

Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento

*Federação Brasileira das Sociedades
de Ginecologia e Obstetria*

Elaboração Final: 11 de Setembro de 2002

Autoria: Nicolau SM

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

MÉTODO DE COLETA DAS EVIDÊNCIAS:

Revisão da literatura médica indexada pelo sistema MEDLINE, PubMed, livros textos sobre o assunto e estudos para teses.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos ou séries de casos.

D: Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Difundir o conhecimento da patologia e demonstrar o grau de evidência nos vários estudos importantes referentes ao assunto.

INTRODUÇÃO

Os papilomavírus humanos são vírus da família *Papillomaviridae*. Eles infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas. Causam diversos tipos de lesões como a verruga comum e a verruga genital ou condiloma, popularmente conhecida como “crista de galo”. Elas têm crescimento limitado e com frequência regredem espontaneamente. É um vírus icosaédrico, não envelopado e com ácido nucléico constituído de DNA de dupla-fita, circular. São pequenos e possuem, no seu genoma, molécula dupla de DNA, circular. O diâmetro do capsídeo é de 55 nm. Seu DNA possui 7900 pares de bases e, seu peso molecular, é de $5,2 \times 10^6$ daltons^{1,2}(D).

O DNA circular pode ser dividido em três segmentos:

1. Região regulatória (“long control region” – LCR);
2. Região precoce (“early” – E1 a E8);
3. Região tardia (“late” – L1 e L2).

Os genes L codificam proteínas do capsídeo viral e os genes E codificam proteínas com funções reguladoras da atividade celular³(D).

Classificam-se em vários tipos e subtipos e variantes de um mesmo tipo, dependendo da semelhança na seqüência dos nucleotídeos. Isto foi possível graças ao desenvolvimento das técnicas de hibridização molecular. Quando existe menos do que 50% de semelhança com outros membros, é definido um novo tipo e dado um número na ordem da descoberta. Se a semelhança é maior do que 50%, caracteriza-se um subtipo e, se for próxima de 100%, os vírus são considerados como variantes do mesmo tipo. Desta forma, os papilomavírus são genotipados e não sorotipados²(D).

Outra maneira de se classificar um novo tipo é baseada na seqüência dos nucleotídeos dos genes E6, E7 e L1. Quando há uma diferença maior do que 10% em relação aos outros já conhecidos, se descreve um novo tipo⁴(D).

Além disso, podem ser classificados em dois grupos: os de alto risco (16 e 18 principalmente) e os de baixo risco oncogênico (6 e 11 principalmente) segundo sua relação com a gênese do câncer ano-genital⁵(D) ou, de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44); risco intermediário (31, 33, 35, 51, 52 e 58) e alto risco (16 e 18)⁶(B).

A origem geográfica do papilomavírus parece ter implicação no prognóstico da infecção, observando-se pela análise da reação em cadeia da polimerase, que as mulheres com vírus de origem não-européia têm uma tendência maior para a persistência da infecção do que as variedades européias. Além disso, as não-européias estão mais associadas a maior prevalência e incidência de lesões de alto grau⁷(B).

Existem cerca de mais de 100 tipos virais de HPV descritos até o momento e destes, aproximadamente 35 são encontrados no trato ano-genital. O período de incubação é muito variável⁸(D) e pouco é conhecido sobre a latência ou persistência desses vírus no organismo.

A maior parte das mulheres infectadas pelo HPV não apresentam sintomas clínicos e, em geral, a infecção regride espontaneamente sem nenhum tipo de tratamento. A infecção por alguns tipos de HPV, considerados de alto risco oncogênico, está relacionada à transformação neoplásica de células epiteliais, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Pode ocasionar lesões que se não tratadas, têm potencial para progressão para o câncer. Em estudo recente, se observou que o risco de se desenvolver câncer de colo uterino em mulheres com infecção por HPV é 19 vezes maior. Mulheres com os tipos oncogênicos 18, 31 ou 33 têm um risco maior do que 50 vezes comparado ao daquelas

não-infectadas e, se considerado o HPV 16, este risco teve aumento de mais de 100 vezes⁹(B).

A persistência de infecção está associada ao maior risco de desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial, especialmente na presença dos tipos 16 e 18¹⁰(B).

Analisando-se a persistência da infecção associada ao hábito de fumar, constata-se que há aumento do risco de falha no tratamento das neoplasias intra-epiteliais¹¹(B).

Dados atuais demonstram que o DNA do HPV do tipo oncogênico está prevalente em 99,7% dos casos de câncer cervical uterino ao se combinar dados de estudos prévios e atuais, excluindo-se os espécimes inadequados, o que leva a crer que o HPV está presente em virtualmente todos os casos de câncer cervical¹²(B).

É uma das neoplasias mais frequentes entre as mulheres. Foi responsável pela morte de 3.879 mulheres no Brasil em 1999, e estimava-se para o ano de 2000 que ocorreriam cerca de 17.251 casos novos com 3.625 óbitos pela doença¹³(D). Para 2002, as estimativas sobre incidência e mortalidade por câncer prevêm 4.005 óbitos (INCA).

Embora se saiba que mulheres jovens com certos tipos de HPV têm o risco aumentado para desenvolver câncer cervical, menos de 1% daquelas que são portadoras dos tipos oncogênicos irá evoluir desta maneira¹⁴(B).

Com a utilização da técnica de PCR, observou-se que mulheres sem alteração citológica cérvico-vaginal em presença de alta carga do HPV 16 tiveram aumento no risco de progressão para neoplasia intra-epitelial de alto grau¹⁵(B).

Mulheres que usaram anticoncepcional oral por menos que cinco anos não tiveram risco aumentado para o desenvolvimento da neoplasia cervical maligna, porém o uso prolongado (10 anos ou mais) pode ser um co-fator que aumenta para quatro vezes este risco quando positivas para HPV¹⁶(C).

Outros locais como vulva, ânus e pênis podem ter casos de câncer contendo HPV de alto risco, porém em menor proporção. Em relação ao pênis, encontrou-se risco aumentado para o desenvolvimento de câncer na presença dos fatores: fimose, processo inflamatório crônico (balanopostite e liquen esclero-atrófico) e tratamento com corticóide de alta potência e fotoquimioterapia com ultra-violeta A. O hábito de fumar tem relação com o câncer de pênis e é dose dependente¹⁷(D).

O DNA do HPV foi encontrado entre 70% e 100% dos casos de neoplasia intra-epitelial e entre 40% e 50% dos casos de câncer de pênis. O HPV 16 pode estar associado ao risco de desenvolvimento do câncer peniano¹⁷(D).

Em estudo da relação do HPV com o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial e câncer oral, observou-se que o vírus é detectado nestas lesões em frequência bem maior do que na mucosa normal. Os achados evidenciam que a infecção por HPV, especialmente os vírus de alto risco, é fator de risco significativo para o desenvolvimento de câncer oral¹⁸(C).

Ao se analisar, por PCR, casos com papilomatose respiratória recorrente, confirmou-se a presença dos tipos 6, 11, 16, 31, 33, 35, ou 39 em diferentes combinações entre eles. Não se observou diferença no comportamento da doença em relação aos tipos virais presentes¹⁹(C).

Pouco se conhece da epidemiologia da infecção anal pelo HPV. Em estudos desta região, em mulheres HIV-positivas e negativas, observou-se maior prevalência do DNA do HPV nessa topografia do que na região genital, quando ambas foram analisadas na mesma paciente²⁰(C). Vários estudos têm demonstrado uma forte associação entre os HPV de alto risco para o desenvolvimento da neoplasia cervical e o câncer anal²¹⁻²⁴(C), assim como a relação destes HPV e as lesões escamosas intra-epiteliais do ânus^{21,25,26}(C) ^{27,28}(B).

EPIDEMIOLOGIA

É a doença sexualmente transmissível viral mais freqüente. Nos Estados Unidos, de 1966 a 1981, observou-se aumento de 459% no número de consultas por essa virose. Só em 1981 verificou-se elevação de 398% para os homens e de 684% para as mulheres²⁹(C).

Estima-se que naquele país a prevalência de manifestação clínica da infecção por HPV é de 1% entre os adultos sexualmente ativos e pelo menos 15% têm infecção subclínica, detectada pelos testes de DNA do HPV. A população mais atingida encontra-se entre 18 e 28 anos de idade. Entre os principais fatores de risco para a aquisição desta infecção estão o comportamento sexual e a multiplicidade de parceiros, dentre outros, como: o uso do contraceptivo oral, gravidez e alterações na imunidade celular. Os tipos virais mais encontrados nos casos de câncer são o 16 e o 18, ou seja, a infecção genital por papilomavírus humano é comum na população sexualmente ativa e pode causar neoplasia benigna e maligna do trato genital³⁰(D).

Vários fatores podem contribuir para a infecção por HPV, em especial, início da atividade sexual precoce, grande número de parceiros sexuais, estado civil e a escolaridade³¹(B).

Na análise da soroprevalência de anticorpos ao capsídeo do HPV 16, em mulheres grávidas, observou-se que não houve associação entre a presença de lesões cervicais ou vaginais e a detecção dos anticorpos. Os fatores preditivos de infecção por HPV foram: cinco ou mais parceiros sexuais; início de atividade sexual há seis anos ou mais; nível educacional e história de infecção por *N. gonorrhoeae*. A prevalência é semelhante a de mulheres não-grávidas³²(C).

No estudo por PCR de material obtido da região vulvovaginal, observou-se que a concomitância de múltiplos tipos de HPV ocorreu mais frequentemente do que o esperado pela simples casualidade e o risco de adquirir um novo tipo não diminuiu naquelas com infecção prévia por tipos filogeneticamente relacionados ou não³³(C).

FORMAS DE TRANSMISSÃO DO HPV

A principal via de transmissão do HPV é através do contato sexual. A transmissão pode ocorrer após uma única relação sexual com um parceiro infectado (D).

Gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou no momento do parto. Material obtido da cavidade oral demonstrou que o HPV é positivo em crianças menores do que dois anos e adolescentes com 13 anos ou mais³⁴(C). Em outro estudo, encontrou-se baixo risco de transmissão da infecção perinatal, da mãe para o feto, embora não se possa afastar esta via de transmissão³⁵(B).

Em análise de pêlos retirados da região pubiana e peri-anal de pacientes com história recente de infecção genital por HPV ou com verrugas genitais, observou-se a presença do DNA dos tipos virais 6 e 11 em 36% do casos da região pubiana e 50% da região peri-anal. Dentre os primeiros, detectaram-se os tipos pesquisados em dois casos tratados com sucesso e sem evidência clínica de infecção, o que pode sugerir que o vírus permanece na região mesmo após o tratamento³⁶(C).

Estudo recente avaliou duas clínicas de especialidade gênero-urinária colhendo material de superfícies de vários locais das áreas de atendimento, dos banheiros de pacientes e, em uma das clínicas, no banheiro da área de lazer localizada dentro dela. Em uma delas, encontrou o DNA do HPV em mais de 50% das amostras. Na segunda clínica, o resultado foi negativo, assim como na área de lazer. Os HPVs mais comumente encontrados foram os tipos 6, 11 e 16, respectivamente. O DNA estava sempre associado à célula. Além disso, as células infectadas foram encontradas principalmente em superfícies usadas predominantemente por profissionais médicos. A fonte da provável contaminação dos banheiros de pacientes foi o contato das mãos com os genitais infectados e o ambiente. Já nas áreas de atendimento, a provável via de contaminação foi o contato das luvas dos médicos com as superfícies³⁷(C).

HPV NO HOMEM

A infecção genital por papilomavírus humano é cada vez mais prevalente. O papel do parceiro masculino na cadeia de transmissão do agente etiológico é ainda controverso. O método de escolha para rastreamento na mulher é a

citologia cérvico-vaginal. No caso do homem, esse método mostrou-se pouco eficiente e o diagnóstico era baseado até recentemente nos achados da peniscopia associados aos dados da histopatologia³⁸⁻⁴⁴(C).

A continuidade dos estudos mostrou que os achados colposcópicos no pênis são muito inespecíficos, e as biópsias com grande frequência não demonstram alterações sugestivas de infecção viral⁴⁵(B), mesmo quando submetidas à análise biomolecular⁴⁶(C).

Também parece claro hoje que a avaliação do parceiro masculino pela peniscopia não terá influência na história natural da doença em sua parceira⁴⁷(B). O mesmo é verdade em relação ao tratamento do parceiro⁴⁸(B).

A prevalência da infecção pelo HPV na população masculina é significativa, entretanto a maior parte dos homens infectados não apresentam sintomas clínicos. Quando presentes, as lesões provocadas pelo HPV podem apresentar diferentes aspectos e localizam-se principalmente no pênis. Estima-se que mais de 70% de parceiros de mulheres com infecção cervical por HPV e/ou neoplasia intra-epitelial são portadores desse vírus⁴⁶(C).

Na avaliação da evolução clínica da infecção genital masculina por HPV, obteve-se como tempo médio de cura da doença 15,2 meses. Não se observou diferença neste tempo se foi realizado o tratamento ou só o seguimento. Mesmo que o tratamento não tenha afetado de forma significativa a taxa de cura, o número de lesões diminuiu depois que ele foi realizado e o aparecimento de novas lesões pareceu ser menos frequente nos tratados. Concluiu-se,

portanto, que o tratamento parece exercer efeito favorável em relação à doença clínica, ao não aparecimento de novas lesões exofíticas e são raras as lesões neoplásicas intra-epiteliais.

DIAGNÓSTICO DO HPV

O diagnóstico da infecção por HPV leva em conta os dados da história, exame físico e exames complementares com a pesquisa direta do vírus ou indiretamente através das alterações provocadas pela infecção nas células e no tecido. Dentre as técnicas utilizadas para o diagnóstico, recomenda-se:

Papanicolaou

É o exame preventivo mais comum. Ele não detecta o vírus, mas sim as alterações que ele pode causar nas células⁴⁹(C) ^{50,51}(D). Indicado na rotina de “screening” para o câncer cervical ou na presença, nos genitais, de lesão HPV induzida no sentido de diagnóstico de neoplasia intra-epitelial ou câncer invasor associado.

Inspeção com ácido acético a 5%

A avaliação do colo uterino com esta solução mostrou-se eficaz para ajudar na identificação de lesões precursoras do câncer cervical, aumentando a sensibilidade da citologia cérvico-vaginal. Pode, ainda, ser de grande auxílio na triagem dos casos para a colposcopia e biópsia, mesmo em locais em que não haja condições adequadas para a realização da citologia⁵²(C).

Colposcopia e peniscopia

Exame feito por um aparelho chamado colposcópio, que aumenta o poder de visão do médico, permitindo identificar as lesões na vulva,

vagina, colo do útero e pênis. A importância da colposcopia é demonstrada por vários estudos. Entre eles, podemos destacar um estudo⁵³(B), que mostrou que uma alta porcentagem dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de alto grau (NIC 2 e 3) e lesões microinvasoras passariam sem diagnóstico não fosse o uso da metodologia.

No caso feminino, a indicação está vinculada à suspeita de lesão cervical no momento da avaliação clínica ou se houver alteração citológica positiva para neoplasia intra-epitelial ou câncer ou atipias celulares de significado indeterminado. No homem, a indicação é controversa. Os estudos têm demonstrado alto índice de resultados falso-positivos^{44,46}(C) ⁴⁵(B).

Biópsia

É a retirada de um pequeno pedaço para análise. A sua indicação baseia-se no aspecto e localização. Se a atipia colposcópica é maior, a lesão é plana e está localizada no colo uterino, fica claro que devemos biopsiá-la para termos o correto diagnóstico histológico para dirigir a conduta. Lesões verrugosas, localizadas na vagina ou vulva, que pelo aspecto levam-nos ao diagnóstico clínico de infecção viral, no geral não precisam ser biopsiadas (D).

Teste de hibridização molecular

É, sem dúvida, a técnica mais sensível de detecção da infecção pelo papilomavírus humano. O uso desta tecnologia no reconhecimento da presença do HPV oncogênico pode reduzir consideravelmente o número de citologias falso-negativas⁵⁴(A).

Captura híbrida

É uma reação de amplificação de sinal e associa métodos de hibridização molecular e antígenos monoclonais. É o exame mais moderno para fazer diagnóstico do HPV. Apesar de existirem diferentes técnicas de biologia molecular, este é o único teste aprovado pela ANVISA e FDA para o diagnóstico laboratorial da infecção por HPV na clínica do dia-a-dia. Detecta com alta sensibilidade e especificidade o DNA/HPV em amostra de escovado ou biópsia do trato genital inferior, grupo (de baixo ou alto riscos) e a carga viral. É evidente para alguns que a detecção do HPV não pode ser utilizada como ferramenta de diagnóstico isoladamente, mas pode melhorar muito a avaliação de NIC na prática clínica⁵⁵(C).

Dentre os vários estudos que utilizaram esta metodologia para o diagnóstico da infecção viral, da neoplasia intra-epitelial e do câncer do colo uterino, o estudo denominado ALTS, conduzido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, foi o que recentemente teve maior repercussão. Nele, avaliou-se a melhor conduta quando do encontro de ASCUS à citologia. Os autores concluíram que o mais indicado é a pesquisa do DNA do HPV. Denominaram esse ensaio como *Reflex-Test*⁶³(A).

Reação em cadeia de polimerase (PCR)

Teste de alta sensibilidade consiste em amplificação do alvo, ou seja, do DNA viral e posterior hibridização. Tem sido utilizado principalmente em pesquisas, especialmente como um padrão ouro para comprovar ou não a

existência do DNA do HPV. Estudo em nosso meio, utilizando este método, encontrou prevalência de 16% de DNA do HPV em mulheres³¹(B).

Na análise de citologias falso-negativas, colhidas anteriormente ao desenvolvimento de câncer cervical uterino, observou-se a presença do DNA do HPV em grande parte dos esfregaços, em especial os tipos 16 e 18 quando este material foi colhido até seis anos antes do aparecimento do câncer. Na maior parte das pacientes, o DNA encontrado foi o mesmo na lâmina de citologia e nas biópsias de câncer. Concluiu-se que os erros no rastreamento pela citologia podem ser reduzidos se for associada à técnica de PCR para a pesquisa do HPV⁵⁴(A).

Estudo demonstrou que por esta técnica conseguiu-se boa correlação na comparação entre os resultados obtidos na análise do material colhido do colo e o colhido de vagina para a detecção do DNA do HPV, assim como na identificação dos diferentes genótipos. A utilização da colheita de material vaginal como rotina para a detecção do HPV e para o seguimento de infecções persistentes por este vírus é recomendada pelos autores⁵⁶(B).

A sensibilidade e a capacidade de identificar a prevalência viral dos métodos de captura híbrida e de PCR são semelhantes⁵⁷(B).

Hibridização *in situ*

Método de hibridização que demonstra o DNA viral na célula, tendo-se a oportunidade de avaliação do tecido ou esfregaço celular ao mesmo tempo em que se avalia a presença ou não do vírus. É menos sensível que os dois an-

teriores. Quando se aumenta muito esta sensibilidade, principalmente na análise de lesões de baixo grau, pode haver reação cruzada, diminuindo a acurácia do método, devido a grande reação cruzada entre as sondas (tipos 6/11, 16, 18, 31 e 33) e outros tipos não relacionados nas sondas (39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58 e 66). A análise do tipo viral por PCR deve ser realizada para confirmação⁵⁸(B).

Estudos realizados com esta técnica sugerem que a genotipagem do HPV presente no trato genital poderia ser um importante indicador prognóstico para o carcinoma de colo uterino⁵⁹(C).

TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo reduzir ou eliminar as lesões causadas pela infecção. A forma de tratamento depende de fatores como a idade da paciente, o tipo, a extensão e a localização das lesões.

FORMAS DE TRATAMENTO

Agentes tópicos

- Ácido tricloroacético de 50% a 90%

Aplicado uma vez por semana, por quatro semanas ou até o desaparecimento da lesão. Indicado nos casos de verrugas externas nos homens e mulheres, especialmente quando não há queratinização da lesão e para lesões de mucosa vaginal ou cervical. Na mulher grávida, tem grande indicação, pois não tem efeitos adversos para o feto, independentemente da idade gestacional.

Por meio de análise pela PCR, evidenciou-se o desaparecimento do HPV de 93% dos espécimes biopsiados, comparados à fração não tratada, demonstrando a capacidade desta substância de causar dano ao DNA viral⁶⁰(B).

O sucesso terapêutico atinge índices de até 80%⁶¹(D) e as taxas de recorrência variam entre 30% e 60% com o uso tópico de ácido bi ou tricloroacético⁶²(D).

- 5-fluoruracila em creme

Pode ser considerado terapia de escolha em casos de lesão condilomatosa extensa de vagina, resistente a tratamento. A sua aplicação vaginal, uma vez por semana ou duas vezes por semana na vulva, durante 10 semanas, é tão eficaz quanto esquema contínuo, mas é melhor tolerada. Talvez a grande aplicação desta droga esteja no uso periódico para a prevenção de recidivas em condilomas tratados cirurgicamente⁶³(D).

Embora a droga não seja aprovada pelo FDA para o tratamento tópico de verrugas genitais, algumas vezes tem sido usada como auto-aplicação, porém causa irritação importante, o que pode se tornar um fator limitante⁶³(D).

A principal complicação do uso tópico vaginal de 5-FU foi o desenvolvimento de úlceras na mucosa, nos fôrnices e na periferia da ectocérvice, sendo que, em grande parte das pacientes, ocorrerão sintomas relacionados a elas, tais como descarga sero-sanguinolenta, sangramento pós-coital, perda sangüínea sem relação com atividade sexual e dor. A cura es-

pontânea destas úlceras é muito demorada e a sua persistência é comum⁶⁴(C).

Estudos realizados demonstraram que estas úlceras tratavam-se de adenose de vagina^{65,66}(C).

Observa-se ainda na literatura que os benefícios não foram bons como se esperava, evidenciando-se, inclusive, menor resposta ao 5-FU do que ao placebo, na avaliação citológica quatro a seis meses após o tratamento⁶⁷(B), não sendo, portanto, recomendada esta forma de tratamento.

- Podofilotoxina a 0,5% em solução ou 0,15% em creme

Aplicação sobre as lesões de pele, duas vezes ao dia, durante três dias consecutivos e pausa de quatro dias, durante no máximo quatro semanas. Indicada no tratamento de verrugas dos genitais femininos e do pênis, por meio de auto-aplicação em casa. Não deve ser usado em grávidas e crianças.

Vários estudos demonstraram a sua eficácia terapêutica⁶⁸⁻⁷¹(B) ^{72,73}(C).

A erradicação das verrugas tratadas com podofilotoxina é demonstrada em 45% a 88% dos pacientes⁶¹(D).

Mais recentemente, demonstrou-se que a podofilotoxina é eficaz e bem tolerada. Além disso, pelo fato de ser de auto-aplicação, o seu custo é bem menor que os tratamentos que necessitam da visita ao profissional médico regularmente para que se faça a sua aplicação⁷⁴(C).

Imunoterapia

- Interferon

É eficaz para o tratamento, especialmente nos casos recidivantes, principalmente quando associados à neoplasia intra-epitelial do colo uterino. Os efeitos colaterais são leves e controláveis⁷⁵(B).

Com a introdução do interferon alfa para o tratamento de verrugas genitais, aumentaram as esperanças de que ao mesmo tempo em que se eliminaria a lesão, ocorreria o mesmo com o vírus em função da melhora imunológica ou por um mecanismo antiviral específico. O tratamento é feito na forma de múltiplas injeções e os resultados em termos de desaparecimento das verrugas variam entre 36% e 62%, sem haver destruição da pele subjacente. Mesmo assim, o índice de recidiva clínica é significativo^{76,77}(B). Além disso, o tratamento é caro, causa efeitos adversos sistêmicos e necessita de múltiplas consultas médicas.

A terapêutica intra-muscular ou intra-lesional com Interferon Beta, de pacientes com lesões genitais HPV induzidas ou neoplasia intra-epitelial cervical de baixo e alto grau, mostrou-se eficaz e bem tolerada, com índice de cura de até 80%⁷⁸(B) ^{79,80}(C).

- Imiquimod

Aplicado sobre as lesões da pele da vulva ou pênis, na forma de creme a 5%, três vezes por semana, à noite, durante 16 semanas. Terapêutica de auto-aplicação e que não deve ser usada em mucosas. O uso é seguro e produz

reações inflamatórias locais, bem toleradas, em 70% dos pacientes.

Imunomodulador que induz a secreção de citocinas (interferon alfa, interleucina 12, fator de necrose tumoral alfa) a partir dos monócitos e macrófagos. Estas ativam a imunidade celular e melhoram a apresentação dos antígenos pelas células dendríticas, além de agir sobre os linfócitos B, o que leva à síntese de anticorpos^{81,82}(D).

Verificou-se, também, a capacidade do Imiquimod de indução da produção, *in vitro*, de Interferon alfa, subtipos 1, 2, 5, 6 e 8, pelos monócitos⁸³(D).

O mecanismo exato de ação da droga não é conhecido, mas aparentemente exerce, *in vivo*, ação antiviral, melhora imunológica e efeito antitumoral por um ou pela combinação dos mecanismos descritos acima e não especificamente pela destruição do tecido. Observou-se índice mais alto de desaparecimento de verrugas genitais nas mulheres em relação aos homens, em cada grupo estudado⁸⁴(A).

No tratamento de lesões HPV induzidas (verrugas) em homens, a droga demonstrou ser mais eficaz que o placebo e ter efeitos colaterais leves e não objetivos, mostrando-se segura e bem tolerada⁸⁵(B).

Em outro estudo, observou-se uma diferença significativa na cura das verrugas genitais de homens e mulheres tratados com Imiquimod nas concentrações de 5% e 1% (em favor da primeira), com erradicação das verrugas em 50% dos pacientes. Os efeitos colaterais foram nenhum ou discreta reação inflamatória local, res-

tringindo-se na maioria dos pacientes à reação eritematosa. Concluiu-se que a droga é segura e efetiva para auto-aplicação no tratamento de lesões externas quando aplicado três vezes por semana, durante 16 semanas. A taxa de recorrência foi pequena⁸⁴(A).

Cirúrgico

- Exérese cirúrgica (bisturi de lâmina e cirurgia de alta frequência);
- Eletrocoagulação;
- Crioterapia;
- Apresenta índices de cura entre 69% e 79%⁶¹(D) ^{86,87}(B);
- Laserterapia.

Forma terapêutica mais eficaz para tratamento de condilomatoses em mulheres grávidas⁸⁸(C).

Formas terapêuticas como excisão cirúrgica, eletrocauterização e vaporização pelo laser podem remover rapidamente as verrugas, mas estes procedimentos podem ser dolorosos, são destrutivos e as recorrências são comuns, ocorrendo no caso da terapia pelo laser em 9% a 72%⁶¹(D).

Sendo uma doença sexualmente transmissível (DST), recomenda-se a avaliação e o tratamento do parceiro sexual, o uso do preservativo e o esclarecimento quanto ao potencial oncogênico das lesões.

Como ainda não existem métodos para erradicar o vírus da região ano-genital e devido à possibilidade de ocorrerem recidivas, é importante o acompanhamento médico após tratamento.

PREVENÇÃO DA INFECÇÃO E DO CÂNCER DE COLO UTERINO

PRESERVATIVO

O uso do preservativo é recomendado principalmente para os indivíduos que nunca tiveram contato com o HPV. Estudo demonstrou que o seu uso exerceu efeito protetor contra o aparecimento de novas lesões sugestivas de infecção por HPV em parceiros de mulheres com esta infecção e que no início do atendimento pareciam sadios⁸⁹(C).

VACINAS

No momento estão em fase de pesquisa e, de acordo com os resultados, podem se tornar um importante meio de prevenção da infecção e do câncer cervical uterino⁹⁰(D) ⁹¹(C).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOSES

O diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras do câncer de colo uterino são as principais formas de prevenção. Em geral, as lesões provocadas pela infecção não causam sintomas como corrimento, sangramento, ardor ou prurido e por esta razão são detectadas apenas através do exame médico. Assim, recomenda-se consultar regularmente o ginecologista e a realização de exames preventivos.

EDUCAÇÃO

Tem grande importância, especialmente nas populações de baixa renda⁹²(C).

REFERÊNCIAS

1. Brown DR, Fife KH. Human papillomavirus infections of the genital tract. *Med Clin North Am* 1990; 74:1455-85.
2. Chang F. Role of papillomaviruses. *J Clin Pathol* 1990; 43: 269-76.
3. Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:203-11.
4. Zur Hausen H, de Villiers EM. Human papilloma viruses. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 427-47.
5. Syrjänen KJ. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. *APMIS* 1989; 97:957-70.
6. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328-37.
7. Villa LL, Sichero L, Rahal P, Caballero O, Ferenczy A, Rohan T, et al. Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *J Gen Virol* 2000; 81:2959-68.
8. Oriel JD. Natural risk of genital warts. *Brit J Vener Dis* 1971; 47:1-13.
9. van der Graaf Y, Moliijn A, Doornewaard H, Quint W, van Doorn LJ, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002; 156:158-64.
10. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106-14.
11. Acladiou NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer* 2002; 98:435-9.
12. Wälboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-9.
13. Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 2000: Rio de Janeiro, INCA, 2000.
14. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Sorensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355:2189-93.
15. van Duin M, Snijders PJ, Schrijnemakers HF, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MA, et al. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer* 2002; 98:590-5.

16. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
17. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; (205):189-93.
18. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:622-35.
19. Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez SE, Fierro-Velasco FJ, Peñaloza-González JM, Sánchez-Corona J. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:1119-23.
20. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Costa M, Greenblatt R. Prevalence and risk factor for anal papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 183:383-91.
21. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus. DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res* 1991; 51:1014-9.
22. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, Greer P, Rolston F, Evatt BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma: retrospective analyses by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1992; 140:1345-55.
23. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:1350-8.
24. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Variations of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59:753-7.
25. Kiviat NB, Critchlow CW, Holmes KK, Kuypers J, Sayer J, Dunphy C, et al. Association of anal dysplasia and human papillomavirus with immunosuppression and HIV infection among homosexual men. *AIDS* 1993; 7:43-9.
26. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuypers J, Daling JR, Hawes SE, et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection. Immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995; 9:1255-62.
27. Palefsky JM, Holly EA, Raiston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual/bisexual men. *AIDS* 1998; 12:495-503.

28. Palesfky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J infect Dis* 1998; 177:361-7.
29. Condyloma acuminatum: United States, 1966 - 1981. *MMWR* 1983; 32:306-8.
30. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3-8.
31. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prola JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saude Publica*, 2002; 36:95-100.
32. Hagensee ME, Slavinsky J, Gaffga CM, Suros J, Kissinger P, Martin DH. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:653-8.
33. Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee SK, Adam DE, et al. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. *J Infect Dis* 2000; 182:1097-102.
34. Summersgill KF, Smith EM, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:62-9.
35. Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, Goldmann D, Kuypers J, Kiviat NB, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:365-73.
36. Boxman IL, Hogewoning A, Mulder LH, Bouwes Bavinck JN, ter Scheget J. Detection of papillomavirus types 6 and 11 in pubic and perianal hair from patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2270-3.
37. Strauss S, Sastry P, Sonnex C, Edwards S, Gray J. Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect* 2002; 78:135-8.
38. Levine RU, Crum CP, Herman E, Silvers D, Ferenczy A, Richart RM. Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. *Obstet Gynecol* 1984; 64:19-20.
39. Rosemberg SK. Subclinical papilloma viral infection of male genitalia. *Urology* 1985; 26:554-7.
40. Barrasso R, Guillemotonia A, Catalan F, Coupez F, Siboulet A. Lésions génitales masculines a papillomavirus: Intérêt de la colposcopie. *Ann Dermatol Vénereol* 1986; 113:787-95.
41. Krebs HB, Schneider V. Human papillomavirus-associated lesions of the penis: colposcopy, cytology, and histology. *Obstet Gynecol* 1987; 70:299-304.
42. Rosemberg SK, Reid R. Sexually transmitted papillomaviral infections in the male:

- I. anatomic distribution and clinical features. *Urology* 1987; 24:488-92.
43. Jacyntho C, Fonseca NM, Costa CM, Mongenot CAB. Importância do teste do azul de toluidina na peniscopia: análise de 41 casos. In: Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, 15, São Paulo, 1989. Anais. São Paulo; 1989. p.63.
44. Nicolau SM, Martins NV, Ferraz PE, Stavale JN, Goncalves WJ, Baracat EC, et al. Importance of peniscopy, oncologic cytology and histopathology in the diagnosis of penile infection by human papillomavirus. *Rev Paul Med* 1997; 115:1330-5.
45. Nicolau SM. Diagnóstico da infecção genital 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].
46. Nicolau SM, Camargo CGC, Stávale JN, Gallo C, Dôres GB, Lörincz A, et al. Hybrid Capture in the detection of HPV-DNA in male sexual partners of women with genital infection. Final results Oral presentation, HPV 2001, Florianópolis, Brazil, 2001.
47. Teixeira J, Derchain SFM, Teixeira LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus humano (HPV). *RBGO* 2002; 24: 315-20.
48. Krebs HB, Helmkamp BF. Treatment failure of genital condylomata acuminata in women: role of the male sexual partner. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 65:337-9.
49. Ayre JE. The vaginal smear: "precancer" cell studies using a modified technique. *Am J Obs* 1949; 58:1205-19.
50. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the vagina and cervix. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol*, 1976; 20:505-9.
51. Schneider A, Meinhardt G, De Villiers EM, Gissman L. Sensitivity of the cytologic diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV DNA Hybridization studies. *Diagnostic Cytopathol* 1987; 3:250-5.
52. Galvane JO, Roteli-Martins C, Tadini V. Achados da inspeção visual com ácido acético para rastreamento de câncer do colo uterino. *J Brás Doenças Sex Transm* 2002; 14: 43-5.
53. Law KS, Chang TC, Hsueh S, Jung SM, Tseng CJ, Lai CH. High prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive carcinoma in women with a cytologic diagnosis of low grade squamous intraepithelial lesions. *J Reprod Med* 2001; 46:61-4.
54. Walboomers JM, Husman AM, Snijders PJ, Stel HV, Risse EK, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Meijer CJ. Human papillomavirus in false negative archival cervical smears: implications for screening for cervical cancer. *J Clin Pathol* 1995; 48:728-32.

55. Holub Z, Lukác J, Chválová M, Brozková H, Nováková M, Poustková M. Evaluation of the role of the HPV test in routine clinical practice: prospective study. *Ceska Gynekol* 1999; 64:238-41.
56. Finan RR, Irani-Hakime N, Tamim H, Almawi WY. Molecular diagnosis of human papillomavirus: comparison between cervical and vaginal sampling. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9:119-22.
57. Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999; 8:157-64.
58. Southern SA, Graham DA, Herrington CS. Discrimination of human papillomavirus types in low and high grade cervical squamous neoplasia by in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol* 1998; 7:114-21.
59. Marin J, Ursic-Vrscaj M, Erzen M. Detection of human papillomaviruses (HPV-16,18) in cervical smears by in situ hybridization. *Isr J Med Sci* 1994; 30:448-50.
60. Zhu WY, Blauvelt A, Goldstein BA, Leonardi C, Penneys NS. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated in vitro with liquid nitrogen, trichloroacetic acid, and podophyllin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:710-4.
61. Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20:S91-S97.
62. Heaton CL. Clinical manifestations and modern management of condylomata acuminata: a dermatologic perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1345-50.
63. Krebs H-B. Treatment of genital condylomata with topical 5-fluorouracil. *Dermatol Clin* 1991; 9:333-41.
64. Krebs HB, Helmkamp BF. Chronic ulcerations following topical therapy with 5-fluorouracil for vaginal human papillomavirus-associated lesions. *Obstet Gynecol* 1991; 78:205-8.
65. Nicolau SM, Girão MJBC, Klotzel D, Stávale JN, Oliveira LM. Tratamento da infecção cérvico-vaginal pelo papilomavírus humano com 5-Fluorouracil e adenose vaginal – relato de casos. In: X Congresso Brasileiro - II Congresso Latino-Americano de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, São Paulo, 1995. Anais. São Paulo, 1995. (TL 067).
66. Cezarino, ER. Estudo colposcópico, histológico e histoquímico de lesões vaginais causadas pelo 5-Fluorouracil. São Paulo, 1996. [Tese – Mestrado - Universidade Federal de São Paulo Paulo - Escola Paulista de Medicina].

67. Holmes MM, Weaver SH, Vermillion ST. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 5-fluorouracil for the treatment of cervicovaginal human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7:186-9.
68. Von Krogh G, Hellberg D. Self-treatment using a 0.5% podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women. *Sex Transm Dis* 1992; 19:170-4.
69. Beutner KR, Conant MA, Friedman-Klein AE, Illeman M, Artman NN, Thisted RA, et al. Patient applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet* 1989; 1:831-4.
70. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-treatment podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* 1990; 88:465-9, 1990.
71. Greenberg MD, Rutledge, LH, Reid R, Berman NR, Precop SL, et al. A double blind randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol* 1991; 77:735-9.
72. Von Krogh G. Topical self-treatment of penile warts with .5% podophyllotoxin in ethanol for four or five days. *Sex Transm Dis* 1987; 58:135-40.
73. Baker DA, Douglas JM, Buntin DM, Micha JP, Beutner, Pastner B. Topical podofilox for the treatment of condylomata acuminata in women. *Obstet Gynecol* 1990; 76:656-9.
74. Rosenberg MJ, Long SC, Adair DW, Isenberg R. Patient-applied treatment for genital warts: experience from a large postmarketing study. *J Dermatol Treat* 1995; 6:223-6.
75. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Chequer JC, Hernandez-Celaya ME, Barahona-Bustillos E, Andrade-Manzano AF. Randomized placebo-controlled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2001; 97:621-4.
76. Eron SJ, Judson F, Tucker S, Praver S, Mills J, Murphy K, et al. Interferon therapy for condyloma acuminata. *N Engl J Med* 1986; 315:1059-64.
77. Friedman-Kein AE, Eron LJ, Conant M, Growdon W, Badiak H, Bradstreet PW, et al. Natural interferon alfa for treatment of condyloma acuminata. *JAMA* 1988; 259:533-8.
78. De Aloysio D, Miliffi L, Iannicelli T, Penacchioni P, Bottiglioni F. Intramuscular interferon-beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papillomavirus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:420-4
79. Mojana G, Carinelli S, Borroni R, Buonaguidi A, Luzzu A, Milesi M. The diagnosis and therapy of HPV-associated genital lesions: the role of systemic beta-interferon treatment. *Minerva Ginecol* 1995; 47:31-7
80. Penna C, Fallani MG, Gordigiani R, Sonni L, Taddei GL, Marchionni M. Intralesional beta-interferon treatment of cervical intraepithelial neoplasia associated with

- human papillomavirus infection. *Tumori* 1994; 80:146-50.
81. Hengge UR, Benninghoff B, Ruzicka T, Goos M. Topical immunomodulators—progress towards treating inflammation, infection, and cancer. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:189-98.
82. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995; 58:365-72.
83. Megyeri K, Au W-C, Rosztoczy I, et al. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. *Mol Cell Biol* 1995; 15:2207-18.
84. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA, and the HPV Study Group. Self-administered Topical 5% Imiquimod Cream for External Anogenital Warts. *Arch Dermatol* 1998; 134:25-30.
85. Syed TA, Hadi SM, Qureshi ZA, Ali SM, Kwah MS. Treatment of external genital warts in men with imiquimod 2% in cream. A placebo-controlled, double-blind study. *J Infect* 2000; 41:148-51.
86. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *J Int Dermatol* 1985; 24:535-536.
87. Godley M, Bradbeer C, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Méd* 1987; 63:390-2.
88. Arena S, Marconi M, Frega A, Villani C. Pregnancy and condyloma. Evaluation about therapeutic effectiveness of laser CO2 on 115 pregnant women. *Minerva Ginecol* 2001; 53: 389-96.
89. Hippelainen MI, Hippelainen M, Saarikoski S, Syrjanen K. Clinical course and prognostic factors of human papillomavirus infections in men. *Sex Transm Dis* 1994; 21:272-9.
90. Gérard CM, Baudson N, Kraemer K, Bruck C, Garçon N, Paterson Y, et al. Therapeutic potential of protein and adjuvant vaccinations on tumour growth. *Vaccine* 2001; 19:2583-9.
91. Lehtinen M, Luukkaala T, Wallin KL, Paavonen J, Thoresen S, Dillner J, et al. Human papillomavirus infection, risk for subsequent development of cervical neoplasia and associated population attributable fraction. *J Clin Virol* 2001; 22:117-24.
92. Shepherd J, Pærsman G, Weston R, Napuli I. Cervical cancer and sexual lifestyle: a systematic review of health education interventions targeted at women. *Health Educ Res* 2000; 15:681-94.
93. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:293-9.