

# Tratamento do papiloma vírus humano na infância com creme de imiquimode a 5%\*

Treatment of human papillomavirus in childhood with imiquimod 5% cream

Hebert Roberto Clivati Brandt<sup>1</sup>

Regia Celli Ribeiro Patriota<sup>3</sup>

Walter Belda Junior<sup>5</sup>

Juliana Dumêt Fernandes<sup>2</sup>

Paulo Ricardo Criado<sup>4</sup>

**Resumo:** Lesões decorrentes da infecção pelo papilomavírus humano na infância, em especial as verrugas anogenitais, são um importante problema epidemiológico e terapêutico. O tratamento das verrugas anogenitais na infância é um desafio terapêutico. Os tratamentos convencionais geralmente são dolorosos e necessitam de anestesia geral. O imiquimode, um imunomodulador tóxico, constitui uma alternativa terapêutica. Serão descritos quatro casos tratados com sucesso utilizando creme de imiquimode a 5% aplicado topicamente.

**Palavras-chave:** Aminoquinolinas; Indutores de interferon; Infecções por papillomavirus; Papillomavirus 6 humano; Papillomavirus 11 humano

**Abstract:** In children, lesions caused by the human papillomavirus (HPV) constitute a significant epidemiological issue and a therapeutic dilemma, particularly in the case of anogenital warts. The treatment of anogenital warts in children is a challenge, since standard treatments are generally painful and require the patient to be anesthetized. Imiquimod, a topical immune response modifier, constitutes an alternative therapeutic agent for the treatment of HPV. The present report describes four cases in which treatment with topically applied imiquimod 5% cream was implemented with successful results.

**Keywords:** Aminoquinolines; Human papillomavirus 6; Human papillomavirus 11; Interferon inducers; Papillomavirus infections

Recebido em 02.07.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.2009.

\* Trabalho realizado no ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas - São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest*: None

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding*: None

<sup>1</sup> Médico preceptor do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Doutoranda pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); médica colaboradora do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Mestre em dermatologia pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); médica da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Doutor em medicina pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); médico assistente da Divisão de Clínica Dermatológica e pesquisador do Laboratório de Investigação Médica, LIM 53, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Doutor em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); livre docente pela Divisão de Dermatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); responsável pelo Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis/Aids da Sociedade Brasileira de Dermatologia; professor doutor do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

Lesões decorrentes da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) na infância, em especial as verrugas genitais, são um importante problema epidemiológico e terapêutico.<sup>1</sup> Os principais locais acometidos pelo HPV em crianças são as extremidades e a face. As verrugas anogenitais na infância são menos comuns.<sup>2</sup> O modo de transmissão do HPV permanece controverso, incluindo transmissão perinatal, auto- e heteroinoculação, abuso sexual e possivelmente transmissão indireta via fômites.<sup>3</sup> Lesões anogenitais que são reconhecidas no primeiro ano de vida geralmente são adquiridas no período perinatal. Entretanto existem incertezas sobre a origem de novas lesões entre o primeiro e o terceiro anos de vida.<sup>4</sup>

O tratamento das lesões condilomatosas extensas na infância é um desafio terapêutico. Os procedimentos ablativos e as cirurgias a *laser* são dolorosos e geralmente requerem anestesia geral. O imiquimode tópico a 5% vem sendo utilizado para o tratamento de condiloma acuminado no adulto com sucesso, porém o seu uso na infância ainda não está estabelecido.<sup>5</sup>

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1:** Paciente masculino, dois anos. A mãe refere lesões disseminadas perianais há 12 meses com aumento em número e tamanho. Foram observadas múltiplas pápulas acastanhadas confluentes acometendo escroto, região perineal e inguinal (Figura 1). Foi realizado tratamento prévio com ácido tricloroacético a 70% sem sucesso. Nascido de parto vaginal ao termo sem intercorrências. A mãe apresentou condiloma genital durante a gestação. O pai foi avaliado e não houve evidência de lesões genitais ou verrugas extragenitais.



**FIGURA 1: Caso 1.** Múltiplas pápulas acastanhadas e confluentes acometendo escroto, região perineal e inguinal. Antes do tratamento

**Caso 2:** Paciente masculino, um ano. A mãe refere múltiplas lesões perianais há seis meses. Presença de pápulas cor da pele na região perianal (Figura 2). Foi realizado tratamento prévio com podofilina a 25% sem sucesso. Nascido de parto vaginal ao termo sem intercorrências. Os pais não apresentavam lesões associadas ao HPV.

**Caso 3:** Paciente feminino, dois anos. A mãe refere lesões genitais há quatro meses. Foram observadas múltiplas pápulas da cor da pele na região vulvar e perianal. Nascida de parto vaginal ao termo sem intercorrências. Exame ginecológico evidenciou sinais de fissura do hímen e outros sinais de trauma vaginal. Após cuidadosa avaliação, foram evidenciados sinais de abuso sexual.

**Caso 4:** Paciente feminino, um ano e seis meses. A mãe refere lesões genitais há seis meses. Foram observadas múltiplas pápulas da cor da pele na região perianal. Nascida de parto vaginal ao termo sem intercorrências. Exame ginecológico sem alterações. História pregressa de abuso sexual.

Foi realizado estudo virológico das lesões dos três primeiros pacientes pela reação em cadeia da polimerase (PCR), com positividade para o HPV-6 e o HPV-11 nos três casos. Não foi realizado PCR no caso 4. O exame histopatológico dos quatro casos foi compatível com condiloma, sendo evidenciada papilomatose e acantose, espessamento e alongamento das cristas epidérmicas associadas à coilocitose. Sorologias para sífilis, hepatites B e C e HIV foram negativas nos quatro casos.

Os quatro casos foram tratados com creme de imiquimode a 5% topicamente, com aplicação domiciliar três vezes por semana. Houve regressão completa das lesões após três semanas de uso nos



**FIGURA 2: Caso 2.** Múltiplas pápulas confluindo em placas da cor da pele na região perianal. Antes do tratamento

casos 1 (Figura 3) e 3, e regressão completa em quatro semanas nos casos 2 e 4 (Figura 4). O tratamento foi continuado até completar seis semanas em todos os casos. Como efeito adverso, apenas no caso 1 foi evidenciado eritema moderado na pele perilesional, apresentando diminuição ao longo do tratamento. Após seguimento por período de seis meses, não foram observadas novas lesões clínicas em nenhum dos quatro casos.

## DISCUSSÃO

Nos adultos, a transmissão de verrugas genitais ocorre principalmente por contato sexual. As verrugas genitais que surgem na infância podem ser adquiridas por contato não sexual. O condiloma acuminado tem sido descrito em 1 a 2% dos casos de abuso infantil; 50 a 75% dos casos de verrugas genitais em crianças são consequência do abuso sexual.<sup>6</sup> Os subtipos 6 e 11 do HPV têm sido associados com maior frequência que os subtipos 2 e 3 nas crianças vítimas de abuso.<sup>7</sup> A transmissão perinatal de verrugas genitais de mães infectadas para a genitália externa de crianças é bem documentada.<sup>8</sup> Transmissão do HPV por contato íntimo dos cuidadores também já foi relatada. Devido à possibilidade de crianças apresentando verrugas genitais externas terem sido sexualmente abusadas, comunicação ao serviço de proteção à criança é indicado se existirem fortes suspeitas de abuso referidas na história e exame físico.<sup>9</sup>

O tratamento das lesões decorrentes do HPV deve ser individualizado. Podem ser necessárias várias sessões de modalidades terapêuticas distintas para resolução completa das lesões. O tratamento convencional consiste na destruição química da lesão com aplicação tópica de podofilina, 5-fluorouracil,

ácido bi/tricloroacético e podofilotoxina. Os métodos de destruição física incluem crioterapia, *laser*, eletrocauterização e excisão cirúrgica.<sup>10</sup> Os métodos físicos frequentemente são dolorosos, podem resultar em cicatrizes e requerem o uso de anestesia; recorrência do quadro ocorre com frequência. Tais procedimentos repetidos e dolorosos aplicados na genitália infantil podem levar a alterações psicológicas.<sup>10,11</sup>

Os tratamentos baseados na destruição química ou física dos queratinócitos infectados não inibem diretamente a infecção ou replicação viral. Cada opção terapêutica possui vantagens e desvantagens, não existindo até o momento nenhuma medicação que efetivamente elimine o HPV.<sup>12</sup>

O sistema imune inato contra vírus é constituído por células exterminadoras naturais e macrófagos ativados. A infecção viral dos linfócitos resulta na produção de citocinas antivirais, os interferons, ativando diversos mecanismos que atuam contra o vírus em células ainda não infectadas, tornando-as resistentes à infecção. As respostas imunes adaptativas específicas são então ativadas, principalmente por células T citotóxicas, células T auxiliares e anticorpos, que neutralizam o vírus impedindo a reinfeção e a disseminação nas fases extracelulares. O complemento também exerce atividade nas infecções virais. Há ainda os *toll-like receptors* (TLR), que estão envolvidos no reconhecimento de PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) virais, como o TLR 2-4, 7-9.<sup>2,12</sup>

A persistência de lesões induzidas pelo HPV depende principalmente de defeito na imunovigilância.<sup>1</sup> Modulação da resposta imune por meio de medicamentos sistêmicos, tópicos e intralesionais é uma alternativa para o tratamento das



FIGURA 3: Caso 1. Regressão total das lesões após três semanas de tratamento com imiquimode



FIGURA 4: Caso 2. Regressão total das lesões após quatro semanas de tratamento com imiquimode

infecções virais. A eficácia dessa modulação é baseada na resolução das lesões verrucosas resultante do desenvolvimento de imunidade específica ao HPV.

O imiquimode é um agente imunomodulador sintético de aplicação tópica, da classe das aminoquinolinas, com ação no sistema imune inato e celular mediada por interferon alfa e fator de necrose tumoral alfa. Há também aumento da imunidade inata e adquirida pela estimulação dos receptores *toll-like* das células apresentadoras de antígenos. A ativação dos mediadores imunes parece ser responsável pela erradicação do HPV. O imiquimode induz a produção de IFN- $\alpha$  pelos queratinócitos, além de outras citocinas que inibem a replicação viral. O imiquimode também atua sobre a imunidade celular pela ativação das células de Langerhans, aumentando a apresentação de antígenos para as células T.<sup>11,13</sup>

O tratamento com imiquimode de lesões resultantes de infecção viral, como condiloma acuminado em adultos, verrugas virais e molusco contagioso em crianças, tem apresentado bons resultados.<sup>13</sup> A resolução das lesões é obtida em 72 a 84% dos casos, e as taxas de recorrência local variam de 5 a 19%. A vantagem desse tratamento para crianças é a conveniência de tratamento realizado em ambiente domiciliar e sem dor, sintoma muitas vezes presente nas terapias ablativas.<sup>11,12</sup> O imiquimode a 5% em creme é bem tolerado, sendo as reações adversas mais comuns o eritema, a queimação, o prurido, a erosão e a hipersensibilidade, frequentemente limitados aos locais de aplicação. A absorção sistêmica do imiquimode é menor do que 1% do total aplicado topicamente,<sup>14</sup> estando mais associada à área da superfície do que à quantidade aplicada; sintomas

sistêmicos são raros, e os pacientes podem apresentar fadiga, febre, mialgia, alterações do sistema nervoso central e periférico e sintomas gastrointestinais.<sup>13</sup>

As lesões localizadas em mucosas são mais responsivas ao tratamento, possivelmente pela maior absorção.<sup>13</sup> A eficácia do tratamento pode ser maior se o imiquimode for utilizado com maior frequência ou em combinação com ácido salicílico ou ácido retinoico tópicos. Nos casos refratários, podem ser feitas aplicações oclusivas do imiquimode.<sup>15</sup>

A aplicação de imiquimode tem-se mostrado benéfica para o tratamento de condiloma em adultos. Entretanto a indicação em crianças ainda não foi estabelecida. A principal vantagem para a faixa etária infantil é a conveniência de terapia domiciliar e ausência de dor. O número de casos que exibem irritação local associada à descontinuação do tratamento é mínimo, sendo minimizada com aplicação cuidadosa, evitando contato com pele normal, ou diminuindo a frequência da aplicação.

Resolução completa dos condilomas foi observada em crianças de seis meses e 19 meses após aplicação de imiquimode por três e oito semanas, respectivamente.<sup>11,15</sup> Apesar de a observação de eritema perilesional ser frequente, nenhum efeito colateral relevante ocorreu nos casos relatados e nos casos aqui apresentados.

A observação destes quatro casos de verrugas genitais na infância tratados com sucesso sugere o creme de imiquimode a 5% como alternativa terapêutica segura e eficaz, devendo ser considerada como alternativa a tratamentos agressivos e dolorosos, assim como a tratamentos cirúrgicos. □

## REFERÊNCIAS

1. Tchernev G. Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. *An Bras Dermatol.* 2009;84:377-89.
2. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:263-6.
3. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11:259-74.
4. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 1998;91:92-6.
5. Belda Jr. W, Shiratsu R, Pinto V. Abordagem nas doenças sexualmente transmissíveis. *An Bras Dermatol.* 2009;84:151-9.
6. Shwarcz SK, Whittington WL. Sexual assault and sexually transmitted diseases: detection and management in adults and children. *Rev Infect Dis.* 1990;12:S682-9.
7. Gutman LT, Herman-Giddens ME, Phelps WC. Transmission of human genital papilloma virus disease: comparison of data from adults to children. *Pediatrics.* 1993;91:31-8.
8. Pakarian F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW, et al. Cancer associated human papillomavirus: perinatal transmission and persistence. *Br J Obstet Gynecol.* 1994;101:514-7.
9. Gutman LT, St Claire K, Herman-Giddens ME, Johnston WW, Phelps WC. Evaluation of sexually abused and nonabused young girls for intravaginal human papillomavirus infection. *Am J Dis Child.* 1992;146:694-9.
10. Moresi JM, Herbert CR, Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:448-50.
11. Schaen L, Mercurio MG. Treatment of human papilloma virus in a 6-month-old infant with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:450-2.
12. Chang GJ, Welton ML. Human papillomavirus, condylomata acuminata e anal neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg.* 2004;17:221-30.
13. Chang YC, Madkan V, Cook-Norris R, Sra K, Tying S. Current and potential uses of imiquimod. *South Med J.* 2005;98:914-20.
14. Gruber PC, Wilkinson J. Successful treatment of perianal warts in a child with 5% imiquimod cream. *J Dermatol Treat.* 2001;12:215-7.
15. Malewski S, Pniewski T, Malejczyk M, Jablonska S. Imiquimod is highly effective for extensive, hyperproliferative condyloma in children. *Pediatric Dermatol.* 2003;20:440-2.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

*Hebert Roberto Clivati Brandt*

*Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - 3º andar*

*Divisão de Clínica Dermatológica - ICHC*

*05403 000 São Paulo - SP, Brasil*

*Tel./fax: +55 11 3069 8002; +55 11 3088 9145*

*E-mail: hebertbrandt@yahoo.com.br*

Como citar este artigo/How to cite this article: 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.