

AVALIAÇÃO DA PODOFILOTOXINA 0,15% NA TERAPIA DE LESÕES DE HPV

EVALUATION OF PODOFILOTOXINA 0,15% FOR TREATMENT OF HPV LESIONS

Maria Fernanda RG Dias,¹ Ricardo P Sá,² Felipe MS Sampaio,³ Pedro V Machado,³
William M Miller,⁴ Nadia T Kadi,⁵ José Augusto C Nery⁶

RESUMO

Introdução: o condiloma acuminado é provocado pelo Papilomavírus Humano (HPV), do qual existem mais de 100 tipos distintos. Acredita-se que seja um dos facilitadores da transmissão sexual do HIV, sendo por isso importante o seu diagnóstico precoce e tratamento. Comumente utilizados em saúde pública, o ácido tricloroacético (TCA 90%) e a eletrocauterização são métodos dolorosos e que necessitam de formação médica especializada. A solução de podofilina 25% é bastante utilizada, porém a preparação é extremamente instável com curto período de durabilidade. **Objetivo:** os autores estudaram o uso domiciliar da podofilotoxina creme a 0,15%, principal substância ativa da resina de podofilina, que inibe a metáfase celular, sendo uma medicação antiviral, que pode ser auto-aplicada. É considerada como forma de tratamento praticamente indolor quando comparada aos demais métodos. **Métodos:** os pacientes foram orientados a aplicarem o medicamento duas vezes ao dia, três vezes por semana por um máximo de quatro semanas (ciclos), com avaliação do número de lesões por consulta após cada ciclo. **Resultados:** a análise estatística provou ser significativa a diminuição do número de lesões ao longo do tratamento. O número de lesões da primeira consulta comparado respectivamente com o número após o primeiro ciclo e após o quarto ciclo mostraram p-valor = 0,001134 e p-valor = 0,000699. Ao final do quarto ciclo, observou-se cura em 72%, melhora em 15% e inalterado em 13% dos pacientes. **Conclusão:** a auto-aplicação de podofilotoxina creme a 0,15% para o tratamento do condiloma acuminado mostrou-se como um dos métodos mais eficazes para tratamento do HPV.

Palavras-chave: condiloma acuminado, verrugas anogenitais, papilomavírus humano, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: condylomata acuminata is provoked by Human Papillomavirus (HPV), of which there are more than 100 different types. It's believed that is a factor that facilitates sexual transmission of Human immunodeficiency virus (HIV) making early diagnosis and treatment of HPV of great importance. Trichloroacetic acid (TCA 90%) and electrocauterization are the two most common forms of treatment, however both are painful and require a specialized physician. Podophyllin 25% solution is often used, but because of its unstable character it expires quickly. **Objective:** study the domiciliary use of podofilotoxina cream 0.15%, the active substance of podophyllin resin, chemically stable, inhibits cellular division, and is an antiviral drug with antimitotic properties that can be self-administered. It's considered painless when compared to other forms of treatment. **Methods:** patients were instructed to apply the medication twice a day, three times a week for a maximum of four weeks, and the lesions were counted during a consultation after each cycle. Results: A statistical analysis showed a significant reduction in the number of lesions over the course of treatment. The lesion count at the first consultation compared with that after the first cycle and after the fourth cycle resulted in a p-value of 0.001134 and 0.000699, respectively. After the completion of treatment, cure was observed in 72%, improvement in 15%, and no change in 13% of the patients. **Conclusion:** the auto-application of podofilotoxina cream 0.15% for the treatment of condylomata acuminata proved to be an effective method, with the advantage of reducing the necessary time to treat the patient in the private or public sector and not provoking pain.

Keywords: condyloma acuminata, anogenital warts, human Papillomavirus, treatment.

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(3): 194-199, 2006

INTRODUÇÃO

O condiloma acuminado é doença provocada pelo Papilomavírus humano (HPV). Existem mais de 100 tipos diferentes deste vírus, sendo 45 deles considerados sexualmente transmissíveis. Os tipos 6 e 11 são os que mais produzem verrugas anogenitais, e podem associar-se ao tumor de Buschke-Löwenstein.^{1,2} Acredita-se que a

transmissão do HPV é facilitada pela presença de verrugas clinicamente visíveis, além disso, o vírus pode ser transmitido ao feto, dando origem ao papiloma juvenil de laringe ou ao aparecimento de verrugas anogenitais nos primeiros anos de vida.^{1,2} O condiloma acuminado é considerado um dos principais fatores facilitadores da transmissão sexual do HIV. Sua prevalência em mulheres é de 25% e em homens 5% do total das DST notificadas no Brasil e pode ser detectado em 93% da população portadora do HIV.³ A presença clinicamente detectável de verrugas genitais acomete 0,5 a 1% da população sexualmente ativa, sendo que 10 a 30% de pessoas deste grupo podem estar infectadas subclínicamente com o HPV.⁴ Todo paciente com verrugas genitais deve ser investigado para outras DST, não sendo incomum a concomitância de doenças. A transmissão sexual é a regra, porém não se pode descartar a possibilidade de auto-inoculação.^{4,5}

Clinicamente apresentam-se como lesões vegetantes de aspec-

¹Doutora em Dermatologia pela UFRJ – Professora do curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, (IDPRDAzulay).

²Médico – Pós-Graduação do serviço de Dermatologia HUCFF.

³Acadêmico de medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques – Membro da Liga de DST/Hanseníase do IDPRDAzulay.

⁴Research fellow USA – Membro da Liga de DST/Hanseníase do IDPRDAzulay.

⁵Médica-estagiária do setor de Dermatologia Sanitária do IDPRDAzulay.

⁶Doutorado – pesquisador associado do Laboratório de Hanseníase do IOC. FIOCRUZ RJ. Chefe do setor de Dermatologia Sanitária do IDPRDAzulay.

to verrucoso, únicas ou múltiplas, isoladas ou em placas, de coloração da pele normal, violácea ou esbranquiçada. A maioria das infecções é assintomática ou inaparente.^{1,2} As lesões podem ser subclínicas visíveis só com técnicas de magnificação como a aplicação de ácido acético a 5%, tornando-se brancas.^{6,7} O período de incubação é variável, sendo em média de quatro a seis semanas.^{8,9} Acredita-se que uma parte dos pacientes possa ter regressão espontânea das lesões após alguns anos. Ainda permanece sem explicação o motivo imunobiológico pelo qual o vírus HPV passa de seu estado latente a provocar o aparecimento de lesões visíveis.⁸

Os tratamentos disponíveis são: podofilotoxina – 0,15 a 0,5% creme, imiquimod 5%, crioterapia, ácido tricloroacético 90%, podofilina 25%, remoção cirúrgica – *shaving*, curetagem, eletrocauterização e laser. Todos os tratamentos envolvem algum grau de injúria tecidual, desconforto e dor. Alguns também geram inibição do paciente quando envolve a intervenção direta do médico, além de altos custos e várias visitas médicas para as sessões de terapia.^{7,8,10-13}

OBJETIVO

Avaliação do uso tópico de podofilotoxina a 0,15% na apresentação creme, nos pacientes com lesões de HPV.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de intervenção experimental de ensaio não randomizado e, quanto à modalidade de controle dos efeitos mensuráveis, aberto.

O estudo foi realizado no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, no Ambulatório de Dermatologia Sanitária DST/Hansenfase da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, pavilhão São Miguel, no período de abril de 2003 a março de 2004.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 60 anos.
 - Homens e mulheres com beta -HCG negativo.
 - Ausência de doenças infecciosas sexualmente transmissíveis concomitantes detectadas ao exame clínico.
 - Ausência de imunossupressão (exame clínico normal e anti-HIV negativo).
 - VDRL não reagente.
 - Concordar em participar da pesquisa e assinar o termo de consentimento.
 - Compreender a proposta do estudo.
 - Autorização do registro fotográfico.
- Critérios de Exclusão:
- Gravidez.
 - Estar lactando.
 - Ter feridas abertas como, por exemplo, de procedimentos cirúrgicos.
 - Uso de produto com outras preparações contendo podofilotoxina.

Participaram do estudo 45 pacientes sendo estes examinados clinicamente por dermatologistas com experiência no diagnóstico e tratamento do HPV, associado ao exame histopatológico. Recomendou-se auto-aplicação domiciliar, por meio de receita explicativa da podofilotoxina a 0,15% na apresentação creme, duas vezes ao dia, três dias consecutivos por semana, por no máximo quatro ciclos, sendo um ciclo igual a um período de uma semana. Ao final

do tratamento todos os pacientes receberam avaliação ectoscópica da área genital e peri-anal e aplicação de ácido acético 5%.

A avaliação dos pacientes foi feita de acordo com os seguintes critérios:

- Cura: ausência de lesões clinicamente visíveis e aceto-brancas.
- Melhora: ausência de lesões clinicamente visíveis e presença de lesões aceto-brancas ou redução em mais de 50% do tamanho da lesão original.
- Inalterado: presença de lesões clinicamente visíveis com variação de tamanho inferior a 50% do original.

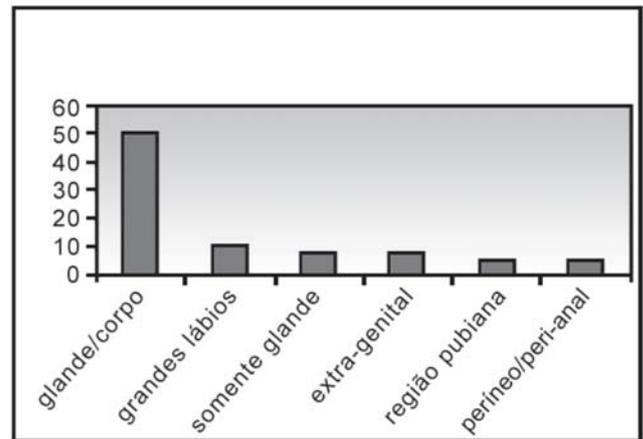
A análise estatística utilizada foi o teste *t-student* simples e pareado, aplicado no número total de lesões apresentadas durante as consultas.

RESULTADOS

Foram avaliados 45 pacientes, sendo 41 (91%) do sexo masculino e quatro (9%) do sexo feminino, com idade entre 18 e 60 anos.

Em se tratando dos locais de aparecimento das lesões, 50% manifestaram-se na glândula e no corpo do pênis e aproximadamente 5% nos grandes lábios e períneo (Figura 1). A incidência de efeitos colaterais durante o tratamento revelou que 99% dos pacientes apresentaram eritema e exulcerações nas áreas em tratamento (Figura 2). Observou-se cura em 72% dos pacientes após um a quatro ciclos, sendo que 42% do total dos pacientes obtiveram cura após o primeiro ciclo (Figura 3). O estudo estatístico mostrou que houve uma diminuição significativa do número de lesões ao longo do tratamento (Figura 4).

Gráfico 1 - Localização das Lesões



O tempo de evolução das lesões variou de um mês a quatro anos. A análise estatística do número de lesões da primeira consulta comparado, respectivamente, com o número de lesões após o primeiro ciclo e após o quarto ciclo mostraram p-valor = 0,001134 e p-valor = 0,000699. Ao final do quarto ciclo observou-se cura em 72%, melhora em 15% e inalterado em 13% dos pacientes.

Os pacientes não demonstraram recidiva em seis meses de *follow-up* e a taxa de recorrência foi apenas de 6,4% em até quatro semanas após a alta ambulatorial.

Gráfico 2 - Efeitos colaterais

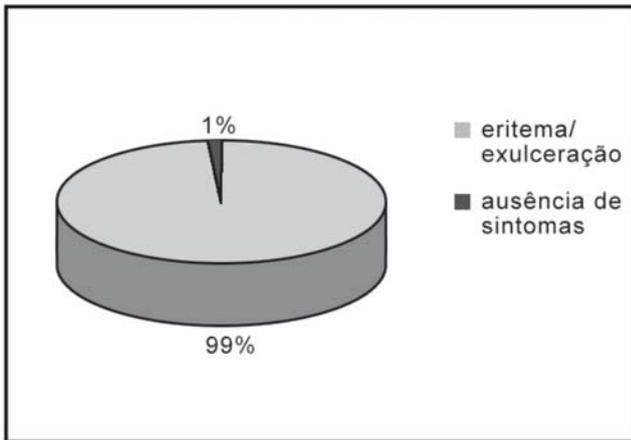


Gráfico 3 - Taxa de cura

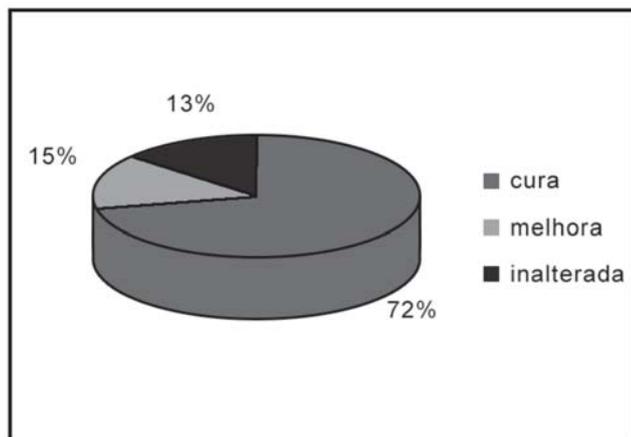
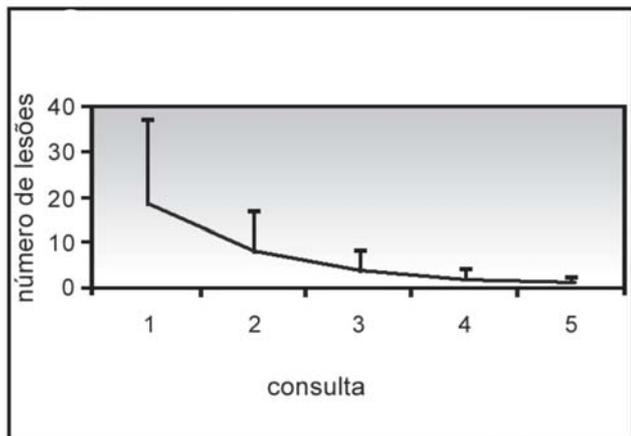


Gráfico 4 - Média do número de lesões por consulta



DISCUSSÃO

O condiloma acuminado é doença de preocupação da saúde pública.^{4,5} Além de facilitar a transmissão de outras DST, inclusive o HIV, por aumentar o risco de sangramento durante as práticas sexuais, está relacionado a neoplasias intraepiteliais e câncer de cérvix em mais de 90% dos casos.^{3,5,14} Lesões exofíticas estão mais associadas aos tipos de HPV 6 e 11, com baixo potencial oncogênico. Lesões planas estão mais associadas aos tipos 16 e 31, com alto potencial oncogênico.¹⁵ No Brasil os tratamentos mais comumente instituídos são aplicação de TCA e eletrocauterização. As desvantagens de tais práticas são o grande número de visitas médicas neces-

sárias para o desaparecimento das lesões clínicas, necessidade de disponibilização de médicos treinados para a realização das técnicas, instalações cirúrgicas com exatores (para a prática de eletrocauterização), constrangimento e dor do paciente acometido pela enfermidade (seja pela ardência provocada pela aplicação de TCA ou pela anestesia local que precede a eletrocauterização). Algumas lesões, por serem muito numerosas ou de grande porte, não permitem a realização do tratamento em toda a área acometida, obrigando a uma associação de técnicas que encarecem e prolongam o tratamento e o sofrimento do paciente.

Tanto o TCA como a eletrocauterização provocam ulcerações na área tratada, portanto a chance de haver infecção secundária do local e sangramento no ato sexual cresce com o tempo e com o número de aplicações. Também a eletrocirurgia tende a provocar cicatrizes inestéticas que podem ser permanentes.

A podofilotoxina é a principal substância ativa da resina de podofilina, a qual se origina de plantas das espécies *Podophyllum peltatum* e *Podophyllum emodi*, sendo muito mais estável do que esta e desprovida dos efeitos tóxicos amplamente relatados na literatura médica e destacados nos trabalhos de Krogh¹⁶ e Slater.¹⁷ É uma medicação antiviral, com propriedades antimitóticas. Inibe a metáfase da divisão celular, ligando-se, reversivelmente, a pelo menos um sítio da tubulina (sítio este que se localiza próximo ao da colchicina) impedindo a polimerização da tubulina em microtúbulos.¹⁸

O trabalho revelou que, após o primeiro ciclo de tratamento houve cura em 42% dos pacientes (Figuras 5 e 6). Em um estudo por Syed et al., 20 pacientes aplicaram podofilotoxina 0,5% e nenhum paciente teve cura depois de uma semana.¹⁹ Em outro estudo 35% das lesões tinham desaparecido após o primeiro ciclo.²⁰ Trabalhos relatam que o desaparecimento das lesões é maior depois da primeira semana do que nas semanas seguintes, mas normalmente calculam a taxa de cura só depois do quarto ciclo.²⁰⁻²² De acordo com nosso estudo, 99% dos pacientes foram afetados por eritema, ardência discreta e exulceração da área tratada por uma semana após o término de cada ciclo. Em uma metanálise de trabalhos usando podofilotoxina 5% tópica foram encontrados os seguintes efeitos colaterais: ardência, inflamação, dor, erosão e coceira, variando entre 42 e 65% dos pacientes incluídos²³, o que demonstra a ligação direta; quanto maior a concentração maior a possibilidade de processos agressivos locais. Em nosso trabalho de podofilotoxina 0,15%, quando da análise dos dados clínicos, apenas eritema e exulceração, foram observados como efeitos adversos, o que mostra que a concentração de 0,15% traz menos efeitos colaterais do que uma concentração maior. Há possibilidade de os efeitos colaterais leves não terem sido contados pela maioria dos estudos. As exulcerações dos nossos pacientes, por serem superficiais, foram tratadas topicamente com creme com óxido de zinco.

A análise estatística do número de lesões observadas nas consultas de acompanhamento revelou uma redução significativa, já a partir do primeiro ciclo de tratamento (P-valor = 0,001134), com aumento na taxa de redução até o final do quarto ciclo (P-valor = 0,000699). Ao final do quarto ciclo observou-se cura em 72%, melhora em 15% e inalterado em 13% dos pacientes.

Os tratamentos disponíveis para as lesões clínicas causadas por HPV não evitam que o vírus se mantenha em latência no hospedeiro. Na avaliação pós-terapêutica, deve-se considerar sempre a possibilidade de aparecimento de lesões após a alta, não importando o tipo de tratamento instituído.

Dois situações foram observadas, a persistência das lesões

tratadas e o aparecimento de lesões em locais diferentes dos originais. A primeira ocorreu, em geral, após três semanas da alta e a segunda, seis meses após a alta. A literatura vigente em geral não separa os dois fenômenos e a maioria dos trabalhos refere-se ao aparecimento de lesões após o tratamento, como recidiva, sendo a taxa altamente variável entre 2 e 90% em até 10 meses de *follow-up* com o uso da podofilotoxina tópica.

Neste trabalho não foi observada recidiva em seis meses de *follow-up* e a taxa de recorrência foi de 6,4% em até quatro semanas após a alta. Seguindo esses conceitos, demonstrou-se que o sucesso do tratamento deve ser avaliado pelo desaparecimento das lesões originais, sendo o aparecimento de lesões em outras áreas não significativo de falência terapêutica, e sim de persistência viral. É sugerido que a aplicação da podofilotoxina pode ser feita não somente na lesão clinicamente visível, mas também em área adjacente.¹⁴ Trabalhos acompanhando dois grupos com o objetivo de observar o reaparecimento ou não de lesões condilomatosas, após o tratamento com quatro ciclos, utilizaram profilaticamente a administração de podofilotoxina 0,5% uma vez por dia, três vezes por semana, durante oito semanas. Foi observado um reaparecimento da lesão em 19% dos pacientes que utilizaram o método profilático e 50% no grupo que não seguiu esta padronização de profilaxia.²⁰

É interessante notar que utilizamos a droga 0,15% e vários trabalhos citados acima usam a podofilotoxina 0,5%.

A eliminação das lesões clinicamente visíveis diminui o risco de transmissão da doença e também de outras DST, por evitar a ocorrência de sangramento durante o ato sexual. Entretanto o trabalho de Rivera & Tyring²⁴ afirma que não há comprovação de que a eliminação das lesões clínicas diminua o risco de transmissão.

A resposta terapêutica com o uso da podofilotoxina tópica varia também de acordo com a adesão do paciente ao tratamento e do entendimento deste em relação à maneira como o medicamento deve ser aplicado sobre as lesões. Uma camada mais espessa deverá ser empregada para lesões mais queratinizadas. Efeitos colaterais aparentemente indesejáveis como irritação local e exulcerações, mais observados em pacientes com prepúcio longo ou com o uso de roupas íntimas de material sintético, são gerados pela oclusão das lesões recobertas com o medicamento, aumentando seu grau de absorção. O paciente deste grupo deve ser alertado a ter cautela evitando a oclusão da área em tratamento e utilizando uma fina camada sobre cada lesão. A abstinência sexual nos dias de aplicação da podofilotoxina deve ser encorajada, permitindo maior permanência do creme na área aplicada.

Observou-se que pacientes que higienizaram a área genital com água e sabão entre os horários de aplicação do creme necessitaram de um número maior de ciclos. Aconselha-se que a higiene seja feita antes de cada aplicação e não entre as aplicações. A proposta do ambulatório, inicialmente, destinou-se ao tratamento de condiloma acuminado e outras DST em homens, uma vez que há poucos serviços especializados ao atendimento deste grupo. Entretanto, incluíram-se duas pacientes do sexo feminino com exuberantes lesões genitais e perianais (Figura 7).

A experiência prática demonstrou que, apesar do baixo número de casos em mulheres (9%), a resposta terapêutica observada nestas pacientes foi rápida e eficaz. Uma das pacientes, em virtude da exuberância e extensão das lesões, levou a dividir a área a ser tratada em quadrantes, cuja aplicação de medicamento foi semanal e em rodízio, evitando, assim exulcerações muito extensas. Observou-se a regressão de cada área com apenas um ciclo de aplicação da podofilotoxina. Recomenda-se o uso de absorventes internos, durante o período menstrual, a fim de que não haja inter-

rupção da seqüência de ciclos. Os outros pacientes do trabalho aplicaram o medicamento simultaneamente em todas as lesões clinicamente visíveis, não tendo sido observado nenhum caso de fibrose pós-tratamento, já que ocorreram apenas eritema e exulcerações e nenhuma ulceração.

O conceito de tratamento autoaplicável vem sendo cada vez mais preferido, pois preserva a privacidade do paciente e poupa o profissional de saúde, que poderá ocupar-se com outros pacientes. Também preocupa o fato de qualquer tratamento envolvendo diatermia ou o tratamento a laser requererem instalações cirúrgicas que tenham exaustor, além do uso de máscaras cirúrgicas especiais.^{5, 9, 12, 15, 21, 22, 25-27} Apesar da cura clínica, os pacientes deverão ser reavaliados periodicamente, pois poderá haver persistência do vírus em tecidos adjacentes ocasionando o aparecimento de novas lesões.¹⁴

CONCLUSÃO

Podofilotoxina 0,15% creme é uma opção no tratamento do condiloma acuminado genital em pacientes imunocompetentes devido à sua facilidade de aplicação, rapidez de resposta clínica e ausência de efeitos colaterais graves ou toxicidade. O uso domiciliar permite que o tratamento seja feito por próprio paciente, dispensando instalações hospitalares especiais, o que reflete em economia para o setor público. A resposta adequada em verrugas vulvares coloca a podofilotoxina como droga opcional em mulheres com lesões extensas.

Figura 1 - Antes do início do tratamento

Figura 3 - No segundo ciclo terapêutico.



Figura 2 - Após o primeiro ciclo terapêutico





Figura 4 - Antes do início do tratamento.



Figura 5 - Após o segundo ciclo de tratamento.



AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos Professores David Rubem Azulay, chefe do Serviço de Dermatologia do Instituto Prof. Rubem David Azulay, pelo apoio dado durante a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
2. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
3. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hockdorfer B, Weissenborn SJ, Stücker M, Swoboda J, et al. Clinical Spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(4): 603-608.
4. Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) – Manual de Bolso: Ministério da Saúde; 2000.
5. Sexually transmitted diseases treatment guidelines: Centers for Disease Control and Prevention; 2002. Report No.: 51 (No. RR-6).
6. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of Sexually Transmitted Diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(5): 661-667.
7. Woodward C, Fisher MA. Treatment of Common STDs: Part II. Vaginal Infections, Pelvic Inflammatory Disease and Genital Warts. *Am Fam Physician* 1999; 60(6): 1716-1722.
8. French L. "What is the most effective treatment for external genital warts?" *J Fam Pract* 2002; 51(4).
9. Longstaff E, von Krogh G. Condyloma eradication: self-therapy with 0.15-0.5% podophyllotoxin versus 20-25% podophyllin preparations – an integrated safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33(2): 117-137.
10. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004 December 15; 70(12): 2335-2342.
11. Gilbert SM. Extensive Condyloma Acuminata of the Penis: Medical and Surgical Management. *Infect Control Urol Care* 2003; 16(3): 65-76.
12. Beutner KH, von Krogh G. Current Status of Podophyllotoxin for the treatment of Genital Warts. *Semin Dermatol* 1990; 9(2): 148-151.
13. Wikstrom A, von Krogh G. Efficacy of surgical and/or podophyllotoxin treatment against flat acetowhite penile human papillomavirus associated lesions. *Int J STD AIDS* 1998; 9(9): 537-542.
14. Gross G. Clinical aspects and therapy of anogenital warts and papillomavirus-associated lesions. *Hautarzt* 2001; 52(1): 6-17.
15. Cox JT, Petry KU, Rylander E, Roy M. Using imiquimod for genital warts in female patients. *J Womens Health* 2004; 13(3): 265-271.
16. Krogh GV. Topical Treatment of Outer Genital Warts. In: *The Cervix and the lower female genital tract*; 1992. p. 127-131.
17. Slater GE, Rumack BH, Peterson RG. Podophyllin poisoning. Systemic toxicity following cutaneous application. *Obstet Gynecol* 1978; 52(1): 94-96.
18. Rosen B. Podophyllotoxin-progress in the therapy of venereal warts. . *Norwegian Pharmaceutical J* 1988; 15: 18-19.
19. Syed TA, Khayyami M, Kriz D, Svanberg K, Kahlon RC, Ahmad SA, et al. Management of genital warts in women with human leukocyte interferon- α vs. podophyllotoxin in cream: a placebo-controlled, double-blind, comparative study. *J Mol Med* 1995; 73: 255-258.
20. Bonnez W, Elswick RK, Bailey-Farichione A, Hallahan D, Bell R, Isenberg R, et al. Efficacy and safety of 0.5% Podofilox Solution in the Treatment and Suppression of Anogenital Warts. *Am J Med* 1994;

- 96: 420-425.
21. Claesson U, Lassus A, Happonen H, Hogstrom L, Siboulet A. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS* 1996; 7(6): 429-434.
 22. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, Berman NR, Precop SL, Elswick RK. A Double-Blind, Randomized Trial of 0.5% Podofilox and Placebo for the Treatment of Genital Warts in Women. *Obstet Gynecol* 1991 May; 77(5): 735-739.
 23. Yan J, Chen S-L, Wang H-N, Wu T-X. Meta-Analysis of 5% Imiquimod and 0.5% Podophyllotoxin in the Treatment of Condylomata Acuminata. *Dermatology* 2006; 213: 218-223.
 24. Rivera A, Tyring SK. Therapy of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Ther* 2004; 17(6): 441-448.
 25. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997 5; 102(5A): 28-37.
 26. Petersen CS, Agner T, Ottevanger V, Larsen J, Ravnborg L. A single-blind study of podophyllotoxin cream 0.5% and podophyllotoxin solution 0.5% in male patients with genital warts. *Int J STD AIDS* 1995; 6: 257-261.
 27. Hellberg D, Svarrer T, Nilsson S, Vlentini J. Self-treatment of female external genital warts with 0.5% podophyllotoxin cream (Condyline) vs weekly application of 20% podophyllin solution. *Genitourin Med* 1995;6(4): 257-261.

Endereço para correspondência:**JOSÉ AUGUSTO C. NERY**

Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro-Setor de Dermatologia Sanitária- DST/Hanseníase- RJ.

E-mail: neryjac@ioc.fiocruz.br

Recebido em: 08/10/2006

Aprovado em: 18/11/2006