

CONDILOMA ACUMINADO NA INFÂNCIA: EXPERIÊNCIA TERAPÊUTICA NO NÚCLEO DE PREVENÇÃO DE DOENÇAS GINECOLÓGICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

THALITA SANDIM ALMEIDA, especializanda em PTGI da UNIFESP, SP, Brasil; GIOVANNA COLLETES SESTITO HORTOLAN, especializanda em PTGI da UNIFESP, SP, Brasil; ANA CAROLINA SILVA CHUERY, preceptora do ambulatório de PTGI da UNIFESP, SP, Brasil; NEILA MARIA DE GÓIS SPECK, professora adjunta do ambulatório de PTGI da UNIFESP, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO: O condiloma acuminado, corresponde à manifestação clínica da infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), majoritariamente pelos tipos 6 e 11.¹ Contudo, mais de cem tipos de HPV foram documentados na literatura e sabe-se que os tipos 1, 2, 3, 4, 27 e 57 podem estar presentes nas verrugas cutâneas.² A transmissão ocorre principalmente pela via sexual na maior parte da população, todavia outras formas de transmissão foram descritas na infância, incluindo a transmissão vertical, perinatal e horizontal. A transmissão vertical ocorreria pela exposição transplacentária ao HPV ou, até mesmo, pelo líquido amniótico, enquanto a transmissão perinatal ocorreria durante o parto pelo contato com o HPV no trato genital inferior. Em contrapartida, a transmissão horizontal ocorreria diretamente por heteroinoculação ou autoinoculação ou indiretamente por fômites contaminados.¹ É importante destacar que os profissionais da saúde devem estar atentos à possibilidade de abuso sexual em crianças com condiloma acuminado, principalmente em idade mais avançada.³ O diagnóstico do condiloma acuminado é predominantemente clínico e pode ser auxiliado pela aplicação de reagentes sobre a lesão, como o ácido acético, e magnificação pelo colposcópio. O estudo histológico é reservado para os casos em que há dúvida a respeito do diagnóstico.⁴ Entre os diagnósticos diferenciais das verrugas anogenitais encontram-se a ceratose seborreica, o molusco contagioso, o condiloma plano e o fibroepitelioma.⁵ As possibilidades de

tratamento incluem métodos físicos e químicos. Entre os métodos físicos, estão descritos a ablação cirúrgica, a eletrocoagulação, a crioterapia e a laserterapia e, entre os métodos químicos, destacam-se o ácido tricloroacético, a podofilina e a podofilotoxina. Imunoterápicos como o interferon e o imiquimode também estão entre as possibilidades terapêuticas.¹ Os métodos físicos são geralmente dolorosos e podem resultar em cicatrizes. Tratando-se da população pediátrica, a opção por procedimentos dolorosos de forma repetida pode levar a trauma psicológico e, muitas vezes, exigir a execução em bloco cirúrgico com anestesia.^{1,3} Uma alternativa para tratamento clínico na infância é o imiquimode creme a 5% já empregado no tratamento de lesões HPV-induzidas em adultos com potencial regressão das lesões.¹ O imiquimode, derivado da família imidazoquinolina, é uma medicação com ação imunomoduladora capaz de ativar a resposta imunológica inata e celular devido à sua propriedade agonista nos receptores 7 dos monócitos, macrófagos e células dendríticas. Há um estímulo à produção de mediadores pró-inflamatórios como interferon alfa (IFN- α), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas com capacidade inibitória sobre a replicação do HPV como as interleucinas 1, 6, 8 e 12.^{1,6} Ademais, seu potencial de ativação dos linfócitos B e indução de apoptose potencializa a resposta imunológica ao HPV, desempenhando uma atividade antitumoral e antiviral.^{6,7} Diante das considerações acima, o imiquimode é o

tratamento preferencial para o condiloma acuminado na infância no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo. Entretanto, o custo elevado da medicação em questão representa um desafio importante na prática clínica.

OBJETIVOS: Relatar a experiência terapêutica no condiloma acuminado na infância no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo com destaque para o uso do imiquimode creme a 5%.

MÉTODOS: O estudo foi desenvolvido por revisão retrospectiva dos prontuários do Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo entre o período de janeiro de 2018 e abril de 2022. A amostra selecionada foi composta por indivíduos do sexo feminino na faixa etária entre zero e doze anos que obtiveram o diagnóstico de condiloma acuminado anogenital para avaliação dos tratamentos instituídos e relato da experiência com o imiquimode creme a 5%, método preferencial em nosso serviço para a faixa etária selecionada.

RESULTADOS: Foram atendidas quatorze pacientes do sexo feminino na faixa etária entre zero e doze anos com quadro clínico compatível com condiloma acuminado no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo. A idade das pacientes no momento da admissão está demonstrada no gráfico 1.

IDADE DAS PACIENTES NO MOMENTO DA ADMISSÃO NO NÚCLEO DE PREVENÇÃO DE DOENÇAS GINECOLÓGICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

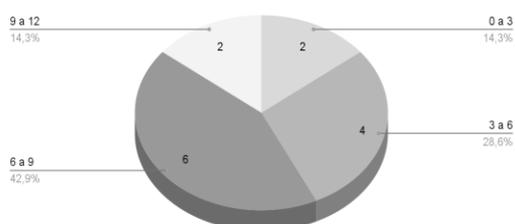


Gráfico 1. Idade das pacientes no momento da admissão no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo.

Apenas duas pacientes eram assintomáticas no momento da admissão, as demais

apresentavam sintomas relacionados ao condiloma anogenital. As principais queixas foram prurido e dor, conforme demonstrado no gráfico 2.

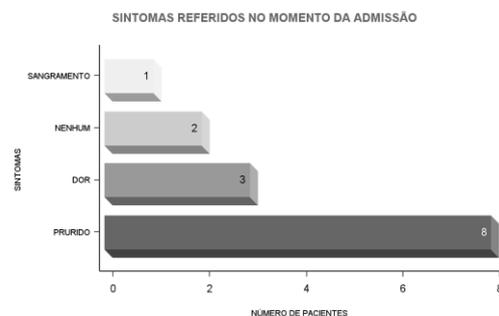


Gráfico 2. Sintomas referidos no momento da admissão no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo.

Entre as quatorze pacientes atendidas, duas apresentavam histórico de imunossupressão e quatro foram associadas a forte suspeita de transmissão decorrente de abuso sexual sendo encaminhadas para avaliação e acompanhamento simultâneo com a equipe de psicologia e assistência social. Entre as quatorze pacientes atendidas, três haviam sido avaliadas previamente pela equipe de dermatologia e proctologia, submetidas a tratamento clínico com métodos convencionais e referenciadas para o Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo. Entre as três pacientes referenciadas, duas haviam utilizado podofilina e/ou ácido salicílico associado a ácido láctico sem melhora, sendo necessário substituição do tratamento pela nossa equipe, e a outra paciente havia sido submetida a eletrocauterização em centro cirúrgico com melhora completa das lesões sem necessidade de tratamentos adicionais. Nossa equipe optou pela instituição de métodos convencionais, como ATA e ácido salicílico associado ao ácido láctico, para apenas uma paciente em oposição ao imiquimode pois, além das lesões anogenitais, apresentavam concomitantemente lesões HPV induzidas em mãos e pés e houve melhora completa das lesões após o tratamento proposto. O tratamento com imiquimode foi proposto

para dez das doze pacientes imunocompetentes com verrugas anogenitais localizadas principalmente em grandes lábios e região perianal. Recomendou-se o uso de meio sachê três vezes por semana, em dias alternados, com retorno entre duas a quatro semanas para reavaliação. Considerando as dez pacientes imunocompetentes que tiveram tratamento proposto com imiquimode, sete retornaram para reavaliação e três não deram continuidade ao acompanhamento. Entre as sete pacientes imunocompetentes que retornaram para reavaliação, duas não obtiveram melhora das lesões, três obtiveram melhora parcial e duas obtiveram melhora significativa após o primeiro ciclo, conforme demonstrado no gráfico 3.

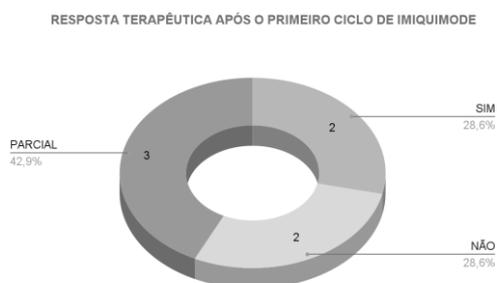


Gráfico 3. Resposta terapêutica após o primeiro ciclo de imiquimode das pacientes imunocompetentes atendidas no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo.

Diante da orientação da continuidade do uso do imiquimode, uma das pacientes que não obteve melhora das lesões perdeu seguimento e a outra manteve ausência de resposta ao tratamento com a necessidade de tratamentos adicionais - podofilina, ATA e laserterapia. As três pacientes que obtiveram resposta parcial não deram continuidade ao acompanhamento, impossibilitando controle de resposta ao tratamento, e as duas pacientes que obtiveram melhora significativa após o primeiro ciclo tiveram alta após remissão completa das lesões em uso do imiquimode. Não foram observados efeitos adversos locais ou sistêmicos nas pacientes que receberam tratamento com imiquimode sendo referido boa adaptação à medicação. O tratamento com imiquimode também foi

proposto para as duas pacientes com histórico de imunossupressão. Uma das pacientes apresentou melhora parcial das lesões, estando atualmente em seguimento e a outra paciente não apresentou resposta terapêutica, sendo proposto tratamento com ácido salicílico associado a ácido lático com melhora completa das lesões. **DISCUSSÃO:** O condiloma acuminado pode acometer vulva, vagina, uretra e/ou região perianal.¹ Os tipos do HPV mais relacionados às verrugas anogenitais são os considerados de baixo risco oncogênico, principalmente o 6 e o 11.^{3,4,6} Diante da suspeita de transmissão do HPV pela via sexual, a investigação de abuso sexual deve envolver a história clínica e o exame físico, considerando que tanto o abuso sexual não identificado quanto o erroneamente identificado podem trazer importantes consequências à criança e aos demais envolvidos.^{3,8} Um artigo relata quatro casos de crianças abaixo de doze anos com lesões condilomatosas em região anogenital, sendo constatado abuso sexual em dois casos. Todas as crianças foram submetidas a tratamento com imiquimode e evoluíram com remissão completa das lesões. Nenhuma reação adversa foi constatada ao longo do tratamento.³ Em nosso serviço, as quatro crianças para as quais foi levantada a suspeita de abuso sexual receberam acompanhamento multidisciplinar adequado sem confirmação do mesmo. A infecção pelo HPV na infância pode ser subclínica ou se manifestar clinicamente pelas verrugas anogenitais as quais podem apresentar característica pediculada, algumas vezes semelhantes a uma couve-flor, ou em alguns casos formar uma massa volumosa sendo denominada tumor de Buschke-Lowenstein.⁴ A maioria das crianças imunocompetentes apresentam regressão espontânea das verrugas anogenitais, sendo a conduta expectante aceitável nesse contexto. Todavia, o tratamento é recomendado na ausência de regressão espontânea em dois anos ou nos casos sintomáticos.⁴ Os métodos físicos e

químicos destrutivos, considerados terapia convencional, não inibem a replicação do HPV e não auxiliam na sua eliminação.^{1,3} Em nosso estudo, duas pacientes imunocompetentes receberam terapia convencional exclusiva com os métodos físicos e químicos referidos e apresentaram melhora completa das lesões condilomatosas. Devemos nos atentar que o tratamento das lesões decorrentes do HPV deve ser individualizado, podendo ser necessário modalidades terapêuticas distintas para a resolução completa das lesões.³ O imunomodulador imiquimode foi instituído como primeira escolha no tratamento de doze crianças atendidas no Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da Universidade Federal de São Paulo, incluindo as imunossuprimidas. A falha de resposta terapêutica foi constatada em apenas duas pacientes, uma delas imunossuprimida a qual apresentou melhora após o uso de ácido salicílico e associações. Para a outra, foi proposto tratamento com demais modalidades disponíveis em nosso serviço como podofilina, ATA e ablação à laser, apresentando atualmente melhora parcial das lesões. O imiquimode, derivado da família imidazoquinolina, é uma medicação com ação imunomoduladora capaz de ativar a resposta imune inata e celular devido à sua propriedade agonista nos receptores 7 dos monócitos, macrófagos e células dendríticas.⁶ Há um estímulo à produção de mediadores pró-inflamatórios como interferon alfa (IFN- α), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas com capacidade inibitória sobre a replicação do HPV como as interleucinas 1, 6, 8 e 12.^{1,6,9} Ademais, seu potencial de ativação dos linfócitos B e indução de apoptose potencializa a resposta imune ao HPV, desempenhando uma atividade antitumoral e antiviral.⁶ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o uso do imiquimode creme a 5% para tratamento das verrugas anogenitais decorrentes da infecção pelo HPV em pacientes com idade

superior a doze anos.^{6,10} Contudo, há descrição na literatura do uso do imiquimode na idade pediátrica com regressão significativa das lesões condilomatosas.^{4,6,9} O imiquimode creme a 5% é aplicado sobre as lesões condilomatosas três vezes por semana, em dias alternados, em esquema domiciliar.^{6,10,11} Recomenda-se que as aplicações sejam realizadas à noite, ao deitar, e que a região seja higienizada pela manhã, ao levantar.⁶ O tratamento pode ser mantido até o desaparecimento completo das lesões não excedendo dezesseis semanas.^{6,10,11} Os principais eventos adversos relacionados ao uso do imiquimode são as reações na área de aplicação, entre as quais destacam-se dor, ardor, prurido, descamação, escoriação e inchaço.^{6,10} Eventos adversos sistêmicos como cefaleia, dores musculares e síndrome gripal são mais raros.¹⁰ Um artigo relata três casos de crianças abaixo de doze anos com verrugas genitais tratadas com imiquimode, entre as quais apenas uma apresentou reação local. Os sinais e sintomas foram descritos como hiperemia e calor e considerados localizados, autolimitados e de fácil resolução. Ademais, todas as crianças obtiveram regressão completa das lesões.¹ Vale ressaltar que, apesar da avaliação de eficácia do imiquimode em nosso estudo apresentar limitações devido à perda de seguimento das pacientes, nenhuma apresentou efeitos colaterais locais ou sistêmicos após a aplicação da medicação. O benefício do uso do imiquimode na idade pediátrica consiste na facilidade do tratamento, uma vez que a medicação pode ser aplicada pelos pais ou cuidadores da criança em esquema domiciliar, sendo um método menos doloroso do que as terapias convencionais.⁹ As desvantagens associadas ao uso do imiquimode como tratamento de primeira linha para as verrugas anogenitais incluem seu custo elevado e a carência de estudos com grau de evidência científica adequado que avaliem melhor sua eficácia.

CONCLUSÕES: O imiquimode creme a 5% é uma opção terapêutica bem aceita e já descrita em adultos com diagnóstico de verruga anogenital, porém seu uso na infância ainda não está bem estabelecido, apesar de ter sido relatado seus efeitos terapêuticos nessa faixa etária em vários trabalhos. Em nosso serviço, foi optado pelo uso preferencial dessa modalidade terapêutica devido a facilidade de administração, pois permite que a aplicação seja realizada pelos pais ou cuidadores em domicílio, e o menor risco de efeitos colaterais. Concluímos que, apesar da análise da resposta terapêutica a longo prazo ter sido prejudicada pela perda de seguimento das pacientes, foi observado resposta terapêutica, parcial ou completa, em 71,5% das pacientes após o primeiro ciclo do imiquimode creme a 5%. Consideramos que a perda de seguimento poderia estar relacionada a questões financeiras pois, até o momento, a medicação não se encontra disponível na rede pública e/ou à duração do tratamento que exige sucessivas visitas hospitalares visto que muitas pacientes em nosso serviço são provenientes de outros municípios.

DESCRIPTORIOS: 1. Condiloma Acuminado. 2. Verrugas Anogenitais. 3. Papilomavírus Humano. 4. Imiquimode.
REFERÊNCIAS: 1) Val ICC, Faria R, Arcoverde F, Gomes M, Val R, Sampaio L, et al. *Case Series of Anogenital Warts in Children Treated with Imiquimod*. DST-J Bras Doenças Sex Transm 2011; 23(2):101-105. 2) Pennycook KB, McCready TA. *Condyloma Acuminata*. 2021 Aug 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–PMID: 31613447. 3) Brandt HRC, Fernandes JD,

Patriota RCR, Criado PR, Belda W Jr. *Tratamento do papilomavírus humano na infância com creme de imiquimode a 5%*. An Bras Dermatol. 2010;85(4):549-53. 4) Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C. *Anogenital warts in pediatric population*. An Bras Dermatol. 2017;92(5):675-681. 5) Lopaschuk CC. *New approach to managing genital warts*. Can Fam Physician. 2013;59(7):731-736. 6) Manzione CR; Formiga FB; Nadal SR. *Uso de Imiquimode Tópico no Tratamento da Infecção Anal pelo Papilomavírus Humano*. Rev bras Coloproct, 2010;30(1): 092-094. 7) Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, Liu X. *Genital warts treatment: beyond imiquimod*. Hum Vaccin Immunother. 2018;14:1815–1819. 8) Hornor G. *Anogenital warts in children: Sexual abuse or not?* J Pediatr Health Care. 2004 Jul-Aug;18(4):165-70. doi: 10.1016/j.pedhc.2003.01.001. PMID: 15224040. 9) Leclair E, Black A, Fleming N. *Imiquimod 5% cream treatment for rapidly progressive genital condyloma in a 3-year-old girl*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012 Dec;25(6):e119-21. doi: 10.1016/j.jpog.2012.08.010. PMID: 23158771. 10) Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Ministério da Saúde. *Podofilotoxina 1,5 mg/g e Imiquimode 50 mg/g para condilomas acuminados decorrentes de infecção por papilomavírus humano (HPV)*. Nº 326. Novembro/2017. 11) Steben M, Garland SM. *Genital warts*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Oct;28(7):1063-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.002. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25155525.