

CONDILOMA ACUMINADO – RESPOSTA TERAPÊUTICA COM IMIQUIMODE E CIRURGIA

GENITAL WART – THERAPEUTIC RESPONSE WITH IMMIQUIMOD AND SURGERY

Edison N Fedrizzi¹, Edilbert P Nahn Junior², Mauro RL Passos³

RESUMO

O condiloma acuminado é uma das manifestações do papilomavírus humano (HPV) na área genital. Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino, 27 anos com extensa lesão condilomatosa na região vulvar. O tratamento foi realizado com exérese cirúrgica das lesões maiores, seguido da aplicação de imiquimode nas lesões menores e recidivas, com resolução clínica completa em 8 semanas. Foram abordadas as diferentes formas de tratamento com enfoque na terapêutica com imiquimode.

Palavras-chave: condiloma acuminado, HPV, tratamento, imiquimode, DST

ABSTRACT

Condylomata acuminata is one of the genital manifestations of the Human papillomavirus (HPV) infection in the genital area. This is a case report of a 27 years-old female patient with extensive genital warts in the vulvar. The treatment was performed with surgical resection of the biggest warts and local application of imiquimod in the others lesions and relapses. The complete clinical resolution was observed in 8 weeks. We will review the different forms of treatment emphasizing imiquimod treatment.

Keywords: genital wart, HPV, treatment, imiquimod, STD

INTRODUÇÃO

O condiloma acuminado é uma manifestação genital da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), pertencente à família Papillomaviridae, e é capaz de infectar células epiteliais cutâneas ou mucosas com base no tropismo viral e na suscetibilidade do tecido ao vírus¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 630 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas por estes vírus². No Brasil, o Ministério da Saúde estima em nove a dez milhões de infectados por HPV, ocorrendo a cada ano 700 mil novos casos³.

Atualmente, mais de 200 tipos de HPV humanos já foram identificados, podendo ser classificados de acordo com sua oncogenicidade em baixo e alto risco, assim como pela sua afinidade tecidual em mucosotrópicos e epidermotrópicos⁴.

A grande importância deste vírus deve-se ao papel que desempenha no contexto das doenças sexualmente transmissíveis e na capacidade de causar doença crônica com potencial oncogênico, como o câncer anogenital masculino e feminino⁵. A principal via de transmissão ocorre através do contato direto do vírus com solução de continuidade da pele e/ou mucosa. As lesões genitais são, na maioria das vezes, adquiridas através da relação sexual sem preservativo. A transmissão através de fômites, embora seja possível, não foi demonstrada de maneira inquestionável⁶. O período de latência

entre a infecção e o aparecimento de uma lesão é extremamente variável, sugerindo que outros fatores estejam associados.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 27 anos, branca, solteira, técnica de enfermagem, residente em Florianópolis, Santa Catarina. Compareceu ao Ambulatório de Ginecologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) em agosto de 2008 com queixa de verruga genital.

Relatou que há 4 anos observou o aparecimento de lesões verrucosas em área genital que foram aumentando em número e tamanho. Há 3 meses com dispareunia de introito e sinusiorragia, impossibilitando a atividade sexual no último mês. Concomitantemente apresentava corrimento vaginal amarelado com odor fétido.

Antecedentes ginecológicos e obstétricos: menarca aos 12 anos com ciclos regulares 5/28 dias. Nuligesta. Uso de anticoncepcional oral há 2 anos. Início da atividade sexual aos 19 anos. Apenas dois parceiros sexuais. Colpocitologias oncóticas normais, exceto a última há 4 meses com ASCUS. Nega cauterização ou outros procedimentos ginecológicos.

Restante da história mórbida pregressa, familiar e social, sem relevância ou digno de nota.

O exame físico geral foi normal. Entretanto, o exame ginecológico evidenciou múltiplas lesões condilomatosas agrupadas na vulva, introito vaginal de cor rósea e superfície ceratótica (**Figura 1**). Presença de conteúdo vaginal sugestiva de vaginose bacteriana. Colo uterino de aspecto normal.

Os diagnósticos foram: condilomatose vulvovaginal e vaginose bacteriana.

A paciente foi submetida à exérese cirúrgica das lesões maiores dos grandes lábios e perianal, seguida da aplicação domiciliar de imiquimode três vezes na semana (em dias alternados) nas lesões menores e recidivas. Após 8 semanas de tratamento houve remis-

¹ Professor Assistente de Ginecologia e Obstetrícia da UFSC
Membro do Comitê Nacional de Patologia do Trato Genital Inferior da FEBRASGO. Chefe do Centro de Pesquisas Clínica Projeto HPV
Pesquisador da Vacina Anti-HPV.

² Professor Auxiliar de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Campos, Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense, Título de Especialista em Dermatologia, Hanseníase e Dersetologia.

³ Professor Associado, Chefe do Setor de DST da Universidade Federal Fluminense.

são completa das lesões (**Figura 2**), observando-se áreas erosadas e discretas cicatrizes cirúrgicas na vulva. A paciente mantém-se em acompanhamento periódico sem recidiva após 12 meses. Foram também realizadas sorologias para HIV, sífilis e hepatites, com resultados negativos.



Figura 1 – Múltiplas lesões verrucosas compatíveis com condilomatoses vulvovaginais.



Figura 2 – Resultado após 8 semanas de tratamento cirúrgico combinado com imiquimode.

DISCUSSÃO

O condiloma acuminado é a manifestação clínica da infecção pelo HPV de baixo risco oncogênico na região genital masculina e feminina. Cerca de 40 tipos de HPV podem infectar o trato genital⁴, e a infecção ficar latente por meses ou anos ou causar lesões exofíticas (verrucosa, papulosa ou plana) em pele ou mucosas (vulva, vagina, colo, ânus, pênis, bolsa testicular e boca)¹. As lesões anogenitais visíveis são geralmente causadas pelos tipos 6 e 11, que exibem baixo poder oncogênico e têm afinidade por mucosas

(mucosotrópicos)^{4,5}. O contato sexual é a principal via de infecção, apesar de não ser a única⁷.

Após ser infectado pelo HPV, o indivíduo poderá ou não desenvolver a doença, na dependência da sua resposta imunológica. A resposta imune inicial ocorre às custas da imunidade inata, pela ação das citocinas (interferon, fator de necrose tumoral e interleucinas). Nos meses seguintes, segue-se uma resposta com imunoglobulinas do tipo IgM e IgG e, por último, uma resposta celular com ativação de linfócitos T-citotóxicos e T-helper⁸. Em um organismo imunocompetente, essa sequência de eventos é capaz de causar a eliminação viral em cerca de 80% dos casos em 6 a 12 meses⁹.

A partir da penetração no epitélio, o vírus pode evoluir para uma infecção latente, subclínica ou clínica. Regressão espontânea pode ocorrer em qualquer fase dessa evolução⁵.

O período de latência entre a infecção e o desenvolvimento de uma lesão benigna ou maligna é extremamente variável, sugerindo que outros fatores como comportamento sexual, status imunológico, predisposição genética, nutrição, tabagismo, nível socioeconômico, virulência viral e concomitância com outras infecções sexualmente transmissíveis possam atuar como cofatores¹⁰.

A maioria das verrugas cutâneas causadas pelo HPV é autolimitada e regride espontaneamente em um curso de 2 anos. Observa-se exacerbação durante a gestação, seguida de regressão parcial ou total no puerpério.

O entendimento do processo imunológico envolvido na infecção pelo HPV é de extrema importância, tendo em vista que, colocando a imunidade com alvo terapêutico, existe significativa probabilidade de sucesso no tratamento, considerando as limitações impostas pela estrutura simples do vírus, sua dificuldade de cultivo e sua condição espécie-específica⁵.

As várias localizações e os aspectos clínicos da infecção pelo HPV com envolvimento da pele e mucosa de diferentes partes do corpo (verruga vulgar, plana, plantar, genital, vulvar, anal, do colo uterino etc.), assim como o acometimento de todas as faixas etárias, não permitem uma única abordagem terapêutica.

Os principais objetivos terapêuticos são a completa erradicação das lesões e a eliminação viral¹¹. Os tratamentos baseiam-se na exérese da lesão, em métodos citodestrutivos (físicos ou químicos), imunomodulação ou na combinação dessas modalidades¹².

A escolha do tratamento deve ser realizada na dependência de diversos fatores: idade e opção do paciente, número, localização e extensão das lesões, experiência profissional, custo e taxa de recorrência. No item custo, devemos considerar não apenas o valor direto do medicamento ou procedimento, mas também o número de consultas necessárias para a completa remissão das lesões e os períodos de afastamento das atividades laborativas⁵.

Listamos algumas das diversas opções terapêuticas: ácido salicílico 12 a 26%, podofilina 10 a 25% e podofilotoxina 0,5%, 5-fluorouracil 5%, bleomicina, substâncias cáusticas (cauterização química) (ácidos dicloroacético, tricloroacético, nitrato de prata), ácido retinoico tópico, terapia fotodinâmica (azul de metileno e vermelho neutro), métodos cirúrgicos (eletrocauterização, crioterapia, curetagem, exérese), laser (dióxido de carbono e Nd-YAG), interferons (IFN-beta gel), retinoides (tretinato), cidofovir e imiquimod 5%¹³.

Cada método apresenta eficácia, limitação, efeitos adversos e complicações específicas. Existe uma alta taxa de recorrência (de

pelo menos 25%) com a maioria dos tratamentos atualmente disponíveis¹⁴.

No caso clínico apresentado a opção de exérese cirúrgica das lesões maiores é facilmente explicada pelo grande número e volume das lesões. Por tratar-se de paciente adulta, a técnica de anestesia local é bem tolerada e os cuidados no pós-operatório ocorrem normalmente, sem complicações. A associação do uso do imiquimode nas lesões menores e recidivas baseou-se na localização das lesões, facilidade da autoaplicação, boa tolerabilidade e baixa taxa de recorrência (13%)¹³.

O imiquimode é considerado um imunomodulador, tanto da imunidade inata quanto da adquirida, induzindo via citosinas a ativação do sistema imune (IFN-alfa, IL-2, IL-12, IFN-gama, m-RNA)^{13,15}.

O emprego do imiquimode nas lesões anogenitais do HPV, potencializando a resposta imune, pode ser uma alternativa aos métodos cirúrgicos ou citodestrutivos para o controle do HPV, tanto na terapia primária como na combinada^{5,16}.

CONCLUSÃO

Na condilomatose genital extensa não há um tratamento único que seja eficaz na sua totalidade. Sem dúvida, nas lesões grandes e/ou hiperkeratóticas a cirurgia com a exérese das lesões é o tratamento de escolha. Entretanto, a concomitância de múltiplas lesões menores impede que o tratamento seja o mesmo, uma vez que as sequelas podem ser mais danosas que a própria infecção. Portanto, uma terapia associada ao imiquimode, capaz de destruir as múltiplas lesões menores com menos eventos adversos e diminuir as recidivas, pela sua ação imunomoduladora, é a mais adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 727-46.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. *IARC Cancer Base* 2004; 5: 123-9.
- Ministério da Saúde. Estimativas 2008-2009: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil); INCA 2008.
- Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virology* 2005; 32S:S1-S6.
- Passos MRL, Almeida G, Giraldo PC, Cavalcanti SMB, Côrtes Jr JC et al. Papilomatose Humana em Genital, Parte I. *J bras Doenças Sex Transm* 2008; 20(2): 108-24.
- Almeida Filho GL, Passos MRL, Val IC, Lopes PC. Papilomatose Genital. In: Passos MRL, ed. *Deesetologia, DST 5, 5ª*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005: 483-522.
- Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S18-26.
- Gravitt PE, Shah KV. The biology of human papillomavirus infections. In: Rohan TE, Shah KV, eds. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 2004: 81-99.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rosseau MC et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415.
- Giraldo PC, Silva MJPM, Fedrizzi EN, Gonçalves AKS, Amaral RLG et al. Prevenção da Infecção por HPV e Lesões Associadas com o Uso de Vacinas. *J bras Doenças Sex Transm* 2008; 20(2): 132-40.
- Gal SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 149-54.
- Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 365-81.
- Guedes ACM, Santos SNMB. Dermatovirose. In: Ramos-e-Silva M, Castro MCR, eds. *Fundamentos de Dermatologia*. Rio de Janeiro, Editora Atheneu, 2009: 973-1002.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002*. vol.51; n.RR-6; may, 2002.
- Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolonas: mechanism of action and therapeutic potencial. *Clin Expert Dermatol* 2002; 27: 571-77.
- Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes: Papilomavirus Humano (HPV) – Diagnóstico e Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.

Endereço para Correspondência:

EDISON NATAL FEDRIZZI

Av. Governador José Boabaid, 272 – Jardim Anchieta
Bairro Córrego Grande
CEP: 88037-200 – Florianópolis – SC
Fone/Fax: 55 48 3233-6798 / 3721-9082
Home page: www.hu.ufsc.br
E-mail: enfedrizzi@uol.com.br

Recebido em: 27.10.2009

Aprovado em: 21.12.2009