

ESTUDO COMPARATIVO DE DIFERENTES FORMAS DE TRATAMENTO DE CONDILOMAS ACUMINADOS

COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT WAYS OF TREATMENT ON GENITAL WART

Tomaz B Isolan¹, Gutemberg L Almeida Filho², Mauro RL Passos³, Renato S Bravo⁴

RESUMO

Introdução: atualmente, a infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) constitui-se na DST mais prevalente nos diferentes grupos etários e na maior parte das unidades de saúde públicas. Normalmente é a DST que mais se associa a outras infecções genitais. **Objetivos:** observar diferentes formas terapêuticas de pacientes apresentando condiloma acuminado. Observar a ocorrência de associação com sífilis. **Métodos:** foram estudados 100 pacientes apresentando condiloma acuminado em estudo randomizado, comparativo, duplo-cego e multicêntrico. O diagnóstico foi feito com exame clínico, histopatológico e, em alguns, hibridização molecular de DNA de HPV 6, 11, 16 e 18. Os pacientes foram divididos em quatro grupos. Grupo A (25 pacientes), tratados com cauterização das lesões. Grupo B (25 pacientes), tratados com 20 milhões de unidades de interferon alfa-2B aplicados de forma subcutânea em pele de área de abdome, sendo 2,5 milhões de UI em dias alternados num total de 8 aplicações. Grupo C (25 pacientes), em que os esquemas A+B foram associados. Grupo D (25 pacientes), em que foi utilizado placebo. O critério de cura foi considerado nos pacientes que apresentaram ausência de lesões suspeitas depois de genitoscopia por um período mínimo de 6 meses após o tratamento. Foi colhido sangue para teste sorológico de sífilis antes do início do tratamento. Só participaram do trabalho os pacientes com lesões externas. **Resultados:** as taxas de cura dos diversos grupos foram: Grupo A, com 56%; Grupo B, com 48%; Grupo C, com 76%; e Grupo D, com 4%. A ocorrência de sororeatividade para sífilis foi de 4%. No geral, foram atendidos 72 homens e 28 mulheres. **Conclusão:** baseado nesses dados, foi possível concluir que tratar pacientes com condiloma acuminado constitui-se em uma tarefa difícil na maioria absoluta dos casos. Pelos nossos resultados, a melhor taxa de cura ocorreu quando se associou a exereses e cauterização das bases com administração sistêmica de interferon alfa-2B.

Palavras-chave: condiloma acuminado, HPV, tratamento, interferon, cauterização

ABSTRACT

Introduction: actually, the Human Papillomavirus (HPV) genital infection is the most prevalent STD in different groups and in the great part of Health Public Units. Usually is STD that can associate with others genital infection. **Objective:** to observe the associate occurrence with Siphilis. **Methods:** a hundred patients with genital wart were studied in a double blind, comparative study with randomly select study. The diagnose was made with clinical examination, histopathologic and in some of them with HPV 6, 11, 16, 18 DNA molecular hybridization. The patients were divided in four groups: Group A (25 patients) were treated with cauterization of the lesion. Group B (25 patients) were treated with 20.000.000 UI of interferon alfa-2B that were applicated in abdominal subcutaneous skin, using 2.500.000 UI in every other day (8 application in the total). Group C (25 patients) that A+B were used. Group D (25 patients) using placebo. It was considered cure criterium the patients that presented no suspect lesions after genital exam in a period of 6 months after the treatment. Blood for siphilis sorology was collected before beginning the treatment. Only patients with external lesions participated of the study. **Results:** the cure tax of the groups were: Group A - 56%, Group B - 48%, Group C - 76% and Group D - 4%. The Siphilis sororeativity was 4%. Seventy - two men and twenty - eight women were attended. **Conclusion:** basing in this numbers was possible to conclude that treating patients with genital wart is a difficult task in the most cases. In our results, the best tax of cure occurred when it was associated in cutting, base cauterization and sistemic administration of interferon alfa-2B.

Keywords: genital wart, HPV, treatment, interferon, cauterization

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 16(2):23-27, 2004

INTRODUÇÃO

Atualmente, a infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV) constitui-se na DST mais prevalente nos diferentes grupos etários e na maior parte das unidades de saúde públicas.

Normalmente é a DST que mais se associa a outras infecções genitais.

Historicamente, as verrugas genitais já eram conhecidas no mundo antigo e, pelos médicos da época, eram descritas como “condiloma” ou “figos”. No Brasil são denominadas popularmente como “crista de galo”, “cavalo de crista” e “figueira”. Atualmente se utiliza o termo condiloma acuminado. Condiloma provém do grego, significa “tumor redondo”, acuminado provém do latim, *acuminare*, que significa “tornar pontudo”¹.

A etiologia viral das verrugas genitais foi confirmada em 1949, por Strauss *et al.*¹

O HPV é um DNA vírus de dupla fita, circular e fechada covalentemente. Seu capsídeo mede 55 nm e apresenta 7.900

¹ Prof. Adjunto de Urologia da Universidade Federal de Pelotas.

² Prof. Adjunto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Valença.

³ Prof. Adjunto chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense.

⁴ Prof. Adjunto de Ginecologia da Universidade Federal Fluminense.

pares de bases nitrogenadas². São conhecidos na atualidade mais de 80 subtipos diferentes, entre os quais, os mais associados com infecção genital são os 6, 11, 16, 18.

O diagnóstico pode ser realizado clinicamente quando as lesões se apresentam visíveis.³ Na forma subclínica a utilização do colposcópico, citologia de Papanicolaou e de substâncias como ácido acético e o azul de toluidina auxiliam no diagnóstico. Na sua forma latente, utiliza-se a biologia molecular, que também pode complementar o diagnóstico na forma clínica e subclínica⁴.

Dentre os vários tratamentos utilizados cita-se o emprego de substâncias cáusticas (podofilina e ATA), quimioterápicos (5-fluoracil e ácido metacresolsulfônico), coagulação (crio, diatermo, eletro), laserterapia, imunoterapia (interferon), imunomodulador (imiquiremod) e o cirúrgico (exerece das lesões).

No presente trabalho, foram estudadas quatro diferentes formas terapêuticas das lesões por HPV e observada a associação com sífilis.

OBJETIVOS

- Avaliar diferentes formas terapêuticas em pacientes com condiloma acuminado.
- Observar a ocorrência de associação com soro-reatividade para sífilis.

MÉTODOS

Em estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico, foram estudados, em 1994-1995, 100 pacientes com condiloma acuminado cujo diagnóstico foi feito pelo exame clínico, histopatológico e, em alguns, hibridização molecular de DNA de HPV 6, 11, 16 e 18. Os pacientes foram divididos em 4 grupos:

Grupo	Nº de pacientes	Esquema de tratamento
A	25	Exerece cirúrgica mais cauterização da base das lesões sob anestesia local
B	25	20 milhões de interferon alfa-2B aplicado de forma subcutânea em abdome; 2,5 milhões de UI em dias alternados, total de 8 aplicações
C	25	Esquema A + B
D	25	Placebo

O critério de cura foi considerado nos pacientes que apresentaram ausência total de lesões típicas ou suspeitas depois de genitoscopia por um período mínimo de três meses após o tratamento. Foi colhido sangue para teste sorológico para sífilis antes do início do tratamento. Só participaram do trabalho os pacientes com lesões externas: glândula, prepúcio, mucosa prepucial, vulva ou períneo.

A hibridização molecular foi possível de ser realizada em apenas 16 pacientes, sendo os subtipos mais frequentes 6 e 11, embora em 2 casos tenha sido detectado HPV 6, 11 juntamente com 16, 18. No caso em que houve regressão com uso de placebo

estava presente HPV 6, 11. No total, foram atendidos 72 homens e 28 mulheres.

Os efeitos colaterais mais observados foram: hipertermia moderada (até 38,5°C) e mal-estar geral tipo gripe, que cederam na totalidade dos casos com ácido acetilsalicílico 500mg 2 vezes ao dia.

Os centros de investigação foram os seguintes: Serviço de Urologia UFPel – RS Instituto de Ginecologia da UFRJ e Setor de DST (MP – CMB – CCM) da UFF.

Os exames histopatológicos foram realizados nos serviços de anatomia patológica que rotineiramente atende os respectivos serviços: Pelotas, Serviço de Patologia da UFPel, Instituto de Ginecologia UFRJ e Serviço de Patologia do HUAP – UFF.

Todos os 16 exames de hibridização molecular com sondas de DNA de HPV para os subtipos 6/11 e 16/18 foram efetuados no laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Virologia do Departamento Microbiologia e Parasitologia da UFF.

Só participaram do estudo os pacientes que após informações sobre a pesquisa aceitaram participar voluntariamente (consentimento informado).

As ampolas de interferon alfa-2B bem com os diluentes usados com placebo foram cedidos pela Schering – Plough, produto da marca Intron - A.

Todos os pacientes receberam preservativo de látex, informações e orientações sobre DST/Aids com a finalidade de promover ações de educação em saúde sexual e reprodutiva.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade entre 21–45 anos.
- Não ter usado quaisquer medicações nas lesões nos últimos 15 dias.
- Não apresentar quaisquer lesões clínicas em meato uretral, vagina, colo uterino ou ânus.
- Ser alfabetizado.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gravidez para as mulheres.
- Sabidamente com intercorrências clínicas crônicas.
- Patologia imunodepressiva (diabete, neoplasia, aids...), embora não tenhamos utilizado de rotina o teste de anti-HIV, não foi colocado no presente estudo pacientes que já sabiam ser portador do HIV.
- Não cumprimento de todo o protocolo.

RESULTADOS

Dos 16 casos em que se procedeu a técnica de hibridização molecular *in situ* para HPV, a positividade para a sonda 6/11 ocorreu em 100%. Porém em dois desses casos (16,7%), houve concomitância de positividade também para 16/18.

No presente estudo, 72% dos pacientes informaram haver tido três ou mais parceiros sexuais nos últimos três meses. Trinta e sete por cento relataram praticar atividade sexual com único parceiro nos últimos três meses. Um paciente informou que não tinha atividade sexual a mais de três meses, contudo antes desse período mantinha relação sexual com múltiplos parceiros, sendo na maioria das vezes com preservativo.

A totalidade dos pacientes desse estudo não usavam preservativos em todas as relações sexuais.

Depois de descartado os casos de falso-positivo, a soropositividade sobre anticorpos antitreponema foi de 4% (4/100). Esses casos foram medicados de forma clássica, segundo normas do Ministério da Saúde com penicilina benzatina 2.400.000 UI (IM) com repetição da dose em 1 semana.

Tabela 1 - Distribuição dos participantes segundo cor e renda salarial

Cor da pele	%
Branca	48
Negra	21
Parda	31
Renda salarial (R\$)	%
0-2 salários mínimos	4
3-6 salários mínimos	34
7-10 salários mínimos	38
Maior que 10 salários mínimos	24

Tabela 2 – Percentagem de cura clínica

Grupo	Número de pacientes	%
A	14	56
B	12	48
C	19	76
D	01	04

DISCUSSÃO

Com a presença de infecções de HPV está, sabidamente, associada ao desenvolvimento de câncer cervical e de câncer escamoso das células genitais⁵ está ocorrendo um progressivo aumento do interesse da comunidade científica em aperfeiçoar as técnicas de tratamento, atualmente utilizadas e em desenvolver novos métodos de tratamento e profilaxia das infecções por HPV.

Infelizmente, o tratamento das infecções por HPV vem promovendo grandes frustrações para o meio científico, uma vez que as taxas de recidiva das lesões são altas e nem sempre os pacientes podem desfrutar de cura total. Os interferons, por possuírem efeitos antivirais e antiproliferativos nas infecções por HPV⁶, são largamente utilizados no tratamento de condiloma acuminado. Para facilitar a análise da melhor forma de tratamento com interferon, dividimos este item em 3 subitens: adminis-

tração isolada e sistêmica de interferons, administração intralesional de interferon e interferon como tratamento adjuvante de outras terapias. Administração isolada e sistêmica de interferon: segundo o estudo feito por Gall⁷ envolvendo 61 pacientes com lesões resistentes e/ou persistentes. Dos 17 pacientes tratados com doses intramusculares de 5 MUI (milhões de unidades internacionais) de interferon linfoblastóide, 11 (69%) apresentaram desaparecimento total dos condilomas após o término do protocolo, 4 (23%) apresentaram redução de 50% ou mais no tamanho dos condilomas e 1 (5%) não apresentou resposta.

Dos 30 pacientes tratados com doses de 3 MUI, 17 (57%) apresentaram desaparecimento total dos condilomas ao final do protocolo, dez (33%) apresentaram redução de 50% ou mais no tamanho dos condilomas e três (10%) não apresentaram resposta.

Dos 14 pacientes que receberam doses de 1 MUI, 6 (43%) apresentaram desaparecimento total dos condilomas, cinco (36%) apresentaram redução de 50% ou mais do tamanho dos condilomas e três (21%) não apresentaram resposta. Assim, a taxa completa de resposta em pacientes que receberam dose inicial de 5 MUI foi 69%, a taxa em pacientes que receberam dose inicial de 3 MUI foi 57% e a taxa dos que receberam dose inicial de 1 MUI/M2 foi 43 %.

Com base nesses dados o autor sugeriu que o interferon linfoblastóide tem eficácia no tratamento de condiloma acuminado resistentes e persistentes a qual está relacionada à dose. Grablowitz *et al.*⁸, em estudo envolvendo sete pacientes com verrugas genitais extensas e tratados com doses crescentes de interferon alfa-2B sistêmico, verificaram que cinco pacientes obtiveram total remissão das lesões e dois pacientes obtiveram remissão parcial das verrugas. A partir destes dados, o autor pôde concluir que condiloma acuminado extenso pode ser tratado com interferon alfa-2B com sucesso. No estudo feito com Wiltz *et al.*⁹, com cinco pacientes portadores de condiloma acuminado perianal tratados com interferon A, verificou-se que, deste, quatro apresentaram recorrência, o que explicita uma taxa de recorrência de 85%, a qual é extremamente alta. Tsambaos *et.al.* afirmam que "... em estudos recentes, o tratamento sistêmico de condiloma acuminado com interferon alfa resultou em taxas de resposta favoráveis, entre 50% e 80%".

Com base nos dados acima podemos verificar que o tratamento sistêmico com interferons apresenta resultados animadores e altas taxas de cura com exceção do tratamento com interferon alfa, que apresentou taxa de recorrência bastante elevada.

A administração de interferon intralesional de acordo com a pesquisa feita por Brodell,⁵ de 45 pacientes com HPV e tratados com interferon alfa, 27 (60%) apresentaram eliminação total das verrugas, a qual foi mantida por um período de seis a 12 meses, 14 (31%) não apresentaram resposta e quatro (9%) pacientes apresentaram recorrência. Além desses dados, Brodell⁵ ainda mostrou que, na totalidade dos estudos feitos por Kien *et al.* (appud), a administração intralesional de interferon alfa eliminou completamente as verrugas em 62% dos pacientes estudados e 75% destes pacientes não apresentaram recorrência. Estes resultados são animadores, uma vez que a maioria desses pacientes não obteve resposta nas outras terapias por condiloma. Para confirmar esses resultados, no estudo realizado por Grablowitz⁸ em que afirma que "... após a administração intralesional de interferon, muitas remissões foram documentadas". No entanto, contrapondo-se a estes resultados,

Nicmincn em sua pesquisa afirma que em estudos prévios mostraram que o interferon intralesional é, relativamente, ineficiente. Com base nestes dados podemos verificar que a administração intralesional de interferon no tratamento de verrugas genitais anais e perianais apresenta bons resultados e baixas taxas de recorrência.

Interferon como tratamento adjuvante de outras terapias: analisando estudo feito por Fleshner *et al.*¹⁰, onde 25 pacientes com condiloma anal sofreram retirada cirúrgica e fulguração imediata seguida por injeção de interferon alfa-n3, verificou-se que houve recorrência das lesões em apenas três (12%) pacientes. Procedeu-se o mesmo tratamento em outros 18 pacientes com condiloma anal, no entanto o interferon foi substituído por solução salina e pôde-se observar que houve recorrência em sete (39%) pacientes. Desse modo, concluiu-se que a taxa de recorrência verificada após o tratamento com interferon alfa-n3 foi significativamente menor que observada em pacientes que utilizaram solução salina.

Petersen *et al.*, em um estudo caso-controle que englobava pacientes com condiloma resistente a outras terapias e que foram tratados com *laser* de CO₂ seguido por administração sistêmica de interferon alfa-2B, avaliaram 49 pacientes em que dos 27 que receberam interferon, quatorze (52%) apresentaram cura total e treze (48%), apresentaram recorrência. Dos vinte e dois pacientes que não receberam interferon após a laserterapia, cinco (23%) cura total e dezessete (77%) recorrência. Concluiu-se que "... pacientes com verrugas resistentes a outros tipos de terapia e tratados com *laser* têm uma taxa maior de cura se o procedimento cirúrgico for seguido por um esquema de injeções subcutâneas de interferon alfa-2b".

Klutke *et al.*¹¹, em um estudo com 62 pacientes, avaliam o efeito do interferon alfa como adjuvantes do tratamento com *laser* ou com fluoracil em pacientes com condiloma genital recorrentes. Das 19 mulheres tratadas com fluoracil e interferon,

uma apresentou recorrência após um ano e das 16 mulheres tratadas com fluoracil sem interferon adjuvantes, quatro apresentaram recorrência. Das quatorze mulheres que sofreram terapia com *laser* e que tiveram interferon adjuvante, uma apresentou recorrência. Das 13 mulheres que sofreram laserterapia e não receberam interferon adjuvante, duas apresentaram recorrência. Aplicou-se o mesmo procedimento em homens e a taxa de recorrência foi semelhante. Concluiu-se que, com tratamento adjuvante utilizando-se interferon 2B, a taxa de recorrência e lesões foi muito menor do que a observada em pacientes com placebos.

Barrasso¹² em uma revisão de 75 estudos clínicos mostra o acompanhamento das taxas de *clearance*, recorrências/persistências das lesões após o término do tratamento, conforme pode ser visualizado no quadro abaixo. Neste quadro pode-se observar os diferentes tipos de tratamento, não sendo avaliado o tratamento conjunto de interferon associado à eletrocoagulação.

Um dos tratamentos tópicos mais atuais é o Imiquimod (Aldara), um imunomodulador que, segundo relato do fabricante, age ligando-se a receptores das células imunológicas como macrófagos e monócitos, ativando a síntese de citocinas que induzirão a produção de um RNA mensageiro de forma direta e independente. Essas citocinas, induzidas pelo Imiquimod, podem ter efeito sobre a função da imunidade celular. Sabe-se que algumas dessas citocinas, como o INF (Interferon), afetam o crescimento e a diferenciação celular induzindo a produção de proteínas responsáveis por uma atividade anti-viral¹³.

A fórmula a 5% mostra que os resultados de erradicação destas lesões, tanto completa quanto parciais, são melhores em mulheres do que em homens. Porém esses resultados são discutíveis, pois só existem dados do fabricante¹⁴.

Embora não tenha sido objetivo do presente estudo, todos os pacientes receberam informação específica sobre educação e saúde, DST/Aids, bem como preservativos para futuras relações

Quadro 1. Taxas Clearance e Persistência de diversos tratamentos

Tratamento	Taxas de <i>clearance</i> (%)		Taxas de persistência (mais recorrências) (%)
	1º avaliação quando/após o término do tratamento	Avaliação ≥ 3 meses	Seguimento 6 semanas – 12 meses
Crioterapia	63 – 88%	63 – 92%	0 – 39%
Eletrocautério/ Eletroterapia	93 – 94%	78 – 91%	24%
Interferon			
Intralesional	19 – 62%	36 – 62%	0 – 33%
Sistêmico	7 – 51%	18 – 21%	0 – 23%
Tópico	6 – 90%	33%	6%
Terapia com <i>laser</i>	27 – 89%	39 – 86%	< 7 – 45%
LEEP	≤ 90%	-	-
Solução de podofilina	32 – 79%	22 – 73%	11 – 65%
Podofilotoxina purificada solução / creme (Podofilox)	42 – 88%	34 – 77%	10 – 91%
Excisão cirúrgica	89 – 93%	36%	0 – 29%
Ácido tricloroacético	50 – 81%	70%	36%
5 - fluoracil	10 – 71%	37%	10-13%

Fonte: Barrasso 1998

sexuais, além de incentivo para comunicar o(s) parceiro(s) sexual(as) sobre sua doença a fim de propiciar possibilidade de acompanhamento médico. Tais atitudes visavam especificamente, interromper a cadeia de transmissão e/ou reinfecção.

Fica muito difícil documentar se os casos de persistência do quadro clínico de verrugas foram realmente insucesso do tratamento ou reinfecção. Contudo, para fins desse estudo, resolvemos classificar como falha terapêutica; pois, apesar da tentativa de agredir as lesões, estas permaneceram ou desapareceram por completo.

CONCLUSÃO

- A terapêutica combinada (exérese das lesões visíveis e eletrocoagulação) das bases mais administração sistêmica de interferon alfa-2B ofereceu a melhor taxa de cura.
- As taxas de cura envolvendo isoladamente exérese das lesões visíveis mais eletrocoagulação das bases e administração sistêmica de interferon alfa-2B são estatisticamente similares.
- A administração de placebo, talvez expressando a involução espontânea do condiloma acuminado, embora resolvendo um caso, foi inexpressiva.
- A soropositividade para sífilis foi de 4% nos casos de condiloma acuminado estudado.
- O subtipo de HPV 6/11 esteve presente em todos os casos estudados, havendo, contudo, coinfeção dos subtipos 16/18.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMPION M. J. Clinical manifestations and natural history of genital human papilloma virus infection. *Obstet. Gynecol. Clin. North AM.* , 14: 363, 1987.

2. ALMEIDA, J. D. , ORIEL, J.D. & STANNARD, L. M. Characterization of the virus found in genital warts. *Microbios*, 3: 225, 1969.

3. GROSS, G. Lesions of the male and female external genitalia associated with human papillomaviruses . in : SYRJANEN, K. J. , GISMANH, L. & KOSS, L. (Eds). *Papillomaviruses and human diseases* . Heidelberg, Springer – Verlag, 1987.

4. MEISELS, A. & MORIN, C. Human papilloma virus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* , 12 : 111, 1981.

5. BRODEL, R. T., Natural alfa interferon for condiloma acuminata; *Infect Urol*; 9(4); 106-110, 1996.

6. NIEMINEN, P. *et al* Treatment of genital HPV infection with carbon dioxide laser and systemic interferon alpha –2b; *Sex Transm Dis*; 21 (2); 65-69, 1994.

7. GALL, S.A., HUGHES, C. E. & TROFATTER, K.; Interferon for the therapy of condiloma acuminatum; *Am J Obstet Gynecol*; 153: 157-163

8. GRABLOWITZ, D., MICKSCHWE, M. & SÖLTZ- SZÖTS, J.; Systemic treatment of extensive condilomata acuminata with interferon 2b; *J Am Acad Dermatol*; 26: 1009-1010, 1992.

9. WILTZ, O. H., TORREGROSA, M. & WILTZ, O.; altogenous vaccine: the best therapy for perianal condyloma acuminata; *Dis Colon Rectum*; 38: 838-841, 1995.

10. FLEHNER, P. R. & FREILICH, M. I.; Adjuvant interferon for anal condyloma. *Dis Colon Rectum*; 37: 1255-1259, 1994.

11. KLUTKE, J. J. & BERGMAN, A. Interferon as An Adjuvant treatment for genital condyloma acuminatum. *Int. J Gynecol Obstet*, 49: 171-174, 1995.

12. BARRASSO, R.; Treatment of genital warts : na overview. *J Obstet and Gynaecol*; 18 ste 2 : S70 – S71, 1998.

13. FICHA TÉCNICA DO PRODUTO ALDARA, Setembro de 1998.

14. MONOGRAFIA DO PRODUTO ALDARA.

Endereço para Correspondência:

TOMAZ ISOLAN

E-mail: isolan@zaz.com.br

Recebido em: 10/02/04

Aprovado em: 14/06/04