacina nonavalente sem que haja evidência de proteção adicional. A vacina nonavalente também podem ser administradas em mulheres previamente vacinadas, desde que respeitado o intervalo de 12 meses após a última dose, sendo bem tolerada e altamente imunogénica nestes casos<sup>28</sup>. Esta proteção adicional é benéfica apenas nas mulheres<sup>29</sup>.

A análise combinada do perfil de segurança da vacina nonavalente incluiu 7 estudos de fase 3, num total de 12.583 raparigas e 3.193 rapazes dos 9 aos 26 anos<sup>15,30-34</sup>. Concluiu-se que a vacina foi bem tolerada, que tem um perfil de efeitos adversos semelhante ao da vacina quadrivalente, sendo os mais comuns no local da injeção e mais frequentes do que com a vacina quadrivalente. A incidência de efeitos adversos não variou com a idade (9-15 anos *versus* 16-26 anos), mas foi mais frequente nas raparigas do que nos rapazes.

### **Impacto da Vacina no Rastreio do Cancro do Colo do Útero**

A vacinação já demonstrou ter impacto ao nível da redução de citologias anormais, lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL) do colo, para além de outras infeções e lesões associadas ao HPV<sup>35,36</sup>. A redução das citologias anormais resulta numa redução da referenciação para as unidades de coloscopia e tratamento de 40-50%, com inerente redução de custos e morbidade<sup>37,38</sup>.

A diminuição da prevalência dos genótipos com maior potencial oncogénico na era pós-vacinal (HPV 16 e 18) tem como consequência a diminuição do valor preditivo positivo (VPP) dos testes de rastreio para CIN3+ (59). Por outro lado, os cancros associados ao HPV 16 e 18 ocorrem em idades mais jovens que os associados aos outros tipos de alto risco oncogénico, os quais têm um tempo de progressão mais lento<sup>39,40</sup>.

### **Mulheres Não Vacinadas no PNV**

Tanto a vacina bivalente como a quadrivalente demonstraram elevada eficácia na prevenção de lesões pré-cancerosas provocadas pelos tipos vacinais em mulheres com mais de 26 anos, com imunogenicidade e eficácia mantidas, por tempo indeterminado e elevado perfil de segurança e tolerabilidade<sup>41-44</sup>. Não existem ainda dados de eficácia relativos à vacina nonavalente em mulheres com mais de 26 anos de idade. É esperada a sua eficácia para os 4 tipos originais em mulheres dos 26 aos 45 anos de idade, tendo por base a eficácia da vacina quadrivalente em mulheres nesta faixa etária<sup>45,46</sup>.

Em síntese, verifica-se que mulheres com idade superior a 26 anos beneficiam com a vacinação profilática, pois mantêm um risco significativo de novas infeções, reativações ou reinfeções por HPV, numa faixa etária em que o risco de persistência é superior.

### **Mulheres com Lesões Cervicais Pré-Malignas**

A infeção prévia por HPV não confere uma resposta imunitária suficiente para futuras infeções<sup>47-51</sup>. Por outro lado, a imunidade natural não protege totalmente face a uma reativação ou reinfeção pelo mesmo tipo viral.

As vacinas não têm efeito terapêutico, não reduzindo a progressão para lesões intraepiteliais cervicais em mulheres com infeção persistente, nem favorecendo a regressão de lesões ou a eliminação viral. No entanto, existem dados que sustentam um potencial benefício da vacinação em mulheres com lesões cervicais, na prevenção de infeção ou reinfeção pelos tipos vacinais, bem como na diminuição da recorrência das lesões<sup>52</sup>.

Apesar de a recomendação da vacinação após tratamento não ser consensual, sendo necessários mais estudos para consolidar esta recomendação<sup>53</sup>, os dados atuais mostram uma redução do risco de novas lesões em mulheres vacinadas<sup>48</sup>. A vacina pode ser administrada antes, durante ou após o tratamento. A eficácia das vacinas persiste por mais de 10 anos, pelo que se prevê uma redução do risco de longa duração<sup>52</sup>.

### **Vacinação HPV no Sexo Masculino**

A prevenção primária através da vacinação tem provado ser altamente eficaz na diminuição das lesões associadas à infecção pelo HPV em mulheres até aos 45 anos e os dados existentes para o sexo masculino provêm maioritariamente da experiência observada no sexo feminino. Apesar disto, alguns ensaios clínicos têm demonstrado que a vacinação é eficaz na prevenção de lesões externas genitais (condilomas anogenitais e lesões penianas e perineais) nos homens com idades entre os 16 e os 26 anos em mais de 90%<sup>54</sup>, o que levou a *Food and Drug Administration* (FDA) a aprovar em Outubro de 2009 a extensão da indicação da vacina quadrivalente para homens até aos 26 anos<sup>55</sup>. Adicionalmente, os resultados da eficácia relacionada com a prevenção do cancro anal e dos condilomas anogenitais nos homens desta idade foram considerados pela *European Medicines Agency* (EMA) e resultaram na extensão da indicação da vacina quadrivalente na Europa para homens entre os 9 e os 26 anos. A 25 de Outubro de 2011, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomendou que todos os rapazes de 11 e 12 anos sejam vacinados contra o HPV com a vacina tetravalente<sup>56</sup> e mais recentemente ocorreu a aprovação nos EUA e na Europa da vacina nonavalente para utilização em ambos os sexos.

Apesar da vacina do HPV ser a única que poderá prevenir certos tipos de neoplasias, a taxa de vacinação mantém-se reduzida em todo o mundo comparativamente a outras vacinas recomendadas. Nos EUA, a taxa de cobertura na idade 13-17 anos é de 60% para o sexo feminino e de 42% para o sexo masculino, para a 1ª dose, e apenas 40% das raparigas e 22% dos rapazes completaram as doses recomendadas<sup>57</sup>. As razões invocadas pelos pais para não vacinar os seus filhos incluem informação insuficiente relativamente à segurança e eficácia, falta de recomendação pelo médico assistente, reduzida familiaridade sobre a frequência da dose e ainda esquecimento da 2ª e 3ª doses, custo associado e preocupação que a vacina do HPV possa encorajar a promiscuidade sexual<sup>58</sup>.

Está demonstrado também que os pais de adolescentes do sexo masculino têm níveis elevados de aceitação da vacinação na sua globalidade, mas reduzidos níveis de conhecimento sobre a infecção pelo HPV e da disponibilidade da vacinação para os homens, além da baixa intenção de vacinar os seus filhos. Contudo, apesar da limitada compreensão das doenças associadas a esta infecção no sexo masculino, a maioria dos pais vacinaria os seus filhos se a vacinação fosse recomendada pelo médico. E quando questionados acerca do local e tipo de visita médica, pais e filhos sentir-se-iam mais confortáveis se a vacinação fosse realizada nos cuidados de saúde primários durante uma consulta breve com um profissional de enfermagem, ou no ambiente escolar, quando administrada com outras vacinas<sup>59</sup>.

Como já referido, existem atualmente três vacinas para o HPV aprovadas pela FDA para utilização nos EUA e aprovadas igualmente na Europa: Cervarix®, Gardasil® e Gardasil 9®. Todas as três protegem contra os serotipos de alto risco tipo 16 e 18, que são responsáveis por quase todos os tipos de cancro causados pelo HPV. A vacina bivalente Cervarix® permite proteção contra os tipos 16 e 18 e está aprovada para utilização no sexo feminino nas idades entre os 9 e os 25 anos para prevenção do cancro cervical causado pelo vírus. Gardasil® é a vacina quadrivalente que adiciona cobertura para os tipos 6 e 11, que são a causa mais comum de condilomas genitais. A vacina mais recente é a Gardasil 9®, que protege contra 9 tipos de HPV: os 4 presentes na vacina Gardasil® e ainda os tipos 31, 33, 45, 52 e 58. Estas duas vacinas estão aprovadas para utilização em homens e mulheres com idades entre os 9 e os 26 anos, para proteção contra os cancros associados ao HPV e contra os condilomas genitais. Todas as vacinas permitem uma forte proteção contra as novas infeções pelo HPV, mas não são eficazes em tratar infeções ativas ou as doenças causadas pelo vírus.

Apesar de vários países terem licenciado estas vacinas, a introdução nos programas de imunização diferem de país para país e algumas vacinas apenas estão disponíveis numa base de pagamento individual, o que torna esta situação dependente dos pais dos adolescentes, o que tem contribuído para uma distribuição escassa e desigual. Para um maior impacto da vacinação, o objetivo é vacinar raparigas antes do início da atividade sexual e conseguir uma elevada cobertura na população-alvo. É na realidade a situação mais frequentemente encontrada quando existe a política de incluir esta vacina no plano nacional de vacinação. Alguns países, no entanto, implementaram programas de resgate para raparigas com mais idade ou vacinação para adolescentes do sexo masculino para que deste modo se aumente a cobertura da população e se consiga melhorar a imunidade de grupo.

Este último aspeto é interessante considerar embora existam poucos dados disponíveis sobre o efeito da vacinação no sexo oposto. Estudos observacionais na Austrália, obtidos de programas de vacinação na mulher e onde a taxa de cobertura é elevada, demonstraram que a vacinação induz alguma imunidade de grupo, isto é, existe uma redução parcial da ocorrência das lesões anogenitais nos homens heterossexuais comparativamente às mulheres vacinadas, que foi de 17%<sup>60</sup>. No entanto, esta redução não foi observada em homens homossexuais, o que também sugere o efeito de imunidade de grupo. Por outras palavras, a vacinação confere uma proteção indireta na população não vacinada como resultado da redução no total

de número de pessoas infetadas, que por sua vez diminui o número de contactos potencialmente infecciosos.

De forma global, a vacinação HPV tem um bom perfil de segurança e o verdadeiro impacto na redução das taxas de neoplasias ainda está por determinar. Este aspeto deve-se ao fato de a infeção HPV não ser de notificação obrigatória assim como também não serem as manifestações clínicas associadas, na maioria dos países, daí a necessidade de existirem sistemas de vigilância individuais para avaliar a eficácia da vacinação. Além disto, como o período desde a infeção até às manifestações clínicas difere, podendo ir de semanas a meses (condilomas genitais) até vários anos (lesões pré-malignas) ou décadas (cancro), o impacto da vacinação em cada doença varia igualmente. Consequentemente, após os 10 anos desde a introdução das vacinas bivalente e quadrivalente, a avaliação deste impacto tem sido determinada através de estudos observacionais individuais de países com elevada cobertura vacinal. Monitorizar este impacto é difícil particularmente quando *endpoints* como a presença de lesões pré-malignas requerem um programa de rastreio robusto, não serem de notificação obrigatória e terem um período longo entre a infeção e o desenvolvimento de doenças, particularmente as neoplásicas, que geralmente ocorrem décadas após infeção persistente por um serotipo de alto risco.

Em Portugal, como já referido, a vacina contra o HPV faz parte do Plano Nacional de Vacinação e, em 2017, é administrada a vacina nonavalente em duas doses (aos 0 e 6 meses) a raparigas com 10 anos de idade como medida profilática do carcinoma do colo do útero, motivo pelo qual a cobertura vacinal nesta população tende a ser muito elevada. Contrariamente a outros países, como os EUA ou França, em que a percentagem de raparigas vacinadas é reduzida, em Portugal a cobertura da vacinação nas raparigas contra o HPV é suficientemente alta para que uma análise superficial possa julgar que a implementação da vacinação nos rapazes possa não resultar em benefícios adicionais que justifiquem os custos acrescidos desta intervenção.

Isto porque, do ponto de vista económico, os estudos de custo-efetividade da vacinação contra o HPV nos rapazes têm demonstrado que esta está fortemente ligada à cobertura vacinal das raparigas<sup>61</sup>. Quanto maior for o número de raparigas vacinadas, maiores são os custos adicionais da vacinação dos rapazes face aos benefícios adicionais gerados. Embora não existam até ao momento estudos de avaliação económica relativamente à vacinação contra o HPV no sexo masculino em Portugal, esta é a sugestão de estudos semelhantes realizados noutros países. Modelos matemáticos teóricos indicam que a vacinação no homem torna-se custo-eficaz na presença de uma reduzida taxa de cobertura vacinal na mulher<sup>62</sup>, enquanto outros advogam ser mais custo-eficaz vacinar os homens em áreas em que é difícil alcançar uma elevada cobertura vacinal feminina.

Portanto, uma vez que a infeção por HPV é de transmissão sexual, qualquer intervenção como prevenção primária num parceiro terá um efeito positivo em termos de redução das doenças associadas a esta infeção no outro parceiro. Apesar disto, a imunidade de grupo proveniente da vacinação no sexo feminino será insuficiente para erradicar a infeção pelo HPV. Por outro lado, uma campanha de vacinação num dos sexos apenas poderá aumentar a pressão psicológica nas mulheres e esta desigualdade sexual poderá levar a uma carga adicional nos cuidados de saúde. Como se trata de uma infeção com manifestações clínicas que afetam tanto o homem como a mulher, a justiça social tem de ser considerada uma vez que a vacinação tem benefícios individuais em ambos os sexos. Existe ainda a preocupação dos homens homossexuais, os quais não têm qualquer benefício da vacinação exclusiva das mulheres e para os quais esta vacina consiste claramente numa prevenção de possíveis doenças futuras.

## Conclusão

A implementação da vacina do HPV nos programas de saúde pública tem resultado numa diminuição relevante da prevalência das infeções por este vírus, assim como na incidência das doenças associadas ao HPV nos países que a introduziram. A vacinação nos homens com a vacina quadrivalente e nonavalente parece ser tão eficaz como nas mulheres, reduzindo as doenças associadas a esta infeção na ordem dos 90%.

A administração destas vacinas deverá ser realizada idealmente antes do início da atividade sexual tanto na mulher como no homem, para ter o maior impacto, apesar da imunidade de grupo ou comunitária contribuir para a eficácia da vacinação. Será necessário mais tempo de observação para determinar o efeito nas taxas de diminuição das neoplasias associadas, devido ao longo período necessário para estes carcinomas se desenvolverem após a infeção.

O desafio associado a esta vacinação é assegurar que todos os jovens, independentemente do sexo, estado social, geografia, orientação sexual e estado de saúde são elegíveis e possam ter acesso a esta vacina.

Por isso, vacinação do HPV deve ser encarada como uma vacina de rotina que é administrada nos rapazes a partir dos 11-12 anos.

Esta recomendação é independente dos aspetos relacionados com políticas de saúde e sustentabilidade económica, para as quais deverão ser realizados estudos dirigidos e que estão fora do âmbito desta análise.

Para aumentar a taxa de adesão é importante que esta vacina seja administrada simultaneamente a outras vacinas que estão rotineiramente recomendadas nesta idade e que lhe seja dada a mesma importância. A atitude tanto dos pais como dos clínicos relativamente à vacinação do HPV no sexo masculino é crucial na aceitação e na utilização desta vacina, pelo que se deverão desenvolver estratégias nestas duas populações para aumentar a taxa de adesão.

## Bibliografia Consensos Prevenção HPV Masculino:

1. Marr, L., *Sexually Transmitted Diseases*. 2nd ed. 2007: Johns Hopkins University Press.
2. Pierce Campbell, C.M., et al., *Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study*. J Infect Dis 2013, 208 373-84.
3. Lytle, C.D., et al., *An in vitro evaluation of condoms as barriers to a small virus*. Sex Transm Dis 1997, 24(3): 161-4.
4. Poljak, M., et al., *Anogenital hairs are an important reservoir of alpha-papillomaviruses in patients with genital warts*. J Infect Dis 2009, 199(9): 1270-4.
5. Sanders, S.A., et al., *Condom use errors and problems: a global view*. Sex Health 2012, 9(1): 81-95.
6. Tu, Y.C., et al., *HPV knowledge and factors associated with intention to use condoms for reducing HPV infection risk among adolescent women in Taiwan*. Women Health 2015, 55(2): 187-202.
7. Lam, J.U., et al., *Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies*. J Med Screen 2014, 21(1): 38-50.
8. A.A.R Tobian et al. *Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis*. N Engl J Med 2009,360:1298-1309
9. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. *Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial*. Lancet 2007,369:657-666
10. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. *Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial*. PLoS Med 2005, 2:e298-e298[Erratum, PLoS Med 2006, 3(5):e298.]
11. Szabo R, Short RV. *How does male circumcision protect against HIV infection?* BMJ 2000,320:1592-94
12. Zur Hausen H. *Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application*. Nat Res Cancer. 2002, 2: 342 – 350.
13. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. *Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease*. Infect Agent Cancer. 2012, 7:38.
14. Harper D. *Currently Approved Prophylactic HPV Vaccines*. Expert Opin Biol Ther. 2010, 10: 477-487.
15. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. *A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women*. N Engl J Med. 2015, 372: 711–723.
16. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. *A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines*. Vaccine. 2015, 30(5): 1–42.
17. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. *Vacuna frente al virus del papiloma humano . Eficacia y seguridad*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015, 33(5):342–354.
18. Ferris D for the FUTURE II Study Group,. *Prophylactic efficacy of a quadrivalent HPV (type 6,11,16,18) vaccine in Women with virologic evidence of HPV infection*. J Infect Disease. 2007, 196:1438-1445.
19. Olsson SE, et al. *Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection*. Human Vaccines. 2009, 5:694-701.
20. Azevedo J, Pista A, Lisboa C. et al. *Epidemiology of human papillomavirus on anogenital warts in Portugal - The HERCOLES study*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017, 31(8): 1342-1348.
21. Westra TA, Stürbu-Wagner I, Dorsman S, et al. *Inclusion of the benefits of enhance cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands*. BMC Infect Dis. 2013, 13
22. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE, et al. *Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males*. NEJM. 2011, 364(5):609–619.
23. Signe Bollerup et al. *Significant Reduction in Incidence of Genital Warts in Young Men 5 years Into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women*. Sexually Transm Dis. 2016, 43:4.
24. Mélanie Drolet, Élodie Bénard, et al. *Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis. 2015, 15 (5): 565-580.
25. Direção-Geral da Saúde. *A Vacinação contra o vírus do papiloma humano (HPV) em Portugal*. Boletim de vacinação n°8. edição especial, abril de 2014.
26. *Vacinação PNV*. Boletim de vacinação n°11. - Avaliação. 2016.
27. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, et al. *Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines*. Vaccine. 2016, 34:757-761.
28. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. *Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine*. Vaccine. 2015, 33: 6855-6864.
29. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Supplemental information and guidance for vaccination providers regarding use of 9-valent HPV*. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. 2016.
30. Vesikari T, Brodski N, van Damme P, et al. *A randomized, double-blind, phase iii study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus II virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls*. Pediatr Infect Dis J. 2015, 34(9):992-998.
31. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, et al. *An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11–15 years of age*. Pediatr Infect Dis J. 2015, 34:627-634.
32. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. *Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine*. Pediatrics. 2015, 136: 1.

33. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. *Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men*. *Vaccine*. 2015, 33:6892-6901.
34. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. *Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine*. *Vaccine*. 2015, 33(48):6855–6864.
35. Garland SM, Kjaer S, Muñoz N, et al. *Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience*. *CID*. 2016, 63(4): 519-527.
36. Brotherton JML, Gertig DM, May C, et al. *HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program*. *MJA*. 2016, 204(5):184-184.e1.
37. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. *Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries*. *Vaccine*. 2008, 26S : K29-K41.
38. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. *Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women*. *J Natl Cancer Ins*. 2010, 102:325-339.
39. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, et al. *Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline*. *JGO*. 2016.
40. de Sanjose S, Wheeler CM, Quint WGV, et al. *Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013, 22(7):1313–1318.
41. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. *Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study*. *Lancet*. 2014, 384: 2213-2227.
42. Schwarz TF, Spaczynski M, A Schneider A, et al. *Immunogenicity and tolerability of na HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years*. *Vaccine*. 2009, 27: 581-587.
43. Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, et al. *Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalente human papillomavirus (types 6, 11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial*. *Lancet*. 2009, 373: 1949-1957.
44. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. *End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age*. *Br J Cancer*. 2011, 105(1).
45. Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, Cunha MJ, on behalf of the CLEOPATRE Portugal study group. *Potential impact of nonavalent HPV vaccine in the prevention of high-grade cervical lesions and cervical cancer in Portugal*. *Int J Gynecol Obstet*. 2017, pp. 1-5.
46. RCM, Gardasil 9 , INN-Human Papillomavirus 9 valent Vaccine (recombinant, adsorbed) . [www.ema.europa.eu/docs/pr\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pr_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf). [Online]
47. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, et al. *Seroreactivity to Human Papillomavirus (HPV) Types 16, 18, or 31 and Risk of Subsequent HPV Infection: Results from a Population-Based Study in Costa Rica*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004, 13: 324-327.
48. Torné A, Bayas JM, Castellsagué X, et al. *Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones*. *Prog Obs Ginecol*. 2012, 55(Supl 1): 10–31.
49. Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, et al. *Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types*. *J Infect Dis*. 2000, 182(4): 1097-1102.
50. Castellsagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. *HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives*. *Gynecol Oncol*. 2009, 115(3 Suppl): S15-S23.
51. Stanley M. *HPV - immune response to infection and vaccination*. *Infect Agent Cancer*. 2010, 5:19.
52. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. *Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data*. *BMJ*. 2012, 344: e1401– e1401.
53. Arrossi S, Temin S, Garland S, et al. *Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline*. *JGO*. 2017.
54. Giuliano AR, Palefsky JM et al. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. *N Engl J Med* 2011, 364: 401-411
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Morbidity and mortality weekly report. FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomas Vaccine for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices 2010, 59(20): 630-632
56. Kim J. et al. *The role of cost-effectiveness in U.S. vaccination policy*. *N Engl J Med* 2011, 365(19): 1760-1761
57. Vaccine Facts and Policy. Vaccination coverage rates in the United States. <http://www.vaccinefactsandpolicy.org/profiles>. November 15, 2016
58. Emberger J. *The HPV vaccine: overcoming barriers to acceptance of a medical triumph*. *AMA J Ethics* 2015, 17: 854-857
59. Reiter PL, Makel AL, Pepper JK, Chantala K, Brewer NT. *Improving HPV vaccine delivery: a national study of parents and their adolescent sons*. *J Adolesc. Health* 2012, 51: 32-37
60. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. *Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women*. *Sex Transm Infect* 2009, 85: 499-502
61. Elbasha, E. H. e Dasbach, E. J. *Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States*. *Vaccine* 2010, 28(42): 6858-6867.
62. Marra, F., Cloutier, K.; Oteng, B.; Marra, C. e Ogilvie, G. *Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review*. *Pharmacoeconomics* 2009, 27(2): 127-147.