

PAPILOMAVIROSE HUMANA EM GENITAL, PARTE I

GENITAL HUMAN PAPILOMAVIROSIS, PART I

Mauro Romero L Passos¹, Gutemberg Almeida², Paulo César Giraldo³,
Sílvia Maria B Cavalcanti⁴, João Carlos Côrtes Junior⁵, Renato S Bravo⁶,
Renata Q Varella⁷, Susana CA Fialho⁸, Isabel CC Val⁹

RESUMO

Nas últimas décadas, algumas doenças têm adquirido proporções epidêmicas mundialmente. Dentre essas pandemias, pode-se destacar a infecção genital pelo papilomavírus humano (HPV). A infecção pelo HPV geralmente é assintomática e, na maioria dos casos, é transitória, já que o sistema imunológico pode ser capaz de combater o processo infeccioso, resolvendo-o ou tornando-o inativo. Vários tipos do HPV são causadores de lesões genitais, manifestando-se, por exemplo, como condiloma acuminado. Algumas lesões genitais podem associar-se à infecção persistente e ao desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais e até de câncer, ao longo de anos. Há muito tempo procura-se uma terapia que seja considerada definitiva para as doenças causadas pelo HPV. Atualmente, as opções vão da ablação da lesão até a sua destruição com agentes químicos ou físicos. Pela frequência com que a infecção genital pelo HPV se manifesta na população, suas múltiplas aparências clínicas e o avanço em novas opções de abordagem para essas doenças são focos constantes de pesquisas. Diversas modalidades de tratamento já estão disponíveis para as lesões genitais pelo HPV, desde as citodestrutivas até a excisão cirúrgica. A utilização de produtos autoaplicáveis e em domicílio pode ter bons resultados para o paciente. A disponibilidade de vacinas contra HPV para a população pode ser o início de nova era na prevenção primária da infecção por HPV. Todavia, os milhões de casos clínicos de infecção por HPV, sobretudo os de condiloma acuminado, serão responsáveis por muitos anos de trabalho árduo para tratar as pessoas já acometidas. Este artigo, parte I, propõe-se a fazer uma ampla revisão sobre os principais aspectos da etiopatogenia, da clínica, do diagnóstico, do tratamento e da profilaxia de lesões genitais por HPV.

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

ABSTRACT

In recent decades, some diseases have reached epidemic proportions worldwide. Among these pandemics, genital infection by Human Papillomavirus (HPV) can be highlighted. HPV infection is usually asymptomatic and, in most cases, is transient, since the immune system may be able to fight the infectious process by either solving it or inactivating it. Several types of HPV cause genital lesions, and can be manifested as, for example, a condyloma acuminatum. Some genital lesions can be associated to persistent infection and development of intraepithelial neoplasia and even cancer in time. For many years, there has been a demand for a definite therapy to treat HPV. Nowadays, the options range from the ablation of the lesion to its destruction with chemical or physical agents. Based on the frequency with which genital HPV infection manifests itself in the population, its many clinical aspects and the advances of new options to approach these diseases, it has become a continuous research focus. Several types of treatment are available for genital HPV lesions, ranging from the cytoreductive treatments to those carried out by surgical excision. The use of self and domestic applicable products can present good results for the patient. The availability of HPV vaccines for the population may be the beginning of a new era in the primary prevention of HPV infection. However, the millions of cases of HPV infection, especially the condyloma acuminatum will be responsible for many years of hard work treating those already infected. This article, Part I, attempts to carry out a comprehensive review on the main pathogenic, clinical, diagnostic, treatment and prophylactic aspects of HPV genital lesions.

Keywords: HPV, genital wart, treatment

O PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O papilomavírus humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae e é capaz de infectar células epiteliais em peles ou mucosas, onde pode causar lesão. Trata-se de um vírus pequeno (cerca de 55 nm), com estrutura simples, não envelopado, de formato icosaédrico, sem enzimas ou glicoproteínas e formado

por dupla fita de DNA circular, protegida por uma capa de proteínas (**Figura 1**)¹⁻³.

O DNA do HPV contém 7.900 pares de base, codifica apenas nove genes e pode ser dividido em três regiões, a saber: regulatória (*LCR - log control region*), precoce (*Early - E1 a E7*) e tardia (*Late - L1 e L2*). Na região LCR, estão os genes que codificam proteínas com funções reguladoras da atividade celular, como a replicação e a transcrição, enquanto os genes da região L codificam as proteínas do capsídeo viral^{4,5}. A **Figura 2** demonstra um esquema do genoma do HPV 16 e no **Quadro 1** podem ser verificadas as funções de diferentes tipos de proteínas da região precoce do HPV^{3,5}.

O HPV é classificado em 140 tipos genômicos, divididos em grupos de acordo com o risco oncogênico: baixo risco (onde se encontram sobretudo os tipos 6 e 11) e alto risco (representados principalmente pelos tipos 16 e 18) (**Quadro 2**)⁶. Podem ainda ser agrupados, de acordo com a afinidade pelos diferentes tecidos,

¹Professor associado, chefe do Setor de DST da Universidade Federal Fluminense. Presidente da Comissão Nacional Especializada em Doenças Infecto-contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia da Febrasgo.

²Professor adjunto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

³Professor associado livre-docente do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas.

⁴Professora associada de virologia da Universidade Federal Fluminense.

⁵Professor-adjunto de morfologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

⁶Professor-adjunto de ginecologia da Universidade Federal Fluminense.

⁷Mestre em Medicina (DST), doutoranda em medicina da Universidade Federal Fluminense.

⁸Doutora em medicina (ginecologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁹Professora-adjunta de ginecologia da Universidade Federal Fluminense.

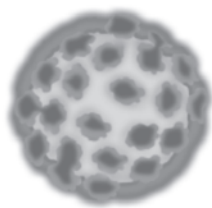


Figura 1 - Esquema da estrutura do HPV.

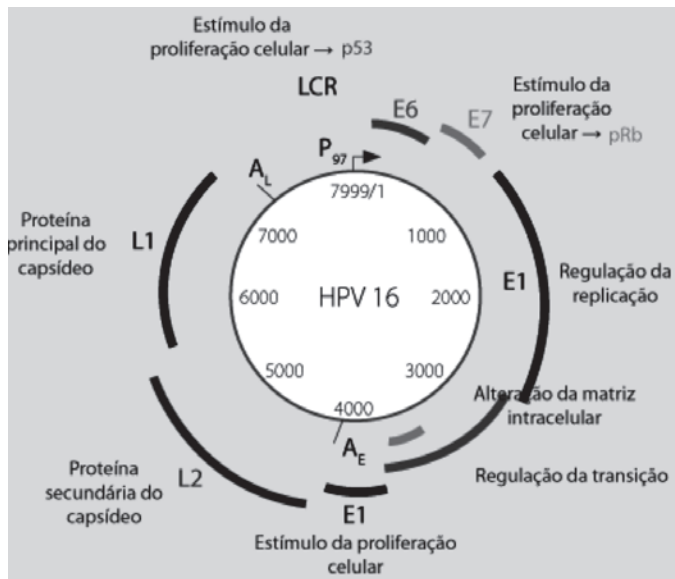


Figura 2 - Esquema do genoma do HPV 16 com suas três regiões: regulatória (:LCR), precoce (E) e tardia (L).

em mucosotrópicos (que exibem maior afinidade por mucosas) e epidermotrópicos (que exibem maior afinidade pela pele)⁵.

Todavia, de acordo com a taxonomia dos papilomavírus, os gêneros compartilham menos de 60% de igualdade na sequência de nucleotídeos da região de leitura aberta de L1. Já as espécies compartilham 60% a 70%, e os tipos, 71% a 89%^{7,8}. Os tipos são identificados por números que indicam a sequência histórica de sua descrição. Quando existe semelhança de 90% a 95% na sequência de nucleotídeos de um tipo já identificado, emprega-se o termo “subtipo”. O gênero de maior importância clínica é o alfa-papilomavírus, que se subdivide em 15 espécies⁸.

A árvore filogenética ilustra melhor o quadro anterior (Figura 3).

Uma variedade de doenças pode ser causada pelos diferentes tipos de HPV⁹. No caso de lesões genitais, o foco é para o grupo de mucosotrópicos, onde cerca de 30 vírus estão distribuídos de acordo com o potencial carcinogênico e podem ser detectados em lesões malignas e pré-malignas. Há também os vírus de baixo risco, associados a condilomas e outras lesões benignas, que têm o potencial de regredir espontaneamente ou evoluir para câncer³.

A grande importância do HPV deve-se ao papel que desempenha no contexto das doenças sexualmente transmissíveis e na capacidade de causar doença crônica com potencial oncogênico.

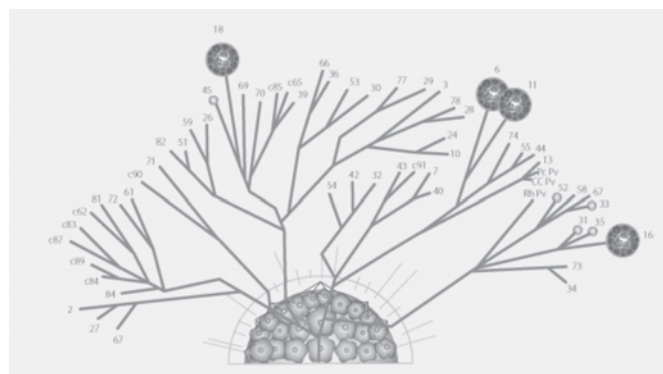


Figura 3 - Árvore filogenética do gênero alfa-papilomavírus humano.

Transmissão do HPV

Para que ocorra transmissão viral, é necessário o contato entre duas superfícies³. Assim, a transmissão do HPV não ocorre através do sangue, já que ele não faz viremia, ou do ejaculado, exceto na presença de um condiloma uretral. Embora já se tenha detectado HPV em espermatozoide, não foi possível comprovar seu potencial infectivo.

Uma vez havendo o contato com o ser humano na presença de microtraumatismos, geralmente não perceptíveis, na superfície da pele ou mucosa, o HPV atinge a camada basal do epitélio, devido a sua afinidade pelo queratinócito (Figura 4)³. A expressão de integrina alfa-6 pelas células basais parece ser a responsável pela afinidade do vírus por esta camada celular. O HPV necessita do citomorfismo exibido por esta camada epitelial, onde as células mudam as formas conforme sua involução no epitélio. Uma vez dentro destas células germinativas, o vírus acompanha o processo de diferenciação celular e consegue se replicar^{3,5}.

Pelo fato de depender da interação e da diferenciação celular para se replicar, o cultivo do HPV *in vitro* torna-se difícil. Atualmente, estudam-se meios de cultivo desse vírus, como a utilização de matriz colágena, mas apenas para o HPV 6 e o 18. Da mesma forma, não existe ainda modelo animal de estudo de patogênese, pois os papilomavírus são altamente espécie-específicos e o HPV infecta exclusivamente o homem^{3,5}. Atualmente, o estudo do HPV em laboratório é realizado através da correlação clínica com dados obtidos por biologia molecular. A simplicidade estrutural do HPV, sem um alvo específico para a atuação dos fármacos, aliada à variedade de tipos genotípicos e à dificuldade em seu estudo pela falta de meio de cultura e por ser espécie-específica, limita estudos para a abordagem terapêutica.

Apesar de todos os tipos de HPV terem tropismo por células epiteliais escamosas, o tipo também tem relação com a região afetada⁵. O local mais frequentemente acometido é a mucosa, não apenas devido ao tropismo do vírus por esse tecido, mas por ser o local com maior probabilidade de microtraumatismo e ainda por ser a região que permite contato permanente^{3,5}. Os HPV 6, 11, 16 e 18 têm afinidade por mucosa, não sendo encontrados em lesões pelo vírus nas superfícies cutâneas. O contato sexual é a principal forma de infecção, apesar de não ser a única⁹. Existem circunstâncias significativas que favorecem a localização do vírus em mucosas. As questões relacionadas à bioquímica podem explicar as preferências de localização, sendo parte referente à sua homologia genética, que permitirá que o vírus se ligue aos receptores de membrana na superfície da célula, e parte relacio-

Quadro 1. Proteínas da região precoce do HPV	
E1	- Codifica proteínas para a manutenção do genoma viral - Importante na indução da replicação viral
E2	- Juntamente com a E1, induz a replicação viral - Tem efeitos positivos e negativos na transcrição viral - Importante na prevenção da transformação oncogênica em células contendo o DNA viral
E4	- Pouca informação a respeito desta proteína - Associada a colapso da rede de citoqueratina celular, provavelmente auxiliando na saída do vírus da célula. É o que promove o característico aspecto de coilocitose nas células infectadas pelo HPV - Possível papel na regulação da estabilidade do RNAm - Não parece ser necessária para a transformação oncogênica
E5	- De maneira independente, pode causar transformação tumorigênica, provavelmente associada à modificação das vias de fatores de crescimento. Parece ativar os receptores para o fator de crescimento da epiderme, resultando em estímulo do crescimento celular - Em associação à proteína E7, pode promover a malignização das linhagens celulares afetadas. Pode inibir a expressão do gene supressor de tumor p21
E6 e E7	- O potencial oncogênico dos tipos de HPV de alto risco está relacionado às proteínas E6 e E7 - Inibem a função de proteínas supressoras de tumor, como p53 e Rb (retinoblastoma) - Juntas, promovem uma regulação negativa (<i>downregulation</i>) de genes que expressam interferon, limitando a resposta imune do hospedeiro à infecção

nada à resposta do hospedeiro, que permitirá ou não uma alteração clínica, dependendo do tipo de resposta imunológica do indivíduo infectado.

Mecanismo da infecção

Quando o HPV se encontra no interior da célula germinativa, dois diferentes cursos poderão ser estabelecidos:

a) Infecção produtiva – produtos de alguns genes virais estimularão a mitose, resultando em lesões benignas, como os condilomas.

b) Infecção não produtiva – processo em que não haverá a produção de vírus, mas ao infectar a camada germinativa ocorrerá a integração do genoma viral com o genoma humano, passando a ser transmitido como um caráter mendeliano. Nesse processo de integração, o vírus rompe seu principal gene de regulação, o E2, o que bloqueará a sua capacidade de sintetizar várias proteínas, inclusive as do capsídeo. Quando o gene E2 é mantido funcional, existe a repressão de oncoproteínas do HPV, mas, ao ser quebrado, as oncoproteínas passam a ser expressas, conduzindo à imortalização celular. Como descrito anteriormente, existem duas oncoproteínas aceitas na literatura, a E6 e a E7^{3,10,11}. A E6 é mais estudada e atua inibindo a p53, que é uma proteína supressora de tumor, expressa em toda célula saudável e que ativa o reparo do DNA diante de um erro na síntese genômica¹⁰. Quando a célula saudável não consegue ativar esse processo de reparo pela p53, ocorre a sua apoptose (morte programada da célula), impedindo que uma mutação se transforme em um fenótipo; o HPV tira essa possibilidade e qualquer mutação poderá se transformar em um fenótipo. A E6 do HPV 16 é uma proteína ligadora de DNA que interage não apenas

com a p53, mas com outros fatores celulares, resultando em bloqueio da apoptose, alterações na transcrição celular, distúrbios na sinalização intracelular e no aumento do ciclo de vida das células, o que pode contribuir para a transformação maligna. Já a E6 de um HPV de baixo risco liga-se com muito menos afinidade à proteína p53 e não causa sua degradação¹². A oncoproteína E7 pode-se ligar a outra proteína supressora de tumor, a proteína de retinoblastoma (pRb), que na célula saudável é capaz de controlar o processo de transcrição e tradução de proteínas¹¹. Ao retirar essa proteína E7, existe um estímulo para a célula transcrever e traduzir mais proteínas, constituindo-se em mais um estímulo mitogênico, com multiplicação desordenada e manutenção de células mutadas¹¹. Assim como a E6 dos vírus de baixo risco, a E7 desses vírus também se liga com menor afinidade à proteína do retinoblastoma, quando comparados aos vírus de alto risco³. Pode-se concluir que o HPV induz o câncer, retirando a capacidade do organismo humano de bloquear a progressão de células cancerosas.

Assim, o tipo de lesão ou o comprometimento da saúde do indivíduo infectado dependem, em parte, do tipo de reação de agressão e defesa estabelecido. A alteração clínica em cada região também é dependente do maior ou menor potencial oncogênico do vírus.

Resposta imune e infecção pelo HPV

A resposta imune contra o HPV inicialmente ocorre às custas da imunidade inata, que é imediata, com ação de citocinas (interferon, fator de necrose tumoral e interleucinas) e, a partir daí, ao longo dos meses, existe uma resposta de imunoglobulinas IgM e IgG, sendo que, em um último momento, ocorrerá resposta celular, com ativação de linfócitos T-citotóxicos e *T-helper* (Figura 3)^{13,14}. A produção de

Quadro 2. Tipos e espécies filogenéticas do gênero alfa-papilomavírus, família Papillomaviridae segundo o Comitê Internacional sobre Taxonomia de Vírus⁸.

Espécies	Tipo	Outros tipos	Risco oncogênico e sítio de lesões
1	HPV 32	HPV 42	Baixo risco. Lesões mucosas
2	HPV 10	HPV 3 HPV 28 HPV 29 HPV 78 HPV 94	Baixo risco. Lesões cutâneas
3	HPV 61	HPV 72 HPV 81 HPV 83 HPV 84 Cand HPV 62 Cand HPV 86 Cand HPV 87 Cand HPV 89	Baixo risco. Lesões mucosas
4	HPV 2	HPV 27 HPV 57	Baixo risco. Verrugas cutâneas e lesões genitais em crianças
5	HPV 26	HPV 51 HPV 69 HPV 82	Alto risco. Lesões mucosas
6	HPV 53	HPV 30 HPV 56 HPV 66	Alto risco. Lesões mucosas
7	HPV 18	HPV 39 HPV 45 HPV 59 HPV 68 HPV 70 Cand HPV 85	Alto risco. Lesões mucosas
8	HPV 7	HPV 40 HPV 43 Cand HPV 91	Baixo risco. Lesões cutâneas e mucosas. Verrugas do açougueiro. Lesões cutâneas e mucosas em HIV-positivo
9	HPV 16	HPV 31 HPV 33 HPV 35 HPV 52 HPV 58 HPV 67	Alto risco. Lesões mucosas
10	HPV 6	HPV 11 HPV 13 HPV 44 HPV 74 PcPV	Baixo risco. Lesões mucosas. Relatos do HPV 6 em carcinoma verrucoso
11	HPV 34	HPV 73	Alto risco. Lesões mucosas
12	RhPV 1	-	Macaco Rhesus. Lesão mucosa genital
13	HPV 54	-	Baixo risco. Lesões mucosas
14	Cand HPV 90	-	Baixo risco. Lesões mucosas
15	HPV 71	-	Baixo risco. Lesões mucosas

anticorpos é importante na prevenção da disseminação da infecção, mas uma potente resposta mediada por células é provavelmente a responsável pela eliminação viral¹⁵. Todas as citocinas e células envolvidas promovem uma resposta mais eficiente através da ativação das células de Langerhans, responsáveis pela eliminação da lesão. Em um

organismo imunocompetente, essa sequência de eventos é capaz de causar a eliminação viral em cerca de 80% dos casos¹⁶.

O HPV pode, porém, exibir a capacidade de escapar do processo imunológico natural. Em geral, diante da evidência de um estresse em uma célula, o sistema imune inato é ativado, levando à destruição

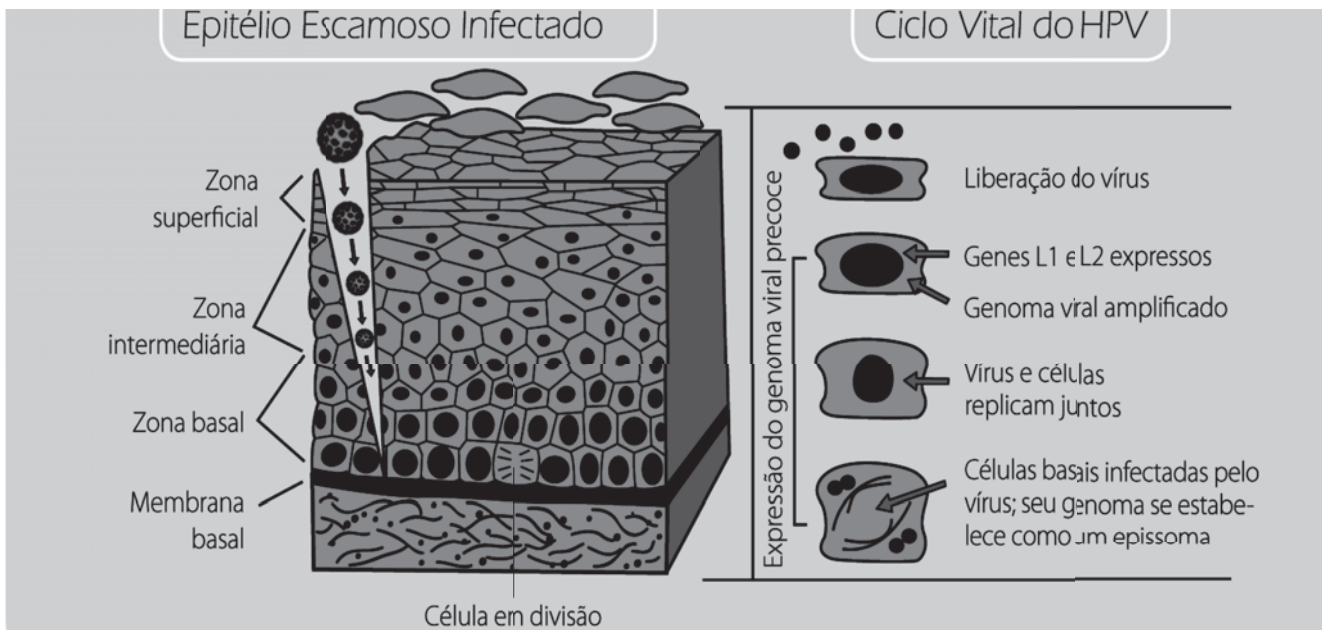


Figura 4 - Infecção do epitélio escamoso pelo HPV.

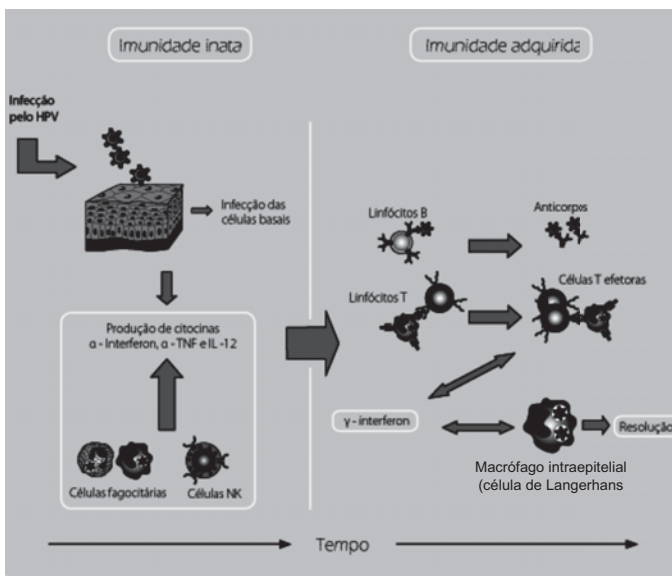


Figura 5 - Resposta imunológica à infecção pelo HPV e sua evolução. NK - *natural killer*; TNF - fator de necrose tumoral; IL - interleucina.

do vírus e da célula infectada. Mas, por vezes, após a infecção das células, os vírions do HPV permanecem no sítio infectado e não induzem a lise das células afetadas. Durante a replicação, as proteínas antigênicas do capsídeo viral não são expressas até as células terem se diferenciado nas camadas epiteliais superficiais, onde as células dendríticas do sistema imune não poderão mais reconhecer esses antígenos¹⁷. Proteínas transcritas de genes da região precoce, sobretudo a E6 e a E7, promovem uma regulação negativa de funções relacionadas à sinalização de citocinas, como por exemplo o interferon (IFN). As células infectadas pelo HPV são também resistentes às células *natural killer* (NK), mas podem ser destruídas por células NK ativadas por citocinas e por macrófagos. Todos esses mecanismos podem permitir que a infecção pelo HPV não seja resolvida^{18,19}.

DST – J bras Doenças Sex Transm 2008; 20(2): 108-124

Assim, após ser infectado com o HPV, um indivíduo poderá ou não desenvolver a doença. A presença de resistência imunológica pode levar à regressão espontânea do quadro. Diante de deficiência imunológica, poderá haver o estabelecimento de doença pelo HPV. Um indivíduo com HIV poderá, por exemplo, desenvolver mais facilmente a doença por HPV que indivíduos imunologicamente saudáveis²⁰. Mulheres HIV-positivo podem apresentar risco seis vezes maior de terem verrugas genitais que as mulheres HIV-negativo²¹. Mas não é necessária uma deficiência imunológica grave para o desenvolvimento de doença por HPV; um exemplo prático é o do colo do útero, onde lesões por HPV ocorrem com maior frequência, certamente por ser uma zona de transformação celular, estar mais suscetível à ação de hormônios e passar por momentos de discretas imunomodulações ao longo do ciclo menstrual.

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

A **Figura 5** demonstra a resposta imunológica à infecção pelo HPV e a evolução desse processo imunológico.

História natural da infecção pelo HPV

A infecção pelo HPV inicia-se com a penetração do vírus no epitélio, através de microtraumatismos, atingindo a camada basal. A partir daí a infecção pode evoluir para uma das seguintes formas: uma infecção latente, em que não existe crescimento ou evidência microscópica da presença do vírus; uma infecção subclínica, em que a manifestação clínica é tão discreta que sua visualização requer equipamento para melhor examinar a região; ou uma lesão clínica. Regressão espontânea pode ocorrer em qualquer fase dessa evolução (**Figura 6**)⁵. Em virologia, denomina-se persistência verdadeira uma

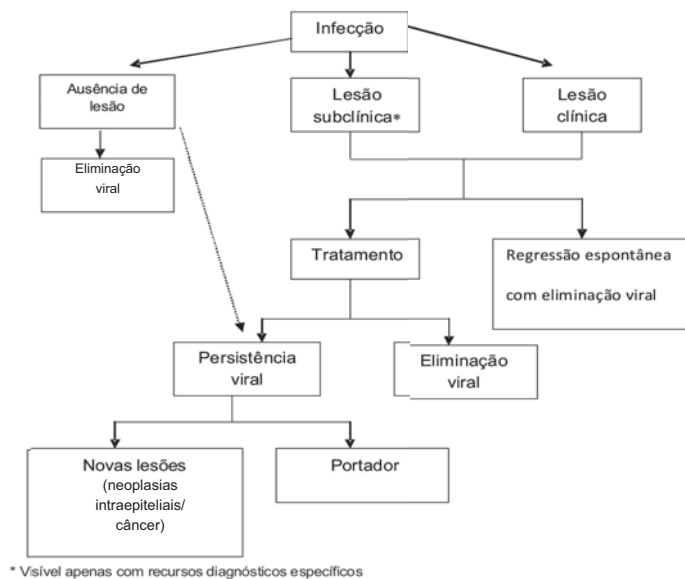


Figura 6 - Evolução após infecção pelo HPV.

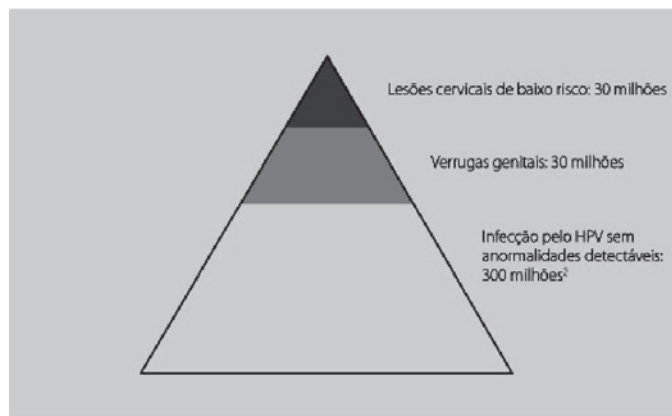


Figura 7 - Incidência mundial estimada do HPV.

infecção acompanhada de multiplicação viral, enquanto latência se refere a uma infecção sem multiplicação. Nos estudos de vacina, persistência viral é definida pela detecção de DNA viral por duas vezes, no intervalo de 1 ano, ou no último exame do estudo. A maioria das infecções genitais por HPV é latente ou subclínica⁵. A resposta imunológica do hospedeiro é que determina o tipo de evolução.

O tipo de vírus envolvido na infecção

O tipo de vírus envolvido na infecção também influencia o curso da doença. Mulheres infectadas com tipos de HPV de alto risco oncogênico têm maiores taxas de progressão para neoplasia

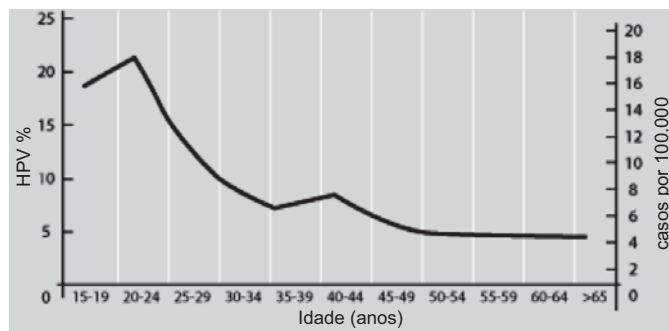


Figura 8 - Distribuição do HPV de acordo com a idade nos Estados Unidos.

intraepitelial, comparadas àquelas infectadas por vírus de baixo risco oncogênico²²⁻²⁶. Adicionalmente, mulheres positivas para vírus de alto risco exibem menor tempo para a progressão de uma atipia de células escamosas de significado indeterminado para lesões mais severas, sendo que a duração das lesões também é maior que a prevista com vírus de baixo risco²⁷.

A suscetibilidade genética seria outro fator que poderia influenciar a história natural da infecção pelo HPV. Polimorfismos no antígeno leucocitário humano (HLA) podem responder pela maior ou menor predisposição de certos indivíduos à infecção pelo vírus²⁸.

Epidemiologia

O HPV genital está entre as infecções virais de transmissão sexual mais comum²⁹. Estima-se que no mundo existam cerca de 30 milhões de novos casos de verruga genital diagnosticados³⁰. Considerando-se os casos de HPV positivo, mas sem manifestação clínica, esse número pode chegar a 300 milhões de novos casos por ano. A pirâmide na **Figura 7** ilustra bem essa situação³¹.

Entre os mais de 100 tipos de HPV já identificados, 30 são transmissíveis e são considerados causadores de doença genital³. Aproximadamente 5,5 milhões de novas transmissões pelo HPV ocorrem nos Estados Unidos a cada ano, representando cerca de um terço de todos os novos casos de doenças sexualmente transmissíveis³². Estudo realizado nesse país, em 1997, evidenciou que cerca de 1% das mulheres adultas sexualmente ativas apresentava verrugas genitais²⁹. A prevalência da infecção pelo HPV na população masculina também é significativa, porém é assintomática na maioria dos casos; as lesões, quando presentes, localizam-se principalmente no pênis³³. As evidências indicam que mais de 70% dos parceiros de mulheres com infecção cervical por HPV e/ou neoplasia intraepitelial são portadores desse vírus³⁴. Estima-se que 20 milhões de homens e mulheres serão infectados pelo HPV em algum momento de suas vidas²⁹.

A maioria das verrugas cutâneas causadas por HPV é autolimitada e regride espontaneamente em um curso de 2 anos³⁵. Mesmo no caso de infecção por tipos de HPV de alto risco, as lesões podem regredir espontaneamente, sem efeitos adversos a longo prazo^{16,22}. Fatores de risco adicionais são requeridos para o desenvolvimento de câncer de colo, incluindo: número de parceiros sexuais masculinos, idade na primeira relação sexual, história reprodutiva da paciente (paridade, abortos, idade da menarca e da menopausa), tabagismo, uso prolongado de contraceptivos orais, predisposição genética^{3,5,36}. Existe ainda uma distribuição da infecção pelo HPV



Figura 9 - Lesão de condiloma acuminado também conhecida como crista de galo.

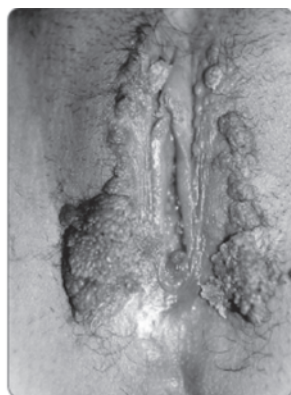


Figura 10 - Lesões condilomatosas causadas pelo HPV em região vulvar.

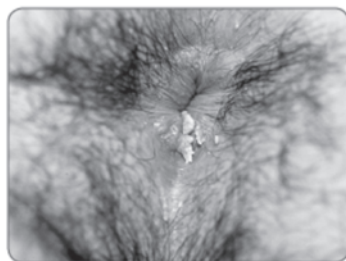


Figura 11 - Lesões de condiloma acuminado em borda anal.



Figura 12 - Lesão verrucosa causada pelo HPV em comissura labial.

de acordo com a idade, sendo mais frequente em adultos jovens com vida sexual ativa (**Figura 8**)^{3,22}. Existe ainda uma associação entre outras doenças sexualmente transmissíveis e a infecção pelo HPV; infecção por herpes vírus, HIV, clamídia e sífilis podem estar relacionadas à progressão das lesões por HPV³⁷.

Dados recentes sugerem que o HPV está presente em praticamente todos os casos de câncer cervical³³. O DNA do vírus do tipo oncogênico pode ser demonstrado em 97,7% dos casos de câncer de colo de útero³⁸. Outros locais como vulva, ânus e pênis podem ter casos de câncer contendo HPV de alto risco, porém em menor proporção³³. Alguns fatores foram relacionados ao aumento do risco de câncer de pênis, como: fimose, processo inflamatório crônico (balanopostite e líquen escleroatrófico) tratado com corticoide de alta potência, fotoquimioterapia com ultravioleta e tabagismo³⁹.

Assim como no resto do mundo, as taxas de prevalência de câncer genital na América Latina também exibem aumento significativo⁴⁰. Países como Brasil, México, Colômbia, Venezuela e outros reportam alta taxa de incidência anual de câncer genital. No Brasil, cerca de 19.200 novos casos de câncer de colo de útero são diagnosticados a cada ano, sendo uma das principais causas de morte por câncer entre mulheres, com cerca de quatro mil óbitos anuais^{41,42}.

Existem menos evidências sobre a epidemiologia da infecção anal pelo HPV. Mulheres HIV-positivo ou negativo apresentaram maior prevalência do DNA do HPV na região anal do que na região genital, quando ambas foram analisadas na mesma paciente⁴³. Também tem sido demonstrada uma forte associação entre os HPV de alto risco para o desenvolvimento da neoplasia cervical e o câncer anal, assim como a relação desses HPV e as lesões escamosas intraepiteliais do ânus⁴³⁻⁴⁸.

CONDILOMA ACUMINADO

Apresentações clínicas

A infecção pelo HPV é frequente, mas na maioria dos casos não causa doença clinicamente evidente⁴⁹. Apenas uma pequena porcentagem de indivíduos infectados permanecerá com o vírus, como infecção crônica ou portadores persistentes, com a possibilidade de indução de proliferação de células epiteliais, malignas ou não⁴⁹. As diferentes formas de evolução, a partir da infecção viral, refletem a complexa interação ente o HPV e seu hospedeiro.

Dentre as manifestações clínicas causadas pela infecção pelo HPV, destacam-se as verrugas cutâneas ou mucosas de localização anogenital, que têm sido descritas desde a antiguidade⁴⁹. Porém, foi apenas no início do século XX que a origem infecciosa dessas lesões foi demonstrada⁵⁰. Cerca de 30 tipos de HPV podem infectar o trato genital, podendo ficar latentes ou causar lesão exofítica (verrucosa, papulosa, plana) em pele ou mucosas (vulva, vagina, colo, ânus, pênis, bolsa escrotal etc.), chamada de condiloma acuminado, também conhecida como crista de galo³. Lesões anogenitais visíveis são geralmente causadas por HPV 6 ou 11, que exibem baixo poder oncogênico^{5,51}.

Localização das lesões genitais por HPV

As lesões visíveis do condiloma acuminado podem ser discretas ou coalescerem formando placas (**Figuras 9-13**)⁵². Evidências clínicas e histopatológicas (**Figura 14**) podem ser usualmente identificadas em cerca de 1 a 8 meses após a infecção. As manifestações epiteliais da infecção pelo HPV incluem: espessamento da epiderme, hiperplasia do estrato córneo e algum grau de hiperqueratose. Sem tratamento, essas lesões podem regredir espontaneamente, persistir como lesões benignas ou progredir para lesões pré-cancerosas e eventualmente para câncer⁵. Já foi sugerido que a persistência da doença possa ser atribuída à falta de células de Langerhans no sítio da lesão, reduzindo o estímulo da imunidade mediada por células⁵³. Para a transformação oncogênica, as evidências demonstram que é necessária a integração do genoma viral com o DNA do hospedeiro⁵.

No homem, as verrugas genitais causadas pelo HPV são usualmente encontradas no pênis e na região perianal⁵⁴. Na mulher, as áreas mais acometidas incluem vulva, introito vaginal, região perianal e colo do útero. A progressão oncogênica está associada aos tipos virais de alto risco, como o 16 e o 18, sendo que o tipo de câncer mais frequente nesses casos é o carcinoma espinocelular de ânus, vulva e pênis. O HPV também se relaciona ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e à sua progressão para câncer de colo⁵. As seguintes neoplasias intraepiteliais podem se associar à infecção pelo HPV: NIC (neoplasia intraepitelial cervical), NIV (neoplasia intraepitelial de vulva), NIA (neoplasia intraepitelial de ânus), NIVa (neoplasia intraepitelial de vagina) e NIP (neoplasia intraepitelial de pênis). Em

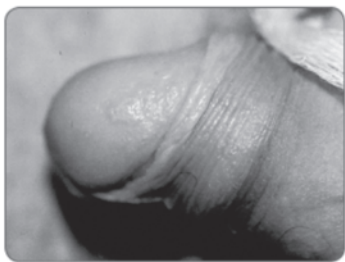


Figura 13 - Lesão em glândula, recidivante, tratada várias vezes com ácido tricloroacético. A histopatologia diagnosticou papulose bowenoide.

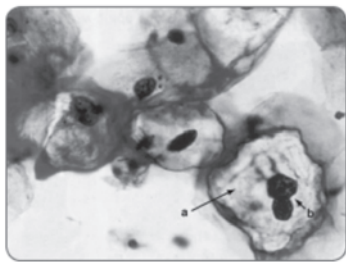


Figura 14 - Anormalidades colpocitológicas. A) coilocitose; b) binucleação.

pacientes imunodeprimidos a infecção por HPV tende a causar doença mais severa, com maior probabilidade de transformação oncogênica⁵.

Deve-se ter cuidado em proceder corretamente ao diagnóstico diferencial das lesões genitais, principalmente nos casos recidivantes. Assim, biópsia para análise histopatológica é boa conduta. Por outro lado, nem tudo o que é excrescência ou alto-relevo rugoso em genital é infecção pelo HPV. As hipertrofias de papilas, anatomicamente normais, são muito frequentes, principalmente em pessoas jovens (**Figuras 15 e 16**).

Neoplasia intraepitelial vulvar

Desde o primeiro relato dessa lesão na região vulvar⁵⁵, a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) recebeu várias denominações: doença de Bowen, eritroplasia de Queyrat, carcinoma simplex, carcinoma *in situ*, carcinoma intraepitelial. Todavia, o termo papulose bowenoide⁵⁶ ficou muito difundido e foi motivo de confusão entre os especialistas. Todas essas denominações foram abandonadas e não são recomendadas pela *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD).

O termo neoplasia intraepitelial vulvar foi introduzido por Crum *et al.*, em 1982⁵⁷, e adotado pela ISSVD desde a classificação de 1986⁵⁸.

A NIV era classificada em NIV I, II e III, de acordo com o grau de anormalidade, e NIV III diferenciada⁵⁹.

A classificação atual, aprovada pela ISSVD, foi publicada como se segue⁶⁰.



Figura 15 - Adolescente com hipertrofia de papila em glândula (normalidade), sem qualquer participação de infecção por HPV ou outro agente infeccioso.



Figura 16 - Adolescente com hipertrofia de papilas vulvares (normalidade), sem qualquer participação de HPV ou outro agente infeccioso.

NIV tipo usual

a) NIV tipo verrucoide

b) NIV tipo basaloide

c) NIV tipo mista (verrucoide/basaloide)

NIV tipo diferenciada

O termo NIV I não será mais usado e passará a ser descrito como condiloma acuminado ou efeito HPV. As NIV II e III e a NIV III diferenciada passam a ser apenas categorizadas como NIV.

A maioria dos pacientes com NIV é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos como prurido ou queimação vulvares.

A NIV tipo usual acomete pacientes jovens e origina-se de uma infecção causada por HPV, em geral tipo 16^{61,62}. A NIV diferenciada acomete pacientes idosas e é causada por uma lesão de pele, o líquen escleroso ou, mais raramente, a hiperplasia escamosa.

A NIV não tem uma aparência macroscópica uniforme. Na NIV tipo usual, as lesões são papulosas, múltiplas ou coalescentes, podendo ser leucoplásicas (brancas), hiperpigmentadas (pretas) ou eritoplásicas (vermelhas). Mais comumente as lesões são polimorfas, isto é, observa-se uma miscelânea dessas características. Há tendência à multicentricidade e à multifocalidade. Na NIV tipo diferenciada as lesões tendem a ser únicas e de aspecto leucoplásico, eritoplásico (erosão, ulceração) ou leucoeritoplásico. Essas lesões se desenvolvem sobre um campo de líquen escleroso e não têm ligação com o HPV.

O diagnóstico clínico é baseado apenas na aparência macroscópica das lesões, que são identificadas à vista desarmada, em sua totalidade, o que torna a vulvoscopia e o teste de Collins desnecessários e, até mesmo, inúteis.

O diagnóstico definitivo é feito pela histopatologia. A biópsia é procedimento simples, realizado em regime ambulatorial e sob anestesia local.

Histologicamente, a NIV tipo usual se caracteriza por hiper ou paraceratose, indiferenciação em toda a espessura epitelial, presença de coilócitos, figuras de mitose atípicas e *corps ronds*. A NIV tipo diferenciada caracteriza-se pela diferenciação das camadas superiores do epitélio (as atípicas se restringem às camadas mais profundas), ausência de coilócitos, presença de disqueratose e de pérolas escamosas.

O potencial oncogênico dessas lesões é variável. A NIV usual tem um potencial oncogênico menor do que a NIV diferenciada. Na realidade, na maioria das vezes o carcinoma da vulva está associado com o líquen escleroso (61%) e não com o HPV (31%)⁶³. Desta forma, admite-se que o precursor mais frequente do carcinoma de vulva é a NIV diferenciada.

O tratamento ideal da NIV é cirúrgico⁶⁴. Em pacientes jovens, sobretudo, esse deve ser conservador. A preservação do clitóris e a enxertia ou rotação de retalhos devem ser praticadas para manter a função sexual e melhorar a estética da região. Entretanto, a extensão da operação dependerá da idade da paciente, da localização, da extensão e do número de lesões. A excisão ampla da lesão (vulvectomia parcial) com margem de segurança de 1 cm é suficiente. Nas lesões extensas que acometem toda a vulva, a vulvectomia simples é, às vezes, necessária. A associação de cirurgia convencional com o *laser* (se houver disponibilidade) é uma boa opção⁶⁵.

O tratamento clínico com 5-fluorouracil não é recomendado devido aos resultados desapontadores (66) e à seqüela limitadora, a vulvodinia.

O imiquimode é uma droga imunomoduladora de uso cutâneo. Os poucos relatos de seu uso na NIV dão conta do relativo sucesso dessa terapêutica⁶⁷⁻⁷⁰. Na experiência de Almeida⁶⁵, a droga foi usada em três casos de NIV (HPV-dependente) com ótimo resultado. Em todas as pacientes houve desaparecimento total das lesões com 5, 6 e 16 semanas de uso, respectivamente. A droga foi usada sob a forma de creme a 5%, com aplicações em dias alternados, três vezes por semana. Observaram-se boa aderência (a droga foi fornecida às pacientes) e boa tolerância ao tratamento, discretos efeitos colaterais locais (eritema, prurido, descamação vulvar) decorrentes da própria ação da droga e ausência de efeitos colaterais sistêmicos (**Figuras 17 e 18**). Acreditamos que esta é uma boa opção terapêutica conservadora, principalmente em pacientes jovens, com lesões pequenas, múltiplas e de localização de difícil abordagem cirúrgica, como o clitóris.

A recidiva da lesão pode acontecer, em 25% dos casos, em meses e até anos após o tratamento cirúrgico, por isso o seguimento destas pacientes deve ser de longo prazo.

Diagnóstico

A. Diagnóstico clínico

A inspeção clínica geralmente é suficiente para o diagnóstico das lesões genitais externas por HPV e existe boa correlação entre os achados ao exame físico e os estudos histopatológicos⁵¹. Com frequência, as verrugas genitais são multifocais, com mais de uma lesão em um mesmo sítio anatômico, ou multicêntricas, quando as lesões estão distribuídas em mais de uma localização (períneo e colo uterino, por exemplo). É importante a inspeção de todo o trato genital baixo, para



Figura 17 – NIV.



Figura 18 - Após tratamento com imiquimode a 5%.

a detecção das lesões multicêntricas. Recomenda-se ainda a investigação de lesões intra-anais em pessoas com relato de relação sexual anal. Todavia, a inspeção externa está indicada em todas as pessoas com lesões clínicas genitais por HPV.

B. Histopatologia

Além de permitir a visualização das alterações no epitélio acometido, a biópsia pode ter função terapêutica, quando é possível a retirada completa da lesão, além de contribuir para o diagnóstico diferencial e o achado de lesões associadas ao condiloma. A análise histopatológica não detecta o vírus, mas as alterações teciduais causadas pela infecção, como hiperplasia, hiperqueratose e coilocitose. O material para análise histopatológica pode ser obtido por biópsia, utilizando *punch*, tesoura delicada, bisturi, ou por cirurgia de alta frequência. No **Quadro 3** encontram-se os principais diagnósticos diferenciais para a infecção por HPV.

Quadro 3. Diagnósticos diferenciais da infecção por HPV

Ceratose seborreica
Molusco contagioso
Angioqueratose
Papilomatose não viral
Sífilides papulosas
Papiloma plano sífilítico
Líquen plano

Fibroma de vulva

Em caso de lesão genital verrucosa com características típicas de condiloma acuminado, a biópsia em geral não é necessária³³. Diante de várias lesões clinicamente atípicas em uma mesma região, recomenda-se biopsiar a mais atípica. Nesses casos, pode ainda haver outras lesões não causadas por HPV associadas, como um carcinoma basocelular ou uma dermatite actínica, que também poderão ser resolvidas com o tratamento empregado para o condiloma. Em casos de lesões genitais de longa duração ou recidivantes, é prudente a realização da biópsia, pela possibilidade de instalação de uma displasia, sobretudo na vulva.

C. Biologia molecular

Diferentes técnicas de biologia molecular podem ser utilizadas para a detecção da presença do HPV, como o teste de hibridização molecular, a captura híbrida, a reação em cadeia de polimerase (PCR) e a hibridização *in situ*. A técnica de hibridização é a mais sensível para a detecção do HPV³³. O teste de captura híbrida tem sido considerado o exame mais prático e comercial para a detecção do HPV, com alta sensibilidade e especificidade. A PCR tem sensibilidade e capacidade de identificação do DNA viral semelhantes às do método de captura híbrida⁷¹. Por fim, com o método de hibridização, é possível a avaliação do tecido ou do esfregaço celular ao mesmo tempo em que se avalia a presença ou não do vírus, apesar de sua menor sensibilidade³³. O *line blot assay* (LBA) e o *line array* (LA) permitem a detecção de múltiplos tipos em um único passo e sua identificação com elevada sensibilidade, o que é essencial em casos de infecções por mais de um tipo⁷².

O diagnóstico virológico baseado na biologia molecular pode ser indicado em casos específicos, sendo mais utilizado para estudos epidemiológicos.

Tratamento

Bases do tratamento do condiloma acuminado

O tratamento direciona-se inicialmente às lesões causadas por HPV, baseando-se em exérese da lesão, métodos citodestrutivos (físicos ou químicos), imunomodulação ou combinação dessas modalidades terapêuticas⁷³⁻⁷⁵. Algumas dessas terapias podem ser aplicadas pelo próprio paciente, sendo denominadas de autoaplicáveis. A escolha do tratamento deve ser realizada na dependência de fatores relacionados ao paciente (idade, preferência) e às lesões (tipo, extensão, quantidade e localização). Apesar de não existirem estudos que avaliem a relação custo-benefício de todas as opções terapêuticas para as lesões causadas pela infecção do HPV, alguns fatores econômicos também devem ser analisados no momento da escolha do tratamento, como: custo do procedimento, número de consultas médicas necessárias para a completa remissão da lesão, período de afastamento das atividades laborativas (para a realização do procedimento, retornos e recuperação) e a taxa de recorrência^{75,76}. Apesar de exibirem alguma eficácia, existe uma alta taxa de recorrência com a maioria dos tratamentos atualmente disponíveis^{77,78}. Os principais objetivos terapêuticos são a completa erradicação das lesões e a eliminação viral²⁰.

Um estudo conduzido em nosso meio comparou as diferentes formas de tratamento de condilomas acuminados, a saber: a) pacientes tratados com cauterização das lesões; b) pacientes tratados com interferon-alfa; c) pacientes tratados com associação de cauterização e interferon-alfa; d) pacientes tratados com placebo. A melhor taxa de cura foi obtida com a associação da cauterização e administração sistêmica de interferon-alfa⁷⁹.

A ablação cirúrgica da lesão mantém-se como a abordagem básica para o tratamento da maioria das lesões anogenitais causadas por HPV. A remoção cirúrgica oferece a vantagem da rápida eliminação da lesão, porém com os inconvenientes associados a qualquer procedimento cirúrgico, como sangramentos e infecção na ferida⁷⁶. O tratamento da lesão por HPV com cirurgia também se associa a alta taxa de recorrência, podendo chegar a 95%^{76,78}.

Entre os métodos citodestrutivos que utilizam agentes físicos, podem ser destacados: a eletrocoagulação, a crioterapia e a laserterapia⁷⁶. A eletrocauterização associa-se a menor risco de sangramento que a cirurgia, porém com menor eficácia e ainda elevada taxa de recorrência (76-78). O resultado na eliminação da lesão pode ser muito bom com a laserterapia com CO₂, o que também não reduz a recorrência das lesões, que cairia de 9 a 72%^{80,81}. Já com a crioterapia, a resposta pode não ser tão eficaz quanto a cirurgia, além de ser dolorosa e exigir várias sessões de tratamento^{76,82}. Em mulheres grávidas, a terapia com *laser* de CO₂ ou com a crioterapia têm sido consideradas eficazes e seguras para o tratamento da condilomatose^{76,83}. Essas modalidades terapêuticas podem remover rapidamente as verrugas, mas podem ser dolorosas, destrutivas e as recorrências são comuns, além da cicatriz residual no local^{33,76}.

A aplicação de agentes químicos constitui outra abordagem terapêutica citodestrutiva. O antimetabólito 5-fluorouracil atua inibindo a síntese de DNA e de RNA⁷⁶. A terapia tópica com 5-fluorouracil promove boa eliminação da lesão, mas com expressivo processo inflamatório⁸⁴. As desvantagens do fluorouracil residem na necessidade de injeção intralesional, o que é doloroso, além de associar-se a elevada recorrência e não poder ser administrado a gestantes, já que é teratogênico⁷⁶. Outros agentes tópicos utiliza-

dos no tratamento das verrugas genitais por HPV são os ácidos bicloroacético e tricloroacético, que causam coagulação química das lesões. Também possuem alta taxa de recorrência e podem causar dano ao tecido circunvizinho⁸⁵. A solução de podofilina já foi muito utilizada no tratamento das verrugas genitais, entretanto mostrava modestos índices de resolução das lesões (30 a 60%) e alta taxa de recorrência (30 a 70%)⁸⁵. Como a podofilina possui dois agentes mutagênicos implicados como carcinógenos, seu uso foi substituído pela podofilotoxina, que ainda pode ser aplicada pelo próprio paciente⁷⁶. A eficácia da podofilotoxina está entre 45 e 75%, com recorrência em 30 a 70% dos casos⁸⁷.

O tratamento da verruga genital por HPV pode ser direcionado à eliminação viral, o que constitui uma abordagem racional. Nessa linha de imunoterapia incluem-se os interferons e o imiquimode. A imunoterapia é considerada promissora no tratamento da lesão por HPV, pois pode potencializar a eficácia dos outros tratamentos e reduzir a taxa de recorrência⁷⁶. Espera-se que a imunoterapia provoque respostas no hospedeiro semelhantes às de indivíduos que apresentam regressão espontânea da lesão, o que se deve à atuação da imunidade celular, predominantemente com linfócitos T CD4-positivos e macrófagos⁸⁷. Os interferons parecem atuar por

meio de indução de proteínas antivirais, da promoção de ações imunorregulatórias e da inibição da diferenciação das células infectadas pelo HPV⁷⁶. Os estudos têm demonstrado uma significativa variabilidade na eficácia do tratamento de verrugas genitais com interferons, de 47 a 61%^{86,78}. Atualmente, a necessidade de múltiplas injeções intralesionais, os eventos adversos sistêmicos e o custo limitam seu uso na prática clínica.

Mais recentemente, o imiquimode, um agente imunomodulador, que induz a produção de interferons e outras citocinas, tem demonstrado eficácia, segurança e menor recorrência no tratamento das lesões genitais causadas por HPV. A próxima seção detalha o imiquimode e seu papel terapêutico na infecção pelo HPV. O **Quadro 4** exhibe as vantagens e desvantagens das diferentes modalidades.

Papel do imiquimode no tratamento do condiloma acuminado

O imiquimode é uma imidazoquinolina de baixo peso molecular, modificadora da resposta imune celular, que foi inicialmente indicada para o tratamento tópico de verrugas genitais externas e perianais (**Figura 19**)⁶⁷. Trata-se de um tratamento auto-aplicável, em que o

Quadro 4. Tratamento do HPV - vantagens e desvantagens das diferentes modalidades terapêuticas			
Tratamento	Tipo	Vantagens	Desvantagens
Cirurgia	Antitumor	- Rápida resolução da lesão	- Alta taxa de recorrência - Associa-se a sangramentos, infecções na ferida e formação de cicatriz
Eletrocautério	Antitumor	- Menos sangramento que o tratamento cirúrgico - Rápida resolução da lesão	- Alta taxa de recorrência - Pode deixar cicatriz no local do procedimento - Dor
Laserterapia	Antitumor	- Boa eficácia na resolução da lesão	- Alta taxa de recorrência - Dor - Alto custo - Pode deixar cicatriz no local da aplicação
Crioterapia	Antitumor	- Menos sangramento	- Alta taxa de recorrência - Dor - Alto custo - Menor taxa de resposta que a cirurgia - Pode deixar cicatriz no local da aplicação - Requer várias sessões
Agentes químicos	Antitumor	- Não requer procedimento cirúrgico	- Alta taxa de recorrência - Dor - Podem causar irritação local importante, com processo inflamatório, ulceração e formação de crosta - Requer várias sessões
Interferons	Antiviral	- Potencializa a eficácia de outros tratamentos - Reduz a taxa de recorrência	- Requer várias sessões - Alto custo - Eventos adversos sistêmicos - Dor com injeção intraliesional
Imiquimode	Antiviral	- Melhor tolerabilidade - Eficácia com redução da taxa de recorrência - Autoaplicável	- Alto custo - Resultados diferentes em homens - Irritação local

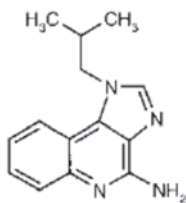


Figura 19 - Estrutura química do imiquimode.

próprio paciente realiza a aplicação domiciliar do medicamento, o que pode estar associado à melhora da adesão terapêutica.

Autoaplicação, boa tolerabilidade, mecanismo de ação único e taxa de eliminação da lesão relativamente alta e sustentada fazem do imiquimode uma terapia de primeira linha para verrugas genitais externas, com boa relação custo-eficácia, e uma apropriada terapia de segunda linha em caso de falhas dos outros métodos terapêuticos. Existe ainda a possibilidade de combinação do imiquimode aos outros tratamentos disponíveis.

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

A exposição sistêmica ao imiquimode após a aplicação tópica é mínima^{88,89}. Tygum *et al.* aplicaram imiquimode radiomarcado na pele de sete indivíduos saudáveis e demonstraram que cerca de 97% da dose permaneceram no local da aplicação⁹⁰. A administração percutânea de imiquimode em verrugas anogenitais, diariamente e por 16 semanas, sendo mantido no local da aplicação por 8 horas por dia, demonstrou que nem a substância nem seus metabólitos foram detectados na urina dos pacientes tratados⁸⁸. Quando administrado em dose única por via oral, menos de 1% do imiquimode é recuperado na forma íntegra na urina, porém cerca

de 12 metabólitos podem ser identificados, sobretudo na forma de conjugados glicoronídeos⁸⁸.

MECANISMO DE AÇÃO

O imiquimode é considerado um imunomodulador⁹⁰. Tanto a imunidade inata quanto a adquirida podem ser estimuladas após a aplicação tópica de imiquimode⁸⁸. Na **Figura 20** está esquematizado o mecanismo de ação do medicamento.

A imunoestimulação é alcançada pela ativação de células do sistema imune inato (monócitos, macrófagos e células dendríticas) por meio da ligação a receptores na superfície celular, como o receptor Toll ⁷⁹. Segue-se a secreção de citocinas pró-inflamatórias (interferon-alfa, fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-12), além de quimioquinas (interleucinas-1-6-8-10)⁹¹. Algumas dessas citocinas, particularmente a IL-12 e o INF-γ, também potencializam a resposta imune adquirida, em especial a ativação de linfócitos *T-helper* 1 (Th1), e outras respostas mediadas por células, importantes no controle de infecções virais, de outros microrganismos intracelulares e tumores⁹¹. Ao ativar indiretamente os linfócitos Th1, o imiquimode promove a produção de interferon-gama, que estimula os linfócitos T-citotóxicos, responsáveis pela destruição das células infectadas por vírus, bem como das células tumorais^{92,93}.

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

A partir da demonstração do efeito antiviral do imiquimode em modelos animais com herpes simples, começou a ser observada a indução da produção de citocinas antivirais, como INF-γ e TNF-α, e de citocinas que potencializam a resposta de linfócitos *T-helper* 1⁸⁸. Estudos *in vitro* demonstraram que a maioria das citocinas pode ser detectada em 1 a 4 horas após a estimulação com a substância^{94,95}. A aplicação tópica de imiquimode 1% a 5% em animais evidenciou que as citocinas estimuladas são detectadas apenas nas regiões que receberam a substância, sem efeito na pele que não a recebeu, de-

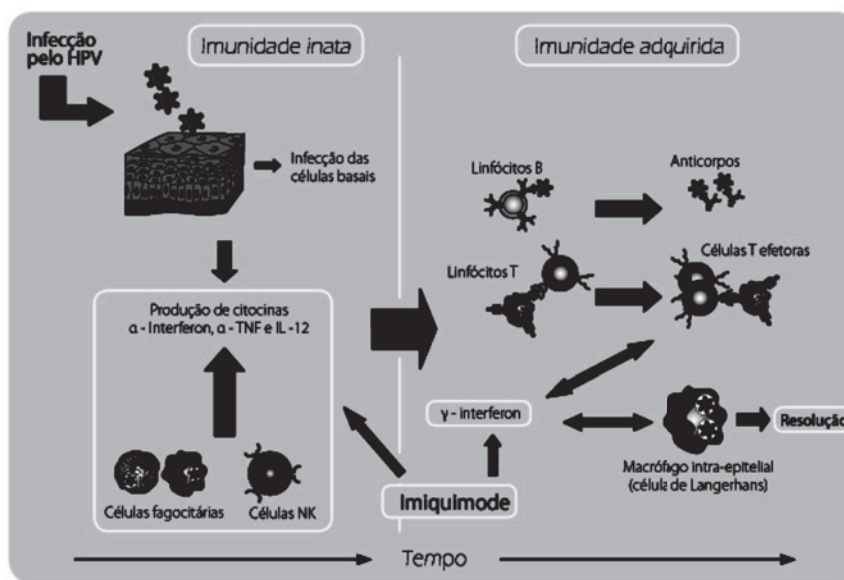


Figura 20 - Mecanismo de ação do imiquimode. NK - natural killer; TNF - fator de necrose tumoral; IL - interleucina.

monstrando sua atuação local⁹⁶. O imiquimode foi ainda testado em modelos animais com outros vírus, como herpes simples e citomegalovírus, e com tumores, sendo efetivadas suas respostas antivirais e antitumorais, por ativação da imunidade inata^{97,99}.

ESTUDOS CLÍNICOS

As metas tradicionais para o controle das doenças sexualmente transmissíveis – eliminação da infecção, eliminação dos sintomas, prevenção de sequelas a longo prazo e interrupção da transmissão – não têm sido atingidas no tratamento das verrugas genitais¹⁰⁰. Regressão espontânea das verrugas anogenitais ocorre em 10% a 30% de pacientes que recebem placebo, em estudos que avaliam as terapias para a infecção por HPV. Essa regressão está relacionada à resposta imune mediada por células, o que sugere que a potencialização da resposta imune pode ser uma alternativa aos métodos cirúrgicos ou citodestrutivos para o controle da doença. Até o final da década de 1990, a injeção de interferon era a única opção terapêutica direcionada à imunomodulação no tratamento das verrugas genitais, porém seu uso sempre foi limitado pela via de administração, pelos efeitos colaterais, pela eficácia relativa e pelo alto custo¹⁰⁰.

Estudos com imiquimode demonstram uma eficácia superior ao placebo na eliminação das verrugas anogenitais, mantendo o resultado por pelo menos 12 semanas após o término do tratamento^{100,102}. Tying *et al.* avaliaram a resposta terapêutica ao imiquimode, comparado ao placebo, em pacientes com verrugas genitais, e demonstraram a sua eficácia na redução da lesão e na carga viral no local, sem significativa reação cutânea local à droga¹⁰¹. Nesse estudo, ainda foi evidenciado o papel da imunidade celular pelo aumento intralesional de interferons, que são produtos de linfócitos Th1, nos pacientes que receberam imiquimode.

Um estudo de fase III, randomizado e duplo-cego, controlado com placebo, avaliou a eficácia e segurança de imiquimode (a 1% e a 5%) em relação ao placebo¹⁰². Foram avaliados 180 homens e 131 mulheres, com idade acima de 18 anos, apresentando entre duas e 50 lesões anogenitais, sendo indicada a administração no período da noite, três vezes na semana, por 16 semanas consecutivas. Os resultados mostraram que o imiquimode a 5% foi eficaz na eliminação da lesão, porém a eficácia do creme a 1% foi similar à do placebo. A resposta foi melhor em mulheres, provavelmente pelo menor tempo de lesão, quando comparado ao grupo masculino, e pela menor queratinização daquela. O tratamento foi bem tolerado e o eritema local foi o evento adverso mais frequente (67% no grupo com imiquimode a 5% e 24% no grupo com placebo), entretanto nenhum ou poucos pacientes apresentaram reação inflamatória local leve, em todos os grupos. Em outro estudo de fase III, os tratamentos com imiquimode a 1% ou 5% e com placebo foram administrados uma vez ao dia, por 16 semanas, encontrando-se melhor taxa de eficácia na eliminação da lesão quando comparado ao uso três vezes na semana, mas com reações locais mais frequentes e intensas¹⁰³.

Buck *et al.* avaliaram os dados dos dois estudos fase IIIa, citados anteriormente, e demonstraram que das 725 mulheres participantes, 75% apresentaram completa eliminação das lesões, em uma análise de falha terapêutica¹⁰⁴. Na análise de intenção de tratar (*intention-to-treat*), 62% das pacientes eliminaram totalmente

suas lesões e apenas 15% daquelas que tiveram uma inicial eliminação das verrugas apresentaram recorrência.

A avaliação do imiquimode como terapia adjuvante também demonstrou boa eficácia^{105,106}. Após o tratamento das verrugas genitais com *laser*, a aplicação de imiquimode associou-se à eliminação da lesão em 65% dos pacientes, após 3 meses. Nesse estudo, apenas 7,3% dos pacientes mostraram recorrência nos 6 meses seguintes ao término do tratamento com imiquimode¹⁰⁵. Quando aplicado após a excisão cirúrgica, o imiquimode resultou em taxa de recorrência, em 17 e 19 meses após o final do tratamento, de 15% e 20%, respectivamente, enquanto com o tratamento cirúrgico isolado, a recorrência chegou a 65%¹⁰⁶.

O uso de imiquimode também foi avaliado em pacientes imunocomprometidos. Conant *et al.* analisaram em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, a administração de imiquimode a 5% em pacientes HIV-positivo com lesões genitais por HPV¹⁰⁷. Um total de 97 homens e três mulheres foi orientado a fazer a autoaplicação de imiquimode ou placebo, três vezes por semana, por 16 semanas ou até a eliminação da lesão. A análise de intenção de tratamento (*intention-to-treat*) mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo com imiquimode e o grupo-placebo em relação às taxas de eficácia de eliminação da lesão. Entretanto, houve redução importante no tamanho da lesão no grupo do imiquimode, o que deve ser considerado, já que pacientes imunodeprimidos tendem a ter aumento no tamanho das lesões.

A aplicação tópica tem demonstrado significativa eficácia na indução e na manutenção da remissão em pacientes com lesões cutâneas genitais ou perianais causadas pelo HPV. A substância não pode ser usada em mucosas. O imiquimode deve ser aplicado diretamente na área afetada, à noite (antes de dormir), idealmente em três aplicações semanais, por até 16 semanas¹⁰⁸. Na manhã seguinte à aplicação, a área tratada deve ser lavada com sabonete neutro e água. A resposta usualmente é observada em 8 semanas^{103,109}. A taxa de recorrência é baixa, variando de 13% a 19%^{110,111}. Pode ser usado como terapia primária para o tratamento das lesões anogenitais causadas por HPV ou em terapia combinada a outras formas de tratamento, como crioterapia ou cirurgia.

A substância é bem tolerada e tem extensa margem de segurança⁸⁸. O imiquimode surgiu como uma opção diante da insatisfação dos médicos e dos pacientes em relação às outras abordagens terapêuticas, no que diz respeito a dor, destruição tecidual, altas taxas de recorrência, tempo gasto no tratamento, direcionamento apenas para a lesão visível. O **Quadro 5** traz algumas vantagens do imiquimode.

Pode ser utilizado em combinação a outros métodos de tratamento

Tanto os Centros de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) quanto a Associação Médica Americana recomendam que aqueles que tratam pacientes com HPV tenham o conhecimento e estejam preparados para a utilização dos diferentes tratamentos atualmente disponíveis, podendo ser necessária a combinação de uma terapia autoaplicável (imiquimode, por exemplo) e outra realizada pelo próprio médico (cirurgia, laserterapia ou crioterapia, por exemplo)⁸⁸. As diretrizes brasileiras, orientadas pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, definem o imiquimode como uma substância segura e efetiva para o tratamento de lesões anogenitais externas³³.

Quadro 5. Vantagens do imiquimode no tratamento das verrugas anogenitais por HPV

Autoaplicação, com mais privacidade e comodidade, além de menos tempo gasto com o tratamento
Boa tolerabilidade
Ausência de efeito sistêmico
Sem comprometimento dos tecidos vizinhos
Baixa taxa de recorrência
Eficácia comprovada
Efeito antiviral e antitumoral

Um aspecto importante é a individualização do tratamento, como já comentado anteriormente. A escolha do tratamento será mais bem definida tendo como base as opções disponíveis no momento, os efeitos colaterais, a experiência do médico, a eficácia, a conveniência de cada método e a preferência do paciente, além do número, tamanho e localização das lesões¹¹². Qualquer tratamento pode associar-se a desconforto local, menor ou maior, em que a sensibilidade do paciente também influenciará. Alguns pacientes irão preferir a autoaplicação, na privacidade de suas casas, sendo, nesses casos, o imiquimode uma opção eficaz e segura. Diante de uma pessoa com uma lesão extensa, a abordagem cirúrgica pode ser utilizada, tendo o imiquimode como terapia adjuvante para aumentar a taxa de eliminação da lesão e reduzir a recorrência.

SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

Em estudos de fase I, foi verificado que o imiquimode está associado à exposição sistêmica de menos 1%, e não demonstrou sensibilização ou fotossensibilização. Pode produzir processo irritativo local, sem comprometimento de tecidos vizinhos. Quando comparado a uma loção hidratante à base de vaselina, o imiquimode mostrou-se menos irritativo em pele não lesada⁸⁸.

Em estudos de fase II, foram coletadas informações sobre eventos adversos. Estes foram similares em homens e mulheres, exceto pelo fato de os homens terem se queixado mais de prurido e as mulheres, mais de queimação. Formação de cicatrizes não foi relatada, apesar de infrequentemente (< 1%) terem sido notadas hipó ou hiperpigmentação no local da aplicação.

A avaliação de estudos fase III também contribuiu com informações sobre a segurança do imiquimode. Pelo processo inflamatório local, a principal alteração clínica é o eritema, seguido de queimação e irritação e, menos frequentemente, de ulceração e dor. No **Quadro 6**, é demonstrada a porcentagem de eritema encontrada em um estudo duplo-cego controlado com placebo e que avaliou 311 pacientes em tratamento com aplicação três vezes por semana, enquanto no **Quadro 7** se demonstra a porcentagem de reações leves ou ausentes^{101,111}. A aplicação de imiquimode em esquema diário, apesar de bem tolerado, associou-se a mais eventos adversos que o seu emprego três vezes por semana (**Quadro 8**)^{102,111}. Sintomas sistêmicos foram mínimos ou ausentes, condizentes com a baixa taxa de exposição sistêmica, sendo provavelmente devidos à produção de citocinas produzidas no local para a circulação sanguínea.

Durante os estudos que avaliaram o tratamento com imiquimode, a taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi baixa e comparável entre os grupos que receberam imiquimode a 5%, imiquimode a 1% ou placebo^{101,102}. A segurança durante a gra-

Quadro 6. Porcentagem de eritema com a administração de imiquimode, três vezes por semana

Tipo de tratamento	Nenhum	Leve	Moderado	Grave
Imiquimode 5%	33%	27%	34%	6%
Imiquimode 1%	74%	22%	4%	0%
Placebo	76%	21%	3%	0%

Quadro 7. Porcentagem de reações ausentes ou leves com a administração de imiquimode a 5%, três vezes por semana

Tipo de reação cutânea	% de reações
Erosão	89%
Escoriação	94%
Prurido	95%
Edema	97%
Induração	98%
Ulceração	98%
Vesículas	99%

Quadro 8. Porcentagem de reações cutâneas adversas com a administração de imiquimode a 5%, em esquema de aplicação diária

Tipo de reação cutânea	Nenhum	Leve	Moderado	Grave
Eritema	17%	16%	44%	23%
Erosão	52%	16%	28%	3%
Escoriação	58%	22%	17%	3%
Edema	61%	21%	14%	4%
Prurido	66%	15%	13%	5%
Induração	76%	18%	5%	0%

videz não foi testada e recomenda-se que um método contraceptivo eficaz seja utilizado em mulheres em idade reprodutiva¹¹⁰.

PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR HPV

Devido à pandemia já mundial de infecção pelo HPV nas últimas décadas e à morbimortalidade associada às lesões e ao risco de desenvolvimento de câncer, a sua prevenção torna-se a chave para esse importante problema de saúde pública³.

Os métodos de prevenção primária envolvem a interferência nos fatores que propiciam a transmissão do vírus, como por exemplo, aqueles relacionados aos hábitos e comportamentos sexuais. No passado, a prevenção primária de verrugas genitais por HPV era realizada através de abstinência sexual, fidelidade mútua a longo prazo ou uso de preservativos^{110,113}. As duas primeiras opções eram consideradas, até recentemente, as únicas condutas efetivas, já que as lesões por HPV também ocorrem em áreas não protegidas pelo preservativo. Entretanto, em uma população de mulheres jovens, o uso regular de preservativo demonstrou redução de 70% no risco de adquirir HPV^{114,115}. Campanhas de prevenção da infecção pelo HPV, bem como das outras doenças sexualmente transmissíveis, também contribuem para a conscientização dos indivíduos sobre a importância do “sexo seguro”.

Atualmente, a arma mais eficaz na prevenção primária da infecção pelo HPV é a vacinação, dirigida aos tipos de vírus mais frequentes, responsáveis pelas lesões genitais.

Dispomos, hoje, de duas vacinas seguras e eficazes para infecções e doenças causadas pelos tipos de HPV contidos nos produtos. A primeira vacina foi aprovada em 2006 e conta com quatro VLP (6, 11, 16 e 18). Assim, confere proteção para os condilomas acuminados (verrugas anogenitais) e ao mesmo tempo para as neoplasias intraepiteliais e os cânceres de vulva, vagina, colo uterino e de ânus. Sua posologia é de três doses IM: 0 dia, 60 dias e 180 dias. No Brasil, está liberada para uso em meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade. A segunda vacina, no Brasil, está aprovada desde 2008 para uso em meninas e mulheres de 10 a 25 anos de idade e comprovou eficácia apenas para as neoplasias intraepiteliais e câncer do colo uterino. Esta vacina contém duas VLP (16 e 18). Também deve ser aplicada em três doses IM: 0 dia, 30 dias e 180 dias.^{116,117}

Em relação à prevenção secundária, o principal objetivo é evitar o desenvolvimento de doença clinicamente evidente, uma vez que o indivíduo já foi infectado³. A triagem de indivíduos assintomáticos, através do exame de Papanicolaou, pode revelar alterações citopatológicas causadas pela infecção viral. Tem sido considerado que o momento para o início da triagem citológica deve ser baseado na idade de início da vida sexual, e não na idade cronológica³. A Sociedade Americana de Câncer sugere o início da investigação em um período de 3 anos após o início da atividade sexual vaginal, mas não depois dos 21 anos^{116,117}. De uma maneira geral, o exame de Papanicolaou está indicado para o rastreio do câncer de colo uterino 3 anos depois de iniciada a vida sexual ou com 25 anos de idade, o que acontecer primeiro. Todavia, muitos médicos e muitas mulheres preferem ter um exame de base assim que existir coito vaginal. Isso pode levar a um vínculo maior da mulher com o sistema de saúde, pois outras situações podem ocorrer, como, DST/HIV, gravidez não planejada, disfunção sexual...

Evidências relacionadas à história natural da infecção pelo HPV e lesões de colo de útero de baixo e alto riscos sugerem que exista pouco risco de não se identificar uma lesão em até 3 a 5 anos após o início da exposição ao vírus^{118,20}.

Por fim, a prevenção terciária é direcionada ao tratamento de indivíduos com infecção persistente, com o objetivo de evitar o desenvolvimento de doença clinicamente grave³. Uma vez detectada a lesão, diferentes abordagens terapêuticas podem ser empregadas, inclusive em associação. A taxa de recorrência é elevada após o tratamento das verrugas genitais por HPV. O imiquimode tem sido associado à eliminação eficaz da lesão, bem como à redução da taxa de recorrência, seja em monoterapia ou em combinação com outros métodos terapêuticos⁶⁷.

Em outro artigo serão abordadas outras lesões induzidas por HPV, como as neoplasias do colo uterino, do ânus e do pênis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brown DR, Fife KH. Human papillomavirus infections of the genital tract. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1455-85.
- Chang F. Role of papillomaviruses. *J Clin Pathol* 1990; 43: 269-76.
- Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storh K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 727-746.
- Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 203-11.
- Brentjens MH, Yeung-Yue KA, Lee PC, Tyring SK. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin* 2006; 20: 315-331.
- Syrjänen KJ. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. *APMIS* 1989; 97: 957-70.
- Alves RRF. Infecção cervical por múltiplos tipos do papilomavírus humano em adolescentes sexualmente ativas: prevalência, fatores associados e anormalidades citológicas. Tese de doutorado. Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2006.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Cf papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
- Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S18-S26.
- Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990; 63: 1129-36.
- Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 934-7.
- Crook T, Fisher C, Vousden KH. Modulation of immortalizing properties of human papillomavirus type 16 E7 by p53 expression. *J Virol* 1991; 65: 505-10.
- Gravitt PE, Shah KV. The biology of human papillomavirus infections. In: Rohan TE, Shah KV, eds. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2004: 81-99.
- Woodworth CD. HPV innate immunity. *Front Biosci* 2002; 7: d2058-71.
- Stanley MA. Immunobiology of papillomavirus infections. *J Reprod Immunol* 2001; 52: 45-59.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rosseau MC et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415.
- Nees M, Geoghegan JM, Hyman T, Frank S, Miller L, Woodworth CD. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaB-responsive genes in cervical keratinocytes. *J Virol* 2001; 75: 4283-96.
- Barnard P, Payne E, McMillan NA. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon-alpha. *Virology* 2000; 277: 411-9.
- Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, Hwang ES, Namkoong SE, Um SJ. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism in cervical carcinogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275: 6764-9.
- Gal SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 149-154.
- Minkoff HL, Eisenberg-Marytiah D, Feldman J et al. Prevalence and incidence of gynecologic disorders among women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 824-36.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med* 1998; 338: 423.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1272-8.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-5.
- Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285: 2995-3002.
- Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. *J Infect Dis* 2002; 186: 462-9.
- Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1336-43.
- Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Franco EL, Villa LL, Petzl-Erler ML. Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer and human papillomavirus infection in Brazilian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1183-91.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
- Khanna J, Van Look PFA, Griffin PD. *Reproductive health: a key to a brighter future: biennial report 1990-1991*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.

32. Cates W. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis 1999; 26(Suppl 4) S2-7.
33. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes: Papilomavírus Humano (HPV) – Diagnóstico e Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.
34. Nicolau SM, Camargo CGC, Stávale JN, Gallo C, Dôres GB, Lörincz A, et al. Hybrid capture in the detection of HPV DNA in male sexual partners of women with genital infection. 19th International Papillomavirus Conference, HPV 2001, Florianópolis; 2001.
35. Brady M. Common viral skin problems of childhood: warts and molluscum. J Pediatr Health Care 1988; 2: 208.
36. Bjorge T, Kravdal O. Reproductive variables and risk of uterine cervical cancer in Norwegian registry data. Cancer Causes Control 1996; 7: 351.
37. Cavalcanti SMB, Zardo LG, Passos MLR, Oliveira LHS. Epidemiological Aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. J Infection 2000; 40: 80-87.
38. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-9.
39. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000; 205: 189-93.
40. Lowy DR, Klizebauer R, Schiller JT. Genital human papillomavirus infection. Proc Nat Acad Sci USA 1994; 91: 2435-2440.
41. Registro Nacional de Patologias Tumorais. Diagnóstico de Câncer 1992. INCA (Pro-Onco). Ministério da Saúde, Brasil, 1992: 1985-1991.
42. Noronha V, Mello W, Villa L, Brito A, Macedo R, Mota R et al. Papilomavirus humano associado a lesões de cérvix uterina. Rev Soc Bras Medicina Trop 1999; 32: 235-250.
43. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factor for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus HIV-positive and high-risk HIV-negative women. J Infect Dis 2001; 183: 383-91.
44. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, Greer P, Rolston F, Evatt BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma: retrospective analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. Am J Pathol 1992; 140: 1345-55.
45. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 1997; 337: 1350-8.
46. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. Cancer Res 1999; 59: 753-7.
47. Kiviat NB, Critchlow CW, Holmes KK, Kuypers J, Sayer J, Dunphy C, et al. Association of anal dysplasia and human papillomavirus with immunosuppression and HIV infection among homosexual men. AIDS 1993; 7: 43-9.
48. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuypers J, Daling JR, Hawes SE, et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. AIDS 1995; 9: 1255-62.
49. Snoeck R. Papillomavirus and treatment. Antiviral Research 2006; 71: 181-191.
50. Ciuffo G. Innesso positivo con filtrato di verruca vulgare. Giorn Ital Mal. Venereol 1907; 48: 12-17.
51. Professional Advisory Board (PAB) of the Australia and New Zealand HPV Project. Guidelines for the Medical Management of Genital HPV and/or Genital Warts in Australia and New Zealand. 3rd Edition; 2002.
52. Trofatter KF. Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. Am J Med 1997; 102 (5A): 21-27.
53. Arany I, Tyring SK. Status of local cellular immunity in interferon-responsive and non-responsive human papillomavirus-associated lesions. Sex Transm Dis 1996; 23-475.
54. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. BJU Int 2002; 90(5): 498-506.
55. Hudelo, Oury, Cailliau. Duskerá érytroplásiforme de la muquese vulvaire. Bull Soc fran Dermat et Syph 1922; 29: 139.
56. Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid Papulosis of the genitalia. Arch Dermatol 1979; 115: 306.
57. Crum CP. Vulvar intra-epithelial neoplasia: The concept and its application. Hum Pathol 1982, 13:187.
58. Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD Terminology Committee. J. Reprod Med, 31:973, 1986.
59. Ridley CM, Frankman O, Jones ISC, Pincus S, Wilkinson EJ. New nomenclature for vulvar disease. Report of the Committee on Terminology. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 769.
60. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Pretti M, Heller DS, Scurry, Haefner H, Neill S. Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia. 2004 Modified Terminology ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med 2005; 50: 807.
61. Pelisse M, Orth G, Croissant O, Lessana-Leibowitch M, Sedel D, Moyal-Barraco M, Hewit J & Escande JP. Données anatomo-clinique et viriologique dans vingt cas de maladie de Bowen vulvaire. Ann Dermatol Venereol 1985; 112: 749.
62. Haefner HK, Tate JE, Mclachlin CM, Cum CP. Vulvar intraepithelial neoplasia. Age, morphological phenotype, papillomavirus DNA and coexisting invasive carcinoma. Hum Pathol 1995; 26: 147.
63. Leibowitch M, Neill S. Pelisse M & Moyal-Barraco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histopathological and viral findings in 78 women. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 1135.
64. Pelisse M & Paniel BJ. Néoplasie vulvaire épithéliale, maladie de Bowen et papulose bowénoide. Clinique et traitement. In: Age et reproduction. Ménopause. Pathologie vulvaire. Paris, Masson, 1994. pp. 95-99.
65. Almeida Filho GL. Neoplasia intra-epithelial vulvar: estudo clínico e histopatológico. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1998.
66. Fiorica JV, Cavanagh D, Marsden DE, Shepherd J, Ruffolo EH, Songster CL. Carcinoma in situ of the vulva: 24 years' experience in Southwest Florida. Southern Med J 1988; 81: 589.
67. Campagne G, Roca M, Martinez A. Successful treatment of a high-grade intraepithelial neoplasia with imiquimod, with vulvar pemphigus as a side effect. Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 109(2): 224.
68. Richter ON, Petrow W, Wardelmann E, Dorn C, Kupka M, Ulrich U. Bowenoid papulosis of the vulva – immunotherapeutical approach with tropical imiquimod. Arch Gynecol Obstet 2003; 268(4): 333.
69. Marchitelli C, Secco G, Perrotta M, Lugones L, Pesce R, Testa R. Treatment of Bowenoid and basaloid vulvar intraepithelial neoplasia 2/3 with imiquimod 5% cream. J. Reprod Med 2004; 49(11):876.
70. Wendling J, Saiaq P, Berville-Levy S, Bourgault-Villada I, Clerici T, Moyal-Barraco M. Treatment of undifferentiated vulvar intraepithelial neoplasia with 5% imiquimod cream: a prospective study of 12 cases. Arch Dermatol 2004; 140(10): 1220.
71. Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP, et al. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. Diagn Mol Pathol 1999; 8: 157-64.
72. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. J Clin Virol 2005; 325: S43-S51.
73. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Specific therapies for human papilloma virus infections. Curr Opin Infec Dis 1998; 11: 733-737.
74. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. J Clin Virol 2005; 32 (Suppl. 1): S82-S90.
75. Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 365-381.
76. Severson J, Evans TY, Lee P, Chan T, Arany I, Tyring SK. Human Papillomavirus Infections: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapy. J Cut Med Surg 2001; 5(1): 43-60.
77. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 1993; 43: 78-80.
78. Centers for Disease Control and Prevention. 1998 sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 1997; 47: 88-95.
79. Isolan TB, Almeida Filho GL, Passos MRL, Bravo RS. Estudo comparativo de diferentes formas de tratamento de condilomas acuminados. DST- J bras Doenças Sex Transm 2004; 16(2): 23-27.
80. Ferenczy A, Behelak Y, Haber G, et al. Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. J Gynecol Surg 1995; 11: 41-50.
81. Stone KM. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. Clin Infect Dis 1995; 20: S91-S97.
82. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. Sex Transm Dis 1993; 20: 344-345.
83. Arena S, Marconi M, Frega A, Villani C. Pregnancy and condyloma: evaluation about therapeutic effectiveness of laser CO2 on 115 pregnant women. Minerva Ginecol 2001; 53: 389-96.
84. Pride GL. Treatment of large lower genital tract condylomata acuminata with topical 5-fluorouracil. J Reprod Med 1990; 35: 384-387.
85. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. Genitourin Med 1987; 63: 390-392.
86. Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN. Podophyllotoxin 0.5% vs podophyllin 20% to treat penile warts. Genitourin Med 1988; 64: 263-265.

87. Frazer PA, Lacey CJM. Podophylotoxin is superior to podophyllin in the treatment of genital warts. *J Eur Acad Venereol* 1993; 2: 328-334.
88. Coleman N, Birley HDL, Renton AM et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 768-774.
89. Richwald GA. Imiquimod. *Drug Today (Barc)* 1999; 35(7): 497-511
90. Tygum KL, Smith SL, Myers JA et al. Percutaneous penetration of [¹⁴C]-imiquimod from a single application of cream. *Pharm Res* 1995; 12(9, Suppl.): Abst PDD 7339.
91. Garland SM. Imiquimod. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(2):85-89.
92. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolonas: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Expert Dermatol* 2002; 27: 571-577.
93. Hengge UR, Benninghoff B, Ruzicka T, Goos M. Topical immunomodulators: progress towards treating inflammation, infection and cancer. *Lancet Infect* 2001; 1: 189-198.
94. Marini M. Imiquimod 5% cream: a topical immune response modifier. *Int J Dermatol* 2002; 41(Suppl 1): 1-2.
95. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukocyte Biol* 1995; 58: 365-72.
96. Megyeri K, Au WC, Rosztochy I, et al. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar transduction pathways. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2207-18.
97. Imbertson LM, Beurline Jm, Couture AM et al. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 734-739.
98. Harrison CJ, Janski L, Voychekovski T, Bernstein DI. Modification of immunological response and clinical disease during topical R-837 treatment of genital HSV-2 infection. *Antiviral Res* 1998; 10: 209-224.
99. Chen M, Griffith BP, Lucia HL, Hsiung GD. Efficacy of S-26308 against guinea pig cytomegalovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;32:678-683.
100. Sydky YA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MJ, Hatcher JF, Bryan GT. Inhibition of murine growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res* 1992; 52: 3528-3533.
101. Tying SK, Arany I, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH, McDermott DJ, Slade HB. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998; 178(2): 551-555.
102. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. Self-administered topical imiquimod 5% cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
103. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 230-239.
104. Buck HW, Fortier M, Knudeen J, Paavonen J. Imiquimod 5% cream in the treatment of anogenital warts in female patients. *Int J Gyn Obstet* 2002; 77: 231-238.
105. Hoyme UB, Hegedorn M, Schindler AE, et al. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10: 79-88.
106. Carrasco D, vander Straten M, Tying S. Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4 Suppl): S212-S216.
107. Conant MA, Opp KM, Gilson RJ, et al. A vehicle-controlled safety and efficacy trial evaluating 5% imiquimod cream for the treatment of genital / perianal warts in HIV-positive patients. 56th Annu Meet Am Acad Dermatol (Feb 27-Mar 4, Orlando, FL) 1998, Abst 225.
108. CDC Sexually Transmitted Disease Guidelines. Genital warts. *MMWR*. 2006; 55: 62-67.
109. Maitland JE, Maw R. An audit of patients who have received imiquimod cream 5% for the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS*. 2000; 11: 268-270.
110. Gross G. Treatment of Human Papillomavirus infection and associated epithelial tumors. *Intervirology* 1997; 40: 368-377.
111. Cox JT. Genital Warts: Best Practices for Diagnosis and Management 2006, Available on: www.medscape.com. Acessado em 17/06/2008.
112. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J*. 2006; 12: 5.
113. Trofatter Jr JF. Imiquimod in clinical practice. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 17-19.
114. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005; 32(Suppl 1): S16-S24.
115. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2645-2654.
116. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA et al. *Lancet Oncol*. 2005; 6:271-278.
117. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women; a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
118. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(2 Suppl): S65-S81.
119. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
120. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-9.

Endereço para Correspondência:

MAURO ROMERO LEAL PASSOS

Setor de DST, Universidade Federal Fluminense

Rua Ernani Melo, 101, anexo. Centro.

Niterói, RJ.

CEP: 24220-100

E-mail: maurodst@vm.uff.br

Recebido em: 21/10/2008

Aprovado em: 23/01/2009