

SÉRIE DE CASOS DE VERRUGA ANOGENITAL EM CRIANÇAS TRATADAS COM IMIQUIMODE

CASE SERIES OF ANOGENITAL WARTS IN CHILDREN TREATED WITH IMIQUIMOD

Isabel CC Val¹, Rizia Faria², Fernanda Arcoverde³, Mariana Gomes⁴, Renata do Val⁵, Livia Sampaio⁶, Yara Furtado⁷, Claudete Cardoso⁸, Ledy Horto⁹

RESUMO

Apresentamos três casos de verrugas anogenitais em crianças, entre julho de 2009 e julho de 2010, tratadas com imiquimode creme a 5%. Esse estudo salienta a possibilidade do uso de uma droga imunomoduladora, evitando a realização de tratamentos tradicionais, tais como a excisão cirúrgica, os métodos físicos e químicos que, além de dolorosos, requerem internação e anestesia, podendo deixar cicatrizes com extensão proporcional ao tamanho da lesão.

ABSTRACT

We present three cases of anogenital warts in children, between July 2009 and July 2010, treated with imiquimod 5% cream. This study highlights the possibility of using an immunomodulatory drug, avoiding the need of traditional treatments such as surgical excision, physical and chemical methods, which are not only painful, but also require hospitalization and anesthesia, and can leave scars with extension proportional to the size of the injury.

INTRODUÇÃO

As verrugas anogenitais são causadas pelo papilomavírus humano (HPV), e são transmitidas principalmente pela via sexual. Relatos médicos indicam um aumento do acometimento das lesões HPV-induzidas em crianças, sendo os tipos 6 e 11 os mais comumente encontrados. Em meninas as lesões apresentam distribuição vulvar, vaginal, uretral e perianal. Elas apresentam três vezes mais chance de cursar com verruga anogenital do que os meninos^{1,2}.

A via de transmissão infantil ainda não está clara. Especula-se sobre a transmissão vertical, da mãe para o filho, através da infecção transplacentária e do líquido amniótico; a transmissão perinatal, durante o parto através do trato genital contaminado; e ainda a transmissão horizontal, através da manipulação da criança por mãos infectadas (heteroinoculação), a autoinoculação ou, indiretamente, por fômites contaminados. Como existe a possibilidade de a transmissão ter ocorrido por abuso sexual, essa forma de contaminação deverá ser pesquisada^{2,3}.

Até o momento, nenhum tratamento existente mostrou-se totalmente eficaz no que se refere à eliminação viral. Os tratamentos

tradicionais realizados através de excisão cirúrgica ou da utilização de métodos físicos e químicos são dolorosos, requerem internação e anestesia, podendo deixar cicatrizes com extensão proporcional ao tamanho da lesão. Uma alternativa ao tratamento clínico seria o uso do imiquimode creme a 5%, que possui atividade imunomoduladora, com estimulação da imunidade celular, responsável pela regressão da lesão. Este medicamento já é utilizado com eficácia no tratamento de lesões HPV-induzidas em adultos.

Sabe-se que a longa duração para a resolução das verrugas genitais indica um fraco reconhecimento das células infectadas pelo sistema imunológico, sendo a imunidade celular o mecanismo essencial para a regressão da lesão.

O imiquimode é uma imidazoquinolina de baixo peso molecular. Menos de 0,9% do fármaco aplicado de forma tópica é absorvido. É uma droga excretada por via urinária e fecal na proporção de 3 para 1, que possui meia-vida elevada por retenção prolongada na pele. A ação imunomodulatória do imiquimode consiste na estimulação da imunidade celular, pela forte resposta Th1 e aumento do número de células T citotóxicas, induzindo os queratinócitos a produzirem citocinas como o interferon-alfa (IFN- α) e a interleucina-12 (IL-12) e ativando as células de Langerhans, melhorando a apresentação de antígenos para as células T⁴.

OBJETIVO

Primário

Promover tratamento não mutilador para crianças portadoras de verrugas anogenitais com o uso do imiquimode creme a 5%.

Secundário

Avaliar os efeitos locais do uso do imiquimode, enfocando as reações adversas e a tolerabilidade; e a durabilidade da resposta clínica decorrente da eliminação viral.

¹ Professora-adjunta do Departamento Materno-Infantil da Disciplina de Ginecologia e Professora da Pós-graduação em Ciência Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF).

²⁻⁴ Alunas do curso de graduação em Medicina da UFF.

⁵ Aluna do curso de graduação em Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

⁶ Mestranda do programa de pós-graduação em Ciência Médicas da Faculdade de Medicina da UFF.

⁷ Professora-assistente da Faculdade de Medicina da UNI-Rio e Doutoranda da Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

⁸ Doutora em Medicina, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

⁹ Doutora em Ciências (Microbiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Professora da Pós-graduação da UFF.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, com crianças imunocompetentes, referenciadas ao Ambulatório de Patologia Vulvar do Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói-RJ, entre julho de 2009 e julho de 2010, apresentando lesões características de condiloma genital, sendo aceitas crianças até 12 anos.

Primeiramente, realizamos um escovado superficial da lesão com a escovinha utilizada para colheita da citologia oncótica de Papanicolaou, sendo esse procedimento totalmente indolor. O material obtido foi encaminhado para o Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense (UFF) para genotipagem do HPV através da reação em cadeia de polimerase (PCR).

Posteriormente, iniciamos o tratamento ambulatorial das verrugas anogenitais com ½ sachê de imiquimode creme a 5%, aplicado por médico, uma vez por semana. A duração do tratamento dependeu do tempo de regressão da lesão e das reações adversas (febre, queda do estado geral, vermelhidão e ardência) que eventualmente pudessem ocorrer. As crianças foram acompanhadas em conjunto com a pediatria, pois em caso de qualquer reação adversa, elas teriam atendimento tanto pela pediatria quanto pela ginecologia.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Criança com 1 ano e 11 meses, apresentando lesões papulosas de coloração marrom, sendo algumas isoladas e outras confluentes, ocupando grandes lábios, regiões perineal e perianal, com aproximadamente 1 mês de evolução. Já havia sido tratada previamente com ácido tricloroacético, sem sucesso. Após 2 semanas de aplica-



Figura 1 – Antes do tratamento.



Figura 2 – Após uso de ácido tricloroacético por profissional de dermatologia.



Figura 3 – Após 2 semanas de tratamento com imiquimode.

ção de imiquimode houve resolução total das lesões, com reações adversas como febre e hiperemia local autolimitadas. A PCR para pesquisa de DNA de HPV revelou tratar-se de HPV-11.

Caso 2

Criança com 4 anos, apresentando duas lesões vegetantes, de aspecto verrucoso, sendo uma maior, localizada na região vestibular, e uma menor, pediculada, situada em introito vaginal, com cerca de 2 meses de evolução. A mãe não apresentava histórico de infecção por HPV, porém o irmão de 8 anos já havia tratado lesões condilomatosas em pênis, 1 ano antes. A paciente foi acompanhada pelo Conselho Tutelar e Serviço Social do HUAP devido a suspeita de abuso sexual. Foram pesquisadas sorologias para HIV, HBV, HCV e VDRL. Todos os resultados foram negativos. O HPV detectado na amostra foi o HPV-11. Iniciamos o tratamento com aplicação



Figura 4 – Antes do tratamento.



Figura 6 – Antes do tratamento.



Figura 5 – Após 25 aplicações semanais de imiquimode.

de ½ sachê de imiquimode uma vez por semana por 3 semanas, e a partir da terceira semana utilizou-se um sachê inteiro. Foram feitas 25 aplicações até a regressão total das lesões. Não houve efeitos colaterais.

Caso 3

Criança de 4 anos, apresentando lesão única, de aspecto verrucoso, medindo cerca de 1 cm, localizada em 1/3 médio de grande



Figura 7 – Após cinco aplicações semanais de imiquimode.

lábio direito, com aparecimento há 2 anos. O exame de PCR identificou HPV cutâneo tipo 2. Após cinco aplicações de ½ sachê de imiquimode semanal, houve desaparecimento da lesão.

DISCUSSÃO

A identificação de verruga genital em criança tem implicação social e legal. Sabe-se que a possibilidade de aquisição através de

abuso sexual aumenta com a idade da criança. Ainda não está clara qual a idade limite para se pensar ou não em abuso sexual.

Segundo Allen e Siegfried², a resolução espontânea do condiloma pediátrico pode ocorrer, com taxas de resolução semelhantes em pacientes tratados e não tratados. Porém, o tratamento melhora as condições sociais do paciente, evitando o estigma de uma doença sexualmente transmissível. Além disso, os condilomas não tratados funcionam como fonte de infecção por HPV dentro da comunidade.

Existem múltiplos tratamentos para a infecção pelo HPV, entretanto as chances de recidivas são altas e não há supremacia de uma forma de tratamento sobre as outras. Se não tratados, os condilomas podem desaparecer, permanecer inalterados ou aumentar de tamanho. Faltam estudos que avaliem a relação custo-benefício de todas as opções terapêuticas.

O tratamento das verrugas genitais em crianças deverá ser individualizado. O principal objetivo do tratamento é erradicar lesões e auxiliar na eliminação completa do vírus pelo organismo afetado. Dentre as possibilidades terapêuticas, podemos destacar os métodos físicos e químicos. Os métodos físicos incluem a ablação cirúrgica, a eletrocoagulação, a crioterapia e a laserterapia. Como métodos químicos, podemos destacar o uso do ácido tricloroacético, da podofilina, da podofilotoxina, do interferon e do imiquimode⁵⁻⁸. Os métodos físicos são sempre muito dolorosos, resultando em cicatrizes, requerendo a necessidade de serem realizados em bloco cirúrgico com a presença do anestesista. Da mesma forma, a realização de procedimentos dolorosos e de forma repetida, como no caso da aplicação de substâncias químicas na genitália de uma criança, poderá levar a grande trauma psicológico^{6,9-12}.

Os imunoterápicos (interferons e o imiquimode) constituem uma abordagem moderna, onde o tratamento da verruga genital por HPV objetiva a eliminação do vírus e não apenas o desaparecimento da lesão, possibilitando a potencialização da eficácia de outros tratamentos e diminuindo a recorrência. Estimulam a imunidade celular predominantemente com linfócitos e macrófagos, simulando a resposta imune daqueles indivíduos que apresentam regressão espontânea das lesões. Pela história natural da doença, a longa duração das verrugas indica fraco reconhecimento de células infectadas pelo sistema imunológico, sendo a imunidade celular o mecanismo essencial para regressão da lesão.

O imiquimode, um fármaco pertencente a uma classe medicamentosa denominada moduladores da resposta imune, foi desenvolvido para o tratamento da condilomatose genital feminina e masculina Puranen¹³. Estudos pré-clínicos e modelos animais demonstraram a capacidade do imiquimode de promover a produção de citocinas, proteínas de baixo peso envolvidas na comunicação durante a resposta imune. A principal citocina induzida pelo imiquimode é o interferon- α (IFN- α). O medicamento apresenta a capacidade de estimular a produção de cinco diferentes tipos de IFN- α . Ativa, também, a produção de outras citocinas, tais como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e diversas interleucinas (IL-6, IL-1 e IL-8). Entretanto, o imiquimode não apresenta atividade antiviral direta nem capacidade de destruição celular específica. Quimicamente, é constituído pela 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo-[4,5-c]

quinolin-4-amina. Sua fórmula molecular é $C_{14}H_{16}N_4$ e seu peso molecular de 240,3 kDa. A fórmula estrutural do imiquimode é indicativa de um novo componente nas classes medicamentosas. A eficácia e segurança do uso de imiquimode em tratamentos tópicos foram investigadas e estudos multicêntricos^{4,14-17}.

Pesquisas demonstram que os efeitos do imiquimode em indivíduos imunologicamente competentes foram observados como se segue:

- ativação das células *natural killer* (NK) para células-alvo tumorais ou células infectadas pelo vírus;
- estímulo de diferenciação e proliferação de linfócitos B;
- ausência do estímulo de proliferação ou produção dos linfócitos T e suas citocinas;
- estímulo dos monócitos e macrófagos para secreção de suas citocinas: IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e outras;
- ausência da ativação dos neutrófilos de forma direta, apenas através da IL-8;
- indução de mRNA para IFN- α , IL-6 e IL-8 no queratinócito humano.

De maneira geral, o imiquimode creme a 5% foi bem tolerado. Apenas uma criança apresentou como reação adversa eritema, que ficou limitado à área de aplicação da droga, e febre de pequena intensidade. As outras duas crianças não apresentaram efeitos colaterais. Menos de 1% do creme é absorvido sistematicamente, diminuindo a possibilidade de efeitos adversos importantes, tais como febre, mialgia ou sintomas gastrointestinais¹⁰. A absorção sistêmica está mais relacionada à área de aplicação do que à quantidade de droga aplicada⁵. As verrugas anogenitais apresentam melhor resposta clínica quando localizadas em área de mucosa, devido à melhor absorção da droga^{12,18}.

As terapias convencionais para o tratamento do condiloma genital agem destruindo os queratinócitos infectados, não sendo capazes de eliminar o vírus ou inibir sua replicação. Já o imiquimode creme a 5% age estimulando a imunidade celular, promovendo a eliminação viral, além de evitar a ocorrência de dor e a formação de cicatriz em crianças, decorrentes dos tratamentos físicos e químicos vigentes.

CONCLUSÃO

Os três casos estudados apresentaram resposta satisfatória com o uso do imiquimode creme a 5%, com regressão total das lesões. Portanto, este medicamento se mostrou eficaz e seguro no tratamento de verrugas anogenitais em crianças. Porém, mais casos precisam ser estudados para maiores conclusões.

Conflito de interesses

O medicamento imiquimode foi fornecido por FQM Farmoquímica Indústria Farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos AS. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 267-27.
2. Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 951-5.

3. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 74.
4. Tomai MA, Imbertson LM, Stanczak TL, Tygrett LT, Waldschmidt TJ. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 203: 55.
5. Chang GJ, Welton ML. Human papillomavirus, condylomata acuminata e anal neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg* 2004; 17: 221-230.
6. Moresi JM, Herbert CR, Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 448-450.
7. Silverberg NB. Human papillomavirus infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 402-409.
8. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Specific therapies for human papillomavirus infections. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11: 733-737.
9. Schaen L, Mercurio MG. Treatment of human papilloma virus in a 6-month-old infant with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 450-452.
10. Gruber PC, Wilkinson J. Successful treatment of perianal warts in a child with 5% imiquimod cream. *J Dermatol Treat* 2001; 12: 215-217.
11. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 263-266.
12. Housman TS, Jorizzo JL. Anecdotal reports of 3 cases illustrating a spectrum of resistant common warts treated with cryotherapy followed by topical imiquimod and salicylic acid. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(suppl.): 217-220.
13. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1039-1045.
14. Müller RL, Gerster JF, Owens ML, Slad HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21(1): 1-14.
15. Reichman RC, Oakes D, Bonnez W et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 108: 675-679.
16. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Müller RL, Gibson SJ et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 365-372.
17. Dockrell DH, Kinghorn GR. Imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(6): 751-5.
18. Chang YC, Madkan V, Cook-Norris R, Sra K, Tyring S. Current and potential uses of imiquimod. *South Med J* 2005; 98: 914-920.

Endereço para correspondência:**ISABEL CRISTINA CHULVIS DO VAL**

Rua Marquês do Paraná 303, 3º andar,

Centro, Niterói-RJ - CEP: 24033-900

E-mail: isabeldoval1@gmail.com

Recebido em: 02.10.2011

Aprovado em 02.11.2011