



Abordagem terapêutica para o *Papilomavírus humano* (HPV)

Therapeutic approach for *Human papillomavirus* (HPV)

Recebido em 20/08/2012

Aceito em 23/01/2013

Camila Bezerra Melo Figueirêdo¹, Lariza Darlene Santos Alves¹, Caio César de Andrade Rodrigues Silva¹, Mônica Felts de La Roca Soares², Cláudio Cezar Moreira da Luz¹, Thaise de Gomes Figueirêdo¹, Pablo de Ataíde Ferreira¹ & Pedro José Rolim Neto^{1*}

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, CEP:50740-521, Recife, PE, Brasil

² Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos, CEP:50740-521, Recife, PE, Brasil

RESUMO

A infecção pelo *Papilomavírus humano* (HPV) tem se tornado um sério problema de caráter emergente em termos de saúde pública. Esse vírus está relacionado com os frequentes casos de câncer cervical e condiloma genital. Até o momento, não há uma padronização terapêutica que auxilie a conduta na prática clínica. Nesse contexto, esse trabalho busca esclarecer quanto ao estado da arte envolvendo as terapias contra o HPV, que consiste basicamente em eliminar as verrugas relacionadas com a transmissão do vírus. Os agentes químicos são indicados para lesões menos extensas. Os tratamentos físicos são dolorosos e exibem altas taxas de recorrência, sendo a crioterapia e a vaporização com laser de CO₂ indicadas para lesões intra-epiteliais não-invasivas e condilomas acuminados. Enquanto que a conização é destinada aos condilomas e adenocarcinomas. Os imunomoduladores também são utilizados para verrugas, porém exibem alto custo e efeitos adversos considerados. O uso das vacinas profiláticas tem sido cogitado em virtude dos riscos-benefícios observados. Contudo, devido a necessidade da realização de estudos clínicos complementares, ressalta-se que as ações de triagem para a detecção do câncer cervical e a prevenção da infecção pelo HPV são condições primordiais para a diminuição dessa neoplasia. Associada a adoção de medidas terapêuticas direcionadas para o tratamento dos condilomas, diminuindo assim a transmissão.

Palavras-chave: câncer cervical, condiloma, doenças sexualmente transmissíveis, vacinas, tratamentos

ABSTRACT

Currently infection by *human papillomavirus* (HPV) has become a serious problem in terms of character emerging public health. This virus is related to the frequent cases of cervical cancer and genital warts. To date, there is no standardized therapy that helps to conduct clinical practice. In this context, this paper seeks to clarify about the state of the art therapies involving HPV, which basically consists in removing the warts related to the transmission of the virus. Chemical agents are indicated for lesions less extensive. Physical treatments are painful and exhibit high rates of recurrence, and cryotherapy and laser vaporization of CO₂ suitable for intraepithelial lesions and noninvasive condylomata acuminata. While conization is intended for warts and adenocarcinomas. Immunomodulators are also used for warts, however exhibit high cost and adverse effects into consideration. The use of prophylactic vaccines have been considered because of the risks-benefits observed. However, due to the need for additional clinical studies, it is noteworthy that the actions of screening for cervical cancer detection and prevention of HPV infection are primary conditions for the reduction of this neoplasm. Associated with the adoption of measures directed to the therapeutic treatment of condylomata, thereby decreasing the transmission.

Keywords: uterine cervical neoplasms, Condylomata acuminata, sexually transmitted diseases, *Papillomavirus* vaccines, Therapy

*Contato: Pedro José Rolim-Neto, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos. Av. Professor Arthur de Sá, s/n. Cidade Universitária. Recife, PE, Brasil. CEP: 50740-521. Fone: (81) 3272-1383, e-mail: rolim.pedro@gmail.com

INTRODUÇÃO

O HPV é caracterizado pela indução à formação de verrugas genitais e extragenitais (conjuntivas, mucoso-nasal, oral e laríngea). A infecção persistente pelo HPV tem papel importante no desenvolvimento do câncer do colo do útero. Estudos demonstram que o vírus está presente em mais de 90% dos casos de câncer cervical (INCA, 2011a; Albring *et al.*, 2006).

Baseando-se nesta relação causal entre o HPV e o câncer cervical, estudos realizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) constataram que todos os anos quase 500 mil mulheres desenvolvem o câncer cervical e 270 mil morrem da doença (WHO, 2008). Este tumor é, portanto, considerado o segundo tipo de neoplasia mais frequente entre as mulheres (INCA, 2011a). Paralelamente, o homem é um importante propagador do vírus, uma vez que a infecção permanece assintomática na maioria dos casos (80%) (Reis *et al.*, 2010).

A transmissão do HPV é frequentemente sexual, mas há outras vias, tais como: maternofetal; hetero ou auto-inoculação a partir de lesões cutâneas ou genitais; transmissão indireta por “fômites” (toalhas, roupas íntimas, etc.); ou por instrumental ginecológico não adequadamente esterilizado (Queiroz *et al.*, 2007; Xavier *et al.*, 2007). Acredita-se ainda que a transmissão seja facilitada pela presença das verrugas clinicamente visíveis (Dias *et al.*, 2006).

Desta forma, a abordagem terapêutica atual consiste basicamente em eliminar as lesões clínicas utilizando agentes químicos, físicos e imunomoduladores. Além destas opções, são propostas as vacinas profiláticas visando a redução e prevenção substancial das verrugas genitais, da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e do câncer cervical, sobretudo em indivíduos não expostos aos vírus (Squiquera, 2006).

Ainda assim, mesmo diante das alternativas disponibilizadas, não existe até o momento uma padronização terapêutica, sendo distintas as abordagens realizadas clinicamente. Diante destes aspectos e face aos crescentes índices de incidência da infecção, o presente artigo teve como objetivo realizar uma abordagem sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos do HPV, enfatizando os estudos clínicos com as opções terapêuticas disponíveis, visando um direcionamento adequando para os tratamentos realizados.

METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Science direct*, *Medline*, *Lilacs*, *SciELO* e *Scopus*. Os termos utilizados no levantamento foram: “papiloma vírus”, “HPV”, “tratamento”, “câncer cervical”, “vacinas” e “epidemiologia”, isoladamente e/ou em associação. Utilizaram-se como critério de inclusão as publicações entre 2006 a 2012. Os artigos baseados em casos clínicos isolados estiveram entre as publicações excluídas do levantamento. Com relação aos dados epidemiológicos foram priorizando os levantamentos realizados no Brasil, sendo também utilizados sites como o do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os sites dos fabricantes das vacinas também foram utilizados como fonte de consulta complementar.

RESULTADOS

ASPECTOS GERAIS DA INFECÇÃO PELO HPV

Em 1933, Shope e Hurst identificaram os primeiros vírus da família Papovaviridae nas lesões verrugosas de coelhos, confirmando a suspeita da etiologia infecciosa das lesões. Segundo a *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC), são conhecidos 15 tipos oncogênicos do HPV (INCA, 2011a). Entre eles, os de baixo risco (principalmente HPV 6 e 11) que estão relacionados a lesões benignas de baixo grau (NIC I) e os tipos de médio-alto risco (HPV 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59) que estão relacionados com lesões de alto grau (NIC II e III) e câncer. Destes, os tipos mais comuns e relacionados ao câncer de colo do útero são o HPV 16 e 18 (Diógenes *et al.*, 2006), sendo estimado que o número de portadoras seja de 291 milhões, e que 105 milhões de mulheres possam ser infestadas por esses vírus pelo menos uma vez na vida (Nakagawa *et al.*, 2010).

O HPV 16 responde por mais de 50% dos cânceres cervicais (Stanley *et al.*, 2007) e por 66% das infecções do trato genital (Nakagawa *et al.*, 2010). No Brasil, este tipo viral predomina entre as mulheres com câncer cervical invasivo, sendo a prevalências de 52%, 57%, 59%, 43,5% e 52% nas regiões Sul, Centro-Oeste, Nordeste, Norte e Sudeste do Brasil, respectivamente (Rosa *et al.*, 2009).

Os resultados de prevalência demonstram ainda que para os tipos de alto risco, há predomínio de casos em mulheres com menos de 25 anos, com decréscimo linear com o avanço da idade, seguido por um novo aumento de prevalência após os 55 anos de idade, principalmente naquelas com maior número de parceiros sexuais durante a vida (Girianelli *et al.*, 2010). Esse segundo aumento pode estar relacionado à incidência da doença em diferentes gerações ou reativação de infecção latente por perda gradual de imunidade tipo-específica (adquirida); ou ainda aquisição de nova infecção ou mudanças hormonais ocorridas na mulher, que predispõem a um maior risco para a eclosão de infecções. Tal constatação não foi confirmada em estudo de Rama *et al.*, (2008), que relaciona a diminuição na prevalência do vírus com o avanço da idade com o desenvolvimento de imunidade tipo-específica à infecção.

Estabelecida a relação causal entre a infecção pelo HPV e o câncer de colo do útero, levantamentos epidemiológicos realizados afirmam que a infecção viral é a causa necessária, mas não suficiente para a ocorrência do câncer cervical (INCA, 2011a). Desta forma, fatores como tabagismo, multiplicidade de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, multiparidade, co-infecção com outros tipos de HPV, baixa ingestão de vitaminas, iniciação sexual precoce, coinfecção por agentes infecciosos (como HIV e *Chlamydia trachomatis*), além da susceptibilidade genética do hospedeiro, contribuem para o desenvolvimento, manutenção e progressão das lesões intraepiteliais (Bragagnolo *et al.*, 2010).

Estruturalmente o HPV é relativamente pequeno, não-envelopado, de simetria icosaédrica, com 72 capsômeros, apresentando 55 nm de diâmetro. O genoma do vírus é uma molécula de DNA (Nakagawa *et al.*, 2010), com

aproximadamente 8.000 pares de base circulares, que codifica pelo menos seis genes precoces (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e dois genes tardios (L1 e L2) (Brown *et al.*, 2008). Os genes precoces regulam a replicação do DNA viral, enquanto os genes L1 e L2 codificam os capsídeos das proteínas virais (Lin *et al.*, 2010). O maior deles, L1, têm a propriedade intrínseca de realizar automontagem de capsídeos vazios, sendo este denominado partículas semelhantes a vírus ou simplesmente VLP (*virus like particles*). Estas partículas são estruturalmente e imunologicamente semelhantes aos vírus infecciosos, possuindo a capacidade de se ligar a anticorpos monoclonais mono-dependentes. Dessa forma, altos níveis de anticorpos neutralizantes podem ser gerados após a imunização com as vacinas contendo VLP dos tipos de HPV envolvidos (Bishop *et al.*, 2007).

Com relação ao ciclo da infecção, as partículas virais infecciosas chegam à camada basal do epitélio (*stem cells*) da pele e mucosas, onde se ligam e entram nas células, através de pequenas fissuras. Neste momento, o genoma viral se estabiliza na forma de elementos extracromossômicos no núcleo. A partir de então, a inflamação cervical crônica se instala e pode induzir a lesão tecidual através da produção indireta de espécies reativas de oxigênio, que desencadeia uma cascata inflamatória, diminuindo a imunidade celular e promovendo a angiogênese (Rosa *et al.*, 2009).

Quanto à apresentação da infecção, esta pode manifestar-se na forma *latente*, cujo diagnóstico é realizado unicamente por métodos de biologia molecular; *subclínica*, onde não são visualizados sintomas clínicos, mas há alterações sutis, tais como coilocitose, disqueratose e multinucleação; detectados por peniscopia, colpocitologia, colposcopia e/ou biópsia; ou *clínica*, na qual há lesões clínicas evidentes chamadas condilomas ou papilomas (Xavier *et al.*, 2007).

Os condilomas são mais propícios nas superfícies úmidas como perianal, inguinal, prepúcio, meato urinário, uretra, vulva, vagina e colo uterino. O período de incubação do HPV varia de 1 a 6 meses, começando com uma pápula rosácea ou branca, de pequeno tamanho, que cresce com disposição filiforme e com aspecto de couve-flor. Em outros casos, se manifestam por hemorragia, prurido, odor, exsudação e mal-estar local. Quando existe dor, deve-se suspeitar da presença de lesão concomitante como úlceras, infecções e malignidades (Balaguera *et al.*, 2006).

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento do HPV tem como objetivo inicial eliminar os sintomas, amenizar a carga psicológica decorrente do estigma social e melhorar o aspecto estético do paciente, principalmente no que se refere aos condilomas. Além disso, tenta-se com a eliminação das lesões, diminuir a transmissibilidade da infecção, que parece ser mais significativa na presença das verrugas. Entretanto não há, até o momento, uma terapêutica comprovadamente capaz de erradicar o HPV, nem um tratamento ideal para todos os pacientes. Desta forma, a individualização do tratamento, feito ora de maneira conservadora, ora invasiva ou até mesmo combinada, parece ser a conduta mais adequada (Carvalho *et al.*, 2010).

Sem o devido tratamento, os condilomas podem desapa-

recer, permanecer inalterados, ou aumentar em tamanho ou número. Dessa forma, entre os fatores que podem influenciar a escolha do tratamento estão o tamanho, o número, a morfologia e o local da lesão; além da preferência do paciente, custos, disponibilidade de recursos, conveniência, efeitos adversos e experiência do profissional de saúde. Estão disponíveis para a terapêutica contra o HPV os tratamentos químicos, físicos e imunomoduladores, além da profilaxia feita com as vacinas (Brasil, 2011).

Tratamentos químicos

De modo geral, os tratamentos conservadores são indicados para indivíduos com lesões de menor extensão. Neste sentido, a aplicação de agentes químicos constitui uma abordagem terapêutica citodestrutiva, estando disponíveis opções como podofilina, podofilotoxina, ácidos bi e tricloroacéticos, 5-fluorouracil (5-FU), imiquimode e cidoforvir (Carvalho *et al.*, 2010; Brasil, 2011).

Podofilina e Podofilotoxina

A podofilina é obtida a partir do extrato hidroalcoólico de rizomas e raízes de *Podophyllum peltatum* e *Podophyllum emodi*, a qual se atribui efeito anti-mitótico ao unir-se de forma irreversível a tubulina, destruindo vírios de HPV em 85% das verrugas tratadas (Concha, 2007; Squiquera, 2006). Outra propriedade deste fármaco é a indução de um dano vascular no interior da lesão mediante necrose tissular, além da ação imunoestimulante local, podendo induzir à formação de interleucinas (IL) (Alfonso-Trujillo *et al.*, 2009). O índice de resolução das lesões é de 30 a 60% e a taxa de recorrência varia de 30 a 70% (Passos *et al.*, 2008). No entanto, em virtude de problemas com a padronização das formulações de podofilina, que diferem na concentração de componentes ativos (10-25%) e contaminantes e da reconhecida mutagenicidade e toxicidade sistêmica (Concha, 2007; Squiquera, 2006), a podofilina tem sido substituída pela podofilotoxina, que é mais estável, desprovida de efeitos tóxicos, podendo ser aplicada pelo próprio paciente. A eficácia relatada foi de 45 a 75% (Passos *et al.*, 2008; Dias *et al.*, 2006).

A podofilotoxina também possui ação anti-mitótica, por promover ligação com os microtúbulos, induzindo a necrose das lesões, com efeito máximo de 3-5 dias de uso e, em particular, nas primeiras duas semanas. Apresenta-se em solução a 0,5% ou em gel e creme a 0,15%. A aplicação deve ser realizada 2 vezes ao dia durante 3 dias, seguido por 4 a 7 dias sem tratamento. Este ciclo pode ser repetido, se necessário, por até quatro vezes. Os efeitos adversos locais são moderados, especialmente quando os resultados são favoráveis. A recorrência pode ocorrer em 7 a 38% dos casos. Os efeitos adversos são frequentes (50-65%) e incluem sensação de queimação, dor, eritema e/ou erosão. A segurança da podofilotoxina durante a gravidez não foi estabelecida (Squiquera, 2006; Concha, 2007). É contra-indicada para pacientes com lesões de mucosas e em pacientes imunodeprimidos (Balaguera *et al.*, 2006).

De acordo com Dias *et al.* (2006), dos 45 pacientes com lesões de HPV, após tratamento com podofilotoxina em

creme a 0,15%, por no máximo quatro semanas, foram verificados efeitos colaterais (exulcerações e eritema) em 99% dos pacientes, cura em 72%, com ausência de recidivas após seis meses de acompanhamento e taxa de recorrência de apenas 6,4% após quatro semanas.

Ácido tricloroacético (TCA)

É um agente cáustico utilizado no tratamento das verrugas genitais, destruindo-as por coagulação química das proteínas e destruição direta do DNA viral. Possui alta taxa de recorrência e pode causar dano ao tecido circunvizinho, uma vez que a preparação de TCA em solução (80-90%) possui baixa viscosidade, se espalhando facilmente quando aplicada em excesso (Passos *et al.*, 2008). Deste modo, uma pequena quantidade de TCA deve ser aplicada apenas nas verrugas uma vez por semana, podendo ser repetido por uma ou mais semanas se necessário (Alfonso-Trujillo *et al.*, 2008; Squiquera, 2006).

Para casos de neoplasia intra-epitelial anal (NIA), precursor do câncer anal, TCA a 85% foi testado como primeira linha de tratamento em homens, revelando esta preparação ser segura e bem tolerada, além de mais eficaz em indivíduos jovens, HIV-positivos e com no máximo duas lesões (Singh *et al.*, 2009).

Em casos de doença pré-invasiva ou invasiva, o uso de TCA a 85% durante média de 4 meses em 51 mulheres não promoveu detecção de novas lesões ou recorrência durante 6 meses. Após este período, 17,6% apresentaram lesões recorrentes. Foram relatados dor e queimação transitória durante a terapia. A ulceração foi observada em 15,6% e as cicatrizes permanentes em 5,8% dos casos. Desta forma, TCA é recomendado para casos leves e moderados, proporcionando alta taxa de sucesso, com os devidos cuidados durante a aplicação (Taner *et al.*, 2007).

Em geral, até o momento, os estudos envolvendo TCA requerem cautela, uma vez que foram realizados com um número limitado de pacientes, necessitando de comprovação de eficácia e segurança para as verrugas genitais, já que esta parece ser a indicação prioritária do tratamento e, sobretudo de estudos que corroborem para indicação contra neoplasia anal e cervical envolvendo testes para remissão de DNA de HPV para constatar o efeito destrutivo do TCA sobre o vírus.

5-fluorouracil

O quimioterápico antimetabólito 5-fluorouracil (5-FU) é uma opção terapêutica útil para o tratamento de uma variedade de cânceres e condições dermatológicas cancerosas e pré-cancerosas, como ceratose actínica, tumores benignos, psoríase ungueal, micose fungóide. Desde então, tem sido alvo de diversas pesquisas (Ceyllei, 2010).

Este fármaco atua inibindo a síntese dos ácidos nucleicos, promovendo boa eliminação da lesão. Porém, sua administração requer injeção intralesional, sendo esta dolorosa. Além de ser observado expressivo processo inflamatório, elevados índices de recorrência e potencial teratogênico, não devendo ser administrado em gestantes (Passos *et al.*, 2008).

Estudo piloto aberto conduzido com 39 pacientes pediátricos que continham verrugas nas mãos, o tratamento

tópico com a forma farmacêutica creme a 5% mostrou ser seguro, eficaz e bem tolerado após administração de uma ou duas vezes ao dia sob oclusão durante 6 semanas. Houve melhora em 88% das verrugas, sem divergência de resposta entre uma ou duas aplicações diárias. Após 6 meses não houve recorrência de verrugas e resposta completa em 87% dos casos. A tolerabilidade e satisfação dos pacientes foram excelentes e nenhum deles tiveram níveis sanguíneos clinicamente significativos de 5-FU (Gladsjo *et al.*, 2009).

Para a NIA, o tratamento tópico com 5-FU, administrado 2 vezes por semana durante 16 semanas, promoveu resposta em 57% dos 46 homens participantes, sendo estes HIV-positivos. Do total de participantes, 39% apresentaram depuração completa da NIA, 17% apresentaram resposta parcial e 37% não responderam a terapia. Também foi verificada diminuição significativa no HPV de alto risco cumulativo em todos os pacientes. Os efeitos colaterais, que vão desde irritação local e ligeira necessidade de defecar até dor anal e sinais clínicos de proctite (edema da mucosa, mucosa frágil ou com sangramento), estiveram presentes em 85% dos pacientes. Após 6 meses de acompanhamento, 50% dos pacientes que haviam respondido positivamente ao tratamento com 5-FU tiveram recorrência completa (Richel *et al.*, 2010).

Visando determinar a eficácia do 5-FU quando administrado por via tópica e injeção intralesional em formulação de liberação controlada, um estudo duplo-cego controlado com placebo resultou em resposta completa em 61% das 44 pacientes com NIC II e III por meio da administração intralesional e de apenas 29% para administração tópica. Baixas taxas de recidiva foram observados para ambos os grupos em 6 meses de acompanhamento (Bilensoy *et al.*, 2011).

Diante dos estudos descritos na literatura, observa-se que o número reduzido de participantes; o uso de metodologias pouco claras; os efeitos colaterais relatados (tais como irritação e erosão), principalmente para a injeção intralesional; e a significância das respostas na clínica, conclui-se que a abordagem terapêutica com 5-FU é pouco utilizada na prática contra o HPV.

Cidofovir

É um agente antiviral de amplo espectro que inibe a polimerase do DNA viral, sendo aprovado para retinite causada por citomegalovírus em pacientes com HIV (Velasco *et al.*, 2009). Contudo, encontra-se também em uso para os casos de papilomatose respiratória recorrente (PRR) causada por HPV 6 e 11 (Donne *et al.*, 2007) e para todos os tipos de herpesvírus humano (Bonatti *et al.*, 2007).

Encontra-se disponível na forma de ampolas de uso parenteral e na forma de creme e gel a 1% para aplicação tópica, que devido aos efeitos mutagênicos relacionados, requerem cuidados especiais. No caso da manipulação das formulações galênicas semissólidas, mediante a ausência de estudos de estabilidade, recomenda-se atribuir o prazo de validade de 30 dias e uso durante 5 dias por semana (Velasco *et al.*, 2009).

Vários relatos de caso e estudos descrevem o uso bem sucedido do cidofovir no tratamento de formas resistentes

e graves de infecções virais, como as verrugas genitais e infecção gengival causada por HPV, com mínimos efeitos adversos (Velasco *et al.*, 2009). Sua eficiência foi demonstrada em pacientes portadores de verrugas perianais, com uma efetividade de 32% em 12 semanas de uso, tanto em pacientes imunocompetentes como em pacientes com HIV. A recorrência foi de 3,7% por ano de seguimento e o único efeito adverso encontrado foi dor, presente em um terço dos pacientes (Concha, 2007).

No entanto, em muitos casos, o cidofovir se mostrou ineficaz na erradicação das lesões, conforme estudo levantado por Mc Murray *et al.* (2008) com 19 pacientes, que apontou melhora significativa na severidade da doença durante 12 meses, tanto no grupo que recebeu cidofovir quanto no placebo. Logo, mostra-se necessária a realização de estudos clínicos controlados adicionais para confirmar sua eficácia, possibilitando sua permanência no arsenal das terapias antivirais contra lesões provocadas por HPV (Van Pachterbeke *et al.*, 2009).

Tratamento por métodos físicos

Os métodos físicos utilizam técnicas abrasivas e excisionais importantes, tais como eletrocauterização, conização, laser e crioterapia (Wolschick *et al.*, 2007). Frequentemente estes procedimentos são dolorosos, podem resultar em cicatrizes e requerem o uso de anestesia. Além disso, a recorrência do quadro ocorre com frequência (Brandt *et al.*, 2010).

Neste caso, as lesões intra-epiteliais não-invasivas identificadas apenas microscopicamente devem ser tratadas com procedimentos abrasivos superficiais, como a crioterapia e a vaporização com laser de CO₂. Para a realização destas técnicas é essencial a visibilidade total da área afetada, devendo-se realizar a colpocitologia e a biópsia dirigida da área mais suspeita para afastar a possibilidade de lesão invasora (Wolschick *et al.*, 2007).

Em relação a estas técnicas, a crioterapia com nitrogênio líquido (NL) é segura, de baixo custo e tem boa indicação nas pequenas lesões vulvares e cervicais, além de poucas complicações (Balaguera *et al.*, 2006). Além disso, é uma técnica sensível, de simples aplicação e com uso permitido durante a gestação. Promove desconforto local leve, que dispensa anestesia (Marianelli & Nadal, 2011), porém as recidivas são muito frequentes, compreendendo mais de 75% dos casos (Balaguera *et al.*, 2006).

O efeito destrutivo da crioterapia ocorre por lesão celular direta, causada primeiramente pelo frio e pela anóxia tecidual em decorrência das alterações microcirculatórias. O ciclo congelamento-degelo criado por este método produz a formação de cristais de água no interior das células, que promove alterações na osmolaridade do meio extracelular, resultando em desidratação e ruptura da membrana plasmática (Marianelli & Nadal, 2011). As mudanças se concluem na circulação com formação de microêmbolos e, finalmente, microtrombos, que produzem necrose isquêmica do tecido tratado (Squiquera, 2006).

Os agentes criogênicos mais utilizados são o NL (-182°C) e o dimetiléter-propano (DIMEP, -58°). O nitrogênio é aplicado com sondas metálicas ou com dispositivos de *crio spray*, requerendo estrutura relativamente cara para acondicionamento e aplicação. O

DIMEP, na forma de aerossol, é mais barato e portátil, dispensando o uso de dispositivos auxiliares para seu acondicionamento e aplicação. Apesar das diferentes temperaturas destes dois agentes, ambos apresentam eficácia semelhante (Marianelli & Nadal, 2011).

O tratamento é feito a cada 2 ou 3 semanas e em cada sessão se utiliza da técnica de congelamento-descongelamento-congelamento. Desta forma, a crioterapia se mostra igualmente efetiva com relação ao TCA e mais efetiva que a podofilina (Concha, 2007).

Visando comparar a eficácia e a segurança da crioterapia associada ao creme de podofilotoxina a 0,15% e da crioterapia isolada, um estudo randomizado com 70 pacientes por grupo detectou que a combinação destes métodos foi mais bem tolerada e pode promover resultados de depuração das verrugas mais previamente, porém as diferenças gerais nas taxas de depuração não foram estatisticamente diferentes em relação à crioterapia isolada (Gilson *et al.*, 2009).

Com relação ao condiloma acuminado anal, ao comparar a eficácia da radiocirurgia e da crioterapia, um ensaio clínico aberto feito com 20 pacientes detectou maior efetividade da radiocirurgia, sem presença de reações adversas; porém as taxas de recidiva foram altas em ambos os tratamentos (Alfonso-trujillo *et al.*, 2008).

Com base nos poucos relatos existentes em torno da eficácia assumida pela crioterapia, pode-se designar a eficácia desta técnica para as verrugas cervicais e vulvares, visto que sua aplicabilidade para o condiloma acuminado anal não pôde ser comprovada até o momento. Estudos posteriores poderão elucidar tais indicações e verificar a ocorrência de recidivas da crioterapia, que desde já, apresenta-se com frequência elevada independente da área a ser tratada.

Por sua vez, a vaporização a laser permite o perfeito controle da profundidade da destruição tecidual e rápida cicatrização. É um procedimento simples, seguro e efetivo para tratamento das verrugas, devendo ser encorajado em casos de condiloma acuminado não associado à malignidade. A principal desvantagem desta técnica é a impossibilidade de obtenção de grandes amostras para análise histopatológica (Wolschick *et al.*, 2007), além da frequente necessidade de combinação com outro método cirúrgico, como a Cirurgia por Ondas de Radiofrequência (CORAF) (Carvalho *et al.*, 2010).

A vaporização com laser de CO₂ tem resultados comparáveis aos obtidos com cirurgia convencional quanto à efetividade, recidivas, dor pós-operatória, tempo de cicatrização e formação de escaras (Balaguera *et al.*, 2006). Este método fornece segurança quanto às margens e profundidade da lesão, assim como preservação da integridade reprodutiva da paciente, no entanto envolve altos custos (Serano *et al.*, 2007). Além disso, a excisão da zona de transformação por crioterapia ou laser não foram associados com um risco significativamente aumentado de resultados adversos na gravidez, diferente da conização com bisturi de lâmina fria (Arbyn *et al.*, 2008).

A eficácia da cirurgia com laser de CO₂ no caso do tratamento da papilomatose de laringe foi avaliada em uma revisão retrospectiva descritiva com 26 pacientes entre 1995 e 2010. Houve predominância dos genótipos de HPV 6 e 11 e a taxa de cura foi de 41,3% após operações

sucessivas (1 a 100). A taxa de recorrência foi de 44,8%, com intervalo bastante variável. O uso desta técnica permite preservação das cordas vocais e diminui a necessidade de traqueostomia de laringe, porém o procedimento demanda da aplicação de anestesia geral e habilidade com o manuseio do laser para evitar lesões em áreas saudáveis. Além disso, os resultados sugerem estudo a longo prazo para confirmar a relação custo-benefício de modo a utilizá-la como prognóstico para a patologia (Castillo *et al.*, 2010).

Para avaliar a taxa de resistência e recorrência do tratamento em 106 pacientes com condiloma anogenital, um estudo retrospectivo detectou ausência clínica de lesões de HPV em 81,2% dos casos após aplicação do laser, com taxa de recorrência de 12,6% e persistência de 6,6% dos casos. As taxas de remissão permaneceram significativas mesmo após seis meses de tratamento. Desta forma, esta técnica continua sendo uma abordagem eficiente para tratamento das lesões induzidas por HPV, apesar da necessidade de aplicações repetidas nos casos de persistência ou recorrência (Aynaud *et al.*, 2008).

No que diz respeito aos métodos excisionais, a conização é a retirada de cone tecidual, cuja base engloba a ectocérvice, incluindo o orifício externo do colo uterino, a junção escamocolunar e a zona de transformação, cujo ápice estende-se pelo eixo do canal cervical até próximo ao orifício interno do colo uterino. O material obtido permite a análise histopatológica de toda esta região com a profundidade da lesão intra-epitelial e suas margens. O procedimento pode ser realizado com bisturi de lâmina fria, laser e, mais modernamente, por CORAF (Brandt *et al.*, 2010).

A CORAF tem sido o método mais aceito em função da sua praticidade em termos técnicos e de seu custo mais acessível, sendo aplicado para lesões condilomatosas e demais lesões clínicas perianais, vulvares, vaginais e uterinas (Carvalho *et al.*, 2010).

A conização com bisturi de lâmina fria tem aplicação restrita aos casos de adenocarcinoma *in situ*. O seguimento da conização deve ser feito periodicamente a cada seis meses mediante resultados de citologia e colposcopia, sendo aconselhável a realização de teste para detecção do DNA do HPV pós-terapêutico. Sua negatização tem valor prognóstico uma vez que a porcentagem de recidivas neste caso é de 1,6%, frente a 49% em caso positivo (Serano *et al.*, 2007). Em geral, este método apresenta taxas de recorrência de 8 a 35% em até um ano de seguimento (Carvalho *et al.*, 2010).

A eletrocauterização é uma das opções cirúrgicas que tem como vantagem remover as verrugas de uma única vez, necessitando, no entanto de cuidados especiais para controlar a profundidade do eletrocautério para evitar a formação de cicatrizes. Deste modo, a técnica exige formação substancial e equipamentos adicionais, além de anestesia local para promover destruição física das verrugas. Alternativamente as verrugas podem ser removidas por excisão tangencial com tesoura ou bisturi ou por curetagem. A sutura não é necessária na maioria dos casos, quando a remoção é feita corretamente. Desta forma, o tratamento cirúrgico é mais benéfico quando os pacientes têm um número muito grande de verrugas ou quando há uma extensa área afetada (Squiquera, 2006).

Apesar das técnicas excisionais serem conhecidas e rotineiramente empregadas na prática clínica, há necessidade de estudos a longo prazo destinados a avaliação da eficácia e da taxa de recorrência, com acompanhamento do valor prognóstico com testes para detecção do DNA de HPV, que proporcionariam maior discernimento na conduta terapêutica e na avaliação risco-benefício de cada técnica.

Tratamento utilizando agentes imunomoduladores

Imiquimode

Trata-se de um agente imunomodulador sintético pertencente à classe das aminoquinolinas com atividade antitumoral e antiviral. O medicamento foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento do condiloma anogenital em 1997. No Brasil, seu uso foi liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para maiores de 12 anos (Manziona *et al.*, 2010).

O imiquimode promove ação imunomoduladora através da atividade agonista sobre o receptor 7 dos monócitos, macrófagos e células dendríticas (Langerhans), ativando a imunidade inata e a celular (Th1) pela indução das citocinas pró-inflamatórias, como interferon (INF)- α , fator de necrose tumoral (TNF)- α e as IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12. Além disso, induz a apoptose e ativa os linfócitos B, potencializando a resposta imunológica contra as células alteradas pelo HPV (Manziona *et al.*, 2010; Concha, 2007). Desta forma, o imiquimode não destrói as lesões, mas induz a secreção local de citocinas, que contribuem para a eliminação das lesões. Ao mesmo tempo, mantendo a imunidade favorável, as taxas de recorrência com este medicamento são menores do que com a podofilotoxina (Balaguera *et al.*, 2006).

O imiquimode deve ser administrado por via tópica uma vez ao dia, três vezes por semana, em noites alternadas, durante oito a dezesseis semanas (Manziona *et al.*, 2010). Após 6 a 10 horas da aplicação, o creme de imiquimode a 5% deve ser lavado com água e sabão neutro. Com este seguimento, o medicamento provou ser bem tolerado, seguro e eficaz (Gotovtseva *et al.*, 2008; Diamantis *et al.*, 2009).

Os efeitos adversos são comuns em 50% dos pacientes, predominando vermelhidão, queimação, irritação, ulceração e dor. O tratamento deve ser retomado após a reação sobre a pele diminuir (Diamantis *et al.*, 2009). Entre os efeitos sistêmicos, destacam-se cefaléia, síndrome gripal, alterações no trato gastrointestinal e tontura (Manziona *et al.*, 2010; Brandt *et al.*, 2010).

A eficácia do tratamento pode ser maior se este for utilizado com maior frequência ou em combinação com ácido salicílico ou ácido retinóico tópicos. Nos casos refratários, podem ser feitas aplicações oclusivas (Brandt *et al.*, 2010).

Alguns pontos a serem considerados durante tratamento incluem o contato sexual, que deve ser evitado durante a utilização do creme sobre a pele, bem como seu uso concomitante com preservativos e diafragmas vaginais. Sua segurança durante a gravidez não foi estabelecida, portanto, a administração por gestantes não é recomendada (Squiquera, 2006). Apesar do seu perfil de segurança

favorável, em vigência das reações de hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, o tratamento deve ser descontinuado (Diamantis *et al.*, 2009).

Para investigar a efetividade do creme de imiquimode a 5%, 52 pacientes com grau 2 ou 3 de NIC foram randomizados para receber tratamento 2 vezes por semana durante 16 semanas. Após 20 semanas, em 81% dos casos, foi observada redução no tamanho da lesão, e em 58% dos pacientes houve regressão histológica da lesão e redução no DNA de HPV, da dor e do prurido. O número de células imunes na epiderme aumentou significativamente em comparação com o placebo e 9 pacientes tiveram resposta completa em 20 semanas e permaneceram livres da doença em até 12 meses após tratamento com Imiquimode (Van Seters *et al.*, 2008). Estes resultados foram confirmados no trabalho de Mathiesen *et al.* (2007), apontando 81% de resposta completa e 10% resposta parcial após 16 semanas de tratamento, porém 67% tiveram que reduzir as aplicações diante dos efeitos colaterais locais.

Para verificar sua eficácia a longo prazo na NIA causada por HPV, o estudo de Kreuter *et al.* (2008), utilizando 19 homens HIV-positivos que tiveram relação sexual com outros homens, detectaram após período médio de 30,3 meses alta taxa de depuração da NIA com eficácia de 74% nas lesões previamente detectadas, recorrência de 24% após média de 24,6 meses e diminuição significativa nos tipos de HPV de alto risco. Porém, ao longo do tempo, novas lesões associadas com tipos de HPV de alto risco frequentemente ocorreram em áreas não tratadas em 58% dos indivíduos.

Em outra análise, imiquimode a 5% mostrou ser uma opção segura e eficaz no tratamento de NIA em homens HIV-positivos, sendo observada depuração histológica e clínica completa em 61% dos 28 pacientes após 16 semanas de tratamento, acompanhada por um declínio acentuado no DNA de HPV e redução no número de outros tipos de HPV. Com seguimento de 9,5 meses, a depuração de HPV raramente foi alcançada, 4 pacientes não apresentaram lesão residual e 1 não apresentou melhora (Wieland *et al.*, 2011).

Em estudo comparativo, imiquimode (creme a 5%) e podofilotoxina (solução a 0,5%) mostraram efeito benéfico sobre as verrugas anogenitais, com as taxas de depuração estatisticamente iguais (75% e 72%, respectivamente) e efeitos colaterais iguais e aceitáveis entre os grupos de tratamento (Komericki *et al.*, 2011). Resultado semelhante foi constatado em metanálise relacionada à pacientes com condiloma acuminado. As taxas de cura das lesões foram de 50,34% e 56,41%, respectivamente, no entanto foram relatados efeitos adversos mais severos com uso da podofilotoxina, incluindo ardor, prurido, erosão, dor e inflamação (Yan *et al.*, 2006).

Em se tratando da NIC, na premissa de que imiquimode tópico após vacinação terapêutica contra o HPV poderiam se combinar para alterar o equilíbrio da imunidade local. Daayana *et al.* (2010) constaram em estudo clínico de fase II que esta combinação levou a completa regressão da NIC em 63% dos pacientes após 52 semanas de tratamento, detectado por aumento na infiltração local de LT CD4⁺ e LT CD8⁺ nos indivíduos respondedores. Porém, neste caso, segundo Liu (2010), especialmente nos pacientes

não-respondedores, torna-se necessário detectar os níveis da citocina inibitória IL-10, que amortece a resposta imune dos LT CD4⁺ e CD8⁺ efetores, bem como avaliar a eficácia do bloqueio desta citocina no tratamento.

Apesar da eficácia do tratamento com imiquimode, é necessário um maior período de tempo e maior número de participantes para avaliar as taxas de recorrência pós monoterapia e terapia associada (Diamantis *et al.*, 2009). Além disso, não há padronização na literatura nem estudos prospectivos controlados com grau de evidência necessário para justificar seu uso como primeira linha de tratamento para as lesões clínicas induzidas pelo HPV, uma vez que o custo deste medicamento é elevado em relação a outros esquemas tópicos (Manziona *et al.*, 2010; Concha, 2007). O imiquimode, a podofilina e podofilotoxina não devem ser usados durante a gravidez, uma vez que as verrugas podem proliferar e tornar-se friáveis (Squiquera, 2006).

Interferon

Os interferons (IFNs) são um grupo de proteínas imunoreguladoras sintetizadas por linfócitos T, macrófagos, fibroblastos e outros tipos de células, após estimulação por vírus, antígenos, mitógenos, DNA de dupla fita ou lectinas. Eles se ligam a receptores específicos nas membranas celulares e exibem seus efeitos aumentando a capacidade dos macrófagos para destruir células tumorais, vírus e bactérias e reforçando a atividade citotóxica dos linfócitos T (LT) (Yang *et al.*, 2009).

Enquanto medicamento, IFN pode ser dividido em três classes principais (alfa, beta, gama) de acordo com as propriedades físico-químicas, as células de origem, o modo de indução e de reações de anticorpos. Estudos *in vitro* demonstram a ocorrência de eventos intracelulares, tais como indução de determinadas enzimas; supressão da proliferação celular; atividades imunomoduladoras como reforço da atividade fagocítica dos macrófagos e aumento da citotoxicidade específica de linfócitos para células-alvo; e inibição da replicação do vírus em células infectadas. Devido à ação imunoestimulante e antiviral, o tratamento com IFN é indicado para verrugas, sendo administrado localmente (injeções intralesionais e aplicações tópicas) ou sistemicamente (injeções subcutânea e intramuscular) (Yang *et al.*, 2009).

Ao contrário dos tratamentos convencionais utilizando os métodos físicos ou químicos, que destroem as lesões apenas visivelmente e possibilitam a persistência do HPV no epitélio adjacente às lesões tratadas, o IFN possui capacidade de erradicar o vírus de todas as células afetadas devido ao seu efeito imunomodulador (Yang *et al.*, 2009). Essa capacidade pode ser verificada através do estudo realizado por Terenzi *et al.* (2008), cujas culturas de tecidos abrigando HPV 31 bovino apresentaram perda gradual do DNA viral, o que justifica seu uso e sugere ação decorrente da inibição da replicação do DNA viral, mediada pela interação do fator indutível p56 com a proteína de replicação E1 do HPV. Este mecanismo foi posteriormente enfatizado por Beglin *et al.* (2009), indicando que as células cancerosas que expressam apenas E6 e E7 são resistentes.

O uso do IFN pode ser indicado em alguns casos, mas seu uso rotineiro não é recomendado devido aos efeitos colaterais (febre, calafrios, cefaléia, alterações de

comportamento, náusea, supressão da medula óssea, neurotoxicidade) e o elevado custo, além da necessidade de frequentes visitas à clínica (Squiquera, 2006; Marianelli & Nadal, 2011), sendo contra-indicado para pacientes em lesões de mucosas e em pacientes imunodeprimidos (Balaguera *et al.*, 2006).

Vacinas profiláticas contra HPV

As vacinas contra HPV estão disponíveis desde 2006 nos Estados Unidos (EUA) e na Europa e, desde então, foram aceitas com grande interesse e otimismo. Os seus perfis de segurança e eficácia clínica foram cuidadosamente examinados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelas agências reguladoras norte-americanas, europeias, australiana e de muitos outros países, com eficácia avaliada em mulheres jovens, a maioria das quais sexualmente ativas (WHO, 2008). No Brasil, estas vacinas foram aprovadas para comercialização em 2007 (Pomfret *et al.*, 2011).

É amplamente aceito que a vacinação contra o HPV representa uma nova oportunidade na redução da incidência e mortalidade do câncer cervical. A vacina bivalente Cervarix[®] (GlaxoSmithKline) é indicada para mulheres de 10 a 25 anos, enquanto a quadrivalente Gardasil[®] (Merck), desde 2006, teve seu uso habilitado para mulheres de 9 a 26 anos, passando em 2009 a ser licenciada também para prevenção de verrugas em homens de 9 a 16 anos (CDC, 2012).

Ambas as vacinas são destinadas contra o HPV 16 e 18, associados com 70% dos casos de câncer cervical e 40% dos carcinomas da vulva. Porém, a quadrivalente também é dirigida contra os HPVs 6 e 11, relacionados com 90% das verrugas anogenitais (Usher *et al.*, 2008).

Estas vacinas são consideradas seguras uma vez que, diferente das demais, não se baseiam no uso de vírions para induzir a produção de anticorpos, mas sim numa estrutura semelhante aos vírions (VLPs), composta pelas proteínas virais L1 (proteína estrutural do vírus) e L2, produzidas a partir da tecnologia do DNA recombinante (Derchain & Sarian, 2007; Simões, 2010). A partir de então, a meta da vacinação é induzir a produção de anticorpos neutralizantes contra epítomos conformacionais das proteínas do capsídeo (L1) dos HPVs incluídos nas vacinas (Simões, 2010).

São recomendados esquema de administração de três doses intramusculares de 0,5 mL (no intervalo de 0, 2 e 6 meses para a quadrivalente e de 0, 1 e 6 meses para a bivalente) (Bragagnolo *et al.*, 2010). A administração deve ser feita antes da infecção pelo HPV, a fim de ativar o sistema imune para fagocitose das partículas e formação de anticorpos contra o tipo específico de HPV, evitando a infecção antes da entrada do vírus na célula ou antes que a doença se estabeleça. Deste modo, as vacinas não modificaram o curso da doença em mulheres com infecção/lesões no momento da vacinação, não tendo eficácia terapêutica, se detendo a ação profilática (SPG, 2011).

Desta forma, considerando a idade esperada da vacinação e a idade de início das doenças relacionadas, o objetivo a curto prazo das vacinas é promover uma redução significativa dos resultados citológicos cervicais anômalos, que incluem atipias incertas, escamosas ou

glandulares e lesões intra-epiteliais de baixo grau que são transitórias na maioria das vezes (SPG, 2011). A médio e longo prazo, objetiva-se prevenir o câncer do colo do útero e as neoplasias precursoras do câncer (SPG, 2011; Serano *et al.*, 2007).

A duração da imunidade adquirida com estas vacinas ainda não é conhecida. Sabe-se, contudo, que o nível de anticorpos mantém-se superior ao observado após a infecção natural por cerca de 5 anos. Na verdade, também não se conhece o limite mínimo de anticorpos para promover proteção e os estudos de fase II foram realizados com até 5 anos de duração. Deste modo, torna-se necessário estudos para determinar a duração da imunidade com os anticorpos e a proteção clínica nas mulheres com pelo menos 14 anos após a terceira dose (Cutts *et al.*, 2007).

Nos relatórios de efeitos adversos levantados para as duas vacinas nos EUA, a maioria dos eventos não foram considerados graves, a citar dor no local da injeção, dor de cabeça, náusea, febre e desmaios após a vacina. Para a vacina quadrivalente, além destes, são relatados efeitos tromboembólicos venosos (VTEs), raramente síndrome de Guillain-Barré, inchaço, coceiras, hematoma, vermelhidão e vômitos (CDC, 2012). O plano pós-licenciatura das vacinas poderá ajudar a fornecer informações adicionais a respeito da segurança dos produtos (MERCCK, 2012). Para gestantes, o uso da vacina quadrivalente deve ser descontinuado e retomado somente após o parto, uma vez que este se enquadra como produto de categoria B de risco, apesar de não ser reconhecida qualquer ligação da vacina com defeitos congênitos, abortos espontâneos ou mortes infantis/fetal (Pomfret *et al.*, 2011). A quadrivalente também é considerada segura em indivíduos infectados pelo HIV, no entanto, não está clara sua eficácia quanto à estimulação da imunidade nesses indivíduos (WHO, 2008).

A vacina quadrivalente tem sido amplamente licenciada em vários países pelo risco-benefício assumido. Em ensaio clínico fase III, Gardasil[®] foi avaliada em grupo de 5.455 mulheres, com 16 a 24 anos, sem histórico de lesões clínicas e citologia normal. Nesse ensaio, foram apontadas taxas de eficácia de 100% frente aos quatro subtipos de HPV, 100% na prevenção de NIC e adenocarcinoma *in situ* (AIS), 95% para lesões anogenitais, 98% para todos os graus de lesões cervicais, 91% para lesões vulvar ou vaginal de alto grau e 100% para AIS (Gerland *et al.*, 2007).

Os resultados anteriores concordam com o estudo realizado por Villa *et al.* (2005), que demonstra queda de 90% na incidência de infecção persistente ou doença por HPV 6, 11, 16 ou 18 em grupo de 277 mulheres com idade média de 20,2 anos.

Utilizando dados de seis estudos de fase II e III com 12.343 indivíduos, foi possível inferir também que diante de variáveis comportamentais e demográficas (sexo, raça, etnia, idade, status sorológico, uso contraceptivos hormonais, imunossuppressores, anti-inflamatórios, tabagismo, resultados da triagem e número de parceiros sexuais), a vacina quadrivalente produziu robusta resposta imunológica nessas diversas populações, apoiando a manutenção da eficácia da vacina (Giuliano *et al.*, 2007).

A eficácia da vacina quadrivalente também foi aponta-

da em ensaio envolvendo meninos e homens de 16 a 26 anos (4.065) pertencentes a 18 países, evidenciando taxas de eficácia significativa ao impedir o desenvolvimento do condiloma acuminado; na prevenção e eficácia contra lesão genital externa (60,2%); prevenção de infecção persistente pelo HPV 6, 11, 16 ou 18; e contra detecção de DNA para estes tipos virais. Dados como estes apoiam a aprovação da vacina também para o sexo masculino (Giuliano *et al.*, 2011).

A vacina bivalente, em ensaio com 1.113 mulheres (15-25 anos), também mostrou ser segura, bem tolerada e altamente imunogênica. A eficácia foi de 91,6% durante infecção incidente e 100% na infecção persistente, com diagnóstico confirmado de HPV 16 e 18 (Harper *et al.*, 2004). Resultados similares foram posteriormente confirmados em ensaio multicêntrico de 4,5 anos, apontando eficácia de 96,9% para infecção incidente, de 100% para infecção persistente após 12 meses e 100% para as lesões de NIC, além de evidenciar proteção cruzada para infecção incidente contra HPV 45 e HPV 31 (Harper *et al.*, 2006).

A eficácia de Cervarix[®] é acreditada para ser proporcional à extensão e duração de estimulação dos anticorpos. Um estudo de *follow-up* estendido com mais de 700 mulheres com idade entre 15-25 anos demonstraram que a vacina bivalente manteve níveis elevados de anticorpos (11 vezes superior com infecção natural) contra o HPV tipos 16 e 18 para até 6,4 anos. O fabricante afirma que o impacto sobre anticorpos é devido, em parte, ao adjuvante AS04 da vacina. Adicionalmente, dados de segurança de 11 estudos envolvendo cerca de 30.000 mulheres com idade entre 10a 72 anos afirmam que não foram observadas diferenças com relação a efeitos adversos graves e doenças auto-imunes entre os grupos controle e da vacina bivalente durante e após o esquema de 3 doses da vacina (Glaxosmithkline, 2012).

Em julgamento comparando as duas vacinas em mulheres de 18-45 anos foi verificado que os níveis de anti-HPV 16 para a vacina bivalente foram duas vezes superiores a da quadrivalente, e mais de seis vezes superior para o anti-HPV 18. A vacina bivalente também produziu quase 3 vezes mais células B de memória para os subtipos 16 e 18 de HPV. Embora os resultados favoreçam a vacina bivalente, o verdadeiro significado clínico destes resultados ainda não é conhecido (Glaxosmithkline, 2012). Desta forma, as vacinas contra o HPV se mostram seguras e eficazes, fazendo-se necessária pesquisa clínica adicional em mulheres fora da faixa etária recomendada e em homens, além de estudos sobre o surgimento de novos genótipos virais e avaliação dos resultados dos níveis de anticorpos e infecções por HPV nos indivíduos imunizados a longo prazo (por mais de uma década), já que os estudos de acompanhamento foram realizados em curto período de tempo (Pomfret *et al.*, 2011; Heard, 2011). Estes ensaios a longo prazo, bem como estudos farmacoeconômicos de custo-efetividade para estas vacinas, já encontram-se em curso em diversos países e objetivam contribuir para tomada de decisão quanto a implantação de programa de vacinação contra HPV.

Apesar das vantagens relatadas em termos de eficácia, ainda após administração das vacinas, torna-se necessário realizar exames de triagem, não para decidir sobre a

elegibilidade da vacinação, mas sim porque as mulheres continuam sob risco de infecção com outros tipos de HPV não incluídos nas vacinas, que podem causar lesões ou mesmo câncer cervical (Cutts *et al.*, 2007). Portanto triagem e monitoramento continuam a ser estratégias essenciais.

No Brasil, a inclusão da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações está em discussão pelo Ministério da Saúde e pode se constituir no futuro, uma importante ferramenta no controle do câncer do colo do útero. A sua incorporação deverá ser obrigatória em pessoas com 11 anos ou mais e a duração da imunidade adquirida com estas vacinas a priori é de 5 anos (INCA, 2011b). Porém o tratamento completo apresenta um custo considerado elevado (OMS, 2006), o que implica na necessidade de negociações envolvendo o laboratório fabricante e na conscientização da população sobre os benefícios da vacina, viabilizando assim a sua incorporação à nível do Sistema Único de Saúde (SUS).

Porém, segundo o Ministério da Saúde, há uma série de questões relevantes a serem consideradas antes que haja uma plena escala de implantação de um programa de vacinação contra o HPV. A Fiocruz vem trabalhando na verificação da situação de patentes e na existência de condições técnicas e operacionais para o desenvolvimento nacional da vacina, bem como vem analisando alternativa para transferência de tecnologia (INCA, 2011b).

Quanto à vacinação em homens, a eficácia da vacina contra HPV foi comprovada para prevenção de condilomatose genital e neoplasia intraepitelial peniana. Todavia, não foi avaliado o impacto dessas doenças, provavelmente não prioritárias, e não há estudos de custo-efetividade das vacinas exclusivamente em homens. Outros questionamentos também estão sendo levantados por Simões (2010), demonstrando a necessidade de maior tempo de observação e de estudos clínicos complementares para que sejam determinadas a segurança e a eficácia das vacinas a longo prazo e, posteriormente possa ser discutida a universalização de sua aplicação.

No entanto, Stanley & Villa (2008) afirma que a política de vacinação em homens pode reduzir drasticamente a transmissão. Adicionalmente as mulheres jovens sexualmente ativas também devem ser vacinadas, pois uma pequena fração delas é susceptível a infecção por mais de um tipo de HPV após imunização.

Inovações no tratamento contra HPV

Com relação à inovação neste setor, um dos desafios técnicos aos pesquisadores tem sido o desenvolvimento de vacinas a base das proteínas E1 e E2 de HPV 16. Estas proteínas antigênicas são expressas em todos os níveis do epitélio infectado, ao contrário das proteínas L1 e L2, expressas no interior das células basais infectadas pelo HPV. Esta tem sido uma alternativa terapêutica para os pacientes com câncer cervical e outras malignidades induzidas pelo HPV 16, feito com base na transferência de calreticulina humana (CRT) ligada às proteínas E6 e E7 de HPV e à L2 com potencial preventivo e terapêutico, uma vez que estimulam as células T de memória para atuação contra células tumorais expressando E6 e E7, levando, por fim, a apoptose da célula hospedeira. Portanto estas vacinas serão indicadas para pessoas que já tiveram

contato com o HPV e adquiriram algum tipo de lesão e para geração de ação preventiva, encontrando-se em fase de estudos pré-clínicos e clínicos (Kim *et al.*, 2008).

Paralelamente, vem sendo desenvolvidas vacinas com maior abrangência, uma vez que os outros tipos de HPV não cobertos pelas vacinas poderão permanecer causando lesões cervicais clinicamente significativas. Foram produzidos VLPs para dez tipos de capsídeos (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 e 58), permitindo inferir que vacinas polivalentes, que poderão ser tecnicamente viáveis (Derchain & Sarian, 2007).

Ainda segundo a FAPESP (2012), diversas substâncias da flora nacional como Artemísia e a *Casearia sylvestris* têm sido consideradas agentes promissores para uso no tratamento das doenças relacionadas a infecções virais. A celulose produzida por *Acetobacter xylinum*, por exemplo, vem sendo estudada como esquema promissor para sistemas de *drug delivery* em superfícies cutâneo-mucosas e uso interno. Esta linha deverá estudar as possibilidades de associação dos produtos da flora medicinal com sistemas de liberação em preservativos, diafragmas cervicais e dispositivos intra-uterino.

Como alternativa terapêutica ou complementar aos métodos convencionais, vem sendo amplamente indicado pelos ginecologistas e citada na literatura relacionada, a utilização de preparações à base de *Thuya occidentalis* Linn., que no Brasil e em outros países da América do Sul vem gerando resultados sugestivos da sua eficácia contra o HPV (Lima, 2009).

T. occidentalis, conhecida no Brasil como cipreste ou tuia, é uma árvore nativa da Europa, largamente utilizada na homeopatia e fitoterapia humana e veterinária. É frequentemente utilizada como expectorante, diurético, anti-helmíntico e no tratamento de reumatismo. Na forma de tintura, é utilizada no trato genital inferior para o tratamento de verrugas, papilomas, condilomas, excrescências de diversos tipos, principalmente aquelas relacionadas ao HPV (Fetrow; Avila, 2000). Há relatos de que a taxa de cura das verrugas seja de 84,2% (Neves-Jorge *et al.*, 2000).

Para tal uso, *T. occidentalis* é empregada para tratamento contra o HPV na forma de banhos de assento, pomada tópica externa ou géis e óvulos de uso vaginal (Neves-Jorge *et al.*, 2000). Seu efeito é atribuído principalmente as suas atividades imunoestimulante e antiviral, verificado pelo aumento na proliferação de LT CD4⁺ e na produção de IL-2 (Naser *et al.*, 2005).

Segundo estudo *in vivo* realizado pela Academia Européia de Dermatologia, foi verificada eficácia de 90% no tratamento com *T. occidentalis* para verrugas causadas por HPV com resolução completa das lesões por período de três meses. A partir de então, 30 pacientes com idade entre 7-40 anos, com média de 16 anos, foram então randomizados em estudo placebo-controlado. A proporção de homens e mulheres no estudo foi de 18 para 12 e a duração das lesões foi de 17 meses. Com a aplicação semanal de um extrato durante três semanas, os resultados mostraram-se significantes com resolução em 80% dos casos ativos de verrugas e 33% dos casos controle até a primeira avaliação, não sendo evidenciada recorrência durante acompanhamento de seis meses e nenhum sinal de recidiva em mais de um ano. Este estudo de

acompanhamento demonstrou os benefícios da terapia para verrugas causadas por HPV, inclusive com eficácia contra vários tipos de HPV superior ao placebo e a resolução espontânea (Khan *et al.*, 1999).

CONCLUSÃO

Com base nos levantamentos epidemiológicos realizados em todo o mundo, admite-se a importância de esclarecer quanto aos aspectos clínicos e subclínicos da infecção pelo HPV, bem como sugerir tratamentos capazes de eliminar ou amenizar as lesões, uma vez que não existe uma terapêutica comprovadamente capaz de eliminar o HPV nem um protocolo clínico estabelecido para cada grau da infecção. Nesse caso, a escolha do tratamento tem como base principal o grau de agressividade da lesão, os custos e recursos envolvidos e os efeitos adversos. Baseado nos resultados dos ensaios clínicos realizados e supracitados pode-se estabelecer considerações relevantes em torno de cada uma das terapias disponíveis. No entanto, esses resultados precisam ser analisados com cautela, uma vez que esses estudos não são conclusivos, apresentando-se em número insuficiente, com metodologia pouco detalhada e, por vezes, se estendendo a uma avaliação num curto período de tempo de tempo.

Adicionalmente, com relação às vacinas profiláticas disponíveis até o momento contra o HPV, vem apresentado resultados satisfatórios mantendo elevados títulos de anti-HPV durante 5 anos. Contudo, diante da necessidade de estudos clínicos complementares de longa duração e do elevado custo envolvido com as vacinas, a implantação de um programa de vacinação ainda é questionável. Nesse contexto, observa-se que a adoção de políticas públicas para promover o aprimoramento dos exames de triagem do câncer cervical faz-se de extrema relevância, visando diminuir o número de lesões e mortes por câncer cervical, que vem aumentando consideravelmente em todo o mundo.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Albring L, Brentano JE, Vargas VRA. O câncer do colo do útero, o *Papilomavírus humano* (HPV) e seus fatores de riscos e as mulheres indígenas guarani. *Rev Bras Anal Clín.* 38(2): 87-90, 2006.
- Alfonso-Trujillo I, Acosta-Medina D, Álvarez-Labrada M, Gutiérrez AR, Rodríguez-García MA, Collazo-Caballero S. Radiosurgery and the cryosurgery in the treatment of the anal condyloma acuminata. *Anticancer Res.* 28: 2169-2174, 2008.
- Alfonso-Trujillo I, Medinab DA, Labradac MA, Quesadad MR, García MAR. Condiloma acuminado: eficacia terapêutica comparativa entre la podofilina sola y la podofilina combinada con levamisol. *Piel.* 24(7): 354-359, 2009.
- Arbyn M, Kyrgiu M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos

- G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaïdis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *Brit Med J*. 337(a1284):1-11, 2008.
- Aynaud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO₂ laser treatment. *Eur J Dermatol*. 18(2):153-158, 2008.
- Balaguera CJ, García-Almenta MM, Torres ODS, Segovia CJ, Gamarra PL, Maestro GP, Isabel FP, Ciudad VS, Sánchez AP, Hernández CMC. Condiloma acuminado gigante inguinal y perineal: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. *Mapfre med*. 17(2): 144-150, 2006.
- Beglin M, Melar-New M, Laimins L. *Human papillomaviruses* and the interferon response. *J Interferon Cytokine Res*. 29(9): 629-635, 2009.
- Bilensoy E, Moroy P, Çirpanli Y, Bilensoy T, Çalis S, Mollamahmutoglu L. A double-blind placebo-controlled study of 5-fluorouracil:cyclodextrin complex loaded thermosensitive gel for the treatment of HPV induced condiloma. *J Incl Phenom Macro*. 69: 309-313, 2011.
- Bishop B, Dasgupta J, Klein M, Garcea RL, Christensen ND, Zhao R, Chen XS. Crystal structures of four types of *human papillomavirus* L1 capsid proteins: understanding the specificity of neutralizing monoclonal antibodies. *J Biol Chem*. 282(43): 31803-31811, 2007.
- Bonatti H, Aigner F, De Clercq E, Boesmueller C, Widschwendner A, Larcher C, Margreiter R, Schneeberger S. Local administration of cidofovir for *human papillomavirus* associated skin lesions in transplant recipients. *Transplant Int*. 20(3): 238-246, 2007.
- Bragagnolo AL, Eli D, Haas P. *Papiloma Vírus Humano* (HPV). *Rev Bras Anal Clín*. 42(2): 91-96, 2010.
- Brandt HR, Fernandes JD, Patriota RC, Criado PR, Belda-Junior W. Treatment of *human papillomavirus* in childhood with imiquimod 5% cream. *An Bras Dermatol*. 85(4): 549-553, 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Departamento de DST, Aids e hepatites virais*. Disponível em: <http://aids.gov.br>>. Acesso em dezembro de 2011.
- Brown C, Kowalczyk AM, Taylor ER, Morgan IM, Gastón K. p53 represses *human papillomavirus* type 16 DNA replication via the viral E2 protein. *J Virol*. 5(5): 1-9, 2008.
- Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, Sanchez N, Schuind A. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 28(38): 6247-6255, 2010.
- Castillo CG, García EM, Duran MD, Mestre MS, Gras JR. Papillomas & laryngeal papillomatosis. Treatment with CO₂ laser surgery. Our experience over 15 years. *Acta Otorrinolaringol. Española*. 61(6): 422-427, 2010.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/hpv_faqs.html>. Acesso em fevereiro de 2012.
- Ceillely RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: Review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatol Treat*. 23(2): 83-89, 2012.
- Concha RM. Diagnóstico y terapia del virus *papiloma humano*. *Rev. Chil. Infectol*. 24(3): 209-214, 2007.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, Sanjose S, Garnett G, Edmunds WJ, Claeys P, Goldenthal KL, Harper DM, Markowitz L. *Human papillomavirus* and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ*. 85(9): 719-726, 2007.
- Daayana S, Elkord E, Winters U, Pawlita M, Roden R, Stern PL, Kitchener HC. Phase II trial of Imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulval intraepithelial neoplasia. *Brit J Cancer*. 102: 1129-1136, 2010.
- Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 29(6): 281-284, 2007.
- Diamantis ML, Bartlett BL, Tying SK. Safety, efficacy & recurrence rates of imiquimod cream 5% for treatment of anogenital warts. *Skin Therapy Letter*. 14(5): 1-3, 2009.
- Dias MFRG, Sá RP, Sampaio FMS, Machado PV, Miller WM, Kadi N, Neri JAC. Avaliação da podofilotoxina 0,15% na terapia de lesões de HPV. *J Bras doenças Sex Transm*. 18(3): 194-198, 2006.
- Diógenes MAR, Varela ZMV, Barroso GT. *Papillomavirus humano*: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. *Rev Gaúcha de Enferm*. 27(2): 266-273, 2006.
- Donne AJ, Hampson L, He XT, Rothera MP, Homer JJ, Hampson IN. Effects of cidofovir on a novel cell-based test system for recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck*. 29(8): 741-750, 2007.
- FAPESP Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Disponível em: <http://www.fapesp.br/4917>>. Acesso em janeiro de 2012.
- Fetrow CW & Avila JR. Manual de Medicina Alternativa para o profissional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GWK, Ferris DJ, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA. Quadrivalent vaccine against *human papillomavirus* to prevent anogenital diseases. *New Engl J Med*. 356(19): 1928-1943, 2007.
- Gilson RJ, Ross J, Maw R, Rowen D, Sonnex C, Lacey CJ. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Infect*. 85(7): 514-519, 2009.
- Gladsjo JA, Sáenz ABA, Bergman J, Kricorian G,

Cunningham BB. % 5-fluorouracil cream for treatment of verruca vulgaris in children. *Pediatr Dermatol.* 26(3): 279-285, 2009.

Glaxosmithkline. Disponível em: <http://us.gsk.com/html/media-news/pressreleases/2008/2008_pressrelease_10043.htm>. Acesso em fevereiro de 2012.

Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 35: 346-351, 2008.

Girianelli VRG, Trueler LCS, Silva GA. Prevalência de HPV em mulheres assistidas pela estratégia saúde da família na baixa fluminense do estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 32(1): 458-489, 2010.

Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, Golm G, McCarroll K, Yu J, Esser MT, Vuocolo SC, Barr E. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis.* 196(8): 1153-1162, 2007.

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *New Engl J Med.* 364(5): 401-411, 2011.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. 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.* 364(9447): 1757-1765, 2004.

Harper DM, Flanco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 367(9518): 1247-1255, 2006.

Heard I. Human papillomavirus, cancer and vaccination. *Curr Opin HIV AIDS.* 6(4): 297-302, 2011.

INCA Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em dezembro de 2011a.

INCA Instituto Nacional de Câncer. Parecer sobre a vacina profilática contra o HPV. Posicionamento do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.ms.gov.br/conteudo_view.asp?id=327>. Acesso em dezembro de 2011b.

Khan MT, Cerio R, Watt RR, Khan MT. A double blind placebo study of topical *Thuja occidentalis* on verruca

pedis in children and adults. *J Eup Acad Dermatol Venereol.* 12: S251-252, 1999.

Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine.* 26(10): K76-K86, 2008.

Komericki P, Akkilić-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Infect.* 38(3): 216-218, 2011.

Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, Swoboda J, Pfister H, Wieland U. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol.* 128(8): 2078-2083, 2008.

Lima SMRR. 2ª edição. Fitomedicamentos na prática ginecológica e obstétrica. São Paulo: Atheneu, 2009. 376p.

Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *J Formos Med Assoc.* 109(1): 4-24, 2010.

Liu XS. Non-responders to topical Imiquimod followed by vaccination therapy in VIN patients may be due to the level of IL10. *Brit J Cancer.* 103:595-596, 2010.

Manzione CR, Formiga FB, Nadal SR. Uso de imiquimode tópico no tratamento da infecção anal pelo papilomavírus humano. *Rev Bras Coloproct.* 30(1): 92-94, 2010.

Marianelli R & Nadal SR. Infecções anais pelo papilomavírus humano, crioterapia e criomunologia. *Rev Bras Coloproct.* 31(1): 94-97, 2011.

Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol.* 107: 219-222, 2007.

McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oto Rhinol Laryn.* 117(7): 477-483, 2008.

Merck. Disponível em: <<http://www.gardasil.com/#important-information>>. Acesso em março de 2012.

Nakagawa JTT, Shirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev Bras Enferm.* 63(2): 620-624, 2010.

Neves-Jorge JP. Tratamento: abordagem no homem e na mulher. In: Consenso Brasileiro de HPV, São Paulo: BG Cultural, 2000, p. 111-134.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Prevención y control de las infecciones de transmisión sexual: proyecto de estrategia mundial. 59ª Asamblea Mundial De La Salud. Documento A59/11 Add.2, 2006.

Passos MRL, Almeida G, Giraldo PC, Cavalcanti SMB, Côrtes Junior JC, Bravo RS, Varella RQ, Fialho SCA, Val ICC. Papilomavírose humana em genital, Parte I. DST. *J*

- Bras Doenças Sex Trans.* 20(2): 108-124, 2008.
- Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent *human papillomavirus* (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoconomics. *J Clin Pharm Ther.* 36(1): 1-9, 2011.
- Queiroz AMA, Cano MAT, Zaia JE. *Papiloma human virus* (HPV) in women taken care of for the SUS, the city of Patos de Minas – MG. *Rev Bras Anal Clín.* 39(2): 151-157, 2007.
- Rama CH, Martins CMR, Mauricette SF, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ, Syrjänen K, Aldrighi JM. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev Saúde Publ.* 42(1): 123-130, 2008.
- Reis AA, Paula LB, Paula AA, Saddi VA, Cruz AD. Clinico-epidemiological aspects associated with penile cancer. *Ciênc Saúde Coletiva.* 15(1): 1105-1111, 2010.
- Richel O, Wieland U, Vries HJ, Brockmeyer NH, Noesel C, Potthoff A, Prins JM, Kreuter A. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia In *human immunodeficiency virus*-positive men. *Brit J Dermatol.* 163(6): 1301-1307, 2010.
- Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. *Papilomavírus humano* e neoplasia cervical. *Cad Saúde Pública.* 25(5): 953-964, 2009.
- Serano PM, Arguellob GV, Garcíab SA, Osuna MS. Lesiones y neoplasias del tracto genital femenino relacionadas con la infección por el virus del *papiloma humano*. Impacto previsible de la vacunación profiláctica. *Rev Pediatría Atención Primaria.* 3: S43-S62, 2007.
- Simões CB. Vacinas contra o HPV: Uma visão crítica. *Diagn. tratamento.* 15(2): 92-95, 2010.
- Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acq Immun Def Synd.* 52(4): 474-479, 2009.
- SPG *Sociedade Portuguesa de Ginecologia.* Vacina Contra HPV. Reunião de Consenso Nacional. Cascais, 2010. Disponível em: <http://www.spginecologia.pt/?sc=visModP&id=71&cod=25>>. Acesso em dezembro de 2011.
- Squiquera L. Vírus de *papiloma humano*. Revisión e indicaciones terapéuticas. *Rev argent dermatol.* 87: 28-41, 2006.
- Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans.* 35(6): 1456-1460, 2007.
- Stanley M & Villa LL. Monitoring HPV vaccination. *Vaccine.* 26(1): A24-A27, 2008.
- Taner ZM, Cagatay T, Onan AM, Rifat G, Ozdemir H. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med.* 52(6): 521-525, 2007.
- Terenzi F, Saikia P, Sen GC. Interferon-inducible protein, P56, inhibits HPV DNA replication by binding to the viral protein E1. *EMBO J.* 27(24): 3311-3321, 2008.
- Usher C, Tilson L, Olsen J, Jepsen M, Walsh C, Barry M. Cost effectiveness of *human papillomavirus* vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using transmissiondynamic model. *Vaccine.* 26(44): 5654-5661, 2008.
- Van Seters M, Van Beurden M, Ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, Kagié MJ, Meijer CJ, Aaronson NK, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Burger MP, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *New Engl J Med.* 358(14): 1465-1473, 2008.
- Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, Vanden Houte K, Reynders M, Snoeck R, Bossens M. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Gynecol Oncol.* 115(1): 69-74, 2009.
- Velasco AA, Alcácer MA, Prado MED, Letona S. Topical cidofovir for the treatment of resistant viral infections: a case report. *Eur J Hosp Pharm.* 15(4): 83-85, 2009.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent *human papillomavirus* (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 6(5):271-278, 2005.
- World Health Organization (WHO). Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines. Key points for policy-makers and health professionals. 2008. Disponível em: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/RHR_08_14/en/index.html>. Acesso em dezembro de 2011.
- Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, Swoboda J, Altmeyer P, Pfister H, Kreuter A. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol.* 142(11): 1438-1444, 2011.
- Wolschick NM, Consolaro MEL, Suzuki LE, Boer CG. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. *Rev Bras Anal Clin.* 39(2):123-129, 2007.
- Xavier SD, Bussoloti-Filho I, Carvalho JM, Framil VMS, Castro TMPPG. Frequency of appearance of *human papillomavirus* (HPV) in oral mucosa of men with anogenital HPV by a molecular technique. *Arq. Inter. Otorrinolaringol.* 11(1): 36-44, 2007.
- Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5%

imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology*. 213(3): 218-223, 2006.

Yang J, Pu YG, Zeng ZM, Yu ZJ, Huang N, Deng QW. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 21(9): 156-164, 2009.