

JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

**AVALIAÇÃO DO PARCEIRO SEXUAL E RISCO DE
RECIDIVAS EM MULHERES TRATADAS POR
LESÕES GENITAIS INDUZIDAS POR
*Papilomavírus humano (HPV).***

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA À
PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA A OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE DOUTOR EM
TOCGINECOLOGIA: ÁREA DE
TOCGINECOLOGIA

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA

UNICAMP

2000

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIA MÉDICAS
UNICAMP**

T235a Teixeira, Júlio César
 Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres
 tratadas por lesões genitais induzidas por *Papilomavírus humano*
 (HPV) / Júlio César Teixeira. Campinas, SP : [s.n.], 2000.

 Orientador : Luiz Carlos Teixeira
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas.

 1. Aparelho genital. 2. Aparelho genital feminino - câncer. 3.
 Doenças sexualmente transmissíveis - controle. I. Luiz Carlos
 Teixeira. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Aluno: Júlio César Teixeira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 15/12/2000

DEDICO ESTE TRABALHO . . .

ÀS QUELES QUE ME APOIARAM INCANSAVELMENTE

E, AINDA PRESENTES,

Continuam A Incentivar-Me A Crescer E Viver.

À minha família,

À você !

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. LUIZ CARLOS TEIXEIRA*, pelo apoio e orientação.

À *Profa. Dra. KAZUE PANETTA*, ao *Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI*, ao *Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUSA* e ao *PROF. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO*, pela confiança e apoio à minha vida profissional.

À *Profa. Dra. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN*, por me ter despertado para a pesquisa, pelos apoios incansáveis e exemplo de profissional dedicado à vida acadêmica.

Ao *Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO*, pela amizade, confiança, apoio à minha vida pessoal e profissional e importante orientador em meu desenvolvimento acadêmico e científico.

Ao meu amigo, sempre presente, *Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS*.

Ao *EDSON Z. MARTINEZ*, pela incansável e valiosa colaboração na realização da avaliação estatística.

Aos professores, amigos, amigas e companheiros com os quais tenho contato freqüentemente em todos os setores, no CAISM e na vida privada, pelo estímulo, amizade, auxílio e cooperação.

APOIO

CNPq

Processo n.º 141 409 / 97-5

“ FELIZ É AQUELE QUE SABE AO CERTO O QUE
PROCURA,
PORQUE QUEM NÃO SABE O QUE PROCURA,
NÃO VÊ O QUE ENCONTRA ”
CLAUDE BERNARD

SUMÁRIO

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo geral	16
2.2. Objetivos específicos	16
3. SUJEITOS E MÉTODOS	18
3.1. Sujeitos	18
3.2. Seleção dos sujeitos	19
3.3. Variáveis e conceitos	21
3.4. Coleta e processamento dos dados	28
3.5. Análise dos dados	28
3.6. Aspectos éticos	29
4. RESULTADOS	30
4.1. Comparação entre os grupos de pacientes, segundo as variáveis de controle ..	30
4.2. Avaliação da ocorrência de recidivas de lesões durante o seguimento	35
4.3. Avaliação da ocorrência de recidivas de lesões nas pacientes do GE	43
5. DISCUSSÃO	46
6. CONCLUSÕES	64
7. SUMMARY	66
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES	88
10. ANEXOS	89
10.1. Anexo 1: Orientações gerais sobre condiloma	89
10.2. Anexo 2: Ficha pré-codificada	92
10.3. Anexo 3: Resultados complementares.....	93
10.4. Anexo 4: Listagem dos pacientes	99

ABREVIATURAS, SIGLAS E

SÍMBOLOS

CAF	Cirurgia de alta frequência
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DNA	ácido desoxirribonucléico
DST	doença sexualmente transmissível
et al.	e outro, e outras
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GC	grupo controle
GE	grupo estudo
HPV	<i>Papilomavírus humano</i>
HIV	<i>Vírus da imunodeficiência humana</i>
n	número
NIC	neoplasia intra-epitelial cervical
NIP	neoplasia intra-epitelial peniana
NIV	neoplasia intra-epitelial vulvar
NIVA	neoplasia intra-epitelial vaginal
Obs.	Observação
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	p valor
PCCU	Programa de Controle do Câncer Cérvico-Uterino
PCR	reação em cadeia de polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

RESUMO

OBJETIVO: estudar se a avaliação e o tratamento em parceiros de mulheres com lesões induzidas por HPV estão relacionados com a ocorrência de recidivas pós-tratamento nestas mulheres. **SUJEITOS E MÉTODOS:** estudo clínico de coorte reconstituído com 144 mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por HPV e cujos parceiros foram avaliados, comparadas com outras 288 mulheres tratadas por lesões semelhantes e cujos parceiros não foram examinados, controladas por data do atendimento, idade, grau das lesões genitais e tipo de tratamento, todos atendidos e seguidos no CAISM, UNICAMP, entre julho de 1993 e março de 2000. Foi avaliada a semelhança entre os grupos com relação às variáveis de controle. Depois, estudada a associação entre a avaliação do parceiro ou a presença ou não de lesões por HPV nos mesmos, com relação à ocorrência de recidivas nas mulheres, do grau destas lesões recidivadas e do tempo livre de doença, através de análise estatística uni e multivariada com regressão logística, utilizando os testes exato de Fisher, t de student e, para análise de sobrevivência, o teste de Wilcoxon. **RESULTADOS:** a ocorrência de recidivas nas mulheres foi de 9,0% quando seus parceiros foram avaliados contra 5,9% para aquelas cujos parceiros não foram examinados, sendo esta diferença não significativa. Os grupos

estudados foram semelhantes com relação às variáveis de controle, ou seja, a idade, a idade na menarca, no início sexual e primeiro parto, o tempo de atividade sexual, o número de parceiros sexuais, de gestações, partos e abortos, o hábito de fumar, o grau da lesão genital e o tipo de tratamento realizado. Nenhuma destas variáveis apresentou associação com a ocorrência de recidivas na análise uni e multivariada com regressão logística. Entre as mulheres cujos parceiros foram avaliados e estes apresentaram lesões por HPV, observou-se 1,5 vezes mais recidivas (12,5% contra 7,3%) que aquelas cujos parceiros foram negativos, mas esta diferença não foi significativa. Um tempo de estabilidade conjugal menor ou igual que 12 meses relatado pelo homem esteve associado a duas vezes mais recidivas (14,9% contra 6,2%) nas suas parceiras em comparação com aquelas cujos parceiros relataram um tempo maior. O grau da lesão recidivada e o tempo livre de doença não estiveram associados à presença ou não de lesões nos homens. **CONCLUSÕES:** a avaliação do homem neste estudo não trouxe benefícios à mulher em relação ao risco de recidivas de lesões genitais induzidas por HPV. A presença de lesões por HPV nos parceiros não se correlacionou com a ocorrência de recidivas, com o grau das lesões recidivadas e com o tempo livre de doença nas mulheres. Estas observações não suportam a hipótese de que os homens não avaliados seriam uma importante causa de recidivas nas parceiras.

1. INTRODUÇÃO

A infecção genital por *Papilomavírus humano* (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais frequentes, acometendo cerca de 30% da população sexualmente ativa, prevalência esta que varia entre 7% e 68%, conforme a população estudada e o método diagnóstico utilizado (BAUER et al., 1991; HIPPELAINEN et al., 1993a; HILDESHEIM et al., 1994; DERCHAIN et al., 1995; FRANCO et al., 1995; HO et al., 1995; KARLSSON et al., 1995; BURK et al., 1996a; CASTELLSAGUÉ et al., 1997; HO et al., 1998; STRAND & RYLANDER, 1998; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999).

Na maioria dos casos, o contágio ocorre através do contato sexual entre pessoas com lesões genitais, com um risco estimado em 60% a 80% de se adquirir o HPV através de um único contato (ORIEL, 1971; BARRASSO et al., 1987; BOON et al., 1988; MALEK et al., 1993). Após o contágio, a ação viral está na dependência de muitos fatores e os acontecimentos seguintes são variáveis, não existindo um marcador que defina a evolução da infecção (HO et al., 1998; FRANCO et al., 1999).

De uma maneira geral, esta evolução depende do inter-relacionamento entre as características do indivíduo, como sua constituição genética e resposta imunológica, e o tipo viral, que determinam a atividade do vírus. No hospedeiro, conforme o tipo viral, o HPV pode ficar na forma epissomal ou incorporado ao DNA. Na forma epissomal, sua atividade acompanha a diferenciação celular pelas camadas do epitélio, resultando em células superficiais com cópias do HPV prontas para serem transmitidas. Histopatologicamente, ocorre proliferação celular com hiperplasia epitelial, papilomatose e aumento do número de capilares nas papilas dérmicas, correspondendo clinicamente aos condilomas acuminados.

Na outra forma de ação, o DNA viral se incorpora ao genoma celular do hospedeiro, induzindo a produção de determinadas proteínas que modificam a atividade celular através de uma seqüência de reações, resultando, ao final de um período de tempo variável, em proliferação celular e inibição da apoptose. Estas modificações, sob ação de outros co-fatores, levam a lesões com potencial oncogênico, correspondendo às neoplasias intra-epiteliais (COLEMAN et al., 1994; CAMPION, GREENBERG, KAZAMEL, 1996; NOBBENHUIS et al., 1999).

A resposta do sistema imunológico do hospedeiro, particularmente a imunidade celular, é considerada um dos principais fatores determinantes da evolução após infecção e as pesquisas atuais estão direcionadas para o desenvolvimento de vacinas (SYRJANEN & SYRJANEN, 1990; VARDY et al., 1990; COLEMAN et al., 1994; HO et al., 1995; ARANY & TYRING, 1996;

CAMPION et al., 1996; MURAKAMI, GURSKI, STELLER, 1999; ZHANG et al., 2000).

Em grande parte dos infectados, o HPV permanece inativo, na forma latente, e naqueles em que há lesões, a cura espontânea é o principal tipo de evolução. Estudos de HILDESHEIM et al. (1994), HO et al. (1998), FRANCO et al. (1999) e NOBBENHUIS et al. (1999), mostraram ser de dois anos o tempo médio para que ocorra a negatificação da detecção do DNA do HPV através de métodos moleculares.

Algumas situações clínicas podem modificar o sistema imunológico, como gravidez, doenças crônicas, uso de drogas imunossupressoras, e situações comuns como o *stress* profissional, problemas conjugais, regimes para emagrecimento e hábito de fumar, interferindo na evolução destas lesões (HOLLY et al., 1986; BARTON et al., 1988; MARANA, DUARTE, QUINTANA, 1999; PEREYRA, PARELLADA, FONSECA, 2000).

O hábito de fumar, que está presente em cerca de 40 a 60% das pacientes na época do diagnóstico de lesão genital induzida por HPV, é considerado um dos principais fatores associados à persistência da atividade viral, aumentando o risco de progressão ou recidiva das lesões, apesar do tratamento realizado (HERRERO et al., 1989; WINKELSTEIN, 1990; BURGER et al., 1993; ROTELI-MARTINS et al., 1998; YLITALO et al., 1999).

Tal fato parece estar relacionado a uma ação direta sobre o DNA da nicotina e cotinina, encontradas em altas concentrações no muco cervical e que podem induzir mutações e alterações na atividade gênica (HOLLY et al., 1986; CERQUEIRA et al., 1998). Indiretamente, estas substâncias inibem a resposta celular do sistema imunológico, liberando a replicação viral e a infecção de células adjacentes, aumentando a possibilidade de incorporação do vírus ao genoma celular (BARTON et al., 1988; VARDY et al., 1990; BURGER et al., 1993; BURK et al., 1996b; DERCHAIN et al., 1996; YLITALO et al., 1999).

As lesões genitais pré-neoplásicas associadas ao HPV nas mulheres são diagnosticadas através dos exames citopatológico, colposcópico e histopatológico (FOCCHI, LEITZKE, LIMA FILHO, 1987; PEREYRA et al., 1989; DERCHAIN et al., 1992; ABRÃO et al., 1994). Estes exames podem não detectar, isoladamente, estas lesões, mas a associação dos mesmos permite um adequado diagnóstico do grau, número e localização das lesões, auxiliando na definição da terapêutica. A principal região acometida por lesões com potencial de evolução para câncer é o colo uterino (CAMPION et al., 1996; FERENCZY & JENSON, 1996). Este risco varia de acordo com o grau da lesão, entre 1% para a neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de grau 1 até cerca de 30%, quando a lesão é NIC 3 (SYRJANEN et al., 1988; ÖSTÖR, 1993).

Não existe, até o momento, tratamento específico contra o HPV. O que se faz é eliminar as lesões clínicas ou subclínicas com neoplasia intra-epitelial, utilizando-se ressecções, vaporizações ou cauterizações (FOCCHI et al., 1987; PEREYRA et al., 1989; KREBS & HELMKAMP, 1991; ABRÃO et al., 1994;

SYRJANEN & SYRJANEN, 1999; PEREYRA et al., 2000). Outra forma terapêutica visa estimular a resposta imunológica através da utilização de imunomoduladores como o interferon ou o imiquimod (VARDY et al., 1990; DORES et al., 1991; ARANY & TYRING, 1996; TYRING et al., 1998; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999).

A escolha do tipo de tratamento baseia-se em fatores como idade, paridade, estado clínico, grau, localização e número de lesões e tipo de HPV, visando, com isto, obter-se um melhor resultado e menos seqüelas (SYRJANEN et al., 1988; PEREYRA et al., 1989; LEY et al., 1991; DERCHAIN et al., 1992; KATAJA et al., 1993; BURK et al., 1996a; CAMPION et al., 1996; FERENCZY & JENSON, 1996; JULIATO et al., 2000).

Assim, o condiloma plano e a NIC 1 têm um pico de incidência aos 20 anos e uma abordagem terapêutica mais simples, enquanto que a NIC 3 e o carcinoma invasor, cujos picos de incidência são 35 e 45 anos, respectivamente, necessitam de terapêuticas mais agressivas, às vezes mutilantes, e um seguimento rigoroso devido à possibilidade de recidivas, principalmente na forma de lesões mais graves (LEY et al., 1991; DERCHAIN et al., 1992; GUIJON, PARASKEVAS, Mc NICOL, 1993; KARLSSON et al., 1995; HO et al., 1998; TEIXEIRA et al., 1998; ZEFERINO et al., 1998; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999; JULIATO et al., 2000).

Após o tratamento, faz-se um seguimento periódico através dos mesmos exames ginecológico, colposcópico e citológico. As seqüelas do

tratamento dificultam o diagnóstico das recidivas. As taxas de recidivas descritas variam de 3% a quase 100%, devido às diferenças entre casuísticas, métodos diagnósticos utilizados, diferentes tratamentos e seguimentos (FOCCHI et al., 1987; KREBS & HELMKAMP, 1991; GUIJON et al., 1993; TEIXEIRA et al., 1998; MARANA et al., 1999; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999).

Segundo KREBS & HELMKAMP (1991) e MARANA et al. (1999), novas lesões ocorreram em até 20% dos casos e, de acordo com outros estudos, estas aconteceram, principalmente, durante o primeiro ano de seguimento e em menor número no segundo. As taxas de recidivas estão associadas, principalmente, ao grau da lesão inicial, com a modalidade terapêutica e com o estado clínico das pacientes (FOCCHI et al., 1987; SYRJANEN et al., 1988; KREBS & HELMKAMP, 1991; GUIJON et al., 1993; TEIXEIRA et al., 1998; MARANA et al., 1999).

Em uma revisão recente, avaliaram-se 354 pacientes com NIC 3 submetidas à conização a frio de colo uterino com margens cirúrgicas livres de doença e encontraram 5,9% de recidivas, nenhum caso na forma invasora, tendo 81% delas ocorrido durante o primeiro ano de seguimento e 96% em até 24 meses. O diagnóstico destas recidivas foi suspeitado inicialmente em 95% dos casos por exame citológico de esfregaços obtidos do colo uterino, contra 33% detectadas através da colposcopia, o que se explica pelas dificuldades na avaliação colposcópica de colos modificados anatomicamente pela conização prévia, dificultando uma visualização adequada da junção escamo-colunar.

Observou-se que a ocorrência destas recidivas foi diretamente proporcional ao número de parceiros sexuais relatados pelas pacientes (TEIXEIRA et al., 1999).

Frente a uma nova lesão genital por HPV, é impossível explicar com exatidão sua origem. O surgimento desta nova lesão pode estar associado a uma recidiva após falha terapêutica ou devido à persistência da ação viral ao redor da lesão inicial, ou, ainda, por uma reativação de infecção latente em qualquer localização, sendo impossível distinguir estas situações de uma nova infecção viral verdadeira (FRANCO et al., 1999; GUIDI, 2000; PEREYRA et al., 2000).

Segundo alguns estudos, uma parte destas novas lesões estaria associada a recentes exposições de risco através de relação sexual com parceiros diferentes. Seriam, pois, provavelmente, uma nova infecção (SYRJANEN et al., 1988; BURK et al., 1996b; SVARE et al., 1998). Neste sentido, outros trabalhos relacionaram o tempo de estabilidade conjugal ou o número de parceiros diferentes no último ano com o risco de surgirem lesões por HPV (LEY et al., 1991; KARLSSON et al., 1995).

Assim, as recidivas que ocorrem mais tardiamente poderiam tratar-se de uma nova infecção por um tipo de HPV diferente daquele já reconhecido anteriormente pelo sistema imunológico do hospedeiro, justificando até uma apresentação das lesões com características clínicas ou colposcópicas diferentes (HILDESHEIM et al., 1994; HIPPELAINEN et al., 1994b; STRAND et al., 1995).

Estudos epidemiológicos mostraram íntima associação entre o risco de câncer de colo uterino com a infecção pelo HPV e com as características da vida sexual da mulher (LEY et al., 1991, FRANCO et al., 1995; BURK et al., 1996b). Indiretamente, o homem e seus hábitos também têm participação neste risco (CASTELLSAGUÉ et al., 1997; KJAER, 1998).

Neste contexto de alta prevalência, infectividade e diagnósticos na forma de lesões subclínicas e assintomáticas, fica evidente que a disseminação do HPV tende a ser universal entre os sexualmente ativos, sendo o homem um importante meio propagador deste vírus entre as mulheres, pois a maioria deles é assintomática ou não percebem as lesões, mesmo que clinicamente visíveis (SEDLACEK, CUNNANE, CARPINIELLO, 1986; ZUNZUNEGUI et al., 1986; KREBS & SCHNEIDER, 1987; BOON et al., 1988; SYRJANEN & SYRJANEN, 1990; BURK et al., 1996b; CASTELLSAGUÉ et al., 1997; SVARE et al., 1998; TEIXEIRA et al., 1999; GUIDI, 2000; NICOLAU, 2000).

É comum que os médicos que atendem mulheres com lesões genitais por HPV, frente à uma DST e baseados na sua epidemiologia, na associação com câncer genital e na ausência de tratamento específico, sintam a necessidade da realização de uma avaliação do parceiro sexual para pesquisar a presença de lesões semelhantes. E é mais comum, ainda, observarmos ser esta avaliação somente proposta ao ocorrer uma recidiva na mulher. Esta situação, além de gerar novos tratamentos e com possibilidades de seqüelas, poderia causar um impacto psicológico negativo nas pacientes, dificultando uma resposta

satisfatória às novas ações terapêuticas, além de poder resultar em transtornos na vida conjugal ou sexual do casal (FILIBERTI et al.; 1993; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999; MORAES & BASSANI; 2000).

Esta avaliação do parceiro é realizada através da peniscopia, que começou a ser desenvolvida em 1984 por LEVINE et al., com a utilização do colposcópio e depois, em 1985, ROSEMBERG associou o uso do ácido acético. Muitos outros pesquisadores, na maioria ginecologistas, desenvolveram esta técnica, simples e inócua ao paciente, mas que requer profissionais com experiência na interpretação dos achados, pois se trata de um exame pouco específico e o diagnóstico final só é confirmado em cerca de 30 a 65% dos parceiros pela avaliação histopatológica em tecidos de biópsia, ou seja, uma taxa bem menor que a esperada (SEDLACEK et al., 1986; KREBS & SCHNEIDER, 1987; BOON et al., 1988; KORONEL et al., 1991; NICOLAU, 1992; WIKSTRÖM et al., 1992; HIPPELAINEN et al., 1993a; HIPPELAINEN et al., 1993b; KOKELJ et al., 1993; CAVALCANTI et al., 1994; PALEFSKY & BARRASSO, 1996; GUIDI, 1997; NICOLAU, 1997; FREGA et al., 1999; NICOLAU et al., 2000).

Um estudo realizado no CAISM, UNICAMP, avaliou 337 parceiros de mulheres portadoras de neoplasia intra-epitelial do trato genital inferior e encontrou-se confirmação histopatológica de lesões por HPV em 31,2%. Os autores não observaram correlação entre o tipo de imagem peniscópica e o diagnóstico final das lesões subclínicas pois, segundo os mesmos, a reação ao ácido acético é inespecífica e, em associação com os processos inflamatórios

comuns nestes locais, dificulta a diferenciação entre uma dermatite, um condiloma plano ou uma neoplasia intra-epitelial peniana (NIP), resultando em biópsias negativas em cerca de 30% a 50% dos casos. Observaram que, mesmo lesões típicas de condiloma à peniscopia, podem resultar negativo na avaliação histopatológica, geralmente hiperqueratose ou hiperplasia epitelial sem atipias, como se encontrou em 18% dos casos estudados, possivelmente relacionando-se com lesões em regressão (TEIXEIRA et al., 1999).

Partindo-se da avaliação de parceiros de mulheres com lesões, os autores observaram que, provavelmente, os homens tendem à cura espontânea muito mais freqüentemente que as suas parceiras. Neste estudo, o hábito de fumar, o tempo de estabilidade conjugal menor que um ano e um aumento no número de parceiras sexuais diferentes, estiveram associados ao diagnóstico de lesões por HPV no pênis, mas não se observou associação com a idade ao início sexual, com o nível de escolaridade e com o antecedente de postectomia (TEIXEIRA et al., 1999).

Observaram, ainda, com relação ao mesmo estudo, que o grau da lesão genital na mulher não esteve associado à ocorrência de lesões nos parceiros. Relataram também que 79% dos homens avaliados eram parceiros de mulheres com lesões genitais de baixo grau e 30% deles apresentaram lesões por HPV contra 44% dos parceiros de mulheres com NIC 3 ou NIV 3. Cinco de seis casos de NIP encontrados ocorreram em parceiros de mulheres com lesões genitais de baixo grau. Outro fato relatado, foi o achado de que 90% dos homens que apresentavam lesões clinicamente visíveis, apresentavam também lesões

subclínicas e que 5,7% dos homens assintomáticos tinham lesões macroscópicas típicas de infecção por HPV (TEIXEIRA et al., 1999).

Outros estudos brasileiros observaram resultados semelhantes na avaliação dos parceiros de mulheres com lesões por HPV. NICOLAU (1997) realizou 1279 biópsias em 433 homens e encontrou 23,53% de atipias coilocitóticas e 0,94% de NIP, e GUIDI (1997) avaliou 562 homens e encontrou 33,2% de atipias coilocitóticas e 0,7% de NIP na avaliação histopatológica. Estes autores também ressaltaram que a peniscopia resultou em muitas imagens inespecíficas e que a biópsia definiu o diagnóstico. Os principais diagnósticos diferenciais foram com processos inflamatórios, particularmente a candidíase, verruga vulgar, molusco contagioso, nevos, líquen e discromias.

As freqüentes avaliações negativas levaram os pesquisadores a considerar a uretra masculina como um possível reservatório de HPV. Mas as lesões uretrais são pouco freqüentes, em torno de 0,5% a 5% dos casos e, geralmente, localizadas próximas ao meato uretral. Estas lesões são suspeitadas através de exame citológico de material colhido nesta região, utilizando cotonetes ou escovas e avaliados pela técnica de Papanicolaou. NICOLAU (1992), GUIDI (1997) e TEIXEIRA et al. (1999) encontraram citologia uretral sugestiva de infecção por HPV em 9,8% de 81, em 4,7% de 190 e em 4,2% de 337 avaliações, respectivamente.

De uma maneira geral, a citologia uretral apresenta resultados desapontadores, pois o material examinado comumente é pobre em células e com artefatos, gerando resultados pouco conclusivos, mesmo utilizando-se técnicas para aumentar o número de células nos esfregaços. Geralmente, associa-se a positividade nos exames citológicos uretrais à presença de lesões externas extrauretrais, sugerindo tratar-se de contaminação. Isto fica mais claro, quando GUIDI (1997) e TEIXEIRA et al. (1999) relataram que, após um efetivo tratamento das lesões externas existentes na reavaliação com peniscopia negativa, os achados citológicos não se repetiram.

Em linhas semelhantes, seguem pesquisas para detecção de DNA viral nas secreções das glândulas do trato genitourinário masculino e no esperma, mas ainda necessitando de maiores esclarecimentos quanto à importância de um resultado positivo para o homem e para sua parceira com relação à possibilidade de transmissão ou de provocar lesões.

O tratamento das lesões por HPV no pênis é realizado através dos mesmos métodos utilizados em mulheres. Devido às características anatômicas e da textura da pele, estes tratamentos são relativamente mais fáceis e seguros. Alguns autores sugerem que a não eliminação destas possíveis lesões nos parceiros de mulheres com lesões genitais induzidas por HPV, poderiam levá-las à reinfecção e facilitar recidivas (LEVINE et al., 1984; ROSEMBERG, 1985; SEDLACEK et al., 1986; BARRASSO et al., 1987; BOON et al., 1988; KREBS, 1989; SYRJANEN & SYRJANEN, 1990; BERGMAN & NALICK, 1992;

HIPPELAINEN et al., 1993b; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999). Por outro lado, outros autores afirmam que, após a mulher já ter tido o contágio, o desenvolvimento de uma lesão e sua evolução estariam diretamente ligados ao confronto entre o vírus e o hospedeiro (HO et al., 1995; MARANA et al., 1999; PEREYRA et al., 2000).

Deste ponto de vista e, ainda, quando se verifica que somente uma parte dos parceiros sexuais apresenta alguma lesão detectável pela peniscopia, fica a dúvida da real necessidade de examiná-los e da sua influência na recidiva de determinada paciente, ou, a longo prazo, na prevenção de câncer genital na mulher (KORONEL et al., 1991; KREBS & HELMKAMP, 1991; BARRASSO, 1992; BERGMAN & NALICK, 1992; KOKELJ et al., 1993; HIPPELAINEN et al., 1994b; BRASIL, 1999; FREGA et al., 1999; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999; TEIXEIRA et al., 1999).

Além de poder diminuir a ocorrência de recidivas nas mulheres, a avaliação e o tratamento dos homens poderiam para combater a propagação deste vírus entre os sexualmente ativos e prevenir o risco de carcinoma do pênis (ZUNZUNEGUI et al., 1986, BARASSO et al., 1987; SCHNEIDER et al., 1988; KREBS, 1989; SYRJANEN & SYRJANEN, 1990; MALEK et al., 1993; PEREZ et al., 2000).

Cerca de 60% dos casos novos atendidos no Serviço de Oncologia Genital do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), da

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) são de mulheres com lesão genital induzida por HPV e, apesar do tratamento adequado, ocorrem recidivas em 5,9% daquelas com NIC 3 tratadas por conização a frio (TEIXEIRA et al., 1998). Desde outubro de 1993, é oferecida a avaliação para os parceiros sexuais destas mulheres através da peniscopia, mas nem todos os homens são encaminhados e, quando o são, poucos comparecem. Ao final, apenas 32% dos avaliados apresentam alguma lesão induzida por HPV detectável na histopatologia (TEIXEIRA et al., 1999).

Baseando-nos nas observações de que as recidivas nas mulheres com lesões genitais por HPV ocorrem e que a avaliação dos seus parceiros sexuais não é solicitada de forma sistemática e, ainda, quando são realizadas, somente cerca de um terço apresenta lesões com grande probabilidade de evolução benigna para os mesmos, nos propusemos a estudar qual o impacto da avaliação dos parceiros sexuais no seguimento de mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por HPV e, com os resultados, enfatizar a necessidade ou não de realizá-la e qual dos parceiros seria beneficiado.

Sabe-se que esta avaliação, além de utilizar o sistema médico-hospitalar, determina a ausência destes homens no seu trabalho, podendo causar problemas sócio-econômicos. Por outro lado, é freqüente esta situação influenciar negativamente no relacionamento conjugal, como relata FILIBERTI et al. (1993) e MORAES & BASSANI (2000), tanto por se tratar de uma DST, quanto pelo fato de o homem não poder comparecer ou não querer se submeter à avaliação por

questões culturais. Todas estas situações mostram a importância clínica e social de se definir a necessidade ou não da avaliação do parceiro.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Estudar a associação entre a avaliação penoscópica do parceiro sexual e alguns fatores prognósticos no risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por HPV.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Comparar a ocorrência de recidivas em mulheres tratadas por lesões induzidas por HPV, segundo a avaliação ou não do parceiro sexual.

2.2.2. Avaliar a associação entre a ocorrência de recidivas em mulheres tratadas por lesões induzidas por HPV com a idade; idade na menarca, início sexual e primeiro parto; tempo de atividade sexual; número de parceiros sexuais, gestações, partos e abortos; hábito de fumar; grau da lesão genital e tipo de tratamento realizado.

2.2.3. Avaliar a proporção de mulheres livres de recidivas durante o seguimento, segundo o grupo estudado, grau das lesões iniciais e hábito de fumar.

2.2.4. Nas mulheres cujos parceiros foram avaliados, comparar a presença de lesões induzidas por HPV no homem com a ocorrência de recidivas, grau das lesões recidivadas e tempo livre de doença nestas mulheres.

2.2.5. Nas mulheres cujos parceiros foram avaliados, comparar o tempo de estabilidade conjugal relatado pelo homem com a ocorrência de recidivas de lesões nestas mulheres.

3. SUJEITOS E MÉTODOS

3.1. Sujeitos

Avaliamos, neste estudo de coorte reconstituído, os dados de 432 mulheres portadoras de lesões genitais induzidas por HPV e de 144 homens que foram atendidos no Ambulatório do Programa de Controle do Carcinoma Cérvico-Uterino (PCCU) do Serviço de Oncologia Genital do CAISM, UNICAMP, entre julho de 1993 e julho de 1999 e seguidos até março de 2000. O tamanho amostral calculado foi de 116 pessoas por grupo, tendo como base a informação de que as infecções genitais por HPV recidivam em cerca de 20% das mulheres, segundo KREBS & HELMKAMP (1991), esperando que este índice diminua com a realização da avaliação do parceiro, tanto quanto a recidiva de cerca de 6% encontrada por TEIXEIRA et al. (1998) avaliando mulheres com NIC 3, e utilizando-se um erro tipo I (alfa) de 5% e tipo II (beta) de 10%.

3.2. Seleção dos sujeitos

A seleção e o agrupamento foram realizados da seguinte forma:

a. Inicialmente, partindo-se de uma população de 362 homens convocados através das próprias pacientes e que compareceram para uma avaliação no mesmo Setor para pesquisa de lesões genitais induzidas por HPV, a partir de outubro de 1993, quando se iniciou a oferta deste tipo de exame, foram pré-selecionados todos aqueles que tiveram um seguimento mínimo de seis meses, totalizando 175 pacientes.

b. A partir destes homens, foram selecionadas as parceiras submetidas a algum tratamento, as que não estavam grávidas, as que não apresentavam carcinomas microinvasores e tiveram um seguimento mínimo de um ano, formando o grupo estudo (GE) com 144 mulheres.

c. O grupo controle (GC) foi formado pela seleção de duas mulheres para cada uma do GE. Inicialmente, através de consulta aos registros de casos novos ingressados no Ambulatório do PCCU, foram selecionadas todas as pacientes que apresentaram data da primeira consulta mais próxima e uma idade de até quatro anos a menos ou a mais que seu par no GE. O prontuário destas mulheres foi avaliado considerando-se o grau da lesão genital induzida por HPV, tempo de seguimento mínimo de um ano e ausência de anotações de que seus

parceiros tenham sido examinados em qualquer momento. De um total de 4.617 casos novos registrados no período avaliado, foram pesquisados 976 prontuários até se completar o GC com 288 mulheres. Foram excluídas nove mulheres sabidamente portadoras do HIV, 25 gestantes, sete com antecedentes de outras neoplasias e de tratamentos imunossupressores, dez mulheres que tiveram seus parceiros avaliados em outros locais e cento e duas pacientes com seguimento incompleto. As restantes 823 mulheres, ou não tinham lesões detectáveis ou não tiveram confirmação do diagnóstico de lesão por HPV na histopatologia, ou não retornaram para tratamento, ou eram portadoras de carcinoma invasor ou de patologias em outros órgãos genitais.

3.3. Variáveis e conceitos

3.3.1. Variáveis independentes

Avaliação do parceiro: foram avaliados conforme estudo previamente publicado por TEIXEIRA et al. (1999), quando receberam uma orientação geral sobre o que estava ocorrendo com sua parceira, a associação do problema com uma infecção por HPV, de como se adquire, se transmite, se previne e as possíveis repercussões. A partir de 1996, estas explicações também foram transmitidas através de um folheto de orientações (ANEXO 1). Todos foram, então, submetidos a uma anamnese dirigida e exame clínico que consistiu de avaliação macroscópica preliminar da região peniana, escrotal, crural e perineal; colheita de material de uretra distal através da introdução e rotação de cotonete com lidocaína gel, que foi processado para avaliação citológica, segundo a técnica de PAPANICOLAOU (1942). Depois, procedeu-se à aplicação de ácido acético a 5% por cerca de três a cinco minutos em toda a região genital e à avaliação com o colposcópio, utilizando-se aumentos entre seis e 14 vezes. As alterações suspeitas foram biopsiadas, utilizando-se pinça e tesoura de íris com prévia anestesia local com infiltração subcutânea de injeção de lidocaína a 1%, e os fragmentos, após fixação em formol a 10%, foram enviados para processamento e avaliação histopatológica de rotina no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Ao final, todos os parceiros foram orientados sobre a necessidade de acompanhamento,

utilização de preservativos nas relações sexuais por seis meses e a importância de manterem estabilidade conjugal. A presença desta variável, ou seja, que o homem tenha sido avaliado, definiu a paciente como sendo do GE, em comparação às mulheres do GC que não tiveram seus parceiros avaliados. Neste estudo, o objetivo esperado foi de que tenha sido, esta variável, a única diferença entre os grupos estudados, afim de avaliarmos seu impacto no seguimento das mulheres.

HPV no parceiro: presença ou não de lesões induzidas por HPV diagnosticadas através do achado de atipias colicitóticas ou neoplasia intra-epitelial na avaliação histopatológica no material de biópsia realizada no parceiro das pacientes do GE.

Tempo de estabilidade conjugal: intervalo de tempo em meses relatado pelo homem no qual mantinha relações sexuais apenas com a parceira atual.

3.3.2. Variáveis dependentes

Recidiva: foi definida como a presença ou não de lesões genitais surgidas nas mulheres durante o seguimento, diagnosticado pela histopatologia, independentemente da localização e do grau da lesão no diagnóstico inicial, após a mesma já ter sido considerada curada através da realização de, pelo menos, um

controle com exames ginecológico, colposcópico e citológico negativos dentro de três meses após o término do tratamento.

Tempo livre de doença: considerou-se o tempo decorrido em meses entre a data do primeiro controle, após o término do tratamento, com exames ginecológico, colposcópico e citológico negativos e a data do diagnóstico da recidiva.

Grau da lesão na recidiva: grau mais grave no dia do diagnóstico da lesão recidivada obtido pela avaliação histopatológica de tecido de biópsia, independentemente do local da recidiva, se colo uterino, vagina ou vulva, definido de acordo com a Classificação Internacional de Tumores da OMS (SCULLY et al., 1994) e categorizadas em três grupos:

Grau 1: condiloma plano ou neoplasia intra-epitelial de grau um: presença de alterações citopáticas devido à presença do HPV como coilocitose (halo perinuclear e atipia nuclear), disqueratose e binucleação, ou de proliferação de células epiteliais escamosas com hiperplasia da camada basal, alterações leves da arquitetura, ocupando um terço da espessura da epiderme e atipias nucleares que incluem núcleos irregulares, cromatina grosseiramente distribuída e mitoses anômalas.

Grau 2: neoplasia intra-epitelial de grau dois: acentuação das alterações descritas para o grupo anterior com aumento da hiperplasia celular e desarranjo arquitetural de dois terços da espessura da epiderme e piora das alterações nucleares.

Grau 3: neoplasia intra-epitelial de grau três: toda a espessura da epiderme é composta por células com poucos sinais de maturação e desarranjo arquitetural importante, com presença de mitoses anômalas na região mais superficial do epitélio.

3.3.3. Variáveis de controle

A. Variáveis utilizadas na elaboração do GC:

Data do diagnóstico: data do diagnóstico definitivo e início do tratamento considerada para começo da contagem de tempo.

Idade: calculada em anos completos, no dia da primeira consulta.

Grau da lesão: grau mais grave da lesão no dia do diagnóstico inicial, independentemente do local, se colo uterino, vagina ou vulva, definidas na avaliação histopatológica de tecido obtido por biópsia da lesão e categorizadas em graus 1 a 3, da mesma forma já descrita anteriormente para “grau da lesão na recidiva”.

B. Variáveis utilizadas na análise da semelhança entre os grupos:

Menarca: idade relatada em anos completos na época da primeira menstruação.

Início sexual: idade relatada em anos completos na época da primeira relação sexual.

Idade ao primeiro parto: idade em anos completos no primeiro parto.

Tempo de atividade sexual: considerou-se o tempo decorrido em anos completos entre a idade no início sexual e a idade no dia da primeira consulta.

Número de parceiros: número de homens diferentes relatados pela paciente com quem já manteve relação sexual desde seu início sexual até a consulta inicial.

Gestações: número total de gestações até a data do diagnóstico.

Partos: número total de partos até a data do diagnóstico.

Abortos: número total de abortos referidos até a data do diagnóstico, independentemente, se espontâneos ou não.

Hábito de fumar: utilização de cigarros na época da primeira consulta, independentemente de quantos cigarros/dia e há quanto tempo fuma.

Tratamento: considerou-se apenas aquele tratamento realizado na mulher, de acordo com o protocolo assistencial do Serviço, que levou ao controle das lesões. Classificaram-se os tipos de tratamentos em quatro grupos:

a. Cauterizações com eletrocautério, com ácido tricloroacético a 70% ou com cremes contendo 5-fluorouracil a 5% ou ácido metacresolsulfônico.

c. Conização do colo uterino a frio ou por cirurgia de alta frequência (CAF) com alça.

d. Histerectomia total.

e. Cirurgias em vagina ou vulva.

3.3.4. Conceitos

Data da última consulta: data registrada no prontuário dos pacientes e considerada para o término da contagem de tempo.

Tempo de seguimento: considerou-se o tempo decorrido em meses entre a data do diagnóstico e a data da última consulta.

3.4. Coleta e processamento dos dados

O estudo foi desenvolvido através da análise de prontuários dos pacientes de onde foram coletados os dados e registrados através do preenchimento de uma ficha pré-codificada (ANEXO 2). Posteriormente, estas fichas foram revisadas manualmente para se detectar possíveis erros de preenchimento e de seleção e ordenadas numericamente para arquivamento. Os dados foram inseridos duas vezes num banco de dados de um microcomputador para se fazer a verificação de sua consistência e dos possíveis erros que, se encontrados, foram corrigidos com o auxílio da ficha original até se conseguir dados consistentes.

3.5. Análise dos dados

Primeiramente, através de metodologia proposta por ARMITAGE (1974), verificou-se o controle alcançado entre os grupos estudados com relação às variáveis controladas e também com relação àquelas consideradas importantes na definição do prognóstico e recidiva e que não foram controladas diretamente. Para isto, utilizou-se o teste exato de Fisher e o teste t de student. Realizou-se, então, uma análise estatística uni e multivariada com regressão logística, para avaliação da associação entre a ocorrência de recidivas nos dois grupos de pacientes com as variáveis estudadas. Posteriormente, realizou-se uma análise de sobrevivência, segundo metodologia proposta por KAPLAN & MEIER (1953),

para avaliarmos a proporção de pacientes livres de recidiva aos seis meses, um ano, e ao final de dois anos com relação aos grupos estudados, com o grau das lesões iniciais, e com o hábito de fumar. Com estes dados foram montadas curvas de estimativa de pacientes livres de recidiva, e comparadas pelo teste de Wilcoxon. Adotou-se o limite de 5% para significância estatística e, para o desenvolvimento destes procedimentos estatísticos, foram utilizados os programas *Statistical Analysis System para Personal Computer* (CARY, 1989) e *Epi Info* (OMS, 1994).

3.6. Aspectos éticos

Este estudo foi desenvolvido com prontuários de pacientes, não sendo modificada a conduta assistencial. As fichas pré-codificadas, que foram preenchidas para a coleta de dados, ficaram de posse do pesquisador, que fez a digitação e forneceu o banco de dados para a análise estatística, onde os sujeitos foram identificados apenas com um número de ordem. Só o pesquisador sabia de que paciente se originaram os dados. Em todo o estudo, respeitaram-se os princípios enunciados na Declaração de Helsinki II de 20/08/47 (DECLARACION..., 1990).

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

4. RESULTADOS

4.1. Comparação entre os grupos de pacientes, segundo as variáveis de controle.

A idade na primeira consulta, na menarca, no início sexual e no primeiro parto, o tempo de atividade sexual e o número de parceiros sexuais foram semelhantes nos dois grupos avaliados (TABELA 1).

A distribuição percentual dos antecedentes obstétricos com relação ao número de gestações, partos e abortos, também foi semelhante nos dois grupos avaliados (TABELA 2).

TABELA 1

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DAS PACIENTES, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO (GE) E CONTROLE (GC).

Variáveis	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p⁽¹⁾</i>
Idade						
GE	144	27,1	8,18	14	63	0,72
GC	288	27,4	8,21	14	61	
Menarca						
GE	144	12,8	1,54	9	17	0,52
GC	288	12,7	1,63	9	17	
<i>Idade no início sexual</i>						
GE	143 ⁽²⁾	17,7	3,17	10	28	0,12
GC	288	17,2	2,79	12	30	
Idade no primeiro parto						
GE	94	19,7	3,90	12	32	0,30
GC	189	19,2	3,18	13	33	
Tempo atividade sexual (anos)						
GE	143 ⁽²⁾	9,5	7,81	0	49	0,37
GC	288	10,2	7,61	0	43	
Número de parceiros						
GE	141 ⁽³⁾	2,6	3,06	1	24	0,21
GC	287 ⁽²⁾	3,0	2,77	1	30	

(1) teste t-student; (2) faltam dados de uma paciente; (3) faltam dados de três pacientes.

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO (GE) E CONTROLE (GC).

Variáveis	GE		GC		$p^{(1)}$
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
Gestações					
0	46	(31,9)	91	(31,6)	0,48
1	31	(21,5)	61	(21,2)	
2	26	(18,1)	38	(13,2)	
≥3	41	(28,5)	98	(34,0)	
Partos					
0	50	(34,7)	99	(34,4)	0,65
1	31	(21,5)	63	(21,9)	
2	28	(19,5)	44	(15,3)	
≥3	35	(24,3)	82	(28,5)	
Abortos					
0	119	(82,6)	224	(77,8)	0,57
1	19	(13,2)	42	(14,6)	
2	5	(3,5)	16	(5,5)	
≥3	1	(0,7)	6	(2,1)	
Total	144	(100,0)	288	(100,0)	

(1) teste exato de Fisher.

O hábito de fumar na época do diagnóstico foi mais freqüente nas mulheres do GC, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (TABELA 3).

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO HÁBITO DE FUMAR, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO (GE) E CONTROLE (GC).

Hábito de fumar	GE		GC	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
Sim	48	(34,3)	115	(40,2)
Não	92	(65,7)	171	(59,8)
Ignorado	4		2	
Total	144	(100,0)	288	(100,0)

$p = 0,10$ (teste exato de Fisher).

A distribuição percentual dos diferentes graus da lesão genital inicial nas mulheres e a dos diferentes tipos de tratamentos realizados foram semelhantes nos dois grupos avaliados (TABELAS 4 e 5).

TABELA 4
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO GRAU DAS LESÕES GENITAIS
INDUZIDAS
POR HPV, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO (GE) E CONTROLE (GC).

<i>Grau da lesão</i>	<i>GE</i>		<i>GC</i>	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
1 (NIC, NIVA ou NIV 1)	87	(60,4)	167	(58,0)
2 (NIC, NIVA ou NIV 2)	20	(13,9)	32	(11,1)
3 (NIC, NIVA ou NIV 3)	37	(25,7)	89	(30,9)
Total	144	(100,0)	288	(100,0)

p = 0,44 (teste exato de Fisher).

Obs.: NI= neoplasia intra-epitelial; C= cervical; VA= vaginal; V= vulvar.

TABELA 5
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO TIPO DE TRATAMENTO
REALIZADO, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO (GE) E CONTROLE
(GC).

Tratamento	<i>GE</i>		<i>GC</i>	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Cauterizações	89	(61,8)	170	(59,0)
Conização de colo uterino a frio ou por CAF ⁽¹⁾	46	(31,9)	104	(36,1)
Histerectomia	6	(4,2)	12	(4,2)
Cirurgias em vagina ou vulva	3	(2,1)	2	(0,7)
Total	144	(100,0)	288	(100,0)

p = 0,54 (teste exato de Fisher).

(1) cirurgia de alta frequência.

4.2. Avaliação da ocorrência de recidivas de lesões induzidas por HPV durante o seguimento das pacientes.

A ocorrência de recidivas de lesões induzidas por HPV foi um pouco mais freqüente no GE, 9,0% contra 5,9% no GC, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (TABELA 6).

TABELA 6

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA OCORRÊNCIA DE RECIDIVAS DE LESÕES INDUZIDAS POR HPV, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO (GE) E CONTROLE (GC).

<i>Recidiva</i>	<i>GE</i>		<i>GC</i>	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Sim	13	(9,0)	17	(5,9)
Não	131	(91,0)	271	(94,1)
Total	144	(100,0)	288	(100,0)

p = 0,23 (teste exato de Fisher).

Na avaliação da associação entre a idade, a idade na menarca, no início sexual e no primeiro parto, o tempo de atividade sexual, o número de parceiros sexuais, o número de gestações, partos e abortos, o hábito de fumar, o grau da lesão genital e o tipo de tratamento realizado, com a ocorrência de recidivas de lesões por HPV nas mulheres estudadas, segundo análise uni e multivariada com regressão logística, não foram observadas associações significativas entre estas variáveis na determinação das recidivas (TABELA 7).

Nesta mesma análise, também não foram observadas associações entre as variáveis estudadas e a realização ou não da avaliação do parceiro sexual na determinação das recidivas. Estes resultados indicam que nenhuma das variáveis estudadas e, inclusive, a avaliação ou não do parceiro, apresentaram isoladamente ou em combinações, alguma associação com a ocorrência de recidivas neste estudo (TABELA 7).

TABELA 7

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL E ODDS RATIO DA OCORRÊNCIA DE RECIDIVAS DE LESÕES POR HPV, SEGUNDO AS VARIÁVEIS ESTUDADAS.

Variáveis	Recidiva				$p^{(1)}$	Odds ratio (IC 95%)
	Sim		Não			
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)		
<i>Idade (anos)</i>						
14-19	6	(20,0)	65	(16,2)		1,00
20-24	5	(16,7)	101	(25,1)		0,54 (0,16-1,83)
25-29	6	(20,0)	107	(26,6)		0,61 (0,19-1,96)
≥ 30	13	(43,3)	129	(32,1)	0,47	1,09 (0,40-3,00)
<i>Menarca</i>						
≤ 12	14	(46,7)	179	(44,5)		1,00
> 12	16	(53,3)	223	(55,5)	0,85	0,92 (0,44-1,93)
<i>Início sexual (anos)</i>						
≤ 15	8	(26,7)	110	(27,4)		1,00
16-19	17	(56,6)	217	(54,1)		1,08 (0,45-2,57)
≥ 20	5	(16,7)	74	(18,5)	1,00	0,93 (0,29-2,95)
<i>Primeiro parto (anos)</i>						
≤ 15	2	(9,5)	25	(9,6)		1,00
16-19	8	(38,1)	135	(51,5)		0,74 (0,15-3,70)
≥ 20	11	(52,4)	102	(38,9)	0,46	1,35 (0,28-6,48)
<i>Gestações</i>						
0	9	(30,0)	128	(31,8)		1,00
1	5	(16,7)	87	(21,7)		0,82 (0,27-2,52)
2	4	(13,3)	60	(14,9)		0,95 (0,28-3,20)
≥ 3	12	(40,0)	127	(31,6)	0,83	1,34 (0,55-3,30)
<i>Partos</i>						
0	9	(30,0)	140	(34,8)		1,00
1	5	(16,7)	89	(22,1)		0,87 (0,28-2,69)
2	5	(16,7)	67	(16,7)		1,16 (0,38-3,60)
≥ 3	11	(36,6)	106	(26,4)	0,66	1,61 (0,65-4,04)
<i>Abortos</i>						
0	26	(86,7)	317	(78,9)		1,00
≥ 1	4	(13,3)	85	(21,1)	0,48	0,57 (0,20-1,69)

TABELA 7 (CONTINUAÇÃO)

Variáveis	Recidiva				<i>p</i> ⁽¹⁾	Odd s rati o (IC 95%)
	Sim		Não			
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)		
Número de parceiros						
1	9	(30,0)	152	(38,2)		1,00
2-3	11	(36,7)	157	(39,5)		1,18 (0,48-2,94)
≥ 4	10	(33,3)	89	(22,3)	0,38	1,90 (0,74-4,85)
<i>Tempo de atividade sexual (anos)</i>						
≤ 3	6	(20,0)	86	(21,4)		1,00
4-9	10	(33,3)	137	(34,2)		1,05 (0,37-2,98)
≥10	14	(46,7)	178	(44,4)	1,00	1,13 (0,42-3,04)
<i>Hábito de fumar</i>						
Sim	9	(30,0)	154	(38,9)		1,00
Não	21	(70,0)	242	(61,1)		1,48 (0,66-3,33)
<i>Grau da lesão</i>						
1	19	(63,3)	235	(58,5)		1,00
2	4	(13,4)	48	(11,9)		1,03 (0,34-3,17)
3	7	(23,3)	119	(29,6)	0,82	0,73 (0,30-1,78)
<i>Tipo de tratamento</i>						
Cauterizações	18	(60,0)	241	(60,0)		1,00
Conização de colo a frio ou por CAF ⁽²⁾	10	(33,3)	140	(34,8)		1,05 (0,44-2,53)
Histerectomia	1	(3,3)	17	(4,2)		1,27 (0,16-7,46)
Cirurgias em vagina ou vulva	1	(3,3)	4	(1,0)	0,70	0,30 (0,03-7,52)
<i>Grupo</i>						
Estudo	13	(43,3)	131	(32,6)		1,00
Controle	17	(56,7)	271	(67,4)	0,23	1,58 (0,75-3,35)

(1) teste exato de Fisher; (2) cirurgia de alta frequência; Obs.: IC= intervalo de confiança.

Ao avaliarmos as estimativas de tempo para que as recidivas tivessem ocorrido, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados (TABELA 8 e FIGURA 1).

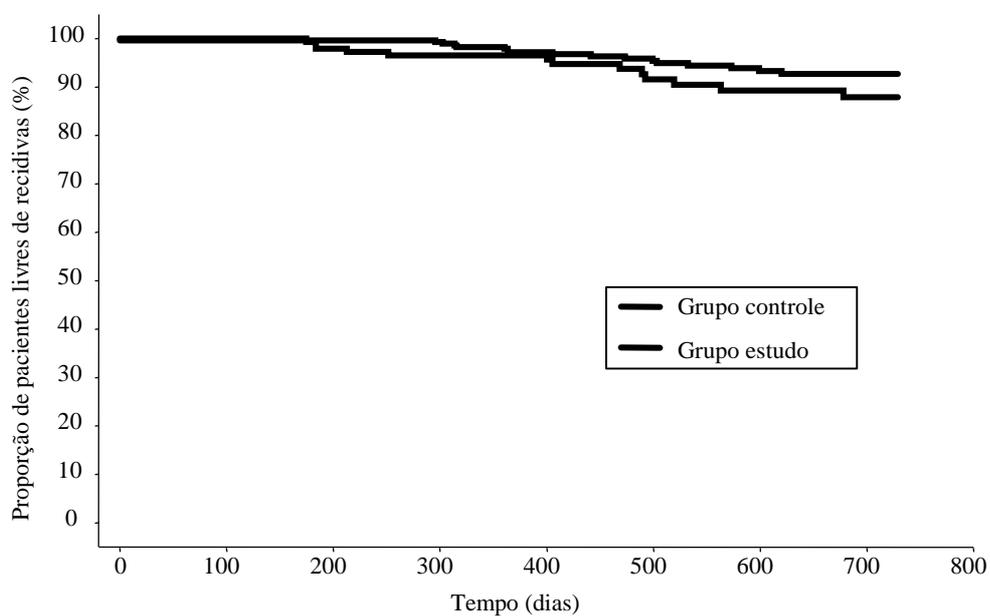
Também não foram observadas diferenças significativas nas estimativas de tempo para que as recidivas tivessem ocorrido, segundo o hábito de fumar (TABELA 9 e FIGURA 2) e o grau da lesão inicial nas mulheres (TABELA 10 e FIGURA 3).

TABELA 8

ESTIMATIVAS DA PROPORÇÃO DE PACIENTES LIVRES DE
RECIDIVAS, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO E CONTROLE.

Grupo	n	Recidiva	Proporção de pacientes livres de recidiva (%)		
			Após 6 meses	Após 1 ano	Após 2 anos
Estudo	144	13	99,3	96,5	87,9
Controle	288	17	100,0	97,2	92,7
Total	432	30	99,8	97,0	91,2

$p=0,17$ (teste de Wilcoxon).



$p=0,17$ (teste de Wilcoxon)

segundo o grupo avaliado.

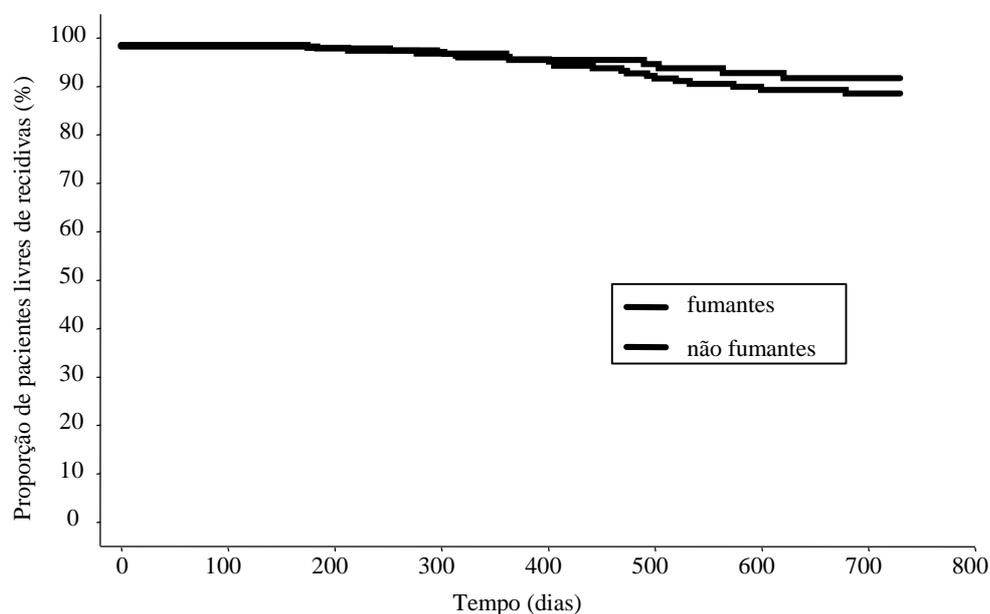
TABELA 9

ESTIMATIVAS DA PROPORÇÃO DE PACIENTES LIVRES DE
RECIDIVAS, SEGUNDO O HÁBITO DE FUMAR.

Hábito de fumar	n ⁽¹⁾	Recidiva	Proporção de pacientes livres de recidiva (%)		
			Após 6 meses	Após 1 ano	Após 2 anos
Sim	163	9	99,4	96,9	93,0
Não	263	21	100,0	96,9	89,8
Total	426	30	99,8	96,9	91,0

$p=0,37$ (teste de Wilcoxon).

(1) faltam dados de seis pacientes.



$p=0,37$ (teste de Wilcoxon)

segundo o hábito de fumar.

TABELA 10

ESTIMATIVAS DA PROPORÇÃO DE PACIENTES LIVRES DE
RECIDIVAS, SEGUNDO O GRAU MAIS GRAVE DA LESÃO POR HPV.

Grau da lesão ⁽¹⁾	n	Recidiva	Proporção de pacientes livres de recidiva (%)		
			Após 6 meses	Após 1 ano	Após 2 anos
1	254	19	99,6	97,2	90,4
2, 3	178	11	100,0	96,5	92,3
Total	432	30	99,8	97,0	91,2

$p=0,76$ (teste de Wilcoxon).

(1) Grau 1= NIC, NIVA ou NIV 1; Graus 2 ou 3= NIC, NIVA ou NIV 2 ou 3.

Obs.: NI= neoplasia intra-epitelial; C= cervical; VA= vaginal; V= vulvar.

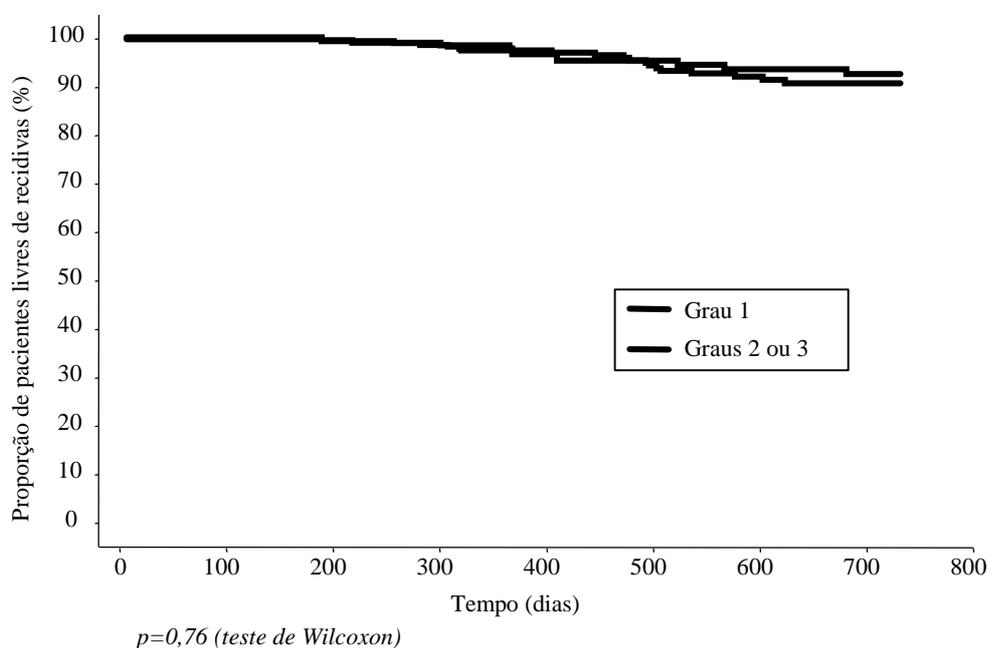


Figura 3. Estimativa da proporção de pacientes livres de recidivas, segundo o grau mais grave da lesão genital induzida por HPV.

4.3. Avaliação da ocorrência de recidivas de lesões induzidas por HPV durante o seguimento das pacientes do GE.

Ao analisarmos somente o GE, observamos que as mulheres de parceiros com lesões por HPV apresentaram 1,5 vezes mais recidivas (12,5% contra 7,3%) que aquelas mulheres cujos parceiros não tinham lesões na avaliação realizada, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. Das recidivas neste grupo, 69% (9/13) foram de grau 1 e estas ocorreram 1,5 vezes mais (83% contra 57%) nas mulheres cujos parceiros também tinham lesões por HPV que naquelas cujos parceiros foram negativos, mas esta associação não foi estatisticamente significativa. Ao avaliarmos o tempo necessário para acontecer as recidivas, não se observou associação entre o tempo livre de doença e a presença ou não de lesões por HPV nos homens avaliados (TABELA 11).

TABELA 11

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS RECIDIVAS, DO GRAU DESTAS LESÕES E DO TEMPO LIVRE DE DOENÇA NAS MULHERES DO GRUPO ESTUDO, SEGUNDO A PRESENÇA DE LESÕES GENITAIS NOS PARCEIROS.

<i>Variáveis</i>	<i>Lesão por HPV no homem</i>				<i>p</i> ⁽¹⁾
	<i>Sim</i>		<i>Não</i>		
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	
<i>Recidiva na mulher (n=144)</i>					
Sim	6	(12,5)	7	(7,3)	0,23
Não	42	(87,5)	89	(92,7)	
Total	48	(100,0)	96	(100,0)	
Grau da lesão na recidiva (n=13)					
1	5	(83)	4	(57)	0,34
2 ou 3	1	(17)	3	(43)	
Total	6	(100)	7	(100)	
Tempo livre de doença (n=13)					
até 12 meses	2	(33)	3	(43)	0,59
> 12 meses	4	(67)	4	(57)	
Total	6	(100)	7	(100)	

(1) teste exato de Fisher.

A ocorrência de recidivas nas mulheres do GE foi duas vezes mais freqüente (14,9% contra 6,2%) naquelas em que o parceiro relatou um tempo de estabilidade conjugal de até 12 meses em comparação às mulheres cujos parceiros relataram um tempo de estabilidade conjugal maior, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (TABELA 12).

TABELA 12
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA OCORRÊNCIA DE RECIDIVAS DE LESÕES POR HPV NAS MULHERES DO GRUPO ESTUDO, SEGUNDO O TEMPO DE ESTABILIDADE CONJUGAL RELATADO PELO HOMEM.

<i>Recidiva na mulher</i>	<i>Tempo de estabilidade conjugal (meses)</i>			
	<i>até 12 meses</i>		<i>> 12 meses</i>	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Sim	7	(14,9)	6	(6,2)
Não	40	(85,1)	91	(93,8)
Total	47	(100,0)	97	(100,0)

p = 0,08 (teste exato de Fisher).

5. DISCUSSÃO

A ocorrência de recidivas durante o seguimento das mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por HPV foi de 9,0% quando seus parceiros foram avaliados e tratados contra 5,9% para aquelas mulheres cujos parceiros não foram avaliados e esta diferença não esteve associada à realização ou não da avaliação no homem.

As pacientes que tiveram seus parceiros avaliados e estes relataram um tempo de estabilidade conjugal menor ou igual que 12 meses, apresentaram duas vezes mais recidivas que aquelas cujos parceiros relataram um tempo de estabilidade conjugal maior. O grau da lesão recidivada e o tempo livre de doença não estiveram associados à presença ou não de lesões induzidas por HPV nos homens.

Segundo o que alguns autores sugerem, as chances de cura e o risco de recidivas de lesões genitais induzidas por HPV nas mulheres poderiam

estar associados à presença ou não de lesões nos seus parceiros sexuais (LEVINE et al., 1984; ROSEMBERG, 1985; SEDLACEK et al., 1986; BARRASSO et al., 1987; BOON et al., 1988; KREBS, 1989; SYRJANEN & SYRJANEN, 1990; BERGMAN & NALICK, 1992; HIPPELAINEN et al., 1993b; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999).

Procuramos definir dois grupos de mulheres os mais semelhantes possíveis com relação às variáveis sabidamente associadas com o surgimento e com as recidivas de lesões genitais por HPV, para que os resultados encontrados neste estudo fossem consistentes e, a partir daí, podermos inferir uma possível associação entre a ocorrência de recidivas com a avaliação ou não dos seus parceiros sexuais.

As principais variáveis de controle estudadas foram aquelas relacionadas à possibilidade de contato com os diferentes tipos de HPV durante a vida da mulher, como a idade ao início sexual, o número de parceiros e o tempo de atividade sexual, e aquelas associadas à atividade viral no hospedeiro, como o hábito de fumar e o grau das lesões induzidas por HPV. Neste estudo, todas estas variáveis, juntamente com a idade cronológica, na menarca e no primeiro parto, o número de gestações, paridade e abortamentos, foram semelhantes entre os grupos e não estiveram relacionados à ocorrência de recidivas nos grupos estudados.

Sabe-se que, devido à facilidade de contágio e disseminação, se uma mulher apresenta uma lesão induzida por HPV, todo o seu trato genital inferior teve contato com o vírus, daí as lesões serem, menos freqüentemente, únicas (SPITZER, KRUMHOLZ, SELTZER, 1989; GUIJON et al., 1993; PEREYRA, 1997). No que se refere a este estudo e devido ao tamanho da casuística analisada, adotou-se uma categorização das lesões genitais de acordo com o maior grau de neoplasia intra-epitelial detectado, independentemente do local, se colo, vagina ou vulva, e da multifocalidade, ou seja, se estavam ocorrendo em mais de um sítio, para que fosse possível fazer uma melhor comparação entre os grupos. Neste item, também não foram observadas diferenças entre os grupos estudados. A localização e o grau das lesões recidivadas ocorreram em 77% (23/30) dos casos no mesmo local da lesão primária e em apenas 10% (3/30) com um grau maior que o da lesão inicial (TABELA A-1).

A terapêutica para lesões por HPV de mesma graduação e localização pode variar. Isto é um reflexo da ausência de um tratamento específico contra o HPV e, também, devido às alterações no conhecimento sobre a evolução desta patologia com uma tendência atual a tratamentos mais conservadores que no início deste estudo (ABRÃO et al., 1994; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999).

Enquanto aguardamos o desenvolvimento de vacinas contra certos tipos de HPV e os tratamentos para indução ou estimulação de resposta do

sistema imunológico, que avançam lentamente, o tratamento padrão, quando indicado na prática clínica atual, ainda é a eliminação das lesões por meio de exéreses ou destruição das mesmas (FOCCHI et al., 1987; PEREYRA et al., 1989; DORES et al., 1991; KREBS & HELMKAMP, 1991; ABRÃO et al., 1994; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999).

Neste estudo, para possibilitar uma análise adequada, realizamos um agrupamento entre os tipos de tratamentos mais semelhantes, o que, de certa forma, reflete sua indicação devido à graduação e localização das lesões. Com isso, mesmo que o tratamento possa ter variado durante estes anos, para casos semelhantes atendidos em uma mesma época e seguindo o mesmo protocolo assistencial do Serviço, esperava-se que a condução tivesse sido parecida, tal como se encontrou neste estudo onde, não havendo diferenças entre os grupos com relação ao grau das lesões, não houve também diferenças entre os tipos de tratamentos realizados.

Com dois grupos semelhantes nas variáveis analisadas com exceção de que os parceiros das mulheres do grupo estudo tenham sido avaliados e os parceiros daquelas do grupo controle não, podemos inferir que os achados com referência à ocorrência ou não de recidivas possam estar associados à realização ou não desta avaliação no homem.

Conforme já foi exposto, alguns trabalhos sugerem que se conseguiria um melhor controle da patologia entre as mulheres que tivessem seus

parceiros avaliados, porém neste estudo, a ocorrência de recidivas durante o seguimento não diminuiu com a realização desta avaliação e, ao contrário, houve um pouco mais de recidivas no grupo estudo, ou seja, naquelas mulheres cujos parceiros foram avaliados e tratados.

Achados semelhantes foram relatados por KREBS & HELMKAMP (1991) que avaliaram 180 casais e 180 mulheres controladas por idade, grau e localização das lesões e tipo de tratamento realizado, mas cujos parceiros não foram avaliados. Os casos estudados eram de mulheres portadoras de condiloma acuminado, não havendo casos de neoplasia intra-epitelial genital de alto grau, e as recidivas foram definidas como retorno de lesões em mulheres que tinham permanecido, por pelo menos um mês, sem condilomas após o tratamento. Os autores observaram que a incidência de recidivas foi de 16,7% para as mulheres cujos parceiros foram examinados e tratados contra 18,9% para o grupo controle e relataram que tais recidivas ocorreram em mais de 70% dos casos nos primeiros seis meses de seguimento. Como os casais estudados foram orientados a se manterem monogâmicos, com os resultados encontrados os autores sugeriram que uma reinfecção através do mesmo parceiro sexual não seria uma importante causa de recidiva de condiloma acuminado em mulheres.

Recentemente, SYRJANEN & SYRJANEN (1999), relataram resultados preliminares de um estudo para avaliar a influência do tratamento dos homens na evolução clínica da infecção por HPV nas parceiras, onde 533 casais foram divididos em quatro grupos: 256 casais com homens não avaliados; 105

casais com homens sem HPV; 74 casais com homens com HPV e tratados; 98 casais com homens com HPV e não tratados. Após dois anos de seguimento, verificaram que as recidivas nas mulheres ocorreram entre 1,0% e 5,9% nos diversos grupos e não estiveram associadas à avaliação ou tratamento dos seus parceiros. Neste estudo, os autores afirmaram que os altos índices de cura alcançados nas mulheres não foram melhorados através de exames e tratamentos dos parceiros.

Outros estudos mostraram que as recidivas de neoplasias intra-epiteliais associadas à infecção por HPV em mulheres não grávidas e HIV negativas, ocorreram em 1 a 24% dos casos e que estas tenderam a acontecer nos dois primeiros anos, mas principalmente no primeiro ano de seguimento (SYRJANEN et al., 1988; GUIJON et al., 1993; TEIXEIRA et al., 1998). Neste estudo, 43% (13/30) das recidivas ocorreram no primeiro ano de seguimento e esta aparente inversão desaparece quando não se limita o seguimento em dois anos (TABELA A-2). Definiu-se, porém, este período baseando-se no tempo necessário para que uma pessoa consiga negativar a detecção de DNA viral, segundo estudos de seguimento (HILDESHEIM et al., 1994; HO et al., 1998; FRANCO et al., 1999; NOBBENHUIS et al., 1999) e porque, a partir deste tempo decorrido, menos da metade das mulheres permanecia em seguimento neste estudo, o que impediria uma análise mais fiel (FIGURA A-1).

Com base nos estudos citados anteriormente, o surgimento de uma nova lesão após o período de dois anos, provavelmente deve tratar-se de uma

nova infecção ao invés de uma recidiva verdadeira, apesar de, na realidade, não ser possível esta diferenciação, pois o HPV pode permanecer latente por anos.

Neste estudo, observamos que algumas destas recidivas (23% ou 7/30, TABELA A-1), na verdade são lesões que não apresentam contigüidade com as lesões iniciais e, portanto, poderiam ser causadas por uma reatividade ou persistência da ação viral em outro local, já que uma pessoa que apresenta uma lesão induzida por HPV teve todo seu trato genital inferior exposto a ele (SPITZER et al., 1989; GUIJON et al., 1993; PEREYRA, 1997). É possível que estes casos devem se tratar muito mais de um reflexo do grau da resposta imunológica da pessoa, determinando uma característica flutuante a esta patologia com surgimento de novas lesões, multifocais e assincrônicas durante o tratamento ou seguimento, e menos provavelmente serem decorrentes de uma nova infecção viral (HO et al., 1995).

Por outro lado, outras recidivas apresentam, claramente, associação com uma exposição recente através de relações sexuais com parceiros diferentes podendo ser decorrentes de nova infecção e, talvez, por um tipo diferente de HPV (SYRJANEN et al., 1988; BURK et al., 1996b; SVARE et al., 1998). É o que sugerem alguns estudos, onde a ocorrência de uma infecção viral estaria fortemente associada ao número de parceiros sexuais, principalmente no último ano avaliado (LEY et al., 1991; KARLSSON et al., 1995). Indiretamente, um tempo de estabilidade conjugal menor também poderia estar associado, possivelmente indicando que as recidivas seriam novas lesões provocadas por um tipo de HPV

diferente daqueles adquiridos previamente e para os quais já existiria uma memória imunológica (HILDESHEIM et al., 1994; BURK et al., 1996b; CASTELLSAGUÉ et al., 1997; HO et al., 1998; SVARE et al., 1998).

Baseando-nos no tempo necessário após o contágio para que uma lesão induzida por HPV seja detectada clinicamente, que varia de três semanas a oito meses, segundo ORIEL (1971), e sabendo-se que neste estudo as mulheres, cujos parceiros foram avaliados e tinham lesões por HPV, apresentaram 1,5 vezes mais recidivas, 83% na forma de lesões iniciais que aquelas cujos parceiros não tinham lesões, e que a ocorrência das mesmas esteve associada a um menor tempo de estabilidade conjugal relatado pelo parceiro, há indícios de que estas recidivas nas mulheres do grupo estudo possam ser decorrentes de uma nova infecção e, ainda, terem sido adquiridas mais recentemente e, talvez, por um tipo viral diferente do primeiro.

HILDESHEIM et al. (1994) pesquisando fatores de risco associados à persistência de infecção por HPV detectado pelo PCR em 448 mulheres com citologia cervical normal, verificaram que 59% das que tiveram DNA viral, detectado no início, apresentaram um novo tipo viral na segunda avaliação realizada após um tempo médio de 15 meses. Este fato, segundo HILDESHEIM et al. (1994) e HO et al. (1998), seria mais comum nas mulheres jovens que apresentam maior risco de contato com novos tipos de HPV mas, em contrapartida, maior chance de evoluírem para cura espontânea. Esta hipótese sobre a recidiva ser uma nova lesão causada por um tipo diferente de HPV

poderia ser estudada através da identificação do tipo viral na lesão inicial e na recidiva e comparar com o do homem, como sugere ATLANTE et al. (1999).

Vários estudos mostram uma associação importante entre o hábito de fumar e a persistência da infecção por HPV de alto risco oncogênico e, conseqüentemente, com a prevalência de lesões e recidivas, mas não estaria associado a um risco maior de se adquirir uma infecção viral. Parece que, além de poder facilitar a ação viral através de reações químicas entre seus metabólitos e o DNA do hospedeiro, apresenta, principalmente, um efeito inibitório sobre a resposta imunológica celular, possibilitando a persistência da ação viral com suas conseqüências (HERRERO et al., 1989; WINKELSTEIN, 1990; LEY et al., 1991; BURGER et al., 1993; MALEK et al., 1993; BURK et al., 1996b; CERQUEIRA et al., 1998; ROTELI-MARTINS et al., 1998; DERCHAIN et al., 1999; YLITALO et al., 1999).

O fato de não termos observado diferenças na freqüência de fumantes nos grupos avaliados e também com o tempo livre de doença, mostra a semelhança entre os grupos estudados com relação a esta importante variável e leva a descartarmos um possível “confundimento” do hábito de fumar sobre os resultados deste estudo, destacando-se, mais uma vez, poderem estar os mesmos associados à avaliação ou não dos homens.

Existem diferentes características entre o homem e a mulher que interferem diretamente na incidência, na forma de apresentação e na evolução

das lesões genitais, como o tipo de pele mais resistente e exposta ao meio externo, a ausência de alterações hormonais cíclicas e os tipos diferentes de hormônios esteróides, tornando o ambiente genital do homem desfavorável à atividade viral, resultando em lesões com menor potencial oncogênico e com freqüente cura espontânea (VARDY et al., 1990; KOKELJ et al., 1993; CAMPION et al., 1996; KJAER, 1998; STRAND & RYLANDER, 1998). Mesmo assim, pelo menos um terço destes apresenta lesões genitais, geralmente subclínicas, com potencial de disseminação do HPV, mas com um baixo risco oncogênico para os homens (KORONEL et al., 1991; NICOLAU, 1992; HIPPELAINEN et al., 1994a; GUIDI, 1997; NICOLAU, 1997; TEIXEIRA et al., 1999).

A avaliação de todos os homens estudados foi realizada através da peniscopia pelo pesquisador. Este exame foi desenvolvido a partir de 1984 e, no Brasil, realizado em poucos centros especializados, geralmente universidades, não fazendo, porém, parte da formação de rotina de um médico ginecologista ou colposcopista e, muito menos, do urologista. É um exame pouco específico e que requer um aprendizado contínuo e acúmulo de experiências em como realizá-lo de forma mais prática, valorizando os achados com base na epidemiologia e no caso em particular. O diagnóstico só deveria ser firmado após confirmação histopatológica em tecidos de biópsias, para se evitar diagnósticos exagerados e tratamentos desnecessários (SCHULTZ et al., 1990; KORONEL et al., 1991; CAMPION et al., 1996; NICOLAU, 1997; STRAND & RYLANDER, 1998; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999; TEIXEIRA et al., 1999; GUIDI, 2000; NICOLAU, 2000).

Observa-se que nem todos os parceiros são encaminhados pelos médicos que atendem estas mulheres. Talvez estes profissionais considerem tal possibilidade somente quando estão frente a um caso mais grave ou, principalmente, quando há freqüentes recidivas e com dificuldades na terapêutica. Sendo assim, é provável que este tipo de paciente apresente por si só e independentemente da avaliação e tratamento de seus parceiros, um maior risco de evolução desfavorável e com recidivas. Neste estudo, as mulheres cujos parceiros foram avaliados poderiam ser de pior prognóstico, aumentando o risco de recidivas, o que poderia estar compensando uma possível proteção obtida com esta avaliação.

Existem, também, muitas controvérsias sobre quais critérios histopatológicos estariam relacionados com uma lesão induzida por HPV no homem (BURROWS, HOWELL, HINRICHS, 1990; STRAND et al., 1996). Neste estudo, foram utilizados o exame considerado padrão ouro, que é a avaliação histopatológica de tecidos de biópsias, e o critério clássico de atipias colicitóticas para confirmar o diagnóstico destas lesões (MEISELS, FORTIN, ROY, 1977; DELLA TORRE et al., 1978; SCHULTZ et al., 1990; ROCK, SHAH, FARMER, 1992; HIPPELAINEN et al., 1993b; ABRÃO et al., 1994; STRAND et al., 1995). Talvez, se utilizássemos a associação de outros critérios como, por exemplo, a hiperqueratose ou a hiperplasia epitelial, juntamente com a pesquisa molecular de DNA viral, o número de casos diagnosticados como positivos poderia aumentar em até 17% (HIPPELAINEN et al., 1993b; NICOLAU et al., 2000), embora outros

estudos não mostrem vantagens da pesquisa molecular sobre a avaliação histológica (SCHULTZ et al., 1990; WIKSTRÖM et al., 1992; STRAND et al., 1996). Por outro lado, estes critérios podem caracterizar, em muitos deles, lesões em regressão (HIPPELAINEN et al., 1993a; COLEMAN et al., 1994; DIAS, GOUVEA, EYER, 1997).

Apesar das controvérsias, são estes, ainda, os critérios utilizados pela maioria dos patologistas na prática diária para se definir o diagnóstico de lesão por HPV. Como novas cópias virais são formadas durante a diferenciação das células epiteliais do hospedeiro, resultando em atipias colicitóticas nas células mais superficiais, ou seja, células com vírus na forma infectante, acredita-se que, na ausência de sinais histopatológicos de replicação viral, mesmo com a detecção de DNA viral, este paciente não seja transmissor do vírus no momento (WIKSTRÖM et al., 1992; COLEMAN et al., 1994; FERENCZY & JENSON, 1996; DIAS et al., 1997).

Como a atividade viral está na dependência de vários fatores, dentre eles a resposta imunológica do hospedeiro que pode ser influenciada pelo estado físico e psicológico do paciente em questão, poderíamos pensar que só o fato de terem seus parceiros avaliados tranquilizaria estas mulheres, refletindo favoravelmente e podendo facilitar a eliminação das lesões, diminuindo o risco de evolução e de recidivas. Tal fato freqüentemente se observa na prática clínica, mas é difícil de ser testado e, talvez, importante de ser definido, se tivéssemos

conseguido mostrar alguma diminuição da incidência de recidivas nas mulheres devido à avaliação de seus parceiros sexuais.

Alguns tratamentos são rápidos e muito eficazes, porém aqueles através de cauterizações podem se estender por tempo prolongado (FOCCHI et al., 1987; PEREYRA et al., 1989; KREBS & HELMKAMP, 1991; ABRÃO et al., 1994; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999). Estes são indicados, geralmente, para os casos que apresentam neoplasias intra-epiteliais grau 1 ou condilomas e, como era de se esperar pela maior prevalência, cerca de 60% das mulheres estudadas apresentaram-se com este grau de lesão e foram tratadas desta maneira. Poderia existir a hipótese de que a avaliação e o tratamento dos homens estariam associados a uma resposta terapêutica mais rápida nestas pacientes. Para se testar esta hipótese, seria necessário, além de tratamentos sincronizados, controles clínicos mais freqüentes que o determinado pelos protocolos assistenciais, resultando em uma medida mais fiel do intervalo de tempo necessário para a cura das lesões, o que não foi possível medir neste estudo.

Por outro lado, além do tempo necessário para a cura das lesões, a simples avaliação ou a presença ou não de lesões por HPV nos homens, poderiam estar associadas à ocorrência de recidivas, com o tempo livre de doença e com o grau das lesões recidivadas. Semelhantemente aos resultados encontrados por KREBS & HELMKAMP (1991) e HIPPELAINEN et al. (1994a), não foram observadas associações neste estudo, evidenciando que estes fatos

não estariam relacionados com um novo aporte de vírus para as mulheres através da relação sexual com seus parceiros.

É evidente o papel do homem na infecção genital por HPV nas mulheres, mas parece que a presença ou não de lesões induzidas por HPV nestes não interfere na evolução das lesões genitais em suas parceiras. Nestas, após uma infecção, a evolução seria determinada somente pelo intercâmbio entre fatores virais e do hospedeiro (HO et al., 1995; MARANA et al., 1999; PEREYRA et al., 2000). Uma nova carga viral do mesmo tipo de HPV adquirida por relação sexual de parceiro com lesão genital não influenciaria nas recidivas ou progressão das lesões, a não ser pela possibilidade de tratar-se de um contato sexual com um tipo de HPV diferente daqueles já adquiridos pela paciente e aí possibilitar o surgimento de novas lesões (SYRJANEN et al., 1988; KREBS & HELMKAMP, 1991; HIPPELAINEN et al., 1994b).

Semelhante a estes conceitos, o Ministério da Saúde do Brasil, orienta que após a eliminação de condilomas clínicos, não seria necessário nenhum seguimento mais rigoroso. Deve-se, porém, aproveitar a oportunidade para enfatizar aos pacientes sobre a possibilidade de recidivas, de permanecerem infectantes, da necessidade de as mulheres estarem com seu exame citológico cervical atualizado, da importância de se evitar relações com parceiros diferentes, pois a utilização de preservativos pode reduzir, mas não eliminar, o risco de transmissão para parceiros não contaminados. Ressalta, ainda, que “o exame dos homens não tem utilidade prática para o manejo dos condilomas, porque o papel

da reinfecção na persistência ou recidiva de lesões é mínimo. Todavia, os parceiros de mulheres com condilomas devem ser buscados, uma vez que poderão se beneficiar de exame médico para avaliação da presença de condilomas não suspeitados, ou de outras DST” (BRASIL, 1999).

O presente estudo foi realizado retrospectivamente com uma casuística limitada e deve ser interpretado com cautela. O número de recidivas foi baixo e nossas observações não suportam a hipótese de que os homens não avaliados seriam uma importante causa de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por HPV. Sabe-se que existe a necessidade de tratamento de lesões clínicas associadas ao HPV em homens, mesmo sendo a maior parte deles assintomáticos. Fica, então, a dúvida sobre qual o momento em que estes parceiros devam ser encaminhados para avaliação e se o tratamento de lesões subclínicas interfere na prevenção do câncer no pênis e na prevalência da infecção por HPV entre as mulheres. SCHULTZ et al. (1990) sugerem que os homens só devam ser avaliados quando ocorrer uma recidiva na parceira. Entretanto, esta orientação seria lógica somente quando existisse um comportamento de risco para novas infecções e não para casais monogâmicos.

Em casais com estabilidade conjugal, o surgimento de uma lesão por HPV, está mais provavelmente relacionado a uma reativação de uma infecção preexistente. Desta forma, a necessidade do uso de preservativos por estes casais, que é preconizado por alguns autores, poderia ser questionada, principalmente porque, além de freqüentemente se questionar a real necessidade

do tratamento de lesões subclínicas no homem, alguns estudos não conseguiram mostrar uma proteção eficiente na utilização de preservativos contra a infecção por HPV (BAUER et al., 1991; LEY et al., 1991; BURK et al., 1996a; KJAER, 1998).

Como a avaliação do homem neste estudo não trouxe, aparentemente, benefícios à mulher, poder-se-ia indicar a peniscopia para beneficiá-lo ou diminuir a disseminação viral na população. Alguns estudos de seguimento em homens mostram ser alta a cura espontânea e baixo o risco de evolução para câncer e sugerem que seria justificável apenas o tratamento de lesões subclínicas compatíveis com NIP, geralmente associadas à infecção por HPV de alto risco oncogênico (SYRJANEN et al., 1988; HIPPELAINEN et al., 1994a; HO et al., 1995; BURK et al., 1996a; CASTELLSAGUÉ et al., 1997; KJAER, 1998).

Da mesma forma que KREBS (1989) e NICOLAU (2000), observa-se freqüentemente que os homens relutam em ser avaliados, biopsiados, tratados e seguidos. Os achados deste estudo, juntamente com o baixo potencial oncogênico de uma infecção genital por HPV nos homens, suportam a orientação de que esta avaliação poderia ser realizada de uma forma simplificada naqueles considerados de risco, ou seja, nos sintomáticos ou portadores de lesões clínicas, geralmente causadas por HPV de baixo risco oncogênico, muito produtivas e infectantes, e naqueles parceiros de mulheres com NIC para pesquisa de lesões subclínicas suspeitas para neoplasia intra-epitelial, pela maior possibilidade de

tratar-se de infecção por HPV de alto risco oncogênico. Após a eliminação das lesões clínicas ou suspeitas ou naqueles com avaliação negativa, não haveria necessidade de um seguimento rigoroso ou por tempo prolongado, talvez, com exceção aos casos de carcinoma *in situ*, e também não estaria indicada a utilização de preservativos exclusivamente para proteger contra reinfecção por HPV (KREBS & HELMKAMP, 1991; HIPPELAINEN et al., 1994a; SYRJANEN & SYRJANEN, 1999).

Uma adequada avaliação do homem necessita de cerca de 40 minutos e a peniscopia apresenta, em quase 100% dos casos, imagens suspeitas em parceiros de risco, ou seja, pouco eficaz no auxílio diagnóstico. Com experiência, o examinador consegue melhorar a acurácia da peniscopia e diminuir o número de biópsias negativas mas, às vezes, às custas de reavaliações repetidas.

O momento de encaminhamento destes parceiros de risco deveria ser, por ocasião do diagnóstico inicial na mulher, confirmado na histopatologia, mas para uma avaliação menos complexa. Uma sugestão para melhorar a acurácia da peniscopia seria a aplicação do ácido acético por um tempo de 3 minutos e, com isto, revelar apenas as lesões mais aceto-reativas, ou seja, com maior proliferação celular e maior risco.

O tempo restante seria investido em orientações, ressaltando a importância de se manter estabilidade conjugal, pois o uso de preservativos,

apesar de não proteger eficientemente contra o HPV, é eficaz contra o HIV e contra o vírus da hepatite B. O ideal seria a realização de uma orientação do casal, com o objetivo de esclarecer a mulher que a lesão por HPV pode ser decorrente de uma infecção acontecida há anos e que o seu curso, na maioria dos casos, é benigno, afastando o temor de câncer.

Com isso, procura-se inverter um quadro psicológico de ansiedade, desconfiança e, às vezes, de desespero, para tranquilidade e confiança, resultando em um auxílio na cura e mantendo a harmonia conjugal.

Enquanto aguardamos o desenvolvimento de vacinas, devemos insistir em uma avaliação do parceiro sexual de forma simplificada, com alta resolutividade, evitando-se retornos e supertratamentos, na época do diagnóstico inicial da mulher confirmado pela histopatologia, não havendo necessidade do reencaminhamento dos homens se ocorrerem recidivas nas parceiras de casais com união estável, e, principalmente, utilizarmos esta oportunidade para uma adequada orientação individual e do casal.

6. CONCLUSÕES

6.1. A avaliação ou não do parceiro sexual não esteve associada à ocorrência de recidivas de lesões induzidas por HPV nas mulheres.

6.2. A ocorrência de recidivas de lesões induzidas por HPV nas mulheres estudadas não esteve associada às variáveis controladas: idade; idade na menarca, início sexual e primeiro parto; tempo de atividade sexual; número de parceiros sexuais, gestações, partos e abortos; hábito de fumar; grau da lesão genital e tipo de tratamento realizado.

6.3. Não houve diferenças na proporção de mulheres livres de recidivas durante o seguimento, segundo o grupo estudado, grau das lesões iniciais e hábito de fumar.

6.4. A ocorrência de recidivas, o grau das lesões recidivadas e o tempo livre de doença não estiveram associados à presença de lesões induzidas por HPV no parceiro sexual.

6.5. O tempo de estabilidade conjugal relatado pelo parceiro sexual menor ou igual que 12 meses esteve associado a duas vezes mais recidivas de lesões nas mulheres que naquelas cujos parceiros relataram um tempo de estabilidade maior.

7. SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of this paper is to study if the evaluation and treatment of the sexual partners of women with HPV-induced lesions are related with post treatment recurrences in these women. **SUBJECTS AND METHODS:** This is a reconstituted cohort clinical study of 144 women treated for HPV-induced genital lesions and whose sexual partners had been evaluated, compared with another 288 women treated for similar lesions and whose sexual partners had not been examined, controlled for date of the attendance, age, degree of genital lesions and type of treatment, all treated and followed up in CAISM, UNICAMP, between July 1993 and March 2000. The similarity of the groups was evaluated in relation to the control variables. The evaluation and presence of HPV lesions in the sexual partner and their relationship with relapse occurrence in women, the degree of lesions and the interval free of disease were studied, through uni and multivariate statistical analysis with logistic regression, using the Fisher's exact test, the t-student test and the Wilcoxon's test. **RESULTS:** The recurrence of HPV-induced lesions in women was 9,0% when the partners had been evaluated against 5,9% for women whose partners had not been examined, but this difference was not statistically significant. The study groups had been similar with relation to the control variables, i.e., age, menarche, age of first sexual intercourse, age of first

childbirth, time of sexual activity, number of sexual partners, number of pregnancies, childbirth and abortions, smoking, degree of genital lesions, and type of treatment. These variables did not present association with relapses when we analyzed them using uni and multivariate statistical analysis with logistic regression. In women whose partners had been evaluated and those that presented HPV lesions, we observed 1,5 more relapses (12,5% versus 7,3%) than women whose partners had been negative, but this difference was not significant. The period of marital stability reported by men minus or equal to 12 months was associated with twice the number of relapses (14,9% versus 6,2%) in his women partners compared with women whose partners had reported a longer period. The degree of relapsed lesion and the time free of disease had not been associated with HPV lesion in men. **CONCLUSIONS:** The evaluation of men in this study did not benefit woman regarding the risk of recurrence of HPV genital lesions. The HPV lesions in man were not correlated with relapses, with the degree of relapsed lesion, and with the interval free of disease in women. These observations do not support the hypothesis that non evaluated men would be an important cause of relapses of HPV lesions in women.

8. REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

ABRÃO, F.S.; VILLA, L.L.; CARVALHO, F.M.; PEREYRA, E.G.; FOCCHI, J.;

ABRÃO, M.S. - Critérios diagnósticos e conduta terapêutica das infecções pelo papilomavírus no trato genital inferior. Femina, 22:381-8, 1994.

ARANY, I. & TYRING, S.K. – Status of local cellular immunity in interferon-responsive and -nonresponsive human papillomavirus-associated lesions. Sex. Transm. Dis., 23:475-80, 1996.

ARMITAGE, P. Statistical methods in medical research. 3.ed. New York, John Willey & Sons, 1974. 504p.

ATLANTE, M.; PAGNINI, M.; VILLACCIO, B.; MARIANI, L.; POZZI, M. - L'infezione da HPV come malattia di coppia: prevalenza dell'infezione nel partner maschile. Minerva Ginecol., 51:161-4, 1999.

BARRASSO, R.; DE BRUX, J.; GROISSANT, O.; ORTH, G. – High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. **N. Engl. J. Med.**, **317**:916-23, 1987.

BARRASSO, R. – HPV-related genital lesions in men. In: MUNOZ, N.; BOSCH, F.X.; SHAH, K.V.; MEHEUS, A. **The epidemiology of cervical cancer and Human Papillomavirus**. ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1992. p.85-92.

BARTON, S.E.; JENKINS, D.; CUZIK, J.; MADDOX, P.H.; EDWARDS, R.; SINGER, A. - Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? **Lancet**, **2(8612)**:652-4, 1988.

BAUER, H.M.; TING, Y.; GREER, C.E.; CHAMBERS, J.C.; TASHIRO, C.L.; CHIMERA, J.; REINGOLD, A.; MANOS, M.M. – Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. **JAMA**, **265**:472-7, 1991.

BERGMAN, A. & NALICK, R. – Prevalence of human papillomavirus infection in men: comparison of the partners of infected and uninfected women. **J. Reprod. Med.**, **37**:710-2, 1992.

BOON, M.E.; SCHNEIDER, A.; HOGEWONING, C.J.A.; KWAST, T.; BOLHUIS, P.; KOK, L.P. – Penile studies and heterosexual partners: peniscopy, cytology, histology, and immunocytochemistry. **Cancer**, **61**:1652-9, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. - **Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis**. 3.ed. Brasília, Ministério da Saúde, 1999. 142p.

BURGER, M.P.M.; HOLLEMA, H.; GOUW, A.S.H.; PIETERS, W.J.L.M.; QUINT, W.G.V. – Cigarette smoking and human papillomavirus in patients with reported cervical cytological abnormality. **Br. Med. J.**, **306**:749-52, 1993.

BURK, R.D.; KELLY, P.; FELDMAN, J.; BROMBERG, J.; VERMUND, S.H.; DEHOVITZ, J.A.; LANDESMANN, S.H. – Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infections with age is independent of other risk factors. **Sex. Transm. Dis.**, **23**:333-41, 1996a.

BURK, R.D.; HO, G.Y.F.; BEARDSLEY, L.; LEMPA, M.; PETERS, M.; BIERMAN, R. – Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. **J. Infect. Dis.**, **174**:679-89, 1996b.

BURROWS, D.A.; HOWELL, L.P.; HINRICHS, S.; OI, R. – Cytomorphologic features in the diagnosis of human papillomavirus infection of the uterine cervix. **Acta Cytol.**, **34**:737-8, 1990.

CAMPION, M.J.; GREENBERG, M.D.; KAZAMEL, T.I.G. – Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infections. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, **23**:783-809, 1996.

CARY, N.C. - **Statistical analysis system (SAS), version 6**. Chicago, SAS Institute Inc., 1989.

CASTELLSAGUÉ, X.; GHAFARI, A.; DANIEL, R.W.; BOSCH, F.X.; MUÑOZ, N.; SHAH, K.V. – Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. **J. Infect. Dis.**, **176**:353-61, 1997.

CAVALCANTI, S.M.B.; GOUVEA, T.; PASSOS, M.R.L.; OLIVEIRA, L.H.S. – Diagnóstico de lesões causadas por papilomavírus humanos no trato genital masculino: correlação da escopia genital, histologia e hibridização *in situ*. **Rev. Bras. Pat. Clín.**, **30**:120-4, 1994.

CERQUEIRA, E.M.M.; SANTORO, C.L.; DONOZO, N.F.; FREITAS, B.A.;
PEREIRA, C.A.B.; BEVILACQUA, R.G.; MACHADO-SANTELLI, G.M. -
Genetic damage in exfoliated cells of the uterine cervix: association and
interaction between cigarette smoking and progression to malignant
transformation? **Acta Cytol.**, **42**:639-49, 1998.

COLEMAN, N.; BIRLEY, H.D.L.; RENTON, A. M.; HANNA, N.F.; RYAIT, B.K.;
BYRNE, M.; TAYLOR-ROBINSON, D.; STANLEY, M.A. – Immunological
events in regressing genital warts. **Am. J. Clin. Pathol.**, **102**:768-74, 1994.

DECLARACION de Helsinki: Recomendaciones para guiar a los medicos en la
investigacion biomedica en seres humanos. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, **108**:626-
37, 1990.

DELLA TORRE, G.; PILOTTI, S.; DE PALO, G.; RILKE, F. – Viral particles in
cervical condylomatous lesion. **Tumori**, **64**:549-53, 1978.

DERCHAIN, S.F.M.; SANTOS, C.C.; TEIXEIRA, J.C; ARAUJO, S.F.; COSTA, A.M.
- Neoplasia intra-epitelial cervical grau III: epidemiologia, diagnóstico e
tratamento. **Rev. Ginecol. Obstet.**, **3**:78-84, 1992.

DERCHAIN, S.F.M.; JORGE, J.P.N.; ANDRADE, L.; PINTO-NETO, A.M.; SILVA, J.P. – Infection by human papillomavirus in teenagers sexually active: clinic and subclinic manifestations. **Rev. Paul. Med.**, **113**:948-52, 1995.

DERCHAIN, S.F.M.; VASSALO, J.; PINTO, G.A.; IRAZUSTA, S.P.; ANDRADE, L.A. – Langerhans cell number in cervical condyloma and intraepithelial neoplasia in smoking and non-smoking adolescents. **Acta Derm. Venereol.**, **76**:493-4, 1996.

DERCHAIN, S.F.; ROTELI-MARTINS, C.M.; SYRJANEN, K.J.; DE ABREU, H.J.; MARTINEZ, E.Z.; ALVES, V.A. - Association of oncogenic human papillomavirus DNA with high grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of cigarette smoking. **Sex. Transm. Infect.**, **75**:406-8, 1999.

DIAS, E.P.D.; GOUVEA, A.L.F.; EYER, C.C. – Condyloma acuminatum: its histopathological pattern. **Rev. Paul. Med.**, **115**:1383-9, 1997.

DORES, G.B.; RIBALTA, J.C.L.C.; MARTINS, N.V.; FOCCHI, J.; NOVO, N.F.; KOSMIKAS, J.B.; LIMA, G.R. – Tratamento da infecção do colo uterino por papilomavírus humano com interferon gel. **Rev. Paul. Med.**, **109**:179-83, 1991.

FERENCZY, A. & JENSON, A.B. – Tissue effects and host response: the key to the rational triage of cervical neoplasia. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, **23**:759-781, 1996.

FILIBERTI, A.; TAMBURINI, M.; STEFANON, B.; MEROLA, M.; BANDIERAMONTE, G.; VENTAFRIDDA, V.; DE PALO, G. – Psychological aspects of genital human papillomavirus infection: a preliminary report. **J. Psychosom. Obstet. Gynecol.**, **14**:145-52, 1993.

FOCCHI, J.; LEITZKE, G; LIMA FILHO, O. A. – Lesões precursoras do câncer do colo do útero – diagnóstico e tratamento. **J. Bras. Ginecol.**, **97**:299-303, 1987.

FRANCO, E.L.; VILLA, L.L.; RUIZ, A.; COSTA, M.C. – Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. **J. Infect. Dis.**, **172**:756-63, 1995.

FRANCO, E.L.; VILLA, L.L.; RUIZ, A.; COSTA, M.C. – Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. **J. Infect. Dis.**, **180**:1415-23, 1999.

FREGA, A.; STENTELLA, P.; VILLANI, C.; DI RUZZA, D.; MARCOMIN, G.L.; ROTA, F.; BONIFANTE, M.; PACHI, A. – Correlation between cervical

intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections: a longitudinal study. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, **20**:228-30, 1999.

GUIDI, H.G.C. - **Estudo do parceiros masculino de casais infectados pelo vírus do papiloma humano: aspectos epidemiológicos e clínicos.**

Campinas, 1997. [Tese – Mestrado – UNICAMP].

GUIDI, H.G.C. - Papilomavírus humano: aspectos urológicos. In: HALBE, H.W., ed. - **Tratado de ginecologia**. 3.ed. São Paulo, Editora Roca, 2000. p.1017-27.

GUIJON, F.; PARASKEVAS, M.; Mc NICOL, P. – Human papillomavirus infection and the size and grade of cervical intraepithelial neoplastic lesions associated with failure of therapy. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **252**:137-42, 1993.

HERRERO, R.; BRINTON, L.A.; REEVES, W.C.; BRENES, M.M.; TENORIO, F.; BRITTON, R.C.; GAITAN, E.; GARCIA, M.; RAWLS, W.E. – Invasive cervical cancer and smoking in Latin America. **J. Natl. Cancer Inst.**, **81**:205-11, 1989.

HILDESHEIM, A.; SCHIFFMAN, M.H.; GRAVITT, P.E.; GLASS, A.G.; GREER, C.E.; ZHANG, T.; SCOTT, D.R.; RUSH, B.B.; LAWLER, P.; SHERMAN, M.E.; KURMAN, R.J.; MANOS, M.M. – Persistence of type-specific human

papillomavirus infection among cytologically normal women. **J. Infect. Dis.**,
169:235-40, 1994.

HIPPELAINEN, M.; SYRJANEN, S.; HIPPELAINEN, M.; KOSKELA, H.;
PULKKINEN, J.; SAARIKOSKI, S. - Prevalence and risk factors of genital
human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on
Finnish conscripts. Sex. Transm. Dis., 20:**321-8**, 1993a.

HIPPELAINEN, M.I.; SYRJANEN, S.; HIPPELAINEN, M.J; SAARIKOSKI, S.;
SYRJANEN, K. – Diagnosis of genital human papillomavirus (HPV)
lesions in the male: correlation of peniscopy, histology and in situ
hybridization. Genitourin. Med., 69:**346-51**, 1993b.

HIPPELAINEN, M.I.; HIPPELAINEN, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K. -
Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus
infections in men. Sex. Transm. Dis., 21:**272-9**, 1994a.

HIPPELAINEN, M.I.; YLISKOSKI, M.; SYRJANEN, S.; SAASTAMOINEN, J.;
HIPPELAINEN, M.; SAARIKOSKI, S.; SYRJANEN, K. – Low concordance
of genital human papillomavirus (HPV) lesions and viral types in HPV-
infected women and their male sexual partners. Sex. Transm. Dis., 21:**76-**
82, 1994b.

HO, G.Y.F.; BURK, R.D.; BLEIN, S.; KADISH, A.S.; CHANG, C.J.; PALAN, P.;

BASU, J.; TACHEZY, R.; LEWIS, R.; ROMNEY, S. – Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. **J.**

Natl. Cancer Inst., **87**:1365-71, 1995.

HO, G.Y.F.; BIERMAN, R.; BEARDSLEY, L.; CHANG, C.J.; BURK, R.D. – Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **N. Engl. J.**

Med., **338**:423-8, 1998.

HOLLY, E.A.; PETRAKIS, N.L.; FRIEND, N.F.; SARLES, D.L.; LEE, R.E.;

FLANDER, L.B. – Mutagenic mucus in the cervix of smokers. **J. Natl. Cancer**

Inst., **76**:983-6, 1986.

JULIATO, C.R.T.; TEIXEIRA, J.C.; DERCHAIN, S.F.M.; BARBOSA, S.B.;

MARTINEZ, E.Z., PANETTA, K.; ANDRADE, L.A. – Correlação entre o diagnóstico histológico da biópsia e o da conização por cirurgia de alta frequência por alça (CAF) no tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical.

Rev. Bras. Ginecol. Obstet., **22**:65-71, 2000.

KAPLAN, E. & MEIER, P. - Non parametric estimations for incomplete

observations. **J. Am. Stat. Assoc.**, **53**:457-80, 1953.

KARLSSON, R.; JONSSON, M.; EDLUND, K.; EVANDER, M.; GUSTAVSSON, A.;
BODÉN, E.; RYLANDER, E.; WADELL, G. – Lifetime number of partners as
the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a
population-based study. **Sex. Transm. Dis.**, **22**:119-27, 1995.

KATAJA, V.; SYRJANEN, S.; YLISKOSKI, M.; HIPPELAINEN, M.; VAYRYNEN,
M.; SAARIKOSKI, S.; MANTYJARVI, R.; JOKELA, V.; SALONEN, J.T.;
SYRJANEN, K. – Risk factors associated with cervical human papillomavirus
infections: a case-control study. **Am. J. Epidemiol.**, **138**:735-45, 1993.

KJAER, S.K. – Risk factors for cervical neoplasia with regard to the role of the
“male factor” in monogamous women. **APMIS**, **106**(suppl.80):22-5, 1998.

KOKELJ, F.; BARAGGINO, E.; STINCO, G.; WIESENFELD, U. – Study of the
partners of women with human papillomavirus infection. **Int. J. Dermatol.**,
32:661-3, 1993.

KORONEL, R.; STEFANON, B.; PILOTTI, S.; BANDIERAMONTE, G.; RILKE, F.;
DE PALO, G. - Genital Human Papilloma Virus infection in males. A
clinico-pathologic study. *Tumori*, **77**:76-82, 1991.

KREBS, H.B. – Genital HPV infections in men. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **32**:180-
90, 1989.

KREBS, H.B. & SCHNEIDER, V. - Human Papillomavirus-associated lesions of the penis: colposcopy, cytology, and histology. *Obstet. Gynecol.*, 70:299-304, 1987.

KREBS, H.B. & HELMKAMP, B.F. –Treatment failure of genital condylomata acuminata in women: role of the male sexual partner. ***Am. J. Obstet. Gynecol.*, 165:337-40, 1991.**

LEVINE, R.U.; CRUM, C.P.; HERMAN, E.; SILVERS, D.; FERENCZY, A.; RICHART, R.M. - Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. ***Obstet. Gynecol.*, 64:16-20, 1984.**

LEY, C.; BAUER, H.M.; REINGOLD, A.; SCHIFFMAN, M.H.; CHAMBERS, J.C.; TASHIRO, C.J.; MANOS, M.M. - Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. ***J. Natl. Cancer Inst.*, 83:997-1003, 1991.**

MALEK, R.S.; GOELLNER, J.R.; SMITH, T.F.; ESPY, M.J.; CUPP, M.R. - Human papillomavirus infection and intraepithelial, in situ, and invasive carcinoma of penis. ***Urology*, 42:159-70, 1993.**

MARANA, H.R.C.; DUARTE, G.; QUINTANA, S.M. - Fatores de risco para recidiva após tratamento de lesões provocadas pelo HPV no trato genital feminino.

Rev. Bras. Ginecol. Obstet., 21:201-5, 1999.

MEISELS, A.; FORTIN, R.; ROY, M. - Condylomatous lesions of the cervix:

cytologic, colposcopic and histopathologic study. **Acta Cytol.**, 21:379-89, 1977.

MORAES, M.C. & BASSANI, D.P.S. - Aspectos psicológicos do infectado pelo

HPV. In: CARVALHO, J.J.M. & OYAKAWA, N., ed. - **I Consenso Brasileiro de HPV**. 1.ed. São Paulo, BG Cultural, 2000. p.129-33.

MURAKAMI, M.; GURSKI, K.J.; STELLER, M.A. - Human papillomavirus vaccines

for cervical cancer. **J. Immunother.**, 22:212-8, 1999.

NICOLAU, S.M. - **Importância da peniscopia, citologia oncológica e da**

histopatologia no diagnóstico da infecção peniana pelo papilomavírus

humano. São Paulo, 1992. [Tese – Mestrado – Escola Paulista de Medicina].

NICOLAU, S.M. - **Diagnóstico da infecção por papilomavírus humano: relação**

entre a peniscopia e a histopatologia das lesões acetobranças da

genitália masculina. São Paulo, 1997. [Tese – Doutorado – Universidade

Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina].

NICOLAU, S.M. - Peniscopia. In: HALBE, H.W., ed. - **Tratado de ginecologia.**

3.ed. São Paulo, Editora Roca, 2000. p.531-9.

NICOLAU, SM.; CAMARGO, C.G.C; STÁVALE, J.N.; TAROMARU, E.; GALLO, C.; DÔRES, G.B.; LORINCZ, A.; RODRIGUES DE LIMA, G. - Infecção genital por HPV em homens. Diagnóstico pela captura híbrida II. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 7, Belo Horizonte, 2000. **Temas Livres.** SBPTGIC, 2000. p. (Resumo, 46)

NOBBENHUIS, M.A.E.; WALBOOMERS, J.M.M.; HELMERHORST, T.J.M.; ROZENDAAL, L.; REMMINK, A.J.; RISSE, E.K.J.; VAN DER LINDEN, H.C.; VOOHORST, F.J.; KENEMANS, P. MEIJER, C.J.L.M. - Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. **Lancet**, **354(9172)**:20-5, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. - **Epi Info, a word processing, database and statistics program for public health, version 6.** Geneva, 1994.

ORIEL, J.D. – Natural history of genital warts. **Br. J. Vener. Dis.**, **47**:1-13, 1971

ÖSTÖR, A.G. - Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review.

Int. J. Gynecol. Pathol., **12**:186-92, 1993.

PALEFSKY, J.M. & BARRASSO, R. - HPV infection and disease in men.

Obstet. Gynecol. Clin. North Am., **23**:895-916, 1996.

PAPANICOLAOU, G.N. - A new procedure for staining vaginal smears.

Science, **95**:432, 1942.

PEREYRA, E.A.G.; FONSECA, A.M.; GUERRA, D.M.M.; BASTOS, A.C. -

Infecção pelo papilomavírus humano: aspectos propedêuticos e terapêuticos. *Femina*, **17**:457-62, 1989.

PEREYRA, E.A.G. - Aspectos colposcópicos, citológicos, histológicos e de hibridização molecular do colo uterino e vagina em mulheres com condiloma acuminado vulvar. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **8**:40-6, 1997.

PEREYRA, E.A.G; PARELLADA, C.I.; FONSECA, A.M. - Papilomavírus humano: etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. In: HALBE, H.W., ed. - **Tratado de ginecologia**. 3.ed. São Paulo, Editora Roca, 2000. p.1000-10.

PEREZ, M.; GIL, A.O.; WROCLAWSKI, E.R.; GUIDI, H.G.C.; SCHIAVINI, J.L.;
CARVALHO, J.J.M. - HPV no homem. In: CARVALHO, J.J.M. & OYAKAWA,
N., ed. - **I Consenso Brasileiro de HPV**. 1.ed. São Paulo, BG Cultural, 2000.
p.7-16.

ROCK, B.; SHAH, K.V.; FARMER, E.R. - A morphologic, pathologic, and virologic
study of anogenital warts in men. **Arch. Dermatol.**, **127**:495-500, 1992.

ROSEMBERG, S.K. – Subclinical papillomavirus infection of male genitalia.
Urology, **26**:554-7, 1985.

ROTELI-MARTINS, C.M.; PANETTA, K.; ALVES, V.A.F.; SIQUEIRA, S.A.;
SYRJANEN, K.J.; DERCHAIN, S.F.M. – Cigarette smoking and high-risk HPV
DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia
(CIN) in young Brazilian women. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **77**:678-82,
1998.

SCHNEIDER, A.; KIRCHMAYER, R.; DE VILLIERS, E.M.; GISSMANN, L. -
**Subclinical human papillomavirus infections in male sexual partners of
female carriers. J. Urol.**, **140**:1431-4, 1988.

SCHULTZ, R.E.; MILLER, J.W.; MC DONALD, G.R.; AUMAN, J.R.; PETERSON, N.R.; WARD, B.E.; CRUM, C.P. - Clinical and molecular evaluation of acetowhite genital lesions in men. **J. Urol.**, **143**:920-3, 1990.

SCULLY, R.E.; BONFIGLIO, T.A.; KURMAN, R.J.; SILVERBERG, S.G.; WILKINS, E.J. - Histological typing of female genital tract tumours – In: **International Histological Classification of Tumours. World Health Organization.** 2.ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994.

SEDLACEK, T.V.; CUNNANE, M.; CARPINIELLO, V. - Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **154**:494-6, 1986.

SPITZER, M.; KRUMHOLZ, B.A.; SELTZER, V.L. – The multicentric nature of disease relates to human papillomavirus infection of the female lower genital tract. **Obstet. Gynecol.**, **73**:303-7, 1989.

STRAND, A.; RYLANDER, E.; WILANDER, E.; ZEHBE, I. - HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. *Acta Derm. Venereol.*, **75**:312-6, 1995.

STRAND, A.; RYLANDER, E.; WILANDER, E.; ZEHBE, I.; KRAAZ, W. – **Histopathologic examination of penile epithelial lesions is of limited**

diagnostic value in human papillomavirus infection. Sex. Transm. Dis., 23:293-8, 1996.

STRAND, A. & RYLANDER, E. - Human papillomavirus: subclinical and atypical manifestations. Dermatol. Clin., 16:817-22, 1998.

SVARE, E.I.; KJAER, S.K.; WORM, A.M.; OSTERLIND, A.; MOI, H.; CHRISTENSEN, R.B.; MEIJER, C.J.L.M.; WALBOOMERS, J.M.M.; VAN DEN BRULE, A.J.C. - Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparison between two areas with different cervical cancer incidence. Int. J. Cancer, 75:1-8, 1998.

SYRJANEN, K.; MANTYJARVI, R.; SAARIKOSKI, S.; VAYRYNEN, M.; SYRJANEN, S.; PARKKINEN, S.; YLIKOSKI, M.; SAASTAMOINEN, J.; CASTREN, O. – Factors associated with progression of cervical human papillomavirus (HPV) infections into carcinoma *in situ* during a long-term prospective follow-up. Br. J. Obstet. Gynaecol., 95:1096-102, 1988.

SYRJANEN, K. & SYRJANEN, S. – Epidemiology of human papilloma virus infections and genital neoplasia. Scand. J. Infect. Dis., 69:7-17, 1990.

SYRJANEN, K.J. & SYRJANEN, S.M. – Papillomavirus infections in human pathology. 1.ed. Chichester, John Wiley & Sons, 1999. 615p.

TEIXEIRA, J.C.; DERCHAIN, S.F.M.; MASUKO, F.K.M.; NÓBREGA, M.S. -

Conização a frio no tratamento da neoplasia intra-epitelial Grau 3 (NIC 3):
revisão de 354 casos. **J. Bras. Ginecol.**, **108**:173-7, 1998.

TEIXEIRA, J.C.; SANTOS, C.C.; DERCHAIN, S.F.M.; ZEFERINO, L.C. - Lesões
induzidas por papilomavírus humano em parceiros de mulheres com neoplasia
intra-epitelial do trato genital inferior. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **21**:431-7,
1999.

TYRING, S.K.; ARANY, I.; STANLEY, M.A.; TOMAI, M.A.; MILLER, R.L.; SMITH,
M.H.; Mc DERMOTT, D.J.; SLADE, H.B. – A randomized, controlled,
molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with
imiquimod. **J. Infect. Dis.**, **178**:551-5, 1998.

VARDY, D.A.; BAADSGAARD, O.; HANSEN, E.R.; LISBY, S.; VEJLSGAARD,
G.L. – The cellular immune response to human papillomavirus infection. **Int. J.
Dermatol.**, **29**:603-10, 1990.

WIKSTRÖM, A.; HEDBLAD, M.A.; JOHANSSON, B.; KALANTARI, M.;
SYRJANEN, S.; LINDBERG, M.; VON KROGH, G. – The acetic acid test in
evaluation of subclinical genital papillomavirus infection: a comparative study

on penoscopy, histopathology, virology and scanning electron microscopy findings. **Genitourin. Med.**, **68**:90-9, 1992.

WINKELSTEIN, W.J. – Smoking and cervical cancer – Current status: a review. **J. Epidemiol.**, **131**:945-58, 1990.

YLITALO, N.; SORENSEN, P.; JOSEFSSON, A.; FRISCH, M.; SPAREN, P.;
PONTEN, J.; GYLLENSTEN, U.; MELBYE, M.; ADAMI, H.O. - Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. **Int. J. Cancer**, **81**:357-65, 1999.

ZEFERINO, L.C.; BEDONE, A.J.; FAÚNDES, A.; OYAKAWA, N. - Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: estudo epidemiológico. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **20**:565-9, 1998.

ZHANG, L.F.; ZHOU, S.C.; CAI, L.L.; BAO, Q.Y.; ZHENG, F.Y.; LU, J.Q.;
PADMANABHA, J.; HENGST, K.; MALCOLM, K.; FRAZER, I.H. - HPV6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man. **Vaccine**, **18**:1051-8, 2000.

ZUNZUNEGUI, M.V.; KING, M.C.; CORIA, C.F.; CHARLET, J. – Male influences on cervical cancer risk. **Am. J. Epidemiol.**, **123**:302-7, 1986.

9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

HERANI, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. **BIREME**,
São Paulo, 1991. 45p.

NORMAS e procedimentos para publicação de dissertações e teses.

Faculdade de Ciências Médicas. UNICAMP. Ed. SAD, FCM, UNICAMP,
Campinas, 1997. 8p.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1: *Orientações gerais sobre condiloma fornecidas aos pacientes na forma de folheto explicativo.*

1. O que é condiloma?

É uma DST (doença sexualmente transmissível) causada por um vírus: o *Papilloma Vírus Humano* ou HPV.

2. Quantos tipos destes vírus existem e o que causam?

Existem aproximadamente 70 tipos diferentes deste vírus. Alguns não causam nada. Outros provocam as conhecidas verrugas nos genitais chamadas de 'Crista de Galo'.

3. Todas as lesões causadas pelo HPV são visíveis?

Não. Existem alguns tipos de vírus que provocam alterações nos genitais que não são visíveis a olho nu, necessitando de exames especiais para o diagnóstico.

4. Como se adquire a infecção?

A transmissão é igual ao de um vírus que causa verruga comum, ou seja, é feita por contato pele-a-pele. Por tratar-se de localização genital, é óbvio que a relação sexual é o meio de transmissão na maior parte dos casos. Outros meios menos freqüentes são através de roupas contaminadas ou pelo parto.

5. Quanto tempo após a infecção surgem as lesões?

A incubação, ou seja, o período necessário para surgirem as primeiras manifestações da infecção, é de aproximadamente 2 a 8 meses. Mas pode demorar até 20 anos!

6. A infecção é igual no homem e na mulher?

As manifestações, a evolução e o tratamento desta infecção são diferentes entre o homem e a mulher. Isto se deve, principalmente, às diferenças de anatomia e hormonais. Na mulher existe um ambiente mais favorável para que o HPV se desenvolva, se multiplique e provoque as complicações da infecção.

7. Qual a importância da infecção na mulher? Tem alguma relação com câncer?

Na mulher existe uma relação importante entre ter uma infecção pelo HPV e a possibilidade do desenvolvimento de um câncer no colo do útero. Esta possibilidade está na dependência de vários fatores, sendo os principais: o tipo de HPV presente; a defesa imunológica e a genética da pessoa, e o tempo que ela está com a infecção sem se tratar. As primeiras alterações pré-neoplásicas (antes de virar um câncer) surgem por volta dos 30-35 anos de idade (detectadas, geralmente, no exame de Papanicolaou).

8. Mas o risco para se ter um câncer no colo do útero é alto?

O que sabemos é que, com certeza, a mulher que faz um tratamento e um seguimento ginecológico adequado muito dificilmente terá um câncer no colo do útero. Ou seja, este é um câncer que se pode prevenir facilmente!

9. E no homem, o que acontece?

Enquanto que na mulher o HPV se apresenta mais facilmente e com risco de lesões mais graves, no homem o mesmo não acontece. As observações mostram que no homem que apresenta lesões devidas à infecção pelo HPV, estas podem permanecer estáveis por muitos anos ou, ainda, curar espontaneamente depois de alguns meses ou anos. Esta evolução também depende do tipo do HPV e da defesa imunológica da pessoa.

10. Mas como o homem transmite o vírus?

Acredita-se que somente no período em que o homem tem as lesões é que ele pode transmitir o vírus para qualquer pessoa com que tenha relação sexual sem preservativos. O contato com as lesões permite o contágio com o vírus.

11. Existe risco de câncer para o homem?

Existe uma associação com um aumento na chance de se desenvolver um câncer no pênis, mas ela é muito menor do que aquela que ocorre com o colo do útero na mulher. E a idade em que isto pode ocorrer é, geralmente, mais tarde, após 60 anos de idade.

12. Como podemos detectar uma infecção pelo HPV?

Para se fazer o diagnóstico, usamos um aparelho dotado de lentes de aumento e iluminação (Colposcópio) com o qual verificamos a localização de alterações suspeitas, para onde direcionamos a coleta de material para exames no laboratório (citologia ou biópsia).

13. Como se faz para colher a citologia ou a biópsia?

A citologia do colo do útero (Papanicolaou) e a citologia da uretra do homem são colhidos com uma espátula, cotonete ou escova e são indolores. As biópsias são fragmentos de pele ou mucosa retirados através de pinças especiais. Com exceção do colo do útero onde o exame é indolor, nos outros locais (vagina, vulva, pele e pênis) é necessária uma anestesia local, que é suportável e torna o procedimento indolor. O fragmento retirado é muito pequeno (1 a 3 milímetros), não sangra e não necessita de pontos.

14. Como podemos tratar o HPV?

Não existe um tratamento definitivo para o vírus. No caso do HPV, o objetivo do tratamento é ‘destruir’ as lesões provocadas pelo vírus através do uso de medicamentos locais (loções, cremes, pomadas) ou de cauterizações (térmicas ou químicas) e, com isso, impedir que a pessoa continue a sofrer alterações progressivas decorrentes da infecção e que pare de transmitir o vírus quando tiver relação sexual.

15. Durante o tratamento, pode-se ter relações sexuais?

Em alguns casos, sim, dependendo da localização e da extensão das lesões. Geralmente, evitam-se relações sexuais durante o tratamento e, após o término do mesmo, pode-se ter uma vida sexual normal, mas usando preservativos por 6 meses após a cura. Este período é importante no controle do casal, já que esta doença tem uma propensão para voltar. E, se voltar em um, ela pode ser transmitida para o parceiro novamente e, assim, dificultar a cura no casal.

16. Como é feito o acompanhamento?

É feito no casal até um ano depois da cura. Após os controles negativos, realiza-se o seguimento somente na mulher, já que nela existe maior risco de voltarem as lesões e de ocorrerem as piores alterações. Se isso acontecer, o homem é reconvoado para uma reavaliação.

17. E sexo oral ou anal, podem ser feitos?

Devem ser evitados durante o tratamento e se você tiver alguma lesão na boca ou ânus deve comunicar ao médico para uma avaliação. Existem lesões provocadas pelo HPV na mucosa oral e anal.

18. E se a mulher estiver grávida?

A princípio, a gravidez deve ser evitada até que ocorra o controle definitivo do casal. Mas é muito freqüente descobrirmos esta infecção durante a gravidez porque a defesa imunológica da mulher está diminuída. O seu tratamento pode ou não ser feito durante a gravidez e o tipo de parto vai depender de uma avaliação caso-a-caso. As chances de complicações para o bebê são pequenas, existindo o risco de o vírus contaminar as cordas vocais durante o nascimento e poder causar lesões neste local que poderão aparecer após os 7 anos de idade.

Este folheto foi redigido com o objetivo de esclarecer as pessoas que se infectaram pelo HPV, da importância de um adequado acompanhamento médico, para que não se deixem levar pelo problema, criando neuroses e, com isso, influenciar negativamente nos seus relacionamentos e na sua sexualidade, deixando de levar a vida plenamente. Acredita-se que uma em cada 10 pessoas já teve contato com esse vírus. Passe estas informações para o seu próximo.

Dr. Júlio César Teixeira
CRM 67.023

10.2. ANEXO 2: *Ficha pré codificada utilizada para coleta de dados.*

10.3. ANEXO 3: Resultados complementares.

O seguimento das mulheres estudadas foi maior que dois anos em 50,7% dos casos do GE e 46,5% do GC. Após este período considerado o tempo necessário para a negatificação da detecção do DNA do HPV (HILDESHEIM et al., 1994; HO et al., 1998; FRANCO et al.; 1999; NOBBENHUIS et al.; 1999), o número de mulheres em seguimento diminuiu progressivamente (FIGURA A-1).

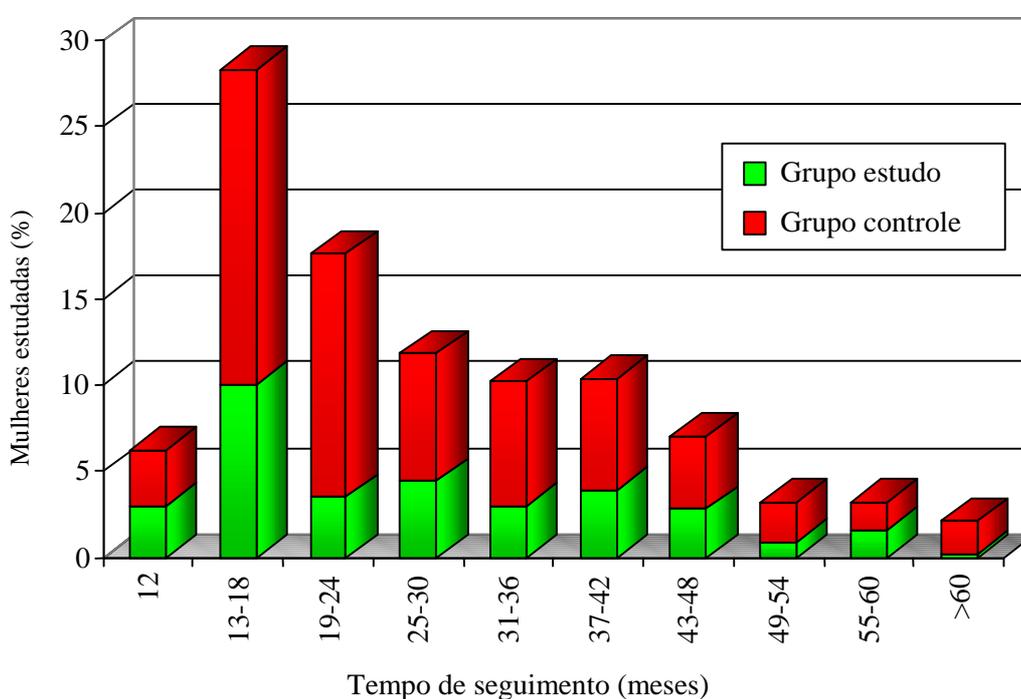


Figura A-1. Distribuição percentual das 432 mulheres estudadas, segundo o tempo de seguimento.

Ao avaliarmos a correlação entre o grau e a localização da lesão inicial e das recidivas nas mulheres estudadas, verificamos que as recidivas ocorreram em 77% (23/30) dos casos no mesmo local da lesão primária e em apenas 10% (3/30) com um grau maior que o da lesão inicial. Observamos que 23% (7/30) das recidivas ocorreram em um sítio diferente em relação ao da lesão inicial (TABELA A-1).

Avaliando os grupos estudados sem censura, no seguimento aos dois anos, foram observados 13 novos casos de recidivas, totalizando 43. Mesmo com este seguimento sem limitação, continuam não existindo diferenças significantes na avaliação da associação entre a ocorrência de recidivas e o tempo livre de doença com os grupos estudados. Observa-se uma ocorrência de recidivas discretamente maior (11,1% contra 9,4%) no GE em comparação com o GC e 69,8% (30/43) das recidivas ocorreram nos dois primeiros anos de seguimento (TABELA A-2).

TABELA A-2
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA OCORRÊNCIA DE RECIDIVAS E DO TEMPO LIVRE DE DOENÇA, SEGUNDO OS GRUPOS ESTUDO (GE) E CONTROLE (GC), SEM CENSURA NO TEMPO DE SEGUIMENTO.

Variáveis	GE		GC		p ⁽¹⁾
	n	(%)	n	(%)	
<i>Recidiva (n=432)</i>					
Sim	16	(11,1)	27	(9,4)	0,57
Não	128	(88,9)	261	(90,6)	
Total	144	(100,0)	288	(100,0)	
<i>Tempo livre de doença (n=43)</i>					
até 12 meses	5	(31)	8	(30)	0,40
13-24 meses	8	(50)	9	(33)	
> 24 meses	3	(19)	10	(37)	
Total	16	(100)	27	(100)	

(1) teste exato de Fisher.

A ocorrência de lesões por HPV nos homens avaliados não esteve associada ao grau da lesão genital da sua parceira (TABELA A-3).

TABELA A-3
CORRELAÇÃO ENTRE O GRAU DA LESÃO GENITAL NA MULHER E O DIAGNÓSTICO DE LESÃO POR HPV NOS PARCEIROS AVALIADOS.

HPV no homem	Lesão genital na mulher (%)		
	Grau 1	Grau 2	Grau 3
	n (%)	n (%)	n (%)
Sim	30 (34,5)	6 (30,0)	12 (32,4)
Não	57 (65,5)	14 (70,0)	25 (67,6)
Total	87 (100,0)	20 (100,0)	37 (100,0)

p=0,92 (teste exato de Fisher).

Obs.: Grau 1= NIC, NIVA ou NIV 1; Grau 2= NIC, NIVA ou NIV 2; Grau 3= NIC, NIVA ou NIV 3. NI= neoplasia intra-epitelial; C= cervical; VA= vaginal; V= vulvar.

O diagnóstico de lesões por HPV nos homens esteve associado significativamente ao antecedente de mais que uma parceira sexual ($p=0,04$), com uma estabilidade conjugal menor ou igual a 12 meses ($p=0,03$) e com o hábito de fumar ($p=0,02$). Estas lesões ocorreram em todas as faixas etárias e não estiveram associadas à idade no início sexual, com o antecedente de DST e de postectomia (TABELA A-4).

Os resultados da avaliação citológica uretral realizada nos homens foram suspeitos para HPV em 6,9% (10/144) dos casos, seis destes apresentando lesões extra-uretrais confirmadas. Em todos os pacientes, após tratamento das lesões externas, quando fosse o caso, as alterações nos exames citológicos não se repetiram na reavaliação (TABELA A-5).

TABELA A-5
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA AVALIAÇÃO URETRAL POR
CITOLOGIA SEGUNDO A PRESENÇA DE LESÕES GENITAIS POR HPV
NOS HOMENS.

Citologia uretral	<i>Lesão por HPV no homem</i>			
	Sim		Não	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Suspeita para HPV	6	(12,5)	4	(4,2)
Negativa	42	(87,5)	92	(95,8)
Total	48	(100)	96	(100)

p=0,07 (teste exato de Fisher).

TABELA A-1

CORRELAÇÃO ENTRE O GRAU E LOCALIZAÇÃO DA LESÃO INICIAL E DAS RECIDIVAS NA

<i>Recidiva</i>	Lesão							
	<i>NIC 1</i>	<i>NIVA 1</i>	<i>NIV 1</i>	Grau 1	<i>NIC 2</i>	<i>NIV 2</i>	Grau 2	<i>NIC 3</i>
NIC 1	7				2			3
NIVA 1								1
NIV 1	6		3					
Grau 1				16			2	
NIC 2					2			1
NIV 2								
Grau 2				0			2	
NIC 3	2							1
NIVA 3		1						
NIV 3								
Grau 3				3				

*Obs.: Grau 1 = NIC, NIVA ou NIV 1; Grau 2 = NIC ou NIV 2; Grau 3 = NIC, NIVA ou NIV 3.
 NI = neoplasia intra-epitelial; C = cervical; VA = vaginal; V = vulvar.*

TABELA A-4
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO DIAGNÓSTICO DE LESÃO PENIANA
SEGUNDO ALGUMAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DOS PARCEIR

<i>Lesão por HPV</i>	<i>Idade (anos)</i>				<i>p⁽¹⁾</i>	<i>Idade ao início sexual</i>			
	<i>14-19</i>	<i>20-24</i>	<i>25-29</i>	<i>≥ 30</i>		<i>≤ 15</i>	<i>16-19</i>	<i>≥ 20</i>	<i>p⁽¹⁾</i>
Sim	33,3	38,9	34,4	30,1	0,84	29,4	39,2	14,3	0,14
Não	66,7	61,1	65,6	69,9		70,6	60,8	85,7	
<i>Total (n)</i>	<i>(3)</i>	<i>(36)</i>	<i>(32)</i>	<i>(73)</i>		<i>(51)</i>	<i>(79)</i>	<i>(14)</i>	

TABELA A-4 (Continuação)

Lesão por HPV	Estabilidade conjugal (meses)			Antecedente de DST			Antecedente postectomia	
	≤ 12	> 12	$p^{(1)}$	Sim	Não	$p^{(1)}$	Sim	Não
Sim	46,8	26,8	0,03	32,6 ⁽²⁾	33,7	0,95	36,8	32,8
Não	53,2	73,2		67,4 ⁽³⁾	66,3		63,2	67,2
Total (n)	(47)	(97)		(43)	(101)		(19)	(125)

(1) teste exato de Fisher; (2) condiloma em 3 casos; (3) condiloma em 4 casos.

10.4. ANEXO 4: Listagem dos pacientes estudados.

Caso e grupo	Idade (anos)			Número de				Data inicial	Grau da lesão			Recidiva	Data da recidiva	Grau recidiva			Data final			
	1ª Consulta	Menarca	Início sex	1º Parto	Parceiros	Gestações	Partos		Tabagismo	Colo	Vagina			Vulva	Tratamento	Colo		Vagina	Vulva	Tratamento
001E	46	15	17	18	1	2	2	N	03/01/94	1	-	-	1	S	24/02/97	1	-	-	3	17/05/99
001C1	44	12	26	-	4	-	-	S	05/01/94	1	-	-	1	N						28/04/99
001C2	47	13	17	17	4	5	5	N	20/12/94	1	1	-	1	N						21/07/97
002E	24	12	16	17	3	1	1	N	22/07/94	1	-	1	1	N						10/11/95
002C1	20	12	13	14	3	1	1	S	20/12/94	1	-	-	4	N						19/03/96
002C2	25	11	14	18	1	5	2	N	20/11/95	1	-	-	1	N						11/06/97
003E	43	15	19	20	2	4	3	N	22/11/93	1	-	-	3	N						12/04/95
003C1	47	14	25	33	2	3	1	S	07/01/94	1	-	-	1	N						31/07/95
003C2	41	13	17	19	2	5	3	S	21/12/93	1	-	-	1	N						24/05/99
004E	19	12	15	19	1	1	1	N	09/08/94	1	-	-	3	N						24/04/98
004C1	21	12	15	16	2	4	3	S	30/08/95	2	-	-	1	N						07/04/99
004C2	20	11	15	-	10	-	-	S	11/10/94	1	-	-	1	N						23/06/96
005E	30	12	19	20	1	6	5	N	22/07/94	1	-	-	1	N						10/02/99
005C1	27	14	16	18	1	5	5	S	04/05/94	3	-	-	5	N						03/04/96
005C2	32	12	16	20	2	9	7	S	11/05/94	3	-	-	5	N						19/04/99
006E	15	13	15	-	1	-	-	S	06/09/94	1	-	-	3	N						19/02/97
006C1	17	13	15	-	4	-	-	S	24/03/95	2	-	-	1	N						23/05/97
006C2	17	12	16	-	3	-	-	S	01/11/96	1	-	-	1	N						05/03/99
007E	32	12	20	21	3	3	3	N	06/09/94	1	-	-	1	N						13/08/96
007C1	30	12	17	-	4	-	-	S	11/10/94	1	-	-	1	N						24/10/97
007C2	35	12	17	18	1	1	1	N	09/09/94	1	-	-	1	N						10/11/98
008E	21	11	16	-	1	-	-	S	19/09/94	1	-	-	1	N						28/04/97
008C1	23	11	16	21	3	2	1	S	09/11/94	1	-	1	1	N						19/12/95
008C2	22	11	21	21	1	1	1	N	07/10/94	1	-	-	1	N						11/08/97
009E	27	12	26	-	2	-	-	N	23/08/94	2	-	-	4	N						13/12/96
009C1	27	11	18	22	3	4	4	N	06/03/95	3	-	-	5	N						03/05/99
009C2	27	12	17	17	3	4	3	N	25/11/94	3	-	-	5	N						11/08/99
010E	33	13	23	31	1	1	1	N	30/09/94	-	-	1	2	N						03/09/99
010C1	30	10	17	18	2	3	3	N	25/11/94	1	-	-	1	N						01/09/98
010C2	36	13	16	16	1	4	4	S	03/03/95	1	-	-	5	N						26/11/98
011E	31	15	18	19	4	3	3	N	19/04/94	1	-	-	3	N						14/06/95
011C1	34	13	16	17	2	4	4	N	30/05/94	1	-	-	3	S	18/04/97	1	-	-	1	13/08/99
011C2	32	12	17	18	1	3	3	S	24/08/93	1	-	-	1	N						14/08/98
012E	40	12	17	21	8	3	2	S	21/10/94	3	-	-	5	N						19/02/99
012C1	44	13	14	18	7	1	1	S	10/03/95	3	-	-	5	N						12/04/99
012C2	41	15	16	17	1	7	6	N	07/03/95	3	-	-	5	N						15/06/99
013E	25	12	18	21	1	1	1	S	29/08/94	1	-	-	1	N						26/03/96
013C1	25	13	21	22	1	2	2	N	20/07/94	1	-	-	1	N						04/11/98
013C2	22	13	15	16	3	1	1	S	29/03/94	1	-	-	1	N						13/04/99
014E	27	15	19	27	1	2	1	N	11/10/94	1	-	1	3	N						22/11/95
014C1	27	11	19	20	1	1	1	N	05/11/94	1	-	-	1	S	22/02/96	1	-	-	5	17/05/99

014C2	28	15	20	22	2	5	3	N	25/01/95	1	-	-	1	S	05/09/97	1	-	-	4	07/06/99
015E	52	15	18	19	1	6	6	N	14/10/94	-	1	-	1	S	26/01/96	2	3	-	6	16/07/99
015C1	55	13	18	20	2	15	15	N	09/11/94	1	-	-	1	N						01/10/97
015C2	51	13	16	17	1	5	4	N	18/07/94	1	-	-	5	N						27/07/98
016E	30	13	21	21	1	4	3	N	16/12/94	2	-	-	5	S	26/01/96	2	-	-	4	30/06/98
016C1	28	12	17	20	3	3	3	S	23/03/95	3	-	-	5	N						30/04/96
016C2	27	14	15	16	1	3	3	N	16/12/94	3	-	-	5	N						29/09/99
017E	18	13	15	-	1	-	-	ig	25/10/94	1	-	1	1	N						30/01/98
017C1	20	11	17	17	3	2	2	N	01/02/95	1	-	-	1	N						13/09/96
017C2	18	11	15	-	5	-	-	N	22/05/95	1	-	-	1	N						05/07/96
018E	27	13	26	26	1	1	1	N	13/10/93	-	-	1	3	S	18/11/94	-	-	1	2	29/05/98
018C1	26	11	16	18	2	3	3	N	19/11/93	3	-	-	5	N						20/12/94
018C2	28	12	15	17	1	4	3	N	28/01/94	3	-	-	5	N						10/09/99
019E	28	15	16	17	1	3	3	S	02/12/94	1	-	-	1	N						19/05/98
019C1	29	14	17	21	1	2	2	S	24/02/95	1	-	-	1	S	11/03/98	-	-	1	2	17/09/98
019C2	27	12	15	27	6	1	1	N	20/02/95	1	-	-	3	N						19/07/99
020E	23	12	15	19	1	1	1	N	21/03/95	1	-	1	1	N						26/08/97
020C1	23	14	15	23	1	1	1	S	17/04/95	1	-	-	1	N						11/03/98
020C2	21	12	19	-	3	-	-	N	09/12/94	1	-	-	1	N						15/12/95

(Continuação)

Caso e grupo	Idade (anos)			Número de				Data inicial	Grau da lesão			Recidiva	Grau recidiva			Data final				
	1ª Consulta	Menarca	Início sex	1º Parto	Parceiros	Gestações	Partos		Tabagismo	Colo	Vagina		Vulva	Treatmento	Data da recidiva		Colo	Vagina	Vulva	Treatmento
021E	21	12	21	-	1	-	-	N	28/04/95	1	-	-	1	N						23/08/96
021C1	21	13	17	20	2	1	1	S	24/05/95	1	-	-	1	N						04/05/99
021C2	19	15	19	-	1	-	-	N	09/10/95	1	-	-	1	N						23/08/99
022E	21	13	17	18	1	2	2	S	03/05/95	1	-	-	1	N						27/06/96
022C1	20	15	15	16	1	2	1	N	20/06/95	1	-	-	1	N						24/06/98
022C2	21	11	15	16	3	1	1	N	27/03/95	1	-	-	1	N						25/04/97
023E	23	12	18	-	1	-	-	ig	25/04/95	1	-	1	1	N						05/05/98
023C1	20	14	19	-	1	-	-	N	14/03/95	1	-	-	1	N						16/10/98
023C2	22	11	17	-	5	-	-	N	18/04/95	1	-	-	1	N						13/12/96
024E	18	11	13	-	15	-	-	S	05/05/95	1	-	-	4	N						26/03/99
024C1	16	14	15	-	3	-	-	N	08/03/96	1	-	-	4	N						23/07/99
024C2	19	13	17	18	1	1	1	N	03/07/95	1	-	-	1	N						02/07/96
025E	27	14	17	18	1	2	2	S	13/02/95	3	-	-	5	N						27/07/99
025C1	31	10	21	-	1	-	-	N	21/02/95	3	-	-	4	S	29/04/97	1	-	-	1	10/09/97
025C2	24	12	17	20	2	1	1	S	20/03/95	3	-	-	5	N						15/09/99
026E	23	10	10	12	2	5	3	N	12/04/95	1	-	-	1	N						28/06/96
026C1	22	12	15	-	4	-	-	N	07/11/95	1	-	-	1	N						14/10/98
026C2	24	11	16	17	1	3	3	N	12/12/95	1	-	-	1	N						07/08/98
027E	26	13	17	19	1	1	1	S	10/05/95	1	-	-	3	N						16/01/97
027C1	26	12	16	19	1	4	2	N	29/06/94	1	-	-	1	N						17/05/99
027C2	27	16	23	-	1	-	-	ig	24/07/95	1	-	-	1	N						16/06/97
028E	24	14	20	-	5	-	-	N	21/06/95	1	-	-	3	N						21/05/97
028C1	23	16	17	22	3	1	1	S	25/08/95	1	-	-	1	N						08/07/97
028C2	25	13	17	19	3	2	2	N	29/09/95	1	-	-	1	N						13/10/99
029E	21	11	19	17	1	2	2	N	05/07/95	1	-	-	1	N						16/04/97
029C1	23	16	21	22	1	1	1	N	29/11/95	1	-	-	1	N						29/10/97
029C2	22	15	17	-	1	-	-	N	04/09/95	1	-	-	1	N						17/09/96
030E	23	12	19	20	ign	1	1	S	07/06/95	3	-	-	5	N						08/10/98
030C1	24	17	18	22	1	2	1	S	14/08/95	3	-	-	4	N						20/12/96
030C2	23	13	17	20	4	1	1	N	17/05/95	2	-	-	4	N						01/08/96
031E	25	11	17	-	2	-	-	N	14/07/95	3	1	1	4	S	15/12/96	1	-	-	3	15/10/99

064C2	28	15	16	17	4	4	4	S	29/10/96	2	-	-	1	N	25/11/98
065E	33	12	15	15	3	3	3	S	18/11/96	2	-	-	5	N	30/07/99
065C1	35	16	16	17	2	7	6	S	09/05/97	3	-	-	5	N	16/11/98
065C2	35	14	22	-	1	-	-	S	15/01/97	2	-	-	1	N	25/01/99
066E	26	14	14	20	2	2	2	N	28/12/93	2	-	-	5	N	12/12/97
066C1	25	9	16	19	4	1	1	S	15/05/94	3	-	-	5	N	04/05/95
066C2	28	12	15	18	6	3	3	N	25/02/94	3	-	-	5	N	04/06/97
067E	21	15	18	-	2	1	-	N	19/10/93	-	-	1	2	N	09/06/95
067C1	19	12	15	-	3	-	-	S	22/09/93	1	-	-	1	N	28/09/94
067C2	21	14	20	-	1	-	-	N	07/01/94	1	-	-	1	N	16/05/95
068E	33	11	20	-	4	-	-	N	16/07/93	2	-	-	5	N	09/06/98
068C1	32	14	21	23	1	2	2	N	23/02/94	2	-	-	5	N	20/09/99
068C2	31	13	16	18	1	3	3	S	11/08/93	3	-	-	5	N	22/07/97
069E	21	14	12	15	2	3	3	S	18/10/93	1	-	-	1	N	29/03/95
069C1	20	12	17	-	2	-	-	N	01/12/93	1	-	-	1	N	23/08/99
069C2	21	12	17	19	2	1	1	N	08/11/93	1	-	1	1	N	08/02/99
070E	26	11	21	24	1	1	1	N	22/02/94	1	-	-	1	N	23/10/98
070C1	27	17	22	23	1	4	3	N	07/02/94	1	-	-	1	N	26/02/97
070C2	27	12	20	26	1	1	1	N	01/02/94	1	-	-	1	N	31/03/95
071E	18	12	16	-	2	-	-	N	23/05/94	1	-	1	1	S	12/08/98
071C1	19	16	16	-	4	-	-	N	24/08/94	1	-	-	1	N	08/10/96
071C2	19	13	17	-	2	-	-	N	07/10/94	1	-	-	1	N	14/01/97
072E	26	15	19	-	3	-	-	N	05/02/97	1	-	-	1	N	26/07/99
072C1	27	13	15	17	1	4	4	S	21/03/97	1	-	-	1	N	21/01/99
072C2	28	10	14	25	5	1	1	S	18/04/97	1	-	-	1	N	12/05/98
073E	28	12	17	17	2	2	2	N	14/02/97	3	-	-	5	N	06/08/99
073C1	26	14	15	18	3	2	2	N	30/04/97	3	-	-	5	S	08/09/99
073C2	28	11	25	26	1	1	1	S	14/04/97	3	-	-	5	N	30/07/99
074E	25	12	13	18	1	4	3	S	14/03/97	3	-	-	6	N	12/02/99
074C1	27	12	17	17	2	2	2	N	03/09/97	3	-	-	5	N	21/07/99
074C2	26	15	18	-	3	-	-	N	27/06/97	3	-	-	4	N	12/04/99
075E	17	14	14	15	2	1	1	N	05/03/97	1	-	-	1	N	28/07/99
075C1	16	14	15	16	2	1	1	N	17/09/96	1	-	-	1	N	26/02/99
075C2	17	12	14	-	2	-	-	N	03/10/97	1	-	-	1	N	04/12/98
076E	38	11	20	21	4	3	3	S	21/03/97	1	-	-	4	S	30/07/99
076C1	38	12	16	17	1	4	3	N	10/10/97	2	-	-	4	N	21/09/99
076C2	41	13	17	18	1	5	3	N	04/10/96	1	-	-	4	N	04/05/99
077E	28	13	17	18	1	3	3	S	07/05/97	-	-	3	7	N	28/07/99
077C1	28	10	13	18	1	2	2	S	02/10/97	3	-	-	5	N	19/03/99
077C2	30	13	16	19	2	3	3	S	12/11/97	3	-	-	6	N	01/03/99
078E	42	13	17	20	13	3	3	N	01/12/95	3	-	-	6	S	16/07/99
078C1	45	11	19	19	1	7	7	S	11/03/96	3	-	-	5	N	23/05/97
078C2	45	14	17	17	3	4	4	S	07/08/96	3	-	-	6	N	03/12/97
079E	19	13	15	-	1	1	-	S	14/03/97	2	-	-	4	N	10/03/98
079C1	19	12	15	15	5	2	2	S	23/05/97	2	-	-	4	N	15/09/98
079C2	23	13	14	18	1	3	2	S	06/06/97	3	-	-	4	N	26/04/99
080E	33	15	18	19	1	4	4	N	01/08/97	2	-	-	4	N	06/08/99
080C1	35	11	20	-	5	-	-	S	26/09/97	2	-	-	4	N	28/05/99
080C2	34	12	18	25	1	2	2	N	17/02/98	2	-	-	5	N	27/04/99

(Continuação)

Caso e grupo	Idade (anos)				Número de				Data inicial	Grau da lesão			Recidiva	Grau recidiva			Data final	
	1ª Consulta	Menarca	Início sex	1º Parto	Parceiros	Gestações	Partos	Tabagismo		Colo	Vagina	Vulva		Treatamento	Data da recidiva	Colo		Vagina
081E	36	11	16	16	4	3	3	S	04/07/97	3	-	-	5	N				19/06/98

081C1	32	14	16	17	1	3	3	N	06/04/98	3	-	-	5	N	20/09/99
081C2	37	13	16	17	2	7	7	N	24/06/97	3	-	-	5	N	26/06/98
082E	25	9	13	14	5	2	2	S	04/07/97	1	-	-	1	N	25/01/99
082C1	25	14	23	-	2	-	-	N	22/08/97	1	-	-	1	N	11/12/98
082C2	22	12	13	18	7	2	2	ig	26/09/97	1	-	-	1	N	16/07/99
083E	25	14	18	-	5	-	-	N	19/09/97	3	-	-	4	N	10/11/98
083C1	26	12	14	17	1	2	2	S	22/06/98	3	-	-	5	N	18/10/99
083C2	28	13	18	-	2	-	-	S	10/09/97	3	-	-	4	N	07/05/99
084E	22	12	22	-	1	-	-	N	05/01/98	1	-	-	4	N	18/12/98
084C1	24	12	15	22	2	1	1	S	17/02/98	1	1	-	1	N	31/08/99
084C2	22	13	15	16	3	2	2	S	06/03/98	1	-	-	1	N	01/10/99
085E	31	14	17	18	4	4	4	S	28/11/97	1	-	-	4	N	09/12/98
085C1	32	13	18	19	1	4	4	N	27/06/97	1	-	-	1	N	19/10/99
085C2	32	13	16	17	3	2	2	N	19/12/97	1	-	-	1	N	19/07/99
086E	20	14	17	18	3	3	3	N	10/10/97	2	-	-	2	N	09/08/99
086C1	20	12	12	19	6	1	1	S	28/11/97	1	-	-	1	N	22/06/99
086C2	19	15	15	-	10	-	-	N	12/12/97	1	-	-	1	S	08/09/99
087E	19	14	16	-	3	-	-	S	07/08/98	3	-	-	4	N	29/10/99
087C1	17	12	15	15	2	1	1	S	31/07/98	2	-	-	4	N	16/07/99
087C2	16	13	15	-	2	-	-	N	29/04/98	3	-	-	1	N	19/07/99
088E	29	12	15	15	5	6	5	S	31/10/97	1	-	-	4	N	16/07/99
088C1	28	12	19	20	2	2	2	N	05/12/97	1	-	-	1	S	13/10/99
088C2	27	14	16	16	3	5	3	S	04/01/97	1	-	-	5	S	15/09/99
089E	25	11	23	-	2	-	-	S	21/11/97	1	-	-	1	N	02/06/99
089C1	26	13	16	16	2	3	3	N	16/05/97	1	-	-	1	N	04/05/98
089C2	25	12	17	19	5	2	2	S	17/03/98	1	-	-	1	N	28/04/99
090E	27	13	16	19	3	2	2	S	27/02/98	3	-	-	4	N	14/07/99
090C1	26	11	16	19	2	3	2	N	13/03/98	3	-	-	5	N	18/08/99
090C2	29	12	16	16	2	3	2	N	11/05/98	3	-	-	5	N	14/07/99
091E	38	12	18	21	1	5	4	N	20/03/98	3	-	-	6	N	24/03/99
091C1	36	14	22	22	2	5	5	S	08/07/97	3	-	-	6	N	19/07/99
091C2	39	13	18	20	1	5	4	S	19/08/98	3	-	-	5	N	15/09/99
092E	22	14	15	18	3	1	1	N	09/03/98	2	-	-	2	N	24/05/99
092C1	20	13	17	19	1	1	1	S	24/10/97	2	-	-	4	N	09/10/98
092C2	23	15	17	19	4	3	3	S	09/01/98	3	-	-	4	N	16/07/99
093E	23	12	14	19	1	2	2	N	27/03/98	1	-	-	1	N	07/04/99
093C1	21	11	16	17	4	1	1	S	27/02/98	1	-	-	1	S	28/09/99
093C2	26	11	17	-	1	-	-	N	19/02/98	1	-	-	1	N	24/09/99
094E	15	11	14	15	2	1	1	S	04/04/98	1	-	1	1	N	27/04/99
094C1	16	10	15	16	3	1	1	N	29/05/98	1	-	-	1	N	29/10/99
094C2	18	12	15	17	2	1	1	S	01/08/97	1	-	-	1	N	28/04/99
095E	23	11	14	15	4	2	2	N	15/05/98	3	-	-	5	N	20/10/99
095C1	27	11	15	16	2	4	4	N	22/06/98	3	-	-	5	N	19/10/99
095C2	19	14	16	17	1	2	2	N	26/05/98	2	-	-	1	N	20/08/99
096E	23	12	19	-	4	-	-	N	19/06/98	3	-	-	4	N	15/09/99
096C1	24	15	18	23	2	2	1	N	17/10/97	3	-	-	4	N	31/08/99
096C2	24	13	15	19	3	1	1	N	30/01/98	3	-	-	4	N	06/08/99
097E	15	11	14	-	6	-	-	S	28/08/98	1	-	1	1	N	17/09/99
097C1	14	13	14	-	1	-	-	N	05/09/97	1	-	-	1	N	23/08/99
097C2	17	11	15	-	3	-	-	S	14/11/97	1	1	-	1	N	09/03/99
098E	20	11	13	14	4	1	1	N	01/06/98	1	-	-	1	N	02/07/99
098C1	20	13	13	-	2	-	-	S	01/06/98	1	-	-	4	N	30/07/99
098C2	22	14	16	17	ign	2	2	N	27/07/97	1	-	-	1	N	02/06/99
099E	23	12	19	22	3	1	1	N	22/07/98	3	-	-	4	N	08/10/99
099C1	23	14	15	15	1	3	3	S	02/09/98	3	-	-	4	N	22/10/99
099C2	22	11	15	-	3	-	-	S	24/03/98	3	-	-	5	N	13/08/99
100E	20	13	13	16	3	1	1	N	18/09/98	1	-	-	1	N	13/10/99
100C1	19	12	16	18	3	1	1	N	15/09/98	1	-	-	1	N	28/09/99
100C2	20	13	19	-	2	-	-	N	15/08/97	1	-	-	1	N	13/04/99

(Continuação)

Caso e grupo	Idade (anos)			Número de				Data inicial	Grau da lesão			Recidiva	Grau recidiva				Data final			
	1ª Consulta	Menarca	Início sex	1º Parto	Parceiros	Gestações	Partos		Tabagismo	Colo	Vagina		Vulva	Tatamento	Data da recidiva	Colo		Vagina	Vulva	Tatamento
101E	35	12	20	23	2	3	3	N	29/09/98	3	-	-	4	N					07/01/00	
101C1	36	14	14	22	1	3	2	N	25/09/98	3	-	-	6	N					10/09/99	
101C2	31	16	21	21	1	1	1	N	15/07/98	2	-	-	5	N					17/09/99	
102E	37	13	19	21	1	5	5	N	05/11/93	2	-	-	3	N					19/06/98	
102C1	33	13	15	18	2	3	3	S	25/07/94	3	-	-	5	N					05/03/97	
102C2	37	17	17	20	1	7	6	N	07/01/97	3	-	-	5	N					13/10/99	
103E	20	14	15	18	1	3	1	N	07/08/98	3	-	-	5	N					14/02/00	
103C1	22	12	16	17	3	8	5	S	05/12/97	3	-	-	5	N					29/10/99	
103C2	19	11	13	-	1	-	-	N	09/01/98	3	-	-	4	N					11/06/99	
104E	28	16	16	-	10	-	-	S	28/07/98	1	-	1	1	N					12/12/99	
104C1	24	15	17	-	2	-	-	S	01/03/99	1	-	-	2	N					10/03/00	
104C2	31	16	19	20	2	4	4	N	05/03/99	1	-	-	4	N					07/03/00	
105E	33	11	19	20	1	4	3	S	23/04/99	3	-	-	5	N					31/03/00	
105C1	31	11	15	17	30	5	5	S	29/01/99	3	-	-	5	S	25/01/00	1	-	-	1	03/03/00
105C2	37	13	21	22	1	3	3	N	28/04/98	2	-	-	5	N					13/07/99	
106E	14	12	13	-	2	-	-	N	31/03/99	-	-	1	2	N					24/03/00	
106C1	18	13	14	18	11	2	1	N	25/09/98	1	-	-	1	N					17/03/00	
106C2	14	10	13	-	1	-	-	S	18/01/99	1	-	-	1	S	22/10/99	1	-	-	1	24/03/00
107E	35	10	16	23	1	1	1	S	26/02/99	3	-	-	4	N					14/02/00	
107C1	35	11	25	27	1	2	2	N	26/05/97	3	-	-	5	N					05/03/99	
107C2	39	15	17	17	2	4	4	N	03/02/99	3	-	-	5	N					16/02/00	
108E	45	13	17	19	1	2	2	N	31/03/99	3	-	-	6	N					07/03/00	
108C1	41	15	19	26	1	3	2	N	11/12/98	3	-	-	6	N					03/03/00	
108C2	43	10	12	14	3	11	9	S	27/01/99	3	-	-	6	N					16/02/00	
109E	31	11	23	25	1	2	2	N	02/03/99	3	-	-	4	N					10/03/00	
109C1	28	17	19	22	3	2	1	N	09/11/98	3	-	-	1	N					13/12/99	
109C2	29	16	17	19	3	4	3	S	22/01/99	2	-	-	4	S	21/01/00	2	-	-	4	20/03/00
110E	26	13	18	23	3	2	2	N	26/02/96	2	-	-	1	N					14/03/97	
110C1	22	11	17	-	5	-	-	N	12/06/96	1	-	3	7	N					08/07/98	
110C2	27	12	18	-	2	1	-	N	03/04/96	-	-	3	7	N					18/09/98	
111E	36	13	15	23	5	4	3	N	15/04/96	1	-	1	2	S	21/08/97	1	-	-	3	10/06/98
111C1	38	13	20	-	7	-	-	S	11/03/96	-	-	1	2	S	06/11/98	2	-	-	1	08/10/99
111C2	35	13	30	-	2	-	-	N	22/07/96	1	-	1	1	N					19/01/00	
112E	32	12	21	-	3	-	-	S	17/06/96	-	-	1	2	S	07/04/99	-	-	1	2	18/02/00
112C1	34	10	24	-	7	1	-	N	20/05/96	-	-	1	3	N					13/11/97	
112C2	32	13	17	-	10	1	-	S	25/03/96	-	1	1	2	N					04/11/99	
113E	26	14	18	-	1	-	-	N	27/05/96	-	-	1	2	N					09/12/99	
113C1	26	12	20	-	9	-	-	N	10/07/96	1	-	1	3	N					16/02/98	
113C2	27	12	17	-	10	-	-	N	24/05/96	-	-	1	3	N					25/11/99	
114E	22	11	17	-	3	-	-	N	19/06/96	1	1	1	1	N					01/08/97	
114C1	20	13	15	-	3	-	-	S	08/04/96	1	-	2	1	N					18/07/97	
114C2	21	13	18	-	3	-	-	S	24/06/96	1	-	1	1	N					15/08/97	
115E	18	15	16	-	1	-	-	N	26/06/96	-	-	1	2	N					05/10/99	
115C1	18	13	16	-	2	-	-	N	07/08/96	-	-	1	1	N					03/09/99	
115C2	20	11	16	-	2	-	-	N	11/12/96	-	-	1	2	N					21/08/98	
116E	31	14	20	22	1	2	2	N	21/08/96	-	-	1	2	N					20/10/99	
116C1	27	13	19	22	1	4	2	N	06/11/96	-	1	-	3	S	20/01/99	1	1	-	3	05/05/99
116C2	35	14	24	26	2	3	2	N	10/08/95	1	-	-	3	S	21/06/96	-	-	1	1	10/12/96
117E	16	14	15	-	1	-	-	N	02/05/96	-	-	1	2	N					16/12/99	
117C1	15	11	13	-	6	-	-	S	02/12/96	1	-	1	1	N					16/02/98	
117C2	18	10	17	-	1	-	-	N	27/06/97	-	-	1	2	N					19/11/99	
118E	30	12	25	-	1	-	-	S	27/01/97	1	-	-	1	N					08/02/99	

118C1	34	11	20	-	4	1	-	N	07/03/97	1	-	-	1	N					18/02/98
118C2	32	14	17	23	4	3	3	S	16/05/97	1	-	-	2	N					18/12/98
119E	22	13	18	19	1	1	1	N	06/11/96	-	-	1	3	N					05/01/98
119C1	26	11	19	-	5	-	-	N	15/12/95	-	-	1	2	N					02/12/98
119C2	26	13	18	-	3	-	-	N	15/12/98	-	-	1	2	N					17/12/99
120E	18	17	17	-	1	-	-	N	17/02/97	2	1	1	1	S	20/08/97	1	-	-	29/09/99
120C1	18	13	17	-	1	-	-	N	17/11/95	1	-	1	1	N					22/01/97
120C2	20	13	16	-	5	-	-	N	18/07/97	2	-	-	1	N					25/06/99

(Continuação)

Caso e grupo	Idade (anos)				Número de				Data inicial	Grau da lesão				Grau recidiva				Data final		
	1ª Consulta	Menarca	Início sex	1º Parto	Parceiros	Gestações	Partos	Tabagismo		Colo	Vagina	Vulva	Tratamento	Recidiva	Data da recidiva	Colo	Vagina		Vulva	Tratamento
121E	31	13	19	-	1	-	-	S	03/03/97	-	-	1	2	N					08/04/98	
121C1	27	12	18	-	7	-	-	S	06/11/96	-	-	1	2	N					29/10/99	
121C2	33	12	18	-	11	-	-	N	13/11/96	-	-	1	1	N					17/12/99	
122E	22	16	20	-	1	-	-	N	10/03/97	-	1	1	1	N					31/03/99	
122C1	26	13	18	-	4	-	-	N	19/12/97	1	1	-	1	N					12/07/99	
122C2	26	15	18	24	10	2	1	N	13/10/98	1	-	-	1	N					27/10/99	
123E	19	13	16	-	4	-	-	S	24/03/97	1	-	-	1	N					12/05/98	
123C1	17	10	16	-	7	-	-	S	18/07/97	1	-	-	1	N					15/01/99	
123C2	19	13	16	-	3	-	-	S	06/06/97	1	-	-	1	N					12/01/00	
124E	28	13	25	-	1	-	-	N	28/04/97	1	-	-	1	N					13/10/99	
124C1	28	14	22	-	3	-	-	N	31/10/95	1	-	-	1	N					18/07/97	
124C2	27	13	17	22	5	1	2	N	10/01/97	-	-	1	2	N					17/11/99	
125E	40	13	17	20	2	2	2	S	22/11/96	1	1	1	2	N					15/01/99	
125C1	41	11	22	22	1	2	2	S	16/03/98	1	-	1	2	N					21/05/99	
125C2	41	15	18	18	10	3	2	N	16/03/98	1	-	-	3	N					04/06/99	
126E	39	15	24	24	3	5	3	N	14/01/97	1	-	-	1	N					12/09/98	
126C1	43	12	16	20	3	4	3	N	25/07/96	1	-	-	2	N					03/10/97	
126C2	35	11	25	-	2	-	-	N	25/10/96	1	1	1	1	N					11/01/99	
127E	40	11	18	31	7	1	1	S	01/09/97	-	-	3	7	S	02/04/98	-	-	2	1	09/03/00
127C1	37	14	18	-	3	-	-	S	20/11/96	3	-	-	5	N					31/01/00	
127C2	36	13	20	25	4	2	2	N	28/07/97	3	-	-	4	N					10/12/99	
128E	25	13	20	-	1	-	-	N	31/10/97	1	-	1	1	N					16/10/98	
128C1	24	12	18	-	2	-	-	N	02/07/98	1	1	1	3	S	17/12/99	-	-	1	2	16/02/00
128C2	23	15	17	-	2	-	-	N	04/07/97	1	-	1	1	N					18/12/98	
129E	25	13	20	24	1	2	1	N	20/11/97	1	-	-	1	N					09/12/98	
129C1	26	13	22	-	1	-	-	N	13/09/97	1	-	1	2	N					18/09/98	
129C2	29	14	17	23	2	2	2	N	13/06/97	1	-	-	1	N					17/12/98	
130E	23	15	17	-	2	-	-	N	16/07/97	1	-	-	1	N					22/07/98	
130C1	19	12	14	-	3	-	-	N	16/02/96	1	-	-	1	N					04/05/99	
130C2	22	15	16	-	5	-	-	N	02/07/96	1	-	1	1	N					09/09/97	
131E	29	14	21	-	2	-	-	N	31/01/96	1	-	-	1	N					19/04/99	
131C1	26	9	19	-	3	-	-	N	16/09/96	-	-	1	3	N					12/02/99	
131C2	32	13	18	-	11	-	-	N	02/10/95	1	-	-	1	N					11/10/96	
132E	34	13	18	23	1	2	2	S	26/03/96	1	-	1	1	N					17/03/97	
132C1	30	15	17	24	5	2	2	S	15/12/95	1	-	-	1	N					12/03/99	
132C2	31	13	18	-	2	-	-	N	01/04/96	1	-	-	1	N					17/12/97	
133E	18	12	15	-	2	2	-	N	12/02/96	-	-	1	2	N					15/04/99	
133C1	18	10	15	-	4	1	-	N	16/05/97	-	-	1	2	N					27/01/99	
133C2	21	10	14	20	4	1	1	N	19/09/95	-	-	1	1	N					10/12/98	
134E	24	14	22	24	24	1	1	N	31/05/96	1	-	-	1	N					14/12/98	
134C1	24	15	16	20	7	1	1	S	10/11/95	1	-	-	1	S	23/07/97	1	-	1	1	18/10/98
134C2	25	12	21	-	1	-	-	N	16/10/95	1	-	-	1	N					04/08/99	

135E	20	13	14	-	7	-	-	S	13/05/96	-	-	1	2	S	15/03/99	1	-	-	1	25/06/99
135C1	19	13	18	-	1	-	-	N	11/08/95	-	-	1	2	N					23/07/97	
135C2	24	10	21	-	2	-	-	N	16/10/95	-	-	1	1	S	29/10/97	-	-	1	2	15/09/98
136E	45	13	16	19	1	1	1	N	23/03/98	-	-	1	3	N					06/10/99	
136C1	49	13	18	-	10	-	-	S	26/02/97	-	-	1	1	N					21/01/00	
136C2	47	12	18	20	1	5	4	N	27/03/97	1	-	-	1	N					11/08/99	
137E	35	11	28	29	1	2	2	N	23/07/98	-	-	1	3	N					07/07/99	
137C1	34	14	24	-	1	-	-	N	18/07/97	1	1	-	2	S	30/11/98	-	-	1	2	10/01/00
137C2	31	12	19	19	5	1	1	N	31/03/98	-	-	1	1	N					10/11/99	
138E	27	13	16	20	1	2	2	S	19/08/98	1	-	-	1	N					06/10/99	
138C1	27	13	22	-	3	-	-	N	07/11/97	1	-	-	1	N					19/04/99	
138C2	30	16	21	-	7	-	-	S	15/09/98	1	-	-	4	N					04/11/99	
139E	32	11	16	17	1	2	2	S	10/06/98	-	-	1	2	S	02/12/98	-	-	1	1	26/07/99
139C1	33	14	17	-	11	-	-	N	22/06/98	1	-	1	1	N					09/06/99	
139C2	28	14	20	-	2	1	-	N	14/07/98	-	-	1	1	N					22/10/99	
140E	24	12	17	18	1	2	2	S	30/09/98	2	-	-	4	N					20/10/99	
140C1	28	12	18	-	5	1	-	N	03/10/97	3	-	-	4	N					19/01/00	
140C2	26	14	18	-	4	-	-	N	15/06/98	2	-	-	4	N					23/09/99	

(Continuação)

Caso e grupo	Idade (anos)				Número de				Data inicial	Grau da lesão			Recidiva	Grau recidiva				Data final	
	1ª Consulta	Menarca	Início sex	1º Parto	Parceiros	Gestações	Partos	Tabagismo		Colo	Vagina	Vulva		Treatmento	Data da recidiva	Colo	Vagina		Vulva
141E	18	11	18	-	1	-	-	N	02/10/98	1	-	-	2	N					24/09/99
141C1	20	14	19	-	1	-	-	N	17/09/98	-	-	1	2	N					15/12/99
141C2	19	13	17	-	4	-	-	N	14/12/98	1	-	-	1	S	13/10/99	1	1	1	02/02/00
142E	28	11	18	-	1	-	-	N	06/01/99	-	-	1	1	N					12/01/00
142C1	30	14	23	-	3	-	-	N	12/06/98	1	-	1	1	N					17/12/99
142C2	26	11	15	18	2	3	2	N	21/08/98	-	-	1	2	N					10/11/99
143E	30	15	22	28	1	1	1	N	18/11/98	3	-	-	4	N					10/03/00
143C1	33	15	17	25	10	4	2	N	10/03/99	3	-	-	5	N					24/03/00
143C2	30	16	18	-	2	-	-	N	30/09/98	3	-	-	5	N					05/01/00
144E	19	14	16	-	3	-	-	N	27/05/98	-	-	1	2	N					27/11/99
144C1	17	13	16	-	1	-	-	N	27/04/98	-	-	1	1	N					24/09/99
144C2	23	13	18	-	3	-	-	N	11/07/97	1	-	-	1	N					01/02/99

Obs.: A. S= sim; N= não; ig ou ign= ignorado; m= meses.

B. Grau da lesão e Grau recidiva: 1=NIC, NIVA ou NIV 1; 2=NIC, NIVA ou NIV 2; 3=NI (NI=neoplasia intra-epitelial; C=cervical; VA=vagi

C. Tratamento: 1=eletrocauterização; 2=ácido tricloroacético; 3=cremes cauteriza
5=conização à frio; 6=histerectomia; 7=cirurgias em vaç

D. Estado final: categoria em que se encontrava o paciente na época da data
1=Alta; 2=Seguimento sem doença; 3=Recidiva tratada; 4=Recidiva em trata
doença.

