

SÉRIE DE CASOS DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR TRATADOS COM IMIQUIMODE

CASE SERIES OF VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA TREATED WITH IMIQUIMOD

Isabel CC Val¹, Susana Aidé², Anna Gatto³, Camila Camacho³, Jaqueline Vasconcellos³, Maria Fernanda Vicentini³, Renata do Val⁴, Camila do Val⁴, Renato Bravo⁵, Gutemberg Almeida⁶, Livia Sampaio⁷, Fabiana Resende⁸, José A. Pantaleão⁹

RESUMO

O termo neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) inclui as lesões precursoras do câncer de vulva, sendo divididas em NIV escamosa e não escamosa. A NIV escamosa compreende a NIV tipo usual, a qual se encontra relacionada à infecção pelo HPV, à multicentricidade de lesões, à atividade sexual e ao fumo, sendo mais frequentemente observada em mulheres jovens. Já a NIV diferenciada está relacionada ao líquen escleroso, não estando associada à infecção induzida por HPV, nem ao comportamento sexual, acometendo pacientes mais idosas. A NIV não escamosa está relacionada à doença de Paget e ao melanoma *in situ*. O tratamento padrão da NIV é cirúrgico e consiste na excisão ampla da lesão com margem de segurança. Este estudo objetiva avaliar o uso do imiquimode creme a 5% no tratamento da NIV tipo usual de forma isolada e/ou, associado ao procedimento cirúrgico. O imiquimode já é utilizado com eficácia no tratamento de lesões condilomatosas genitais. Além disso, tem-se mostrado eficaz em lesões de NIV tipo usual.

Palavras-chave: neoplasia intraepitelial vulvar, HPV, câncer de vulva, DST

ABSTRACT

The term vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) includes the precursor lesions of vulvar cancer, being divided into squamous VIN and non-squamous VIN. The squamous VIN refers to the usual type VIN, which is related to HPV infection, multicentricity of lesions, sexual activity and smoking being more frequently observed in young woman. The VIN differentiated type, which is related to vulvar dermatoses, such as lichen sclerosus, is not associated with HPV-induced infection or sexual behavior and affects older patients. The non-squamous VIN is related to Paget's disease and melanoma "in situ". The standard VIN's treatment is a surgical wide excision of the lesion with a safety margin. This study aims to test the use of imiquimod 5% cream in the treatment of usual type VIN isolated, and/or associated with surgical procedure. The imiquimod is already successfully used in the treatment of genital condylomatous lesions. Moreover, it has been shown to be effective in usual type VIN lesions.

Keywords: vulvar intraepithelial neoplasia, HPV, vulvar cancer, STD

INTRODUÇÃO

Até pouco tempo as NIV escamosas subdividiam-se em NIV 1, 2 e 3 de acordo com a espessura do epitélio acometida. Quando apenas um terço da distância entre a membrana basal e a superfície do epitélio era atingido, denominava-se NIV 1. Quando dois terços eram acometidos chamava-se NIV 2 e quando toda a espessura do epitélio estava comprometida, NIV 3. Com base em diferenças histopatológicas, a NIV 3 foi então subdividida em indiferenciada (HPV-induzida) e diferenciada (líquen-induzida). A fim de simplificar e uniformizar a nomenclatura das

lesões intraepiteliais neoplásicas escamosas da vulva, a *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) formulou, em 2004, uma nova classificação da "neoplasia intraepitelial vulvar". O termo NIV 1 foi eliminado e passou a ser a tradução da infecção causada pelo HPV no epitélio vulvar, representando, simplesmente, uma infecção viral transitória. Portanto, a classificação utilizada atualmente é: NIV tipo usual e NIV tipo diferenciada. A NIV tipo usual inclui as antigas NIV 2 e NIV 3, cujos termos clínicos antigos eram doença de Bowen e papulose bowenoide, e os histológicos eram displasia e carcinoma *in situ*. Essas lesões estão associadas aos HPV oncogênicos, sobretudo o HPV 16, sendo subdivididas, histologicamente, em NIV verrucoide (condilomatosa), NIV basaloide e NIV mista (verrucoide/basaloide)¹.

O termo "tipo usual" deve-se à facilidade com que essas lesões são reconhecidas macroscopicamente, sendo as mais frequentemente observadas. Entretanto, apresentam menor probabilidade de progressão para o carcinoma escamoso de vulva, quando comparada à NIV tipo diferenciada.

A NIV verrucoide acomete sobretudo mulheres jovens, e as lesões têm aspecto verrucoso e distribuição multifocal. Já a NIV basaloide é mais comum em mulheres mais velhas com lesões únicas e bem delimitadas. Apesar de ambas terem a capacidade de evoluir para o câncer de vulva, a NIV verrucoide encontra-se menos envolvida nos casos de invasão.

Já a NIV diferenciada é rara, sendo observada no tecido adjacente ao carcinoma escamoso de vulva associado ao líquen escler

¹ Professora Adjunta do Departamento Materno-infantil da Disciplina de Ginecologia e Professora da Pós-graduação em Ciência Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

² Professora Adjunta do Departamento Materno-infantil da Disciplina de Ginecologia.

³ Internas do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal Fluminense.

⁴ Alunas do Curso de Graduação em Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

⁵ Professor Adjunto do Departamento Materno-infantil e Chefe do Serviço de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

⁶ Professor Adjunto de Ginecologia da UFRJ e Diretor do Instituto de Ginecologia da UFRJ.

⁷ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

⁸ Professora Assistente de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense.

⁹ Professor Associado do Departamento Materno-infantil da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

roso. O termo “diferenciada” refere-se ao aspecto histológico da lesão, que exhibe atipia apenas na camada basal de um epitélio com diferenciação mantida. Esse tipo de NIV é de maior potencial oncogênico, não estando associado à infecção por HPV, acometendo mulheres mais idosas¹.

Portanto, dois tipos de câncer escamoso de vulva são identificados: câncer escamoso queratinizado (não HPV-induzido) e não queratinizado (HPV-induzido).

A NIV caracteriza-se por não ter uma aparência macroscópica uniforme. Do ponto de vista clínico, a lesão apresenta uma grande variedade de aspectos, considerando-se o número, a localização, a extensão e a coloração da mesma.

Clinicamente, a NIV tipo usual pode se apresentar como pápulas, coalescentes ou individuais, únicas ou múltiplas, de aspecto hiperpigmentado (escuro), liquenificado e hiperqueratótico (branco), eczematoide e descamativo (rôseo) ou eritoplásico (vermelho), dependendo de sua localização (mucosa ou superfície cutânea)^{1,2}. Podem ser observadas, também, lesões de aspecto verrucoso e pápulas mescladas de cinza e branco, assemelhando-se ao condiloma acuminado.

Como a aparência clínica da NIV é muito variável, torna-se imperativo biopsiar todas as lesões suspeitas, para que não se perca a oportunidade de fazer o diagnóstico precoce da lesão intraepitelial e, principalmente, da invasão inicial.

OBJETIVO

Avaliar o uso do imiquimode creme a 5% no tratamento da NIV tipo usual de forma isolada e/ou, associado à excisão da lesão. Avaliar os efeitos locais do uso do imiquimode enfocando as reações adversas e a tolerabilidade.

MÉTODOS

Participaram do estudo três pacientes com diagnóstico histopatológico de NIV tipo usual atendidas no Ambulatório de Patologia Vulvar do Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói-RJ. As pacientes foram tratadas com imiquimode creme a 5% de forma isolada ou associada à excisão ampla da lesão (vulvectomia superficial parcial).

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente de 20 anos, não fumante, referindo aparecimento de lesões em região de grandes lábios e perianal há 6 meses. Ao exame, apresentava lesões papulosas, multifocais, hipercrômicas e hiperkeratóticas. O diagnóstico clínico foi de NIV tipo usual extensa. O diagnóstico histológico foi de NIV tipo usual. Foi iniciada a terapia com imiquimode a 5%, três vezes por semana. Com 10 semanas de tratamento, observamos redução de mais de 75% da área de lesão. A paciente completou 18 semanas de uso do imiquimode, resultando em regressão total das lesões. O último foco de lesão a regredir foi na face externa de grande lábio direito. A paciente segue em acompanhamento ambulatorial semestral e não apresenta recidiva de lesão (**Figuras 1 e 2**).



Figura 1 – Caso 1. Lesões papulosas coalescentes, hiperpigmentadas, localizadas desde a porção cranial de vulva até a região perineal. A histologia revelou NIV tipo usual.



Figura 2 – Dezitoito semanas após o tratamento com imiquimode. Ausência de lesão.

Caso 2

Paciente de 46 anos, fumante (um maço/dia), não sabendo precisar o tempo de aparecimento das lesões, foi diagnosticada como NIV tipo usual multifocal extensa. Devido à maior probabilidade de lesão invasora nessa faixa etária, optou-se pela exérese cirúrgica da lesão. Após cicatrização total da ferida operatória e confirmação histopatológica de não haver invasão, foi iniciada a terapia com imiquimode a 5% e, após 11 onze semanas de tratamento já observamos resultados parciais satisfatórios: redução de mais de 75% da lesão restante após a cirurgia, permanecendo, ainda, um foco de lesão perianal, que se mostrou um pouco mais resistente ao tratamento. Essa paciente completou aproximadamente 30 semanas de uso do imiquimode, apresentando-se assintomática, com remissão total das lesões (**Figuras 3 e 4**).



Figura 3 – Caso 2, antes do tratamento. Lesões de aspecto verrucoso e pápulas mescladas de marrom, cinza e branco, assemelhando-se ao condiloma acuminado. A histologia revelou NIV tipo usual.

Figura 4 – Após 11 semanas de tratamento com imiquimode, observa-se pequena lesão papulosa, marrom, localizada em região perianal.

Caso 3

Paciente de 60 anos, encaminhada ao ambulatório de DST por lesões verrucosas e condilomas vulvares recidivantes. Ao exame, apresentava lesões verrucosas policrômicas e espessadas em região de pequenos lábios, além de ulceração e condilomas em região perianal, compatíveis com NIV do tipo usual. Foi realizada a biópsia em pequenos lábios que confirmou o diagnóstico de NIV do tipo usual com aspecto verrucoso. Iniciada terapia com imiquimode a 5%, três vezes por semana, apenas em região de pequenos lábios, e após 8 semanas já apresentava 80% de regressão da lesão (**Figuras 5 e 6**).



Figura 5 – Caso 3, antes do tratamento. Lesão de aspecto verrucoso formando uma placa papulosa de coloração branca e cinza. A histologia revelou NIV tipo usual verrucosa.

DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico através de excisão ampla da lesão (excisão local ou vulvectomia parcial superficial) com margem de segurança de pelo menos 1 cm é o tratamento padrão da NIV. Essa abordagem oferece efeito cosmético satisfatório e a possibilidade de estudo histológico. A dimensão da excisão cirúrgica dependerá da idade da paciente, do número, da extensão e da localização das lesões³.

Outro aspecto importante, sobretudo nas mulheres jovens, é a conservação do clitóris, mesmo quando forem realizados procedimentos maiores. A enxertia cutânea ou a rotação de retalhos cutâneos devem ser empregadas, quando necessário, para reduzir a taxa de deiscência e melhorar o efeito cosmético.

O percentual de espécimes cirúrgicos com margens comprometidas varia de 24 a 68%. Recorrências são comuns, já que a cirurgia não elimina o vírus. A progressão da doença não é influenciada pela excisão radical e, além disso, cirurgias podem mutilar a vulva, causando estresse psicológico. Portanto, tratamentos alternativos são necessários.

O tratamento pelo *laser* pode ser feito sob a forma de excisão ou de vaporização. Todavia, a aparelhagem é cara e pouco disponível. A vaporização é eficaz em pequenas e múltiplas lesões localizadas em mucosa ou pele glabra, contudo o método não fornece amostra de tecido para exame histopatológico, portanto as biópsias prévias deverão ser múltiplas para afastar invasão oculta⁴.

Atualmente, existe a possibilidade de tratamento clínico com o uso do imiquimode, uma nova droga que se mostrou eficaz no tratamento das verrugas genitais⁵ e alguns autores já mostraram sua eficácia em lesões de NIV tipo usual^{6,7}. Trata-se de um modulador da imunidade mediada por células com grande capacidade antiviral, por aumentar os níveis locais de interferons, do fator de necrose tumoral (TNF) e de interleucinas.



Figura 6 – Oito semanas após o tratamento com imiquimode. Redução da lesão em cerca de 80%.

O princípio ativo do imiquimode é o metilpropilimidazol-quinolinamina, uma amina heterocíclica mononucleosídica que pertence a uma classe de produtos conhecidos como modificadores de resposta imune. A aplicação tópica de imiquimode em concentração de 1% e 5% sobre a pele de camundongos demonstrou tanto acréscimo nos níveis de RNA-mensageiro quanto nas concentrações de proteínas como interferon e TNF- α ⁸.

Sua apresentação é cristalina, sendo seu componente estável e insolúvel em água e na maior parte dos solventes orgânicos. Cada grama de creme a 5% contém 50 mg de princípio ativo em creme base, que é constituído de ácido isoesteárico, álcool etílico, álcool esteárico, petrolat branco, polissorbat 60, monoesterato sorbitan, glicerina, xanthangum, água purificada, álcool benzílico e propilparabeno.

O imiquimode creme é específico para uso como autoaplicação, ao deitar, sendo geralmente bem tolerado. Os pacientes podem continuar suas atividades diárias durante a terapia. Não há necessidade do uso de anestésicos locais ou outras medicações concomitantes, nem a necessidade de consultas médicas repetidas durante o tratamento.

Em cultura mononuclear de sangue periférico humano, observou-se que o imiquimode proporciona o crescimento da produção de várias citocinas, detectadas em estudos cinéticos, 1 ou 2 horas após a exposição ao fármaco. Observa-se também que o pico de produção de citocinas ocorre nas primeiras 8 horas, sendo que os monócitos são as principais células responsáveis por essa produção^{9,10}.

O grau de absorção sistêmica do imiquimode utilizado por via tópica foi objeto de dois estudos realizados em humanos, cujos resultados demonstraram presença mínima de metabólitos de imiquimode no soro de paciente submetido à terapia tópica.

Diversas pesquisas de toxicidade foram realizadas para testar a sensibilidade ao imiquimode. O medicamento não foi reconhecido como um sensibilizante, mas apenas como um agente irritativo leve observado nos testes em animais para a toxicidade dérmica e irritação intravaginal. As doses também foram testadas, indicando uma dose letal mediana somente para doses acima de 5.000 mg/kg¹¹.

Quanto à toxicidade sistêmica, hipoatividade e letargia foram os achados mais frequentes. Ao atingir doses próximas às letais, convulsões foram manifestações frequentes¹². O aumento dos órgãos linfoides foi observado em uso oral prolongado do medicamento. Outras alterações como mudança de peso, albumina sérica e plasmodocitose se mostraram dose-dependentes.

Não foram observadas toxicidades reprodutivas significativas, nem teratogênicas em animais, mesmo em 28 vezes a dose usual humana¹¹. Em testes para mutagenicidade, em oito ensaios *in vitro* distintos, não houve evidência de atividade mutagênica em nenhum deles.

Na nossa série de casos, apesar de as pacientes terem apresentado discretos efeitos colaterais locais (eritema, prurido e descamação vulvar) decorrentes da própria ação da droga, não foram observados efeitos colaterais sistêmicos, e as pacientes tiveram boa aderência e tolerância ao tratamento.

Entretanto, assim como na vaporização pelo *laser*, não há espécime para análise histopatológica, devendo-se realizar mais de uma biópsia para afastar a invasão, sobretudo em lesões únicas, que são mais frequentemente observadas em pacientes mais idosas.

O imiquimode mostra-se boa opção terapêutica conservadora, em NIV do tipo usual, principalmente em pacientes jovens, com lesões pequenas, múltiplas e de localização de difícil abordagem cirúrgica, como os pequenos lábios e o clítoris.

CONCLUSÃO

Apesar de o tratamento padrão da NIV tipo usual basear-se na excisão da lesão, permitindo estudo histopatológico de toda a área excisada, com vistas a excluir invasão, o imiquimode tem-se mostrado como boa opção terapêutica, evitando, dessa forma, tratamentos mutiladores, com maior preservação da anatomia vulvar.

Conflito de interesses

O medicamento imiquimode foi fornecido por FQM - Farmoquímica Indústria Farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 50: 807-10.
2. Almeida Filho GL. Neoplasia intra-epitelial vulvar: estudo clínico e histopatológico [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1998.
3. Jones RW, McLean MR. Carcinoma in situ of the vulva: A review of 31 treated and five untreated cases. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 499-503.
4. Morrison EA. Natural history of cervical infection with human papillomaviruses. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 172-180.
5. Edwards L, Ferenczy A, Eron L et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPVStudy Group. Human papilloma virus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 25-30.
6. Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical imiquimod four cases. *J Reprod Med* 2000; 45: 619-623.
7. 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: 876-82.
8. Müller RL, Gerster JF, Owens ML, Slad HB, Tomai MA. imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21(1): 1-14.
9. Reichman RC, Oakes D, Bonnez W et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 108: 675-679.
10. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Müller RL, Gibson SJ et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 365-372.
11. Dockrell DH, Kinghorn GR. imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(6): 751-5.
12. Tomai MA, Imbertson LM, Stanczak TL, Tygrett LT, Waldschmidt TJ. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 203: 55.

Endereço para correspondência:

ISABEL CRISTINA CHULVIS DO VAL

Rua Marquês do Paraná 303, 3º andar,

Centro, Niterói-RJ - CEP: 24033-900

E-mail: isabeldoval1@gmail.com

Recebido em: 15.07.2011

Aprovado em: 17.08.2011