

Therapeutic procedures in the treatment of condylomata acuminata

Modalidades terapêuticas no tratamento dos condilomas acuminados

Filipa Brás*, Rosa Sardinha**, Amália Pacheco***

Centro Hospitalar do Alto Ave e Centro Hospitalar do Algarve

Abstract

Genital condylomata acuminata (CA) are common, sexually transmitted lesions, caused most often by the human papilloma virus (HPV) types 6 and 11. They affect both females and males and occur in all regions of the anogenital area. Conventional treatment, often involving repeated local drug application or invasive methods, has not been definitively demonstrated to be effective in eliminating CA lesions and preventing them from recurring. This review summarizes the current literature on epidemiology, transmission and diagnosis of CA with special focus in the treatment.

Keywords: HPV; Condyloma acuminata; Wart treatment.

INTRODUÇÃO

Os condilomas acuminados (CA) ou verrugas genitais constituem uma das principais manifestações clínicas da infeção pelo papilomavírus humano (HPV) que acomete ambos os sexos. Estima-se uma incidência global anual (novos casos e recidivas) que varia entre 160 e 289 por 100 000 pacientes. A incidência é maior nos homens, 103 a 168 por 100 000 *versus* 76 a 191 por 100 000, nas mulheres. Nos Estados Unidos 1% da população adulta sexualmente ativa e 3% da população adolescente apresentam CA. Entre as mulheres o pico de incidência surge aos 24 anos e nos homens entre os 25 e 29^{1,2}.

HISTÓRIA NATURAL E TRANSMISSÃO

Até à data já foram identificados mais de 120 subtipos de HPV, dos quais aproximadamente 40% têm tropismo especial para o trato urogenital^{3,4}. Noventa por cento dos CA são provocados pelos subtipos não oncogénicos, 6 e 11⁴, no entanto em 31% dos casos pode haver

coinfecção por subtipos oncogénicos (16, 18, 31, 33 e 35), os quais são responsáveis por lesões subclínicas associadas a neoplasia intra-epitelial e cancro anogenital¹. Segundo um estudo dinamarquês, o risco de desenvolvimento de cancro anogenital pode persistir até 10 anos após o diagnóstico inicial de CA⁵.

Sessenta e cinco por cento das infeções são transmitidas sexualmente, a transmissão por contacto pele com pele da região genital (sem coito) ou o contacto genital-oral é menos frequente^{1,6-7}. Estima-se que 50% a 80% das mulheres sexualmente ativas serão infetadas em algum momento da sua vida pelo HPV¹. O período de incubação varia de 3 semanas a 18 meses, sendo em média de 11 a 12 meses para os homens e de 5 a 6 meses para as mulheres^{2,3}. Outros fatores de risco incluem o tabagismo e o uso de contraceção hormonal⁷.

Muitas das infeções são leves e transitórias, ocorrendo regressão espontânea em 30% dos casos aos 4 meses e até 90% aos 2 anos, especialmente nos jovens^{1,3,4,6,8}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria das infeções é assintomática, no entanto podem surgir sintomas como dor, prurido, desconforto durante o coito e ocasionalmente hemorragia. Nestes

*Interno do Internato de Ginecologia e Obstetrícia

**Interno do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar do Alto Ave

***Assistente Graduada em Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar do Algarve (Unidade de Faro)

casos deve-se excluir outras causas como infecções fúngicas ou alérgicas. As lesões tendem a aparecer 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^{1,3,6,9,10}. As lesões podem ser solitárias mas habitualmente são múltiplas, entre 5 a 15, de 1 a 10 mm de diâmetro, coalescendo em placas ou pápulas bem queratinizadas. São lesões exofíticas, arborescentes, tipo 'couve-flor', podendo ser planas, papulares ou pedunculadas. A sua coloração varia de branco a rosa, púrpura, vermelho ou castanho⁹ (Figura 1).

A maioria das verrugas são visíveis a 'olho nu', no entanto para a visualização de lesões mais pequenas pode ser útil o uso de colposcópio. Não está recomendada a aplicação de ácido acético na vulva para o diagnóstico

de lesões subclínicas, dado que as alterações acetobranças não são específicas de infeção por HPV, podendo ocorrer secundariamente a microtraumas e/ou processos inflamatórios⁹.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico, reservando-se a biópsia para dúvidas diagnósticas ou suspeita de malignidade: lesões atípicas, ulceradas, pigmentadas, fixas aos planos profundos ou resistentes aos tratamentos efetuados^{3,9}.

Robertson e col. referem um risco 5,3 vezes superior de citologia cervical alterada em pacientes com CA. Chayachinda e col. corroboraram estes resultados, verificando uma prevalência superior de lesões LSIL + nas doentes com múltiplas lesões condilomatosas¹¹. Assim,



FIGURA 1. Exemplos de CA em diferentes localizações: **A)** lesão exofítica com crescimento papilar localizada no períneo; **B)** condilomas papulares localizados nos pequenos lábios; **C)** condilomas planos cervicais; **D)** lesão exofítica não queratinizada com localização periclitoreana

na ausência de citologia cervico-vaginal recente (<2 anos) e atendendo ao risco acrescido de neoplasia intra-epitelial cervical, recomenda-se a sua realização por rotina (exceto se idade ≤ 21 anos)¹². O teste de HPV não está recomendado^{4,10,12,13}. A vulvoscopia e a peniscopia não estão indicadas pela elevada taxa de falsos positivos. É adequado efetuar citologia anal nas mulheres imunodeprimidas¹². A anuscopia deve ser realizada quando há suspeita de lesões do ânus ou se citologia anal anormal. A serologia de outras doenças sexualmente transmissíveis deve ser realizada na presença de lesões extensas, multifocais ou recidivantes. O *Center of Disease Control* (CDC) não recomenda avaliação dos parceiros por rotina, exceto se: homens com suspeita de CA, sintomáticos (ardor ou prurido) ou quando solicitado pelo paciente^{10,12,14}.

Algumas lesões mimetizam CA, impondo-se o diagnóstico diferencial: condilomas latos (lesões de sífilis secundária), queratose seborreica, nevus, hiperplasia microglandular, remanescentes himeniais, molusco contagioso, lesões herpéticas e psoríase. A papilomatose vulvar (variante do normal) deve ser cuidadosamente diferenciada dos CA, dado que o seu tratamento inadvertido pode condicionar vulvodinia crônica⁹. O que as distingue são as projeções papilares múltiplas, com base única nos CA, em oposição, na papilomatose vulvar cada papila tem a sua base.

TRATAMENTO

Atualmente as opções terapêuticas disponíveis têm como objetivo o alívio da ansiedade e controlo da doença e não a erradicação da infeção viral subjacente, pelo que não há indicação para o tratamento de lesões assintomáticas^{1,3,15}.

Antes de se iniciar qualquer esquema terapêutico as pacientes devem ser informadas que: o tratamento pode ser prolongado exigindo consultas de *follow-up* regulares; elevada taxa de recorrência (25-65%), dependendo das condições médicas, do *status* imunológico e da extensão da doença; todas as terapêuticas associam-se a efeitos laterais que passam por desconforto localizado, hipo/hiperpigmentação, cicatrização e dor vulvar crônica¹⁵.

Os tratamentos podem ser tópicos (destrutivos por agentes químicos, físicos, imunomoduladores ou excisionais) ou sistémicos; aplicados pelo paciente ou dependentes da aplicação médica (Quadro I).

Apesar das diferentes opções terapêuticas, não exis-

tem estudos clínicos comparativos que mostrem que um dado tratamento seja significativamente superior a outro, nem apropriado a todos os pacientes ou situações clínicas^{1,7,13,16}.

A escolha do tratamento é individualizada e vários fatores devem ser considerados, nomeadamente: número, tamanho, morfologia, localização, grau de queratinização das lesões e o tipo de paciente.

Tratamentos Tópicos

DESTRUTIVOS POR AGENTES QUÍMICOS

Podofilotoxina e Podofilina

A podofilotoxina é a principal substância ativa purificada da resina podofilina extraída a partir da planta *Podophyllum emodi*. É um agente anti-mitótico que destrói as verrugas por inibição do ciclo celular, induzindo necrose local. O seu efeito é máximo 3 a 5 dias após a administração.

A podofilotoxina foi inicialmente desenvolvida como solução (0,5%), que hoje em dia se reserva ao tratamento dos condilomas do pénis. Posteriormente surgiram as formulações em creme e gel (0,15%) para aplicação pela paciente nas lesões vulvares, vaginais e anais. A posologia recomendada consiste na aplicação bi-diária durante 3 dias consecutivos por semana, por um período máximo de 4 semanas.

Os pacientes devem ser aconselhados a não exceder a área de aplicação para além dos 10 cm² e a minimizar o contato do produto com tecido são.

A podofilotoxina apresenta taxas de resposta entre os 45 e os 77% e recorrência de 38%^{1,3,9,10,17}.

Os efeitos laterais são frequentes, especialmente após a primeira semana e incluem dor, inflamação, erosão, queimadura ou prurido no local da aplicação.

A segurança na gravidez não foi avaliada pelo que se preconiza contraceção eficaz a todas as mulheres em idade fértil.

A podofilina é um extrato não purificado da mesma planta que atualmente não está recomendado devido à sua baixa eficácia, elevada toxicidade e potencial teratogénico¹⁸. A elevada absorção sistémica pode conduzir a enterite, supressão medular e défices neurológicos^{8,10,12}.

5-Fluorouracilo

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um dos agentes quimioterápicos mais antigos. Apesar de não aprovado pela FDA no tratamento dos CA, o seu uso tópico particularmente nos CA uretrais foi, durante muito tempo, uma opção.

QUADRO I. MODALIDADES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DAS VERRUGAS GENITAIS

Tipo tratamento	Mecanismo de ação	Administração	Esquema terapêutico	Clearance %	Recorrência %	Segurança na gravidez	Aplicação intravaginal ou intraanal
Tópico							
Podofiloxina	Anti-mitótico	Paciente	Bi-diário, 3 dias consecutivos; máximo 4 semanas	45-77	38	Desconhecida	Não
Imiquimod 5%	Imunomodulador	Paciente	3x/semana, até 16 semanas	40-70	13	Desconhecida	Não
Imiquimod 3,75%		Paciente	Diariamente até 8 semanas	28	15	Desconhecida	Não
Sinecatequinas	Anti-oxidante, antiviral e anti-tumoral	Paciente	3x/dia até 16 semanas	54-65	5,9-12	Desconhecida	Desconhecido
5-FU	Quimioterápico	Médico	1 aplicador vaginal cheio, 3 noites/semana	10-50	50	Não	Sim
Tratamento destrutivo e cirúrgico							
ATA	Destruição química das proteínas teciduais	Médico	Semanalmente, 4-6 semanas	70-80	36	Sim	Sim
Crioterapia	Destruição dérmica induzida por baixas temperaturas	Médico	Semanalmente	79-88	25-40	Sim	Sim
Excisão cirúrgica	Exérese do tecido anômalo	Médico	Ato único	35-72 (até 94 com eletrocirurgia)	19-29	Sim	Sim
Laser CO2	Vaporização de lesões por ação de infravermelhos	Médico	Ato único	23-52	77	Sim	Sim
Terapia Fotodinâmica	Destruição pela aplicação de feixe de luz	Médico	Ato único	94,4	7,9	Ainda não estabelecida	Sim
Tratamento sistêmico							
Interferon	Imunomodulador	Médico	1 injeção intra-lesional de 1-1,5 M de unidades 3x/semana, 3 semanas (aplicação tópica ou via oral)	44	21	Não estudada	Sim
Isotretinoína	Imunomodulador	Paciente	Dose peso-dependente, via oral	32	11	Não	Sim

Comparado com o imiquimod, o 5-FU apresenta taxas de resposta semelhantes, mas com uma taxa de recorrência superior e com a desvantagem adicional de efeitos colaterais mais graves. Não é terapêutica de primeira linha para os CA e o seu uso está contra-indicado na gravidez^{1,3,15}.

Ácido Tricloroacético

O ácido tricloroacético (ATA) normalmente utilizado em soluções de 80 a 90%, é um agente destrutivo que, por coagulação química das proteínas teciduais, queima, cauteriza, e necrosa os CA. É uma terapêutica dependente da administração médica, estando indicada a sua aplicação semanal durante 4 a 6 semanas ou até que haja remissão da lesão^{1,6,15}.

Este agente é mais eficaz no tratamento de lesões de pequenas dimensões, e localizadas na vulva e vagina⁶.

Os estudos apontam para taxas de resposta de 70 a 80% e taxa de recorrência de 36%^{1,3,15,19}.

O ATA é seguro na gravidez dado o seu risco de absorção sistémica ser praticamente nulo. Como efeitos laterais estão descritos ardor ou dor durante a aplicação, bem como necrose do tecido adjacente e secundariamente ulceração. Um agente neutralizante, tal como bicarbonato de sódio, deve estar sempre disponível para contrariar e minimizar os casos de excesso de aplicação^{3,15}.

A sua elevada taxa de sucesso e segurança na gravidez, aliadas à baixa morbilidade e baixo custo, fazem do ATA uma terapêutica atrativa no tratamento dos CA.

DESTRUTIVOS POR IMUNOMODULAÇÃO IMIQUIMOD

O Imiquimod (imidazoquinolinamina) creme a 5% (Aldara®), atuando como imunomodulador, é uma terapêutica de aplicação pelo paciente. O mecanismo de ação é através da ligação a receptores membranares, ativando as células dendríticas, os macrófagos e queratinócitos os quais libertam citocinas pró-inflamatórias (nomeadamente o IFN- α , interleucina 6, FNT- α) que promovem a atividade citolítica nas células infetadas pelo HPV. O imiquimod ativa as células T citotóxicas dirigidas às células infetadas pelo HPV conduzindo a uma diminuição do tamanho da verruga e em última análise ao seu *clearance* completo^{20,21}.

Deve ser aplicado ao deitar, 3 vezes por semana, até resolução das lesões ou por um período máximo de 16 semanas.

Os efeitos laterais são eritema, sensação de queimadura, irritação, ulceração e dor. Ocasionalmente po-

dem ocorrer cefaleias, mialgias ou desconforto generalizado.

Os estudos são unânimes no que se refere à sua segurança, com taxas de resposta de 40-70% e 13% de recorrência. As mulheres tendem a responder melhor e mais rápido do que os homens (77 *versus* 40%, respetivamente)^{10,21-23}.

Em 2010 o FDA aprovou uma formulação de imiquimod creme a 3,75% (Zyclara®) para aplicação diária até 8 semanas, que se prevê que vá aumentar a *compliance*. O imiquimod a 3,75% revelou ser superior ao placebo na resolução dos CA com taxa de resposta de 28% (até 85 % dos pacientes com resolução completa às 12 semanas de *follow-up*) e com taxas de recorrência baixas. Os efeitos laterais descritos tendem a ser mais frustrantes comparativamente ao imiquimod a 5%, não estando descritos efeitos sistémicos^{1,3,24-26}.

Sinecatequinas

As sinecatequinas (*Veregen*®) extrato do chá verde (*Camellia sinensis*), são uma terapêutica para aplicação pelo paciente aprovado pelo FDA desde 2008 e incluído nas *guidelines* CDC desde 2010. As sinecatequinas, contêm catequinas em particular a epigallocatequina galato, com propriedades anti-oxidantes, anti-virais e anti-tumorais. Embora o seu mecanismo de ação seja desconhecido os estudos clínicos existentes mostraram a sua superioridade comparativamente ao placebo no tratamento dos CA, com taxas de resposta que variam dos 54 a 65% *versus* 35%, respetivamente. A taxa de recorrência é semelhante ao imiquimod (5,9 a 12%)^{26,27}.

As sinecatequinas apresentam-se em pomada a 15%, para aplicação três vezes por dia até 16 semanas.

As reações adversas são leves e incluem eritema local, ardor, prurido e dor. Linfadenite, vulvovaginite, balanite e ulceração são reações graves mas raras. A sua segurança na gravidez não está estabelecida^{1,26-28}.

Cidofovir

O cidofovir atua por inibição selectiva de ADN-polimerase, bloqueando a síntese de ADN e a replicação viral, induzindo apoptose nas células infetadas por vírus. O cidofovir tópico tem sido eficaz no tratamento de herpes simplex, molusco contagioso e lesões de HPV. Embora a FDA não tenha aprovado o seu uso nos CA, tem sido usado para o efeito por via tópica (creme a 3 e 1%) ou intra-lesional.

Um estudo controlado e duplamente cego em pacientes imunocompetentes usando cidofovir tópico

demonstrou uma redução de 50% na área de verruga em 16 dos 19 pacientes, tendo 9 pacientes obtido resolução completa²⁹. Outro estudo usando o cidofovir em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida demonstrou uma taxa de resposta completa ou parcial de 65%. Existem relatos de casos clínicos envolvendo crianças e pacientes transplantados com verrugas resistentes a outras terapias que responderam favoravelmente ao cidofovir tópico ou intralesional¹.

DESTRUTIVOS POR AGENTES FÍSICOS

Crioterapia

A crioterapia envolve a congelação de tecido anormal, pela aplicação de *spray* de nitrogénio líquido ou de uma sonda de criocoagulação. As temperaturas envolvidas são frias ao ponto de o dano dérmico e vascular serem permanentes.

A crioterapia tem um custo baixo e uma taxa de eficácia de 79 a 88 %, em média ao fim de 3 sessões de tratamento, o que a torna claramente superior à terapêutica com ATA¹⁹.

Preconiza-se a aplicação durante 30 a 60 segundos até que uma bola de gelo se forme e englobe toda a lesão e 1 a 2 mm circundantes. O tratamento deve ser repetido semanalmente até que haja remissão completa das lesões¹⁵. É mais eficaz quando as lesões são pequenas e múltiplas e localizadas na vulva ou pénis^{1,3}.

Os efeitos laterais incluem a formação de flictenas ou úlceras, infecção, perda de pigmentação e risco potencial de cicatrizes.

Estima-se uma taxa de recorrência idêntica à terapêutica com ATA, de 25 a 40%. Tem como desvantagem a necessidade de várias visitas ao consultório e a dor associada a cada aplicação. Como os efeitos laterais são locais, a crioterapia é uma opção terapêutica na grávida³⁰.

Terapia Fotodinâmica

O princípio da terapia fotodinâmica consiste numa reação química ativada por luz no sentido de provocar a destruição seletiva de um tecido. Requer um agente fotossensibilizante (ácido 5-aminolevulínico - ALA ou o seu derivado lipofílico, o metilaminolevulinato) aplicado no tecido alvo, uma fonte de luz e oxigénio. As fontes de luz utilizadas para a terapia fotodinâmica devem emitir comprimentos de onda no espectro de absorção do fotossensibilizante escolhido^{26,31,33}.

A terapia fotodinâmica foi inicialmente utilizada para o tratamento de doenças oncológicas na área da dermatologia, e desde então tornou-se uma modali-

dade de tratamento estabelecido para queratoses actínicas e, mais recentemente, no tratamento de acne, foto-envelhecimento, psoríase, leishmaniose e verrugas, com resultados muito promissores³¹.

Nucci e col. na revisão da literatura realizada, que totalizou 313 pacientes, verificaram uma taxa de resposta de 94,9% e uma taxa de recorrência de 7,9%, resultados muito equivalentes aos conseguidos com a vaporização com laser CO₂³².

No que diz respeito à sua aplicação no tratamento de CA no trato genital inferior da mulher, tem-se mostrado uma terapêutica muito atrativa dado a possibilidade de se poder aplicar ALA diretamente sobre o colo do útero. As lesões são tratadas com um risco mínimo de causar incompetência cervico-istimica comparando com os métodos de excisão cirúrgica direta. Estão descritos como efeitos laterais sensação de distensão abdominal durante a irradiação de luz, dor aguda e corrimento vaginal após irradiação cervical. Embora ainda não esteja aprovado, a terapia fotodinâmica parece ser um procedimento seguro na gravidez¹.

Laser CO₂

O laser CO₂ utiliza um feixe concentrado de energia infravermelha que atua por aquecimento e vaporização dos tecidos alvo. O confinamento espacial do feixe de laser permite a ablação precisa do CA, com cauterização imediata vascular, o que torna o procedimento praticamente isento de hemorragia, e uma rápida cicatrização com bons resultados estéticos.

A maior parte dos estudos tem considerado o laser CO₂ menos eficaz do que outros tratamentos cirúrgicos com taxas de resposta que variam entre 23 e 52% e taxas de recorrência elevadas (77%). Apesar destes resultados aparentemente desfavoráveis, é importante salientar que a profundidade de penetração conseguida com o laser permite na maioria dos casos uma agressão viral maior e mais completa do que a observada com outros tratamentos cirúrgicos. Isso torna-o um tratamento de escolha para os indivíduos imunodeprimidos, bem como para as grávidas com lesões extensas que não respondem ao ATA ou à crioterapia^{1,3}.

Por outro lado, um estudo clínico randomizado e controlado que comparou a eficácia do tratamento laser CO₂ com a crioterapia, não corroborou estes resultados, revelando uma taxa de resposta de 95% para o laser CO₂ versus 46,2% para o grupo submetido a crioterapia, aos 3 meses de *follow-up*. O mesmo estudo

mostrou também taxas de recorrência inferiores (0,05 *versus* 0,18%, respetivamente)³³.

Com a aplicação de laser CO₂ coloca-se o risco de dispersão de partículas de DNA viral durante a vaporização, pelo que é mandatório um sistema de ventilação com vácuo para minimizar a contaminação.

A principal limitação desta modalidade terapêutica são os custos associados, o que inviabiliza a técnica na maioria dos centros.

EXCISIONAIS

Os CA podem ser removidos cirurgicamente por vaporização laser CO₂ (descrito anteriormente), eletrocirurgia e/ou excisão com bisturi a frio.

Os estudos reportam taxas de resposta de 35 a 72%, podendo atingir os 94% às 6 semanas de *follow-up* no caso da eletrocirurgia (sobreponível à crioterapia às 12 semanas). Em 19 a 29% dos casos há recorrência, o que poderá ser atribuível à infeção subclínica por HPV dos tecidos adjacentes às lesões. Esta técnica é particularmente eficaz quando usada no tratamento de CA pequenos e localizados ao pénis, reto ou vulva, no entanto deve ser evitado o uso no caso de lesões grandes pela formação de cicatrizes hipertróficas.

A excisão com bisturi a frio embora atualmente em desuso pode ser uma opção terapêutica no caso de lesões grandes e obstrutivas que não respondam a outras alternativas.

Esta abordagem permite a colheita de material para exame histopatológico o que se reveste de interesse nos casos em que há suspeita de malignidade.

Como desvantagem aponta-se a necessidade de anestesia local, loco-regional ou geral (raro). No caso particular da eletrocirurgia, acrescenta-se ainda o risco de aerossolização de partículas víricas pelo que todos os elementos da equipa cirúrgica devem proteger-se com máscara^{1,3}.

A cirurgia Mohs, um procedimento de excisão cirúrgica recente, desenvolvido para o tratamento de cancro cutâneo pode ser aplicado ao tratamento de verrugas anogenitais. É uma técnica especializada, em que a pele é removida em camadas muito finas e sujeita a análise microscópica imediata por anatomopatologista. Na presença continuada de características celulares de infeção vírica, camadas adicionais de pele serão removidas sucessivamente até que toda a verruga seja excisada, preservando o máximo de tecido são, com formação mínima de cicatrizes. É um processo muito dispendioso e complicado, exigindo treino técnico, eventualmente considerado apenas quando o resulta-

do estético é uma preocupação significativa para o doente³⁴.

Tratamento Sistémico

INTERFERON

O interferon, atendendo às suas propriedades imunomoduladoras, antiproliferativas e antivirais, tem sido amplamente utilizado no tratamento das verrugas genitais, quer como terapêutica isolada quer como adjuvante de tratamentos cirúrgicos.

A administração pode ser local (intralesional ou tópica) ou sistémica (via oral ou intramuscular).

Os estudos clínicos controlados e randomizados mostraram que a administração intra-lesional é mais eficaz que a administração tópica ou sistémica. O regime terapêutico recomendado é de uma injeção contendo 1 a 1,5 milhões de unidades de interferon, 3 vezes por semana, por um período de três semanas. A injeção intra-lesional é dolorosa pelo que se recomenda o uso de anestésico local^{15,35}.

Os efeitos laterais incluem sintomas semelhantes à gripe, como cefaleias, náuseas, vômitos, fadiga e mialgias. Raramente, ocorre elevação das transaminases, supressão medular, broncoespasmo e depressão. Existe muita controvérsia no que diz respeito à eficácia deste tratamento, aliando-se o fato de ser extremamente dispendioso. A terapia com interferon é geralmente considerado uma terapia de último recurso, reservado para casos graves e recidivantes^{1,3}.

ISOTRETINOÍNA

Os retinóides são derivados sintéticos da vitamina A, que atuam nas células alvo pela ligação e ativação de receptores nucleares, conduzindo à expressão de genes reguladores do crescimento e diferenciação celulares. Os resultados pouco satisfatórios dos estudos mais antigos envolvendo a isotretinoína no tratamento dos CA tornam o seu uso algo controverso. No entanto, Georgala e col. desenvolveram um estudo clínico randomizado duplamente cego no tratamento de CA cervicais em que a isotretinoína foi superior ao placebo na remissão dos mesmos (totalmente – 32,1%, parcialmente – 39,2% *versus* 28,5%), com uma taxa de recorrência de 11,1%, aos 12 meses de *follow-up*³⁶. Estão também descritos na literatura casos clínicos de sucesso no tratamento de CA exuberantes ou resistentes às terapêuticas instituídas, com isotretinoína isolada ou em terapêutica combinada (com cirurgia ou interferon)^{37,38}.

Os efeitos laterais são leves a moderados, reversíveis

e incluem: queilite, secura das mucosas, dermatite retinóide, epistaxis, conjuntivite, descamação, prurido e alterações do perfil lipídico. A isotretinoína está contra-indicada na gravidez¹.

CASOS PARTICULARES: GRÁVIDAS E IMUNODEPRIMIDAS

Na gravidez os CA podem aumentar de dimensões e multiplicar-se, no entanto a regressão espontânea dos mesmos é muito frequente no puerpério. Uma em cada 400 crianças nascidas de mães com verrugas genitais têm risco de desenvolver papilomatose laríngea juvenil, por transmissão durante o parto. Porém não há nenhuma prova de que o tratamento diminua esse risco e a cesariana eletiva só está indicada nos casos de obstrução do canal de parto^{12,13}.

As grávidas podem ser tratadas com métodos destrutivos ou excisionais até às 32-36 semanas de gestação.

As recomendações terapêuticas das mulheres imunodeprimidas (incluindo HIV positivas) são as mesmas das mulheres imunocompetentes, no entanto os tratamentos associam-se a falhas frequentes e elevadas taxas de recidiva. O imiquimod seria uma boa opção terapêutica nestes casos, mas os estudos efetuados mostram resultados fracos, com taxas de resposta inferiores a 50%. Um estudo clínico randomizado envolvendo tratamento misto combinando excisão cirúrgica e imiquimod demonstrou 100% de resposta¹³.

PAPEL DA VACINA NA PREVENÇÃO E REDUÇÃO DE CUSTOS

Atualmente estão disponíveis no mercado duas vacinas que oferecem proteção contra os tipos de HPV que causam 70% dos câncers cervicais (16 e 18). A vacina quadrivalente (Gardasil®) também protege contra os tipos que causam 90% dos CA (6 e 11) sendo aprovada para administração em jovens de ambos os sexos entre os 9 e os 26 anos¹⁴. Estas vacinas são mais eficazes quando todas as doses são administradas antes do contato sexual. Infecção prévia ou atual por HPV não afeta o risco de adquirir novas infecções. O risco está fortemente associado ao contato sexual com novo parceiro e, assim, a exposição a novas estirpes de HPV⁷.

Um estudo alemão estimou o custo direto médio do tratamento de pacientes com CA: 378€ para CA de

novo; 603€ para CA recidivantes e 1142€ para os CA resistentes, concluindo que a vacina quadrivalente reduz os custos médicos e sociais associados a esta patologia¹⁶.

O uso do preservativo masculino de forma correta e consistente diminui em 70% o risco de transmissão, pelo que é uma importante medida de prevenção primária⁷.

CONCLUSÕES

A infecção genital pelo HPV é muito comum entre os adultos sexualmente ativos. Embora a maioria das infecções por HPV de baixo risco sejam subclínicas, os pacientes que desenvolvem verrugas genitais, sofrem muitas vezes de importante *stress* psicológico com repercussão nas relações interpessoais.

Atualmente, existe uma panóplia de armas terapêuticas disponíveis para o tratamento dos CA, representando o seu custo global um encargo significativo para os sistemas de saúde.

A vigilância sem tratamento é sempre uma opção atendendo que até 90% resolvem espontaneamente. Os estudos confirmam que apenas os tratamentos cirúrgicos têm taxas de resposta que se aproximam de 100%, e que as recidivas ocorrem após todas as modalidades terapêuticas. As taxas de recorrência são muitas vezes superiores a 30%, incluindo novas lesões em novos locais ou locais previamente tratados, o que justifica o excesso de tratamentos a que se assiste no que diz respeito aos CA.

Em suma, lesões iniciais, pequenas e pouco extensas têm boa resposta às diferentes modalidades terapêuticas em monoterapia. Modalidades mistas podem ser mais eficazes no tratamento de lesões antigas, recidivantes, extensas e em pacientes imunodeprimidos.

Dada a elevada prevalência de CA entre a população, bem como a falta de terapêutica dirigida à erradicação do vírus, as vacinas contra o HPV podem desempenhar um papel significativo na redução do peso da doença, impedindo a infecção e transmissão virais. Estudos que avaliaram a eficácia de vacinas contra o HPV na prevenção dos CA têm mostrado que é segura e eficaz em ambos os sexos. Isso reforça a necessidade de mais pesquisas sobre o desenvolvimento de vacinas semelhantes visando subtipos adicionais de HPV.

REFERÊNCIAS

1. Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infec-

tions: Established and novel therapies. *Clinics in Dermatology* 2014; 32:299–306.

2. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothar S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:39

3. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital Warts A Comprehensive Review. *The Journal of Clinical Aesthetic Dermatology* 2012; 5 (61): 25–33.

4. Cox JT, Huh W, Huh W, Mayeaux EJ, Randell M, Taylor M. Management of External Genital and Perianal Warts (EGW): Proceedings of an Expert Panel Meeting. *The OBG Management* 2011; 23(suppl):1–12.

5. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital Warts and Risk of Cancer: A Danish Study of Nearly 50 000 Patients With Genital Warts. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;205:1544–1553.

6. Lopaschuk CC. New approach to managing genital warts. *Canadian Family Physician* 2013; 59:731–736.

7. Mayeaux EJ. External Genital Warts: An Update. *The Female Patient* 2007; 32: 38–44.

8. Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults. Wolters Kluwer Health: Uptodate 2014 (atualizado em 2 de Setembro 2014; citado em Outubro 2014). Disponível em: anogenital-warts-in-adults?source=search_result&search=condilomas+acuminados&selectedTitle=1%7E103

9. Mayeaux EJ, Dunton C. Modern Management of External Genital warts. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2008; 12:185–192.

10. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L. External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35(Suppl 2):210–224.

11. Chayachinda C, Boriboonhirunsarn D, Thamkhantho M, Nuengton C, Chalermchokcharoenkit A. Number of External Anogenital Warts is Associated with the Occurrence of Abnormal Cervical Cytology. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15: 1177–1180.

12. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre infeção por HPV e neoplasia intraepitelial do colo do útero, vulva e vagina, 2014.

13. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. European guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013; 27:263–270.

14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases (STDs) - Genital Warts. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm>.

15. Carusi DA. Treatment of vulvar and genital warts. Wolters Kluwer Health:Uptodate 2014 (atualizado em 5 de Maio 2014; citado em Outubro 2014). Disponível em: warts?source=search_result&search=treatment+of+genital+warts&selectedTitle=2%7E1–03

16. Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, Petry KU. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: A cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:76.

17. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, Barton S, Byren I. Randomised controlled trial and

economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect* 2003;79: 270–275.

18. Krogh G, Longsta EV. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Inf* 2001; 77:409–412.

19. Taner ZM, Taskiran C, Onan AM, Gursoy R, Himmetoglu O. Therapeutic Value of Trichloroacetic Acid in the Treatment of Isolated Genital Warts on the External Female Genitalia. *J Reprod Med*. 2007 Jun; 52(6):521–525.

20. Schön MP, Schön M. Imiquimod mode of action. *British Journal of Dermatology* 2007; 175 (suppl 2): 8–13.

21. Saunder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical Imiquimod 5% Cream as an Effective Treatment for External Genital and Perianal Warts in Different Patient Populations. *Sex Transm Dis* 2003;30(2):124–128.

22. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. Human papillomavirus. *Arch Dermatol* 1998;134(1):25–30.

23. Moore RA, Edwards JE, Hopwood J, Hicks D. Imiquimod for the treatment of genital warts: a quantitative systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2001; 1:3.

24. Baker DA, Ferris DG, Martens MG, Fife KH, Tying SK, Edwards L, Nelson A, Ault K, Trofatter KF, Liu T, Levy S, Wu J. Imiquimod 3.75% Cream Applied Daily to Treat Anogenital Warts: Combined Results from Women in Two Randomized, Placebo- Controlled Studies. Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2011.

25. Berman B, Wolf J. The role of imiquimod 3.75% cream in the treatment of external genital warts. *Skin Therapy Letter* 2012;17(4):5–7.

26. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatology Online Journal* 2013; 19 (6).

27. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158(6):1329–1338.

28. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a Defined Green Tea Extract, in the Treatment of External Anogenital Warts A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1371–1379.

29. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, Noël JC, Wulfsohn MS, Rooney JE, Jaffe HS, De Clercq E. Phase II Double-Blind, Placebo- Controlled Study of the Safety and Efficacy of Cidofovir Topical Gel for the Treatment of Patients with Human Papillomavirus Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:597–602.

30. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993; 20(6):344–345.

31. Lee Y, Baron ED. Photodynamic Therapy: Current Evidence and Applications in Dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2011; 199–209.

32. Nucci V, Torchia D, Cappugi P. Treatment of anogenital condylomata acuminata with topical photodynamic therapy: report of 14 cases and review. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; 14S: 280–282.

33. Azizjalali M, Ghaffarpour GH, Mousavifard B. CO2 Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial. *Iranian Journal of Microbiology* 2012; 4: 187-190.

34. Pennington BE, Leffell DJ. Mohs micrographic surgery: established uses and emerging trends. *Oncology (Williston Park)* 2005;19 (9):1165-1171.

35. Yang J, Pu YG, Zeng ZM, Yu ZJ, Huang N, Deng QW. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:156.

36. Georgala AC, Katoulis C, Georgala EB, Mortakis A. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomized placebo controlled trial. *Sex Transm Infect* 2004; 80:216-218.

37. Pasmazti E, Kapranos N, Monastirli A, Melachrinou M, Georgiou S, Tsambaos D. Large Benign Condyloma Acuminatum: Successful Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha. Included in the theme issue: Acne, Retinoids and Lymphomas Letters to the Editor, *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 249-250.

38. Yew TW, Pan JY. Complete remission of recalcitrant genital warts with a combination approach of surgical debulking and oral isotretinoin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Dermatologic Therapy* 2014;27(2):79-82.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Filipa Brás
Centro Hospitalar do Alto Ave
Rua dos Cutileiros – Creixomil
4835-044 Guimarães
E-mail: afmbras@gmail.com

RECEBIDO EM: 12-10-2014

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 30-12-2014