

Projeto de pesquisa

Título: Criocirurgia com nitrogênio líquido *versus* ácido tricloroacético, ou sua associação, no tratamento de verruga anogenital do pênis: um ensaio clínico, randomizado.

Autores:

Mariana Mathias Morita

Vítor Cercal de Oliveira

Hélio Miot (orientador)

Departamento onde a pesquisa será desenvolvida:

1. Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP.

Resumo:

INTRODUÇÃO: As verrugas anogenitais (VAGs) são lesões epiteliais benignas muito prevalentes: estima-se que 10% dos indivíduos apresentarão VAGs ao longo da vida e sua incidência é estimada entre 160 e 289 casos a cada 100.000 indivíduos ao ano, no mundo. Constituindo, assim, importante problema de saúde pública. São causadas pelo papiloma vírus humano (HPV), especialmente pelos tipos HPV-6 e 11. Apesar da implementação das atuais campanhas de vacinação, os indivíduos permanecem suscetíveis às VAGs causadas pelos tipos virais não contidos na vacina, o que justifica a sua ainda elevada taxa de incidência.

Atualmente, existem muitas opções terapêuticas tópicas ou ablativas disponíveis para serem usadas no tratamento das VAGs, entretanto, não há estudos que apontem uma terapia absoluta, uma vez que estes tratamentos são associados a eficácia limitada e elevada taxa de recorrência.

Na prática clínica, ácido tricloroacético (ATA) e nitrogênio líquido (NL) vêm sendo usados em associação, por médicos dermatologistas e ginecologistas, contudo, há uma falta de ensaios clínicos que comparem a associação de NL e ATA no tratamento das VAGs e comprovem a eficácia destas práticas, o que reforça a importância do estudo desta abordagem terapêutica.

OBJETIVO: Avaliar comparativamente a eficácia das três estratégias destrutivas locais para as VAGs do pênis: criocirurgia com nitrogênio líquido por 10 segundos, ácido tricloroacético a 90% ou a associação de ambos.

MÉTODO: Ensaio clínico randomizado, paralelo, controlado envolvendo pacientes do sexo masculino, atendidos em ambulatório de ISTs da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP portadores de verrugas anogenitais (VAGs) do pênis. Depois de randomizados, os pacientes que aceitarem participar do estudo serão tratados com um dos três possíveis tratamentos: criocirurgia com nitrogênio líquido (NL), terapia cáustica com ácido tricloroacético 90% (ATA) ou associação de ambos, ATA seguido de NL. A principal variável dependente será a contagem das VAGs antes do tratamento e depois de quatro semanas. Também serão analisadas as variáveis: idade, imunossupressão, tabagismo, topografia (glande, haste, prepúcio) e escolaridade. Os dados serão avaliados por intenção de tratamento e a variação do número de lesões será avaliada por modelo linear generalizado de efeitos mistos para contagens (binomial negativo) e ajustado às covariáveis. O dimensionamento amostral se baseará em um pré-teste com os primeiros 80 pacientes, o que deve demandar o acompanhamento de 120 tratamentos.

Palavras-chave: Criocirurgia; Nitrogênio; Infecções por Papillomavirus; Ácido Tricloroacético

Introdução

As verrugas anogenitais (VAGs) são lesões epiteliais benignas muito prevalentes, estima-se que 10% dos indivíduos apresentarão verrugas genitais ao longo da vida, e já foram descritas desde a Grécia Antiga. Existem manuscritos que relatam lesões verrucosas ou papilomatosas localizadas em região genital, palmar e plantar, sendo denominadas *condyloma acuminatum*, *figus* ou *thimion*. Também há relatos na Roma Antiga que sugerem a transmissão sexual de tais lesões verrucosas^{1,2}. No Brasil, são popularmente conhecidas como lesões em “crista-de-galo”.

VAGs são causadas pelo papiloma vírus humano HPV (*human papillomavirus*). Trata-se de um vírus que frequentemente acomete o homem, provocando lesões benignas de aspecto verrucoso. No entanto, alguns tipos virais, como HPV-16 e 18 são considerados de alto potencial oncogênico. Nesses casos, frequentemente estão associados ao câncer cervical uterino, anogenital, de orofaringe e boca. O HPV é altamente contagioso e sua transmissão pode ocorrer tanto pelo contato direto com epitélios infectados ou através de mãos e objetos contaminados com o vírus vivo, que entram em contato com a pele ou mucosa não íntegra. A principal forma é pelo contato sexual, incluindo contato oral-genital, genital-genital, ou mesmo manual-genital, e os indivíduos, ainda que não apresentem nenhum sinal ou sintoma, podem transmitir o vírus².

O HPV é um vírus DNA, não envelopado, pertencente à família *Papoviridae*. É capaz de infectar seres humanos e espécies animais, sendo o homem o hospedeiro mais extensivamente estudado. Trata-se de um vírus com tropismo por células epiteliais e sua replicação ocorre no núcleo das células escamosas. O período de incubação do HPV varia de três semanas a oito meses, com uma média de 2 a 3 meses após o contato inicial, podendo permanecer latente no hospedeiro por longos períodos de vida².

Existem mais de 150 tipos diferentes de HPV, dos quais 40 podem infectar o trato genital, sendo que os tipos 6 e 11 são os mais frequentemente associados às VAG; considerados de baixo risco pela sua capacidade oncogênica¹.

O HPV é uma das ISTs mais prevalentes no mundo todo, com taxas de infecção que variam de 1-5% dos indivíduos³. Em adultos jovens, com vida sexual ativa, há alta prevalência da infecção, sendo essa a IST mais comum no Brasil no período de 1998 a 2001 (39,6% em homens e 21% em mulheres de todos os diagnósticos de doenças sexualmente transmissíveis nesse período).

Observou-se um aumento na incidência de todas as infecções sexualmente transmissíveis, inclusive das VAGs, nos últimos anos, apesar da cobertura vacinal da população. Não é comum o desenvolvimento de verrugas genitais em crianças e a presença dessas lesões deve chamar atenção para possibilidade de abuso sexual^{1,4,5}.

As VAGs constituem importante problema de saúde pública, e sua incidência é estimada entre 160-289 casos a cada 100.000 pessoas ao ano, no mundo⁶. O aumento importante observado nos últimos 50 anos na incidência das verrugas anogenitais por HPV se relaciona com a promiscuidade e o início da sexualidade mais precoce dos jovens. A incidência estimada chega a 2,4% dos homens imunocompetentes entre 18 e 30 anos, e 1,7% de homens imunocompetentes

no geral.^{1,5,7}. Essa prevalência é muito maior entre portadores do HIV, chegando a mais de 50% de ocorrência em oito anos de seguimento.

Sabe-se que existem algumas situações predisponentes para a infecção, tais como: prepúcio redundante e fimose, balanites de repetição, presença de infecção na parceira e coinfeção por outras doenças sexualmente transmissíveis.

As localizações mais frequentes das lesões no homem são, segundo dados não publicados do ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu:

- Prepúcio - 60 a 90% dos casos
- Corpo do pênis - 8 a 55% dos casos
- Glande - 1 a 20% dos casos
- Escroto - 5 a 20% dos casos.
- Uretra - 9 a 21% - a contaminação uretral algumas vezes se manifesta na forma de verruga que se exterioriza pelo meato.

O quadro clínico está relacionado com a localização anatômica da lesão, com o tipo de vírus causador e com o estado imunológico do hospedeiro, podendo causar lesões benignas ou pré-malignas na pele e mucosas. Comumente, as VAGs são indolores, porém, provocam elevado desconforto físico. A presença das VAGs, reconhecidamente, leva a um prejuízo na qualidade de vida e na atividade sexual dos pacientes e se relaciona a sentimentos de ansiedade, culpa, raiva, perda da auto-estima e também preocupações quanto à fertilidade e risco de desenvolvimento de câncer⁶.

Entre os ônus causados ao portador de uma VAG ou outras lesões anogenitais, o impacto psicossocial é de grande relevância, seja em homens, seja em mulheres – cujo comprometimento nas esferas “saúde emocional” e “atividade sexual” é maior em comparação aos homens^{8,9}.

Dentre as formas clínicas conhecidas (verruga vulgar, verruga em mosaico, verruga filiforme, verruga plana, verruga plantar), as VAGs se inserem no grupo de lesões que acometem principalmente as mucosas. Além do condiloma acuminado, acometem também as mucosas: Papulose de Bowen, Papilomatose Oral Florida, Hiperplasia Epitelial Focal (doença de Heck), Papilomatose Respiratória Recidivante e Epidermodisplasia Verruciforme^{1,2,4}.

As VAG, suas formas clínicas conhecidas e evoluções neoplásicas, especialmente o câncer de colo de útero, têm importante ônus ao sistema de saúde, além do impacto individual. Alguns países, diante da possibilidade de vacinação para diferentes tipos de HPV, estimam os valores que atualmente são gastos e esperam os resultados das campanhas de vacinação, pois a expectativa é de melhora na qualidade de vida da população e redução do custo financeiro que as doenças relacionadas ao HPV causam. Estima-se que, na Suazilândia, se gasta, anualmente, US\$16 milhões com estas condições. O câncer de colo de útero é o mais oneroso, com cerca de 80% do custo total. Já o tratamento das VAG representa 6% do custo, o que significa em torno de US\$1 milhão¹⁰.

Cerca de 70 % dos indivíduos que têm contato sexual com parceiro infectado desenvolvem VAG. Pouco se conhece da infecção no homem, entretanto podemos extrapolar os dados de

infecção na mulher para estes, ou seja, 65% das infecções regredem espontaneamente no primeiro ano, 14% possuem um alto índice de recorrência (reaparecimento) e 45% dos pacientes tratados podem manter o vírus latente, ou seja, serem portadores.

No Brasil, o Ministério da Saúde introduziu a vacina quadrivalente, contendo os vírus HPV 6, 11, 16 e 18. As faixas etárias alvo nas campanhas de vacinação são meninas e meninos jovens (entre 9-14 anos e 11-14 anos), isso porque estudos associaram maior eficácia da vacina quando inoculada em jovens antes do início da vida sexual quando comparada a adultos jovens. O esquema vacinal consiste de duas doses para imunocompetentes e de três doses para imunocomprometidos pelo HIV. As atuais campanhas de vacinação possuem maior enfoque em prevenir a infecção contra os tipos oncogênicos do HPV, assim, têm abrangência restrita para controlar a infecção pelos demais tipos do vírus, de modo que a prevenção de verrugas genitais é considerada como um desfecho secundário e os indivíduos permanecem suscetíveis às VAGs causadas pelos tipos virais não contidos na vacina^{2,3}.

VAGs se apresentam como pápulas, pedunculadas ou não, de coloração acastanhada ou amarelada, localizadas na mucosa genital e anal (figura 1). Em alguns casos, a lesão de VAGs pode crescer e formar massa vegetante exofítica, que pode causar obstrução do ânus e da vulva sendo conhecida como condiloma acuminado gigante (Buschke-Löwenstein), considerado carcinoma *in situ*.



Figura 1. Lesões verrucosas do condiloma acuminado.

Microscopicamente, as VAGs têm bordas bem definidas constituídas por epitélio escamoso pluriestratificado acantótico com alongamento de cones epiteliais que por vezes se dispõem sobre pedúnculo de tecido fibroconjuntivo. Caracteristicamente, a hiperplasia da camada

basal é mínima ou inexistente. A camada malpighiana apresenta maturação ordenada, outras vezes, observam-se células epiteliais de citoplasma volumoso, claro e com núcleos irregulares, ou por vezes picnóticos, denominadas coilócitos.

O diagnóstico é clínico, através da observação das verrugas. Se houver necessidade de diagnóstico diferencial com outras dermatoses ou investigação de transformação displásica, o exame anatomopatológico é suficiente. O exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) identifica o vírus em locais sem lesão próximos às lesões e também em indivíduos sem lesões. A especificação do tipo de HPV não influencia no manejo das VAGs⁴.

O tratamento das verrugas anogenitais se dá, preferencialmente, pelos seguintes métodos: podofilina a 25% em solução alcoólica; podofilotoxina a 0,5% em solução/ e 0,15% em creme; 5-fluorouracil; ácido tricloroacético 80 a 90% (ATA); criocirurgia (nitrogênio líquido ou NL); eletrocoagulação ou laser; interferon; imiquimode a 5%; hidróxido de potássio (KOH)^{2,3,8,10-13}.

Os tratamentos clínicos (5-Fluorouracil, Imiquimod, podofilotoxina e KOH) são associados à menor aderência dos pacientes, pois dependem da aplicação domiciliar, porém, estudos associam este tipo de tratamento com menor recorrência das lesões em 12 meses. Suas taxas de clareamento completo variam de 50 a 85%, mais eficientemente, quando tratadas lesões mucosas, e muitos pacientes não dão continuidade até o final do tratamento¹⁴.

Os tratamentos cirúrgicos (ATA, nitrogênio líquido, eletrocirurgia, laserterapia) são aplicados sob supervisão da equipe médica, o que garante maior aderência ao tratamento. A eletrocirurgia é a modalidade associada ao melhor custo-benefício, entretanto, exige equipamento de maior custo, anestesia local e treinamento do médico executante. Também é associada ao maior número de efeitos adversos locais, como cicatrizes dolorosas. Esses elementos favorecem o uso da criocirurgia ou da causoterapia com ATA em unidades básicas de saúde^{15,16}.

Uma das possíveis maneiras de avaliar a eficácia dos tratamentos é analisar a sua competência em levar ao clareamento completo. Estudos associam a podofilina a 25% com um clareamento de 36-83%, enquanto que a podofilotoxina 0,15% em creme de 43-70%. Imiquimod a 5% foi relacionado a um clareamento de 35-75%; NL de 44-87%; ATA de 56-94%; eletrocirurgia de 94-100%; e no caso do laser de CO₂, o clareamento se aproxima de 100%⁶. Contudo, ainda há poucos estudos randomizados e controlados comparando a eficácia terapêutica de diferentes estratégias para verrugas anogenitais.

Ultimamente, alguns tratamentos têm sido usados em associação, por médicos dermatologistas e ginecologistas, entretanto, há uma falta de ensaios clínicos que comprovem a eficácia destas práticas, em comparação ao uso isolado⁶. Um estudo deste tipo de abordagem terapêutica é importante, diante da eficácia limitada dos tratamentos já descritos e da elevada taxa de recorrência.

No serviço de dermatologia da FMB-Unesp, são atendidos cerca de 600 pacientes por ano no ambulatório de infecções sexualmente transmissíveis. Destes, cerca de 80% dos casos são

de verrugas anogenitais, sendo que sua apresentação mais frequente é no pênis, o que favorece o desenvolvimento de estudos com essa doença.

Objetivos:

Geral

Avaliar comparativamente a eficácia das três estratégias destrutivas locais para as VAG do pênis: criocirurgia com nitrogênio líquido por 10 segundos, ácido tricloroacético a 90% ou a associação de ambos.

Específico

Avaliar características clínicas e demográficas que influenciam na resposta terapêutica das VAGs.

Métodos:

Será conduzido um ensaio clínico, paralelo, randomizado, controlado, do tratamento de verrugas penianas com criocirurgia utilizando nitrogênio líquido (10 segundos) ou ácido tricloroacético a 90% ou a sua associação, em pacientes do sexo masculino, atendidos no ambulatório de IST da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, entre os meses de março/2020 a março/2021 (vide cronograma).

Serão convidados a participarem do estudo todos os pacientes diagnosticados com lesão peniana por HPV e indicados ao tratamento. Depois de randomizados (randomização em bloco computacional), os pacientes serão submetidos ao exame clínico e tratamento das lesões com nitrogênio líquido (NL) por 10 segundos/lesão, terapia cáustica com ácido tricloroacético 90% (ATA) ou associação de ambas: ATA, seguido de NL.

As lesões tratadas serão fotografadas e catalogadas quanto à topografia, para contagem comparativa no retorno em quatro semanas (Vide Fluxograma). Todos os pacientes serão esclarecidos sobre os aspectos da pesquisa e assinarão um termo de consentimento livre esclarecido (vide TCLE).

Serão excluídos do protocolo: os pacientes que não concordarem com a participação, com fotografia das lesões; que declararem não poder comparecer à reavaliação em 4 semanas; ou que se declararem portadores de doença agravada pelo frio (grupo tratado por NL).

A randomização será realizada por computador e a alocação, conduzida segundo protocolo de Zelen. Os pacientes que não concordarem com o tratamento selecionado, serão alocados segundo o próximo número de randomização.

A principal variável dependente será a contagem numérica das lesões de verrugas anogenitais antes do tratamento e após quatro semanas. Serão também analisadas as variáveis: idade, imunossupressão, tabagismo, topografia (glande, haste, prepúcio) e escolaridade.

Os dados serão avaliados por *intenção de tratamento*, considerando-se falha terapêutica os pacientes que não comparecerem ao retorno em 28 dias.

A variação numérica das lesões será avaliada por modelo linear generalizado de efeitos mistos para contagens (binomial negativo) e ajustado pelas covariáveis.

O dimensionamento amostral se baseará em um pré-teste com os primeiros 80 pacientes, esperando-se um diferencial de mais que 30% da taxa de redução das lesões entre os tratamentos, o que deve demandar até 120 tratamentos.

O acompanhamento dos pacientes consistirá no convite para o estudo, realização de inquérito clínico e demográfico, fotografia e contagem do número de lesões apresentadas inicialmente por cada paciente, randomização do tipo de tratamento, aplicação da abordagem terapêutica selecionada e, posteriormente, recontagem das possíveis lesões remanescentes e nova randomização com aplicação de nova abordagem terapêutica, ou, constatação do clareamento completo, em retorno após 28 dias da abordagem inicial. Estes procedimentos serão realizados semanalmente em ambulatório de infecções sexualmente transmissíveis. Além disso, os dados clínicos e demográficos coletados de cada paciente e a contagem das lesões antes e depois do tratamento serão catalogados e analisados. Todos os procedimentos serão realizados de modo que 60 tratamentos sejam conduzidos por Mariana Mathias Morita e 60 tratamentos sejam conduzidos por Vitor Cercal de Oliveira, completando a amostra prevista de 120 pacientes para este estudo.

Os dados serão analisados pelo software IBM SPSS 25. Serão considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

O projeto será submetido ao comitê de ética e pesquisa da FMB - Unesp e somente será conduzido após sua aprovação e adequação.

Os participantes do estudo terão sua identidade preservada e individualidade respeitada quanto à decisão de participação ou não do projeto.

Cada voluntário receberá, previamente, um termo de consentimento livre e esclarecido através do qual formalizará o esclarecimento e sua concordância na participação no projeto de pesquisa (Ver Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

A divulgação dos resultados, ao final do trabalho, deve atingir a comunidade científica, a comissão de ética e pesquisa e, de forma aberta, a instituição onde o trabalho se desenvolveu e os participantes, se esses desejarem.

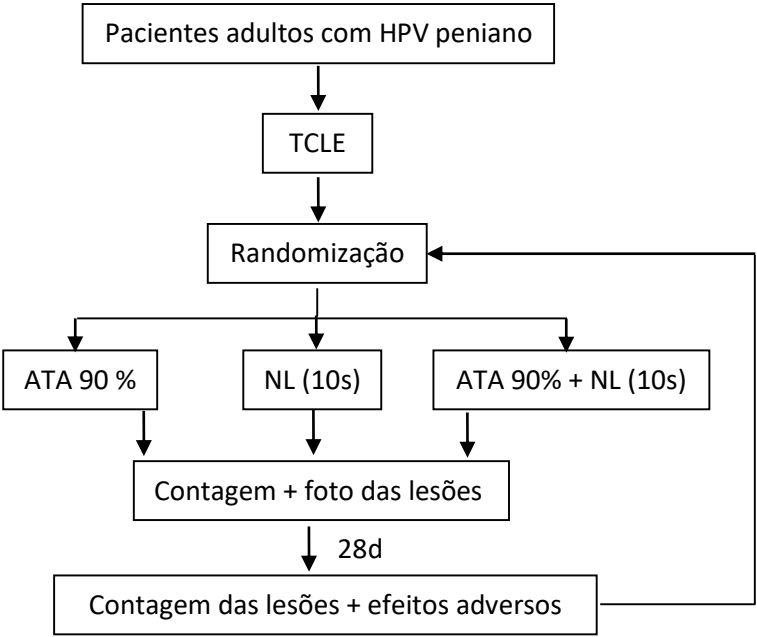
Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesses relacionados aos resultados desse trabalho, tampouco receberão qualquer tipo de patrocínio ou financiamento de empresas farmacêuticas para a realização dessa pesquisa.

O custeio do trabalho será realizado por agências de fomento (bolsa) e pela equipe de pesquisa, não onerando diretamente o paciente, a faculdade ou a comunidade.

Não haverá qualquer tipo de reembolso, ou vantagem oferecida aos alunos pela participação no estudo; assim como não haverá qualquer ônus aos pacientes que se negarem a participar.

Essa pesquisa se refere ao projeto de iniciação científica de alunos de graduação.

Fluxograma do estudo:



Questionário de avaliação das lesões:

Data:

RG:

Idade:

Escolaridade:

Tabagismo: () Não () Sim

HIV: () Não () Sim

Imunossupressão: () Não () Sim

Randomização: () NL () ATA () NL + ATA

Lesões: () Haste () Prepúcio () Glândula

Reavaliação: () Haste () Prepúcio () Glândula - Data:

Efeitos adversos:

Observações:

Planilha de custo:

Elemento	Valor unitário	Valor total
120 consultas com profissional de nível superior	R\$ 7,50	R\$ 900,00 ^a
Ácido tricloroacético 90% 100ml	R\$ 20,00	R\$ 20,00 ^b
Nitrogênio líquido (20l)	R\$ 200,00	R\$ 200,00 ^a
TOTAL		R\$ 1.120,00

a Contrapartida do HC-Unesp ; b Financiamento próprio

Cronograma:

	Início	Final
Levantamento bibliográfico	Novembro/ 2019	Fevereiro/2021
Elaboração do projeto	Novembro/ 2019	Janeiro/2020
Submissão ao comitê de ética	Janeiro/2020	Janeiro/2020
Ajustes do projeto	Fevereiro/2020	Março/2020
Submissão à FAPESP (bolsa)	Janeiro/2020	
Coleta dos dados	Março/2020	Março/2021
Análise dos dados	Março/2021	Abril/2021
Elaboração do relatório	Abril/2021	
Divulgação em veículos científicos	Maio/2021	

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO - RESOLUÇÃO 466/2012

(Participante maior de 18 anos)

Você é portador de verrugas genitais, indicado ao tratamento neste ambulatório, e foi convidado a participar de um projeto de pesquisa chamado: “Criocirurgia com nitrogênio líquido *versus* ácido tricloroacético, ou sua associação, no tratamento de verruga anogenital do pênis: um ensaio clínico, randomizado” que pretende comparar qual método é mais eficiente para tratar as suas verrugas do pênis: ATA (ácido tricloroacético), NL (nitrogênio líquido) e a associação entre ATA e NL.

Os métodos chamados ATA e NL são eficientes e são usados pelos médicos do mundo todo há anos, porém, a associação dos métodos está em estudo, pois não se sabe se ela significa resultados melhores. ATA é um ácido que queima as células das verrugas e NL é um spray que congela e destrói as células da verruga. Os três tratamentos ferem a pele e são dolorosos durante a aplicação.

Se você concordar em participar, vai receber uma das três opções, as lesões serão contadas e fotografadas para comparação em 28 dias. Serão ainda feitas perguntas sobre você e sua doença. Todo o processo não deve demorar mais de 15 minutos.

Caso não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não representará nenhuma restrição pessoal. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalidade alguma ou prejuízo do seu atendimento no Ambulatório de Dermatologia. Não haverá benefício específico em participar do estudo, uma vez que – necessariamente – suas lesões de verrugas genitais serão tratadas com técnicas utilizadas rotineiramente no ambulatório.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, sendo que uma via será entregue ao Senhor devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO EM PARTICIPAR** de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, desde que minha identidade não seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Nome: _____ Assinatura: _____

Prof. Hélio Amante Miot Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Orientador: Hélio Amante Miot, Rua Magnólia, 400, Botucatu Fone: (14) 3882-4922. E-mail: heliomiot@fmb.unesp.br

Pesquisadores: Mariana Mathias Morita, Departamento de Dermatologia da FMB-Unesp, SN Fone: (18) 99660-9705. E-mail: moritamariana@gmail.com; e Vítor Cercal de Oliveira, Departamento de Dermatologia da FMB-Unesp, SN. Fone: (14) 99627-8917. E-mail: cercalvitor@live.com.

LISTA DE RANDOMIZAÇÃO

1	ATA	NL	ATA+NL
2	NL	ATA	ANA+NL
3	ATA+NL	NL	ATA
4	ATA+NL	ATA	NL
5	NL	ATA+NL	ATA
6	ATA	ATA+NL	NL
7	ATA	NL	ATA+NL
8	NL	ATA	ANA+NL
9	ATA+NL	NL	ATA
10	ATA+NL	ATA	NL
11	NL	ATA+NL	ATA
12	ATA	ATA+NL	NL
13	ATA	NL	ATA+NL
14	NL	ATA	ANA+NL
15	ATA+NL	NL	ATA
16	ATA+NL	ATA	NL
17	NL	ATA+NL	ATA
18	ATA	ATA+NL	NL
19	ATA	NL	ATA+NL
20	NL	ATA	ANA+NL
21	ATA+NL	NL	ATA
22	ATA+NL	ATA	NL
23	NL	ATA+NL	ATA

Referências bibliográficas:

1. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35:S210-24.
2. Leto M, Santos Junior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol* 2011;86:306-17.
3. Bertolotti A, Milpied B, Fouere S, Dupin N, Cabie A, Derancourt C. Local Management of Anogenital Warts in Non-immunocompromised Adults: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019;9:761-74.
4. Fleischer AB, Jr., Parrish CA, Glenn R, Feldman SR. Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis* 2001;28:643-7.
5. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical and virologic evaluation for sexual abuse. *Arch Dermatol* 1990;126:1575-80.
6. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e263-70.
7. da Silva RJC, Sudenga SL, Sichero L, et al. HPV-related external genital lesions among men residing in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2017;21:376-85.
8. Lee TS, Kothari-Talwar S, Singhal PK, et al. Cross-sectional study estimating the psychosocial impact of genital warts and other anogenital diseases in South Korea. *BMJ Open* 2019;9:e025035.
9. Camargo CC, D'Elia MPB, Miot HA. Quality of life in men diagnosed with anogenital warts. *An Bras Dermatol* 2017;92:427-9.
10. Ginindza TG, Sartorius B, Dlamini X, Ostensson E. Cost analysis of Human Papillomavirus-related cervical diseases and genital warts in Swaziland. *PLoS One* 2017;12:e0177762.
11. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993;20:344-5.
12. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990;66:16-9.
13. Damstra RJ, van Vloten WA. Cryotherapy in the treatment of condylomata acuminata: a controlled study of 64 patients. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:273-6.
14. Bertolotti A, Milpied B, Fouere S, Cabie A, Dupin N, Derancourt C. Local management of anogenital warts in immunocompetent adults: Systematic review and pooled analysis of randomized-controlled trial data. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:1203-4.
15. Alam M, Stiller M. Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2001;137:337-41.
16. Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:365-81.