

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENGENHARIA DE SÃO CARLOS  
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

VALTER FAUSTO DOS SANTOS

**Ensaio clínico randomizado comparando duas técnicas  
no tratamento de lesões genitais induzidas pelo  
Papiloma Vírus Humano**

São Carlos  
2024

**VALTER FAUSTO DOS SANTOS**

**Ensaio clínico randomizado comparando duas técnicas no tratamento de lesões genitais induzidas pelo Papiloma Vírus Humano.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia da Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

Versão corrigida

São Carlos  
2024

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,  
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS  
DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Dr. Sérgio Rodrigues Fontes da  
EESC/USP com os dados inseridos pelo(a) autor(a).

S237e Santos, Valter Fausto dos  
Ensaio clínico randomizado comparando duas técnicas no tratamento de lesões genitais induzidas pelo Papiloma Vírus Humano. / Valter Fausto dos Santos; orientador Vanderlei Salvador Bagnato. São Carlos, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia e Área de Concentração em Bioengenharia -- Escola de Engenharia de São Carlos; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Verrugas genitais. 2. Bisturi Ultrassônico. 3. Terapia fotodinâmica. 4. Ácido tricloroacético. 5. Papiloma vírus humano. I. Título.



## FOLHA DE JULGAMENTO

**Candidato(a): Valter Fausto dos Santos**

TÍTULO: "Ensaio clínico randomizado comparando duas técnicas no tratamento de lesões genitais induzidas pelo Papiloma Virus humano"

Data da defesa: 16/02/2024

<b>Comissão Julgadora</b>	<b>Resultado</b>
Prof(a). Dr(a). Vanderlei Salvador Bagnato Instituto de Física de São Carlos - IFSC/USP -- Orientador	<u>Não votante</u>
Prof(a). Dr(a). Silvana Maria Quintana Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP/USP	<u>Aprovado</u>
Prof(a). Dr(a). Mirian Denise Stringasci de Azevedo Instituto de Física de São Carlos - IFSC/USP	<u>Aprovado</u>
Prof(a). Dr(a). Maristela Carbol Universidade Federal de São Carlos - UFSCar	<u>Aprovado</u>
Prof(a). Dr(a). Luciana de Barros Duarte Universidade Federal de São Carlos - UFSCar	<u>Aprovado</u>
Prof(a). Dr(a). Thaila Quatrini Corrêa Instituto de Física de São Carlos - IFSC/USP	<u>Aprovado</u>

  
Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato - Orientador

Prof. Dr. Adair Roberto Aguiar – Presidente da Comissão de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus todo poderoso criador dos Céus e da Terra e tudo que nela há e sem ele nada seria possível e também a Jesus Cristo seu filho amado. Ele me tem dado inspiração para essa tese de Doutorado de grande importância para mim e toda a comunidade científica. Agradeço a minha esposa e amiga Adriana Aguiar Santos e meus três filhos Gabriel, Gustavo e Guilherme pelo companheirismo e grande ajuda nas minhas dificuldades e principalmente por suportarem minha ausência em suas vidas. Agradecimento especial ao meu orientador Professor Vanderlei Salvador Bagnato por sua dedicação e profissionalismo juntamente com sua equipe do instituto de física de São Carlos: Doutora Natalia, Doutora Mirian, Doutora Hilde, graduanda Semira, Paulo Estevão do laboratório LAT responsável pela manutenção do Bisturi ultrassônico e meus auxiliares diretos o graduando Ian Carlos de Barros Acadêmico de Medicina da UFSCar e o Ginecologista e Obstetra Doutor Rafael Manrique Duarte.

Agradecimento a participação especial do professor Doutor Daniel Sundfeld Spiga Real cirurgia plástica pela avaliação das cicatrizes das pacientes pós tratamento.

Agradeço também a todas Bibliotecárias da Universidade de São Paulo em especial a Maria Neusa de Aguiar Azevedo do Instituto de Física por sua ajuda imprescindível na captação de artigos e formatação da tese.

Também de grande importância para mim foi a ajuda do Professor Doutor Rodrigo Alves Ferreira diretor do Hospital Universitário da UFSCar na elaboração do projeto para que o mesmo fosse aprovado pela Comissão de ética da UFSCar.

Agradeço também a professora Doutora Fernanda Callegari que auxiliou na escolha dos artigos e na revisão quando o projeto era apenas um embrião.

Menção especial a Doutora Vera Lucia Damasceno Tomazella Professora do Departamento de Estatística da Universidade Federal de São Carlos que compilou os dados dessa pesquisa.

Agradecimento a equipe do Departamento Científico do Hospital Universitário da Ufscar que acompanhou esse projeto desde o inicio conseguindo salas para os atendimentos das pacientes, cuidando da agenda e providenciando todo o suporte técnico para o sucesso dessa empreitada.

E finalmente agradecimento as pacientes participantes que com todo o carinho e paciência se submeteram aos tratamentos propostos e compareceram em todos os retornos para que dessa forma pudessemos avaliar os resultados.

Ferido foi o salvador, Jesus, o nosso rei.  
Foi tido como malfeitor e transgressor da lei;  
Levado foi à morte atroz, de nada reclamou;  
O santo e justo remidor pagou perante Deus  
A transgressão de todos nós, abrindo-nos os céus.

Hino 411, CCB

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TFD	Terapia Fotodinâmica
ATA	Ácido tricloroacético
HPV	Papilomavírus humano
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
ALA	Ácido Aminolevulínico
MAL	Ácido metilaminolevulinato
SCC	Carcinoma de células escamosas
HSIL	Lesões intraepiteliais focais de alto grau
ROS	Espécies reativas de oxigênio
HAL	Hexa aminolevulinato
PpIX	Protoporfirina IX
IFSC	Instituto de Física de São Carlos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
LAT	Laboratório de Apoio técnico
FEBRASGO	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

## RESUMO

SANTOS, V. F. **Ensaio clínico randomizado comparando duas técnicas no tratamento de lesões induzidas pelo Papiloma Vírus Humano**. 2024. Tese (Doutorado) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2024.

A infecção genital por Papilomavírus humano (do inglês Human Papillomavirus - HPV) é uma doença que atinge uma grande fração da população mundial. Estima-se que até 75% da população sexualmente ativa, principalmente os mais jovens, terá contato com um ou mais tipos de HPV durante a vida. Condilomas acuminados ou verrugas anogenitais são lesões benignas que fazem parte da infecção clínica causada pelo vírus, ocorrendo em cerca de 1% da população infectada pelos HPV de baixo risco, como HPV6 ou HPV11. Técnicas utilizadas para a eliminação destas lesões envolvem agentes tópicos, imunoterapia e remoção por procedimentos cirúrgicos (tradicionais, laser, crio-cirurgia, eletrocoagulação, etc.), as quais, na maioria das vezes, necessitam de centros especializados e podem causar sequelas pós-tratamento. Neste sentido, há uma busca por novas intervenções para minimizar os efeitos pós-tratamento. Estudos anteriores mostraram que a terapia fotodinâmica (TFD) tem se mostrada promissora no tratamento de lesões clínica e subclínicas, evitando as chances de recidivas. Entretanto, necessita de várias sessões do tratamento. Este estudo clínico randomizado, realizado de novembro de 2021 a novembro de 2023, teve como objetivo avaliar comparativamente a eficácia de duas abordagens terapêuticas distintas no tratamento de lesões genitais induzidas pelo Papilomavírus Humano (HPV) em uma amostra de 36 pacientes brasileiras. O Grupo 1, com 18 pacientes, recebeu um tratamento inovador que combinava a exérese da lesão com um bisturi ultrassônico seguida de terapia fotodinâmica (TFD). O Grupo 2, também com 18 pacientes, foi submetido ao tratamento padrão com ácido tricloroacético (ATA) a 80%. Na avaliação da dor, o estudo utilizou uma escala analógica visual (EVA), onde os pacientes classificaram a dor em uma escala de 0 a 10. Os resultados demonstraram que, no Grupo 1, a média de dor durante o procedimento foi significativamente menor, com uma média de 3,5, em comparação com o Grupo 2, que teve uma média de 6,5. Esses dados sugerem que o tratamento com bisturi ultrassônico e TFD proporciona um maior conforto durante o procedimento, minimizando o desconforto dos pacientes. Quanto à cicatrização, o estudo utilizou a Escala de Cicatrização de Seattle para avaliar a qualidade das cicatrizes. Esta escala mede diferenças de superfície, espessura, altura da borda e diferença de cor entre a cicatriz e a pele normal adjacente, variando de -4 a 16, com 0 indicando uma cicatriz normal. Os resultados mostraram que 33,33% das cicatrizes no Grupo 1 foram classificadas como normais (pontuação 0), enquanto no Grupo 2, apenas 8,33% alcançaram essa classificação. Isso demonstra uma superioridade do Grupo 1 em termos de recuperação estética da pele, com uma incidência significativamente menor de cicatrizes visíveis ou desfavoráveis. Este estudo oferece percepções valiosas para a prática clínica, enfatizando a importância de considerar tanto a eficácia terapêutica quanto os resultados estéticos e o conforto do paciente no tratamento de lesões genitais por HPV.

**Palavras-chave:** Verrugas genitais. Bisturi Ultrassônico. Terapia fotodinâmica. Ácido tricloroacético. Papiloma vírus humano.

## ABSTRACT

SANTOS, V. F. **Randomized clinical trial comparing two techniques in the treatment of Genital Warts HPV induced.** 2024. Tese (Doutorado) – São Carlos School of Engineering, University of São Paulo, São Carlos, 2024

Genital infection with Human Papillomavirus (HPV) is a disease that affects a large fraction of the world's population. It is estimated that up to 75% of the sexually active population, especially the younger ones, will have contact with one or more types of HPV during their lifetime. Condylomata acuminata or anogenital warts are benign lesions that are part of the clinical infection caused by the virus, occurring in about 1% of the population infected by low-risk HPVs, such as HPV6 or HPV11. Techniques used to eliminate these lesions involve topical agents, immunotherapy and removal by surgical procedures (traditional, laser, cryo-surgery, electrocoagulation, etc.), which, in most cases, require specialized centers and can cause post-operative sequelae. treatment. In this sense, there is a search for new interventions to minimize post-treatment effects. Previous studies have shown that photodynamic therapy (PDT) has shown promise in the treatment of clinical and subclinical lesions, avoiding the chances of recurrence. However, it requires several treatment sessions. This randomized clinical study, conducted from November 2021 to November 2023, aimed to comparatively evaluate the efficacy of two different therapeutic approaches in the treatment of genital lesions induced by the Human Papillomavirus (HPV) in a sample of 36 Brazilian patients. Group 1, with 18 patients, received an innovative treatment combining lesion excision with an ultrasonic scalpel followed by photodynamic therapy (PDT). Group 2, also with 18 patients, underwent standard treatment with 80% trichloroacetic acid (TCA). In the pain assessment, the study used a visual analog scale (VAS), where patients rated the pain on a scale of 0 to 10. The results showed that in Group 1, the average pain during the procedure was significantly lower, with an average of 3.5, compared to Group 2, which had an average of 6.5. These data suggest that treatment with an ultrasonic scalpel and PDT provides greater comfort during the procedure, minimizing patient discomfort. Regarding healing, the study used the Seattle Scar Scale to evaluate the quality of scars. This scale measures differences in surface, thickness, edge height, and color difference between the scar and the adjacent normal skin, ranging from -4 to 16, with 0 indicating a normal scar. The results showed that 33.33% of the scars in Group 1 were classified as normal (score 0), while in Group 2, only 8.33% achieved this classification. This demonstrates a superiority of Group 1 in terms of aesthetic skin recovery, with a significantly lower incidence of visible or unfavorable scars. This study offers valuable insights for clinical practice, emphasizing the importance of considering both therapeutic efficacy and aesthetic outcomes and patient comfort in the treatment of genital lesions by HPV.

Keywords: Genital warts. Ultrasonic scalpel. Photodynamic therapy. Trichloroacetic acid. Human papilloma virus.

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	10
1.1	Histórico do HPV.....	10
1.2	Microbiologia do HPV.....	11
1.3	Doenças associadas a infecção pelo HPV.....	16
1.4	Fisiopatologia da infecção pelo HPV .....	17
1.5	Quadro clínico do condiloma acuminado .....	19
1.5	Diagnóstico do condiloma acuminado.....	20
1.6	Avaliação adicional.....	21
1.7	Tratamento do condiloma acuminado.....	21
2	JUSTIFICATIVA .....	25
3	OBJETIVOS.....	26
3.1	Objetivo Geral .....	26
3.2	Objetivos específicos .....	26
4	MATERIAL E MÉTODO.....	27
4.1	Seleção das pacientes.....	27
4.2	Aspectos Éticos.....	27
4.3	Tamanho da amostra e Randomização .....	27
4.4	Bisturi ultrassônico .....	28
4.5	Aplicação do ATA 80%.....	29
4.6	Bisturi ultrassônico + TFD .....	29
4.7	Avaliação dos tratamentos .....	31
4.8	Cuidados Extras Devido à Pandemia.....	32
4.9	Análise dos dados .....	32
5	RESULTADOS .....	34
5.1	Análises Descritiva dos dos dados.....	34
5.2	Testes de hipóteses para comparação entre os grupos 1 e 2 .....	46
5.3	Avaliação da qualidade das <i>cicatrices</i> .....	48
5.4	Análise do número de sessões para os dois grupos .....	52
5.5	Análise do score de Dor.....	53
5.6	Aspectos clínicos dos tratamentos .....	54
5.7	Análise da aplicação da Seattle Scar Scale (SSS).....	81
6	DISCUSSÃO .....	85
7	CONCLUSÕES.....	89
	ANEXO A – Comprovante de envio do projeto.....	95
	ANEXO B.....	96

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção genital por Papilomavírus humano (do inglês Human Papillomavirus - HPV) é uma doença que atinge uma grande fração da população mundial. Estima-se que até 75% da população sexualmente ativa, principalmente os mais jovens, terá contato com um ou mais tipos de HPV durante a vida. (1)

Em 2007, uma pesquisa realizada nos Estados Unidos mostrou uma prevalência de 26.8% (IC 95%) entre mulheres com idade de 14 a 59 anos, n = 1921, concluindo que a infecção pelo HPV é comum entre as mulheres americanas, sendo que os dados indicaram que a maior incidência da infecção ocorreu entre mulheres de 20 a 24 anos e a adesão da vacina contra o HPV foi relativamente baixa. (2)

### 1.1 Histórico do HPV

Lesões verrucosas e papilomatosas que comprometem a pele são descritas desde a Grécia antiga. Porém foi só no começo do século XX que se iniciaram as pesquisas sobre o Papiloma vírus (PV), sendo que, em 1933, o PV fora identificado como o possível agente etiológico das verrugas em coelhos. Em 1935, Rous descreveu que as verrugas em coelhos apresentavam potencial para transformação maligna. Os primeiros indícios da associação do PV com verrugas humanas se deram em 1949, quando Strauss et al., por meio de microscopia eletrônica, relataram a presença do vírus nessas lesões. Em 1950, foi descoberto o potencial carcinogênico dos papilomas vírus Humano (HPV) em pacientes com epidermodisplasia verruciforme. (13)

A estrutura do genoma viral do HPV foi desvendada em 1963 por Crawford & Crawford, porém, nos anos subsequentes, pesquisas sobre o vírus foram desestimuladas pela impossibilidade de um sistema de cultura de tecidos e pela aparente natureza benigna das verrugas humanas. (13)

Na década de 1970, pesquisadores descreveram a diversidade viral do HPV e Zur Hausen propôs a hipótese de que os HPVs também participavam da etiologia dos cânceres do colo do útero. No início dos anos 1980, houve um rápido crescimento das pesquisas, os HPVs 16 e 18 foram identificados, passou a ser considerada como agentes infecciosos naturais responsáveis pelo desenvolvimento de verrugas em diferentes grupos de mamíferos, inclusive no homem, e sua relação com o câncer cervical foi estabelecida. (13)

Em 1987, o primeiro estudo epidemiológico sobre HPV e câncer cervical foi publicado. A partir de então, vários estudos moleculares e epidemiológicos confirmam que a infecção cervical por alguns tipos de HPV é um fator precursor na gênese da neoplasia cervical, podendo o vírus levar desde anormalidades citológicas incipientes, displasias de diferentes graus, até o câncer cervical. (3,16)

A introdução da vacinação contra o HPV como uma estratégia de prevenção primária do câncer cervical tem reduzido a prevalência de lesões pré-malignas não cervicais entre mulheres vacinadas. A vacina tem se mostrado eficaz em mais de 90% dos casos e promete reduzir os casos de câncer vulvar associado ao HPV em comunidades vacinadas. (8)

Desde 2007 as vacinas contra o HPV estão sendo administradas em adolescentes nos Programas de imunização em todo o mundo, promovendo a prevenção de neoplasias cervicais e lesões clínicas induzidas pelo Vírus, neste público-alvo, principalmente entre 9 e 14 anos, não há questionamento quanto a efetividade e à segurança da vacinação. No Brasil, o Plano Nacional de Imunização (PNI) se iniciou em 2014 e contempla atualmente meninas e meninos de 9 a 14 anos com a vacina Quadri-valente (4V) contra os quatro subtipos de HPV: 16,18, 6 e 11. (16).

O condiloma genital, também denominado condiloma acuminado, representa expressão clínica da infecção pelo HPV. Trata-se de uma lesão papilar benigna comumente encontrada na pele e mucosa do trato anogenital, associada a infecção pelo HPV de baixo risco oncogênico, notadamente os HPV6 ou HPV11 que respondem por cerca de 90% dos casos deste tipo de lesão. (9) Ocasionalmente, os HPV 16, 18, 31, 33 e 35 também são encontrados no Condiloma Acuminado e podem estar associados a lesões intraepiteliais focais de alto grau (HSIL - High grade squamous intraepithelial lesion), particularmente nas pessoas vivendo com imunodeficiência humana (do inglês Human Immunodeficiency Virus - HIV). (10)

Nos Estados Unidos ocorrem cerca de 500.000 a 1 milhão de novos casos de verrugas genitais a cada ano. Estima-se que no mundo a prevalência de Condiloma Acuminado esteja entre 0,13% -5,1%, com pico de incidência em mulheres abaixo dos 24 anos de idade e em homens entre 15 e 29 anos. (11) Tanto mulheres e homens com Condiloma Acuminado apresentam risco aumentado para câncer anogenital e de cabeça e pescoço nos 10 anos que seguem o seu diagnóstico. (12)

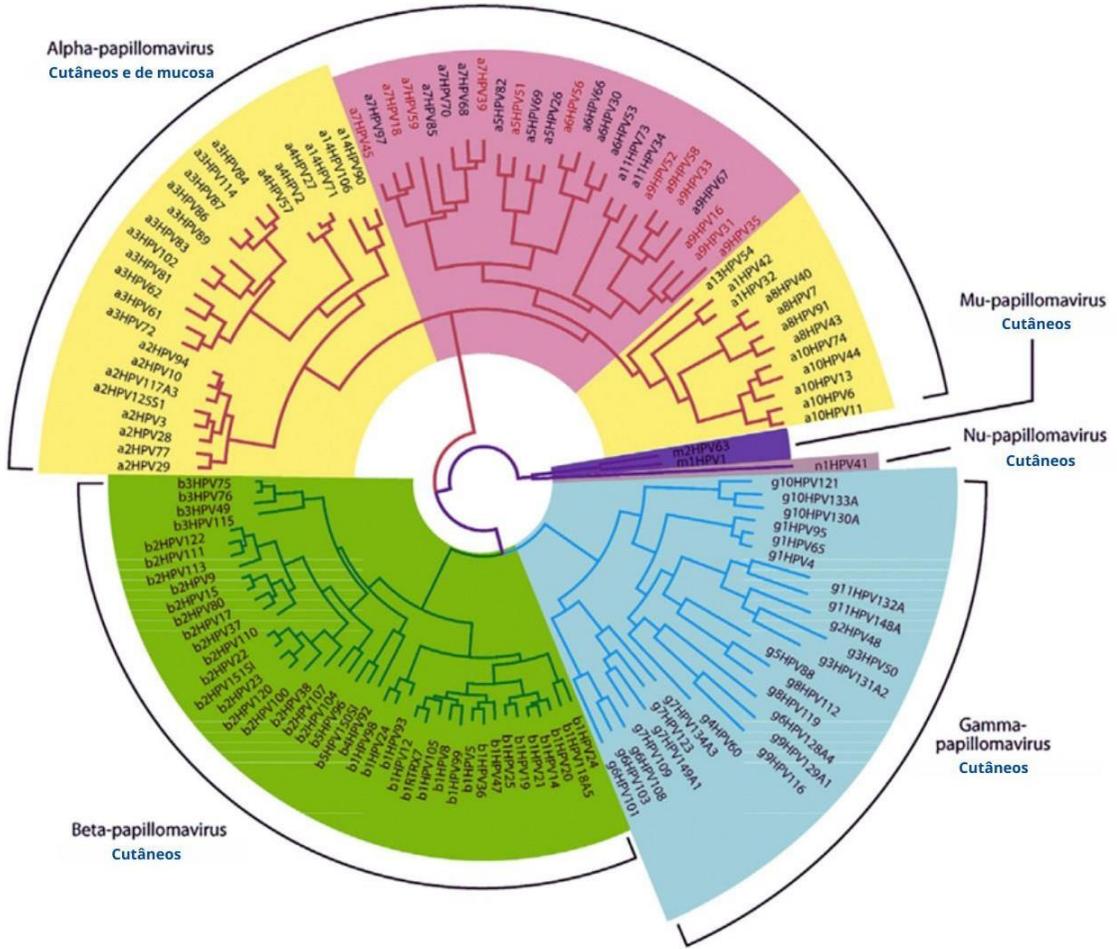
## 1.2 Microbiologia do HPV

O HPV é um vírus pertencente à família Papillomaviridae, que tem a capacidade de infectar células epiteliais em peles ou mucosas, onde pode causar lesão. Já foram descritos mais de 200 tipos genômicos de HPV, dois quais aproximadamente 45 tem tropismo pelo epitélio da região genital e perianal. O HPV é classificado de acordo com seu potencial de causar alterações pré-neoplásicas e neoplásicas nestes tecidos, sendo os de alto risco (16, 18, 31, 33, 45, 58), risco intermediário (31, 33, 35, 51, 52 e 58) e de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44).

Podem, ainda, ser agrupados de acordo com a afinidade por diferentes tipos de tecidos em epidermotrópicos (que exibem maior afinidade pela pele) e mucosotrópicos (que tem maior afinidade por mucosas). Existe uma relação entre o tipo de HPV e o tipo de tecido infectado. As mucosas representam o local mais frequentemente acometido, sendo os HPVs 6, 11, 16 e 18 encontrados neste tipo de tecido. (3)

A evolução natural do PV possibilitou modificações em seus genes, tornando-os mais ou menos carcinogênicos, além de causar variações em seu tropismo. Essa variabilidade de subtipos de HPV foi dividida em 5 gêneros: Alfa, Beta, Gama, Mu e Nu. (6)

Abaixo, a figura resume como se deu a evolução natural desse vírus.



Espécie Genética	Tipo	
Alpha 1	HPV 32	<b>Mais frequente em lesões de mucosa do que cutâneas (baixo risco)</b> Hiperplasia oral epitelial, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) Condiloma acuminado (HPV 6 e 11) Papilomatose Respiratória Recorrente (HPV 6 e 11) "Verruga de açougueiro" (HPV 7)
Alpha 8	HPV 7	
Alpha 10	HPV 6 HPV 11	
Alpha 13	HPV 54	
Alpha 9	HPV 16 HPV 31	<b>Lesões de mucosa de alto risco</b> Cada tipo mostra diferentes potenciais de carcinogênese Papulose bowenóide, Doença de Bowen (cutâneo, HPV 16)
Alpha 7	HPV 18 HPV 45	
Alpha 5	HPV 51	
Alpha 6	HPV 56	
Alpha 11	HPV 34	
Alpha 3		<b>Lesões de mucosa de baixo risco</b>
Alpha 14		
Alpha 2	HPV 3 HPV 10	<b>Mais frequente em lesões cutâneas do que em mucosas (baixo risco)</b> Verrugas planas (Alpha 2) Verruga vulgar (verruga comum, Alpha 4)
Alpha 4	HPV 2 HPV 57	
Beta 1	HPV 5 HPV 8	<b>Mais frequentemente causa lesões cutâneas, DNA é também detectado em mucosa</b> Há indícios de que atue no desenvolvimento do câncer de pele Comumente associado a Epidermodisplasia verruciforme (EV, Beta 1 e 2) ou pacientes imunossuprimidos (EV) Na população imunocompetente, em geral a infecção é assintomática, o DNA viral pode ser detectado no folículo capilar.
Beta 2		
Beta 3		
Beta 4		
Beta 5		
Gamma 1	HPV 4 HPV 65	<b>DNA Gamma pode ser detectado em amostras de pele e mucosa da população saudável</b> Infecção é assintomática na maioria dos pacientes imunocompetentes Causa lesões em pacientes imunossuprimidos Alguns tipos são conhecidos por causar lesões cutâneas na população Verrugas comuns, Verrugas plantares, Verrugas pigmentadas (HPV 4 e 65) Cistos epidermóides (HPV 60) Corpos de inclusão intracitoplasmática histologicamente distintos
Gamma 4	HPV 60	
other Gammas		
Mu 1	HPV 1	<b>Lesões cutâneas especialmente em região palmar e plantar (Myrmecia, HPV 1)</b> Corpos de inclusão intracitoplasmática histologicamente distintos Ducto écrino é pensado em ser o sítio da infecção
Mu 2	HPV 63	
Nu 1	HPV 41	<b>Isolado de lesões cutâneas</b>

Figura 1 - Árvore filogenética do HPV em humanos

Fonte: Adaptada de EGAWA *et al.* (6).

Nota: Os tipos de HPV encontrados em humanos são divididos em 5 gêneros: alpha, beta (em azul) e gamma (em verde), representam os maiores grupos. Os Alpha-papilomavírus incluem os tipos de baixo-risco com tropismo em mucosas, que causam verrugas genitais (destacados em amarelos), e os tipos de alto-risco, com tropismo em mucosas, que são responsáveis por lesões cervicais e câncer (destacados em rosa). A árvore filogenética do HPV é baseada no alinhamento dos genes E1, E2, L1 e L2.

O genoma do HPV é formado através de uma única molécula circular de DNA dupla-fita que contém 8.000 pares de bases (pb). O genoma está envolto por um capsídeo icosaédrico composto de 72 subunidades protéicas, denominadas capsômeros, as quais são proteínas transcritas a partir do gene L1 (principalmente) e L2 do genoma viral. O capsídeo não possui envelope o envolvendo (4).

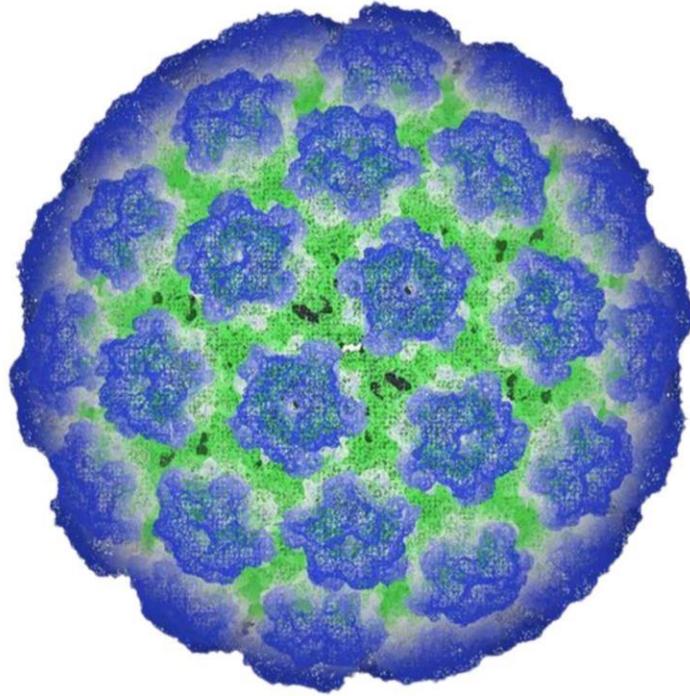


Figura 2 - Modelo do capsídeo do HPV 16

Fonte: Adaptada de MODIS; TRUS; HARRISON.

O material genético do HPV pode ser dividido em 3 sessões (4):

- LCR: região de controle longa (“long control region”);
- Genes tardios (“late genes”): L1 e L2;
- Genes precoces (“early genes”): E1 a E8.

A região LCR não é transcrita, mas atua na regulação da transcrição e replicação viral, afinal, possui regiões promotoras, que iniciam a transcrição de genes, além de sítios de ligação para fatores transcricionais. Os genes precoces (E1 a E8) são os primeiros a serem transcritos após a assimilação viral ao DNA da célula infectada, afinal, seu papel está na fuga da resposta imune do hospedeiro, produção do material genético dos futuros vírions e estímulo à mitose celular. Os genes tardios (L1 e L2) serão expressos posteriormente, já que sua transcrição origina as proteínas que irão compor o capsídeo viral. Dessa forma, com o material genético e o capsídeo, os vírions podem sair da célula infectada para infectar outras (4).

A figura abaixo mostra a organização do genoma de um HPV-16 do gênero Alfa, o mesmo gênero dos subtipos 6 e 11 associados às verrugas anogenitais. Além disso, o texto ao lado das imagens sintetiza as funções de cada gene ou proteína traduzida por esse (6).

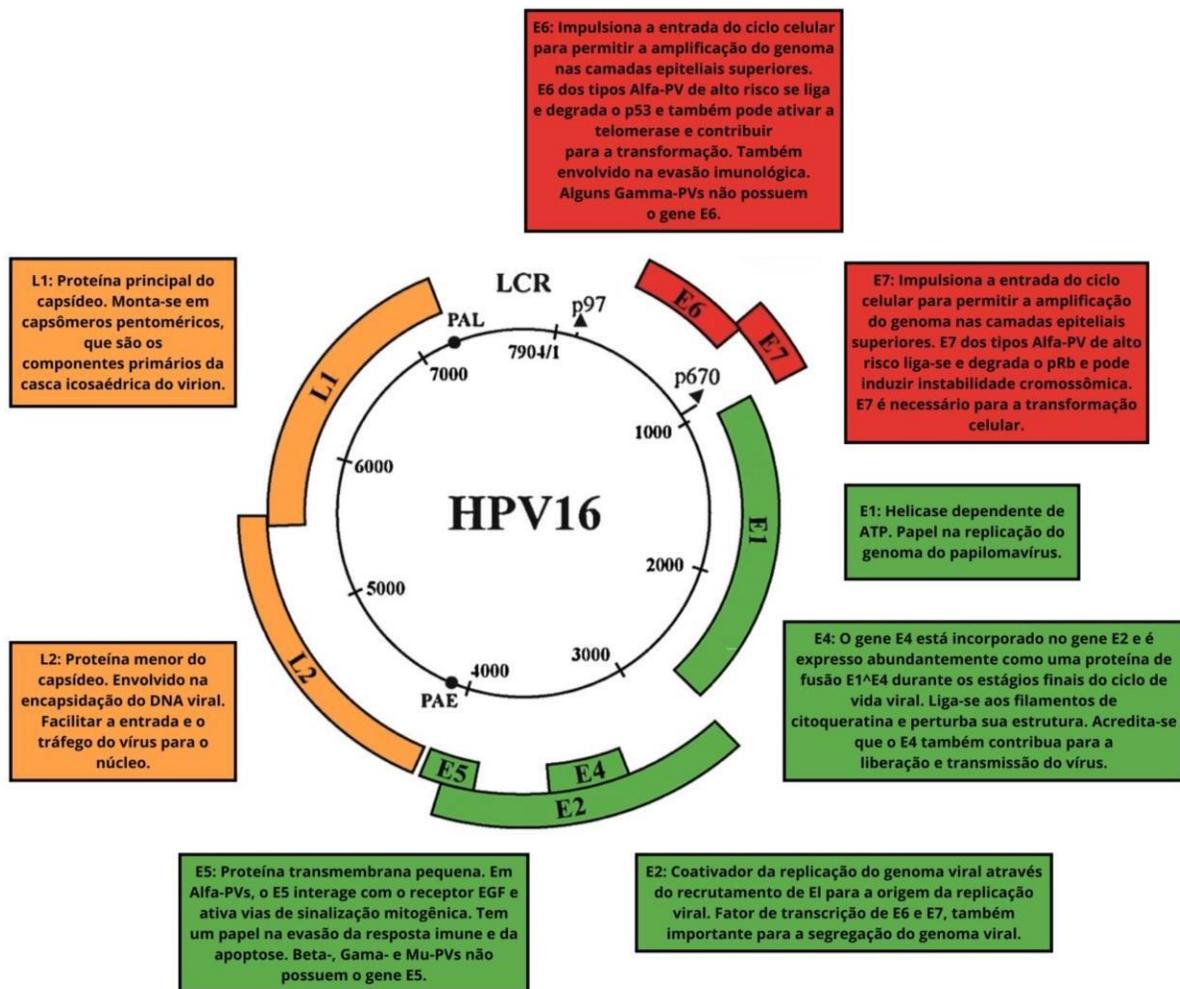


Figura 3 - Organização do genoma do Alfa-HPV-16 e função das proteínas do HPV.

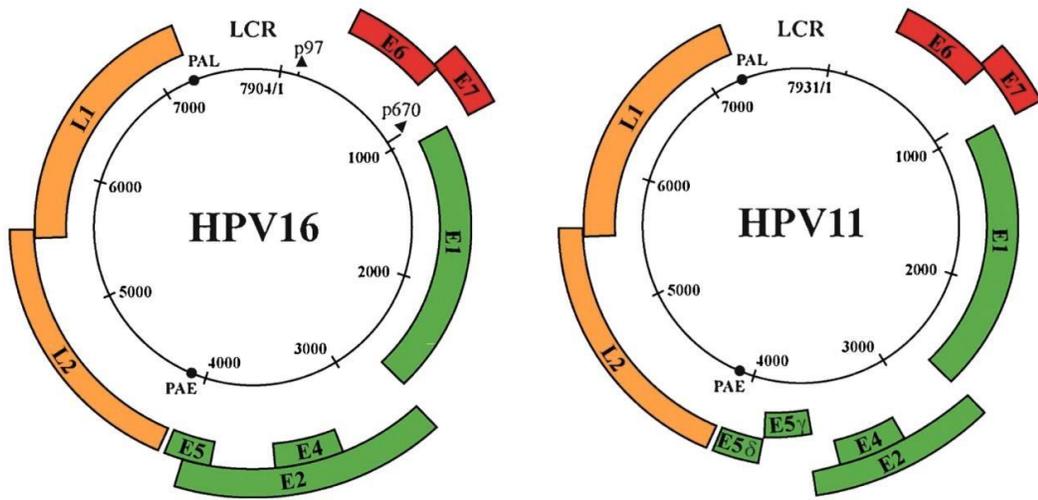
Nota: Tanto E6 quanto E7 possuem um grande número de substratos celulares, com a identidade desses substratos diferindo entre os tipos de HPV.

Fonte: Adaptada de EGAWA *et al.* (6).

A figura acima ainda destaca de forma sucinta a atuação das proteínas E5, E6 e E7 do HPV-16 e do HPV-18, as quais são reconhecidas como oncoproteínas, afinal, desempenham eventos que contribuem para o estímulo à mitose descontrolada, à fuga da resposta imune do hospedeiro, além de gerarem instabilidade genômica. As proteínas E6 e E7 impedem a proteção garantida pelas proteínas supressoras da multiplicação celular, a p53 e o produto do gene de retinoblastoma p105 (RB). A E6 liga-se à proteína p53 e promove sua degradação, já o E7 se liga e inativa o gene p105. O resultado é uma célula suscetível à mutação, aberrações cromossômicas ou ação de um cofator, variáveis que podem levar ao câncer (4).

Os subtipos de baixo risco (HPV-6 e HPV-11) se diferenciam dos subtipos oncogênicos (HPV-16 e HPV-18) pela atividade de seus genes E5, E6 e E7. Afinal, como já dito, são os genes associados ao desenvolvimento do câncer.

A figura abaixo resume as principais diferenças entre esses dois grupos.



	Alfa de Alto Risco	Alfa de Baixo Risco
E6	Codifica produtos E6	Não codifica produtos E6
	Vincula E6AP	
	Degradação de proteínas p53 e PDZ	Sem degradação das proteínas p53 e PDZ
	Inibição da transativação de acetilação do p53	
	Inibe via de sinalização Notch p53	Não conhecido
	Inibição da resposta do interferon	Inibição fraca da resposta do interferon
	Degradação de BAK	
	Ativação da telomerase	Sem ativação da telomerase
E7	Desestabiliza pRB (p105), p107 e p130	Desestabiliza p130
	Indução da entrada no ciclo celular e síntese de DNA, papel na amplificação do genoma	
	Supressão da função STAT-1	Sem supressão da função STAT-1
	Imortalização e transformação	Sem imortalização e transformação
E5	Estimulação das vias de sinalização do EGFR	Não conhecido
	Regulação negativa do MHC	

Figura 4 - Diferença entre os HPV de baixo risco (causadores de verrugas anogenitais) e de alto risco (causadores de lesões malignas).

Fonte: Adaptada de EGAWA *et al.* (6).

### 1.3 Doenças associadas a infecção pelo HPV

Observa-se relação causal de HPV e câncer de colo do útero em cerca de 90% a 100% dos casos. Os HPV 16 e 18 são os dois tipos carcinogênicos mais importantes e responsáveis por 70% dos carcinomas cervicais e 50% das neoplasias intraepiteliais de grau III. Os HPV 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 58 também têm sido detectados nas lesões de câncer cervical. (3, 16)

Dentre as patologias causadas em humanos pela infecção pelo HPV destacam-se o câncer do colo do útero e o condiloma genital. A infecção por certos tipos específicos de HPV também podem causar câncer do ânus, da orofaringe, da vulva, da vagina e do pênis. A incidência dessas patologias é significativamente inferior à do câncer do colo do útero e dos condilomas genitais. (18)

Entretanto, é interessante notar que devido ao aumento progressivo das infecções pelo HPV ao redor do mundo, o carcinoma de células escamosas (SCC) da vulva, conhecido como um câncer de mulheres pós-menopausa, está tendo uma diminuição na idade média de incidência. Um estudo epidemiológico realizado em 13 países com alta renda apontou para um aumento global na

incidência dos cânceres de vulva em 14%. A grande responsável por esse aumento global foi o aumento da incidência em mulheres com idade abaixo de 60 anos. Em mulheres acima de 60 anos praticamente não houve variação na incidência. (19)

A figura abaixo demonstra com maior clareza e especificidade a relação dos subtipos de HPV com suas manifestações clínicas em humanos:

<b>Doença</b>	<b>Tipo de HPV</b>
<b>Verrugas cutâneas</b>	
Verrugas comuns e plantares	1, 2 e 4
Verruga plana	3, 10
Verruga de açougueiro	7, 2
<b>Doença de Bowen</b>	
Genital	16
Extragenital	2, 3, 4, 16
<b>Epidermodisplasia verruciforme</b>	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17
<b>Condiloma acuminado</b>	6, 11
<b>Lesões intraepiteliais escamosas</b>	
Baixo grau	16, 31, 6, 11
Alto grau	16, 31, 52, 18
<b>Câncer de orofaringe</b>	16
<b>Câncer anal</b>	16
<b>Papilomatose respiratória</b>	6, 11

Figura 5 - Associações de doenças com subtipos do papilomavírus humano

Fonte: Adaptada de HARIRI *et al.* (7); INSINGA *et al.*(8).

#### 1.4 Fisiopatologia da infecção pelo HPV

O HPV não é transmitido através do sangue, pois não faz viremia, ou do ejaculado, exceto na presença de condiloma uretral. Assim, sua transmissão é dependente do contato pele a pele, sendo o contato sexual (oral-genital, genital-genital ou mesmo manual-genital) a sua principal forma de disseminação. Também pode ocorrer contaminação pelo HPV durante o parto ou por meio de instrumentos ginecológicos não esterilizados. (3,16)

Ocorrendo o contato pele a pele, o HPV atinge a camada basal do epitélio através de fissuras não perceptíveis na superfície da pele ou mucosa e, uma vez no interior das células germinativas, acompanha o processo de diferenciação celular. A partir daí dois possíveis cursos de infecção poderão ser estabelecidos:

a) infecção produtiva, com a estimulação de mitose, por parte de genes virais, resultando em lesões benignas como os condilomas;

b) infecção não produtiva, aonde não ocorrerá produção de vírus, mas o genoma viral será integrado ao genoma humano, rompendo mecanismos de supressão das oncoproteínas do HPV que, ao serem expressas, conduzem à imortalização celular (3,16)

Abaixo, temos uma figura que ilustra esse processo no colo uterino. Estudos recentes sugerem que nesse local, uma infecção produtiva é favorecida na ectocérvice, ao passo que uma

infecção não produtiva é mais provável de ocorrer na endocérvice. A coloração vermelha indica a expressão da oncoproteína viral E7, o que provoca uma infecção não produtiva. Enquanto que a coloração verde indica a expressão da proteína E4 nas células, ou seja, uma infecção produtiva (6).

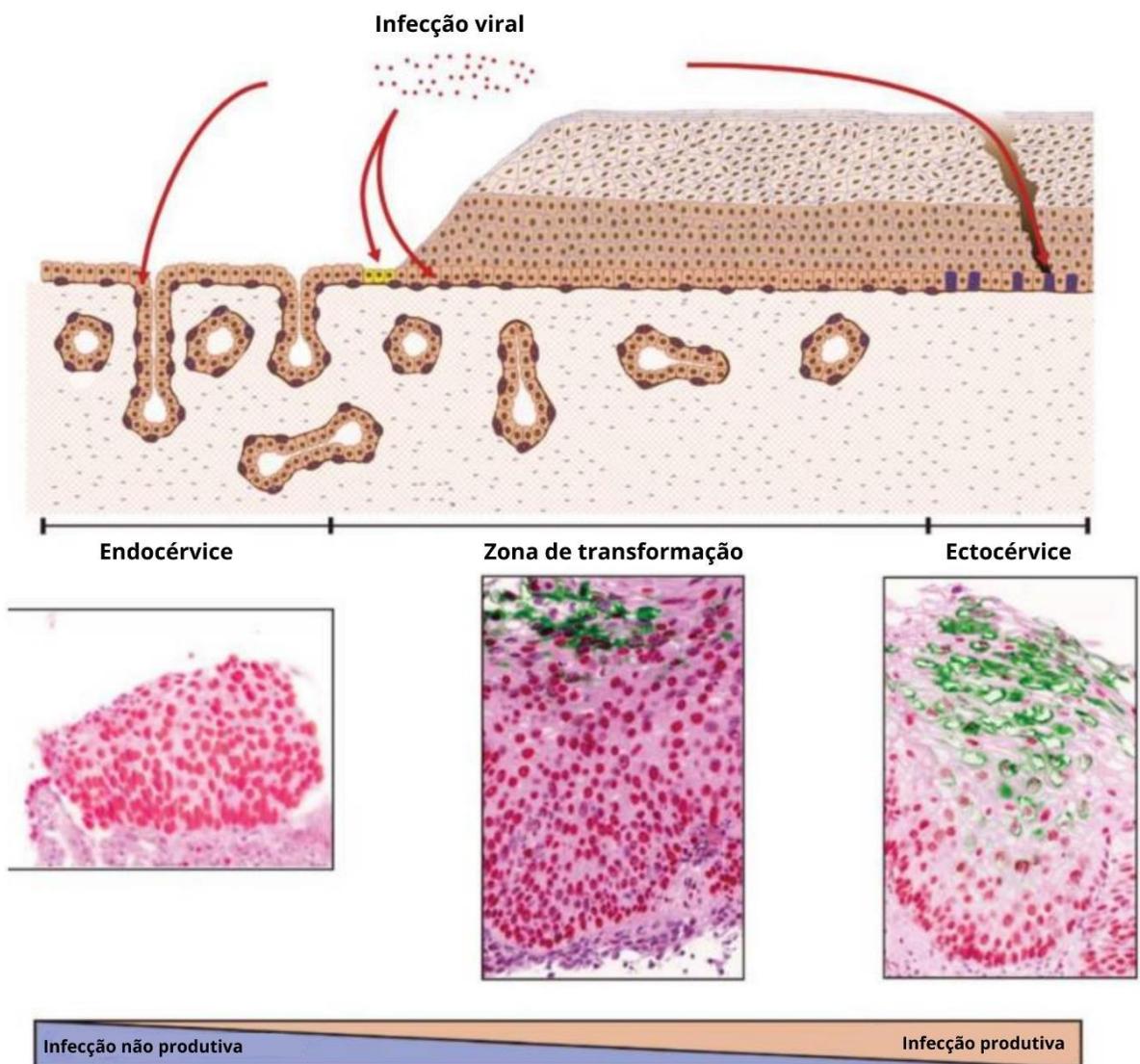


Figura 6 - Diferença entre tipos de infecção do HPV no colo uterino.

Fonte: Adaptada de EGAWA *et al.* (6).

A denominação infecção produtiva ou não produtiva, refere-se a quantidade de vírions (partícula viral completa e infecciosa) produzida. Enquanto a infecção de baixo grau possuirá alta produção desses vírions, com praticamente todas as células infectadas produzindo-os, as infecções de alto grau, como os NIC, terão baixa produção dessas partículas infecciosas, o seu foco maior será na produção de um câncer, com células imortalizadas (6). Tal diferença está ilustrada na figura abaixo.

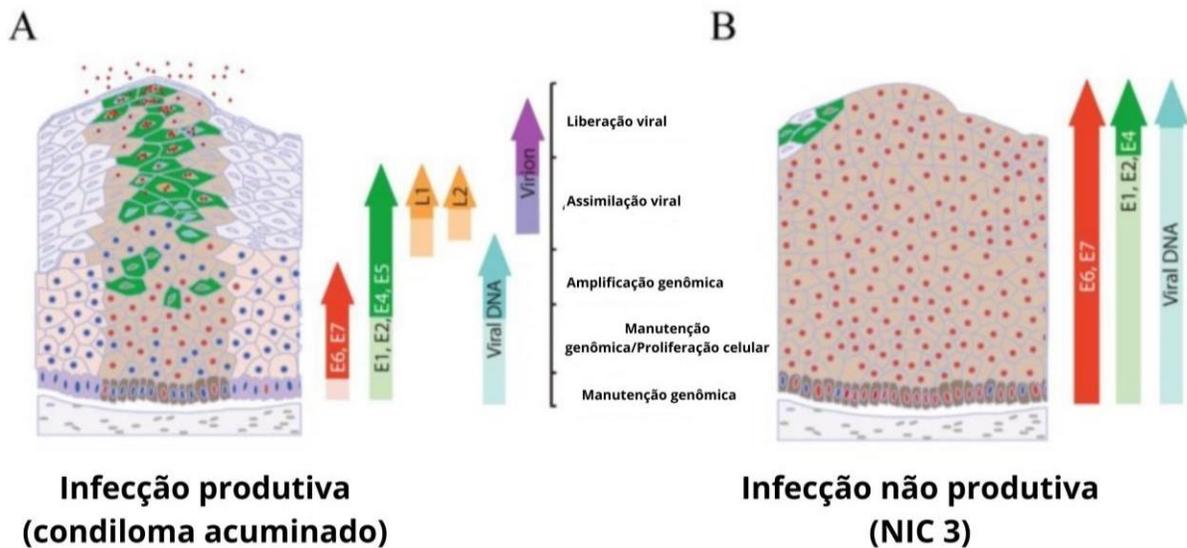


Figura 7 - Diagrama que mostra a diferença entre a produção de virions entre uma infecção de baixo e alto grau.

Fonte: Adaptada de EGAWA *et al.* (6).

Embora a infecção pelo HPV seja frequente, na maioria dos casos são assintomáticas, transitórias, evoluindo para resolução espontânea dentro de um a dois anos, devido a expressão da imunidade mediada por células. A minoria de mulheres que não conseguem estabelecer a resposta imune adequada permanecerá com infecção crônica/persistente e sujeitas a indução de proliferação de células epiteliais, malignas ou não. (17)

### 1.5 Quadro clínico do condiloma acuminado

As manifestações clínicas associadas com o Condiloma Acuminado variam de acordo com o número de lesões e sua localização. Pacientes que apresentam poucas lesões geralmente são assintomáticos, no entanto, podem surgir sintomas como dor, prurido, desconforto durante o coito e ocasionalmente hemorragia. Nestes casos deve-se excluir outras causas como infecção fúngica ou alérgicas. (14)

As lesões tendem a aparecer entre 3 semanas e 8 meses após infecção inicial em áreas traumatizadas durante o coito, envolvendo preferencialmente a vulva, o períneo, a região perianal as pregas inguinais ou monte púbico. Raramente podem estender-se para a vagina, uretra, canal anal, ou cavidade oral. Quanto ao número, as lesões podem ser solitárias, mas habitualmente são múltiplas entre 5 e 15, de 1 a 10 mm, coalescendo em placas ou pápulas bem queratinizadas. Ocasionalmente, o Condiloma pode se apresentar na forma de grandes lesões exofíticas que dificultam a atividade sexual, defecação ou o parto vaginal. (14)

É relevante mencionar que as verrugas anogenitais podem aumentar em número e tamanho ou regredir de forma espontânea. Estudos sugerem que aproximadamente um terço dessas verrugas regredem sem tratamento em até 4 meses (9-10)

O condiloma acuminado pode ser único ou múltiplo, achatado, em forma de cúpula, em forma de couve-flor, filiforme, fungante, pedunculado, cerebriforme, em forma de placa, liso (especialmente no pênis), verrucoso ou lobulado. A cor também varia, as lesões podem ser hipocrômicas, normocrômicas, hiperocrômicas, eritematosas ou violáceas.

As verrugas anogenitais geralmente apresentam consistência amolecida à palpação e podem

variar de 1 mm a mais de vários centímetros de diâmetro.

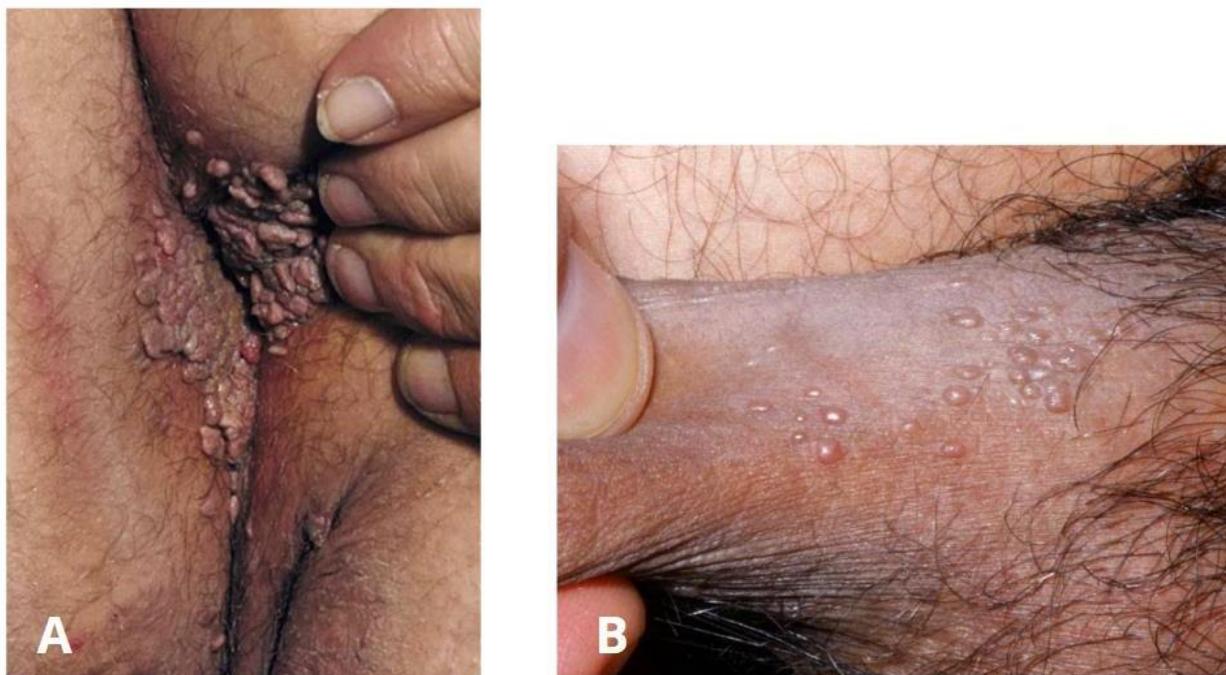


Figura 8 - Exemplos de lesões características do condiloma acuminado.

Fonte: ROSEN (11)

Nota: A e B são imagens de condilomas acuminados. Em A podemos visualizar lesão extensa em região perianal, com múltiplas placas verrucosas normocrômicas, hiperocrômicas e eritematosas. Em B temos múltiplas papulas normocrômicas, algumas achatadas.

### 1.5 Diagnóstico do condiloma acuminado

O diagnóstico é feito comumente com base apenas em anamnese e exame físico da lesão, além de outras regiões possíveis de conter condilomas, como: ânus, uretra, vagina, colo do útero ou reto. Caso haja dúvida, pode ser realizada uma biópsia para análise histológica da lesão (11).

Recomenda-se que a biópsia seja realizada em lesões refratárias aos tratamentos para descartar lesões malignas, especialmente em indivíduos imunossuprimidos (12).

É importante mencionar que sempre deve-se considerar os diagnósticos diferenciais para o condiloma acuminado, como:

Condições papulares cutâneas benignas:

- Ceratose seborreica;
- Acrocórdon;
- Pápulas penianas peroladas;
- Papiloma escamoso;
- Manchas de Fordyce.

Infecções sexualmente transmissíveis:

- Molusco contagioso;
- Condiloma latum da sífilis.

Condições inflamatórias:

- Líquen nítido;
- Líquen plano papuloescamoso.

Distúrbios pré-malignos e malignos:

- Papulose bowenóide;
- Condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Löwenstein). (11)

## 1.6 Avaliação adicional

Para o indivíduo diagnosticado com condiloma acuminado, recomenda-se avaliação do parceiro (caso tenha), além de rastreio contra doenças sexualmente transmissíveis (12). Um estudo revelou que a coinfeção com IST's era de 24,6 %, incluindo: HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), HBV (Hepatite B) e HCV (Hepatite C), *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e HSV (Herpes Simplex Virus) (13).

## 1.7 Tratamento do condiloma acuminado

Como não existe tratamento definitivo para os vírus em geral, o combate a esse tipo de micro-organismo depende muito do sistema imunológico de cada um. Até o momento não existe um tratamento universalmente eficaz, pois se realiza o tratamento das lesões e não do vírus, sendo frequentes as recidivas. Convencionalmente as opções atuais para o tratamento das lesões clínicas são: agentes destrutivos tópicos (ácido tricloroacético e podofilotoxina), imunoterapia sistêmica ou aplicação tópica (interferon e imiquimod) e cirurgia (exérese com bisturi lâmina fria, eletrocoagulação, crioterapia, ablação a LASER). Os agentes cáusticos de uso tópico e o tratamento cirúrgico podem trazer como resposta pós-tratamento a diminuição da elasticidade da vagina, modificando a funcionalidade e a anatomia local. (15)

O Ácido tricloroacético (ATA) é um agente cáustico utilizado no tratamento das verrugas genitais, destruindo-as por coagulação química das proteínas e destruição direta do DNA viral. O uso do ATA tópico 80% é uma das terapias citotóxicas aceitas para o condiloma e é recomendado como um dos tratamentos de primeira linha para o condiloma acuminado. (16) Mas, é necessário um acompanhamento, pois há um alto potencial de recidiva (17), chegando a taxas de 36% após seis aplicações. (18) Além disso, pode causar dano ao tecido próximo a lesão, pois, possui baixa viscosidade (solução preparada entre 70-90%), esta pode se espalhar quando aplicada em excesso.(16)

Embora vários tratamentos medicamentosos sejam utilizados, não são conhecidos hoje nenhum tratamento único considerado eficaz para eliminar as verrugas e lesões recorrentes. (19) A situação que enfrentamos hoje no Brasil nos obriga a encontrar soluções para o desenvolvimento de novas estratégias mais eficazes no tratamento da infecção por HPV.

Usualmente empregada para tratamento de lesões neoplásicas, terapia fotodinâmica (TFD) pode promover eliminação das lesões com menor probabilidade de alteração estrutural do órgão associada ao processo de cicatrização, quando comparada a exérese cirúrgica. Lesões subclínicas e a infecção latente são potenciais alvos de tratamento utilizando a TFD, uma vez que a superfície total da pele e/ou de mucosas infectadas podem ser iluminadas. (14)

O tratamento do condiloma vulvar utilizando TFD ocorreu pela primeira vez em 1996 (31), quando mostrou uma taxa de depuração de 66%, com um considerável resultado estético comparado a outras técnicas.

A TFD apresenta principal aplicação no tratamento do câncer de pele não melanoma, outras aplicações onde já se mostrou efetiva são em carcinomas em boca, esôfago, bexiga, pulmão, colo retal, dentre outros. (32)

As lesões potencialmente malignizáveis, como ceratose actínica e condiloma por HPV, e infecções localizadas, como doença periodontal e lesão cutânea infectada, são outras indicações da TFD relatadas. O mecanismo da TFD é simples, o que a torna uma terapia bastante interessante, sendo caracterizada pela associação de um agente fotossensibilizador e luz em determinado comprimento de onda compatível com o espectro de absorção do fotossensibilizador. (33-34)

O agente fotossensibilizador utilizado em TFD apresenta seletividade por células alteradas e, quando submetido à uma fonte de luz, absorvem energia, levando a um estado de excitação e, então, transferindo a energia absorvida para moléculas de oxigênio ou outras moléculas presentes no meio que vão reagir com o oxigênio. Essa última reação é conhecida como reação do Tipo I e resulta na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*), como hidroxila, superóxido ânion e peróxido de hidrogênio. Na reação tipo II, o agente fotossensibilizante excitado pode reagir com oxigênio molecular e produzir oxigênio singlete, altamente reativo. Todos esses produtos formados, seja na reação tipo I ou na reação tipo II, geram uma sequência de eventos oxidativos resultando em morte celular direta, destruição da vascularização do tumor e ativação da resposta imune do hospedeiro. (33-34)

O ácido aminolevulínico (ALA) é bastante utilizado em TFD, assim como seus ésteres, o metil aminolevulinato (MAL) e o hexa aminolevulinato (HAL), que apresentam melhor lipofilia contribuindo assim para melhor penetração no tecido alterado após a aplicação. (35)

O ALA e seus derivados são denominados pró-fármacos, pois não correspondem ao fotossensibilizador, no entanto, induzem a produção de um composto endógeno, a protoporfirina IX (PpIX), que será ativada por luz, desencadeando a reação fotodinâmica. Desta forma, a PpIX, quando fotoativada, produzirá ROS, resultando na morte celular. (36)

Estudo realizado em 2012 avaliou o mecanismo de ação da dor em pacientes submetidas a tratamento com a terapia fotodinâmica concluindo que a dor é o principal motivo de descontinuação da Terapia, sendo que o mecanismo da dor ainda não é totalmente conhecido, e comentou que, na maioria dos estudos onde se comparou MAL versus ALA, que o ALA parece ser menos seletivo para células anormais que o MAL, os quais pode levar a um grande acúmulo de protoporfirina IX em células normais. Outra teoria é que o ALA seria transportado em nervos finais contendo receptores de ácido gama-aminobutírico o que poderia precipitar estímulos mais dolorosos.(37)

Um estudo foi realizado comparando a aplicação do ATA e da TFD e foi observado que ambos os procedimentos podem necessitar de até mais de dez aplicações, sobrecarregando a agenda médica e causando constrangimento da paciente. Além disso, a taxa de recidiva observada no grupo ATA foi de 36%, enquanto que não houve recidivas no grupo TFD. (38) Por esta razão, a combinação de tratamentos ablativos convencionais com a TFD podem apresentar estratégias eficazes na eliminação de Condiloma e redução de recorrência em virtude da destruição seletiva das lesões subclínicas devido sua seletividade. (28,38)

Recentemente, o grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da USP desenvolveu um novo sistema de bisturi baseado na tecnologia ultrassônica. O sistema elaborado em parceria com a empresa WEM (Ribeirão Preto, Brasil) permite ao médico a realização de cortes

mais precisos, em um período de tempo mais curto, além de oferecer menos danos aos tecidos e reduzir o tempo de recuperação da paciente.

O equipamento se baseia em um sistema transdutor, dispositivo que recebe um tipo de energia e a transforma em outro, cujo objetivo é o de gerar vibrações ultrassônicas que seguem até o tecido a ser seccionado. A ativação ultrassônica se dá por meio de um sinal elétrico que, ao ser transmitido ao bisturi, excita um conjunto de cerâmicas, criando um efeito chamado piezoelétrico reverso, ou seja, é gerada energia mecânica a partir de corrente elétrica. Dessa maneira o conjunto de cerâmicas passa a vibrar em uma frequência entre 50 e 55 mil Hertz (Hz) por segundo, valor bem superior à detectada pelo ouvido humano, que distingue apenas sons na faixa de 20 mil Hertz. Ao passar por um conversor, que amplifica a potência acústica, essa frequência gera uma vibração longitudinal (para frente) na haste do instrumento. Essa energia mecânica é transmitida aos tecidos, degradando suas proteínas e causando seu rompimento. (29)

Aprovado no Brasil há cerca de dez anos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o bisturi ultrassônico já vem sendo utilizado em cirurgias abdominais, mamárias, ginecológicas e operações de crânio e coluna.

O bisturi ultrassônico vem sendo comercializado há 10 anos e tem sido usado em cirurgias vídeo laparoscópicas como a colecistectomia, com segurança principalmente para selagem de vasos, não sendo observado complicações pós-operatórias como formação de fístulas. Também tem sido utilizado em cirurgia de cabeça e pescoço como a Tireoidectomia reduzindo o tempo cirúrgico e o número de complicações pós-operatórias, sendo, portanto, seguro para uso em seres humanos. (39-40)

Um trabalho realizado na cidade do México em 2012 analisou cinco pacientes pediátricos entre 1 e 13 anos de idade submetidos a biópsia de pulmão para investigar doença Pulmonar intersticial usando o bisturi ultrassônico. Os autores concluíram que a técnica é segura e facilmente reproduzida em qualquer centro hospitalar mediante a técnica de Toracosopia utilizando o bisturi ultrassônico para obter amostras de tecido pulmonar. Poucas complicações foram reportadas e houve um mínimo de perda sanguínea. (41)

Estudo realizado em um hospital Chinês entre fevereiro e agosto de 2014 comparou 2 grupos de pacientes portadoras de câncer de mama que foram submetidas a cirurgia de dissecação axilar sendo 23 pacientes aos quais foi utilizado bisturi ultrassônico e 23 no grupo controle usando o eletro cauterio convencional. Os autores concluíram que no grupo submetido a dissecação axilar com o bisturi ultrassônico houve menor perda de volume sanguíneo e no volume drenado, não havendo diferença no tempo cirúrgico. Também complicações pós-operatórias em mastectomias radicais como infecção de ferida e seromas não foram observados com o bisturi ultrassônico. Estudos anteriores já haviam mostrado que em mastectomias radicais o bisturi ultrassônico está associado com menor perda sanguínea, volume drenado e dias de drenagem que no grupo controle com o eletro cauterio. (42)

Dessa forma, essa tese objetivou mostrar dois tipos de tratamento em pacientes portadoras de lesões verrucosas na região genital induzida pelo HPV. O primeiro grupo realizou extirpação da lesão com o Bisturi Ultrassônico e aplicação da TFD na base da lesão, enquanto que o segundo grupo realizou o tratamento com aplicação do ATA a 80% nas lesões, que é o tratamento de primeira linha atualmente preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A alocação das

pacientes nos diferentes grupos de tratamento foi realizada de forma randomizada. A comparação entre os grupos foi realizada em termos de tempo de melhora clínica, aspecto da cicatrização, dor e taxas de recidivas.

## 2 JUSTIFICATIVA

O tratamento do HPV tem como objetivo inicial eliminar os sintomas, amenizar a carga psicológica decorrente do estigma social e melhorar o aspecto estético do paciente, principalmente no que se refere aos condilomas. Além disso, tenta-se, com a eliminação das lesões, reduzir a transmissibilidade da infecção que parece ser mais significativa na presença das verrugas. A TFD mediada por porfirina vem como um método alternativo promissor, que já foi utilizado no campo dermatológico e recentemente também no ginecológico. (43) A possibilidade de desenvolver uma técnica de baixo custo para se adequar na realidade econômica nacional, de fácil aplicação e treinamento para os profissionais envolvidos, acessível fator multiplicativo e que minimize efeitos pós-tratamento para o caso da infecção clínica induzida pelo HPV, que se caracteriza por verrugas genitais ou condiloma acuminado, é extremamente atrativa para a sociedade brasileira. Felizmente, tecnologias fotônicas têm transformado estas possibilidades em realidade e o uso da TFD permite realizar tratamento clínico das lesões HPV induzidas, satisfazendo as condições acima mencionadas.

Trabalhos preliminarmente realizados mostraram que a técnica de TFD permite a eliminação dos condiloma através de simples aplicação cuja duração varia de 30 a 90 minutos, sem complicações de qualquer natureza. (45) Esta terapia pode ser aplicada em ambulatório e, estudos envolvendo a TFD e o câncer cervical por HPV vêm sendo realizados e demonstram que essa terapia não provoca danos ao tecido cervical normal. (35)

Neste estudo foi utilizado um bisturi ultrassônico desenvolvido no Instituto de Física de São Carlos utilizando tecnologia nacional.

A justificativa para o nosso trabalho é reduzir o número de sessões necessárias para o tratamento completo da infecção pelo HPV, além de ter um tratamento mais eficaz e com menor taxa de recidivas. Nossa proposta é tratar as pacientes com apenas 2 sessões. Na primeira, será utilizado o Bisturi ultrassônico com exérese das lesões, assim, as camadas epidérmicas mais infectadas pelo vírus ficarão mais expostas, facilitando a ação da TFD, que será aplicada em uma única sessão após cicatrização do tecido.

Diante do exposto, este estudo se propõe a tratar de forma cosmética, e em curto espaço de tempo, as lesões HPV induzidas. Visto que, em trabalhos anteriores, tanto o tratamento com ATA quanto com o TFD ocorreu de maneira lenta, sendo necessário até 10 sessões para a resolução total da infecção. Além disso a TFD, por ser seletiva, tem demonstrado ser eficaz ao tratar regiões de lesões subclínicas.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Avaliar o tratamento das lesões de condiloma provocadas pelo HPV nas áreas vulvar, anal e perianal associando o bisturi ultrassônico e a TFD na base cicatrizada, comparando os resultados com o uso do ATA a 80%.

#### **3.2 Objetivos específicos:**

1. Comparar o tempo necessário de tratamento entre os dois grupos;
2. Comparar o nível de desconforto entre os dois tratamentos
3. Verificar o melhor resultado estético entre os tratamentos;
4. Avaliar taxas de recidivas pelo acompanhamento das pacientes por 12 meses após os tratamentos.

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 Seleção das pacientes**

#### a) Critérios de seleção:

Pacientes do sexo feminino entre 18 e 60 anos, atendidas nas Unidades Básicas de Saúde da Cidade de São Carlos e encaminhadas pelos seus médicos, com diagnóstico de Condilomatose Genital confirmado por exame clínico e, se necessário, histopatológico.

#### b) Critérios de Exclusão

Pacientes grávidas, lactantes, imunologicamente suprimidas (portadora de HIV, indivíduos transplantados ou em quimioterapia) e que estejam sob outro tratamento.

### **4.2 Aspectos Éticos**

Este projeto foi desenvolvido na Universidade de São Paulo no Departamento de Bioengenharia com apoio do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) no período de novembro de 2021 a novembro de 2023. As pacientes foram atendidas no Ambulatório de patologia do trato genital inferior do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos após aprovação da Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 26134319.9.0000.5414, aprovado em 25/06/2021, em Anexo A).

As pacientes foram encaminhadas de vários serviços de saúde pública ou privadas para avaliação. Após a avaliação e verificar que a paciente estava dentro dos critérios de inclusão, pesquisadores conversaram com as mesmas oferecendo a participação na pesquisa. Se concordassem, a paciente era orientada a ler os termos contidos no Termo de Consentimento Livre e Escalrecido(TCLE) e assinar o mesmo (TCLE, em Anexo B). Os pesquisadores conversaram com as pacientes antes do procedimento, detalhando o tratamento que seria utilizado.

Um questionário também foi preenchido a partir de respostas das pacientes sobre: idade, cor, peso, altura, escolaridade, sexarca, nacionalidade, comorbidades, número de gestações, estado marital, tratamentos prévios de condilomas e vacinação de HPV.

### **4.3 Tamanho da amostra e Randomização**

Na elaboração do projeto foi preciso determinar o tamanho de amostra necessário para o estudo em questão. Primeiro, foi necessário identificar as variáveis de interesse e classificá-las de acordo com o seguinte critério: variáveis quantitativas (contínuas ou discretas) ou variáveis qualitativas (nominais ou ordinais). A partir desta definição inicial, foi estabelecida a estratégia de análise e a opção pelos testes estatísticos (paramétricos ou não-paramétricos) e a consequente formulação do cálculo amostral. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir da equação 1.

$$n = \frac{2[(a + b)^2 \sigma^2]}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \quad (1)$$

Sendo,  $n$  o tamanho de amostra em cada grupo  $\mu_1$  a medida populacional do tratamento do grupo 1,  $\mu_2$  a medida populacional do tratamento do grupo 2,  $\mu_1 - \mu_2$  a diferença das médias,  $\sigma^2$  a variância da população,  $a$  o multiplicador convencional quando  $\alpha$  é 0,05 e  $b$  o multiplicador convencional quando o poder beta é 0,80.

Neste contexto, considerando  $a = 0,05$  e  $b = 0,20$ , temos, respectivamente, os valores 1,96 e 0,84 na tabela  $z$  da distribuição normal padronizada. Considerando uma diferença de médias de 20 e desvio padrão de 20, temos um tamanho de amostra total de  $n = 30$ . Número suficiente para cálculo das hipóteses. No entanto, durante os dois anos do estudo, conseguimos avaliar 36 pacientes, sendo 18 em cada grupo.

No processo de randomização deste estudo, a imparcialidade na alocação dos participantes aos grupos de tratamento foi essencial para garantir a validade interna e a confiabilidade dos resultados. Para realizar essa randomização de maneira objetiva e transparente, recorreremos ao software Microsoft Excel. Os 36 pacientes foram aleatoriamente designados aos Grupos 1 e 2, utilizando a função de geração de números aleatórios do Excel. Este método proporcionou uma distribuição equitativa, minimizando possíveis vieses na atribuição dos participantes aos diferentes tratamentos.

#### 4.4 Bisturi ultrassônico

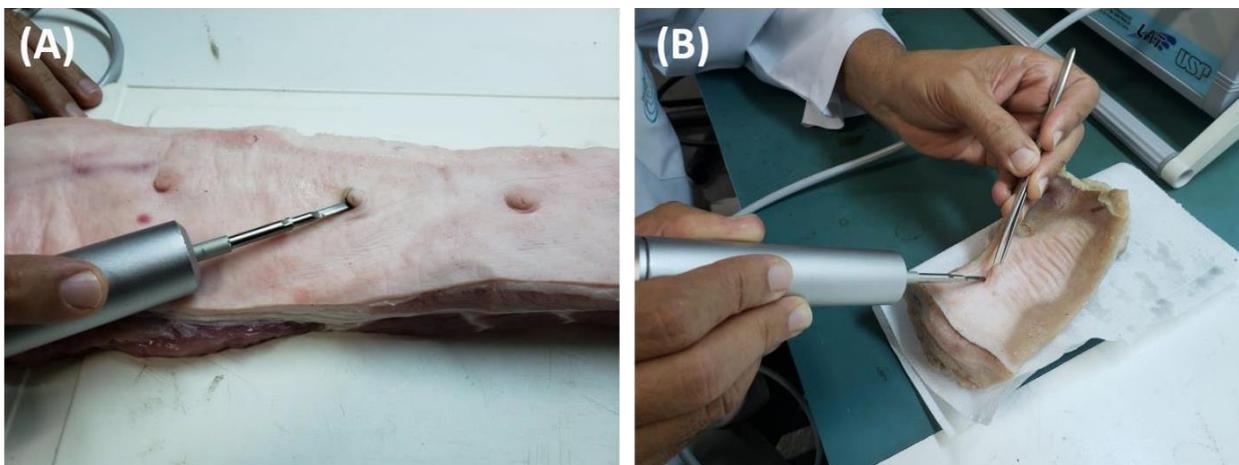
O bisturi ultrassônico utilizado é um protótipo desenvolvido pelo Laboratório de Apoio técnico (LAT) do IFSC que possibilita o corte e coagulação de tecidos moles com amplo controle do sangramento, sem causar lesões térmicas periféricas. Neste sistema não se utiliza corrente elétrica através do paciente, outros dispositivos (como ímãs) e eletrodo de retorno a terra (placa do paciente), possibilitando o uso em portadores de marca-passo.

A obtenção do melhor efeito de corte do tecido mole por ultrassom é influenciada pelo maior deslocamento longitudinal da ponta da lâmina pela maior frequência de operação no espectro de 40 KHz a 60 KHz, com potência entregue a ponteira variando de 0 a 0,1 W de potência.

Foi desenvolvido um transdutor com quatro cerâmicas piezoelétricas. Primeiramente foi realizado um modelo assimétrico do transdutor e amplificador e realizado análises harmônica e modal respectivamente através do software ANSYS. Os elementos metálicos que compõem o transdutor são representados pelo PLANE 2 no ANSYS, sendo definido como um elemento sólido triangular de seis nós, tendo dois graus de liberdade em cada nó apresentando translações nas direções  $x$  e  $y$ . As cerâmicas são representadas por um elemento piezoelétrico assimétrico de quatro nós, no ANSYS o PLANE 13.

Até do início do estudo clínico, o aluno utilizou o bisturi ultrassônico para treinar a realização do corte e verificação da necessidade de adaptações e/ou manutenção do equipamento,

garantindo a qualidade das ressecções clínicas. Esses testes foram realizados utilizando pele suína, fazendo as remoções dos tecidos mamários, que podem possuir a geometria semelhante aos condilomas clínicos, como mostrado na Figura 2.



**Figura 10** - Treinamento do aluno e teste do bisturi ultrassônico em pele de porco fazendo remoção de tecidos mamários.

Fonte: Acervo do autor.

#### 4.5 Aplicação do ATA 80%

Um dos grupos foi tratado com aplicação de ATA 80%, procedimento preconizado pelo Ministério da Saúde. A aplicação é pontual e, com uso de cotonete, o ácido foi administrado em cada região que continha lesão visível. Alguns instantes após a aplicação do ácido, é possível observar uma coloração esbranquiçada que se forma na região. Em seguida, foi aplicado vaselina líquida em toda área ao redor para evitar que o ácido escorra para o tecido sã e o lesione. As pacientes foram orientadas a tomar um analgésico de uso comum em caso de dor após o procedimento. É importante frisar que essa orientação era dada após a coleta do score de dor da paciente. Além disso, as pacientes foram orientadas a lavar a região cerca de 6 horas após o procedimento.

Essas pacientes retornaram semanalmente e, caso verificássemos presença de lesões, fariamos nova aplicação, assim seria até o desaparecimento total das lesões ou até termos atingido o limite de dez sessões. Esse número foi escolhido tendo como base os resultados dispostos na “Diretriz europeia de 2012 para o tratamento de verrugas anogenitais” (77). Nas pacientes em que não houve resposta clínica nessas dez aplicações, foi proposto tratamento cirúrgico.

#### 4.6 Bisturi ultrassônico + TFD

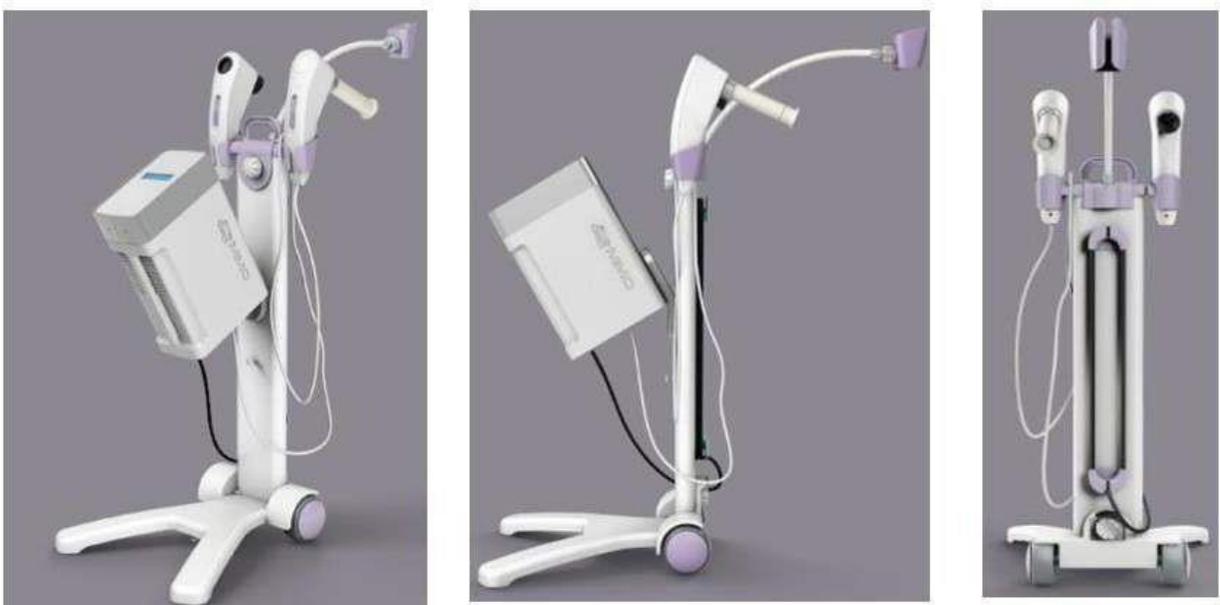
No outro grupo, as pacientes foram submetidas ao tratamento com uso do bisturi ultrassônico para retirada da lesão a partir de sua base. Para a exérese, uma assepsia foi feita na pele utilizando gluconato de clorexidina aquosa a 1%, seguido de bloqueio anestésico local de 2 ml de xilocaína a 2%, sem vasoconstritor, utilizando uma seringa de 5 ml e uma agulha 13x0,45 mm, ambas descartáveis. Então, essas lesões foram retiradas com o bisturi ultrassônico e realizado um curativo oclusivo por 24 horas. Assim como no grupo ATA, as pacientes foram orientadas a tomar um analgésico de uso comum em caso de dor após o procedimento e a coleta do score de

dor.

As três primeiras pacientes deste grupo retornaram semanalmente ao ambulatório para verificação da cicatrização do tecido. Então, foi possível determinar o tempo necessário de espera após a exérese para que o tecido cicatrizasse minimamente antes da aplicação da TFD. Este tempo, de 21 dias, foi utilizado nas próximas pacientes do grupo sem a necessidade de acompanhamento semanal.

Após a exérese, as pacientes foram orientadas a aplicar o creme aminulevulinato de metila 20% (MAL, PDTPharma, Cravinhos, Brasil) em casa 3 horas antes do horário agendado no ambulatório. As pacientes aplicaram o creme nas regiões onde foram removidas as lesões e fizeram uso de filme de PVC sobre o local para evitar perda do medicamento e assegurar a absorção do creme pelo tecido cutâneo. Após esse período as lesões foram iluminadas com o sistema CerCa 150® (MMOptics, São Carlos, Brasil), apresentado na Figura 9 à base de LEDs emitindo em 630 nm, aplicando uma irradiância de 80mW/cm<sup>2</sup> durante 21 minutos, depositando uma fluência total de 100J/cm<sup>2</sup>, (38,46) Este sistema foi desenvolvido para o tratamento de lesões ginecológicas causadas pelo HPV e possui diferentes ponteiros acrílicos difusoras de luz para acoplamento no dispositivo de iluminação, cada ponteira possui uma geometria diferente para se ajustar na área a ser iluminada, tanto áreas externas quanto intracanal. (44-45)

O sistema também contém um dispositivo para verificação de fluorescência composto por um laser em 405 nm e um conjunto de filtro passa-alto, um espelho dicróico, um filtro passa-faixa (responsáveis por permitir a iluminação desejada e coleta de fluorescência). Ao utilizar este dispositivo com o laser ligado sobre a pele a paciente é possível observar a presença da PpIX formada e acumulada no tecido, pela sua fluorescência característica emitida no vermelho, contrastando com a fluorescência do tecido que emite no vermelho. Desta forma é possível monitorar o tratamento, verificando a formação da PpIX e seu consumo após aplicação da TFD na região alvo do tratamento (45).



**Figura 9-** Equipamento CERCa® utilizado no estudo para realização da TFD e monitoramento da fluorescência durante do tratamento

Fonte: INADA *et al.* (45)

Após a aplicação da TFD, era agendado um primeiro retorno em 30 dias para avaliar a cicatriz. Se houvesse aparecimento de novas lesões seria considerado recidiva.

## **4.7 Avaliação dos tratamentos**

A cada retorno da paciente foram registradas imagens fotográficas das lesões, assim como as imagens de fluorescência antes e após a TFD, utilizando um smartphone devidamente acoplado ao dispositivo de fluorescência do CERCa®.

Após reavaliação clínica das lesões removidas, as quais foram realizadas 30 dias após a última aplicação da TFD, as pacientes recebem alta e os retornos são marcados para 3, 6 e 12 meses. Nesses retornos, são registradas imagens fotográficas dos locais da lesão e avaliado se existe recidiva. No caso de recidiva, as pacientes foram novamente tratadas de acordo com a escolha do médico e este novo tratamento não é incluído no estudo.

### **a) Dor durante o tratamento**

As pacientes foram interrogadas quanto ao seu grau de dor sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente. Aquelas tratadas com ATA foram interrogadas uma única vez imediatamente após a aplicação, em cada sessão do procedimento e procedemos ao cálculo da média, enquanto que as pacientes tratadas com TFD foram interrogadas a cada 3 minutos dos 21 minutos de aplicação da luz, sendo também calculada a média de dor.

### **b) Resultado estético**

Com a intenção de compararmos o resultado estético dos dois grupos (1 e 2) ao final do tratamento, aplicamos um teste cego ao cirurgião plástico Dr. Daniel Sundfeld Spiga Real que aceitou participar dessa etapa da pesquisa.

A escala escolhida para ser utilizada foi a Seattle Scar Scale (SSS), proposta por Yeong et al., por ser um instrumento validado e que propõe uma análise mais uniforme. A escala possui 4 itens, que graduam de -1 a 4 (15).

Um formulário online foi utilizado, as imagens eram apresentadas de forma aleatória ao cirurgião plástico que preenchia a escala SSS conforme sua convicção clínica. O cirurgião não sabia quais eram as pacientes e a qual grupo elas foram incluídas. As fotos enviadas eram de pacientes que estavam no retorno de 30 dias após tratamento.

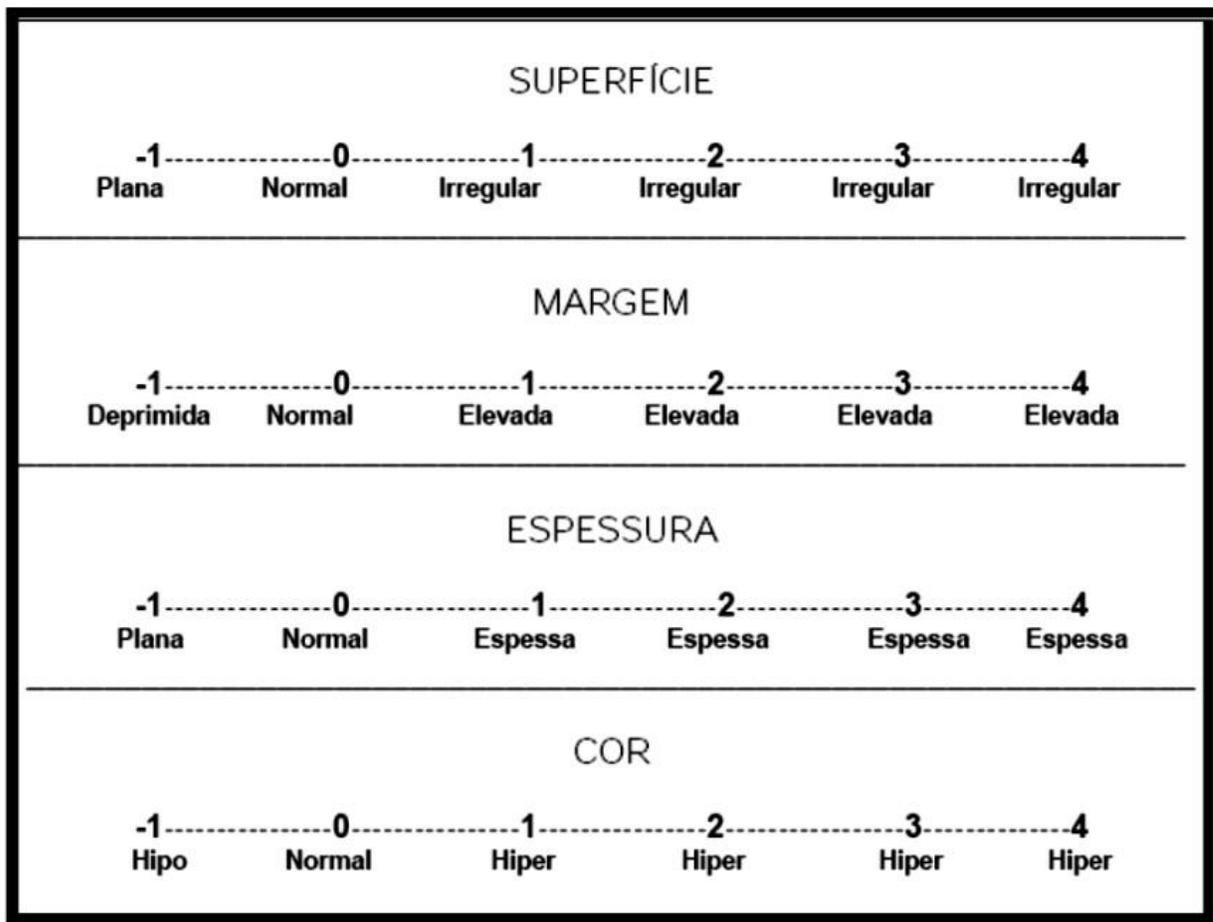


Figura 11 - Seattle Scar Scale (SSS) traduzida para o português

Fonte: REAL

#### 4.8 Cuidados Extras Devido à Pandemia

O TCLE foi reescrito inserindo todos os cuidados que seriam tomados no ambulatório a fim de garantir a segurança da paciente em relação ao contágio do novo Coronavírus. Os pesquisadores fizeram uso de todas as medidas necessárias como uso de máscaras faciais dupla, luvas e higienização frequentes das mãos com água e sabão e álcool em gel, o ambulatório foi higienizado a cada troca de paciente e dispunha de álcool em gel para uso das pacientes. As pacientes também precisaram fazer uso de máscaras faciais para entrada e permanência no hospital.

Tanto o pesquisador principal quanto seus auxiliares realizaram testes para Covid 19, em situações de suspeita de contágio, antes dos atendimentos ambulatoriais.

Quando necessário, as participantes receberam vale transporte e vale refeição custeados pelos pesquisadores.

#### 4.9 Análise dos dados

Para análise dos dados foi utilizada uma análise descritiva envolvendo distribuição de frequência. Teste t de Student para comparar os dois métodos. Uma metodologia de Análise de Sobrevivência foi adotada para estudar a proporção de pacientes curados considerando os dois métodos de tratamentos.

Participaram do experimento uma amostra de 36 pacientes do sexo feminino com idade mínima 18 anos e idade máxima de 60 anos. As pacientes foram alocadas de forma aleatória para os dois grupos: 18 para o tratamento (GRUPO 1) com Bisturi ultrassônico associado a TFD na base

da lesão cicatrizada (Bisturi + TFD) e 18 para o grupo controle (GRUPO 2) , no qual foi utilizado o tratamento tradicional com aplicação do ATA a 80% (ATA) semanalmente até a remissão.

### **Teste Exato de Fisher**

O Teste Exato de Fisher é utilizado em tabelas de contingência 2x2 para comparar 2 grupos de duas amostras independentes, em outras palavras, tem como objetivo testar se a variável da linha e a variável da coluna são independentes.

É indicado quando o tamanho das duas amostras independentes é pequeno e consiste em determinar a probabilidade exata de ocorrência de uma frequência observada, ou de valores mais extremos.

Sejam  $p_1$  e  $p_2$  as probabilidades dos grupos 1 e 2 apresentarem a característica de interesse, respectivamente (i.e. os percentuais das linhas);

### **Hipóteses bilaterais:**

$H_0: p_1 = p_2$ , Não existe diferença entre as proporções observadas nos dois grupos; os grupos são independentes; não existe associação entre os dois grupos;  $H_1: p_1 \neq p_2$  , as proporções são diferentes nos dois grupos.

Este teste fornece um p-valor exato e não exige técnica de aproximação. O p-valor do teste exato de Fisher é preciso para todos os tamanhos amostrais, enquanto os resultados provenientes do teste qui-quadrado que examina as mesmas hipóteses podem ser imprecisos quando o número de células é pequeno.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análises Descritiva dos dados

Fizemos a análise dos dados levantados por meio do *software R*, avaliando-se e apresentando-se os resultados obtidos referentes às pacientes, a saber:

Inicialmente, para que haja uma melhor compreensão do comportamento das participantes serão apresentadas as estatísticas descritivas.

O conjunto de dados é referente a um total de 36 pacientes brasileiras que foram divididas igualmente em dois grupos (1 e 2) que receberam diferentes tratamentos. O grupo 1 as pacientes receberam o tratamento “Bisturi+TFD” e o grupo 2 recebeu o tratamento “ATA”.

Foram coletadas um total de 15 variáveis, sendo que de algumas variáveis foi possível extrair outras variáveis através do desagrupamento de informações ou recategorização. A seguir a lista delas:

Tabela 1 – Tipo de variáveis estudadas

VARIÁVEIS
Idade
Cor
IMC
Escolaridade
Sexarca
Nacionalidade
Tabagismo
Comorbidades
Gestações
Tratamento prévio
Vacinação - HPV
HPV - doses
Estado marital

Fonte: Elaborada pelo autor

Conforme indicado, temos dois grupo, portanto seguiremos a análise de forma a comparar as características entre as pacientes dos dois grupos.

A Tabela 2 mostra a frequência das pacientes com HPV por grupos que receberam tratamento Bisturi+TFD e o tratamento ATA de acordo com os fatores estudados

Tabela 2 – Frequência das pacientes com HPV por grupos que receberam tratamento Bisturi+PDT e o tratamento ATA de acordo com os fatores qualitativos estudados

Variáveis	Grupo ATA		Grupo Bisturi+PD T		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>COR</b>						
Branca	14	38,89	13	36,11	27	75
Parda	3	8,33	4	11,11	7	19,44
Preta	1	2,78	1	2,78	2	5,56
<b>ESCOLARIDADES</b>						
Fundamental_completo	1	2,78	0	0	1	2,78
Fundamental_Incompleto	2	5,56	1	2,78	3	8,34
Medio_Completo	10	27,78	8	22,22	18	50
Médio_Incompleto	0	0	1	2,78	1	2,78
Superior_Completo	3	8,33	7	19,44	10	27,44
Superior_Incompleto	2	5,56	1	2,78	3	8,34
<b>ESTADO MARITAL</b>						
Casada	6	16,67	5	13,89	11	30,56
Solteira	6	16,67	8	22,22	14	38,89
Divorciada	3	8,33	3	8,33	6	16,66
Viuva	1	2,78	1	2,78	2	5,56
União estável	2	5,56	0	0	2	5,56
Parceiro fixo	0	0	1	2,78	1	2,78
<b>TABAGISMO</b>						
Sim	1	47,22	3	41,67	4	88,89
Não	17	2,78	15	8,33	32	11,11
<b>COMORBIDADES</b>						
Asma	1	2,78	0	0	1	2,78
DM2+HAS	1	2,78	0	0	1	2,78
HAS	1	2,78	0	0	1	2,78
HAS+TDM+TP	1	2,78	0	0	1	2,78
Hipertensão	1	2,78	0	0	1	2,78
Hipotireodismo	1	2,78	1	2,78	2	5,56
Obesidade	1	2,78	0	0	1	2,78
Pré-diabetes	1	2,78	0	0	1	2,78
Síndrome do pânico+ Hipertireodismo	1	2,78	0	0	0	2,78
Anemia falciforme+Hipotireoidismo	0	0	1	2,78	1	2,78
Bipolaridade	0	0	1	2,78	1	2,78
Cefaleia migrânea	0	0	1	2,78	1	2,78
Hipotireoidismo+HTA por mioma	0	0	1	2,78	1	2,78
Litíase renal	0	0	1	2,78	1	2,78
Trombose	0	0	1	2,78	1	2,78
Não	8	22,22	12	33,33	20	55,55
<b>TRATAMENTO PRÉVIO</b>						
Sim	9	25,00	5	13,89	14	38,89
Não	9	25,00	13	36,11	22	61,11
<b>VACINAÇÃO-HPV</b>						
Sim	1	2,78	4	11,11	5	13,89
Não	17	47,22	14	38,89	31	86,11
<b>RESULTADO DO TRATAMENTO</b>						
Concluído	12	33,33	15	41,67	27	75
Não Concluída	6	16,67	3	8,33	9	25

(continua)

(continuação)

Variáveis	Grupo		Grupo		Total	
	ATA		Bisturi+PDT		n	%
	n	%	n	%		
<b>NUMERO DE GESTAÇÕES</b>						
0	6	16,67	8	22,22	14	38,89
1	3	8,33	3	8,33	6	16,66
2	6	16,67	4	11,11	10	27,78
3	3	8,33	2	5,56	5	13,89
6	0	0	1	2,78	1	2,78
<b>HPV-TEMPO-MESES</b>						
10	1	2,78	0	0	1	2,78
9	1	2,78	0	0	1	2,78
Não informou	2	5,56	1	2,78	3	8,34
Não Vacinou	14	38,89	17	47,22	31	86,11
<b>HPV-DOSES</b>						
0	17	47,22	14	38,89	31	86,11
3	1	2,78	4	11,11	5	13,89
<b>RESULTADO-MOTIVO</b>						
Abandonou	1	2,78	1	2,78	2	5,56
Concluído	1	2,78	4	38,89	5	41,67
Em tratamento	1	2,78	1	2,78	2	5,56
Falha de tratamento fez cauterização	1	2,78	1	2,78	2	5,56
Tratando Recidivas	1	2,78	1	2,78	2	5,56
Abandonou	1	2,78	0	0	1	2,78
Desistiu por dor	2	5,56	0	0	2	5,56
Fez bisturi engravidou e não voltou pra PDT	1	2,78	0	0	1	2,78
Muitas lesões tratou lado esquerdo vai tratar lado direito	1	2,78	0	0	1	2,78
Não retornou pra PDT	1	2,78	0	0	1	2,78
<b>RECIDIVAS</b>						
Sim		7,41	0	0	2	7,41
	2					
Não	13	48,15	12	44,44	25	92,59

Fonte: Elaborada pelo autor

Com relação a cor, predominantemente as pacientes são brancas. As que submeteram ao tratamento do grupo 1, 36.11% são da cor branca, enquanto para o grupo 2 38.89%. Em cada um dos grupos tivemos apenas 2,78% paciente da cor preta (ver figura 12)

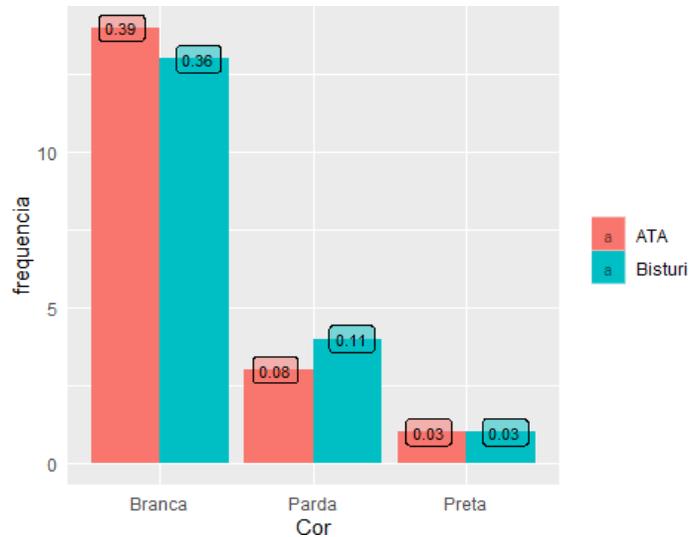


Figura 12 - Frequência da cor das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Acerca da escolaridade, apresentamos os grupos de acordo com o grau de instrução das pacientes. Observamos que das 18 que se submeteram ao tratamento (grupo 1), 19.44% tem curso superior completo, 2.78% tem curso superior incompleto e 22.22% tem ensino médiocompleto. Enquanto que das 18 do grupo ATA (grupo 2) a maioria tem apenas o ensino médio completo, 27.78% e apenas 8.33% têm curso superior completo (ver Figura 13)

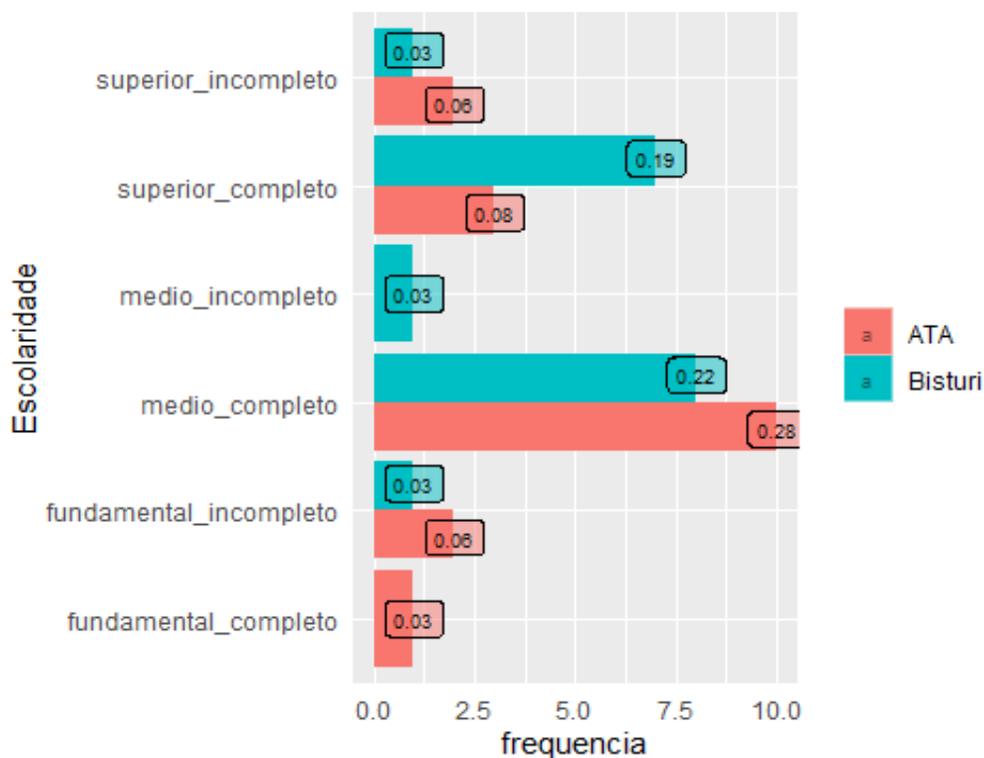


Figura 13 - Frequência da escolaridade das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Para o Estado Marital de acordo com as 36 pacientes, observamos que no grupo 1, 22.22% são solteiras, 13.89% casadas e 2.78% tem parceiro fixo. Enquanto que no grupo 2, 16.67% são casadas, 16.67% solteiras e 5.56% possui união estável. Em ambos os grupos, as porcentagens para viúva e divorciada são 8.33% e 2.78%, respectivamente (ver Figura 14).

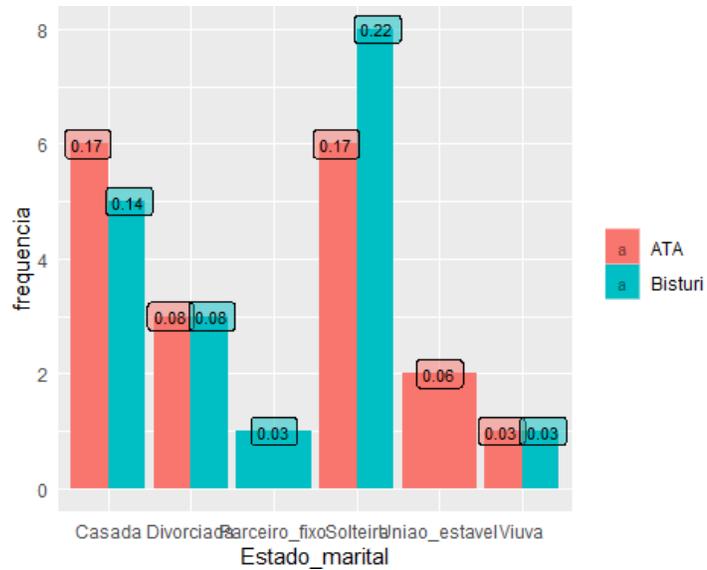


Figura 14 - Frequência do estado marital das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Para a variável Tabagismo observamos que as pacientes do grupo 1, temos 8.33% fumantes, enquanto que no grupo 2 esse percentual é de 2.78% (ver Figura 15).

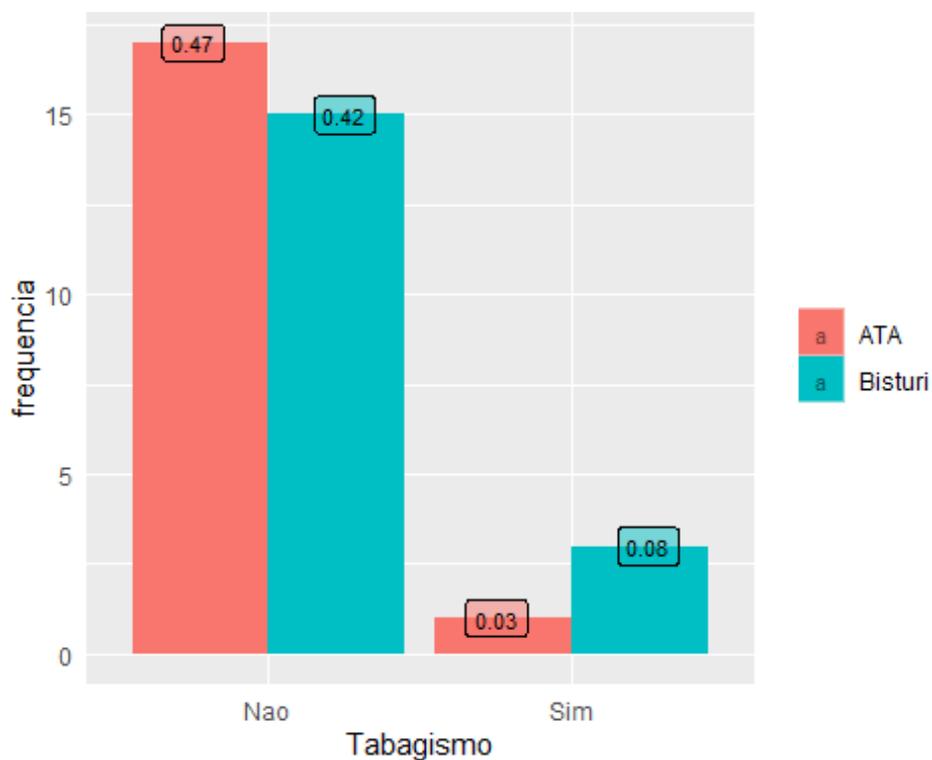


Figura 15 - Frequência do Tabagismo das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Para a variável Comorbidades observamos que a maioria das pacientes não tem Comorbidade. As demais categorias dizem a respeito sobre as pacientes que responderam sim, então quantas comorbidades alegaram. Temos que no grupo 1, 11.11% tem uma e 5.56% duas. No grupo 2, temos que 19.44% uma, 5.56% duas e 2.78 três. No grupo 1, 8,34% das pacientes tinham hipertensão arterial crônica. No grupo 2, nenhuma paciente era hipertensa (ver Figura 16)

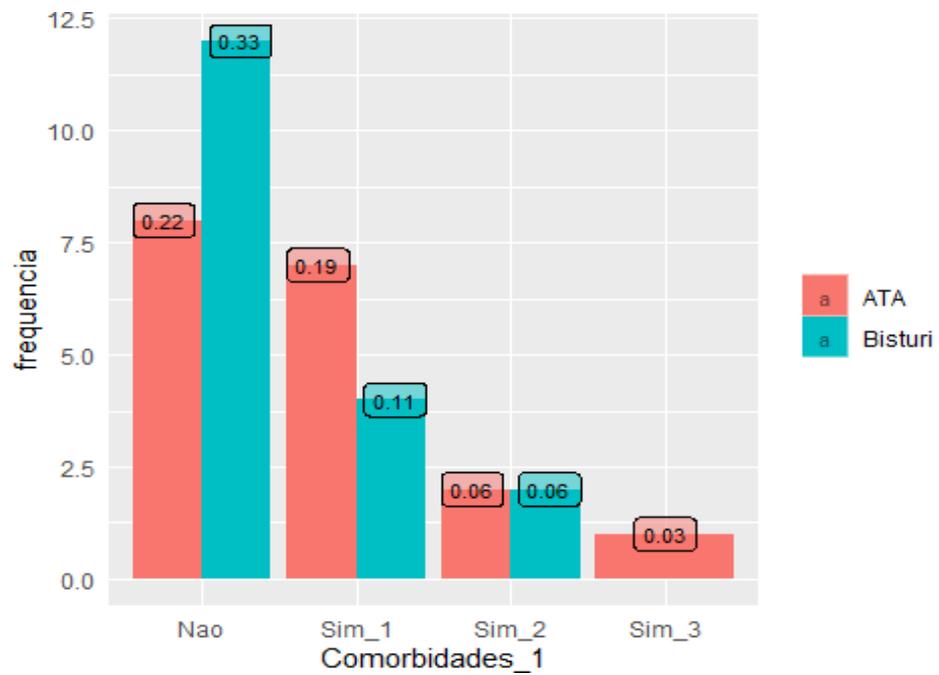


Figura 16 - Frequência da comorbidades\_1 das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

A Figura 17 apresenta os tipos de comorbidades das pacientes observamos que Hipotireoidismo no grupo 1 pertence a duas pacientes e no grupo 2 a uma das pacientes. Também no grupo 2 temos que três pacientes declararam HAS e duas Hipertensão.

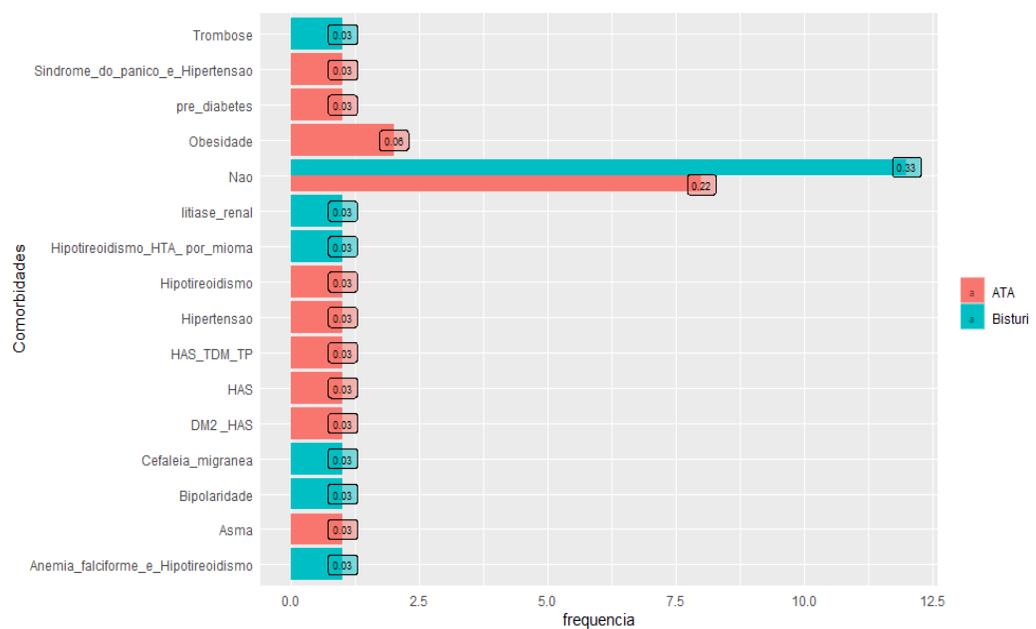


Figura 17 - Frequência do tipo de comorbidade das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Em relação a tratamento de verrugas genitais, 25% das pacientes do grupo 2 e 13,89% das pacientes do grupo 1 tinham sido tratadas previamente (ver Figura 17).

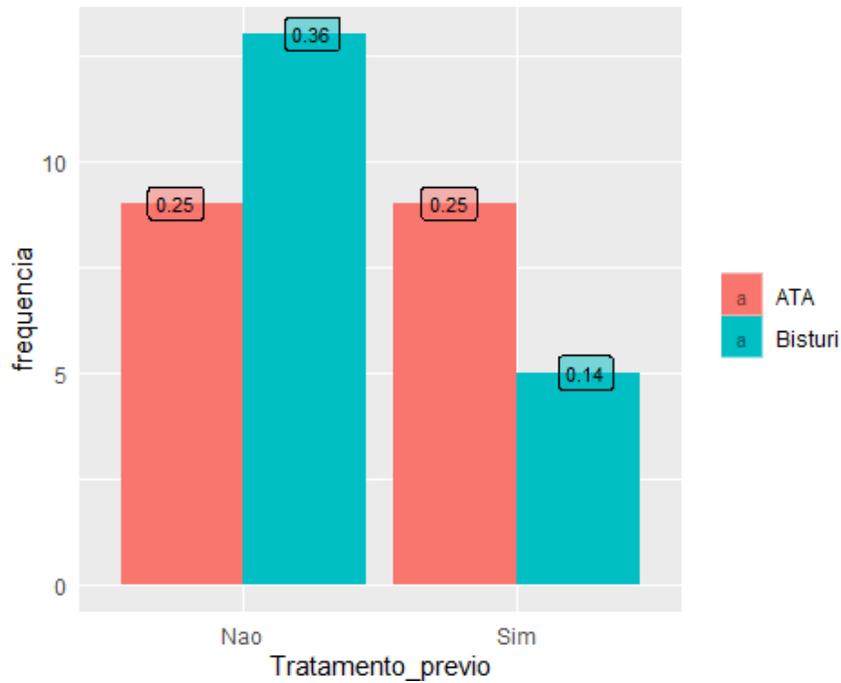


Figura 18 - Frequência do Tratamento prévio das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Sobre pacientes que tinham sido imunizadas através da vacina anti-HPV, tivemos 2,78% no grupo 2 e 11,11% no grupo 1 (ver Figura 19).

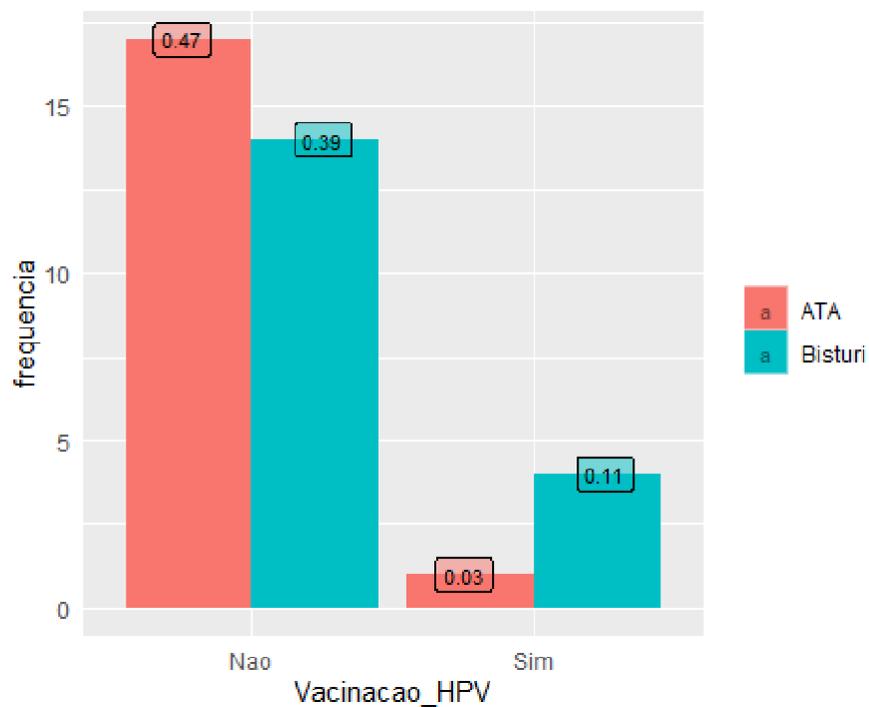


Figura 19 - Frequência da Vacinação\_HPV das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Para a variável número de doses da Vacinação de HPV observamos que todas as pacientes tanto do grupo 1 como do grupo 2 tomaram 3 doses (ver Figura 20)

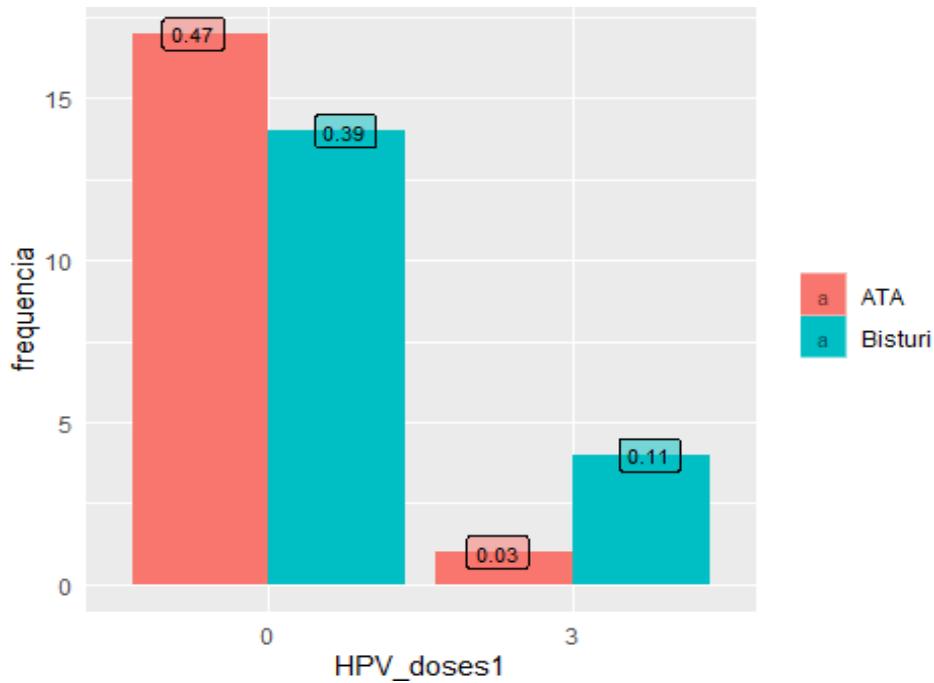


Figura 20 - Frequência numero de doses da vacinação HPV das paciêntes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Acerca da conclusão dos tratamento, observamos que as pacientes de concluíram o tratamento foram de 33.33% para o grupo 1 e 41.67% grupo 2, totalizando 75% do total de pacientes (ver Figura 21).

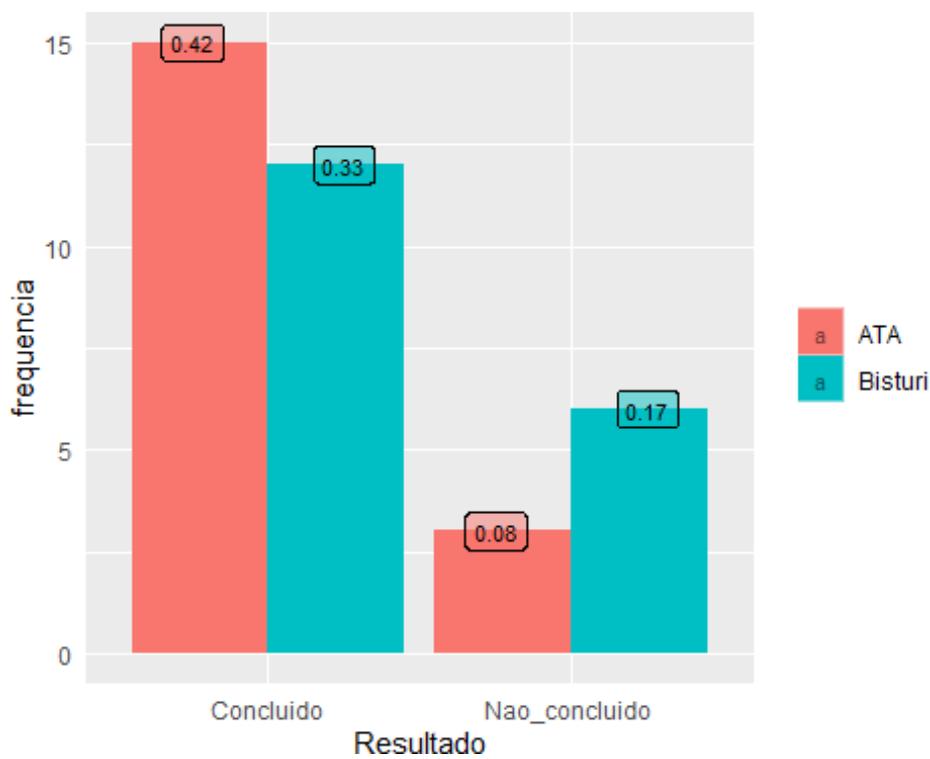


Figura 21 - Frequência dos resultados dos tratamentos das paciêntes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

A Figura 22 temos as frequências dos motivos pelos quais as pacientes não concluíram o tratamento. Observe que tanto no grupo 1 como no grupo 2 tivemos uma paciente que concluíram mas continuaram o tratamento.

No grupo1 “muitas lesões tratou lado esquerdo e vai tratar direito” e no grupo 2 “tratando recidivas”.

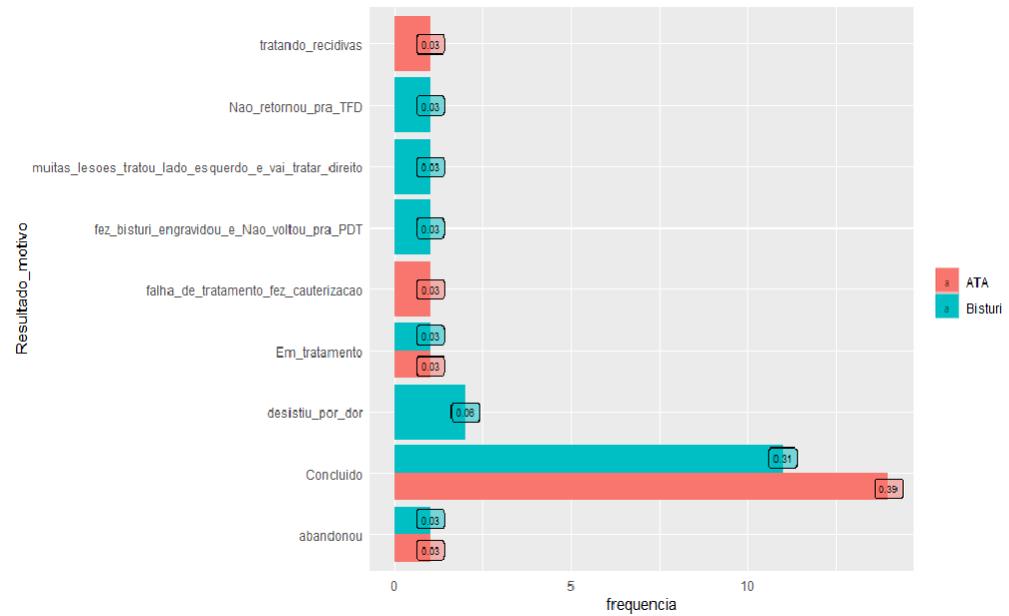


Figura 22 - Frequência do *motivo da não conclusão do tratamento das paciente* por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Para a variável Recidivas para as pacientes que retornaram no primeiro mês, observamos que das pacientes que retornaram, tivemos 48.15% e 44.44% não tiveram recidivas, no Grupo ATA e Bisturi, respectivamente e somente o Grupo ATA tiveram recidivas, com 7.41% (ver Figura 13).

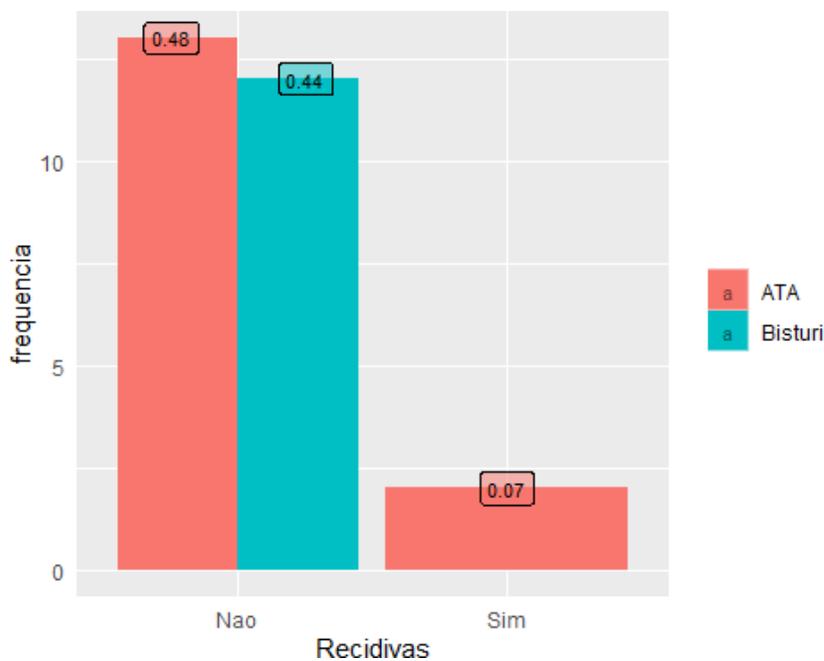


Figura 23 - Recidiva da doença nas pacientes que tiveram o retorno no primeiro mês por grupo.

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Figura 24 temos as análises acerca das recidivas no primeiro retorno das pacientes com 1 mês após o término do tratamento. Temos que no Grupo 1 (Bisturi) 33.33% não apresentaram recidivas, 2.78% está em tratamento e 2.78% não retornou e 11.11% abandonaram o tratamento por algum dos motivos citados anteriormente. No Grupo 2 (ATA), tivemos que o percentual que não retornou e está em tratamento são os mesmos que o do Grupo 1, sendo que apenas 2.78% abandonou, 36.11% não apresentaram recidivas e 5.56% apresentaram recidivas, diferente do tratamento com Bisturi que não houve recidivas nas pacientes que retornaram.

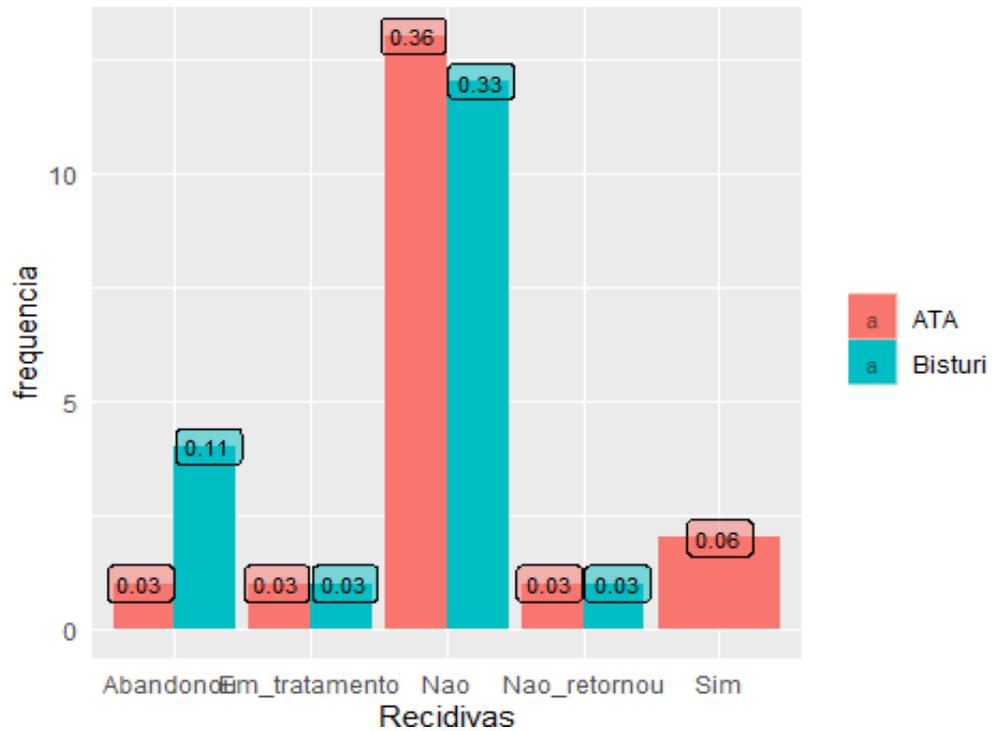


Figura 24 - Frequência do motivo da não conclusão do tratamento das paciente por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

O estimador de Kaplan-Meier (76) é amplamente utilizado em estudos clínicos, epidemiológicos e em pesquisa médica, onde a análise da sobrevida é fundamental. A representação gráfica da curva de Kaplan-Meier fornece uma representação visual da dinâmica temporal da sobrevida e é uma ferramenta valiosa para comparar diferentes grupos ou tratamentos.

A expressão do estimador de Kaplan-Meier é dada da seguinte forma:

$$S(t) = \prod_{t_i: t_i \leq t} \left( 1 - \frac{d_i}{n_i} \right),$$

sendo  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  os  $k$  tempos distintos e ordenados de falha,  $d_i$  o número de falhas em  $t_i$ , com  $i = 1, \dots, k$ , e  $n_i$  o número de indivíduos sob risco em  $t_i$ . O estimador de Kaplan-Meier é uma função degrau decrescente, mudando apenas no momento da ocorrência do evento de interesse.

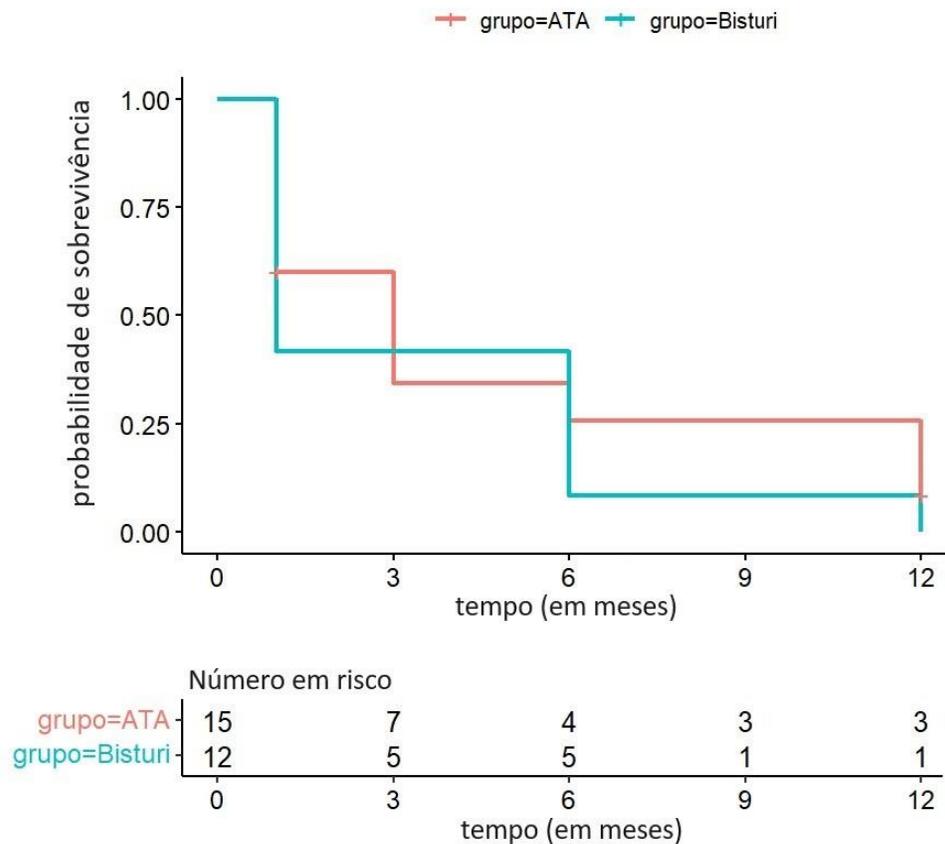


Figura 25 - Curva de Sobrevivência estimada pelo método de Kaplan-Meier para a recidiva da doença

Fonte: Elaborada pelo autor

A Figura 25 mostra a comparação das curvas de sobrevivência estimada pelo método de Kaplan-Meier (76) para o tempo até recidiva do HPV. Observa-se que as curvas são distintas, sugerindo possíveis diferenças entre as recidivas dos grupos. Por exemplo observamos que a chance das pacientes do grupo ATA ter uma recidiva é maior que a do grupo Bisturi. Também é possível notar que existe um número menor de pacientes em risco com recidiva para o grupo de pacientes que usaram o Bisturi ao longo dos meses em estudo.

A seguir temos as tabelas e os gráficos, para as variáveis quantitativas, idade, IMC, Sexarca e número de gestações.

Tabela 3 - medidas resumo da variável idade

Grupos	Media	Desvio padrão	CV	Q1	Mediana	Q3	Mínimo	Máximo
ATA	41,67	12,33	0,296	33,50	39,5	49,75	23	64
Bisturi	38,83	14,56	0,374	25,25	37,0	51,25	16	64

Fonte: Elaborada pelo autor

A Tabela 3 apresenta as medidas resumo da variável idade. Das das 18 pacientes que se submeteram ao tratamento (Grupo1) a média e mediana são 38.83 e 37.00 respectivamente, 25% das idades estão abaixo e 25.25 anos e 25% estão acima de 51.25 anos. Para o Grupo 2, temos a idade média e mediana 41.67 anos e 39.5 anos respectivamente, com 25% das pacientes com idade abaixo de 33.50 anos e 25% das pacientes com idade acima 49.75 anos. Observamos que as pacientes do grupo ATA tem maior idade. Em ambos os grupo a paciente de maior idade é de 64 anos.

Tabela 4 - medidas resumo da variável IMC

Grupo	Media	Desvio padrão	CV	Q1	Mediana	Q3	Mínimo	Máximo
ATA	28,54	5,85	0,205	24,92	27,01	31,00	20,00	41,60
Bisturi	26,50	4,46	0,168	22,96	26,53	28,58	19,47	37,15

Fonte: Elaborada pelo autor

De acordo com a Tabela 4. observamos que a mediana do IMC das pacientes do Grupo 1 é de 26.53, enquanto o Grupo 2 apresenta a mediana de 27.01, isto é, 50% das pacientes tem IMC abaixo da mediana e as outras 50% acima. Em média as pacientes do grupo 2 tem maior IMC, 28.54

Tabela 5 - medida resumo da variável Sexarca

Grupo	Media	Desvio padrão	CV	Q1	Mediana	Q3	Mínimo	Máximo
ATA	19,33	6,88	0,356	15	17	23,5	12	39
Bisturi	17,22	3,42	0,198	15	16	18,0	13	25

Fonte: Elaborada pelo autor

De acordo com a Tabela 5. observamos que a mediana das pacientes do Grupo 1 é de 16 anos, enquanto o Grupo 2 apresenta a mediana de 17 anos, isto é, 50% das pacientes tem sexarca abaixo da mediana e as outras 50% acima. Com mínimo e máximo de 13 e 25 anos para o Grupo 1 e 12 e 39 anos para Grupo 2, respectivamente. Em média o grupo 2 tem maior sexarca.

Tabela 6 - medida resumo da variável número de Gestações

Grupo	Media	Desvio padrão	CV	Q1	Mediana	Q3	Mínimo	Máximo
ATA	1,33	1,13	0,85	0	1,5	2	0	3
Bisturi	1,27	1,60	1,25	0	1,0	2	0	6

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Tabela 6 temos que o mínimo em ambos os grupos são de 0 (zero), enquanto que o máximo no Grupo 1 é de 6 e no Grupo 2 é de 3 gestações, em média as pacientes do grupo ATA tem maior numero de gestação que a do grupo Bisturi (ver Figura 23).

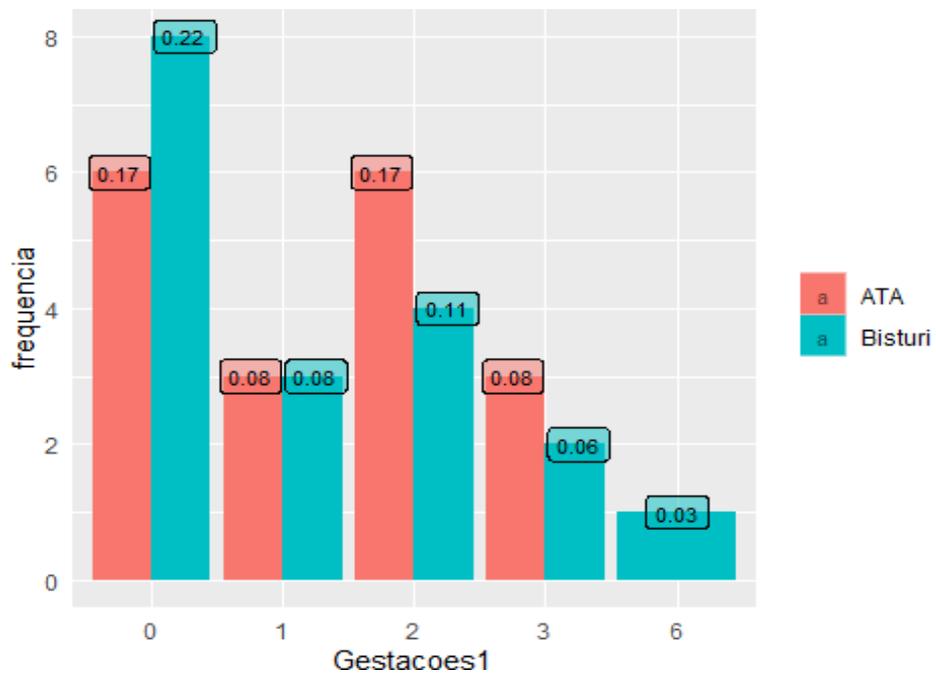


Figura 25 - Frequência numero de gestações das pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

## 5.2 Testes de hipóteses para comparação entre os grupos 1 e 2

Para realizarmos o teste de hipótese devemos primeiro testar o pressuposto de que existe normalidade da variáveis, em seguida iremos conduzir o teste t (existe normalidade) ou Mann-Whitney (não existe normalidade).

Para testar a normalidade usaremos o teste shapiro wilk , em que as hipóteses são:

$H_0$ : a amostra provém de uma distribuição normal;

$H_1$ : a amostra não provém de uma distribuição normal.

Tabela 7 - Estatísticas de teste e p-valores para o teste de hipótese Shapiro Wilk para as variáveis quantitativas.

Variável	Estatística de teste	P-valor
Idade	0.9499	0.1038
IMC	0.9148	0.0001
Nº de gestações	0.8237	0.0089
Sexarca	0.8001	0.0001

Fonte: Elaborada pelo autor

Ao nível de 5% de significância não rejeitamos a hipótese nula de normalidade para a idade (p-valor= 0.1038). Rejeitamos a hipótese de normalidade para as variáveis IMC, Nº de gestações e Sexarca. Como verificamos apenas normalidade para a variável idade, usaremos teste t e para os demais utilizaremos o teste Mann-Whitney

As hipóteses consideradas para o teste t e Mann-Whitney serão as seguintes:

$H_0$ : a média do grupo 1 (Bisturi) é igual a média do grupo 2 (ATA)

$H_0$ : a média do grupo 1 (Bisturi) não é igual a média do grupo 2 (ATA)

ou

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

Tabela 8 - Estatísticas de teste e p-valores para testar diferença das médias entre grupos (Bisturi e ATA) para as variáveis quantitativas.

Variável	Média ATA	Média Bisturi	Estatística teste	P-valor
<b>Teste t</b>				
Idade	41.66	38.83	-0.63	0.5331
<b>Teste Mann-Whitney</b>				
IMC	28.54	26.50	132.5	0.3588
Nº de gestações	1.33	1.27	145.5	0.5963
Sexarca	19.33	17.22	144.0	0.5775

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Tabela 8 observamos que em todos os testes para as variáveis quantitativas, não rejeitamos a hipótese de igualdade entre as médias dos grupos ao nível de 5% de significância isto é, não há diferença significativa entre o Grupo 1(Bisturi) e Grupo 2(ATA) acerca das médias das idade (p-valor=0.5331), IMC (p-valor=0.3588 ), número de gestações (p-valor=0.5962) e sexarca (p-valor=0.5775 ).

Para as variáveis qualitativas iremos comparar as proporções por grupo. Usaremos o teste qui-quadrado e exato de fisher. Nesses testes queremos testar as seguintes hipóteses:

$H_0$ : a proporção do grupo 1 (Bisturi) é igual a proporção do grupo 2 (ATA)

$H_1$ : a proporção do grupo 1 (Bisturi) não é igual a proporção do grupo 2 (ATA)

ou

$$H_0: p_1 = p_2$$

$$H_0: p_1 \neq p_2$$

Tabela 9 – Estatísticas de teste e p-valores para testar diferença das proporções entre grupos (Bisturi e ATA) para as variáveis quantitativas.

Variável	Estatística teste	P-valor
<b>Teste exato de Fisher (2x2)</b>		
Tabagismo		
Vacinação_HPV	-	0.6026
Resultado	-	0.3376
Recidivas	-	0.4430
	-	0.4872
<b>Teste Qui-quadrado (2x2)</b>		
Comorbidade		
Tratamento_previo	1.01	0.3143
	1.05	0.3051
<b>Teste Qui-quadrado (2xK)</b>		
Cor		
Escolaridade	0.17	1.0000
Estado_marital	4.48	0.5402
	3.37	0.7876

Fonte: Elaborada pelo autor

Para as variáveis Tabagismo (p-valor= 0.6025), Vacinação de HPV (p-valor=0.3376) e resultado do tratamento (p-valor=0.4430) obtemos p-valor acima de 0.05, isto é, em todos os casos não rejeitamos a hipótese nula de igualdade das proporções entre os grupos Bisturi e ATA.

Para as variáveis comorbidade (p-valor=0.3143) e tratamento prévio (p-valor= 0.3050) obtemos p-valor acima de 0.05, isto é, em todos os casos não rejeitamos a hipótese nula de igualdade das proporções entre os grupos Bisturi e ATA.

Para as variáveis cor (p-valor= 1), escolaridade (p-valor=0.5632) e estado matiral (p-valor= 0.7926) obtemos p-valor acima de 0.05, isto é, em todos os casos não rejeitamos a hipótese nula de igualdade das proporções entre os grupos Bisturi e ATA.

Para verificarmos se há diferença entre pacientes com recidivas de acordo com os grupos Bisturi e ATA. Fizemos uma comparação das proporções das pacientes que retornaram por grupo e ao nível de 5% de significancia não rejeitamos a hipótese nula, isto é, a proporção de recidivas do grupo 1 (Bisturi) é igual a proporção do grupo 2 (ATA).

### 5.3 Avaliação da qualidade das cicatrizes

A *análise* do resultado estético da qualidade das cicatrizes compararmos os dois grupos (1 e 2) ao final do tratamento, em que aplicamos um teste cego ao cirurgião plástico Dr. Daniel Sundfeld Spiga Real. A análise estatística foram feitas para 24 pacientes das 36 pacientes que fizeram parte do estudo, sendo que temos 12 pacientes em cada um dos grupos analisados, isto é, grupo 1 (Bisturi) e grupo 2 (ATA).

Para obtenção de uma análise mais foi utilizada a uma escala denominada *Seattle Scar Scale* (SSS), uma escala numérica baseada em um conjunto de fotografias coloridas padronizadas que avaliam as diferenças de superfície da cicatriz, a espessura de altura de borda e a diferença de cor entre a cicatriz e a pele adjacente normal. Esta escala varia em números inteiros de -1 a 4, com 5 itens de análise (superfície, margem, espessura e cor). Dessa forma, varia em seu total de -4 até 16, aumentando a gravidade, sendo que 0 “Zero” indica uma cicatriz normal, que é o esperado.

A tabela 10 mostra a escala das categorias para o item superfície e a Tabela 11 o tipo de superfície. Observe que para o grupo ATA as escalas variaram de -1 a 3, sendo que apenas 2 pacientes (8,33%) tiveram suas cicatrizes avaliadas como normal. Em contrapartida para o grupo Bisturi, das 12 pacientes, tivemos que 8 foram avaliadas como normal, que equivale 33,33% do total geral das pacientes submetidas a avaliação, sendo que as escalas no grupo 1 variaram de 0 a 3.

Tabela 10 - Escala e categoria para a Superfície

Variáveis	Grupo ATA		Grupo Bisturi+PDT		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>SUPERFICIE (ESCALA)</b>						
-1	4	16,67	0	0	4	16,67
0	2	8,33	8	33,33	10	41,66
1	3	12,50	2	8,33	5	20,83
2	2	8,33	1	4,17	3	12,50
3	1	4,17	1	4,17	2	8,34
<b>SUPERFICIE (Categoria)</b>						
Irregular	6	25,00	0	0	6	25,00
normal	2	8,33	0	0	2	8,33
Plana	4	16,67	1	2,78	5	19,45

Fonte: Elaborada pelo autor

Fica perceptível como o quantitativo de cicatrizes avaliada como normal sobressai no grupo bisturi em relação ao grupo ATA, além disso, vemos que para o grupo bisturi não tivemos cicatrizes avaliada como plana. Para a categoria irregular, temos que o quantitativo para o grupo bisturi é inferior em relação ao ATA.

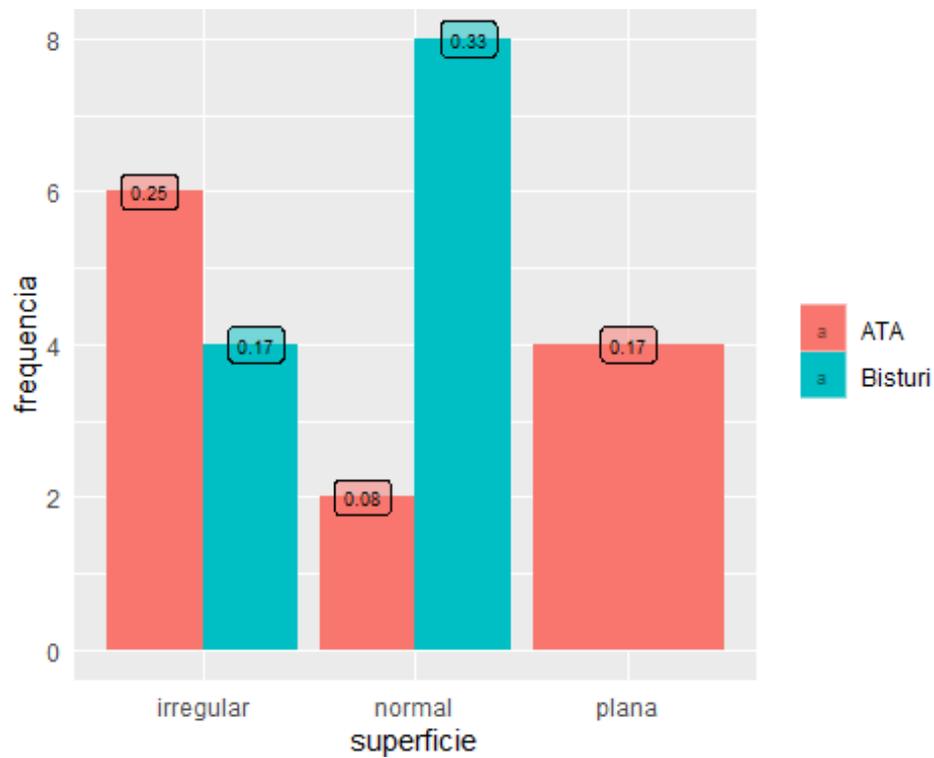


Figura 26 - Frequência do tipo de superfície das cicatrizes para as pacientes por grupo.

Fonte: Elaborada pelo autor

Agora, iremos analisar o item margem. Podemos verificar na tabela 11 e Figura 27 que para o grupo ATA as escalas variaram de 0 a 3, enquanto que para o grupo bisturi foi de 0 a 2, portanto, valores mais próximos do 0 (zero), que indica uma cicatriz normal. Além disso, podemos verificar que 7 pacientes (29.17%) foram classificadas com cicatriz normal para grupo bisturi, enquanto que para o grupo ATA temos 6 pacientes (25%). Mais um vez indicando maiores percentuais de cicatrizes normais no grupo que se submeteu ao tratamento proposto.

Tabela 11 - Frequência para escala e tipo da Margem

Variáveis	Grupo ATA		Grupo Bisturi+PDT		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>MARGEM (ESCALA)</b>						
0	6	25,00	7	29,17	13	54,17
1	3	12,50	3	12,50	6	25,00
2	1	4,17	2	8,33	3	12,50
3	2	8,33	0	0	2	8,33
<b>MARGEM (TIPO)</b>						
Normal	6	25,00	5	20,83	11	45,83
Elevada	6	8,33	7	29,17	13	37,50

Fonte: Elaborada pelo autor

Acerca do gráfico para a margem, temos no gráfico abaixo os quantitativos e percentuais de pacientes que tiveram suas cicatrizes avaliadas como elevada para o grupo ATA e bisturi (25% e 21%) e avaliadas como normal para o grupo ATA e bisturi (25% e 29%), respectivamente.

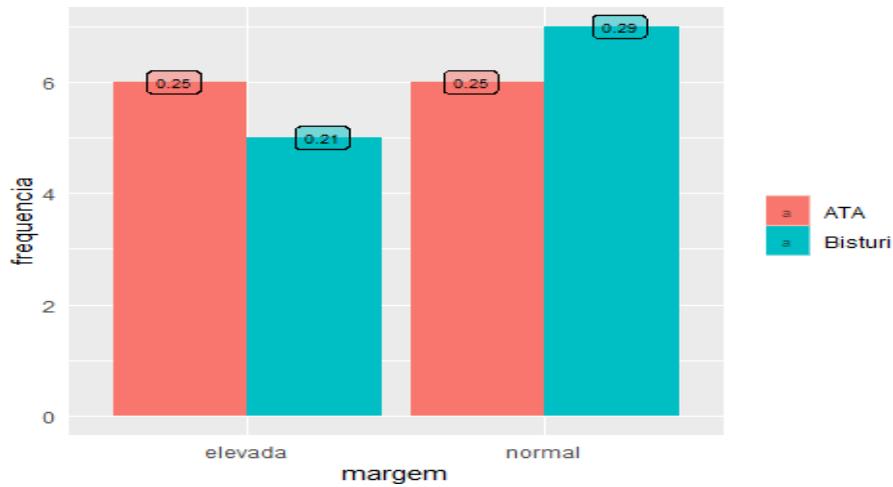


Figura 27 - Frequência do tipo de margem das cicatrizes para as pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Observe na Tabela 12 que acerca da espessura das cicatrizes, temos que em ambos os grupos as escalas variaram de 0 a 2, no entanto, para o grupo bisturi temos 7 pacientes (29.17%) com cicatrizes normais enquanto que para o grupo ATA temos 5 (20.83). Para as cicatrizes classificadas como espessas esse percentual é ao contrário para ambos os grupos.

Tabela 12 - Frequência para escala e tipo da Espessura

Variáveis	Grupo ATA		Grupo Bisturi+PDT		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>ESPESSURA (ESCALA)</b>						
0	5	20,83	7	29,17	12	50,00
1	5	20,83	3	12,50	8	33,33
2	2	8,33	2	8,33	4	16,66
<b>ESPESSURA (TIPO)</b>						
Espressa	7	25,00	5	20,83	12	45,83
Normal	5	8,33	7	29,17	10	37,50

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Figura 28 observe que temos que para o item espessura os quantitativos e percentuais são ao contrário para os dois grupos analisando, sendo que o cenário mais favorável (categoria normal) o grupo bisturi obteve maior quantitativo, conseqüentemente, menor quantitativo no cenário menos favorável (categoria espessa).

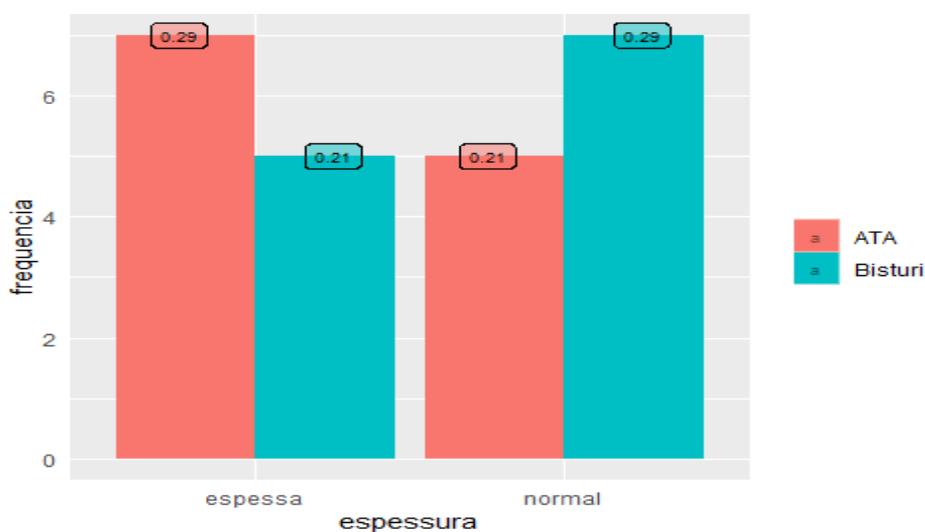


Figura 28 – Frequência do tipo de Espessura das cicatrizes para as pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Abaixo temos a tabela 13 da escala e das categorias para o item cor. Observe que para o grupo ATA as escalas variaram de -1 a 1, sendo que apenas 4 pacientes (16.67%) tiveram suas cicatrizes avaliadas como normal. Em contrapartida para o grupo Bisturi, tivemos que 5 (20.83%) foram avaliadas como normal, sendo que as escalas variaram de -1 a 2.

Tabela 13 - Frequência para escala e categoria da Cor

Variáveis	Grupo ATA		Grupo Bisturi+PDT		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>COR (ESCALA)</b>						
-1	7	29,17	5	20,83	12	50,00
0	4	16,67	5	20,83	9	37,50
1	1	4,17	1	4,17	2	8,34
2	0	0,00	1	4,17	1	4,17
<b>COR (CATEGORIA)</b>						
Hiper	1	4,17	2	8,33	3	12,50
Hipo	7	29,17	5	20,83	12	50,00
Normal	4	16,67	5	20,83	9	37,50

Fonte: Elaborada pelo autor

Na Figura 29 para o item cor, temos que o maior percentual para o grupo bisturi está na categoria normal e hipo (deprimidas/hipotróficas), com 21% em ambas, seguido da categoria hiper (hipertróficas) com 8%. Para o grupo ATA estes percentuais são de 17%, 29% e 4%, respectivamente.

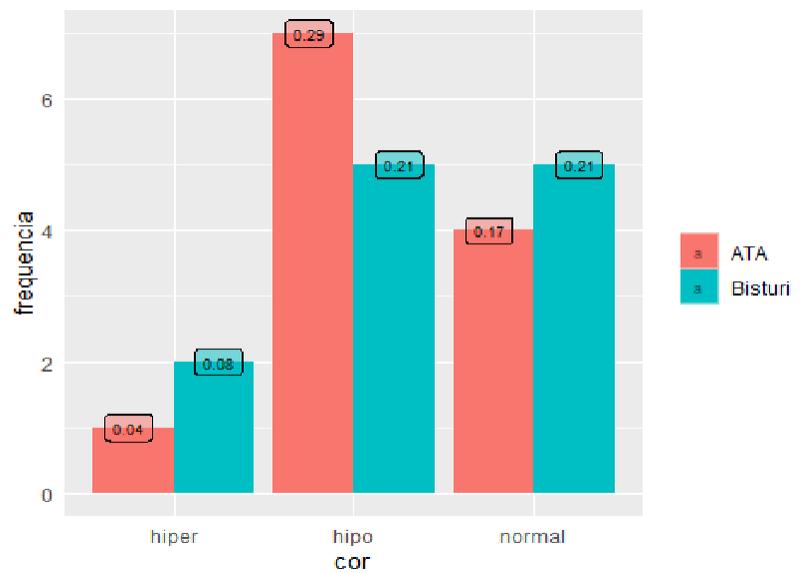


Figura 29 – Frequência da categoria da cor das cicatrizes para as pacientes por grupo

Fonte: Elaborada pelo autor

Na avaliação estatística dos resultados das cicatrizes não houve diferença estatisticamente relevante entre os grupos, mas, em nossa observação clínica notamos superioridade na estética das cicatrizes no grupo 1 (bisturi + TFD). Uma explicação para esse resultado estatístico pode estar relacionado ao pequeno número das pacientes avaliadas.

#### 5.4 Análise do número de sessões para os dois grupos

Percebemos com o encaminhamento do tratamento que poderíamos fazer apenas uma sessão de bisturi e uma sessão de PDT para a conclusão do tratamento da paciente. Entretanto, as primeiras pacientes tiveram sessões em maior número. Fator que vimos como desnecessário com o andar da pesquisa. A seguir iremos demonstrar essa mudança de percepção através da estatística. Afinal, quanto menor o número de sessões melhor para a paciente. E no grupo ATA o número de sessões é cientificamente comprovado que será mais elevado, acima de 4 sessões. Através do teste de hipóteses para diferença das médias do número de sessões podemos comprovar que o bisturi + TFD pode ser uma opção com número de sessões necessárias mais reduzido em comparação ao ATA.

A seguir temos uma tabela acerca do número de sessões por grupo. Observe que o mínimo e máximo no grupo bisturi é de 2 e 6, respectivamente, enquanto para o grupo ATA temos 1 e 12, respectivamente. Ou seja, o máximo no grupo ATA é o dobro do grupo bisturi, isto é, as pacientes são submetidas a um tratamento mais longo e de mais sessões. Acerca da mediana, temos que 50% das pacientes tiveram até 2 sessões no grupo bisturi, enquanto que no grupo ATA a mediana foi de 4 sessões.

Tabela 14 - medidas resumo para o número de sessões

Grupo	Media	Desvio padrão	CV	Q1	Mediana	Q3	Mínimo	Máximo
ATA	4.47	2.80	0.62	3	4	5	1	12
Bisturi	3.00	1.63	0.54	2	2	4	2	6

Fonte: Elaborada pelo autor

Agora temos interesse em verificar se a média de sessões no grupo bisturi é maior que a média de sessões no grupo ATA. Considerando o teste de normalidade para a o número de sessões observamos que com o  $p\text{-valor} < 0.01$  não atende o pressuposto de normalidade. Assim utilizamos teste Mann-Whitney para testar a seguinte hipótese:

$H_0$ : a média do grupo 1 (Bisturi) é maior ou igual que a média do grupo 2 (ATA);

$H_0$ : a média do grupo 1 (Bisturi) é menor que a média do grupo 2 (ATA).

Observamos que o  $p\text{-valor}$  é de 0.03506, portanto, ao nível de 5% de significância rejeitamos a hipótese  $H_0: \mu_1 \geq \mu_2$ , logo temos evidência estatísticas que a média de sessões no grupo 1 é menor que o grupo 2, conforme verificamos previamente na análise descritiva. Portanto, o número de sessões para o tratamento proposto bisturi possui significamente em média número de sessões menores que o grupo ATA.

### 5.5 Análise do score de Dor

Na Tabela 15 e Figura 27 observamos que a média do score de dor durante a TFD para o grupo 1 diminui no decorrer da sessão além disso, temos que os mínimos de máximos decaem no decorrer do tempo, por exemplo, observe que o máximo de Score de dor nos primeiros 3 minutos foi de 8.5 enquanto que em 21 minutos foi de 6.0. Vale ressaltar que tivemos Scores de dor nula em todos os momentos da sessão que as pacientes foram avaliadas.

Tabela 15 - Medidas quantitativas para o score de dor por diferentes momentos da sessão (em minutos)

Momento da sessão (em minutos)	Score de dor							
	Média	Desvio	CV	Q1	Mediana	Q3	Mínimo	Máximo
3	4.7	3.1	0.7	3	4	7.5	0	8.5
6	4.4	3.0	0.7	3	4	7.5	0	8.5
9	4.1	2.6	0.6	3	4	5.5	0	8.5
12	4.0	2.6	0.7	3	4	5.5	0	8.5
15	3.4	2.3	0.7	2	3	4.5	0	7.5
18	2.7	2.3	0.8	1	2	4	0	7
21	2.4	2.3	0.9	1	2	4	0	6

Fonte: Elaborada pelo autor

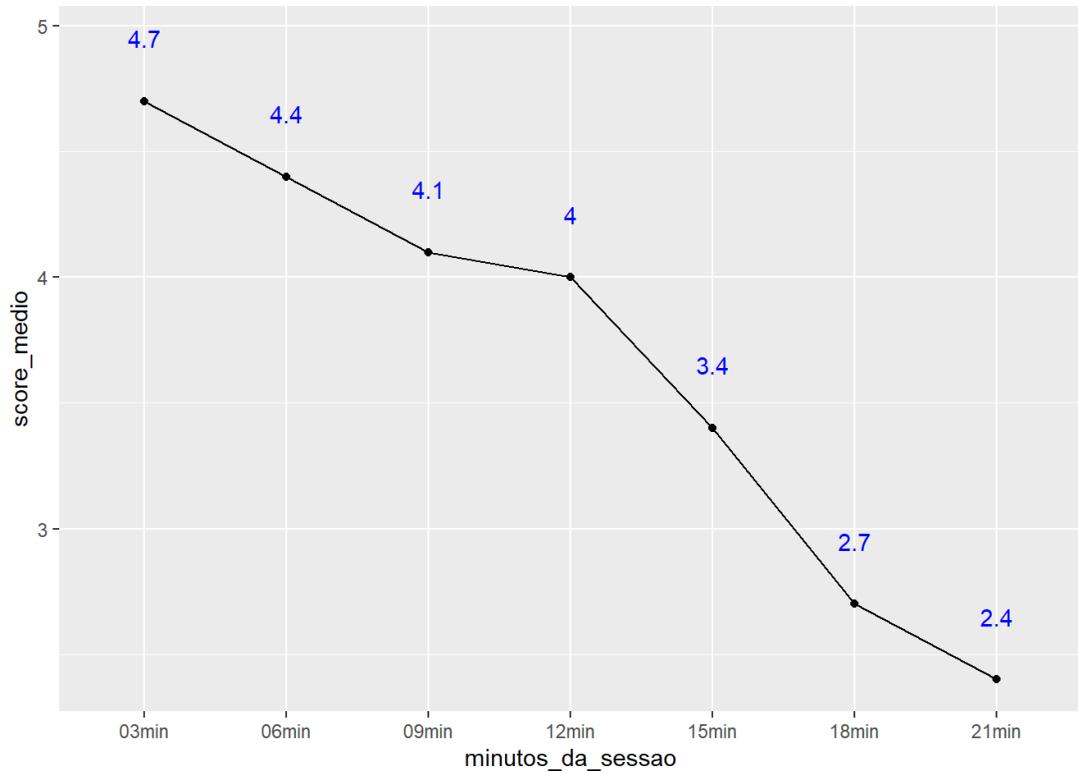


Figura 30 - Score medio de dor para as pacientes para o grupo ATA

Fonte: Elaborada pelo autor

## 5.6 Aspectos clínicos dos tratamentos

As primeira 3 participantes do grupo 1 de tratamento foram avaliadas semanalmente após a retirada das lesões com o intuito de avaliar o aspecto da cicatrização do tecido, o seguimento de uma das pacientes está apresentado na Figura 13.

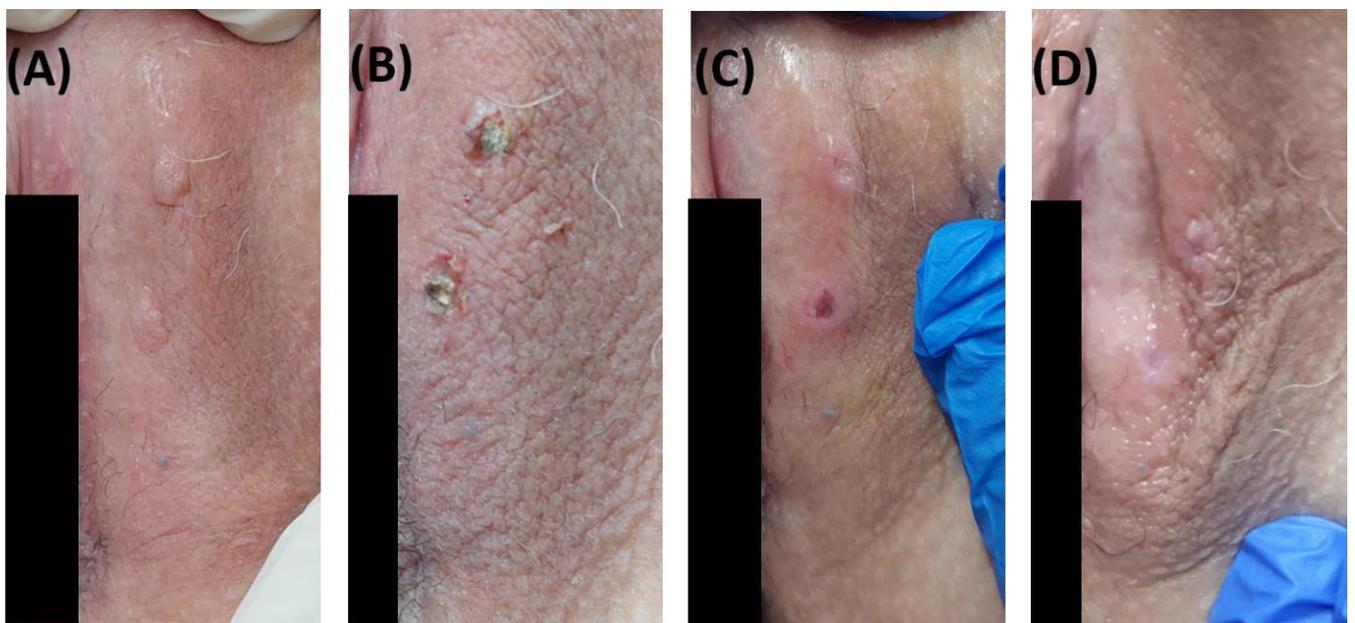


Figura 31 - Paciente IPG, 33 anos, com condilomas em região de vulva (A) inicialmente, (B) imediatamente após remoção com bisturi ultrassônico, (C) após uma semana e (D) após três semanas.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Figura 13 é possível observar que durante a cicatrização das lesões verifica-se inflamação no tecido e, que depois de três semanas (Figura 13 C) o tecido encontra-se totalmente cicatrizado e sem inflamação, e esta observação repetiu-se para as três pacientes. Então,

considerando o seguimento dessas pacientes foi determinado que o tempo necessário de espera após a exérese para a realização da TFD seria de três semanas.

Posteriormente a esses 21 dias de cicatrização, que foram tomados como referência para as próximas pacientes do grupo 1, procedia-se a TFD. As pacientes eram orientadas a espalhar o creme-contendo MAL 20% cerca de 3 horas antes do procedimento da TFD e isolar o local com um filme de PVC.

Antes da sessão, o filme de PVC era retirado, o local era limpo com gaze umedecida em soro para retirada dos resquícios do creme, e a imagem de fluorescência da região era registrada, como indicativo de produção efetiva de PpIX, essencial para o sucesso da TFD. Após a sessão de 21 minutos com a TFD, a fluorescência era registrada novamente, com o intuito de observar se a PpIX havia sido consumida na região. A Figura 8 mostra um exemplo de região tratada, em que em (A) verifica-se o tecido antes da TFD, com emissão de fluorescência vermelha na região de interesse, característica da PpIX; enquanto que em (B), essa fluorescência vermelha não é mais observada, após a aplicação da irradiação do tratamento, sendo um indicio de que a PpIX acumulada tenha sido consumida durante a iluminação.

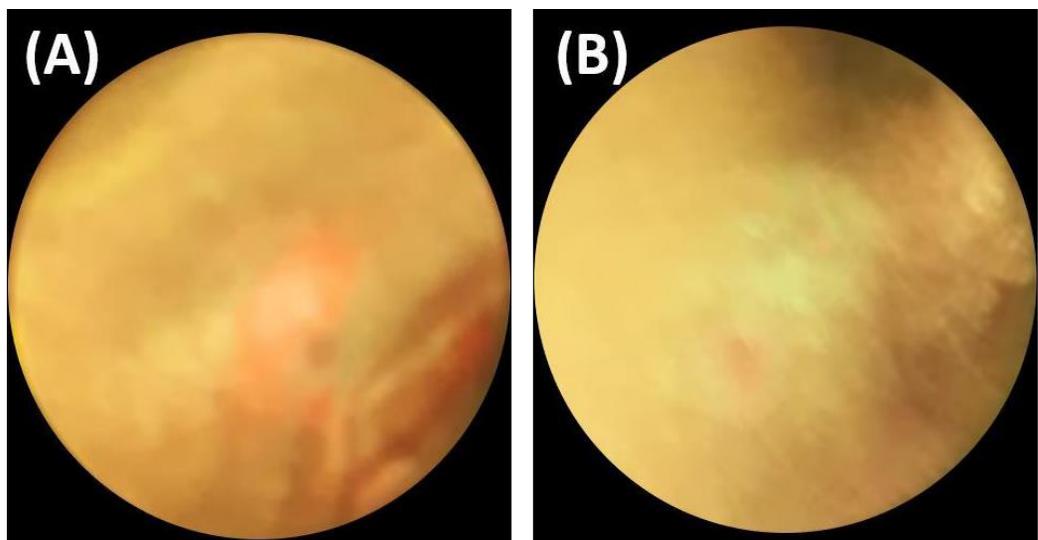


Figura 32 - Região tratada com TFD (A) antes da aplicação da luz, observando presença de fluorescência vermelha, característica da PpIX e (B) após a aplicação da luz, em que a fluorescência vermelha não é mais evidenciada.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Figura 33 é possível observar lesões de condilomas tratadas no Grupo 1 (bisturi ultrassônico + TFD). A paciente apresentava lesões de condiloma a mais de três anos, já havia feito tratamentos com aplicação de Imiquimode e TFD e, em ambos procedimentos, não houve resposta favorável, permanecendo as lesões. A paciente apresentava um quadro de lesões bastante queratinizadas, além de herpes e foliculite, o que dificultava ainda mais o sucesso do tratamento. Na Figura 33 A é possível observar que a paciente apresenta múltiplas lesões na vulva, enquanto a Figura 33 B mostra a região imediatamente após a exérese utilizando o bisturi ultrassônico, onde é possível observar mínimo sangramento. Após três semanas da remoção, a paciente retornou ao ambulatório para aplicação da TFD, e é possível observar (Figura 33 C) uma pequena inflamação do tecido e presença de granulações no tecido devido ao quadro de foliculite da paciente. Após um, três, seis e doze meses da conclusão do tratamento (Figuras 33 D, E, F e G, respectivamente), a paciente retornou ao ambulatório e foi observado total eliminação das lesões, sem recidivas na avaliação clínica, além de ótimo resultado estético, inclusive diminuição do quadro de foliculite.

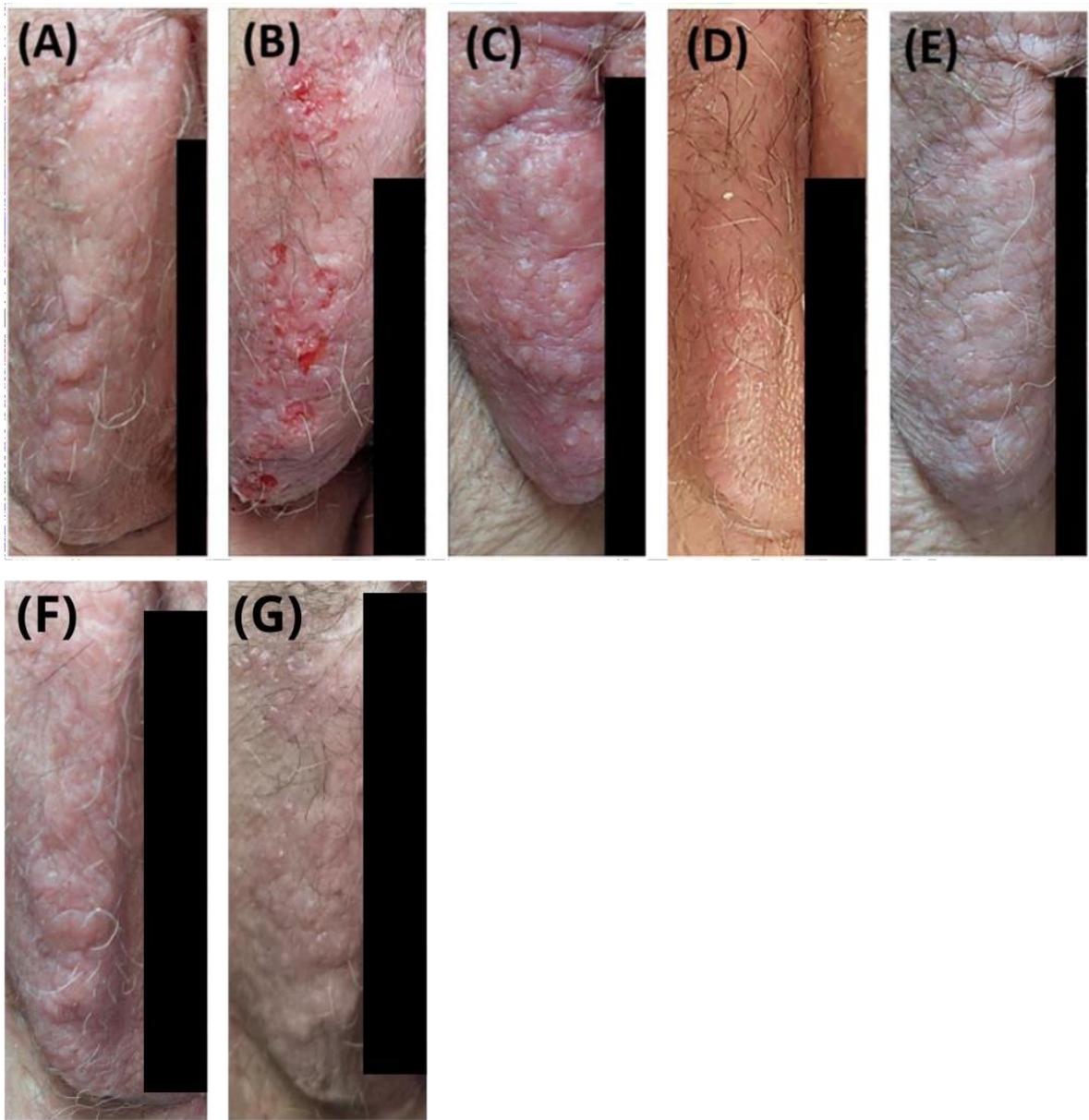


Figura 33 - Paciente ZPGO, 59 anos, durante tratamento do Grupo 1 com condilomas em vulva (A) inicialmente, (B) imediatamente após a remoção com Bisturi Ultrassônico, (C) após três semanas da aplicação da TFD, (D) no retorno de um mês, (E) de três meses, (F) de seis meses e, finalmente, o (G) de doze meses.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Figura 34 podemos observar uma lesão de condiloma em vulva tratada no Grupo 2 (aplicação de ATA 80%). Na Figura 34 A é possível observar se tratar de lesão única em vulva, e a Figura 34 B demonstra o aspecto do tecido imediatamente após ser aplicado o ATA, que apresenta uma coloração esbranquiçada. Na Figura 34 C é possível observar ausência de lesão após quatro sessões semanais de aplicação, onde é possível observar uma pequena ulceração e alteração da pigmentação do tecido no local tratado, enquanto que na Figura 34 D é possível notar que essa alteração no pigmento e a ausência clínica de lesão prevalecem.

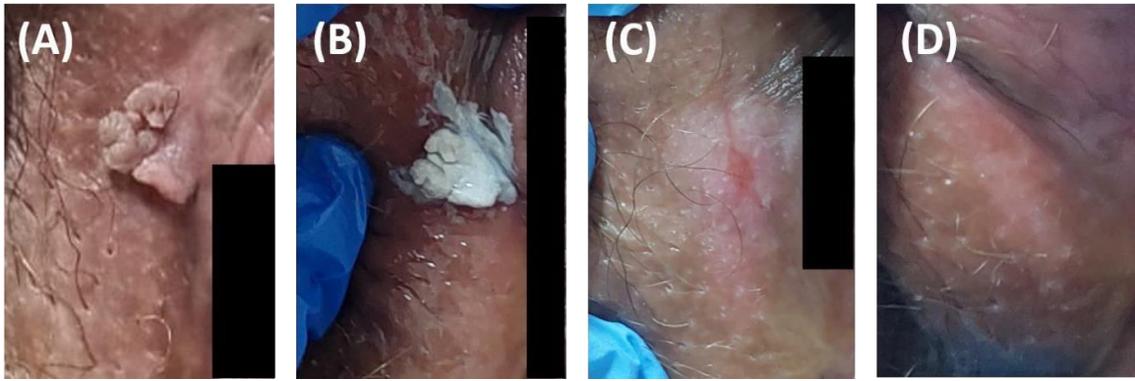


Figura 34 - Paciente LZM, 44 anos, com lesão única de condiloma em vulva tratada no Grupo 2 (A) inicialmente, (B) imediatamente a uma aplicação de ATA 80%, (C) com ausência clínica de lesão após quatro sessões de tratamento e (D) após um mês de tratamento concluído.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Todas as pacientes incluídas no estudo, até o momento, apresentaram remoção total das lesões na opção de tratamento selecionado e aplicado. Dentre estas, apenas uma paciente do Grupo 2 apresentou recidiva de lesão no retorno de um mês. As pacientes vão continuar sendo atendidas as sextas feiras no Ambulatorio de Patologias do Trato Genital inferior no Hospital Universitário da UFSCAR onde em caso de recidiva será oferecido o tratamento que for considerado melhor entre os dois grupos.

As imagens a seguir são das pacientes do grupo 1 no momento em que concluíram o tratamento com bisturi ultrassônico e seguiram para o follow-up.



Figura 35 - Paciente 2 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor

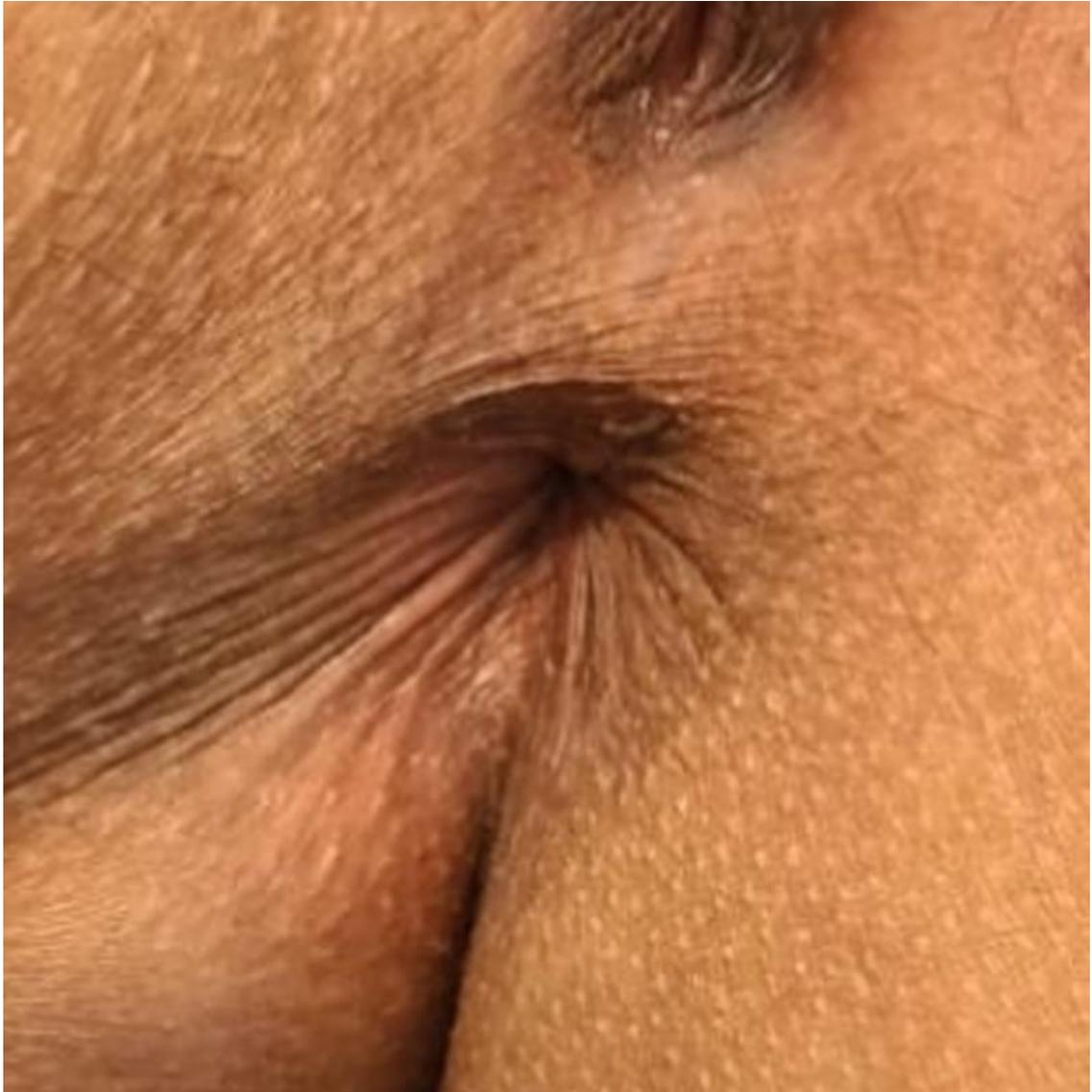


Figura 36 - Paciente 5 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor

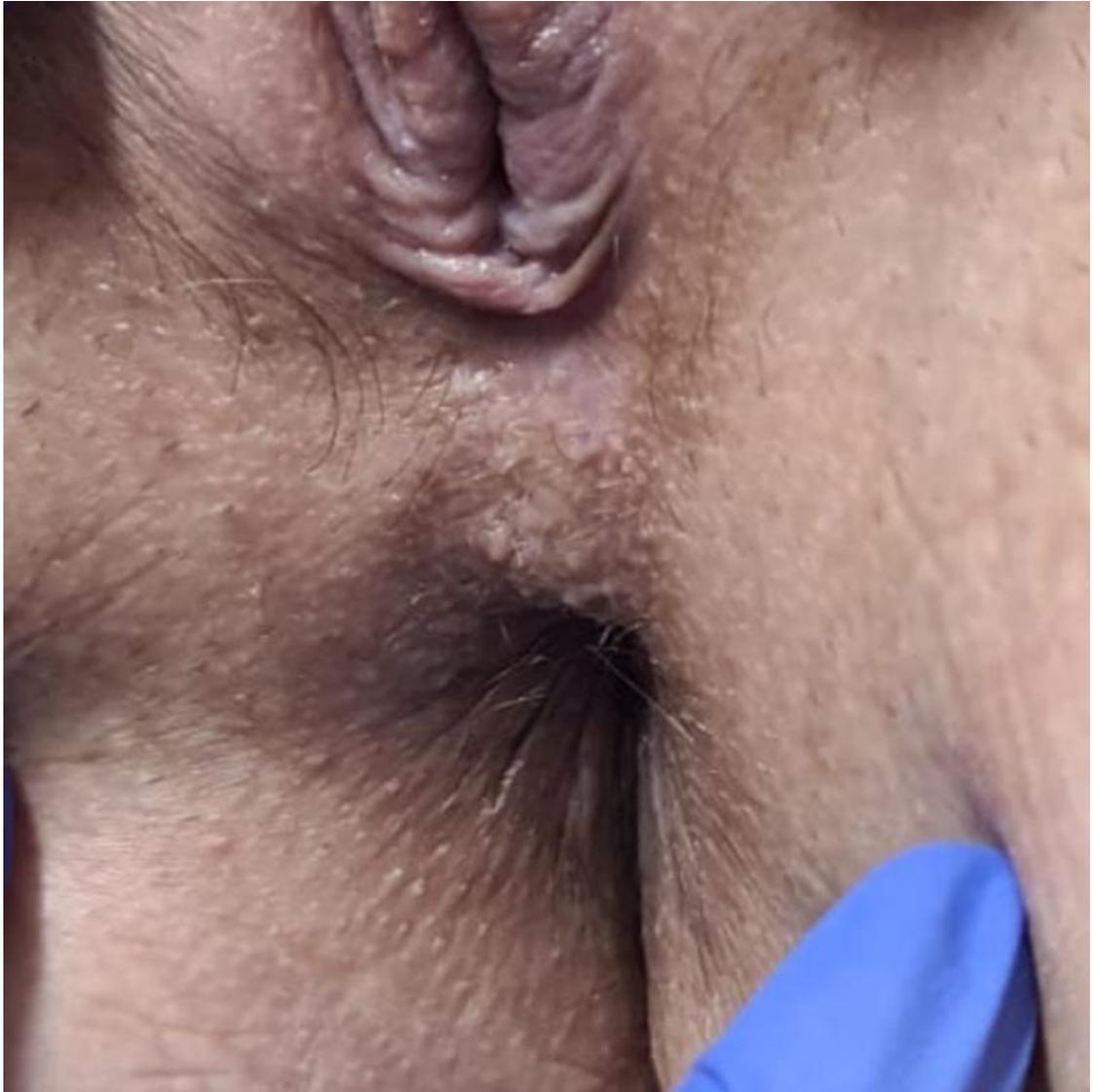


Figura 37 - Paciente 13 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 38 - Paciente 16 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 39 - Paciente 17 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 40 - Paciente 19 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

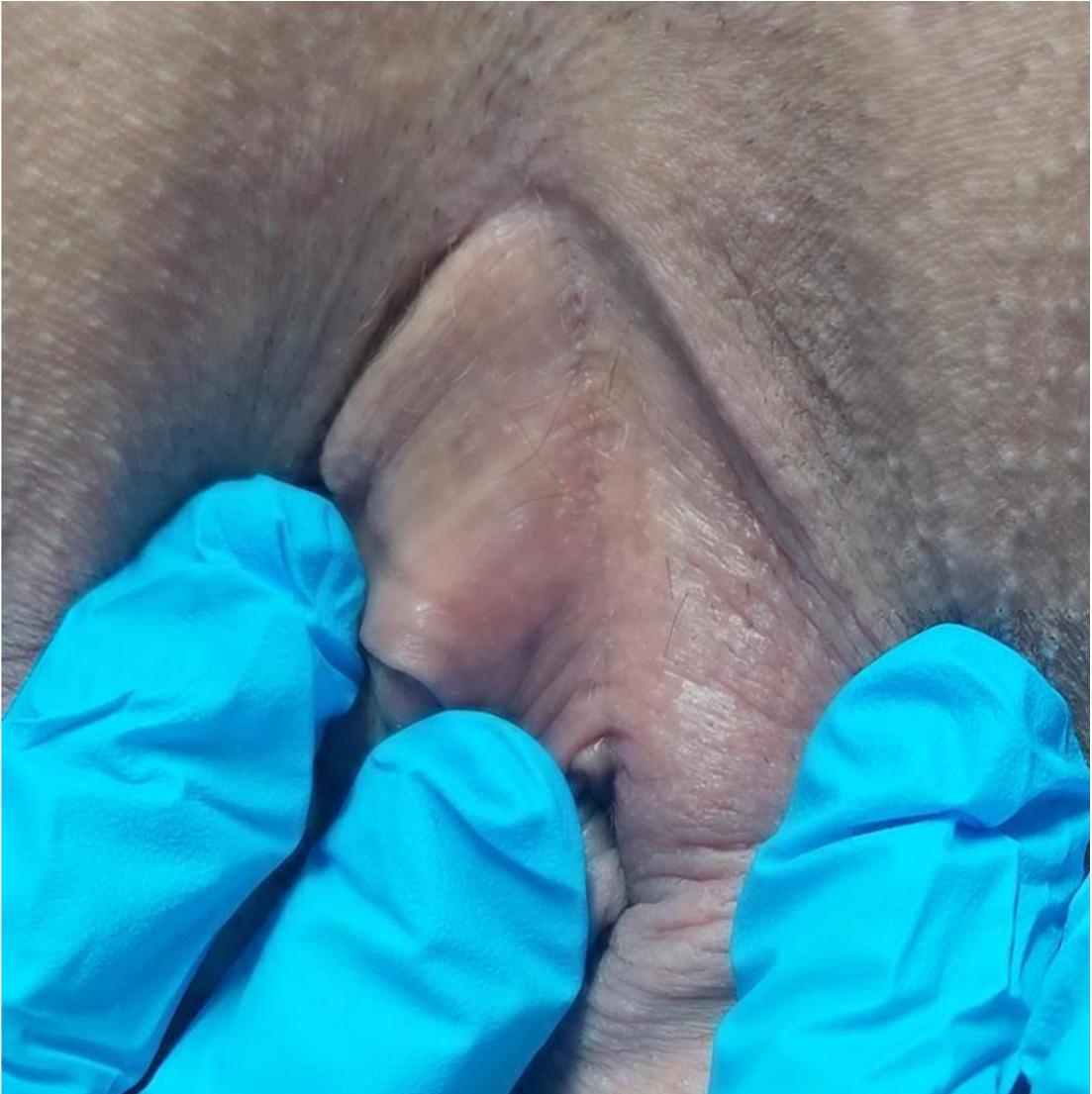


Figura 41 - Paciente 22 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 42 - Paciente 23 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 43 - Paciente 26 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 44 - Paciente 32 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor

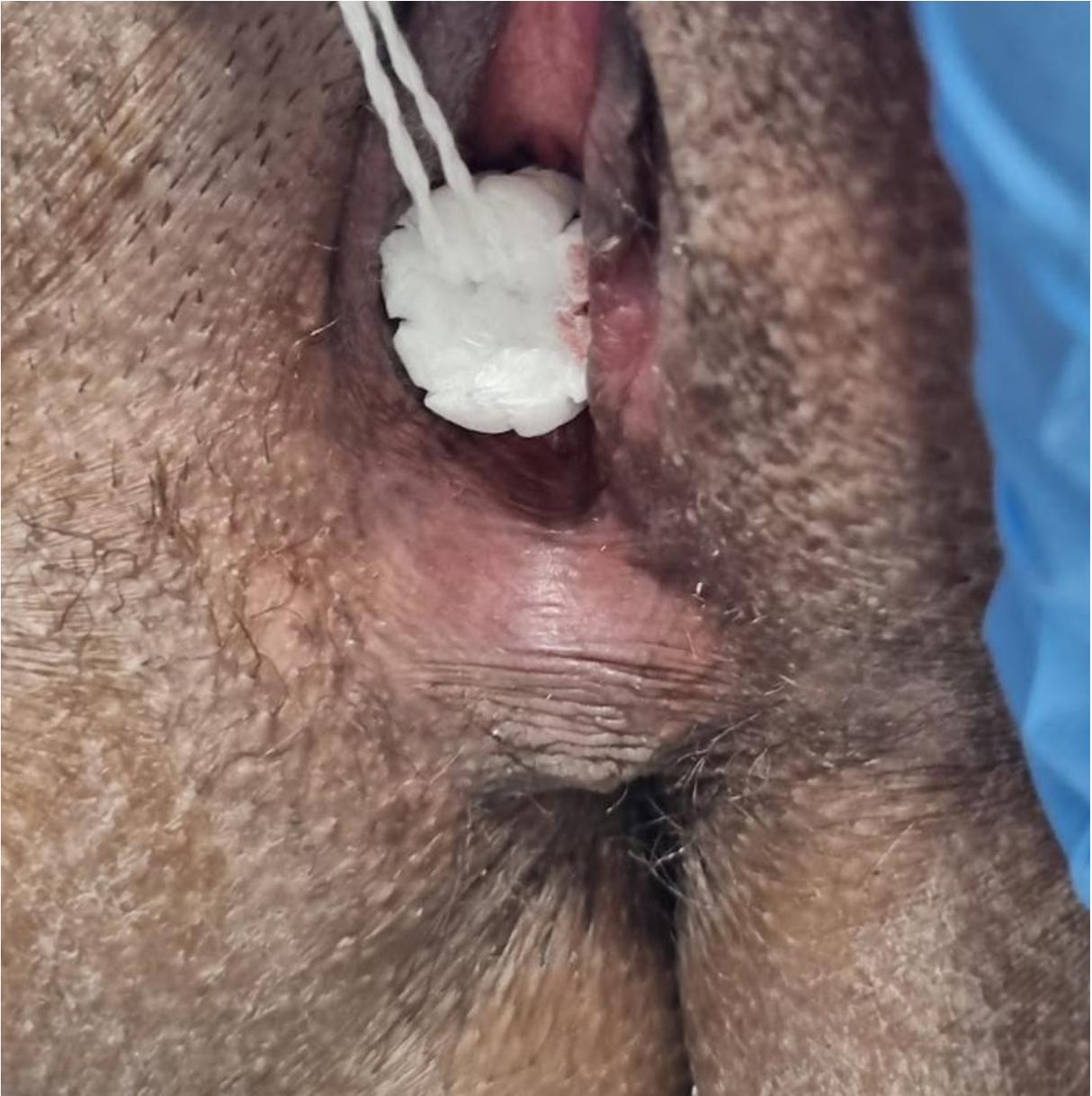


Figura 45 - Paciente 35 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor

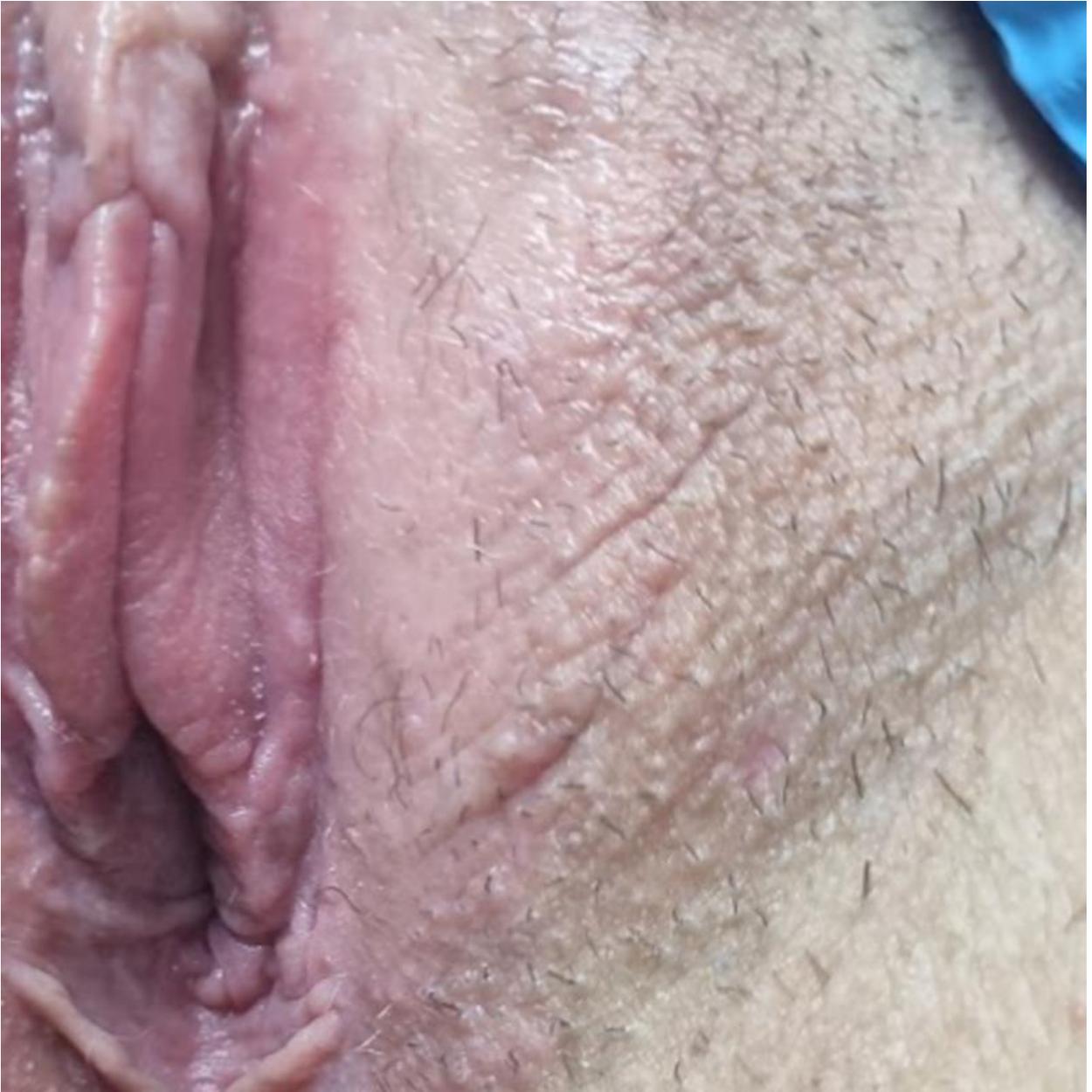


Figura 46 - Paciente 36 do Grupo 1 (Bisturi + TFD) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor

Agora, as imagens a seguir são das pacientes do grupo 2 (ATA) no momento em que concluíram o tratamento com bisturi ultrassônico e seguiram para o follow-up.



Figura 47 - Paciente 1 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor



Figura 48 - Paciente 4 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor



Figura 49 - Paciente 7 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor



Figura 50 - Paciente 8 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor



Figura 51 - Paciente 11 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 52 - Paciente 12 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor



Figura 53 - Paciente 14 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 54 - Paciente 18 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor

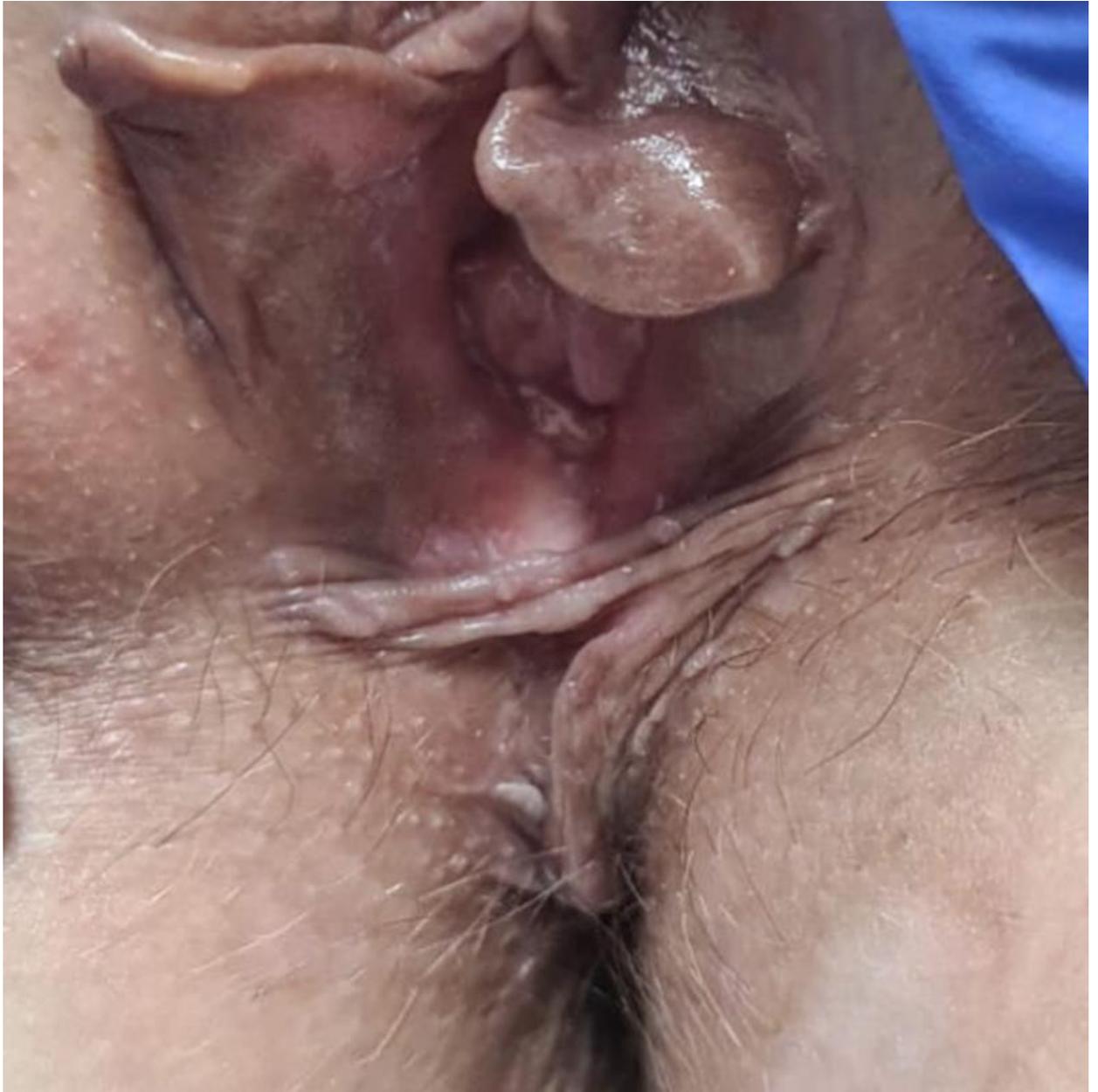


Figura 55 - Paciente 20 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor



Figura 56 - Paciente 21 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).  
Fonte: Acervo do autor



Figura 57 - Paciente 29 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor



Figura 58 - Paciente 33 do Grupo 2 (ATA) logo após ter concluído o tratamento e entrar no seguimento (follow-up).

Fonte: Acervo do autor

### 5.7 Análise da aplicação da Seattle Scar Scale (SSS)

Em relação aos resultados da avaliação da cicatrização pelo cirurgião plástico, temos que no critério superfície a quantidade de cicatrizes normais no grupo ATA foi de 8,33%, enquanto que no grupo Bisturi+TFD foi de 33,33%.

Tabela 7 – Frequência dos grupos de acordo com o critério “superfície” da cicatrizes

grupo	superfície	n	porcentagem(%)
ATA	irregular	6	25.00
ATA	normal	2	8.33
ATA	plana	4	16.67
Bisturi	irregular	4	16.67
Bisturi	normal	8	33.33

Fonte: Elaborada pelo autor

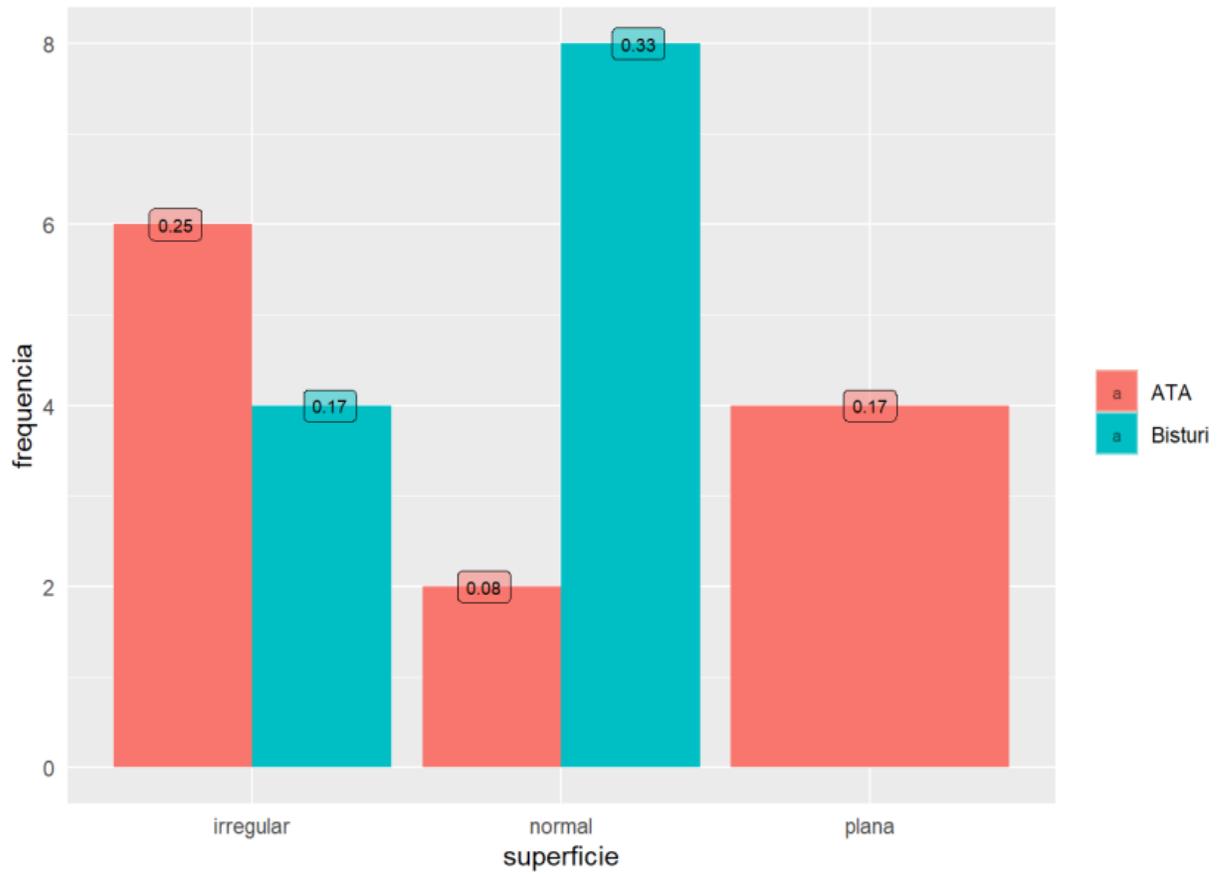


Figura 59 - Frequência dos grupos de acordo com o critério “superfície” da cicatrizes

Fonte: Elaborada pelo autor

Com relação a margem da cicatriz, 25% foram normais no grupo ATA e 29,17% foram normais no grupo Bisturi+TDF.

Tabela 8 - Frequência dos grupos de acordo com o critério “margem” da cicatrizes

grupo	margem	n	porcentagem(%)
ATA	elevada	6	25.00
ATA	normal	6	25.00
Bisturi	elevada	5	20.83
Bisturi	normal	7	29.17

Fonte: Elaborada pelo autor

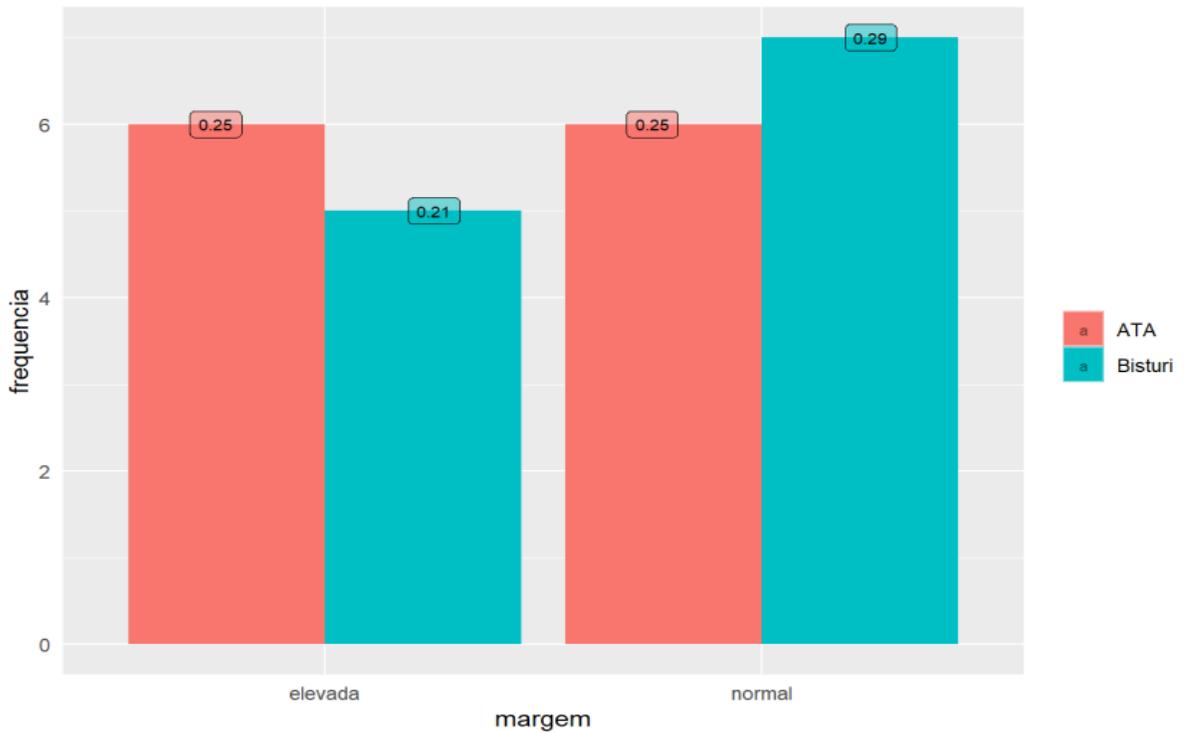


Figura 60 - Frequência dos grupos de acordo com o critério “margem” da cicatrizes

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 8 - Frequência dos grupos de acordo com o critério “espessura” da cicatrizes

grupo	espessura	n	porcentagem(%)
ATA	espessa	7	29.17
ATA	normal	5	20.83
Bisturi	espessa	5	20.83
Bisturi	normal	7	29.17

Fonte: Elaborada pelo autor

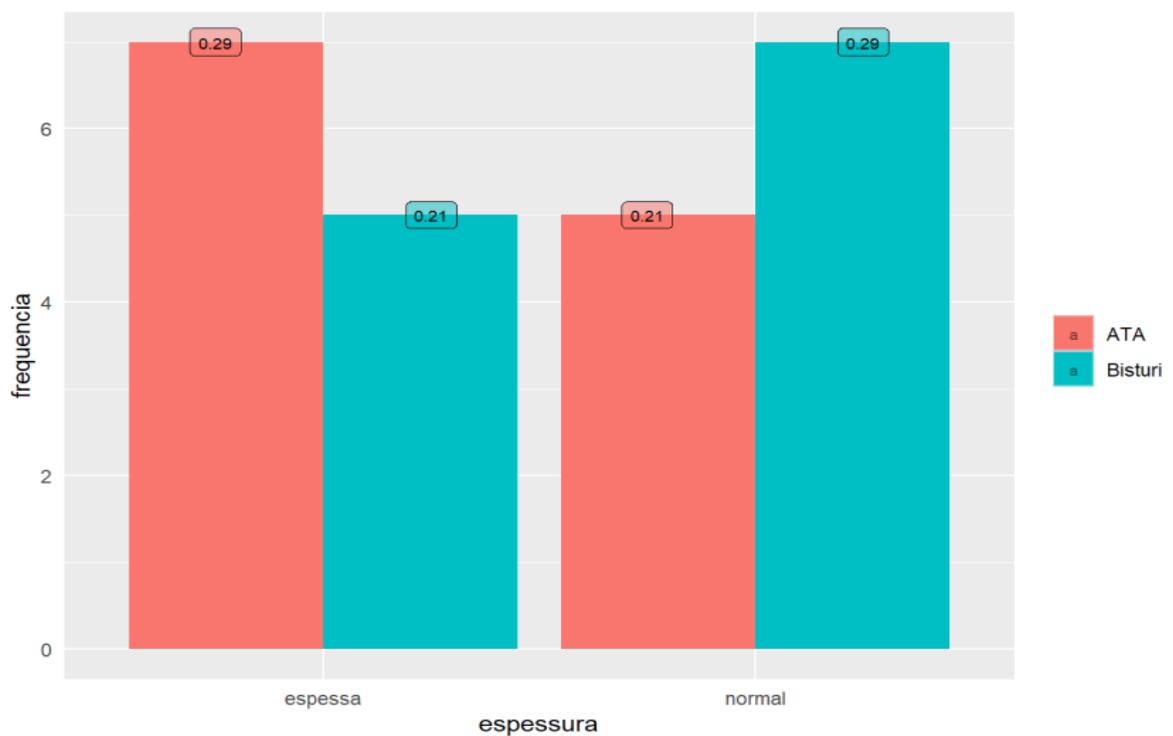


Figura 61 - Frequência dos grupos de acordo com o critério “espessura” da cicatrizes

Fonte: Elaborada pelo autor

Em relação ao critério cor, o grupo ATA teve 16,67% de cor normal enquanto que no grupo

Bisturi+TFD20,83%.

Tabela 9 - Frequência dos grupos de acordo com o critério “cor” da cicatrizes

grupo	cor	n	porcentagem(%)
ATA	hiper	1	4.17
ATA	hipo	7	29.17
ATA	normal	4	16.67
Bisturi	hiper	2	8.33
Bisturi	hipo	5	20.83
Bisturi	normal	5	20.83

Fonte: Elaborada pelo autor

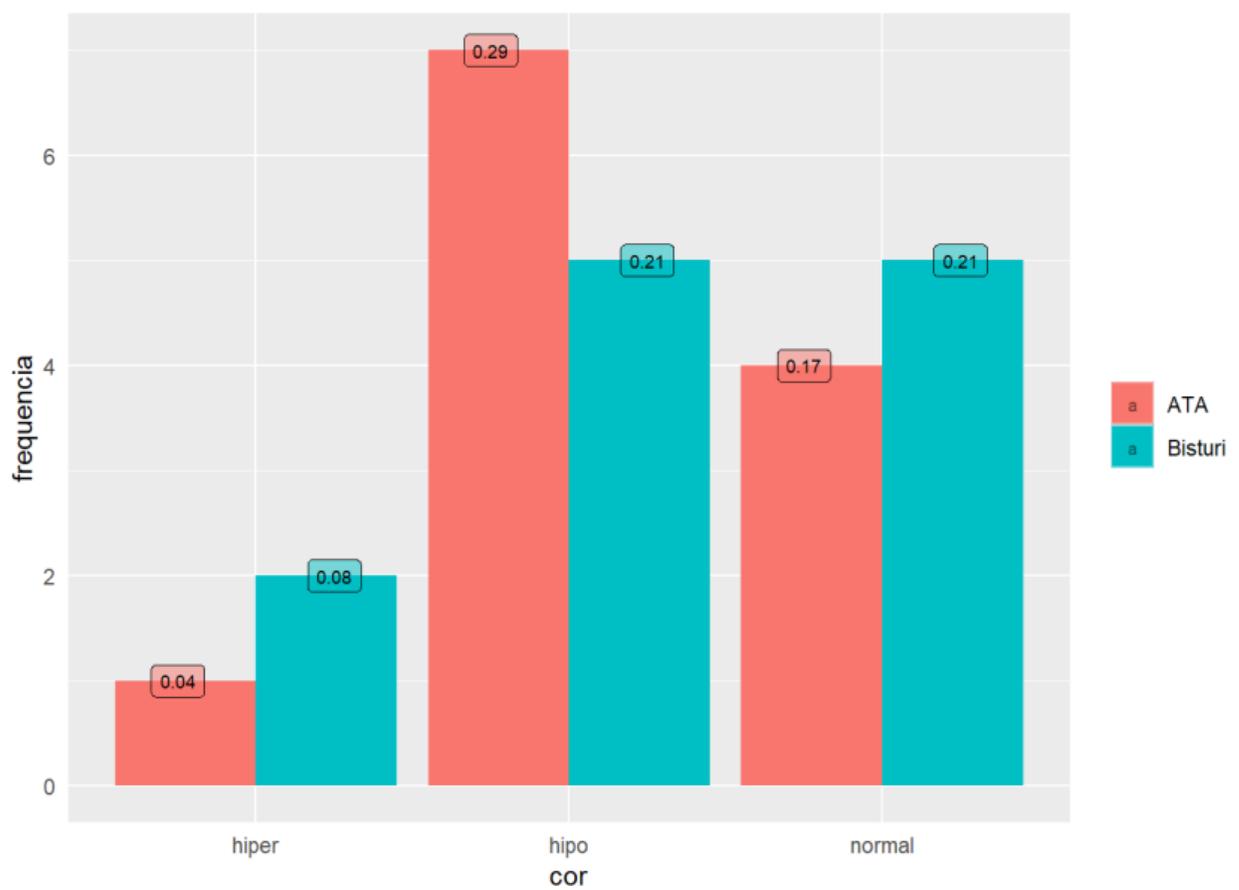


Figura 62 – Frequência dos grupos de acordo com o critério “espesura” da cicatrizes

Fonte: Elaborada pelo autor

## 6 DISCUSSÃO

A captação das 36 pacientes durou aproximadamente dois anos. É possível identificarmos diversos fatores contribuintes e dificultantes para a realização do projeto. Faz-se necessário que tais fatores sejam evidenciados para que o uso dessa proposta de terapia futuramente possa considerar as facilidades que tivemos e as dificuldades que enfrentamos.

A realização de um ensaio clínico randomizado comparando essas duas técnicas no tratamento de lesões genitais induzidas pelo Papiloma Vírus humano foi uma tarefa complexa que requereu uma equipe profissional qualificada e experiente com o manejo dessas lesões.

A equipe demonstrou ao longo do estudo um alto grau de profissionalismo e comprometimento. Desde o planejamento inicial até a implementação do ensaio clínico, cada membro desempenhou suas funções de forma exemplar, cumprindo prazos, coordenando atividades e assegurando a integridade e sigilo dos dados coletados. A dedicação e o empenho demonstrados por toda a equipe foram fundamentais para o sucesso do projeto e para a obtenção de resultados cientificamente confiáveis.

Outro aspecto que merece destaque é a interdisciplinaridade presente na equipe. Com profissionais provenientes de diferentes áreas, como Ginecologia, Física, Física Médica e Estatística sendo possível abordar o tema de forma abrangente, considerando múltiplas perspectivas e enriquecendo a análise dos resultados obtidos. Essa diversidade de conhecimentos e habilidades contribuiu para a robustez científica do estudo e proporcionou uma visão ampla e completa sobre as técnicas avaliadas.

A aplicação das técnicas utilizadas na pesquisa foi realizada no Hospital Universitário da UFSCar às terças-feiras, sempre com a presença do pesquisador principal. O hospital ofereceu sala ginecológica, enfermagem e todo o material necessário para a pesquisa.

O primeiro fator dificultante observado pela equipe, na etapa de captação de novas pacientes, foi o estigma social pela lesão condilomatosa. Essa percepção foi sustentada por alguns escassos estudos na área. Foi concluído que pacientes que apresentam verrugas genitais vivenciam ansiedade em relação ao impacto da doença em suas vidas amorosas, sexuais e sociais, assim como o estigma associado a contrair uma doença sexualmente transmissível. Ademais, a incerteza quanto à eficácia do tratamento, o tempo necessário para a cura e a possibilidade de transmitir a doença a outras pessoas também é motivo de preocupação (66).

Outro fator dificultante para a captação dos pacientes foi a divulgação baixa em redes sociais, afinal, nos concentramos na comunicação com os profissionais médicos que atuam em Unidades Básicas de Saúde e no seu encaminhamento de pacientes. No entanto, essa estratégia não foi tão efetiva quanto pensávamos pois devido a pandemia do Covid 19 houve redução nos atendimentos na rede básica sendo suprimidas consultas de rotina, o que diminuiu nossa velocidade de captação de pacientes.

Em nossa pesquisa, também foi notado o repertório coletivo insuficiente sobre as lesões genitais induzidas pelo HPV. Muitas pacientes não sabiam que as lesões eram causadas pelo HPV, que existiam vacinas e que a principal forma de transmissão era a sexual. Tais observações são sustentadas na literatura (67). Ademais, muitas pacientes encaminhadas pelas unidades de saúde com diagnóstico prévio de infecção pelo papilomavirus humanos, quando eram avaliadas pela

nossa equipe tinham diagnósticos de lesões causadas por outros tipos de vírus, como, por exemplo, o molusco contagioso.

Em relação a média de idade observamos que houve um aumento nas mesmas nos dois grupos isto se deve ao fato que algumas mulheres entram em contato com o vírus quando jovens e o mesmo permanece em sua forma epissomal por vários anos podendo surgir a lesão clínica 20 ou 30 anos após o contágio quando, por alguma alteração imunológica do hospedeiro, esse vírus consegue sair de sua forma silenciosa e multiplicar-se. Uma das hipóteses aventadas é a mudança da ecologia vaginal e o hipoestrogenismo vulvo vaginal que ocorre no período do climatério. (BOSCH, 2008).

Na execução do projeto verificamos que o bisturi ultrassônico era adequado para lesões verrucosas papulares, isto é, lesões elevadas, visto que as mesmas apresentam uma certa resistência ao tratamento com ATA (Carusi, 2023).

Nos primeiros casos em que utilizamos o bisturi ultrassônico fizemos duas ou três sessões subsequentes de terapia fotodinâmica, quando na realidade não eram necessárias. Após 3 pacientes, começamos a utilizar apenas uma sessão de luz com resultado satisfatório. As próximas pacientes do grupo 1 concluíram o tratamento utilizando dois encontros, no primeiro foi realizada uma curetagem ultrassônica das lesões com o bisturi, enquanto que no segundo encontro o tratamento foi complementado com a terapia fotodinâmica.

Mesmo com esse equívoco inicial necessário, a média das sessões no grupo 1 foi de 3 sessões totais por paciente. Com mínima de 2 e máxima de 6 sessões.

Ficou evidente uma maior média no grupo ATA, com média de 4,47 sessões. Mínima de 1 e máxima de 12 sessões. Tivemos um único caso onde foi realizado 12 sessões, por desejo da paciente.

Na paciente 28, tratada com Bisturi+TFD, foram necessárias mais sessões pois a quantidade de verrugas era extensa e a paciente era refratária a outros tratamentos. A figura 65 mostra uma foto inicial da paciente.



Figura 65 – Paciente 28, grupo 1, com alto número de lesões papulares em vulva.

Fonte: Acervo do autor

Após as 5 sessões, divididas entre 3 sessões de bisturi e 2 sessões de TFD, encaminhamos a paciente para o seguimento (“follow-up”). A figura 66 abaixo mostra o resultado na consulta de 3 meses do seguimento, com ausência de recidiva e excelente resultado estético.

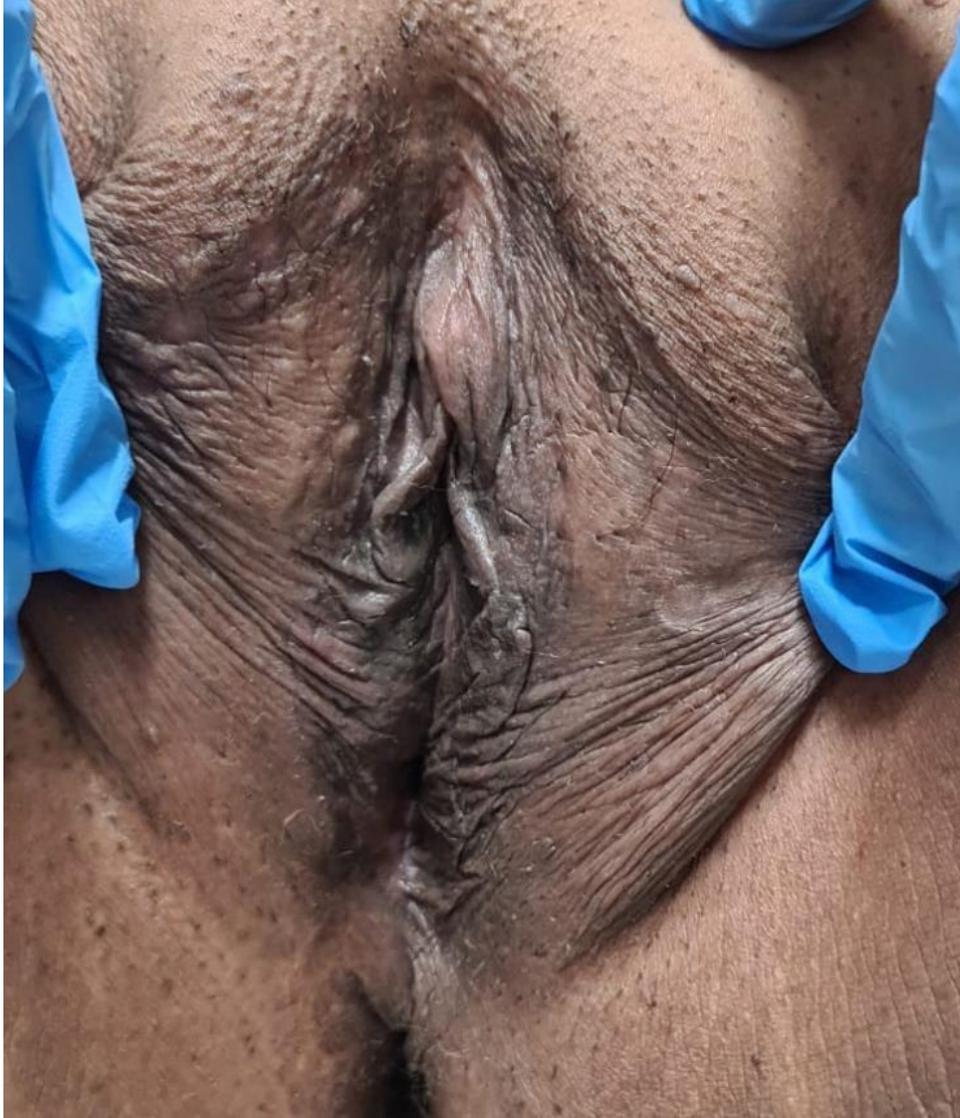


Figura 66 - Paciente 28, grupo 1, na consulta de 3 meses do seguimento. Ausência de recidiva das lesões.  
Fonte: Acervo do autor

Vale ressaltar que quando há recidiva no tratamento com o bisturi existe a possibilidade de utilizarmos outras formas de tratamento, enquanto que no grupo ATA isso fica limitado, dado que o mesmo atua desnaturando as proteínas da epiderme, causando necrose isquêmica, evidenciado pela formação de branqueamento e alteração na elasticidade da pele (Gordon Laboratories, 2010).

Em relação a MAL-TFD percebemos que a maioria das paciente não referiam dor significativa à terapia fotodinâmica. Alguns trabalhos mostram que o MAL parece causar menos dor que o ALA, afinal, o ALA aparenta ser menos seletivo para células anormais em comparação com o MAL, o que pode gerar um significativo acúmulo de PpIX mesmo em células não infectadas pelo HPV. Ademais, o ALA parece ser transportado por terminais nervosos por receptores de GABA (ácido amino gamabutirico), o que poderia precipitar a sensação dolorosa (72). Entretanto, em nosso trabalho, tivemos duas pacientes do grupo 1 que abandonaram o tratamento devido apresentar dor intensa durante as sessões de MAL-TFD.

Como causa de abandono do tratamento tivemos duas pacientes no grupo bisturi que desistiram devido a dor durante a aplicação da TFD, e uma paciente que engravidou e infelizmente

não pudemos proceder com o tratamento com o bisturi e a TFD por motivos éticos. No grupo ATA tivemos 3 casos de abandono: uma paciente não nos deu motivo; outra paciente ficou muito insatisfeita após as sessões com o ATA e decidiu sair da pesquisa, nós encaminhamos a mesma para procedimento cirúrgico; a última paciente, após mais de 12 sessões, observamos que algumas lesões não regrediam, sendo necessário encaminhá-la para procedimento cirúrgico.

Interessante notar que em relação ao tratamento de verrugas genitais, 25% das pacientes do grupo 2 e 13,89% das pacientes do grupo 1 tinham sido tratadas previamente. Isso demonstra que os tratamentos existentes não são tão eficazes.

A força da nossa pesquisa foi observar a eficácia do tratamento com o bisturi ultrassônico associado a terapia fotodinâmica com resolução das lesões em apenas duas sessões. Tal fato alivia o sistema de saúde e causa um conforto emocional as pacientes que ficam expostas menos tempo a uma situação constrangedora, enquanto que no tratamento com ATA, que necessita de muitas sessões semanais, onera o sistema tra prejuízos financeiros e emocionais as pacientes pelo grande número de sessões.

Na avaliação do cirurgião plástico através da Seattle Scar Scale (SSS) observamos que a quantidade de cicatrizes normais foi superior no grupo bisturi. Associamos isso tanto a capacidade do bisturi ultrassônico de preservar o tecido adjacente a lesão e também ao potencial biofotomodulação de cicatrizes da TFD, processo já descrito e analisado por alguns estudos (75).

Durante a nossa pesquisa, apenas uma biópsia foi realizada em uma paciente cujo diagnóstico clínico do pesquisador principal foi de lesão pelo HPV. Entretanto, a paciente queria se certificar do diagnóstico, dessa forma, a fim de tranquilizarmos a paciente, procedemos com uma biópsia e envio do material para um serviço de análise anatomopatológica. O resultado foi de lesão infectada pelo Papiloma Virus Humano.

Algumas pacientes do grupo 1 que realizaram a exérese da lesão, e no retorno verificávamos novas lesões, em locais diferentes das que foram retiradas, ou seja, lesões possivelmente subclínicas se tornaram clínicas. Dessa forma, pensamos em uma nova proposta de protocolo no tratamento com a terapia fotodinâmica, realizando a mesma imediatamente após à retirada das lesões. Visto que a TFD já mostrou em estudos anteriores que age na imunidade local, impedindo que as lesões subclínicas se manifestam. (74).

É importante frisar que o bisturi associado ao PDT possui uma seletividade para células anormais, visto que um agente fotossensibilizador é utilizado 3 horas antes produzindo PpIX nas células infectadas pelo HPV. Enquanto que no ATA a aplicação é caracteristicamente pouco seletiva, não diferenciando células doentes das sadias, sendo inclusive necessário utilizarmos vaselina ao redor das lesões, para tentarmos evitar queimadura química na pele adjacente.

## 7 CONCLUSÕES

Neste estudo, concluímos que o tratamento com bisturi ultrassônico associado a terapia fotodinâmica apresenta múltiplas vantagens em relação ao tratamento com ATA. Isso se deve a duração do tratamento, com número menor de sessões necessárias, maior satisfação das pacientes, evidenciado pela ausência de abandono por insatisfação ao procedimento, e melhor resultado estético, com maior taxa de cicatrizes normais no grupo Bisturi+TFD. Vale ainda ressaltar da interessante possibilidade do bisturi ultrassônico poder ser combinado com outras terapias e de seu uso levar a resolução definitiva de casos refratários a outras terapias.

## REFERÊNCIAS

- 1 PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. **Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus humano**. São Paulo: Artmed, 2003.
- 2 DUNNE, E. F. *et al.* Prevalence of HPV infection among females in the United States. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 297, n. 8, p. 813-819, 2007.
- 3 PASSOS, M. R. L. *et al.* Papilomavírose humana em genital: parte I. **DST Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Niterói, v. 20, n. 2, p. 108-124, 2008.
- 4 MURRAY, P. R. *et al.* **Microbiologia médica**. 9. ed. Milano: Edra, 2017.
- 5 BAKER, T. S. *et al.* Structures of bovine and human papillomaviruses analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. **Biophysical Journal**, New York, v. 60, n. 6, p. 1445- 1456, 1991.
- 6 EGAWA, N.; DOORBAR, J. The low-risk papillomaviruses. **Virus Research**, New York, v. 231, p. 119- 127, 2017.
- 7 HARIRI, S. *et al.* Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 206, n. 12, p. 1878-1886, 2012.
- 8 INSINGA R. P. *et al.* A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 17, n. 7, p. 1611-1622, 2008.
- 9 HANDSFIELD, H. H. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. **American Journal of Medicine**, New York, v. 102, n. 5A, p. 16-20, 1997.
- 10 YANOFSKY, V. R.; PATEL, R. V.; GOLDENBERG, G. Genital warts: a comprehensive review. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, Edgemont, v. 5, n. 6, p. 25, 2012.
- 11 ROSEN, T. **UpToDate**. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=hpv%20condiloma&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2794776976](https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=hpv%20condiloma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2794776976). Acesso em: 17 nov. 2023.
- 12 WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. **MMWR Recommendations and Reports**, Atlanta, v. 64, p. 1-137, 2015.
- 13 MUELLER, S. M. *et al.* Sexually transmitted coinfections in patients with anogenital warts - a retrospective analysis of 196 patients. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, Berlin, v. 18, n. 4, p. 325-332, 2020.
- 14 MACCORMACK, M. A. Photodynamic therapy. **Advances in Dermatology**, v. 22, p. 219-258, 2006. doi: 10.1016/j.yadr.2006.09.008.
- 15 YEONG, E. K. *et al.* Improved burn scar assessment with use of a new scar-rating scale. **Journal of Burn Care & Rehabilitation**, Philadelphia, v. 18, n. 4, p. 353-355, 1997.
- 16 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doença Transmissível. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Informe técnico da vacina papiloma vírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) 2015**. Brasília, 2015. 38 p.
- 17 STANLEY, M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 117, n. 2 Suppl., p. S5-S10, 2010. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.024.
- 18 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes**. 2016. Disponível em:

[http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/HPV\\_vaccine\\_intro\\_guide\\_draft\\_Oct2016.pdf](http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/HPV_vaccine_intro_guide_draft_Oct2016.pdf). Acesso em: 23 jan. 2018.

19 KANG, Y. J. *et al.* Vulvar cancer in high-income countries: increasing burden of disease. **International Journal of Cancer**, New York, v. 141, n. 11, p. 2174-2186, 2017.

20 HANSEN, B. T.; CAMPBELL, S.; NYGARD, M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. **BMJ Open**, London, v. 8, n. 2, p. e019005, 2018.

21 SIEGENBEEK VAN HEUKELOM, M. L. *et al.* Low- and high-risk human papillomavirus genotype infections in intra-anal warts in HIV-positive men who have sex with men. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 175, n. 4, p. 735-743, 2016.

22 PARK, I. U.; INTROCASO, C.; DUNNE, E. F. Human papillomavirus and genital warts: a review of the evidence for the 2015 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 61, Suppl. 8, p. S849-S855, 2015. DOI: 10.1093/cid/civ813.

23 PATEL, H. *et al.* Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 13, p. -14, 2013. DOI: 10.1186/1471-2334-13-39.

24 BLOMBERG, M. *et al.* Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 205, n. 10, p. 1544-1553, 2012. DOI: 10.1093/infdis/jis228.

25 LETO, M. G. P. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 306-317, 2011.

26 MANZIONE, C. R.; FORMIGA, F. B.; NADAL, S. R. Uso de imiquimode tópico no tratamento da infecção anal pelo papilomavírus humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 92-94, 2010.

27 LACEY, C. J. N. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 32, Suppl. 1, p. S82-S90, 2005.

28 WILLIG, J. H. *et al.* Durability of initial antiretroviral therapy in a resource-constrained setting and the potential need for zidovudine weight-based dosing. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS**, v. 53, n. 2, p. 215-221, 2010.

29 ABDULLAH, A. N.; WALZMAN, M.; WADE, A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. **Sexually Transmitted Diseases**, New York, v. 20, n. 6, p. 344-345, 1993.

30 KODNER, C. M.; NASRATY, S. Management of genital warts. **American Family Physician**, Kansas City, v. 90, n. 5, p. 312-318, 2004.

31 FEHR, M. K. *et al.* Selective photosensitizer distribution in vulvar condyloma acuminatum after topical application of 5-aminolevulinic acid. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 174, n. 3, p. 951-957, 1996.

32 LAM, M.; OLEINICK, N. L.; NIEMINEN, A. L. Photodynamic therapy-induced apoptosis in epidermoid carcinoma cells. reactive oxygen species and mitochondrial inner membrane permeabilization. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 276, n. 50, p. 47379-47386, 2001.

33 BUYTAERT, E.; DEWAELE, M.; AGOSTINIS, P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. **Biochimica et Biophysica Acta - reviews on cancer**, Amsterdam, v. 1776, n. 1, p. 86-107, 2007.

34 KONOPKA, K.; GOSLINSKI, T. Photodynamic therapy in dentistry. **Journal of Dental**

**Research**, v. 86, n. 8, p. 694–707, 2007.

35 SOERGEL, P. *et al.* Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1-3 and human papilloma virus (HMV) infection with methylaminolevulinic acid and hexaminolevulinic acid-A double-blind, dose-finding study. **Lasers in Surgery and Medicine**, New York, v. 44, n. 6, p. 468-474, 2012.

36 FOTINOS, N. *et al.* 5-aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: characteristics, application and perspectives. **Photochemistry & Photobiology**, Washington, v. 82, n. 4, p. 994-1015, 2006.

37 CHAVES, Y. N. Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 4, p. 521-529, 2012.

38 BUZZÁ, H. H. *et al.* HPV-induced condylomata acuminata treated by Photodynamic Therapy in comparison with trichloroacetic acid: a randomized clinical trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Amsterdam, v. 35, p. 1-6, 2021. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102465.

39 FRAGA, T. S. *et al.* Impact of scalpel type on operative time and acute complications in thyroidectomies. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 87, n. 2, p. 205-209, 2021.

40 RAMOS, A. C. *et al.* Colectomia laparoscópica totalmente ultrassônica sem uso de clipe metálico. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 53-56, 2015.

41 CANCHÖLA, R.V. *et al.* Uso del bisturí ultrassónico para la toma de biópsias pulmonares por toracotomía en pacientes pediátricos con enfermedad pulmonar intersticial. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, [S. l.], v. 69, n. 4, p. 271, 2012

42 CURRIE, A. *et al.* Ultrasonic dissection versus electrocautery in mastectomy for breast cancer: a meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, New York, v. 38, n. 10, p. 897-901, 2012. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.05.006.

43 KENNEDY, J. C.; POTTIER, R. H.; PROSS, D. C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin. IX: basic principles and present clinical experience. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, New York, v. 6, n. 1-2, p. 143-148, 1990.

44 DE CASTRO, C. A. *et al.* High-risk HPV clearance and CIN 3 treated with MAL-PDT: a case report. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Amsterdam, v. 31, p. 1-3, 2020. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101937.

45 INADA, N. M. *et al.* Long term effectiveness of photodynamic therapy for CIN treatment. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 12, n. 3, p. 1-11, 2019.

46 STRINGASSI M. D. *et al.* HPV Condilomatosis regio treated with multiple sessions of MAL-PDT: a case report. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Amsterdam, v. 31, p. 1-2, 2020. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101812.

47 BUICK, C. *et al.* Understanding the role of oncongenic human papillomavirus (HPV) status on adherence behaviors among women with abnormal cervical cytology. **BMC Women's Health**, London, v. 21, p. 29, 2021. DOI: 10.1186/s12905-020-01168-2.

48 BURD, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003.

49 CHANG, F. *et al.* Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 20, n. 7, p. 305-317, 1991.

50 DEO, S.V.S. *et al.* A comparative study of modified radical mastectomy using harmonic scalpel and electrocautery. **Singapore Medical Journal**, Singapore, v. 43, n. 5, p. 226-228, 2002.

51 DONG, T. W. *et al.* Therapeutic effect of harmonic scalpel versus electrocautery in axillary

dissection of breast cancer. **European Journal of Gynaecological Oncology**, Montréal, v. 39, n. 1, p. 37–40, 2016.

52 ECKER, T. *et al.* Hemostasis in thyroid surgery: harmonic scalpel versus other techniques - a meta-analysis. **Otolaryngology: Head and Neck Surgery**, St. Louis, v. 143, n. 1, p. 17-25, 2010.

53 ETHICON ENDO-SURGERY. **Descrição técnica bisturi harmônico**. 2011. Disponível em: <http://www.nosbusiness.com.br/harmonic/images/Descricao-tecnica-Harmonic-2011.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2021.

54 HARDEN, M. E.; MUNGER, K. Human papillomavirus molecular biology. **Mutation Research: Reviews in Mutation Research**, Amsterdam, v. 772, p. 3-12, Apr./June 2017. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002.

55 HILLEMANN, P. *et al.* Pharmacokinetics and selectivity of porphyrin synthesis after topical application of hexaminolevulinate in patients with cervical intraepithelial neoplasia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 198, n. 3, p. 1-7, 2008. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.045.

56 HUANG, J. *et al.* Harmonic scalpel versus electrocautery dissection in modified radical mastectomy for breast cancer: a meta-analysis. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 11, p. e0142271, 2015.

57 HUSAIN, R. S. A.; RAMAKRISHNAN, M. V. Global variation of human papillomavirus genotypes and selected genes involved in cervical malignancies. **Annals of Global Health**, Philadelphia, v. 81, n. 5, p. 675-683, Sept./Oct. 2015.

58 INADA, N. M. *et al.* Optical techniques for the diagnosis and treatment of lesions induced by the human papillomavirus—A resource letter. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 23, p. 106-110, 2018.

59 INADA, N. M. *et al.* Photodiagnosis and treatment of condyloma acuminatum using 5-aminolevulinic acid and homemade devices. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Amsterdam, v. 9, n. 1, p. 60-68, 2012.

60 MCMURRAY, H. R. *et al.* Biology of human papillomaviruses. **International Journal of Experimental Pathology**, London, v. 82, n. 1, p. 15-33, 2001. doi: 10.1046/j.1365-2613.2001.00177.x.

61 SILVA, T. P. T.; FERREIRA, I. L. M. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 11, p. 2498-2499, 2006.

62 STUBES, F. A. *et al.* Human papilloma virus genotype distribution in women with premalignant or malignant of the uterine cervix. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Berlin, v. 304, p. 751-758, 2021. doi: 10.1007/s00404-021-05986-z.

63 SUOMINEN, N. T. The association of HLA-G polymorphism with oral and genital HPV infection in men. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, Heidelberg, v. 41, p. 241-226, 2021. doi: 10.1007/s10096-021-04362-8.

64 TERA, M. *et al.* Oral wart associated with human papillomavirus type 2. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 28, n. 3, p. 137-140, 1999.

65 YILMAZ, K. B. *et al.* Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients. **Journal of Breast Cancer**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 58-63, 2011.

66 MORTENSEN, G. L.; LARSEN, H. K. The quality of life of patients with genital warts: a qualitative study. **BMC Public Health**, v. 10, p. 1-8, 2010. doi: 10.1186/1471-2458-10-113.

67 SOUZA, G. D. M. *et al.* Conhecimento e percepção sobre o HPV na população universitária no Brasil: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, Itabira, v. 11, n. 16, p. 1-

11, 2022.

68 PHAM, C. T. *et al.* The human papiloma virus vaccine as a treatment for human papillomavirus-related dysplastic and neoplastic condition: a literature review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 82, n. 1, p. 202-212, 2020.

69 QUILES, C. M. *et al.* Human papillomavirus vaccine effectiveness to prevent genital warts: a population-based study using health system integrated databases, 2009- 2017. **Vaccine**, Amsterdam, v. 40, n. 2, p. 316-324, 2022.

70 CARUSI, D. A. **Condylomata acuminata (anogenital warts):** treatment of vulvar and vaginal warts. 2023. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-treatment-of-vulvar-and-vaginal-warts?search=verrugas%20anogenitais&source=search\\_result&selectedTitle=3~123&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H8](https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-treatment-of-vulvar-and-vaginal-warts?search=verrugas%20anogenitais&source=search_result&selectedTitle=3~123&usage_type=default&display_rank=3#H8). Acesso em: 30 out. 2023.

71 TRI-CHLOR (trichloroacetic acid) [prescribing information]. Upper Darby: Gordon Laboratories, July 2010.

72 CHAVES, Y. N. *et al.* Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 87, p. 521-529, 2012.

73 BOSCH, F. X. *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. **Vaccine**, Amsterdam, v. 10, p. 1-16, 2008.

74 INADA N. M. *et al.* Photodiagnosis and treatment of condyloma acuminatum using 5-aminolevulinic acid and homemade devices. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Amsterdam, v. 9, p. 60-68, 2012.

75 DOMINGUES, E. A. R.; URIZZI, F.; DE SOUZA, F. R. Efeito da terapia fotodinâmica em feridas agudas e crônicas: revisão de escopo. **Revista Enfermagem Atual in Derme**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 38, p. 1-17, 2022.

76 COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**. São Paulo: Edgard Blucher, 2006.

77 LACEY, C. J. N. *et al.* 2012 European guideline for the management of anogenital warts. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. e263-e270, 2013.

**ANEXO A – Comprovante de envio do projeto****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** O uso do bisturi ultrassônico associado a Terapia Fotodinâmica no tratamento de lesões genitais femininas causadas pelo Papiloma vírus humano no município de São Carlos

**Pesquisador:** VALTER FAUSTO DOS SANTOS

**Área Temática:**

**Versão:** 6

**CAAE:** 26134319.9.0000.5414

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO CARLOS, 27 de Agosto de 2021

---

**Assinado por:**

**Adriana Sanches Garcia de Araújo  
(Coordenador(a))**

## ANEXO B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução 466/2012 do CNS)

#### Dados de identificação

**Título do Projeto:** O uso do bisturi ultrassônico no tratamento de lesões genitais femininas causadas pelo Papiloma Vírus humano no município de São Carlos

**Pesquisadores Responsáveis:** Professor Valter Fausto dos Santos, Dra. Natalia, Dra. Hilde Harb Buzzá, Dra. Mirian Denise Stringasci, Dr. Rafael Manrique Duarte.

**Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável:** Universidade Federal de São Carlos, Bioengenharia USP e Hospital Universitário Dr. Horácio Panepucci.

Os condilomas são as verrugas, ou também chamadas de “crista de galo”, que são provocadas por um vírus chamado de papiloma vírus humano, o HPV.

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “O uso do bisturi ultrassônico no tratamento de lesões HPV induzidas no município de São Carlos”, de responsabilidade do pesquisador Prof. Valter Fausto dos Santos por ter sido encaminhada de uma Unidade Básica de Saúde por ser portadora de verruga genital.

Os atendimentos serão realizados no ambulatório de patologia genital do Hospital Universitário da UFSCar, localizado no segundo andar. As visitas ocorrerão todas as terças-feiras das 14h às 18h. Cada paciente realizará em média cinco consultas ou mais caso seja necessário.

Ao concordar em participar deste estudo, a Sra. permitirá que a equipe de pesquisadores realize esse estudo que consistirá na aplicação de terapêutica para as verrugas genitais.

As voluntárias serão divididas em dois grupos, aleatoriamente, segundo o tipo de tratamento a ser realizado nas verrugas genitais: GRUPO 1: será utilizada a Técnica de Terapia Fotodinâmica associada a retirada da verruga com o bisturi ultrassônico e o GRUPO 2: será utilizada a aplicação de Ácido Tricloroacético para queimar as verrugas e depois será usada também a terapia fotodinâmica para terminar o tratamento.

Se você for sorteada para participar do Grupo 1, será realizada a retirada da lesão através de bisturi ultrassônico após anestesia local com a injeção de Xilocaína a 2% no local da lesão. Após 3 ou 4 semanas, a depender do processo de cicatrização, será complementado o tratamento com aplicação da Terapia Fotodinâmica (TFD) sobre a base da lesão retirada. Esta técnica consiste na aplicação de uma pomada contendo um agente fotossensibilizador, isto é, uma substância que reage com a luz e que ataca as células doentes, induzindo a morte da verruga. Esta substância será o ALA (ácido aminolevulínico) e será aplicado no local das verrugas por 1 hora, para logo depois iluminar com uma fonte de luz à base de LEDs.

Se você for sorteada para participar do Grupo 2, será utilizada a técnica do ATA que consiste na aplicação de uma pequena quantidade de ácido tricloroacético apenas nas verrugas. Sete dias após as aplicações, será realizada uma avaliação clínica verificando a resposta aos tratamentos e se for necessário ambas as técnicas podem ser repetidas por uma ou mais semanas. A Sra., se aceitar participar do estudo não escolherá o tipo de tratamento, uma vez que esta destinação será feita por nós pesquisadores em forma de sorteio. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através da equipe de pesquisadores envolvidos no projeto. Todas as informações a seu

respeito serão mantidas em segredo. (correção do tamanho da fonte)

**1. Riscos e desconforto:** Durante a aplicação da Terapia Fotodinâmica no tratamento de verrugas por HPV pode haver uma resposta inflamatória, sendo observada dor local e edema (inchaço) nas primeiras 72 horas pós-aplicação. Esta dor e esse inchaço local podem ser parcialmente controlados com medicamentos (anti-inflamatórios) que serão fornecidos ao paciente. Após 07 dias observa-se ausência de sintomas de dor. Já o procedimento com o Ácido pode gerar dor e queimação transitória durante a terapia que pode ser parcialmente controlado com anti- inflamatório que serão fornecidos ao paciente. Há ainda o risco potencial de eventual quebra de sigilo. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferecem riscos à sua dignidade.

**2. Confidencialidade:** Todas as informações pessoais coletadas neste estudo serão estritamente confidenciais. Somente a equipe de pesquisadores terá conhecimento dos dados. Os resultados obtidos neste estudo serão publicados em revista científica internacional e/ou apresentados em eventos científicos, sempre preservando a identidade e os dados pessoais de cada paciente.

**3. Autorização para Uso de Imagem:** Poderão ser exibidas imagens da região das verrugas, nos relatórios parcial e final do referido projeto, na apresentação audiovisual do mesmo, em publicações e divulgações acadêmicas, em premiações nacionais e internacionais, assim como disponibilizadas no banco de imagens resultante da pesquisa. Entretanto, todos estes dados serão confidenciais, mantendo o sigilo absoluto de forma que tais dados só serão divulgados de maneira que ela não seja identificada.

**4. Benefícios:** Ao participar desta pesquisa a Sra. estará contribuindo para o desenvolvimento de uma metodologia e instrumentação para o tratamento de verrugas por HPV, de baixo custo, de acordo com a realidade econômica nacional, de fácil aplicação, fácil treinamento de profissionais, fácil fator multiplicativo e que minimize os efeitos pós-tratamento e para a disponibilização para a sociedade brasileira. A TFD poderá constituir como um tratamento coadjuvante, com vantagens em comparação com os métodos convencionais, com menor ocorrência de alteração na anatomia genital inferior, uma vez que o tratamento é menos invasivo e há maior seletividade de eliminação das células atípicas.

**5. Pagamento:** A Sra. não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. Porém, conforme determina a Res. CNS 466/2012, a Sra. terá direito ao ressarcimento na eventual ocorrência de danos resultantes da pesquisa e também será fornecido às participantes que necessitarem, vale transporte e vale refeição.

**6. Segurança:** A Sra. será atendida com algumas precauções para evitar o contágio pelo novo coronavírus, como: fornecimento de máscaras faciais dupla, uso de faceshields, aventais, luvas, álcool em gel e qualquer outro equipamento que seja necessário. O atendimento será individualizado não sendo permitida a presença de acompanhantes, sendo que antes e após o atendimento a sala será totalmente higienizada.

Tanto o pesquisador principal como o seu auxiliar já foram testados negativo para Covid-19 e foram vacinados, mas também, usarão todos os EPI's recomendados.

**7. Direitos:** Caso o método pesquisa apresente resultado superior ao método atual a Sra. terá direito assegurado de ser tratada com o melhor método de forma gratuita e por tempo indeterminado

mesmo após o término da pesquisa. A Sra. tem liberdade em se recusar a participar da pesquisa em qualquer fase, sem qualquer prejuízo, principalmente quanto ao seu atendimento e tratamento no ambulatório de patologia do trato genital inferior do Hospital Universitário da UFSCar.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. O pesquisador me informou que este projeto de pesquisa foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da UFSCar que está vinculado à Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade, localizado no prédio da reitoria (área sul do campus São Carlos). Endereço: Rodovia Washington Luís km 235 - CEP: 13.565-905 - São Carlos-SP. Telefone: (16) 3351-9685. E-mail: cephumanos@ufscar.br. Horário de atendimento: das 08:30 às 11:30.

**O CEP está vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), e o seu funcionamento e atuação são regidos pelas normativas do CNS/Conep. A CONEP tem a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, aprovadas pelo CNS, também atuando conjuntamente com uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) organizados nas instituições onde as pesquisas se realizam. Endereço: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar - Asa Norte - CEP: 70719-040 - Brasília-DF. Telefone: (61) 3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br.**

Se você tiver qualquer problema ou dúvida durante a sua participação na pesquisa poderá comunicar-se no Instituto de Física de São Carlos – USP, de 2a. a 6a. das 8:00 às 12:00, 14:00 às 16:00, pelo telefone (16) 3373-9810 (ramal 222), procurar a Dra. Mirian Denise Stringasci (16) 9.9727-7097 ou Dra. Hilde Harb Buzzá (16) 9.9707-7507, ou no Hospital Universitário da UFSCAR com Dr. Valter Fausto dos Santos (16) 9.9212-3443, ou com Dr. Rafael Manrique Duarte (19) 9.9649-3665.

Você receberá uma via deste termo, rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal. Você poderá tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação agora ou a qualquer momento.

Eu,

---

Declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

São Carlos, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_.

Nome da voluntária

Assinatura da voluntária

Nome do pesquisador responsável

Assinatura pesquisador responsável