

A circuncisão masculina e a transmissão heterossexual do HIV

Male circumcision and HIV heterosexual transmission

Walter A Eyer-Silva

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Descritores

Circuncisão. Infecções por HIV, transmissão. Infecções por HIV, prevenção e controle. África. Transmissão heterossexual.

Resumo

Desde os primeiros anos da epidemia de Aids, grandes diferenças geográficas na prevalência de infecção pelo HIV foram registradas entre países vizinhos e regiões vizinhas dentro de um mesmo país na África subsaariana. Tais diferenças não podiam ser completamente explicadas por fatores como o comportamento sexual e o uso de preservativos. Um acúmulo de dados epidemiológicos vem mostrando que a circuncisão masculina desempenha um efeito protetor contra a aquisição heterossexual do HIV pelo homem na África subsaariana e provavelmente contribui para as acentuadas diferenças de prevalência de HIV. Assim, realizou-se uma atualização dos estudos conduzidos em solo africano sobre a associação entre circuncisão masculina e infecção pelo HIV, as origens da prática da circuncisão entre as populações humanas, os mecanismos pelos quais a presença do prepúcio aumentaria a susceptibilidade de aquisição heterossexual do HIV pelo homem, sua associação com outras doenças infecciosas e também neoplásicas, o debate sobre a conveniência da adoção de práticas de circuncisão como estratégia de controle da epidemia de HIV na África, a escassa literatura brasileira sobre circuncisão masculina e as perspectivas de investigações futuras.

Keywords

Circumcision. HIV infections, transmission. HIV infections, prevention and control. Africa. Heterosexual transmission.

Abstract

Since the early years of the AIDS epidemic significant geographic differences in HIV prevalence were reported within neighboring countries and neighboring regions within the same country in sub-Saharan Africa. These differences could not be fully explained by factors such as sexual behavior and condom use. Mounting epidemiological data have demonstrated that male circumcision is a major protective factor against male heterosexual HIV infection in sub-Saharan Africa and probably contributes to these significant differences in HIV prevalence. This is a review of African studies on the association between male circumcision and HIV infection, the origin of circumcision practices in human societies, potential prepuce mechanisms for increasing male vulnerability to heterosexual HIV infection, its association with other infectious and neoplastic diseases, controversies on the convenience of male circumcision as an HIV control strategy in Africa, the scarce Brazilian literature on male circumcision and perspectives of future research.

Correspondência para/ Correspondence to:

Walter A. Eyer-Silva
Laboratório de Aids e Imunologia Molecular
Pavilhão Leônidas Deane - Fiocruz
Av. Brasil, 4365
21045-900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: walter-eyer@unirio.br

Recebido em 9/1/2003. Reapresentado em 9/6/2003. Aprovado em 13/6/2003.

O NASCIMENTO DE UMA HIPÓTESE EPIDEMIOLÓGICA

Entre 1986 e 1987, Cameron et al¹⁰ conduziram um estudo de coorte prospectiva em Nairóbi, Quênia, para determinar a frequência e os fatores de risco da transmissão sexual do HIV da mulher para o homem. Os autores haviam observado em um estudo caso-controlado anterior que, em homens com infecção sexualmente transmissível (IST), a presença de úlcera genital e do estado incircunciso estavam independentemente associados à infecção pelo HIV.³⁹ Recrutaram então cerca de mil prostitutas da localidade de Pumwani, onde estudos anteriores mostraram uma alta prevalência de IST, inclusive uma soroprevalência de infecção pelo HIV superior a 85%. Os investigadores estabeleceram uma clínica especializada no tratamento de IST para receber pacientes que se apresentassem para tratamento. Basearam-se na lógica de que os homens que mantivessem contato sexual com essas parceiras estariam sob alto risco de se infectar não apenas com o HIV, mas também de se expor a outras IST de período de incubação inferior ao necessário para a emergência de anticorpos anti-HIV. Os que concordassem em participar do estudo seriam acompanhados com sorologias sequenciais e a comparação do grupo de soroconvertidos com o de consistentemente soronegativos poderia identificar fatores de risco para a transmissão do HIV da mulher para o homem. Um total de 422 homens que adquiriram IST dessas parceiras foi incluído no estudo. Apresentavam uma soroprevalência inicial de infecção pelo HIV de 12%. Dentre os 293 inicialmente soronegativos, 24 (8,2%) desenvolveram anticorpos anti-HIV. Os investigadores mostraram que a aquisição de infecção pelo HIV estava independentemente associada a três fatores: múltiplas exposições sexuais, IST manifestada na forma de úlcera genital e o estado incircunciso masculino. Eram incircuncisos 18 (75%) dentre os 24 soroconvertidos e 61 (23%) dentre os 269 que se mantiveram soronegativos (risco relativo [RR]= 8,2; intervalo de confiança em 95% [IC95%]: 3-23).

Desde a publicação dos resultados quenianos de Cameron et al,¹⁰ vários outros estudos foram conduzidos na África subsaariana, alguns prospectivos, a maioria, porém, transversais, para se determinar o papel da circuncisão masculina na disseminação heterossexual do HIV. Como se sabe, a principal limitação dos estudos observacionais é a possibilidade de concorrência de fatores de confundimento. Se fatores associados à transmissão do HIV ocorrerem em frequência diferente entre circuncidados e incircuncisos, então a associação entre circuncisão e transmissão do HIV pode não ter nexo causal. Note-

se que a África subsaariana é uma região extremamente diversa, social e culturalmente. Ademais, a circuncisão não é praticada aleatoriamente.³⁶ O balanço desses estudos, entretanto, parece apontar para a presença do prepúcio como um determinante decisivo (mas não o único, certamente) na facilitação da transmissão e aquisição sexual do HIV na África subsaariana. O resultado seria a prevalência esmagadora da infecção pelo HIV em muitas localidades africanas onde a circuncisão é incomum. Alguns autores chegaram a propor sua adoção rotineira como parte de *cuidados preventivos, análogos a outros procedimentos, como imunizações, oferecidos às crianças sem o seu consentimento.*^{12,30}

OS PRIMEIROS ESTUDOS ECOLÓGICOS

Os antropologistas Halperin & Bailey²³ denunciaram em 1999 que dez anos após a demonstração de um risco relativo 8,2 vezes maior para incircuncisos, a comunidade científica permanece negligenciando este importante determinante da transmissão heterossexual do HIV. Citam um relatório da Unaid de 1998 no qual se afirma que *não é plenamente compreendido porque as taxas de infecção pelo HIV «decolam» em alguns países ao passo que permanecem estáveis em países vizinhos por muitos anos.* Argumentam que tomando como correto um risco relativo de 2,5 para incircuncisos (um valor próximo ao limite inferior do obtido em estudos prospectivos), então em países onde cerca de 80% dos homens são incircuncisos, como Zâmbia e Tailândia, 55% de todos os casos de infecção pelo HIV em homens pode ser atribuído à presença do prepúcio.²³

De fato, estudos ecológicos conduzidos no continente africano no início da década de 90 mostravam que áreas de alta prevalência de infecção pelo HIV coincidiam com áreas de baixa frequência de circuncisão ou que receberam intensa migração de povos incircuncisos.^{8,9,31} Consultando uma série de fontes etnográficas, Moses et al³¹ mapearam as práticas de circuncisão masculina de cerca de 700 sociedades e grupos étnicos africanos. Observaram um grande cinturão na África central e oriental onde a circuncisão não é praticada. A área inicia-se ao Sul do Sudão e estende-se para o Sul, cobrindo a maior parte de Uganda, partes ocidentais do Quênia e Tanzânia, virtualmente toda Ruanda, Burundi, Zâmbia, Maláui, e Zimbábue, além de partes de Botsuana, Namíbia e África do Sul. A única grande área de não-circuncisão na África ocidental cobre as regiões central e oriental da Costa do Marfim e central e ocidental de Gana. Ao comparar o mapa da prática de circuncisão com o de prevalência de infecção pelo HIV, os autores demonstraram uma forte

associação geográfica entre a baixa prevalência de HIV e áreas onde a circuncisão é praticada de forma rotineira. Para Caldwell & Caldwell,⁸ a esmagadora prevalência de infecção pelo HIV no continente africano tornava-se ainda mais intrigante porque a grande maioria dos casos em 1992 concentrava-se em apenas 10 países: oito países da África oriental, um da África ocidental (Costa do Marfim), além de Botsuana, ao norte da África do Sul.

O PREPÚCIO E AS ORIGENS DA CIRCUNCISÃO MASCULINA

O debate sobre a conveniência da circuncisão masculina é antigo e polêmico. Entre muitos povos a prática da circuncisão masculina talvez tenha surgido como um ritual de passagem à vida adulta.⁷ As mais antigas múmias egípcias eram circuncidadas. O historiador grego Heródoto atribuía o rito da circuncisão entre os egípcios a uma necessidade higiênica.²⁵ Para o exegeta francês Henri Petiot, dito por Daniel-Rops,¹⁶ sua origem é completamente ignorada. Muitos dos povos do Novo Mundo encontrados pelos navegadores europeus eram circuncidados.²⁰ Também é regularmente praticada pelos aborígenes australianos desde tempos imemoriais. Foram dos antigos egípcios que os judeus assimilaram a prática da circuncisão.⁴⁴ No livro do Gênesis, a circuncisão é proposta à Abraão, unidade de ligação entre os povos judeus, cristãos e muçulmanos, como um sinal da Aliança com Deus (Gen. 17:25). Na tradição judaica, a criança é circuncidada aos oito dias de nascida (Lev. 13:3). Metaforicamente, Jeremias fala em ouvidos e corações incircuncisos (Jer. 6:10; 9:25-26). No que talvez tenha sido o primeiro grande gesto de independência às leis judaicas, prevaleceu entre os cristãos a posição de Paulo de Tarso. O encadeamento cronológico dos episódios do livro do Gênesis (Abraão foi declarado justo no capítulo 15, antes e independentemente da circuncisão, proposta no 17) é a base da concepção paulina de que a circuncisão era desnecessária e a justiça divina destinada a judeus e pagãos (Gal. 6:15). Assim sendo, Michelangelo esculpiu um Rei David incircunciso.

De um ponto de vista global, aproximadamente 25% dos homens são circuncidados. Concentram-se principalmente nos Estados Unidos, Canadá, países da Ásia e do Oriente Médio com populações muçulmanas e em várias porções da África.³⁰ A prática da circuncisão é comum em várias regiões do mundo: por todo o Oriente Médio, entre os muçulmanos da Índia e do Sudeste da Ásia e entre os aborígenes australianos. Grande variação regional ocorre na África. Mais de 70% dos homens norte-americanos são circuncidados.³⁸

Em 1949, Gairdner²⁰ classificou de curioso o fato de que uma das intervenções cirúrgicas mais comumente realizadas no Reino Unido também seja um dos procedimentos médicos menos estudados quanto a seus riscos e benefícios. Moses et al³⁰ acreditam que há evidências substanciais de que a circuncisão masculina protege não apenas contra a aquisição do HIV, mas também contra o carcinoma peniano, infecções urinárias e IST ulceradas, enquanto que há pouco embasamento científico apontando riscos à saúde sexual, emocional ou psicológica.

O prepúcio surge no feto na oitava semana de gestação como um anel de epiderme espessada que cresce sobre a base da glande, mais rapidamente em sua superfície superior do que na inferior.²⁰ Na 16ª semana, a glande já estará coberta até a sua extremidade distal. Ao nascimento, o prepúcio geralmente não pode ser retraído para expor a glande; aos dois anos de idade, 20% das crianças ainda têm um prepúcio que não pode ser retraído. Entre 200 crianças incircuncisas britânicas, de cinco a 13 anos de idade, o prepúcio não podia ser retraído em 6% e parcialmente retraído em 14%.²⁰

Muitas vezes é dito que o prepúcio é uma estrutura vestigial, desprovida de função. Todos os mamíferos machos têm prepúcio, mas apenas o homem nasce com o prepúcio aderido à glande. Cox¹³ acredita que antes da adoção da postura bípede e, muito posteriormente, da vestimenta, a proteção oferecida à glande pelo prepúcio trazia significativa vantagem seletiva. Fleiss et al¹⁹ descrevem uma ação esfínteriana do orifício prepucial agindo como uma válvula unidirecional, permitindo a passagem de urina e impedindo a entrada de contaminantes. O prepúcio também é uma zona erógena, dotada de uma complexa rede de terminações nervosas sensíveis à temperatura, contato e movimento, além de produzir feromônios.¹⁹

Numerosos mecanismos pelos quais a presença do prepúcio aumentaria a vulnerabilidade do homem à aquisição heterossexual do HIV foram propostos. Fink¹⁸ foi o primeiro a levantar a hipótese de que o prepúcio intacto contribuiria com uma grande superfície de contato vulnerável a pequenas abrasões, por meio das quais o HIV encontraria sua porta de entrada. Também já se considerou que o efeito protetor da circuncisão seja não propriamente em relação ao HIV, mas sim em relação a outras IST, em especial as que cursam com úlcera peniana, e que, estas sim, estariam diretamente associadas ao HIV.³⁷ Szabo & Short⁴¹ consideram que o epitélio estratificado, escamoso e queratinizado dos circuncidados proporciona uma barreira de proteção ao HIV, ao passo que a superfície

interna do prepúcio não é queratinizada e é rica em células de Langerhans. Hussain & Lehner²⁶ demonstraram que as células de Langerhans, associadas à transmissão heterossexual,⁴⁰ ocorrem em grande densidade no prepúcio e são escassas no tecido uretral. Recentemente Patterson et al³⁵ demonstraram que as células imunológicas do prepúcio do adulto expressam predominantemente o co-receptor do HIV CCR5 e que sua porção interna é mais suscetível à infecção HIV, quando comparada à porção externa ou à mucosa cervical.

A incidência de carcinoma peniano em homens circuncidados é considerada insignificante.¹ Na Índia, o carcinoma de pênis é uma neoplasia comum entre os hindus, que não praticam a circuncisão, e rara entre os muçulmanos, que a praticam rotineiramente. Entre os judeus a doença é quase desconhecida.¹ A quase que totalidade dos casos de carcinoma de pênis nos Estados Unidos ocorre em pacientes que não foram circuncidados no período neonatal.³⁰ Entre 219 casos registrados nos hospitais universitários do Estado norte-americano de Iowa, entre 1936 e 1975, nenhum paciente havia sido circuncidado.³² A maior susceptibilidade de incircuncisos ao carcinoma peniano parece ser resultado da ação do vírus do papiloma humano.³⁰

A presença do prepúcio também seria um fator facilitador ao surgimento de câncer de cérvix uterina em parceiras sexuais de incircuncisos.^{6,11,17,21,30} Em Madras, Índia, Gajalakshmi & Shanta²¹ estudaram 4.995 casos de câncer cervical e 311 casos de câncer de pênis diagnosticados entre 1982 e 1990, bem como sua distribuição entre a população hindu, cristã e muçulmana. Nenhum caso de câncer peniano foi diagnosticado entre os muçulmanos. A incidência de câncer cervical foi maior entre as hindus e cristãs do que entre as muçulmanas. Ainda na Índia, Dhar et al¹⁷ encontraram uma baixa frequência de câncer de cérvix uterina no vale da Caxemira, onde a circuncisão masculina é quase que universal, em contraste com outras regiões do país onde o câncer de cérvix posiciona-se entre as principais doenças neoplásicas. A associação entre lesões cervicais pré-cancerosas, carcinomas cervicais e infecção genital dos parceiros sexuais masculinos pelos tipos 16 e 33 do vírus do papiloma humano foi demonstrada por Barrasso et al⁶ Eles documentaram lesões penianas de neoplasia intra-epitelial em 61 (32,8%) dentre 186 parceiros de mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical e em apenas quatro (1,4%) dentre 204 parceiros de mulheres com lesões cervicais condilomatosas não neoplásicas.

A associação entre algumas IST e o estado

incircunciso vem sendo proposta há várias décadas. Segundo Hand,²⁴ o primeiro a levantar a hipótese de que os incircuncisos são mais vulneráveis à sífilis foi Jonathan Hutchinson, em 1855, ao observar a raridade desta condição entre os judeus. Já em 1947, Wilson⁴⁶ apontava uma maior susceptibilidade dos incircuncisos à aquisição de sífilis (90% dos casos contra 52% do grupo-controle) em militares canadenses. Recentemente, uma revisão dos estudos observacionais sobre o efeito da circuncisão e a aquisição de IST ulceradas concluiu que a presença do prepúcio está fortemente associada a um risco aumentado de aquisição de sífilis e cancroide.³⁰ A associação com outras IST não ficou clara em razão de serem poucos os estudos disponíveis ou inconsistentes os resultados. Uma revisão mais recente confirma o risco aumentado de sífilis e cancroide, mas não de outras IST nos incircuncisos.⁴²

O prepúcio também é um sítio favorável à aderência bacteriana e está associado a um maior risco de infecções urinárias em crianças.³⁰ De acordo com uma meta-análise de nove estudos (três prospectivos e seis retrospectivos) sobre a associação entre circuncisão e infecções urinárias pediátricas,³⁰ o risco relativo de infecção urinária em crianças incircuncisas foi calculado em 12,0 (IC 95%: 10,6-13,6). Moses et al³⁰ acreditam que embora tais infecções sejam de tratamento relativamente fácil, muitas vezes envolvem um alto custo e investigações laboratoriais invasivas, além de ocasionalmente cursarem com lesão à função renal.

A decisão de circuncidar ou manter incircunciso seu filho permanece um dilema para muitos pais. Nas situações em que a criança apresenta anormalidades urológicas que favoreçam o desenvolvimento de infecções urinárias, está claro que a circuncisão pode trazer grandes benefícios clínicos. Os demais benefícios associados ao procedimento provavelmente poderão ser alcançados com a disponibilidade de água limpa para uma correta higiene peniana e, a partir da adolescência, com o uso de métodos de barreira para prevenção de IST.

A META-ANÁLISE DE HELEN WEISS ET AL⁴⁵

Helen Weiss et al,⁴⁵ da Unidade de Epidemiologia das Doenças Infecciosas, London School of Hygiene & Tropical Medicine, conduziram uma revisão sistemática sobre estudos publicados sobre fatores de risco de infecção pelo HIV na África subsaariana. Um total de 28 estudos (19 transversais, seis caso-controle e três de coorte) que incluíam a variável circuncisão masculina como fator de risco potencial para aquisição heterossexual pelo homem de infecção pelo HIV

foram qualificados para a meta-análise. Tais investigações cobriam vários segmentos da população: 11 estudos com a população em geral, oito com pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, três com motoristas de caminhão, dois com operários de fábricas, além de casuísticas isoladas de pacientes com tuberculose em atividade, pacientes internados em hospital geral, voluntários e cônjuges.

Um total de 21 estudos encontrou um menor risco de infecção pelo HIV em homens circuncidados, com associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em 14 destes. Os seis estudos restantes encontraram associação inversa (um maior risco entre os circuncidados), embora não estatisticamente significativa (não rejeitaram a hipótese nula). Dentre estes seis, quatro foram conduzidos na mesma região (Muanza, na Tanzânia). Weiss et al concluíram que a circuncisão masculina está associada a uma significativa redução no risco de infecção pelo HIV, encontrando-se os circuncidados com aproximadamente metade do risco dos incircuncisos (RR=0,52; IC95%: 0,40-0,68).

Em 15 dos estudos revistos pela meta-análise, os investigadores originais procuraram controlar os fatores de confundimento por meio de análises multivariadas. Dentre as variáveis que se buscou controlar, listam-se dados sociodemográficos (como estado civil, local de residência e etnia), comportamento sexual (como o número de parceiros e contato com prostitutas), além de fatores associados à transmissão sexual (como o uso ou não de preservativo e antecedentes de IST). Todos os 15 estudos com controle para potenciais fatores de confundimento encontraram um efeito protetor da circuncisão. Em 10 deles, o efeito mostrou-se estatisticamente significativo. Nesses estudos com ajuste para fatores de confundimento, o efeito protetor da circuncisão mostrou-se em geral ainda mais forte (RR=0,42; IC95%: 0,34-0,54). Isto ocorreu porque as análises comportamentais traziam à tona um resultado curioso: os homens circuncidados tinham um comportamento sexual de maior risco quando comparados aos incircuncisos da mesma população. De forma que, concluem Weiss et al, o comportamento de maior risco entre os circuncidados deveria resultar em uma maior prevalência de HIV, não fosse a proteção conferida pela circuncisão.

A meta-análise de Weiss et al⁴⁵ mostrou ainda que o efeito protetor entre os circuncidados manifesta-se de forma ainda mais clara nos estudos conduzidos com homens sob alto risco de aquisição de infecção pelo HIV (RR=0,27; IC95%: 0,20-0,41) do que nos estudos baseados na população em geral (RR= 0,56; IC95%: 0,44-0,70). Provavelmente, explicam Weiss

et al,⁴⁵ isto se dá pela proteção conferida pela circuncisão às IST que se manifestam na forma de lesões ulceradas; estas, por sua vez, também aumentariam a susceptibilidade de aquisição do HIV.

Dentre as limitações de uma meta-análise, discutem os autores, está a possibilidade de fatores residuais de confundimento, na forma, por exemplo, de características biológicas e comportamentais que possam ter sido inapropriadamente mensuradas em alguns estudos. Outra limitação potencial, realçam, está a possibilidade de viés de publicação, uma vez que os estudos publicados podem representar apenas uma parcela dos que foram de fato conduzidos. Mas não acreditam que o viés de publicação possa ter comprometido a meta-análise pois os estudos revistos não se concentraram apenas na variável circuncisão masculina, antes examinaram uma ampla gama de características potencialmente associadas com a transmissão sexual do HIV. Weiss et al⁴⁵ concluem que a circuncisão masculina está associada a um risco significativamente reduzido de infecção pelo HIV em homens da África subsaariana, particularmente aqueles sob alto risco de aquisição da infecção. E que os resultados sugerem que se deva considerar a condução de estudos sobre a aceitabilidade e factibilidade de se proporcionar serviços de circuncisão masculina segura como uma estratégia adicional de controle da epidemia de Aids em regiões africanas onde a circuncisão não é praticada rotineiramente.

INVESTIGAÇÕES POSTERIORES ÀS DE WEISS ET AL⁴⁵

Resultados semelhantes emergiram posteriormente em dois grandes estudos conduzidos no Quênia²⁸ e em Uganda.³⁸ Foram estudos prospectivos envolvendo centenas de pessoas representativas da população em geral e cujos resultados causaram grande impacto.

Entre março de 1993 e junho de 1997 Lavreys et al²⁸ recrutaram 992 homens HIV-negativos (dos quais 746 permaneceram no estudo), funcionários de companhias transportadoras da cidade costeira de Mombaça, no Quênia, para um estudo sobre o efeito da circuncisão na aquisição de infecção pelo HIV e outras IST. Esses funcionários eram caminhoneiros e respectivos ajudantes, cujo trabalho envolvia grande mobilidade, e foram acompanhados prospectivamente de forma a controlar variáveis de exposição que pudessem interferir como potenciais fatores de confundimento. Após uma mediana de observação de 20 meses e uma mediana de acompanhamento de quatro visitas subsequentes, os investigadores concluíram que o esta-

do incircunciso não exerceu qualquer efeito sobre a aquisição de uretrites gonocócicas e não-gonocócicas, bem como de lesões papilomatosas. Porém, o estado incircunciso mostrou-se associado a um risco aumentado de aquisição de infecção pelo HIV, independentemente do risco também aumentado de aquisição de IST ulceradas, mesmo após controle de potenciais variáveis de confundimento ($p < 0,001$; IC95% 1,9-8,3).

No distrito rural de Rakai, Uganda, Quinn et al³⁸ conduziram um estudo prospectivo envolvendo um total de 15.127 pessoas entre novembro de 1994 e outubro de 1998 para delinear os fatores de risco associados com a transmissão heterossexual do HIV. Estudaram com especial atenção a contribuição de outras IST e também, retrospectivamente, a contribuição da quantificação do RNA plasmático do HIV (carga viral). Os participantes do estudo estavam distribuídos geograficamente em 10 comunidades rurais. Com um protocolo que jamais seria aceito em países ditos desenvolvidos, cinco destas comunidades receberam intervenção ativa para o controle de IST e cinco constituíram o que Quinn et al chamaram de *grupo controle*: seus habitantes com diagnóstico de IST foram deixados a procurar tratamento por conta própria. Os autores identificaram um total de 415 casais discordantes para sorologia anti-HIV, em 55% dos quais era o parceiro masculino que apresentava infecção pelo HIV no início do estudo. Dentre os 415 casais inicialmente discordantes para anticorpos anti-HIV, 90 soroconverteram durante o estudo, com uma incidência de 11,8 por cem pessoas/ano. Os investigadores observaram que a taxa de transmissão foi semelhante da mulher para o homem e no sentido inverso. Observaram que a média da carga viral era significativamente maior nos casos em que houve transmissão (cada incremento logarítmico da carga viral correspondia um aumento do risco de transmissão por um fator de 2,45). E observaram que a incidência de aquisição de infecção pelo HIV foi de 16,7 por cem pessoas/ano para os homens incircuncisos (N=137), enquanto que nenhum dos 50 homens circuncidados adquiriu infecção pelo HIV durante o estudo ($p < 0,001$). Os resultados também levantaram a hipótese de que a presença do prepúcio contribua não apenas para um aumento da susceptibilidade do homem, mas também da sua infectividade: a taxa de transmissão do HIV quando o cônjuge soropositivo era um homem incircunciso mostrou-se maior do que quando era circuncidado (13,2 x 5,2 por cem pessoas/ano), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa (RR=0,41; IC95%: 0,10-1,14; $p=0,17$). Não houve associação significativa entre outras IST e a transmissão do HIV.

O ESTUDO MULTICÊNTRICO SOBRE AS HETEROGENEIDADES DAS EPIDEMIAS DE HIV EM CIDADES AFRICANAS^{2,3,27,29}

Mais recentemente foram publicados os resultados de um amplo estudo transversal desenhado para determinar os fatores associados às diferenças geográficas nas prevalências de infecção pelo HIV em cidades da África subsaariana, diferenças que persistem desde os primeiros estudos ecológicos. Duas cidades de baixa prevalência de HIV (Cotonou, no Benin, e Yaoundé, nos Camarões) foram comparadas com duas de alta prevalência (Kisumu, no Quênia, e Ndola, em Zâmbia). As acentuadas diferenças de prevalência não puderam ser explicadas nem por diferenças no comportamento sexual, como contato com profissionais do sexo e o uso de preservativos, nem por variáveis outras, como os subtipos circulantes de HIV. As duas únicas variáveis independentemente associadas às áreas de alta prevalência foram a soropositividade para HSV-2 e o estado incircunciso masculino (razão de chance= 0,26; IC95%: 0,12-0,56).

DEBATE SOBRE A CONVENIÊNCIA DA CIRCUNCISÃO ESTRATÉGIA ADICIONAL PARA O CONTROLE DA EPIDEMIA DE HIV NA ÁFRICA

Quigley et al,³⁷ os mesmos autores da meta-análise que demonstrou o risco significativamente reduzido de infecção pelo HIV em homens circuncidados, alertam que um fator de confundimento potencial dos estudos que mostram efeitos protetores da circuncisão é a higiene peniana. Se ao menos parte dos efeitos protetores da circuncisão estiverem relacionados com uma mais completa higiene peniana nos circuncidados, então uma maior atenção à higiene dos incircuncisos, em especial após o coito, poderá ter o mesmo efeito prático do que a ablação do prepúcio. Outra preocupação de Quigley et al,³⁷ também manifestada por outros autores,²³ é que a circuncisão possa dar uma falsa sensação de imunidade à aquisição do HIV e levar a um comportamento de maior risco.

Muitos investigadores reagem com ceticismo aos resultados dos estudos que mostram o efeito protetor da circuncisão na aquisição do HIV. Van Howe et al,⁴³ referindo-se ao estudo de Hussain & Lehner,²⁶ acham que *um pouco de ciência até que não iria mal*, pois é *irresponsável* concluir que o prepúcio é um tecido vulnerável à entrada do HIV pela demonstração de alta densidade de células de Langerhans em tecidos de neonatos e de cadáveres. Também lembram a possibilidade de complicações operatórias do procedimento cirúrgico, segundo eles oscilando entre 3,1% e 9% nos Estados Unidos, com 5% de casos adicio-

nais de estenose de meato. Informam que nos países em desenvolvimento o procedimento cirúrgico já foi associado à tuberculose, tétano, amputação e morte. Cruz¹⁴ acredita que *a natureza não cometeu um erro de projeto* e ironiza que a cada 26 segundos um pênis seja *amputado* nos Estados Unidos, pois o homem é *o único mamífero que se beneficia da remoção sumária do prepúcio, este órgão onipresente*. Dalton¹⁵ lembra que ninguém ainda consultou as crianças e que *em uma época iluminada é surpreendente que se queira controlar doenças cortando genitais infantis*. Também acredita que qualquer estimativa realista de complicações do procedimento cirúrgico estará entre 2% e 10% e que qualquer programa de circuncisão infantil vai causar mais complicações sérias do que prevenir casos de infecção pelo HIV. Ntozi³³ lembra que em algumas sociedades africanas, como os Bakiga e os Banyankore, de Uganda, os circuncidados são culturalmente estigmatizados, tidos como pessoas irascíveis e anti-sociais. Oliver et al³⁴ acreditam que a questão da higiene peniana merece maior ênfase uma vez que, com base em observações feitas em pequena casuística na África do Sul, notaram que homens com prepúcios longos, de difícil retração, parecem ter a mesma proteção à aquisição do HIV do que os circuncidados. Fleiss et al¹⁹ acreditam que a dessensibilização do pênis pela circuncisão pode ter o efeito inverso de induzir uma penetração mais vigorosa e prolongada, aumentando as chances de pequenas abrasões e exposição ao HIV. Acreditam também que o prepúcio é uma camada protetora, lubrificante e móvel e que, da mesma forma que os olhos não são mais limpos sem as pálpebras, a glândula também não o é sem o prepúcio. E completam dizendo que *não se combate IST com amputação, e sim com educação*.¹⁹

A CIRCUNCISÃO MASCULINA NO BRASIL

Não há informações publicadas em periódicos indexados nas bases de dados MEDLINE e LILACS sobre a frequência de circuncisão masculina no Brasil. A única referência que resultou da busca no MEDLINE dos itens *circumcision* e *Brazil* foi um artigo sobre câncer do pênis no Estado da Bahia, publicado em 1984, na *Revista de Saúde Pública*.⁵ Os autores reviram uma grande casuística de 811 casos diagnosticados entre 1952 e 1983. Informaram que o câncer do pênis é a quarta mais comum neoplasia masculina nos Estados brasileiros do Norte (5,3% dos casos) e do Nordeste (5,7%), em comparação com os Estados do Sul e Sudeste, onde esta neoplasia não é listada entre as dez mais comuns doenças malignas do homem. A casuística chama a atenção pela quantidade de casos, inclusive em pacientes muito jovens. Quarenta e quatro pacientes (5,4%) tinham idade ≤ 30

anos e 349 (43%) ≤ 50 anos. Um total de 80% dos casos era oriundo das regiões interioranas do Estado. Quando do diagnóstico, 63% dos pacientes apresentavam fimose ou balanopostite. Nenhum dos 811 pacientes havia sido circuncidado antes da adolescência. Os autores propõem que a prática sistemática da circuncisão na infância seria um meio eficaz de prevenção do câncer de pênis. A busca dos mesmos unitermos na base de dados LILACS retorna ainda um outro estudo sobre carcinoma peniano, conduzido no Pará,²² com resultados semelhantes ao trabalho realizado na Bahia.⁵

PERSPECTIVAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS

Os determinantes da transmissão heterossexual do HIV, intensamente estudados na África subsaariana, permanecem sendo uma área a receber relativamente pouca atenção dos investigadores brasileiros. Com a expansão da epidemia em direção à população heterossexual, será de fundamental importância que se conheçam as características sociais, demográficas, culturais e comportamentais que possam facilitar ou dificultar a transmissão sexual do HIV no Brasil. Se a circuncisão masculina for, de fato, um fator de proteção à aquisição heterossexual do HIV pelo homem, especialmente se a proteção for da magnitude da mostrada pela maioria dos estudos subsaarianos, seria preciso ao menos saber se os resultados africanos podem ser generalizados para o País. É necessário também que se investigue qual a frequência de circuncisão masculina no Brasil, se há diferenças regionais e se a expansão heterossexual da epidemia no País, inclusive no ambiente rural e dos pequenos municípios, está sendo favorecida por uma baixa frequência de circuncisão.

A agenda de pesquisas propostas para o continente africano inclui vários ensaios randomizados e avaliações sobre a aceitabilidade, factibilidade e segurança, além de estudos sobre higiene peniana e custo-efetividade da adoção de políticas de circuncisão como ferramenta adicional para o controle da epidemia na África subsaariana.^{4,23,37,41,45} Enquanto não se dispôr dessas respostas, a prevenção da disseminação heterossexual do HIV deverá manter-se alicerçada na recomendação de estratégias de redução da infectividade do caso índice e da susceptibilidade do exposto. Entre elas, estão a modificação comportamental, o uso de preservativos, o tratamento de outras IST, além do reconhecimento, tratamento e aconselhamento dos casos de infecção pelo HIV. O pleno entendimento dos mecanismos biológicos que favorecem a aquisição heterossexual do HIV na presença do prepúcio poderá indicar as oportunidades de intervenção.

REFERÊNCIAS

1. Anderson WAD, Kissane JM. *Geographic pathology. Pathology*. 7th ed. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1977.
2. Auvert B, Buve A, Ferry B, Carael M, Morison L, Lagarde E *et al*. Ecological and individual level analysis of risk factors for HIV infection in four urban populations in sub-Saharan Africa with different levels of HIV infection. *AIDS* 2001;15 Suppl 4:S15-30.
3. Auvert B, Buve A, Lagarde E, Kahindo M, Chege J, Rutenberg N *et al*. Male circumcision and HIV infection in four cities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15 Suppl 4:S31-40.
4. Bailey RC, Plummer FA, Moses S. Male circumcision and HIV prevention: current knowledge and future research directions. *Lancet Infect Dis* 2001;1:223-31.
5. Barbosa Junior AA, Athanázio PRF, Oliveira B. Câncer do pênis: estudo de sua patologia geográfica no Estado da Bahia, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1984;18:429-35.
6. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987;317:916-23.
7. Buchanan GW. Circumcision. In: Metzger BM, Coogan MD. *The Oxford companion to the Bible*. New York: Oxford University Press; 1993.
8. Caldwell JC, Caldwell P. The African AIDS epidemic. *Sci Am* 1996;274:62-3;66-8.
9. Caldwell JC, Caldwell P. The neglect of an epidemiological explanation for the distribution of HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa: exploring the male circumcision hypothesis. *Health Trans Rev* 1994;4:23-46.
10. Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, Ronald AR, Maitha GM, Gakinya MN *et al*. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989;2:403-7.
11. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S *et al*. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-12.
12. Cohen MS. Preventing sexual transmission of HIV - new ideas from sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2000;342:970-2.
13. Cox G. De virginibus puerisque: the function of the human foreskin considered from an evolutionary perspective. *Med Hypotheses* 1995;45:617-21.
14. Cruz R. Male circumcision and HIV prevention. Nature has not made a design error. *BMJ* 2000;321:1468.
15. Dalton JD. Male circumcision and HIV prevention. No case was made for circumcising unconsenting children. *BMJ* 2000;321:1468.
16. Daniel-Hops H. *O povo bíblico*. Porto: Editora Tavares Martins; 1945.
17. Dhar GM, Shah GN, Naheed B, Hafiza. Epidemiological trend in the distribution of cancer in Kashmir Valley. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:290-2.
18. Fink AJ. A possible explanation for heterosexual male infection with AIDS. *N Engl J Med* 1986;315:1167.
19. Fleiss PM, Hodges FM, Van Howe RS. Immunological functions of the human prepuce. *Sex Transm Infect* 1998;74:364-7.
20. Gairdner D. The fate of the foreskin - a study of circumcision. *BMJ* 1949;2:1433-7.
21. Gajalakshmi CK, Shanta V. Association between cervical and penile cancers in Madras, India. *Acta Oncol* 1993;32:617-20.
22. Gonçalves da Fonseca A, Souza NS, Alencar RV, Cordeiro HP. Câncer de pênis: estudo epidemiológico no estado do Pará. *Rev Para Med* 2000;14:11-6.
23. Halperin DT, Bailey RC. Male circumcision and HIV infection: 10 years and counting. *Lancet* 1999;354:1813-5.
24. Hand EA. Circumcision and venereal disease. *Arch Dermatol Syphilol* 1949;60:341-6.
25. Herodotus. *The history of Herodotus* [on line]. Translated by George Rawlinson. London: Encyclopaedia Britannica; 1994/2000. Book 2. Available from <URL: http://www.britannica.com/frm_redir.jsp?query=herodote&redir=http://classics.mit.edu/Herodotus/history.html&isbol=0 [2002 Dec 31].
26. Hussain LA, Lehner T. Comparative investigation of Langerhans' cells and potential receptors for HIV in oral, genitourinary and rectal epithelia. *Immunology* 1995;85:475-84.
27. Lagarde E, Auvert B, Chege J, Sukwa T, Glynn JR, Weiss HA *et al*. Condom use and its association with HIV/sexually transmitted diseases in four urban communities of sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15 Suppl 4:S71-8.
28. Lavreys L, Rakwar JP, Thompson ML, Jackson DJ, Mandaliya K, Chohan BH *et al*. Effect of circumcision on incidence of human immunodeficiency virus type 1 and other sexually transmitted diseases: a prospective cohort study of trucking company employees in Kenya. *J Infect Dis* 1999;180:330-6.
29. Morison L, Weiss HA, Buve A, Carael M, Abega SC, Kaona F *et al*. Commercial sex and the spread of HIV in four cities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15 Suppl 4:S61-9.
30. Moses S, Bailey RC, Ronald AR. Male circumcision: assessment of health benefits and risks. *Sex Transm Infect* 1998;74:368-73.

31. Moses S, Bradley JE, Nagelkerke NJ, Ronald AR, Ndinya-Achola JO, Plummer FA. Geographical patterns of male circumcision practices in Africa: association with HIV seroprevalence. *Int J Epidemiol* 1990;19:693-7.
32. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, Weimar GW, Culp DA. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. *Cancer* 1982;49:2185-91.
33. Ntozi JPM. Using circumcision to prevent HIV infection in sub-Saharan Africa: the view of an African. *Health Trans Rev* 1995;97-100.
34. Oliver RT, Oliver J, Ballard RC. Male circumcision and HIV prevention. More studies need to be done before widespread circumcision is implemented. *BMJ* 2000;321:1468-9.
35. Patterson BK, Landay A, Siegel JN, Flener Z, Pessis D, Chaviano A et al. Susceptibility to human immunodeficiency virus-1 infection of human foreskin and cervical tissue grown in explant culture. *Am J Pathol* 2002;161:867-73.
36. Poland RL. The question of routine neonatal circumcision. *N Engl J Med* 1990;322:1312-5.
37. Quigley MA, Weiss HA, Hayes RJ. Male circumcision as a measure to control HIV infection and other sexually transmitted diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:71-5.
38. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.
39. Simonsen JN, Cameron DW, Gakinya MN, Ndinya-Achola JO, D'Costa LJ, Karasira P et al. Human immunodeficiency virus infection among men with sexually transmitted diseases. Experience from a center in Africa. *N Engl J Med* 1988;319:274-8.
40. Soto-Ramirez LE, Renjifo B, McLane MF, Marlink R, O'Hara C, Sutthent R et al. HIV-1 Langerhans' cells tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science* 1986;271:1291-3.
41. Szabo R, Short RV. How does male circumcision protect against HIV infection? *BMJ* 2000;320:1592-4.
42. Van Howe RS. Does circumcision influence sexually transmitted diseases? A literature review. *Br J Urol Int* 1999;83 Suppl 1:52-62.
43. Van Howe RS, Cold CJ, Storms MR. Male circumcision and HIV prevention. Some science would not have gone amiss. *BMJ* 2000;321:1467-8.
44. Waszak SJ. The historic significance of circumcision. *Obstet Gynecol* 1978;51:499-501.
45. Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2000;14:2361-70.
46. Wilson RA. Circumcision and venereal disease. *Can Med Assoc J* 1947;56:54-6.