

GUILHERME LUCAS DE OLIVEIRA BICCA

**IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DA CONDILOMATOSE
GENITAL EXTERNA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Católica
de Pelotas – UCPel, Mestrado em Saúde
e Comportamento.

Orientador: Dr. Mauricio Silva de Lima

**Pelotas
2003**

IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DA CONDILOMATOSE GENITAL EXTERNA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META- ANÁLISE

Revisores

Bicca GL, Lawson FL, Lima MS

Guilherme Lucas de Oliveira Bicca, (GLB).

Fábio Lorea Lawson, (FLL).

Mauricio Silva de Lima, (MSL).

Contato

Dr Guilherme Lucas de Oliveira Bicca
Mestrando em Saúde e Comportamento
Universidade Católica de Pelotas
Av Dom Joaquim, 819.
Pelotas, Brasil.
96020-260
Fone 1: 55 53 2227398
Fone 2: 55 53 2231708
Fax: 55 53 2232761
E-mail: gbicca@yahoo.com

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ARR	Redução absoluta do Risco
ATA	Acido Tricloroacético
CCH	Manual da Colaboração Cochrane
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	Excerpta Medica Database
EV	Epidermodisplasia Verruciforme
FDA	Food and Drugs Administration
FEH	Hiperplasia epitelial oral focalizada
HIV	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
HM	Hibridização Molecular
HPV	Papiloma Vírus Humano
IC	Intervalo de Confiança
IFN	Interferon
IL	Interleucina
ITT	Estudo por intenção de tratamento
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LILACS	Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NK	Natural killer
NNH	Número necessário para causar dano
NNT	Número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
RR	Risco Relativo
SCC	Carcinoma de células escamosas
TNF	Fator de Necrose Tumoral

IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DA CONDILOMATOSE GENITAL EXTERNA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META- ANÁLISE

Resumo

Introdução: A condilomatose genital externa é um importante problema de saúde pública, consistindo-se em uma doença sexualmente transmissível que afeta principalmente os jovens sendo causada principalmente pelo Papilomavírus Humano tipos seis e onze. Diversas terapêuticas são utilizadas no tratamento da condilomatose genital, a maioria apresentando a característica de destruição da lesão condilomatosa, não apresentando atividade antiviral direta. Imiquimod é uma droga cuja ação consiste em modificar a resposta imune possibilitando o tratamento da condilomatose através da ativação do sistema imune individual.

Objetivos: Avaliar a eficácia e tolerabilidade do uso tópico de imiquimod em diferentes concentrações e posologias no tratamento da condilomatose genital externa.

Métodos: Revisão sistemática da literatura e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR). Foi realizada uma ampla busca por estudos relevantes em bases de dados eletrônicas (Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, LILACS) através da verificação manual de referências e do contato com autores. Os resultados foram analisados em intenção de tratar, sendo que para dados dicotômicos o risco relativo (RR) com 95% de intervalo de confiança foi calculado usando-se o modelo randômico. Para resultados estatisticamente significativos foram calculados o número necessário para tratar (NNT) e o número necessário para causar dano (NNH).

Resultados: Oito ECR foram incluídos, num total de 1040 indivíduos. Os resultados demonstraram que as concentrações de Imiquimod 5% e 2% foram eficazes quando comparadas com placebo no clareamento total da condilomatose (RR 0.57; 95% IC 0.50 - 0.64 e RR 0.26; 95% IC 0.13 - 0.19, respectivamente). Já Imiquimod 1% não apresentou eficácia na comparação ao placebo neste desfecho (RR 0.94; 95% IC 0.83 - 1.06). A maior frequência de aplicação de imiquimod 5% (3x dia) não apresentou diferenças significantes no clareamento completo da condilomatose quando comparada com a posologia usual (3x semana) (RR 0.89 95% IC 0.62 - 1.29), porém apresentou uma maior frequência de reações adversas locais. Efeitos adversos sistêmicos são raros e geralmente autolimitados, já as reações adversas locais são geralmente de caráter inflamatório, sendo na maior parte leves a moderadas. O principal sinal relatado pelas pacientes foi o de eritema. O número necessário para causar este sintoma NNH foi 1.82 (95% IC 1.56 - 2.13).

Conclusões: Imiquimod é efetivo no tratamento tópico da condilomatose genital externa quando utilizado nas concentrações de 5% e 2%. A posologia de três aplicações semanais demonstrou-se como a mais segura. Os Efeitos são geralmente locais e associados com reação inflamatória. Não foi encontrada evidência de que o uso de imiquimod diminua a chance de recidiva da condilomatose genital. Uma maior quantidade de estudos são necessários para avaliar o uso de imiquimod em comparação as outras terapêuticas para condilomatose genital externa.

IMIQUIMOD FOR GENITAL WARTS

Abstract

BACKGROUND: Genital warts are the commonest sexually transmitted infection, affecting mainly younger people, and usually caused by the human papilloma virus genotypes 6 and 11. A very wide range of local treatments are currently available.

OBJECTIVES: To assess the efficacy and acceptability of Imiquimod in different concentrations for the treatment of genital warts.

SEARCH STRATEGY: We searched the several electronic databases, including Cochrane Controlled Trials Register (July 2002), the Skin Group trials register (July 2002), MEDLINE (1966 to July 2002), EMBASE (1980 to July 2002), LILACS (July 2002), STD Group trials register (July 2002), conferences abstracts and pharmaceutical industry. In addition the references of all identified trials and key review articles were searched looking for further studies.

SELECTION CRITERIA: Randomized controlled trials of Imiquimod treatment for genital warts in immunocompetent human hosts were included.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Study selection and assessment of methodological quality were carried out by two independent reviewers. Data were analyzed on an intention-to-treat basis. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CI) of dichotomous data were calculated with the random model. Publication bias was not assessed using funnel plots and the number needed to treat (NNT) and the number needed to harm (NNH) with confidence interval values were only calculated when the relative risk was considered to be statistically significant.

MAIN RESULTS: Eight trials which fulfilled the criteria for inclusion in this review were identified, all of them with quality scores 2 or 3 (out of 5).

Imiquimod 5% and 2% were effective comparing to placebo regarding the complete clearance of warts (RR 0.57; 95% confidence interval 0.50 to 0.64 and RR 0.26; 95% confidence interval 0.13 to 0.19, respectively). Imiquimod 1% was not effective in the complete clearance of warts when compared to placebo (RR 0.94; 95% confidence interval 0.83 to 1.06). There was a clear concentration-response, relationship with 5% Imiquimod consistently achieving higher clearance rates and lowers NNTs than 1%.

The frequency of local application of Imiquimod 5% was assessed and no differences rates of cure were found. (RR 0.89 95% confidence interval 0.62 to 1.29). However, the 3 times/week regimen was better tolerated with lower incidence of local skin reactions.

Local adverse events reported were generally inflammatory reactions. In the majority of patients local skin reactions were of mild to moderate severity. The more frequently symptom related by patients was erythema. In the 5% group when compared to placebo the NNH found was 1.82 (95% confidence interval 1.56 to 2.13).

REVIEWERS' CONCLUSIONS: Imiquimod is effective in the self-treatment of genital warts at home, when used in both 5% and 2% concentrations. Adverse effects were associated with enhanced inflammatory reactions. There is a considerable lack of evidence that Imiquimod prevents recurrence of genital warts. More trials are needed in order to assess the value of Imiquimod when compared to other active treatments.

1. INTRODUÇÃO

Em termos globais, a incidência das doenças sexualmente transmissíveis vem aumentando nos últimos anos. A este fenômeno atribuem-se vários fatores tais como: mudança no comportamento sexual, divulgação de métodos anticonceptivos e precocidade de início das relações sexuais.

Conhecidas desde a Antigüidade pela característica de transmissão via sexual, as verrugas genitais ou condilomas constituem-se na manifestação clínica visível mais freqüente da infecção pelo Papiloma Vírus Humano, ou HPV. Desde o final da década de 1970, tornou-se clara também a participação do mesmo vírus na etiologia do Carcinoma Epidermóide do trato genital inferior, bem como de seus precursores, tais quais displasias ou neoplasias intraepiteliais (NIC).

Dos mais de 100 tipos de HPV atualmente conhecidos, cerca de 30 são detectados no trato genital inferior. Estes podem ser divididos em alto ou baixo risco, tendo em base sua associação com o Câncer Genital (Beutner, 1999).

Estima-se que entre 30% a 50% dos adultos sexualmente ativos nos EUA são infectados pelo Papiloma Vírus Humano, entretanto apenas 1% apresenta condilomas externos, o que corresponde a um diagnóstico anual de 500.000 a 1 milhão de novos casos de verrugas genitais. Anualmente, são gastos 3.8 bilhões de dólares com o tratamento das manifestações do HPV, incluindo o câncer cervical (Beutner, 1998).

Os condilomas genitais externos constituem-se em verrugas que ocorrem na área genital masculina ou feminina (pênis, escroto, períneo, vulva, área perianal, pube, entre outras). Podem aparecer como discretas e isoladas lesões ou coalescer como placas confluentes. São usualmente causadas pelos HPV de baixo risco tipos 6 e 11, vírus de baixo potencial oncogênico.

A história natural da verruga genital nos humanos está relacionada com a possibilidade desta persistir, progredir ou regredir (Syrjanen 1998). Havendo infecção, o maior determinante dos achados clínicos do HPV é a resposta imune. Regressão espontânea ocorre em 10% a 30% dos pacientes recebendo placebo e está diretamente associada à imunidade celular (Tyring, 1998).

Um alto nível de ansiedade é observado quando do diagnóstico e tratamento das verrugas genitais os quais são cosmeticamente inaceitáveis e, embora geralmente assintomáticas, estão associadas ao desconforto e disfunção física e psicossocial, sendo freqüentes sensações de vergonha, angústia e diminuição da auto-estima. Esse conjunto de fatores ocasiona necessidade de tratamento em praticamente todos os casos (Trofatter, 1997).

Os métodos freqüentemente usados para tratamento da Condilomatose Genital externa consistem em: excisão cirúrgica, eletrocautério, cirurgia de alta freqüência (LEEP), crioterapia, cirurgia laser, ácido tricloroacético, podofilina e podofilotoxina (Barrasso, 1998), procedimentos que apresentam em comum a característica de destruição da lesão condilomatosa, não apresentando atividade antiviral direta sobre o agente causal (Edwards, 1998).

A busca de uma medicação antiviral específica, com poucos efeitos colaterais, e a possibilidade de seu uso sem a presença do médico [aplicação pela própria paciente] tem sido motivo de grande empenho na indústria farmacêutica nos últimos anos.

Recentemente desenvolvido, o Imiquimod (Aldara® 3M Pharmaceutical) é uma droga cuja ação consiste em modificar a resposta imune (imunomodulador), tendo demonstrado em estudos experimentais grande capacidade antiviral e até supressão tumoral, estimulando também a produção de interferon α , fator de necrose tumoral α , e interleucina. O princípio ativo do imiquimod é metilpropil imidazol-quinolinamina, uma amina heterocíclica mononucleosídica que pertence a uma classe de produtos conhecidos como modificadores da resposta imune (Müller, 1999; Tyring, 1998). A aplicação tópica de imiquimod em concentração de 1% e 5% sobre a pele de camundongos demonstrou

tanto acréscimo nos níveis de RNA mensageiro quanto nas concentrações de proteínas como Interferon α e fator de necrose tumoral α (TNF α) (Müller, 1999). Outros estudos em modelos animais de doenças virais agudas e recorrentes e tumorais (Herpes vírus, Citomegalovírus) demonstraram a capacidade do uso do imiquimod via oral e parenteral para tratar e proteger contra as infecções primárias desses vírus, bem como a redução de volumes de determinados tumores, chegando a sua erradicação (Sauder, 2000). Imiquimod foi aprovado em 1997 pelo FDA para uso na condilomatose genital externa como tratamento tópico na concentração 5% para uso pelo próprio paciente, dispensando assim os freqüentes retornos à consulta.

2. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

- Avaliação crítica e metodológica respeitando os aspectos da revisão sistemática e metanálise do uso do imiquimod no tratamento da condilomatose genital externa.

SECUNDÁRIO

- Acessar os efeitos do Imiquimod em verrugas genitais, enfocando sua eficácia e tolerabilidade no tratamento da Condilomatose Genital Externa.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HPV – Considerações sobre o vírus

O Papiloma Vírus Humano (HPV) pertence à família Papovaviridae e ao gênero Papilomavírus. Membros deste gênero foram identificados infectando humanos, primatas, bovinos, cães, elefantes e outros mamíferos. Contudo, sabe-se que o vírus é capaz de infectar inúmeras espécies de vertebrados. Em geral, os Papilomavírus podem ser divididos em três categorias: genital, cutâneo (não-genital) e tipos específicos da epidermodisplasia verruciforme, uma doença rara de caráter genético que consiste em manifestações crônicas de HPV não genital (Barrasso, 1997; ICTVdB, 2002).

O HPV é um vírus icosaédrico, não envelopado e com ácido nucléico constituído de DNA de dupla-fita, circular, com aproximadamente 8.000 pares de base de extensão (42%C+G), complexada com proteínas histônicas de origem celular, enquanto os vírions contêm de 10 a 13% de DNA (Barrasso, 1997; ICTVdB, 2002).

Todos os HPV infectam o epitélio escamoso da pele ou das mucosas, mas diferentes tipos de HPV geralmente mostram tropismos para específicos tipos celulares (tecidos). Sendo assim, o HPV vem sendo associado à ocorrência de diversas patologias nos humanos, incluindo verrugas comuns e verrugas genitais.

O ciclo de vida do Papiloma Vírus Humano (HPV) está fortemente ligado ao padrão de diferenciação das células epiteliais do hospedeiro. Tem sido sugerido, a partir do resultado de inúmeras pesquisas, que produtos da expressão gênica viral contribuem para os mecanismos de replicação viral ainda que o sistema de regulação baseado na diferenciação celular igualmente continue pouco claro (Nakahara et al, 2002).

A capacidade desses subtipos do HPV de atuar com suas proteínas E6 e E7 na regulação do estímulo de crescimento celular pode ocasionar o desenvolvimento desordenado, acarretando o aparecimento de displasias e culminando com o aparecimento de neoplasias malignas (Stanley, 1998; Beutner, 1999). Van Ranst e colaboradores (1993) construíram uma árvore filogenética dos tipos de HPV baseando-se nas seqüências do gene E6 (Figura 1 - Anexo).

Existem cerca de 100 subtipos virais de HPV descritos até o momento, sendo que alguns deles são associados a patologias malignas, tais quais as de cérvix uterina, vulva e canal anal. Um HPV é considerado como “novo” tipo viral quando seu DNA tem menos de 50% de homologia com o genoma de outro tipo já definido de HPV (Howley, 1986; De Palo, 1996). Estudos que buscam a relação da presença viral com o câncer genital, além de aspectos clínicos, citológicos e histopatológicos, vêm utilizando cada vez mais o conhecimento gerado pelas modernas técnicas de biologia molecular (Sugase & T. Matsukura, 1997).

HPV tipo 1 (HPV-1), HPV-2 e HPV-4 foram clonados e caracterizados na década de 80. Durante os 20 anos seguintes, mais de 80 tipos foram investigados quanto a patogenicidade e caracterizados quanto ao genoma e ocorrência através do uso de avançadas técnicas de biologia molecular (Quadro 1 - Anexo). Entre eles, 39 são considerados como HPV genital.

O HPV-1a costuma estar associado a verrugas plantares profundas, caracterizadas por hiperqueratose. Geralmente encontra-se limitado a um único local e as verrugas de pele são transmitidas através do contato direto com tecido ou objetos contaminados. A maioria das verrugas causadas pelo HPV-1a regridem espontaneamente em dois anos, fato que se acredita ser resultado de uma resposta imune celular. O DNA do HPV-1 é raramente encontrado em lesões anogenitais (HPV DATABASE, 2002).

Já o HPV-2a foi originalmente isolado de uma lesão tipo verruga vulgar e, desde então, tem sido detectado com freqüência nesse tipo de lesão. Apesar de ser um vírus capaz de causar infecções cutâneas, tem sido demonstrada sua presença nas mucosas, o que indica uma menor especificidade. O HPV-27 pode

ser considerado um importante agente etiológico das verrugas comuns (Rubben et al, 1997; HPV DATABASE, 2002).

Quanto ao HPV-3, é freqüentemente relacionado a lesões planas com aspectos histológicos característicos, ainda que venha sendo associado a lesões cutâneas benignas, enquanto o HPV-4 está associado a verrugas comuns e suas projeções cônicas (papilomatoses), causando lesões múltiplas nas mãos que ocorrem devido à contaminação através do contato direto com o tecido afetado ou através de objetos contaminados. A maioria das verrugas causadas pelo HPV-4 regride espontaneamente em dois anos, fato que seria resultado de uma resposta imune celular. Por sua vez, o HPV-5 encontra-se ligado a lesões maculares. O HPV-75 e HPV-76 vêm sendo isolados a partir de verrugas cutâneas benignas (Zachow, K.R. et al., 1987; HPV DATABASE, 2002).

O HPV-28 e HPV-29, por outro lado, relacionam-se ao HPV-10 e ao HPV-3 (HPV database, 2002).

Em se tratando do HPV-7 é geralmente isolado de lesões de pessoas que trabalham com carne (açougueiros) ou peixe. Essas lesões são mais hipertróficas e hiperqueratóticas que as verrugas comuns. Também pode ser encontrado em papilomas da cavidade oral. Dados sugerem que haja uma forte relação entre o HPV tipo 60 e cistos plantares. (HPV DATABASE, 2002).

O papel do HPV em câncer de pele (não melanoma; NMSC) do mesmo modo tem sido considerado com controvérsias (McGregor & Proby, 1996), com exceção dos casos de Epidermodisplasia Verruciforme (EV). Essa predisposição genética favorece a infecção cutânea com tipos de HPV geralmente não patogênicos para a população sadia, mas que progridem para carcinoma de células escamosas (SCC) nas regiões expostas à luz solar (Majewski & Jablonska, 1995).

Evidências indicam, ainda, que a infecção por HPV é um fator de patogênese em pacientes imunossuprimidos de transplante renal os quais apresentam elevada freqüência de verrugas e câncer de pele que não melanomas (Birkeland, 1995).

Com frequência, o HPV-8 é encontrado em lesões que progridem de forma maligna e geralmente pode ser isolado de carcinomas de células escamosas, ao passo que o HPV-9 tem sido associado a lesões planas e maculares. Pacientes com EV tendem a apresentar resposta imune celular reduzida. No que tange ao HPV-10, associa-se a lesões benignas e verrugas planas presentes nos braços, mãos e joelhos, enquanto o HPV-12, a máculas e lesões planas de pacientes com EV. Os HPV-14, HPV 15 e HPV 17 estão associados a lesões planas de pacientes com EV e raramente apresentam-se em condições malignas (HPV DATABASE, 2002; Quadro 2 - Anexo).

Em contrapartida, HPV-19 está associado a lesões maculares benignas de EV, enquanto os HPV-20, HPV-21, HPV-22, HPV-23, HPV-24, HPV-25 foram isolados de lesões de pele em pacientes com EV (HPV DATABASE, 2002).

Os HPV-11 e HPV-6 revelam-se como os maiores causadores dos condilomas exofíticos do trato genital. Ainda que freqüentemente presentes no trato genital, esses condilomas não têm sido vinculados ao câncer cervical. O HPV-6 também infecta outros tipos de mucosa, trato respiratório, cavidade oral e conjuntiva (Soler et al. 1993; Quadro 3 - Anexo).

O HPV-13 pertence ao subgrupo de viroses orogenitais, que inclui também HPV-6, HPV-11, HPV-43 e HPV-44, os quais se encontram ligados às lesões benignas e raramente ao câncer de cervix. O HPV-13 relaciona-se de igual forma à hiperplasia epitelial oral focalizada (FEH).

O HPV-26 foi inicialmente identificado em lesões cutâneas em paciente imunossuprimido ainda que dados não publicados indiquem a presença do DNA de HPV 26 em lesões genitais (HPV DATABASE, 2002).

Já o HPV - 57 pode estar presente em lesões orais e genitais e em verrugas nas quais não há evidência de integração do genoma viral. O HPV-57, ademais, tem sido detectado, com muito baixa frequência, em neoplasias intraepiteliais cervicais. Acredita-se que esse tipo de vírus tenha um tropismo preferencial pela mucosa oral. Infecções causadas pelo HPV-63 produzem inclusões de corpos intracitoplasmáticos em células da epiderme.

O HPV-65 foi isolado de uma lesão verrugosa de coloração negra. Lesões desse tipo estão distribuídas principalmente nas superfícies laterais dos pés e mãos. Tais infecções produzem inclusões de corpos intracitoplasmáticos em células da epiderme.

O HPV-74, quando isolado a partir de lesões vaginais persistentes de uma paciente imunossuprimida, foi encontrado em 5% dos pacientes com transplantes renais e em amostras anogenitais da população. Sugere-se que HPV-74 seja, em condições normais, eficientemente controlado pelo sistema imune. O HPV tipo 80 é encontrado em pele normal (HPV DATABASE, 2002).

Por sua vez, o HPV-32 pode ser encontrado em papilomas orais, enquanto o HPV -34 é comum em lesões orogenitais e apresenta baixo potencial oncogênico. Os HPV tipo 42 e 43 podem ser observados em lesões genitais sem atipias. O HPV-53 é, no entanto, raramente constatado no trato genital e foi isolado apenas em cérvix normal. Os HPV-54 e HPV-55 foram isolados, por sua vez, de pacientes com condiloma acuminado (Quadro 4 - Anexo).

O HPV-69 foi isolado a partir de uma lesão displásica de língua e o HPV-70, a partir de condiloma cervical. Por sua vez os HPV-71, HPV-72 e HPV-73 foram detectados em paciente HIV com atipias (HPV DATABASE, 2002).

Zur Hausen (1995) classifica os tipos de HPV genital de acordo com a patogenicidade em dois grupos: tipos de alto risco cuja presença de maneira geral está vinculada a tumores malignos e tipos de baixo risco, associados a tumores benignos. Os HPV-16 e HPV-18 foram os primeiros genótipos a serem incluídos no grupo de alto risco, em 1986, e, a partir de então, oito novos tipos foram adicionados: HPV-31, -33, -35, -45, -51, -52, -56, -58 (Lorincz et al, 1992; Quadro 5 e Quadro 6 - Anexo).

Os HPV-30, HPV-31 e HPV-33 juntamente com HPV-35, HPV 52 e HPV 58 são atualmente classificados como de risco intermediário e podem ser encontrados em lesões genitais intraepiteliais e em menor frequência em cânceres invasivos (Cole, S.T. and Streeck, R.E., 1986; HPV DATABASE, 2002).

Lorincz et al. (1992) classificaram HPV-51 como um vírus de risco intermediário. Estudos de prevalência indicam que HPV-51 está presente em cerca de 5% das biopsias de pacientes com Papanicolaou alterado. Por sua vez, o HPV-56 foi encontrado em lesões com diferentes graus de severidade, havendo conflito em sua classificação como de alto risco ou de risco intermediário. Pesquisas indicam que em cerca de 8-14% dos casos, mais de um tipo de vírus possa ocorrer simultaneamente provocando muitas vezes a necessidade de ajuste dos métodos terapêuticos (HPV DATABASE, 2002).

Contudo, não há um consenso sobre os critérios para a inclusão de um determinado tipo de HPV na classe de alto risco. Podemos citar, por exemplo, o estudo de Jacobs e colaboradores (1997), que indica 14 tipos de alto risco: HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, e -68. O HPV-16 é um tipo de vírus encontrado em mucosas genitais cuja progressão pode causar carcinoma. Estimativas indicam que o HPV-16 tem sido identificado em 50-60% dos casos de câncer cervical. Além disso, alguns estudos apontam a relação desse tipo viral com câncer de vulva, pênis e ânus. O HPV-18, assim como o HPV-16, é outro tipo encontrado em mucosas genitais cuja progressão pode levar a neoplasia maligna. Há trabalhos, ainda, que relacionam esse tipo viral com câncer de vulva, pênis e ânus. Análises revelam elevada prevalência em adenocarcinomas e moderada prevalência em carcinomas de células escamosas.

Consistentemente, HPV-18 e HPV-16 são os tipos com predominância em adenocarcinomas endocervicais e carcinomas adenoescamosos. Da mesma forma, os HPV-39 e HPV-45 são encontrados em lesões genitais que possivelmente terão progressão maligna. Estudos de prevalência indicam que HPV-44 e HPV-43 são observados em 4% dos neoplasmas intraepiteliais cervicais. O HPV-59 foi isolado e clonado a partir de uma neoplasia intraepitelial vulvar e os HPV-61 e HPV-62 a partir de uma neoplasia intraepitelial vulvar por Matsukura (1995). O HPV tipo 66 é considerado potencialmente oncogênico e o HPV-67 foi clonado a partir de uma neoplasia intraepitelial por Kirii et al (1998). O genoma de HPV-68 foi observado integrado ao genoma da linhagem celular ME180, obtida a partir de uma metástase de câncer cervical (HPV DATABASE, 2002).

O HPV-77 foi isolado a partir de carcinoma de células epidermóides, enquanto o HPV-82 a partir de neoplasia intraepitelial vaginal (Kino, et al, 2000; HPV DATABASE, 2002).

Considerando-se que as implicações clínicas, aparência histológica e progressão da infecção do HPV são amplamente determinadas pelos tipos de HPV encontrados nas lesões, tornam-se cada vez mais necessários estudos capazes de relacionar a prevalência e o prognóstico das infecções virais. Concordamos com os critérios propostos os quais preconizam que para ser considerado um tipo de alto risco, o DNA viral deva ser histopatologicamente identificado ao menos em um caso de câncer de cervix invasivo, através da técnica de hibridização in situ (Tawheed, 1991; Quadro 7 - Anexo).

3.2 Transmissão do HPV

As Infecções Genitais pelo HPV são principalmente transmitidas pelo contato sexual. A presença de microtraumatismos na superfície do epitélio pode ocorrer durante o ato sexual, através dos qual os vírions das células epiteliais do parceiro ganham acesso à camada de células basais do outro (Trofatter, 1997). Auto-inoculação de DNA HPV de verrugas não-genitais pode acontecer em raros casos, sendo os HPV tipos 1 e 2 capazes de causar lesões tanto de pele como dos genitais. Materiais contaminados com secreção e/ou sangue, como luvas, pinças de biópsia, entre outros podem transportar DNA de HPV, mas ainda não é possível determinar com que facilidade ocorreria tal transmissão. Mães com infecção pelo HPV podem transmitir o vírus para seus filhos durante o trabalho de parto e muito raramente, intra-útero. Uma incomum, porém séria consequência da transmissão vertical do HPV trata-se da papilomatose de laringe. A epidemiologia do papiloma de laringe, muito embora não totalmente esclarecida, demonstra relação entre os papilomas de início juvenil a infecções materno-genitais pelo HPV (Barrasso, 1999). Já nos papilomas de laringe de início na vida adulta, não há comprovação da origem da infecção pelo HPV se no nascimento, ou mais tardiamente, através de auto-inoculação ou contato orogenital.

3.3 Epidemiologia

As infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV) são disseminadas e cosmopolitas. Os HPV infectam a pele e mucosa, podendo induzir à formação de tumores epiteliais benignos e malignos. Grandes estudos evidenciaram a importância da infecção pelo HPV na patogênese do câncer cérvico-uterino, o segundo tumor maligno mais freqüente em mulheres. A cada ano, cerca de 500.000 novos casos de câncer de colo uterino ocorrem no mundo todo, sendo que 50% das mulheres com esse diagnóstico irão morrer devido às complicações decorrentes de tal patologia (Beutner, 1999). Nos Estados Unidos e na Inglaterra, a incidência de verrugas genitais aumentou de 2,5 a 8 vezes durante as duas últimas décadas.

Estima-se que, nos Estados Unidos, 1% dos adultos sexualmente ativos apresentem condilomatose genital e pelo menos 15%, lesão sub-clínica (Koutsky, 1997; Maw, 1998; Tyring, 1998). A maior prevalência dessa virose encontra-se nas mulheres sexualmente ativas abaixo dos 25 anos, chegando a 30% os achados de DNA HPV quando pesquisados pela Hibridização Molecular (HM). No Brasil, a informação epidemiológica em relação à infecção pelo Papilomavírus ainda permanece um tanto quanto desconhecida em razão da maioria das lesões serem sub-clínicas e do à população em geral devido ao seu elevado custo. Alguns estudos realizados no Brasil utilizando a técnica de PCR encontraram diferentes taxas de prevalência em populações variadas. Em estudo de caso-controle, realizado em São Paulo, observou-se presença de 17% de DNA-HPV no grupo controle e de 84% no grupo com câncer de colo uterino (Eluf Neto, 1994).

Entre os fatores de risco mais freqüentemente associados à presença do Papilomavírus destacam-se a atividade sexual, principalmente em se tratando do número de parceiros, freqüência da atividade sexual, início da vida sexual ativa e presença de condilomatose no parceiro (I Consenso Brasileiro de HPV, 1999).

Os métodos anticoncepcionais também influenciam na prevalência do HPV. O uso do preservativo diminui significativamente a chance de contaminação, enquanto o uso do anticoncepcivo hormonal persiste como uma incógnita, favorecendo o aumento da prevalência das lesões. Tal fato não é comprovado na totalidade dos estudos (Barrasso, 1999).

O estado imunitário tem peso importante na prevalência do HPV e suas manifestações. Pacientes submetidos a transplantes, HIV positivos e usuários de corticosteróides apresentam maiores índices de patologias induzidas pela virose. A gestação pelo seu estado momentâneo de imunossupressão também pode favorecer o aparecimento de manifestações de condilomas genitais.

3.4 Verrugas genitais

3.4.1 Conceito

As verrugas genitais, ou condilomas acuminados são as mais freqüentes manifestações visíveis do Papilomavírus Humano (HPV). A origem da palavra Condiloma (do grego *kondilus*, tumor redondo e do latim *acuminare*, tornar pontudo) explica um pouco sobre essa patologia, conhecida desde os tempos da Grécia Antiga, quando já era evidenciada sua capacidade de transmissão via sexual (Barrasso, 1999).

Os condilomas consistem em tumorações benignas e proliferativas que ocorrem no trato genital de ambos sexos, podendo apresentar-se como lesões únicas, múltiplas, ou ainda, coalescer formando placas confluentes (Perry, 1999). A distribuição dos condilomas pode apresentar-se como multifocal, com a presença de uma ou mais lesões no mesmo órgão, ou multicêntrica, quando ocorrem lesões em órgãos distintos, motivo esse da importância do exame meticuloso de todo o trato genital inferior após o diagnóstico de condilomatose (Beutner, 1998).

Denominam-se condilomas genitais externos os condilomas visíveis da região genital sem que haja necessidade de utilização de equipamentos ou exames especiais (colposcopia, anoscopia, uretroscopia, exame especular), muito embora estes possam facilitar sua visualização por meio de lupa e colposcópico (Maw, 1998).

Os condilomas externos podem apresentar diferentes aspectos morfológicos conforme sua localização. Quando observados em pele queratinizada, os condilomas assemelham-se a verrugas cutâneas, sendo exofíticos, protuberantes e de coloração branco-acinzentada. Nas áreas mucosas, mostram-se freqüentemente como lesões papilares com uma superfície lobulada ou irregular, de cor rosa-avermelhada, passando pelo vermelho-esbranquiçado. As papilas podem ser proeminentes, levando a projeções típicas do tipo digitiformes. O grau de queratinização torna a sua coloração mais ou menos brancacenta (Barrasso, 1997).

O número de condilomas varia desde poucas até 50 ou mais lesões, e o tamanho de 0,2cm a 1,0 cm, podendo haver formação de uma placa caso exista confluência entre os eles. Afetam predominantemente áreas que são expostas ao atrito e/ou traumatizadas durante o intercurso sexual (Oriol, 1971).

3.4.2 Localização

Nas mulheres, as lesões condilomatosas são mais comuns nos lábios maiores e menores e, particularmente, na fúrcula posterior, mas também são relativamente comuns na região clitoridiana, monte púbico e virilha (Quadro - 1). Nos homens, localizam-se predominantemente na face interna do prepúcio, no frênulo e no sulco coronal; mais raramente, elas estão localizadas no corpo, na glândula e no interior do meato urinário. Em homens circuncidados, o corpo do pênis é mais freqüentemente envolvido (Cook, 1993; Trofatter, 1997; Beutner, 1997). (Quadro - 2)

Verrugas acuminadas podem também afetar tanto o meato urinário ou a área distal da uretra, sendo mais comum em homens (10% a 28%) do que em mulheres (menos de 5%). Em outros casos, estendem-se a áreas circundantes como perineal, inguinal, anal e perianal, assim como condilomas púbicos, todos formando um crescimento papilar semelhante ao papiloma (Barrasso, 1997).

Quadro 1 - Frequência Relativa de Localização de Condilomas Acuminados em Rochester, Minnessota, 1950-1978: Mulheres.

Localização	Percentual dos Casos
Vulva	66%
Vagina	37%
Períneo	29%
Área Perianal	23%
Cérvice	08%
Uretra	04%

(Change et al, 1984)

Quadro 2 - Frequência Relativa de Localização de Condilomas Acuminados em Rochester, Minnessota, 1950-1978: Homens.

Localização	Percentual dos Casos
Frênulo	51%
Área Perianal	34%
Glande	10%
Uretra	10%
Prepúcio	08%
Períneo	03%
Escroto	01%

(Change et al, 1984)

3.5 Período de incubação

A história natural das verrugas genitais é marcada por uma flutuação no curso de lesões visíveis, latência e recorrência (Beutner, 1998; Syrjanen, 1998).

O período de incubação do HPV pode ser tão curto, com duração de 3 a 6 semanas, ou tão longo quanto de 8 meses. Aproximadamente, 65% dos parceiros sexuais são afetados após um período de incubação médio de 2,8 meses. A grande variação do contágio no aparecimento das lesões é devida, em parte, à grande quantidade de lesões decorrentes da infecção pelo HPV serem sub-clínicas ou latentes, dependendo da capacidade imunológica individual sua eventual evolução (Barrasso, 1997).

3.6 Sintomatologia da condilomatose

A maior parte dos condilomas é assintomática, mas alguns pacientes referem prurido, irritação local, sangramento uretral, secreção vaginal ou sangramento pós-coital (Tyring, 1998).

3.7 Métodos diagnósticos

3.7.1 Diagnóstico clínico

A grande maioria dos condilomas genitais externos é diagnosticada através da inspeção clínica. A utilização de boa iluminação com lente de aumento do colposcópico pode ser um auxílio importante. Alguns clínicos sugerem o uso de solução de ácido acético a 3 % ou 5 % para localizar a condilomatose plana em pacientes assintomáticos ou com outras lesões exofíticas. Combinado com a colposcopia, o uso do ácido acético auxilia em muito a observação de lesões e realização de biópsias, principalmente em se tratando da cérvix uterina (Epperson, 1991). Muito embora seja freqüente a detecção de HPV sub-clínico no exame citopatológico, este não é achado importante no diagnóstico de condilomatose genital externa a não ser por possível multicentricidade das lesões. Testes de DNA

para detecção de HPV ou seus antígenos podem ser utilizados, mas com pequeno valor no diagnóstico e manejo dessa patologia (Barrasso, 1997). Estes testes são utilizados por diversos autores para evidenciar o potencial evolutivo de alterações com capacidade de progressão para patologia maligna.

O achado de condilomatose genital externa pode estar associado com o diagnóstico de outras lesões decorrentes da infecção pelo HPV. Aproximadamente um terço das mulheres com condilomas vulvares apresentam infecção sub-clínica na cérvix. Nos homossexuais masculinos portadores de condilomas externos encontram-se 90% de manifestações no canal anal ou mucosa retal (Beutner, 1997).

3.7.2 Diagnóstico diferencial

Muito embora os condilomas genitais possam ser facilmente distinguidos da maioria das lesões exofíticas e inflamatórias através da experiência clínica, por vezes, essa diferenciação pode ser de difícil execução (Quadro - 3).

Em pacientes jovens e sexualmente ativos, a maioria das lesões exofíticas que não são condilomas apresenta-se como variações da normalidade. Nesses casos, as verrugas genitais devem ser distinguidas de outras alterações papilomatosas que acometem essa região. No pênis, a condição que pode simular verrugas tem sido descrita como pápulas peroladas ou papilas hirsutóides: caracterizam-se como fileiras paralelas de estruturas acuminadas, discretamente distribuídas em torno do sulco coronal, que simulam verrugas filiformes. Histologicamente, essas são papilas hipertróficas, revestidas por um epitélio normal, sendo a simples ampliação colposcópica capaz de distinguí-las do condiloma acuminado posto que suas superfícies são freqüentemente lisas e em formato de “domo”, não revelando o típico padrão vascular apresentado pelo condiloma mucoso, e também por nunca coalescer (Barrasso, 1999).

Na vulva, os condilomas devem ser distinguidos das diminutas projeções digitiformes bilaterais e freqüentemente simétricas, que são encontradas na face interna dos lábios menores em muitas mulheres. Esse aspecto tem sido descrito como micropapilomatose labial e recentes estudos têm demonstrado que, definitivamente, não mantém relação com HPV. Essas papilas são regulares na forma, simetricamente distribuídas, e podem conter um vaso regular. O diagnóstico histológico pode ser difícil visto que estas estruturas são ricas em glicogênio, podendo ser interpretadas como coilócitos. O critério mais importante para distinguir micropapilomatose labial de verrugas são a ausência de coalescência, a regularidade da sua superfície e arranjos vasculares. Em contraste, as lesões associadas ao HPV, invariavelmente, mostram-se com uma superfície irregular, rugosa, lobulada, micropapilar ou espiculada com vasos irregularmente arranjados, por vezes coalescendo no topo da estrutura (Barrasso, 1999).

Apêndices cutâneos e pólipos fibroepiteliais consistem em lesões papilomatosas benignas extremamente comuns, sendo menores do que as verrugas acuminadas. São distinguidos das verrugas genitais por apresentarem aspecto superficial de pele normal e ausência de características vasculares (Barrasso, 1999).

Como agentes infecciosos existem outros diagnósticos diferenciais de condilomatose que são respectivamente: molusco contagioso, sífilis secundária, tinea, candidíase e herpes genital (Mayeaux et al. 1995).

Como alterações inflamatórias que podem mimetizar tal patologia, citam-se a dermatite traumática o líquen plano, psoríase, dermatite seborreica, dermatite de contato e eczemas em geral (Barrasso, 1999).

De particular importância é a diferenciação entre os condilomas e as neoplasias genitais e suas lesões precursoras. Algumas lesões da doença de Bowen e alguns cânceres invasivos em estágios iniciais podem simular verrugas genitais. A neoplasia intraepitelial vulvar também pode ser confundida com condilomatose genital. Uma rara manifestação da infecção pelo HPV de baixo potencial oncogênico é o tumor de Buschke Löwenstein, uma forma verrucosa de

carcinoma de crescimento lento, que é associado ao HPV tipos 6 e possivelmente 11 (Von Krogh, 1997).

Sempre que haja dúvida quanto ao diagnóstico da condilomatose, a confirmação histológica é recomendada. Em pacientes mais velhas, em verrugas resistentes ao tratamento, essa indicação mostra-se imperativa. Somando-se o aspecto clínico, alguns indicadores levam à possível malignidade de certas lesões durante seu tratamento: rápida recorrência, lesões pigmentadas e lesões com diâmetros superiores ou iguais a 1cm (I Consenso Brasileiro de HPV, 1999).

Quadro 3 - Diagnóstico Diferencial do Condiloma Acuminado

Doenças Sexualmente Transmissíveis

Condiloma Lato (sífilis)
Herpes Vírus (HSV)
Molusco Contagioso

Doenças Benignas de Pele

Ceratose Seborreica
Nevos
Papilas Hirsutóides ou Pápulas Peroladas

Neoplasias (Realizar Biopsia caso suspeita)

Papulose Bowenoide
Melanoma Maligno
Condiloma Gigante ou Tumor Boschke-Löwenstein

(Mayeaux et al, 1995)

3.7.3. Diagnóstico histológico

Os aspectos histológicos característicos dos condilomas acuminados são a proliferação epidérmica com hiperkeratose, parakeratose, e proliferação do tecido fibroso subjacente. Na maioria dos casos, as células das camadas superiores da epiderme demonstram vacuolização perinuclear com leve atipia nuclear (coilocitose). Em outros casos, a coilocitose é abundante e presente em praticamente toda a epiderme, contendo numerosas figuras mitóticas. Na derme, usualmente existem infiltrações inflamatórias e um número aumentado de vasos recém formados, que são sempre vistos no interior de papilas alongadas, em excrescências espiculadas ou papilares.

Os HPV 6 e 11 são detectados no epitélio de 70% a 95% dos condilomas acuminados, independente da localização, extensão e duração das lesões. Papilomavírus potencialmente oncogênicos encontram-se raramente presentes em verrugas típicas (Trofatter, 1997). É interessante salientar que algumas verrugas genitais hiperqueratinizadas, histologicamente, evidenciam características de neoplasia intraepitelial e podem conter DNA de tipos diferentes de HPV, tais como HPV 6 e uma co-infecção com um tipo potencialmente oncogênico (Brown, 1999). Nesses casos, poder-se-ia especular que a expressão simultânea dos dois subtipos virais de HPV produz um quadro morfológico misto (Barrasso, 1997).

3.8 Implicações físicas e psicossociais da condilomatose

Os condilomas Genitais desfiguram e podem ter um impacto negativo sobre a vida sexual, produzindo sentimentos de ansiedade, culpa, rejeição e perda da auto-estima, criando preocupações sobre o futuro da fertilidade e risco de Câncer (Tyring 1998; Maw, 1998).

A maior parte dos pacientes acometidos de condilomatose genital apresenta uma série de emoções, embaraço e vergonha, produzindo perda da auto-estima e dificuldade no relacionamento afetivo e sexual. A possibilidade de transmissão sexual, o medo da transmissão ao recém nascido durante o parto e de desenvolver câncer genital ampliam ainda mais estes sentimento (Reitano 1997)¹.

Praticamente, todos os pacientes referem que os tratamentos para condilomatose genital são estressantes, dolorosos e desconfortáveis. *Ao serem questionados sobre a possibilidade de utilizar tratamento de auto-aplicação na privacidade de seus lares, geralmente optam por este tipo de terapêutica (Maw, 1998)².*

¹ Tradução do Autor

² Tradução do Autor

3.9 Tratamentos para condilomatose genital externa

O primeiro passo para o tratamento de verrugas genitais visíveis é a sua remoção. Na maioria dos pacientes, o tratamento pode induzir a períodos livre de condilomas. Se não tratada, a condilomatose pode regredir, permanecer inalterada ou inclusive progredir. Determinar atualmente se o tratamento dos condilomas genitais reduz sua transmissibilidade é ainda uma questão difícil de ser abordada, visto a ausência de um marcador laboratorial de infectividade bem estabelecido e vários estudos clínicos demonstrando a persistência do DNA do HPV (Sexually transmitted diseases treatments guidelines, 2002).

Os tratamentos utilizados na condilomatose externa são, em sua maioria, baseados na destruição física ou química da verruga genital e na inibição da proliferação tecidual associada à infecção por esse vírus. Consistem em diferentes técnicas desenvolvidas em muitas décadas de prática médica, as quais se caracterizam por não tratar a infecção viral diretamente, apresentam alta taxa de recidivas situada entre 20 e 30% (Quadros - 4 e 5). Além disso, grande parte dos tratamentos é dolorosa ou exige inúmeras consultas com o profissional médico (Edwards, 1998).

Em relação ao método empregado, os tratamentos podem ser divididos como: exérese cirúrgica, destruição física ou química do tecido alterado, uso de substâncias antimetabólicas e mais recentemente uso de medicações com propriedade antiviral e, imunomoduladora (Kirby, 1987). (Quadro - 4)

Quanto à forma de aplicação, as técnicas de tratamento podem ser divididas em terapêuticas, que exigem a presença do profissional médico, e em tratamentos para auto-aplicação, quando o próprio paciente realiza o tratamento. (Quadro - 6)

Todos os tratamentos estão associados a reações cutâneas locais, como prurido, ardor, erosões e até mesmo dor em alguns modos de terapêutica (Beutner, 1999; Trofatter 1997).

Quadro 4 – Técnicas de tratamento da Condilomatose Genital.

Modalidade Terapêutica	Métodos Químicos	Métodos Cirúrgios/Físicos
Auto-aplicação	Imiquimod	
	Podofilotoxina	
Procedimento médico	Interferon	Crioterapia
	Podofilina	Eletrocautério
	Interferon	Laser
	Ácido Tricloroacético	

Data on file (Integrated Summary of Effectiveness), 3M Pharmaceuticals

Quadro 5 - Sumário do percentual de desaparecimento da condilomatose com as terapias usuais descritas na literatura.

Tratamento	Ao fim do tratamento	Após 3 meses
Crioterapia	70-88%	63-92%
Eletrocautério	94%	78-91%
Interferon Intralesional	20-50%	36-62%
Interferon Sistêmico	7-51%	18-21%
Laser	31-86%	39-86%
Podofilina	32-79%	22-73%
Podofilotoxina	44-100%	40-77%
Excisão Cirúrgica	89-93%	70%
Ácido tricloroacético	64-81%	70%
5-Fluouracil	10-50%	37%

Data on file (Integrated Summary of Effectiveness), 3M Pharmaceuticals

Quadro 6 – Mecanismo de Ação das Terapias para Verrugas Genitais.

Agente	Mecanismo de Ação	Autor
Excisão Local	Remoção Cirúrgica	Phelps,1995
Crioterapia	Resfriamento (físico)	Kirby,1987
Laser de CO2	Vaporização do tecido	Baggish,1982
Eletrocautério	Destruição física do tecido	Phelps,1995
Podofilina	Antimitótico	Kirby,1987
Podofilotoxina	Antimitótico	Mayeaux, 1995
Ácido Tricloroacético	Destruição química	Mayeaux, 1995
Interferon	Antiviral	Kraus,1990

Data on file (Integrated Summary of Effectiveness), 3M Pharmaceuticals

3.9.1 Tratamentos utilizados pelo médico

Os tratamentos realizados pelo médico podem ser baseados em procedimentos cirúrgicos, aplicação de substâncias químicas e utilização de propriedades físicas de determinados instrumentos. A terapêutica cirúrgica é a opção quando se deseja eliminação das verrugas genitais em uma única consulta. Tais terapias exigem, entretanto, substancial treinamento, equipamento adicional e também uma longa consulta médica, além de ser obrigatório o uso de anestesia (Sexually transmitted diseases treatments guidelines, 2002)

3.9.1.1 Excisão local com bisturi

A excisão local com bisturi reside numa técnica cirúrgica apropriada para o tratamento de poucas lesões em âmbito ambulatorial, especialmente quando é desejável exame histopatológico do espécime. Sua indicação também está associada ao tamanho da lesão: lesões maiores podem apresentar pequena resposta às técnicas destrutivas. Exige anestesia local e

hemostasia. Muito embora os resultados cosméticos do tratamento cirúrgico sejam satisfatórios, entre 20 e 30% dos pacientes desenvolverão novas lesões nos bordos dos tecidos tratados e em outros sítios (Drake, 1995; Von Krogh 1991).

3.9.1.2 Laser de CO₂

Fundamentalmente, diferentes tipos de laser podem ser utilizados para tratar lesões associadas ao HPV. O laser de dióxido de carbono evidencia-se como o maior representante desta classe terapêutica neste tipo de lesão. O laser de CO₂ emite uma amplitude de comprimento de onda de 10.600 nm. A energia emitida é focalizada em um ponto específico, por um sistema de lentes e espelhos, e é fortemente absorvida por todos os tipos de tecidos, independente de sua cor. Um feixe luminoso de laser de CO₂ focalizado de 0,1 mm de diâmetro é apropriado para incisão e para o corte tecidual, enquanto um feixe desfocalizado de aproximadamente 0,2 mm de diâmetro vaporizará o tecido.

As principais vantagens do laser sobre a cirurgia “a frio” são o perfeito controle da destruição tissular, o reduzido risco de sangramento e a qualidade da cicatrização. Tal método, em mãos experientes, é muito efetivo no tratamento de condilomas e conizações em pacientes com displasia cervical, bem como tratamento de lesões vulvares e penianas. Todavia, é de alto custo e requer anestesia e treinamento para sua realização (Baggish, 1982; Barrasso, 1999).

3.9.1.3 Eletrocauterização e cirurgia de alta frequência – CAF

A eletrocirurgia é largamente utilizada para o tratamento de todas as lesões humanas associadas ao HPV. Dispositivos pequenos e baratos são comumente utilizados no consultório médico para coagulação ou excisão de pequenas verrugas. Unidades mais poderosas são utilizadas nas salas de cirurgia para todas as cirurgias maiores ligadas ao HPV. O eletrocautério clássico está sendo abandonado em favor das tecnologias recentemente introduzidas, utilizando o corte e a coagulação, desencadeando uma concentração da energia e um rápido aumento de sua temperatura (Stone, 1990; Barrasso, 1999).

A eletrocauterização convencional é um método que utiliza um eletrocautério para fulgurar lesões isoladas. Requer anestesia e, como o controle da profundidade do efeito é difícil, pode levar a necrose tecidual extensa.

Também conhecida como exegese eletrocirúrgica, exérese por alça diatérmica, LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*) ou LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*), consiste na utilização de um eletrobisturi de alta frequência com eletrodo metálico em diversos formatos, capazes de fazer uma excisão local sob controle colposcópico. Sua aplicação vem sendo advogada para exérese de qualquer lesão benigna ou NIC. A vantagem sobre o *laser* é o baixo custo, e sobre as técnicas destrutivas, a de fornecer fragmentos teciduais para exame histopatológico. Esse procedimento requer anestesia e exige treinamento do operador (I Consenso Brasileiro de HPV, 1999).

3.9.1.4 Crioterapia

A crioterapia caracteriza-se por ser um método no qual é feita a destruição térmica pelo nitrogênio líquido, CO₂ sólido ou dispositivos metálicos, resfriados por óxido nitroso ou CO₂ (criocautérios). Esse método transforma a água intracelular em cristais por meio de desidratação, modificando dessa forma, as concentrações de soluto nas estruturas biológicas e os sistemas de membranas, resultando o desaparecimento da água estrutural. Além do mecanismo físico do choque térmico, ocorrem mecanismos vasculares com trombose das arteríolas e das vênulas e atuação de mecanismo imunológico devido à resposta imune específica contra antígenos autólogos em tecido congelado (Barrasso, 1999)

A crioterapia é útil em poucas lesões ou lesões muito ceratinizadas e apresenta os mesmos problemas da eletrocauterização apesar de raramente necessitar anestesia. Trata-se de tratamento com baixo custo, mas exige geralmente mais de uma aplicação (Godley, 1987).

3.9.1.5 Ácido tricloroacético

O ácido tricloroacético (ATA) é uma agente ceratolítico. Quando aplicado ao epitélio como solução de 50 a 80%, destrói rapidamente o epitélio por meio de desnaturação das proteínas. Em tratamento químico, poderá ser utilizado com resultado positivo na terapia da condilomatose. Tais aplicações causam necrose tissular no local da aplicação, contudo, não apresentam efeitos sistêmicos, podendo ser utilizadas em lesões externas, vagina e colo, bem como durante a gravidez. O grau de necrose tecidual depende do tempo de exposição às substâncias e do número de aplicações (freqüentemente são necessárias mais de uma aplicação). Pela facilidade de uso e razoável segurança têm sido preferido seu uso no lugar da podofilina, apesar de não parecerem mais efetivos do que outras drogas (Langley 1999; Barrasso, 1997).

3.9.1.6 Podofilina

A podofilina é o medicamento mais antigo usado no tratamento de condilomas. Trata-se de extrato alcoólico de uma resina vegetal derivada das espécies *Podophyllum peltatum* (americana) ou *Podophyllum emodi* (indiana). Geralmente utilizada nas concentrações entre 15-25%, consiste numa mistura complexa de vários componentes que são antimitóticos, sendo um deles mais ativo, a podofilotoxina, substância que inibe a mitose celular e produz vasoespasma da região. Causa irritação local e, se absorvida em quantidades significativas, pode ser tóxica para o coração, rins e sistema nervoso. Por esse motivo, não deve ser usada em locais que possibilitem grande absorção, como colo e vagina, devendo ser aplicada pelo médico, e o local de aplicação deve ser lavado em 4 a 6 horas após a aplicação. Comumente necessita de várias aplicações e pode ser teratogênica, estando seu uso contra-indicado durante a gestação (Beutner, 1997; Sexually transmitted diseases treatments guidelines, 2002).

Devido a sua estabilidade precária e grande variação nos medicamentos em diversos lotes além da presença de compostos que podem apresentar capacidade mutagênica, a maioria dos autores atualmente orientam o abandono da terapêutica com podofilina (Barrasso, 1997).

3.9.1.7 Interferon

Os interferons (IFNs) são parte do sistema natural de defesa. Eles são agrupados junto com as linfocinas e as citocinas e são proteínas endógenas intercelulares sinalizantes, as quais, foi demonstrado *in vitro* e *in vivo*, possuírem propriedades antivirais, antitumorais e imunomoduladoras (Gross G, 1998; Barrasso, 1999).

Os dois tipos de interferon são o tipo I e o tipo II.

- Os tipos I de IFNs consistem no IFN α e IFN β
- Os tipos II de IFN é o IFN γ

Cada tipo difere em sua derivação genética, produção primária celular e propriedades. O IFN α é o mais amplamente utilizado e é produzido comercialmente pela tecnologia de DNA recombinante e pela estimulação da células leucocíticas e linfoblásticas. O IFN β é também disponível como um produto recombinante e como um produto natural de fibroblastos humanos. O IFN γ é manufaturado apenas pelos métodos recombinantes (Barrasso, 1999).

Os efeitos antivirais dos IFNs são indiretos, induzindo células susceptíveis aos vírus a produzirem mais de 20 efeitos nas proteínas, inibindo a transcrição e translação ou coibindo o processamento de proteínas e também a maturação viral. (Barrasso, 1999).

Os efeitos antitumorais dos IFNs são diretos e indiretos. Os efeitos diretos antiproliferativos incluem prolongamento do ciclo de multiplicação da célula tumoral e lise celular. Os efeitos indiretos incluem intensificação dos antígenos de superfície celular, resultando num aumento de reconhecimento e morte celular pelos leucócitos citotóxicos. *As propriedades antivirais e antiproliferativas são vistas em altas doses, enquanto os efeitos imunomoduladores são prevalentes em baixas doses e diminuem em doses crescentes* (Barrasso, 1999). Torna-se, portanto, claro que as doses mais baixas de IFNs administradas parenteralmente são mais eficazes do que altas doses para o tratamento de verrugas (Barrasso, 1999).

Tratamento tópico injetável intralesional com interferon recombinante alfa pode ser uma forma de terapêutica para a condilomatose genital. O uso de tal medicação pela via oral ou em altas doses não é recomendado devido aos excessivos efeitos colaterais, tais quais febre, tremores, dor muscular e até leucopenia ou plaquetopenia. Utilizando-se a via injetável intralesional, obtém-se um bom resultado de tratamento com redução nos efeitos colaterais. Como limitações do método na forma injetável intralesional vêm-se o alto custo e a necessidade de anestesia local (Gross G, 1998).

Tal terapia não é recomendada como rotina no tratamento da condilomatose genital por necessitar várias visitas ao profissional médico, por seus possíveis efeitos colaterais e inconveniente via de administração (Sexually transmitted diseases treatments guidelines, 2002).

3.9.2 Tratamentos para auto-aplicação

Os tratamentos para auto-aplicação podem ser definidos como terapêuticas passíveis de uso domiciliar após orientação médica. Descreveremos as duas atuais formas de tratamento para auto-aplicação.

3.9.2.1 Podofilotoxina

A solução de podofilotoxina (0,5%) consiste em uma diluição do extrato purificado da planta *Podophyllum peltatum* ou *Podophyllum emodi*, cujo mecanismo de ação promove a inibição da divisão mitótica e induz a necrose das verrugas. Possui efeito máximo em 3 a 5 dias após a administração tópica (Greenberg, 1991).

A aplicação da podofilotoxina nas verrugas genitais resulta em destruição aguda dos tecidos com preservação relativa da pele normal, seguida de cicatrização. À medida que as lesões se necrosam, produzem-se erosões de pouca profundidade que cicatrizam em poucos dias. A podofilotoxina não deve ser utilizada durante a gestação por ser potencialmente teratogênica e também não é

recomendada para uso interno no colo uterino ou no canal anal, para pacientes com sabida hipersensibilidade a seus ingredientes ou para uso em áreas extensas com verrugas (10 cm²). Como efeitos colaterais podem ser observadas reações locais, geralmente autolimitadas (Greenberg, 1991).

A podofilotoxina é liberada para tratamento pelo próprio paciente desde que respeitadas suas indicações. Sua utilização tem substituído com sucesso a podofilina no tratamento das verrugas genitais externas (Greenberg, 1991; Barrasso, 1999).

3.9.2.2 Imiquimod

Imiquimod é um fármaco recentemente desenvolvido que faz parte de uma classe medicamentosa denominada moduladores da resposta imune. Essa droga foi desenvolvida para tratamento da condilomatose genital externa feminina e masculina (Beutner, 1997; Edward, 1998; Muller, 1999; Tying 1998).

Estudos pré-clínicos, em modelos animais, demonstraram a capacidade de Imiquimod promover a produção de citocinas, proteínas de baixo peso molecular envolvidas na comunicação durante a resposta imune. A principal citocina induzida pelo imiquimod trata-se do interferon α (INF α). O medicamento apresenta a capacidade de estimular a produção de 5 diferentes tipos de INF α , em uma ação semelhante à resposta corporal a infecções virais; ativa também a produção de outras citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e diversas interleucinas (ILs). O imiquimod, contudo, não apresenta atividade antiviral direta nem capacidade de destruição celular específica (Megyeri, 1995). Abaixo descrevemos detalhadamente as características e funcionalidades do Imiquimod.

3.10 Imiquimod

3.10.1 Descrição do produto

Imiquimod (Aldara®) 5% contém Imiquimod, um modulador da resposta imune. Quimicamente, esta substância é constituída de 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine. Sua fórmula molecular é C₁₄H₁₆N₄ e seu peso molecular de 240.3. A fórmula estrutural de Imiquimod é indicativa de um novo componente nas classes medicamentosas (Sidky, 1992). (Figura - 1)

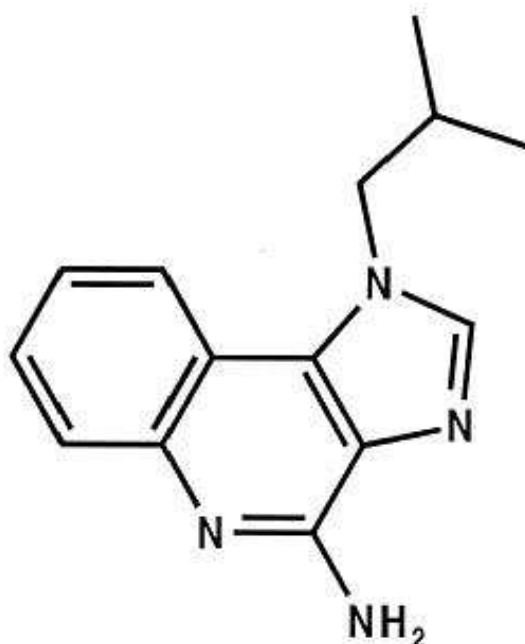


Figura 1- Imiquimod Fórmula Estrutural

O Imiquimod (imidazoquinoline) caracteriza-se por ser uma amina heterocíclica de baixo peso molecular. Também é conhecido como R-837 e S-26308. Em sua apresentação é cristalino, inodoro e de coloração branca, sendo seu componente estável e insolúvel em água e na maior parte dos solventes orgânicos. Imiquimod têm ponto de fusão de 297°C a 299°C e seu pH é geralmente 7.5. Cada grama de creme a 5% contém 50 mg de princípio ativo em creme base que é constituído de ácido isoteárico, álcool cetílico, álcool esteárico, petrolato branco, polisorbato 60, monostearato sorbitan, glicerina, xanthan gum, água purificada, álcool benzílico, methylparaben, e propylparaben (Full Prescribing Information for Aldara TM, March 1997).

O creme de Imiquimod (ALDARA®) é específico para uso como auto-aplicação, ao deitar, sendo geralmente bem tolerado. Pacientes podem continuar suas atividades diárias durante a terapia. Não há necessidade de uso de anestésicos locais ou outras medicações concomitantes nem necessidade de consultas médicas repetidas durante o tratamento [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

3.10.2 Farmacologia pré-clínica do Imiquimod - Imunologia

Considera-se que o Imiquimod pode induzir outras citocinas como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8. (Sidky, 1992; Miller, 1995; Kende, 1989). Resultados de estudos *in vivo* e *in vitro* revelam Imiquimod como um indutor de citocinas e INF α em particular, como demonstrado em ratos, porcos da Índia, macacos e humanos (cultura de células sanguíneas).

Em cultura mononuclear de sangue periférico humano (PBMC), o imiquimod proporciona o crescimento dose-dependente da produção de várias citocinas, detectadas em estudos cinéticos tão precocemente quanto uma a duas horas após a exposição ao fármaco. Observa-se também que o pico da produção das citocinas ocorre nas primeiras oito horas (Figura - 2), sendo que os monócitos são os principais tipos celulares responsáveis por essa produção (Reichman, 1988; Testerman, 1995).

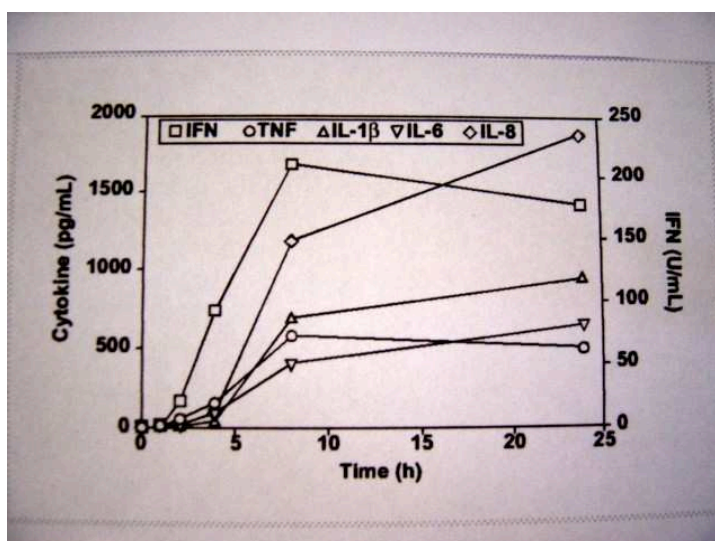


Figura – 2 Cinética da produção de Citoquinas em PBMC com o uso de Imiquimod. [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

O Imiquimod, além disso, estimulou a produção de citocinas quando aplicado em diversos tecidos de rato. A aplicação de tal creme em modelo animal de rato sem pêlos demonstrou a indução de IFN α mensageiro RNA (mRNA) na pele (Imbertson, 1998). Em adição, aplicação tópica deste creme nesses animais levou a um crescimento significativo de IFN e TNF concentrados na pele, de acordo com seu local de aplicação. O perfil das citocinas variou conforme o tecido de origem (Sidky, 1992).

Observou-se mínima indução foi vista quando utilizado tratamento com placebo [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

3.10.3 Farmacologia clínica

a) Uso tópico de Imiquimod - absorção sistêmica

O Grau de absorção sistêmica de Imiquimod utilizado por via tópica foi objeto de 2 estudos realizados em humanos cujos resultados demonstram presença mínima de metabólitos de Imiquimod no soro de pacientes submetidos à terapia tópica [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

A excreção de metabólitos urinários de imiquimod foi dosada em pacientes sob o uso da medicação. Não foi detectada a presença do metabólito S-26704 e foi evidenciada apenas pequena quantidade do metabólito S 27700. Os resultados confirmam mínima absorção de Imiquimod através de contato com a pele íntegra durante o tratamento com o creme a 5% de Imiquimod [Data on file (1214-IMI), 3M Pharmaceuticals].

b) Estudos clínicos controlados: Segurança e eficácia

A eficácia e a segurança no uso do imiquimod tópico no tratamento da condilomatose genital externa foi investigada em diversos ensaios clínicos randomizados e em estudos multicêntricos. A revisão sistemática e metanálise dos estudos existentes sobre o uso do Imiquimod nas Verrugas Genitais será apresentada na metodologia e resultados desta revisão.

c) Mecanismo de ação: Conceito proposto

O mecanismo de ação no tratamento de verrugas externas genitais e perianais do Imiquimod é desconhecido. A hipótese corrente atualmente sendo testada em humanos favorece efeitos imunológicos. Informações sobre em quais essas hipóteses se baseiam são apresentadas aqui com a precaução de que possam ser modificadas em futuros estudos.

Pesquisas demonstram que os efeitos do Imiquimod em indivíduos imunologicamente competentes foram observados como se segue (Quadro - 7):

- Ativação das células natural killer (NK) para células-alvo tumorais ou células infectadas por vírus
- Estímulo de proliferação e diferenciação dos linfócitos B
- Ausência de estímulo de proliferação ou produção dos linfócitos T e de suas citocinas
- Estímulo dos monócitos e macrófagos para secreção de suas citocinas IFN α ,TNF, IL-1, IL-6 ,IL-8,IL-10 e outras
- Ausência de ativação dos neutrófilos de forma direta apenas através do IL-8
- Indução de mRNA para IFN α , IL-6 e IL-8 no queratinócito humano

Quadro 7 – Efeitos do Imiquimod em indivíduos imunologicamente competentes. Referências.

Tipo celular	Efeitos observados após uso de Imiquimod	Autor
Células natural killer (NK)	Ativação das células natural killer (NK) para células-alvo tumorais ou células infectadas por vírus	Megyeri, 1995
Linfócitos B	Estímulo de proliferação e diferenciação dos linfócitos B	Tomai, 2000
Linfócitos T	Ausência de estímulo de proliferação ou produção dos linfócitos T e de suas citocinas	Lacey&Fairley 1995; Tying, 1998; Snapper, 1996
Monócitos e macrófagos	Estímulo dos monócitos e macrófagos para secreção de suas citocinas IFN α , TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e outras	Gibson, 1995; Testerman 1995
Neutrófilos	Ausência de ativação dos neutrófilos de forma direta apenas através do IL-8	Kono, 1994; Testerman 1995
Queratinócito	Indução de mRNA para IFN α , IL-6 e IL-8 no queratinócito humano	Kono, 1994; Fujisawa, 1996

Data on file, 3M Pharmaceuticals

A correlação entre a ação antiviral do Imiquimod e a indução do IFN sérico foi demonstrada utilizando-se ratos infectados por tipos virais bunyavírus e flavivírus. Administração oral de Imiquimod protegeu aproximadamente 90% desses roedores. (Kende, 1989). Nos casos em que foi utilizado também anticorpo para IFN α de rato observou-se redução nesta eficácia em 50% [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

3.10.4 Toxicologia

a) Toxicidade dérmica

Estudos de toxicidade aguda dérmica e irritação intravaginal, sensibilização dérmica e dose repetida de toxicidade em animais não observaram Imiquimod 5% creme como um sensibilizante e, sim, somente como um agente irritativo leve. Doses repetidas em ratos demonstraram que esses efeitos não são sistêmicos, apenas locais e limitados à região exposta. Experiências realizadas em coelhos, com doses elevadas de Imiquimod por 24 horas (2000-5000 mg/Kg/24hs), não produziram qualquer morte ou sinais de toxicidade. Isso indica dose letal mediana (LD50) maior que 5000mg/Kg [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals]; Dockrell & Kinghorn, 2001).

b) Toxicidade sistêmica

Experimentos em cobaias de três espécies (camundongo, rato e macaco), usando quatro vias de administração - oral, intraperitoneal, subcutânea e intravenosa demonstraram hipoatividade e letargia como achados freqüentes. Convulsões ocorreram com freqüência quando atingidos os níveis de dose letais ou próximos dessas doses (Tomai, 2000).

Estudos com esta medicação por via oral, em animais sob altas doses (10-30mg/kg/dia), após meses, revelaram aumento dos órgãos linfóides e hiperestimulação destes com alteração na regulação de tais sistemas [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

Fato previsto uma vez que a diminuição de eritrócitos e plaquetas é efeito conhecido do IFN. Além disso, IFN e outras citocinas promovem efeito supressivo no sistema hematopoiético ósseo [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

Alterações de peso, albumina sérica e plasmocitose também se demonstraram dose-dependente, ocorrendo quando da utilização de altas doses de Imiquimod, apresentando-se como efeitos reversíveis quando do uso

via oral e suspensão deste. Por sua vez, os efeitos adversos das altas doses parecem ser farmacológicos, e não resultantes diretos de uma citotoxicidade induzida pelo fármaco [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

c) Toxicidade reprodutiva

Foram realizadas análises em modelos animais de ambos os sexos, tanto no período de reprodução quanto de gestação e lactação, comprovando sinais de toxicidade em ambos, mas não fortes o suficiente a ponto de afetar a performance reprodutora. Não houve efeitos adversos no número de nascidos, em sua sobrevivência e no tempo total da gestação. Soma-se a isso não ter havido, do mesmo modo comprovação de teratogenicidade em ratos ou coelhos [Full Prescribing Information for Aldara TM (Imiquimod). March 1997]. Em ratos, mesmo sobre altas doses (28 vezes a dose usual humana em mg/m²), observou-se somente diminuição de peso e certo atraso de ossificação. Também em ratas prenhas, com doses oito vezes superiores à dose usual humana, não se evidenciaram efeitos adversos (Full Prescribing Information for Aldara TM (Imiquimod). March 1997; Syed, 1998; Dockrell & Kinghorn, 2001).

3.10.5 Mutagenicidade

Em teste para mutagenicidade, em oito diferentes ensaios *in vitro*, não houve evidência de atividade mutagênica em nenhum teste genético para toxicidade [Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals].

4. METODOLOGIA

A revisão sistemática, por definição, consiste numa tentativa de sintetizar todas as informações disponíveis, em um dado momento, sobre uma questão específica (Cucherat, 1997). Esta síntese deve ser a mais objetiva possível, refletindo apenas os fatos, obtida de forma reproduzível, seguindo raciocínio e procedimento científicos. Ela deve, portanto, ter uma metodologia.

Uma etapa fundamental numa revisão sistemática reside na procura exaustiva, e não tendenciosa, de todos os ensaios clínicos relevantes, tentando evitar possíveis erros devidos ao acaso e permitindo a replicação da estratégia utilizada. Neste projeto, foi feito um exaustivo trabalho para identificar todos os ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliam o tratamento da Condilomatose Genital Externa com o Imiquimod.

4.1 Pesquisa Bibliográfica

Os estudos relevantes para esta revisão foram identificados em cinco bases de dados eletrônicas:

- Cochrane Skin Group and Cochrane Sexually Transmitted Diseases Group.
- Cochrane Controlled Trials Register (CCTR);
- LILACS;
- MEDLINE;
- EMBASE.

A busca foi feita utilizando-se a estratégia de busca bibliográfica para ensaios clínicos randomizados, desenvolvida pelo Cochrane Sexually Transmitted Diseases Group. A pesquisa bibliográfica baseou-se nas seguintes categorias de termos e estratégia de busca na Cochrane (para pesquisa nas demais bases de dados à estratégia de busca foi adaptada quando necessário):

- #1 Imiquimod
- #2 Aldara
- #3 DZ2636
- #4 R837
- #5 S26308
- #6 Aminoquinoline
- #7 Interferon inducer
- #8 Immunomodulator
- #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
- #10 anogenital wart
- #11 genital wart
- #12 condyloma*
- #13 HPV
- #14 Human papillomavirus
- #15 #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16 #9 and #15

A pesquisa cobriu publicações feitas até julho de 2002. Apesar de novas publicações poderem ter ocorrido após essa data, um prazo limite para a pesquisa bibliográfica era necessário. Após a pesquisa eletrônica, as referências bibliográficas de todos os ensaios clínicos considerados relevantes, bem como das revisões, foram examinadas detalhadamente a fim de encontrar estudos não identificados na pesquisa eletrônica. Além disso, os autores dos estudos relevantes foram contatados através de carta ou correio eletrônico e informações sobre possíveis ensaios clínicos não publicados de sua autoria ou conhecimento foram solicitadas. Igualmente, a indústria farmacêutica ligada no desenvolvimento, produção e comercialização do Imiquimod, 3M Pharmaceuticals, foi contatada em seu respectivo escritório central para obtenção de informações sobre estudos não publicados ou em andamento.

A seguir, serão descritas as bases citadas acima. As diferentes estratégias de busca utilizadas para as diversas bases de dados são as sugeridas pelo Manual da Colaboração Cochrane - CCH (Mulrow CD, Oxman AD (eds), 2000).

- 1) STD Cochrane Sexually Transmitted Diseases Group mantém um registro atualizado de ensaios clínicos sobre o vírus HPV e suas manifestações genitais, incluindo a condilomatose genital externa. A base de dados mantém também o registro de resumos de apresentações feitas em congressos, conferências publicadas em CD-ROM, entre outros.
- 2) CCTR: A colaboração Cochrane mantém um banco de dados com todas as referências bibliográficas dos ensaios clínicos identificados por seus membros: é o Cochrane Controlled Trial Register (CCTR). Esta iniciativa faz parte do esforço internacional de criar uma fonte de dados abrangente para a realização de revisões sistemáticas.
- 3) LILACS (1982-2001): A base LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde) foi criada em 1982 e interessa-se principalmente pela literatura médica latino-americana. Ela indexa revistas, jornais, teses e dissertações publicadas em português, espanhol e inglês, nos países da América do Sul, Central e Caribe (Armstrong, 1993). A base é gerenciada pela BIREME (Biblioteca Regional de Medicina - Latin-American and Caribbean Center on Health Sciences Information, São Paulo, Brasil).
- 4) MEDLINE (1966-2001): O MEDLINE é a base eletrônica de dados bibliográficos mais conhecida. Seu nome resulta da contração de MEDLars onLINE que, designa o sistema de distribuição que permite o acesso online à base de dados MEDLars (Medical Literature Analysis and Retrieval System), o antigo Index Medicus informatizado. Ela é composta de cerca de 3600 jornais e revistas da área biomédica, que abrangem todas as áreas das ciências da saúde. Cerca de 75% das referências incluídas originam-se de publicações em língua inglesa (Armstrong, 1993), 70% delas contendo resumos.
- 5) EMBASE (1980-2001): EMBASE é a base informatizada da Excerpta Medica. Ela é gerenciada pelo editor holandês Elsevier. Este banco de dados contém referências de mais de 4700 jornais e revistas de 110 países, sendo 56% publicadas no continente europeu (Armstrong, 1993). O índice de sobreposição com o MEDLINE é de 35-40% (Cucherat, 1997).

6) A pesquisa nas bases de dados EMBASE e MEDLINE atuou como uma medida de qualidade para checar a sensibilidade das duas bases de dados Cochrane (CCDAN e CCTR).

4.2 Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na revisão sistemática

4.2.1 Critérios de inclusão:

Os seguintes critérios foram determinados e propostos de forma explícita *a priori*.

- 1) Estudos controlados randomizados, comparando o uso tópico de Imiquimod na condilomatose genital externa com placebo, outras drogas ou tipos de tratamento para tal patologia.
- 2) Apenas estudos envolvendo tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de verrugas genitais foram aceitos para esta revisão. Não foram aceitos tratamento com imiquimod em outros tipos de infecção viral, bem como seu uso no tratamento de verrugas não genitais ou no tratamento de qualquer patologia maligna.
- 3) Publicações com resultados de aspectos bioquímicos ou imunológicos sem o resultado de eficácia e segurança não foram aceitas.
- 4) Sexo, raça, número de condilomas, frequência de uso, tempo de uso e concentração da medicação foram variáveis aceitas para posterior comparação dos resultados.
- 5) Dados para pelo menos uma das medidas primárias de desfecho clínico (eficácia e tolerabilidade) deveriam ser relatados ou obtidos após contato com os autores.

6) Estudos qualificados como A ou B segundo os critérios de avaliação da qualidade metodológica do Manual da Colaboração Cochrane - CCH (Mulrow, 2000), descritos abaixo.

4.2.2 Critérios de exclusão:

1) Estudos qualificados como C segundo os critérios de avaliação da qualidade metodológica do CCH (Mulrow, 2000).

2) Estudos cruzados para os quais dados referentes à primeira fase não pudessem ser obtidos.

3) Estudos utilizando Imiquimod em pacientes imunodeprimidos. Devido a este se tratar de um modulador da resposta imune, optou-se por não avaliar sua resposta em pacientes com deficiência imunitária, fator que poderia alterar os resultados.

Observação: os dados referentes aos estudos deveriam ser únicos, no caso de várias publicações reportarem dados de um mesmo estudo, todas as informações eram avaliadas, mas somente os dados da publicação principal incluídos. Em caso de discrepância entre duas ou mais publicações, os autores seriam contatados para esclarecimento.

4.3 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos clínicos é considerada de suma importância na realização de uma revisão sistemática e na busca da melhor evidência do efeito terapêutico de uma intervenção. Mesmo que a evidência seja consistente, as conclusões de uma revisão não serão tão relevantes se apoiadas em estudos falhos do ponto de vista metodológico, em comparação com resultados obtidos de uma série de estudos com boa qualidade metodológica (Chalmers, 1995). Assim, o objetivo da avaliação da qualidade metodológica visa

limitar potenciais viéses (bias), e os indicadores de qualidade não representam senão imperativos metodológicos minimizando o risco de viés dos estudos. É importante lembrar que a publicação nem sempre permite avaliar diretamente a qualidade do estudo, mas sim a qualidade da dupla, estudo clínico-publicação (Cucherat, 1997). Por esta razão, os autores dos estudos foram sistematicamente solicitados a confirmar ou informar detalhes sobre os critérios metodológicos dos ensaios.

Os estudos clínicos controlados randomizados são considerados o meio mais confiável para avaliar o efeito de um tratamento (WHO, 1991). No entanto, na prática, nem todos cumprem as exigências metodológicas da melhor maneira, e problemas metodológicos podem diminuir a confiabilidade dos resultados. Vários tipos de erros sistemáticos têm sido descritos na literatura.

Com relação à meta-análise, a avaliação cuidadosa do processo de randomização e a forma como os indivíduos que interromperam o estudo antes do término previsto foram tratados na análise têm sido o foco da avaliação da qualidade dos ensaios a serem incluídos. Isso é feito geralmente através da avaliação do processo de ocultação da randomização (allocation concealment) e da análise por intenção de tratar (intention-to-treat analysis). Nesta forma de análise, todos os pacientes randomizados são incluídos na análise do grupo para o qual foram aleatoriamente alocados no início do estudo. Isso se justifica pelas evidências empíricas da associação positiva entre estes fatores (sobretudo a ocultação inadequada do processo de randomização) e a superestimação dos resultados do ensaio clínico (Chalmers, 1989; Shultz, 1995; Khan, 1996). Nesta meta-análise, esses dois fatores foram considerados através da avaliação da qualidade de ocultação da alocação aleatória, utilizando-se a classificação proposta pelo Cochrane Collaboration Handbook (CCH), e através da análise por intenção de tratar, utilizada para as variáveis dicotômicas.

Outro ponto importante a ser considerado numa meta-análise é o cuidado para reduzir os fatores de confusão no seguimento dos pacientes e na avaliação dos resultados. Isso, em geral, é feito pelo seguimento em duplo-cego e pela análise por intenção de tratar.

4.4 Critérios para a avaliação da qualidade metodológica

4.4.1. Critérios do Cochrane Collaboration Handbook (Mulrow, 2000).

Estes critérios baseiam-se na evidência de forte correlação entre potencial de viés e ocultação do processo de alocação aleatória (Schutz, 1995). Eles foram considerados os critérios primários de avaliação da qualidade dos estudos.

O critério A é definido como “baixo risco de viés” (ocultação da randomização realizada de maneira adequada). Foram considerados adequados os seguintes métodos:

- randomização feita por central telefônica computadorizada;
- randomização através de farmacêuticos não envolvidos diretamente no estudo (farmácia central);
- uso de recipientes idênticos para os tratamentos dos grupos intervenção e controle, administrados em série aos pacientes;
- números seqüenciais mantidos em envelopes opacos, não translúcidos e fechados.

O critério B é definido como “risco moderado de viés” (incerteza sobre a ocultação da randomização). Receberam esta classificação os ensaios clínicos que afirmaram ter randomizado os pacientes, mas não descreveram o processo de alocação aleatória.

O critério C indica um “alto risco de viés” devido à ocultação inadequado do processo de randomização. Foram considerados inadequados os seguintes:

- uso de números alternados;
- número dos registros dos pacientes, data de nascimento, dias da semana;
- lista aberta de números randomizados.

Para efeito dessa revisão os estudos classificados com A ou B na escala do Cochrane Handbook eram incluídos, e os classificados como C eram excluídos.

4.4.2. Escala de Jadad (Jadad, 1996).

Esta escala foi desenvolvida com o objetivo de avaliar o impacto dos quatro tipos de erros sistemáticos mais freqüentemente descritos na literatura: erros de seleção (diferença sistemática nos grupos de pacientes a serem comparados); erros no seguimento devido a problemas na execução do estudo (diferença sistemática nos cuidados oferecidos aos pacientes); erros na avaliação dos resultados devido à ausência de resposta à intervenção (diferença sistemática no manejo dos pacientes que interromperam o estudo prematuramente, antes do final do seguimento); erros devido à diferença sistemática na maneira de avaliar o desfecho nos grupos a serem comparados. A escala é composta de cinco itens enumerados a seguir:

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
- 2) Em caso afirmativo, o processo de randomização foi adequado?
- 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 4) Caso o tenha sido, o processo de duplo-cego foi adequado?
- 5) Os pacientes que abandonaram o estudo prematuramente foram descritos adequadamente (análise por intenção de tratar)?

Os critérios utilizados para avaliar a adequação do processo de randomização já foram descritos acima. O processo de duplo-cego seria considerado adequado se, tanto a pessoa responsável pela avaliação do paciente quanto este não pudessem identificar a intervenção utilizada ou, na ausência desta informação explícita, se alguma descrição da impossibilidade de diferenciar intervenção e controle fosse relatada (por exemplo, descrição dos comprimidos como idênticos). Cada questão receberia um ponto quando as respostas às questões 1, 3 e 5 fossem positivas. Caso as respostas às questões 2 ou 4 fossem negativas (inadequação nos processos de randomização ou duplo-cego) um ponto seria deduzido, com a pontuação final podendo variar entre 0 e 5. Nesta revisão, a escala de Jadad não foi utilizada como medida primária de avaliação da qualidade dos estudos, mas com o objetivo de determinar a precisão da avaliação baseada apenas no processo de randomização segundo os critérios do CCH. Para isto, o ponto de corte de 2 pontos foi utilizado (Jadad, 1996).

4.5. Medidas de desfecho clínico

Os desfechos clínicos avaliados foram:

4.5.1 Desfechos de eficácia

- Número de pacientes por grupo de tratamento que não apresentaram remissão total na condilomatose genital ao final do período de estudo;
- Número de pacientes por grupo de tratamento que não apresentaram redução da área afetada e ou diminuição no número de condilomas genitais maior ou igual a 50%;

4.5.2. Medidas de tolerabilidade e aceitação do tratamento

- Número de pessoas, por grupo de tratamento, que não terminaram o estudo por qualquer motivo;
- número de pacientes, por grupo de tratamento, que não terminaram o estudo devido a eventos adversos;
- número de pessoas, por grupo de tratamento, que não terminaram o estudo por ausência de eficácia;
- apresentação de pelo menos um efeito colateral por pacientes em cada grupo;
- efeitos colaterais mais freqüentes nos grupos de tratamento.

4.6. Processo de seleção dos estudos

Os resumos dos estudos identificados através da estratégia de busca foram avaliados por um revisor. Foram selecionados e localizadas as publicações completas dos estudos os quais apresentava qualquer tipo de análise referente ao uso de imiquimod na condilomatose genital externa em humanos. Estas publicações completas foram avaliadas quanto a possíveis estudos clínicos randomizados, que foram examinados por dois revisores independentes a fim de avaliar sua relevância para inclusão na metanálise. A avaliação baseou-se nos critérios acima descritos, incluindo os critérios de avaliação metodológica.

4.7. Análise estatística

Os cálculos meta-analíticos foram realizados através do programa estatístico Revman 4.1. Para as variáveis dicotômicas (remissão, melhora clínica e interrupção prematura do tratamento) foi calculado o risco relativo (RR) com a incerteza do resultado expressa pela estimativa do intervalo de confiança de 95% em torno desta medida. Os dados dos estudos foram imputados no Revman, calculando-se o RR para cada estudo individual, em uma tabela 2 x 2 simples, segundo a seguinte fórmula:

$$RR = [A / (A+C)] / [B / (B+D)]$$

A seguir, os RRs dos estudos individuais foram utilizados para a estimativa combinada do RR para os grupos de estudos incluídos em cada comparação (pooled RR). As estimativas dos RRs foram feitas utilizando-se o modelo de efeitos aleatórios, ou estimativa do RR de DerSimonian-Laird (1986). Este modelo leva em consideração quaisquer eventuais diferenças entre os estudos, mesmo que não haja heterogeneidade estatisticamente significativa. Quando os resultados dos diferentes estudos são homogêneos, o resultado do modelo aleatório é semelhante ao obtido, utilizando-se o modelo de efeitos fixos. Não há, no momento, uma regra estabelecida e amplamente aceita sobre quando se deve usar um ou outro modelo. Via de regra, o modelo aleatório é mais conservadora, e, no caso de haver variabilidade entre estudos, os intervalos de confiança são geralmente mais amplos. Por convenção, RRs menores que 1 indicam, nesta revisão, que o evento é mais provável no grupo experimental do que no grupo controle. Por essa razão, os desfechos dicotômicos de eficácia são apresentados na forma negativa (“ausência de remissão” e “ausência de melhora clínica”).

Um teste do qui-quadrado foi calculado com base na hipótese nula de o RR combinado ser igual a 1.0. Além dessas medidas relativas, sempre que os resultados se mostraram estatisticamente significativos, as seguintes medidas absolutas foram estimadas: o número de pacientes necessário para tratar (Number Needed to Treat - NNT) a fim de se observar um evento positivo; o número necessário para causar dano (Number Needed to Harm – NNH). O cálculo dessas medidas é feito tomando-se o inverso da redução absoluta do risco (ARR), e levando-se em consideração a estimativa do evento no grupo controle. A ARR considera a diferença entre a prevalência do evento no grupo intervenção e no grupo controle. A precisão desta medida foi calculada através do intervalo de confiança de 95%. Segundo Cook (1993), o NNT e o NNH são medidas relevantes do efeito dos tratamentos para serem usadas no processo de decisão clínica.

O grau de homogeneidade entre os estudos a serem combinados foi avaliado tanto através de apresentações gráficas quanto de um teste de heterogeneidade. Um valor de $p < 0.05$ indica heterogeneidade estatística.

5. RESULTADOS

5.1 Estratégia de busca

Um total de trezentos e dezoito artigos referentes ao estudo dessa medicação foram identificados através da estratégia de busca nas bases eletrônicas de dados, de contato com os principais autores e com a indústria farmacêutica responsável pelo Imiquimod (3M Pharmaceuticals®).

O resumo de cada referência foi avaliado por um revisor (GLB), na busca de estudos contendo resultados do uso tópico de Imiquimod na condilomatose genital externa.

5.2 Estudos Excluídos

Nesta primeira triagem, foram excluídos os artigos que abordavam o uso do Imiquimod em outras patologias, em outras vias de administração ou que não apresentavam, em suas avaliações, resultados do uso de tal medicação.

Excluíram-se, desta forma duzentos e setenta e oito referências, restando quarenta, as quais foram localizadas e analisadas por completo por dois revisores (GLB, FLL).

A análise minuciosa dos estudos resultou na exclusão de trinta e dois dos quarenta artigos selecionados.

Dezenove estudos foram excluídos por se tratarem de ensaios clínicos sem randomização ou outros tipos de análises com o uso do Imiquimod.

Sete artigos foram excluídos por apresentarem duplicação de publicação de resultados originais ou por citarem os resultados de outros ECR (artigos de revisão).

Cinco apresentações em congressos ou conferências as quais abordavam resultados iniciais de ECRs, posteriormente editados, foram também excluídas, após contato com os autores e com a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento da medicação (duplicação de dados). Essas apresentações têm relevância na cronologia do uso do Imiquimod por tratar-se dos primeiros resultados de seu uso relatados à comunidade científica.

Um ECR (Gilson, 1999) foi excluído, por tratar-se de estudo realizado em pacientes imunodeprimidos, conforme critério de exclusão descrito no pré-projeto desta tese.

Detalhes dos trinta e dois artigos excluídos, e motivos de suas exclusões na análise de dados deste trabalho, estão disponíveis na tabela dos estudos excluídos.

5.3 Estudos Incluídos

Os oitos ECRs incluídos foram avaliados, tendo seus dados sido extraídos por dois revisores (GLB, FLL). Todos os autores destes foram contatados por correio eletrônico e via postal, na tentativa de obter maiores informações sobre seus resultados. Até o prazo de entrega desta tese, os resultados quanto a respostas dos autores principais dos estudos, principalmente quanto à ocultação da alocação, não estavam disponíveis.

5.3.1 Local e financiamento dos estudos

Todos os pacientes foram tratados de forma ambulatorial em todos os artigos avaliados.

Quanto ao local de origem, dois estudos foram realizados nos EUA (Beutner, 1998 a; Beutner 1998 b), três nos EUA e Canadá (Edwards, 1998; Fife, 2001; Trofatter, 2002), um nos EUA e Reino Unido (Tyring, 1998) e dois no Paquistão (Syed, 1998; Syed, 2000).

Em seis estudos foi utilizado uso tópico de imiquimod nas concentrações 5% (Beutner, 1998 a; Beutner 1998 b; Edwards, 1998; Tyring, 1998; Fife, 2001; Trofatter, 2002), e, entre estes, dois também utilizaram a concentração de imiquimod 1% (Beutner, 1998 a; Edwards, 1998).

A medicação utilizada nestes estudos (com uso de imiquimod 1% e imiquimod 5%) foi fornecida pela indústria farmacêutica 3M Pharmaceuticals.

Por sua vez, em dois experimentos foi utilizado o creme de Imiquimod 2%, (Syed, 1998; Syed, 2000). Esta medicação não foi fornecida pela indústria 3M Pharmaceuticals.

5.3.2 Participantes

Todos os 1040 pacientes incluídos nesta revisão foram diagnosticados como portadores de condilomatose genital externa.

O diagnóstico foi realizado pela avaliação clínica específica e/ou pelo exame anátomo patológico de material de biópsia da verruga genital. Três artigos realizaram a análise da presença do DNA do HPV através de biologia molecular pela técnica de PCR (Syed, 1998; Tyring, 1998; Syed, 2000).

Todos os pacientes selecionados para o estudo eram imunocompetentes e a população avaliada apresentava mais de 18 anos de idade. A média de idade foi de 30 anos.

O número de pacientes randomizados por ECRs variou de vinte e dois pacientes (Tyring, 1998) a trezentos e onze (Edwards, 1998), no maior estudo.

Quatro estudos avaliavam pacientes de ambos os sexos (Beutner, 1998 a; Beutner, 1998 b; Edwards 1998 e Tyring 1998), sendo que um destes apresentava uma amostra com 90% dos pacientes do sexo masculino (Beutner,

1998 b). Dois estudos foram realizados apenas com mulheres (Syed, 1998; Trofatter, 2002); dois em pacientes masculinos (Fife, 2001 e Syed, 2000).

5.3.3 Duração

O período de duração do tratamento, nos estudos avaliados, foi de quatro semanas (Syed, 2000), seis semanas (Syed, 1998), oito semanas (Beutner, 1998 b), e dezesseis semanas nos demais estudos. O seguimento para observação de recorrência de condiloma pós-tratamento foi de dez a dezesseis semanas. Dois estudos (Tyring, 1998; Trofatter, 2002) não apresentaram dados referentes ao seguimento dos pacientes após o desaparecimento completo da condilomatose genital externa, muito embora Trofatter refira seguimento de quatro semanas em seu trabalho.

5.3.4 Delineamento e qualidade metodológica dos estudos incluídos

Todos os estudos foram descritos como ensaios clínicos randomizados. Seis deles apresentavam cegueira dupla. Os dois restantes (Fife, 2001; Trofatter, 2002), tratam de estudos abertos, sem utilização de cegueira, embora randomizados e com uso de ITT. O processo de randomização não foi descrito nos artigos originais.

Em nenhum estudo foi utilizada comparação com placebo ativo ou outra medicação de uso na condilomatose genital externa.

Com relação ao desenho, os trabalhos incluídos eram grupos paralelos, seis comparando o uso tópico de imiquimod com placebo (Beutner, 1998 a; Beutner, 1998 b; Edwards, 1998; Tyring, 1998; Syed 1998; Syed 2000).

Dois trabalhos (Fife, 2001; Trofatter, 2002) avaliaram o uso tópico de imiquimod em diferentes intervalos de aplicação (uso três vezes por semana, uso diário, uso duas vezes ao dia e uso três vezes ao dia); sete estudos referem o uso de análise por intenção de tratar em seus resultados.

Outra análise (Tyring, 1998) não descreveu de forma clara as perdas e não utilizou ITT. Outro artigo (Trofatter, 2002) não apresenta nenhum dado sobre perdas em seus resultados; enquanto dois estudos relataram não haver ocorrido perdas no seu percurso (Syed 1998; Syed 2000); um estudo (Fife, 2001) não especificou a qual grupo pertenciam os pacientes que foram perdidos durante o seguimento.

Os dropouts variaram de 0% (Syed 1998, Syed 2000) a 32% (Fife 2001).

5.3.5 Desfechos

Os desfechos de eficácia encontrados nos estudos originais foram:

- 1) Ausência de clareamento completo dos condilomas (desaparecimento total das lesões durante o período de tratamento);
- 2) Ausência de recidiva após o clareamento completo durante o período de seguimento.

Não foi analisado, nesta revisão, o desfecho de ausência parcial de clareamento dos condilomas genitais devido à desigualdade dos critérios de avaliação para tais conclusões nos diferentes estudos.

Os desfechos de tolerabilidade analisados foram: as reações adversas locais do uso tópico do Imiquimod e as perdas prematuras “dropouts”.

Uma análise (Tyring, 1998) não apresentou dados referentes às reações adversas locais ao uso da medicação; outra (Beutner, 1998 b) apresentou apenas estes dados referentes ao grupo tratado, não se referindo aos achados no grupo placebo; assim, não permitiu que a análise comparativa fosse realizada.

Detalhes dos oito artigos incluídos nesta metanálise estão disponíveis na tabela de estudos incluídos no anexo.

5.3.6 Qualidade dos estudos originais

Todos os ECRs foram classificados como “b”, segundo os critérios do CCH (Mulrow and Oxman, 1998 (Tabela 1), ou seja, eram estudos randomizados, mas detalhes sobre o processo de ocultação da alocação não estavam disponíveis nos artigos.

Tabela 1 - Classificação qualitativa dos ECR.

ECR	CCH	Jadad
Beutner, 1998 a	B	3
Beutner, 1998 b	B	3
Edwards,1998	B	3
Fife,2001	B	2
Syed,1998	B	3
Syed,2000	B	3
Trofatter,2002	B	2
Tyring,1998	B	2

Em alguns artigos, a qualidade dos dados reportados era falha. A maior parte dos estudos citam análise por intenção de tratar, apesar de um deles não o fazer verdadeiramente (Tyring,1998).

Não foi possível, dado ao limitado número de estudos fornecendo desfechos comparáveis, realizarmos o gráfico de funil para avaliar o viés de publicação.

5.3.7 Eficácia

A. Ausência de clareamento completo da condilomatose genital externa

Todos os oito estudos incluídos apresentaram dados para a análise do principal desfecho de eficácia: desaparecimento completo das verrugas genitais durante o período de tratamento. Abaixo descrevemos os resultados obtidos e os estudos implicados em cada análise, de acordo com as respectivas comparações.

A.1 Concentração:

- Imiquimod 5% e imiquimod 2% com placebo:

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, favorecendo tanto Imiquimod 5% quanto o Imiquimod 2%, quando comparados com placebo;

O RR para Imiquimod 5% com placebo foi de 0.57 (95%IC 0.50-0.64). Este resultado refere-se a um total de quatro estudos, totalizando quinhentos e vinte e cinco pacientes. O NNT encontrado foi de 2.38 (95%IC 2.04-2.94);

A metanálise dos resultados apresentados por Syed (1998) e Syed (2000), comparando Imiquimod 2% com placebo demonstrou RR de 0.26 (95%IC 0.13-0.49) com um total de cento e vinte pacientes. O NNT encontrado foi de 1.41 (95%IC 1.10-1.96).

- Imiquimod 1% com placebo:

Os resultados com a concentração de Imiquimod 1% com placebo não foram estatisticamente significativos (RR=0.94; 95%IC 0.83-1.06) refere-se a um total de dois estudos, totalizando trezentos e oitenta e sete pacientes.

- Imiquimod 5% versus imiquimod 1%:

Nesta comparação, houve um favorecimento da maior concentração do medicamento (Imiquimod 5%). O RR encontrado foi de 0.60 (95%IC 0.51-0,70) referindo-se este achado a dois estudos, totalizando trezentos e noventa e cinco pacientes. O NNT encontrado foi de 3.03 (95%IC 2.38-4.00)

A.2 Posologia

Fife (2001) e Trofatter (2002) analisaram a eficácia do Imiquimod 5% em relação à sua posologia, verificando que não houve modificação significativa na eficácia do clareamento da condilomatose genital com alteração na posologia.

- Imiquimod 5%, três vezes por semana, com imiquimod 5%, 3 vezes ao dia:

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. O RR de tal análise foi de 0.89 (95%IC 0.62-1.29) referente a um estudo avaliado com cinquenta e dois pacientes.

- Imiquimod 5%, três vezes por semana, versus imiquimod 5%, 2 vezes ao dia:

Não constatamos também diferença estatisticamente significativa com esta avaliação da posologia de Imiquimod. O RR foi de 0.89 (95%IC 0.66-1.22). Tal análise foi realizada em dois artigos perfazendo um total de cento e três pacientes.

A.3 Sexo

Em dois estudos foi possível analisar a eficácia de Imiquimod 5% e a 1% comparado ao placebo realizando um comparativo entre homens e mulheres (Beutner, 1998 a e Edwards, 1998). Estes

resultados apresentaram uma melhor resposta tanto no grupo Imiquimod a 5% e a 1% no sexo feminino.

No grupo de comparação Imiquimod 5% e Placebo o RR para o sexo feminino foi de 0,37 (95%IC 0.27-0.51) com um NNT de 1,8 (95%IC 1,4 – 2,3) em um total de cento e setenta pacientes. No sexo masculino os resultados foram de RR 0,64 (95%IC 0.53-0.78) e um NNT de 2,85 (95%IC 2,04-9,5) em um total de duzentos e vinte e oito pacientes

Já no grupo de comparação Imiquimod 1% e Placebo o RR para o sexo feminino foi de 0,78 (95%IC 0.67-0.92) em um total de cento e sessenta e oito pacientes com um NNT de 5,2 (95%IC 3,2-14,2), mostrando-se estatisticamente significativa.

Ao contrário, no sexo masculino o Imiquimod 1% comparado ao placebo apresentou os resultados de RR 0,96 (95%IC 0.92-1.01) em um total de duzentos e dezenove pacientes, demonstrando uma tendência de resultados mais efetivos do que o grupo placebo. Não foi possível o cálculo de NNT devido a esta razão.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas favorecendo os resultados do uso de Imiquimod 5% e Imiquimod 1% no sexo feminino.

O RR encontrado para a concentração de 5% foi de 1.94 (95%IC 1.33-2.81). Tal análise foi realizada em dois artigos perfazendo um total de duzentos e três pacientes. O NNT encontrado foi de 3.23 (95%IC 2.13-6.67).

Já os achados para a concentração de Imiquimod 1% foram RR 1.38 (95%IC 1.19-1.61), para dois artigos e cento e noventa e dois pacientes. Neste caso o NNT foi de 3.85 (95%IC 2.70-6.25).

Não foi possível realizar tal comparação na concentração de Imiquimod 2% devido aos dois estudos existentes sobre tal concentração abordarem sexos distintos.

B. Recidiva durante o seguimento

Para a análise da ausência recorrência, durante o seguimento, foram utilizados os dados apresentados por Beutner,1998 a e Edwards,1998.

- Imiquimod 5% e Imiquimod 1% com placebo:

O resultado da análise dos gráficos demonstrou que não houve modificação estatisticamente significativa, favorecendo tanto a intervenção Imiquimod 5% quanto a Imiquimod 1%, quando realizada comparação com placebo. O RR para a intervenção Imiquimod 5% com placebo foi 0.87 (95%IC 0.68-1.12) sendo, para isto, avaliados dois artigos e um total de cento e seis pacientes. Os achados para o comparativo de Imiquimod 1% com placebo demonstraram RR de 0.97 (95%IC 0.73-1.30) sendo avaliados dois artigos somando quarenta e três pacientes.

- Imiquimod 5% comparado imiquimod 1%:

A observação da combinação dos estudos para a comparação de Imiquimod 5% com imiquimod 1%, quanto à recorrência durante o seguimento, demonstrou favorecimento da maior concentração da droga. (RR 0.88; 95%IC 0.79-0,98).

5.3.8 Tolerabilidade

A. Reações adversas sistêmicas

Observou-se segurança no uso tópico de Imiquimod. Os efeitos colaterais sistêmicos são raros e brandos, não sendo responsáveis por descontinuidade do tratamento. Os estudos apenas descrevem tais achados, não sendo possível a realização da síntese estatística.

B. Reações adversas locais

A tabela abaixo apresenta as principais reações adversas locais encontradas em pacientes que se submeteram ao uso tópico de Imiquimod em suas diferentes concentrações e posologia no tratamento da condilomatose genital externa. A reação adversa que apresentou frequência nos estudos foi a de eritema, seguida de erosão e aumento da sensibilidade local.

De uma forma geral, observamos uma maior frequência de reações adversas locais no grupo tratado com Imiquimod 5% e Imiquimod 2%, quando comparado ao placebo.

Já nas comparações entre Imiquimod 5%, três vezes por semana, com Imiquimod 5%, 3 vezes ao dia, e Imiquimod 5%, três vezes por semana, com Imiquimod 5%, 2 vezes ao dia, não observamos diferença estatisticamente significativa com relação a reações adversas locais.

Tabela 2 – Reações adversas locais associadas ao uso tópico de Imiquimod.

	Tratamento n/N	Controle n/N	RR	95% IC	NNH	NNH 95% IC
Imiquimod 5 % X Placebo						
Sintomas (número de estudos)						
Edema(2)	45/198	2/187	20,70	5,08-84,27	4,76	3,45-7,69
Eritema(2)	143/198	31/187	4,72	1,96-11,33	1,82	1,56-2,13
Escoriação(2)	45/198	06/187	6,55	2,77-15,53	5,00	3,85-7,69
Erosão(2)	63/198	9/187	8,78	1,03-75,07	3,70	2,94-5,00
Crosta(2)	33/198	3/187	9,64	2,99-31,07	6,67	5,00-11,11
Ulceração (1)	9/92	0/92	19,00	1,12-321,73	10,00	ND
Sensibilidade (1)	11/92	2/92	5,50	1,25-24,13	10,00	5,88-33,33
Ardência(1)	15/92	1/92	15,00	2,02-111,23	6,67	4,35-14,29
Imiquimod 2 % X Placebo						
Edema(1)	02/30	0/30	5,00	0,25-99,96	14,29	Não Sig
Eritema(2)	06/60	0/60	6,79	0,85-54,09	11,11	Não Sig
Erosão(1)	04/30	1/30	4,00	0,47-33,73	10,00	Não Sig
Sensibilidade(1)	02/30	0/30	5,00	0,25-99,96	14,29	Não Sig
Ardência(1)	01/30	0/30	3,00	0,13-70,83	33,33	Não Sig
Imiquimod 5 %X Imiquimod 1%						
Edema(1)	28/106	3/97	8,54	2,68-27,20	4,35	3,12-7,14
Eritema(1)	82/106	35/97	2,14	1,61-2,85	2,44	1,85-3,45
Escoriação(1)	26/106	4/97	5,95	2,15-16,43	5,00	3,33-9,09
Erosão(1)	34/106	5/97	6,22	2,54-15,27	3,70	2,70-5,88
Crosta(1)	61/106	3/97	18,61	6,04-57,37	1,85	1,56-2,27

C. Interrupções prematuras por diversas causas (Perdas Totais)

Um total de três estudos apresentaram dados referentes a esse desfecho, passível de análise. Descrevemos abaixo os resultados em relação à concentração de Imiquimod.

O uso de Imiquimod 5% comparado ao placebo apresentou RR 0,75 (95%IC 0.55-1.04), somando um total de quinhentos e seis pacientes em três estudos. Esses valores demonstraram uma tendência favorecendo o grupo tratado, o que sugere falta de eficácia.

Já o uso Imiquimod 1% comparado ao placebo não demonstrou significância estatística quanto às perdas, apresentando RR 0,92 (95%IC 0.59-1.42) (total de trezentos e oitenta e sete pacientes em dois estudos).

C.1 Interrupção prematura por diminuição de eficácia

Três ECRs apresentaram dados de interrupção por diminuição de eficácia em relação a Imiquimod 5% comparado ao placebo, perfazendo um total de 506 . A combinação dos resultados demonstrou RR 0.32 (95% CI 0.08-1.30) evidenciando uma tendência de interrupção prematura por falta de eficácia no grupo placebo. Já na comparação Imiquimod 1% com placebo, os resultados obtidos foram RR 0.95 (95% CI 0.48-1.87) em dois estudos, com um total de trezentos e oitenta e sete pacientes, não sendo observados resultados significativamente estatísticos. Quando comparado Imiquimod 5% a Imiquimod 1%, em dois estudos e trezentos e noventa e cinco pacientes, os resultados foram de RR 0.30(95% CI 0.03-3,34), também não apresentando significado estatístico.

C.2 Interrupção prematura por efeitos adversos

A utilização tópica de Imiquimod na condilomatose genital externa apresentou pequena frequência de efeitos colaterais sistêmicos, inclusive, os estudos não discriminam claramente as perdas por efeitos adversos, o que impossibilitou a realização de metanálise, neste desfecho.

6. DISCUSSÃO

6.1 Principais Achados

Essa revisão sistemática e metanálise avaliou oito RCTs, perfazendo um total de 1040 pacientes submetidos ao uso tópico de Imiquimod, no tratamento da condilomatose genital externa. Esta medicação foi utilizada nas concentrações 5%, 2% e 1%. A análise da informação extraída de tais estudos demonstrou Imiquimod ser efetivo no tratamento da condilomatose genital externa, quando utilizado nas concentrações de 5% e 2%, não apresentando efeitos colaterais sistêmicos freqüentes, apenas ocorrendo algumas reações adversas locais, em geral autolimitadas com a suspensão temporária da medicação. Também evidenciou uma melhor resposta da medicação quando utilizada em pacientes do sexo feminino.

6.2. Considerações Metodológicas

Tal revisão utilizou uma estratégia de pesquisa extremamente sensível, com o objetivo de identificar todos e quaisquer ECR, publicados ou não, que avaliasse o uso tópico de Imiquimod no tratamento da Condilomatose Genital Externa. O gráfico do funil não foi utilizado nesta revisão, pelo reduzido número de estudos. A qualidade metodológica dos estudos, de maneira geral, foi razoável, não tendo sido excluído nenhum elemento por esse motivo. Entretanto, alguns problemas foram identificados: (i) a ausência da descrição detalhada do processo de randomização e dos cuidados para manter a cegueira; (ii) um estudo utilizou o termo “análise por intenção de tratar”, mas não o faz verdadeiramente; (iii) alguns estudos apresentaram gráficos, sem indicar os valores; (iv) outros apresentam dados contínuos, sem descrever o desvio padrão.

A duração de dez a dezesseis semanas do período de follow-up parece apropriada apenas para avaliarem-se resultados a curto prazo de uma doença que, sabidamente, é recidivante.

Nossa avaliação quanto à homogeneidade dos estudos e sua qualidade constatou que os mesmos apresentam alguma heterogeneidade, discordando, em parte, do descrito por Moore (2001) o qual refere homogeneidade plena nos ECRs disponíveis. Porém Corona (2002), ao comentar o estudo de Moore (2001) refere que o mesmo apresenta heterogeneidade clínica e metodológica, como fator comprometedor das análises, fato de que discordamos plenamente. Acreditamos ser possível a realização de metanálise nos estudos referentes ao uso do Imiquimod na condilomatose genital externa devido a vários motivos, tais como: semelhança nos grupos estudados e na medicação utilizada; equivalência nas concentrações e posologia, sendo este bem determinado. Da mesma forma evidenciamos que há semelhança entre os desfechos analisados, nos critérios de inclusão e de exclusão e de que os grupos de pacientes incluídos nos estudos apresentam-se bem distribuídos, não comprometendo a comparação entre os resultados. Há a necessidade, neste caso, de respeitar as concentrações e posologias utilizadas sem agrupá-las, mas sem que este fator possa interferir de forma comprometedora na qualidade dos resultados.

6.3 Considerações sobre Eficácia

Imiquimod demonstrou-se eficaz no autotratamento da condilomatose genital externa, quando comparado ao placebo nas concentrações de 5% e 2%, fato não evidenciado na concentração de 1%. Quando realizada comparação entre Imiquimod 5% e Imiquimod 1%, a maior concentração também mostrou eficácia superior. Não existe, na literatura, estudo comparativo entre Imiquimod 5% e Imiquimod 2%.

A eficácia do Imiquimod 5% foi ainda evidenciada em estudos abertos com grande quantidade de pacientes por Garland (2001) e Buck (2002).

Em relação à posologia, constatamos que o aumento da frequência de aplicações não modificou a eficácia da droga; porém, evidencia uma tendência ao aumento de reações adversas locais. Tal fato foi comprovado posteriormente, em estudo aberto realizado por Gollnick (2001). Inclusive, tal autor

evidenciou que as reações adversas locais (inflamatórias) são mais freqüentes no grupo tratado diariamente e em especial, nas mulheres.

O sexo dos pacientes se demonstrou como um significativo fator quando relacionado ao clareamento completo da condilomatose genital externa.

Quando realizada a comparação de imiquimod nas concentrações 5 e 1 % com placebo em relação ao sexo dos pacientes esta medicação mostrou-se mais eficaz no sexo feminino do que no masculino. O motivo desta melhor resposta está na localização dos condilomas, que no caso das mulheres é preferencialmente vulvar, apresentando assim um epitélio menos queratinizado quando comparado ao homem. Tal fator leva a uma melhor absorção da medicação. Estes achados foram também demonstrados nos estudos abertos de Garland (2001), Buck (2002) e Maw (2002).

A diferença de resposta do imiquimod em pacientes masculinos circuncidados e não circuncidados também foi abordada em estudos abertos de Garland (2001) e Maw (2002), não estando ainda bem determinada. Embora os homens circuncidados apresentem uma menor freqüência de condilomatose genital os achados levam a crer que a resposta ao tratamento nestes pacientes é dificultada pela maior queratinização da pele e diferente localização das lesões.

Não foi possível a comparação entre sexos na concentração de Imiquimod 2% devido aos dois CTRs existentes sobre tal concentração abordarem sexos distintos.

Diferentes concentrações de Imiquimod comparadas ao placebo não parecem modificar a recidiva da condilomatose durante o período de seguimento. Já quando da comparação de Imiquimod 5% com Imiquimod 1%, os resultados atestam redução significativa das recidivas no grupo Imiquimod 5%. O poder estatístico desses achados se mostra reduzido, devido a limitação nos dados(n) na concentração de Imiquimod 2%, e à ausência de comparação desta concentração com a de Imiquimod 5%.

6.4 Considerações sobre Tolerabilidade

Observamos segurança no uso tópico de Imiquimod, já que os efeitos colaterais sistêmicos são raros e brandos, não sendo responsáveis por descontinuidade do tratamento. Por sua vez, as reações adversas locais são freqüentes, todavia bem toleradas pelos pacientes.

Salientamos ainda que a descontinuidade ao tratamento foi em virtude, principalmente da falta de eficácia e não dos efeitos colaterais, tendo ocorrido principalmente no grupo Imiquimod 1%, muito embora sem significância estatística.

6.5 Limitações

A necessidade de uma maior quantidade de estudos referentes ao uso de Imiquimod na condilomatose genital externa fica evidente nesta revisão para reforçar as evidências até agora encontradas.

Constatamos a inexistência de estudos comparativos do uso tópico de Imiquimod com outros tratamentos utilizados na condilomatose genital externa, fato que auxiliaria a avaliação do custo-benefício desta medicação.

Notamos, também a pertinência da melhor avaliação da concentração de Imiquimod 2%, em razão da existência de apenas dois ECRs referentes a tal concentração e estes apresentarem uma pequena amostra.

Da mesma forma, mostra-se indispensável haver estudos com a comparação entre Imiquimod 2% e Imiquimod 5%, por estas se tratarem das duas concentrações eficazes evidenciadas nesta revisão, mas não existirem estudos comparativos entre elas.

Por fim, uma melhor descrição das perdas e da ocultação da alocação permitiria também uma melhor avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

6.6 Implicações para Prática

O uso tópico de Imiquimod na condilomatose genital externa demonstrou ser uma medicação segura, eficaz e de fácil uso. O mesmo apresenta praticidade no emprego por ser de auto-aplicação evitando, assim, retornos constantes ao profissional de saúde.

Enfatizamos ainda que Imiquimod apresentou boa adesão ao tratamento, com baixo índice de interrupções prematuras no percurso. Suas reações adversas são em geral localizadas, brandas e de fácil regressão, com a interrupção da medicação.

Além do mais, a frequência de aplicação de três vezes por semana parece ser a mais adequada, conferindo boa resposta terapêutica, com segurança. Salientamos que o uso de Imiquimod no sexo feminino apresenta uma melhor resposta terapêutica.

Por outro lado, os custos do uso do Imiquimod devem ser avaliados em estudos comparados com as demais terapêuticas para condilomatose externa, pois se trata de uma medicação com elevado valor de aquisição.

6.7. Implicações para Pesquisa

Com esta revisão, verificamos a relevância não apenas de um maior número de ensaios clínicos randomizados referentes ao uso de Imiquimod na condilomatose genital externa, como também de número mais significativo de pacientes estudados. Também mostra-se procedente uma melhor qualidade na descrição dos estudos originais.

Estudos adicionais, avaliando o uso da concentração de Imiquimod 2%, são importantes, devido à pequena quantidade de pacientes tratados com tal dose medicamentosa.

Deve também ser levado em consideração, o fato da concentração a 2% de Imiquimod utilizada nos dois estudos existentes ser de origem (indústria) diferente das demais concentrações.

Estudos com um maior período de seguimento para uma correta avaliação das recidivas, a longo prazo, ainda são essenciais para uma melhor compreensão da resposta final do tratamento com Imiquimod tópico na condilomatose genital externa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAGGISH, M. S. Treating viral venereal infections with the CO₂ laser. *J. Reprod. Med.*, 27:737-42, 1982.
2. BARRASSO, R.; GROSS, G.: External Genitalia: Diagnosis. In Human Papillomavirus Infection. A clinical Atlas. Gross, Barrasso (eds), Berlin-Wiesbaden: Ulstein-Mosby, 1997.
3. BARRASSO, R.; GROSS, G. E.: Infecção por papilomavírus humano: atlas clínico de HPV. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul, 1999. 432p.
4. BEUTNER, K. R.; TYRING, S. Human papillomavirus and human disease. *Am. J. Med.*, 102(5A):9-15, May 1997.
5. BEUTNER, K. R.; WILEY, D. J.; DOUGLAS, J. M.; TYRING, S. K.; FIFE, K.; TROFATTER, K.; STONE, K. M. Genital warts and their treatment. *Clin. Infect. Dis.*, 28 Suppl 1:S37-56, Jan. 1999.
6. BIRKELAND, S.A.; STORM, H.H.; LAMM, L.U.; BARLOW, L.; BLOHME, I.; FORSBERG, B.; EKLUND, B.; FJELDBORG, O.; FRIEDBERG, M. AND FRODIN, L.. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*, January 17, 1995; 60(2): 183-9.
7. BOWN, S. G. The future of lasers in cancer therapy. *Brit. J. Hosp. Med.*, 40:161, 1988.
8. BROWN, D. R.; SCHROEDER, J. M.; BRYAN, J. T.; STOLER, M. H.; FIFE, K. H. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J. Clin. Microbiol.*, 37(10):3316-22, Oct. 1999.
9. BUCK, H.W.; FORTIER, M.; KNUDSEN, J.; PAAVONEN, J. Imiquimod 5% cream in the treatment of anogenital warts in female patients. *Int J Gynaecol Obstet*; 77(3):231-8, 2002 Jun.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatments guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51 (No. RR-6): 53-55.
11. COLE, S.T.; STREECK, R.E. Genome organization and nucleotide sequence of human papillomavirus type 33, which is associated with cervical cancer.. *J Virol*; 58(3):991-5, 1986 Jun.
12. COOK, L. S.; KOUTSKY, L. A.; HOLMES, K. K. Clinical presentation of genital warts among circumcised and uncircumcised heterosexual men attending an urban STD clinic. *Genitourin. Med.*, 69(4):262-4, Aug. 1993.
13. CORONA, R. Systematic review of imiquimod for the treatment of genital warts: all that glitters is not gold. *Arch Dermatol*; 138(12):1599-601, 2002 Dec. Comment On: *BMC Infect Dis*. 2001;1(1):3.

14. Data on file (1214-IMIQU), 3M Pharmaceuticals.
15. Data on file, (NDA Application Summary), 3M Pharmaceuticals.
16. DE PALO, G. Genital human papilloma virus infection in males. A clinic-pathologic study. *Tumori*, 77:76-82, 1991.
17. DE PALO, G.: Colposcopia y patologia del tracto genital inferior. 2 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1996. 524p.
18. DOCKRELL, D. H.; KINGHORN, G. R. Imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators. *J. Antimicrob. Chemother.*, 48(6):751-5, Dec. 2001.
19. DRAKE, L. A. et al. Guidelines of care for warts: human papillomavirus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 32:98-103, 1995.
20. ELUF NETO, J. et al. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in *Brasil. Br. J. Cancer*, 69:114-9, 1994.
21. EPPERSON, W. J. Androscopy for anogenital HPV. *J. Fam. Pract.*, 33(2):143-6, Aug. 1991.
22. FUJISAWA, H.; SHIVJI, G. M.; KONDO, S.; WANG, B.; TOMAI, M. A.; MILLER, R. L.; SAUDER, D. N.. Effect of a novel topical immunomodulator, S-28463, on keratinocyte cytokine gene expression and production. *J. Interferon Cytokine Res.*, 16(7): 555-9, Jul. 1996.
23. Full Prescribing Information for Aldara TM (Imiquimod). March 1997.
24. GARLAND, S.M.; SELLORS, J.W.; WIKSTROM, A; PETERSEN, C.S.; ARANDA, C.; ARACTINGI, S; MAW, R.D. and Imiquimod Study Group. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts-results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. *Int J STD AIDS*,12(11): 722-9, Nov 2001.
25. GIBSON, S. J.; IMBERTSON, L. M.; WAGNER, T. L.; TESTERMAN, T. L.; REITER, M. J.; MILLER, R. L.; TOMAI, M. A. Cellular requirements for cytokine production in response to the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J. Interferon Cytokine Res.*, 15:537-545, 1995.
26. GODLEY, M. J.; BRADBEER, C. S.; GELLAN, M.; THIN, R. N. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin. Med.*, 63(6):390-2, Dec. 1987.
27. GOLLNICK, H; BARASSO, R; JAPPE, U; WARD, K; EUL, A; CAREY-YARD, M AND K MILDE. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS*, 12(1): 22-8, Jan 2001.

28. GREENBERG, M. D.; RUTLEDGE, L. H.; REID, R.; BERMAN, N. R.; PRECOP, S. L.; ELSWICK, R. K. A double-blind, randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstet. Gynecol.*, 77(5):735-9, May 1991.
29. GROSS, G.; ROGOZINSKI, T.; SCHÖFER, H.; JABLONSKA, S.; ROUSSAKI, A.; WÖHR, C.; BRZOSKA, J. Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: results of a placebo-controlled double-blind study in 120 patients. *Dermatology*; 196(3):330-4, 1998.
30. HOWLEY, P. M. On human papillomaviruses. *N. Engl. J. Med.*, 315(17):1089-90, Oct. 1986.
31. HOYME, U.B.; HAGEDORN, M.; SCHINDLER, A.E.; SCHNEEDE, P.; HOPFENMÜLLER, W.; SCHORN, K.; EUL, A. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment.. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 10(2):79-88, 2002.
32. I Consenso Brasileiro de HPV -Papilomavírus Humano - BG Cultural, São Paulo 1999
33. IMBERTSON, L. M.; BEAURLINE, J. M.; COUTURE, A. M.; GIBSON, S. J.; SMITH, R. M.; MILLER, R. L.; REITER, M. J.; WAGNER, T. L.; TOMAI, M. A. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463, *J. Invest. Dermatol.*, 110: 734-739, 1998.
34. J. MONSONEGO - Papillomavirus in Human Pathology Challenger of Modern Medicine, Volume 9. All.
35. KENDE, M.; LUPTON, H. W.; CANONICO, P. G. Treatment of experimental viral infections with immunomodulators. *Adv Biosci.*, 68:51-63, 1989.
36. KINO, N.; SATA, T.; SATO, Y.; SUGASE, M.; MATSUKURA, T.. Molecular cloning and nucleotide sequence analysis of a novel human papillomavirus (Type 82) associated with vaginal intraepithelial neoplasia.. *Clin Diagn Lab Immunol*; 7(1):91-5, 2000 Jan.
37. KIRBY, P.; COREY, L.. Genital human papillomavirus infections.. *Infect Dis Clin North Am*; 1(1):123-43, 1987 Mar
38. KIRII, Y.; MATSUKURA, T.. Nucleotide sequence and phylogenetic classification of human papillomavirus type 67. *Virus Genes*; 17(2):117-21, 1998.
39. KONO, T.; KONDO, S.; PASTORE, S.; SHIVJI, G. M.; TOMAI, M. A.; MCKENZIE, R. C.; SAUDER, D. N.. Effects of a novel topical immunomodulator, imiquimod, on keratinocyte cytokine gene expression. *Lymphokine Cytokine Res.*, 13:71-76, 1994.

40. KOUTSKY, L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.*, 102(5A):3-8, May 1997.
41. KRAUS, S.J. AND STONE, K.M.. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev Infect Dis*, Jul 1990; 12 Suppl 6: S620-32.
42. LACEY, C. J.; FAIRLEY, I. Medical therapy of genital human papillomavirus-related disease. *Int. J. STD AIDS*, 6: 399-407, 1995.
43. LANGLEY, P. C.; RICHWALD, G. A.; SMITH, M. H. Modeling the impact of treatment options in genital warts: patient-applied versus physician-administered therapies. *Clin. Ther.*, 21(12):2143-55, 1999.
44. LÖRINCZ, A.. Detection of human papillomavirus DNA without amplification: prospects for clinical utility.. *IARC Sci Publ*; (119):135-45, 1992.
45. MAJEWSKI, S.; JABLONSKA, S.. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin.. *Arch Dermatol*; 131(11):1312-8, 1995 Nov.
46. MATSUKURA, T.; SUGASE, M.. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions.. *Int J Cancer*, 61(1):13-22, 1995 Mar 29.
47. MAW, R. D.; REITANO, M.; ROY, M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int. J. STD AIDS*, 9(10):571-8, 1998 Oct. *Med*; 102(5A):1-2, 1997 May 5.
48. MAW, R.D.; KINGHORN, G.R.; BOWMAN, C.A.; GOH, B.T.; NAYAGAM, A.T.; NATHAN, M. Imiquimod 5% cream is an acceptable treatment option for external anogenital warts in uncircumcised males. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 16(1):58-62, 2002 Jan.
49. MAYEAUX, E.J.; FELMAR, E.; NEWKIRK, G.R.. Management of patients with abnormal cervical cytology.. *Am Fam Physician*; 54(2):456, 460-2, 465, 1996 Aug. Comment On: *Am Fam Physician*. 1995 Dec;52(8):2243-50.
50. MCGREGOR, J.M.; PROBY, C.M.. - Skin cancer in transplant recipients.. *Lancet*; 346(8980):964-5, 1995 Oct 7. *Comment On:Lancet*. 1995 Aug 12;346(8972):403-6.
51. MEGYERI, K.; AU, W. C.; ROSZTOCZY, I.; RAJ, N. B.; MILLER, R. L.; TOMAI, M. A.; PITHA, P. M. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. *Mol. Cell. Biol.*, 15(4):2207-18, Apr. 1995. Erratum In: *Mol. Cell. Biol.*, 15(5):2905, May 1995.

52. MEGYERI, K.; AU, W. C.; ROSZTOCZY, I.; RAJ, N. B.; MILLER, R. L.; TOMAI, M. A.; PITHA, P. M. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. *Mol. Cell. Biol.*, 15:2207-2218, 1995 (Erratum, 15:2905.).
53. MEISELS, A.; FORTIN, R. Condilomatous lesion of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.*, 20:505, 1976.
54. MEISELS, A.; MORIN, C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, 12:111, 1981.
55. MILLER, R.; BIRMACHU, W.; GERSTER, J. et al. Imiquimod:cytokine induction and antiviral activity. *Int. Antiviral News*,3:111-113, 1995.
56. MOORE, R.A.; EDWARDS, J.E.; HOPWOOD, J.; HICKS, D. Imiquimod for the treatment of genital warts: a quantitative systematic review. *BMC Infect Dis*; 1(1):3, 2001.
57. MULLER, R. L.; GERSTER, J. F.; OWENS, M. L.; SLADE, H. B.; TOMAI, M. A. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int. J. Immunopharmacol.*, 21(1):1-14, Jan. 1999.
58. NAKAJARA, T; NISHIMURA, A; TANAKA, M; UENO, T; ISHIMOTO, A; SAKAI, H. - Modulation of the cell division cycle by human papillomavirus type 18 E4.. *J Virol*; 76(21):10914-20, 2002 Nov.
59. ORIEL, J. D. Natural History of genital warts. *Br. J. Ven. Dis.*,47: 1-13, 1971.
60. PERRY, C. M.; LAMB, H. M. Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs*, 58(2):375-90, Aug. 1999.
61. PHELPS, W.C.; ALEXANDER, K.A.. Antiviral therapy for human papillomaviruses: rational and prospects.. *Ann Intern Med*; 123(5):368-82, 1995 Sep 1. *Comment In:Ann Intern Med.* 2000 Jan 4;132(1):95.
62. REICHMAN, R. C.; OAKES, D.; BONNEZ, W. et al. Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 108:675-679, 1988.
63. REITANO, M. Counseling patients with genital warts. *Am. J. Med.*, 102(5A):38-43, May 1997.
64. RÜBBEN, A; KALKA, K.; SPELTEN, B.; GRUSSENDORF-CONEN EI. - Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts.. *Arch Dermatol Res*; 289(6):337-40, 1997 May.
65. SAUDER, D. N. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 43(1 Pt 2):S6-11, Jul. 2000.

66. SIDKY, Y. A.; BORDEN, E. C.; WEEKS, C. E.; REITER, M. J.; HATCHER, J. F.; BRYAN, G. T. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res.*, 52:3528-3533, 1992.
67. SNAPPER, C. M.; MOND, J. J. A model for induction of T cell-independent humoral immunity in response to polysaccharide antigens. *J. Immunol.*, 157:2229, 1996.
68. SOLER, C.; CHARDONNET, Y.; ALLIBERT, P.; EUVRARD, S.; SCHMITT, D. AND MANDRAND, B.. Detection of mucosal human papillomavirus types 6/11 in cutaneous lesions from transplant recipients. *J. Invest. Dermatol.*, Sep 1993; 101: 286 - 291.
69. STANLEY, M. The immunology of genital human papilloma virus infection. *Eur. J. Dermatol.*, 8(7 Suppl):8-12; discussion 20-2, Oct-Nov 1998.
70. STANLEY, M. A. Mechanism of action of imiquimod. *Papillomavirus Rep.*, 10:23-29, 1999.
71. STONE, K. M.; BECKER, T. M.; HADGU, A.; KRAUS, S. J. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin. Med.*, 66(1):16-9, Feb. 1990.
72. SUGASE, M; MATSUKURA. T.. Distinct manifestations of human papillomaviruses in the vagina.. *Int J Cancer*, 72(3):412-5, 1997 Jul 29.
73. SYRJANEN, K. Anogenital human papilloma virus and the problem of persistence. *Eur. J. Dermatol.*, 8(7 Suppl):5-7; discussion 20-2, Oct-Nov 1998.
74. TAWHEED, A.R.; BEAUDENON, S.; FAVRE, M.; ORTH, G.. Characterization of human papillomavirus type 66 from an invasive carcinoma of the uterine cervix.. *J Clin Microbiol*; 29(11):2656-60, 1991 Nov.
75. TESTERMAN, T. L.; GERSTER, J. F.; IMBERTSON, L. M.; REITER, M. J.; MILLER, R. L.; GIBSON, S. J.; WAGNER, T. L.; TOMAI, M. A.. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J. Leukoc. Biol.*, 58:365-372, 1995.
76. TOMAI, M. A.; IMBERTSON, L. M.; STANCZAK, T. L.; TYGRET, L. T.; WALDSCHMIDT, T. J. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 203:55, 2000.
77. TROFATTER, K. F. JR. Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. *Am. J. Med.*, 102(5A):21-7, May 1997.
78. TYRING, S.K.; ARANY, I.; STANLEY, M.A.; STOLER, M.H.; TOMAI, M.A.; MILLER, R.L.; OWENS, M.L. and SMITH, M.H. Mechanism of action of imiquimod 5% cream in the treatment of anogenital warts. *Prim. Care Update Ob Gyns*, Jul 1998; 5(4): 151-152.

79. TYRING, S. Immune response modification: Imiquimod. *Australas J Dermatol*; 39 Suppl 1:S11-3, Nov 1998.
80. VAN RANST, M.; KAPLAN, J.B.; BURK, R.D.. Phylogenetic classification of human papillomaviruses: correlation with clinical manifestations. *J Gen Virol*; 73 (Pt 10):2653-60, 1992 Oct.
81. VON KROGH, G.; WIKSTRÖM, A. Efficacy of chemical and/or surgical therapy against condylomata acuminata: a retrospective evaluation. *Int. J. STD AIDS*, 2(5):333-8, Sep-Oct 1991.
82. VON KROGHT, G.; GROSS, G.; BARRASSO, R.: Warts and HPV related squamous cells tumours off the genitoanal area in adults. In *Human Papillomavirus Infections in DermatoVenerology*. Gross, Von Krogh (eds), Boca Raton: CRC Press Inc, 1997. p. 259-304.
83. ZACHOW, K. R.; OSTROW, R.S.; FARAS, A.J.. - Nucleotide sequence and genome organization of human papillomavirus type 5. *Virology*; 158(1):251-4, 1987 May.
84. ZUR HAUSEN, H. Genital papillomavirus infections.. *Prog Med Virol*; 32:15-21, 1985.

ESTUDOS INCLUIDOS

1. BEUTNER, K. R.; SPRUANCE, S. L.; HOUGHAM, A. J.; FOX, T. L.; OWENS, M. L.; DOUGLAS, J. M. JR. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J. Am. Acad. Dermatol.*, 38(2 Pt 1):230-9, Feb. 1998.
2. BEUTNER, K. R.; TYRING, S. K.; TROFATTER, K. F. JR.; DOUGLAS, J. M. JR.; SPRUANCE, S.; OWENS, M. L.; FOX, T. L.; HOUGHAM, A. J.; SCHMITT, K. A. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob. Agents Chemother*, 42(4):789-94, Apr. 1998.
3. EDWARDS, L.; FERENCZY, A.; ERON, L.; BAKER, D.; OWENS, M. L.; FOX, T. L.; HOUGHAM, A. J.; SCHMITT, K. A.. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch. Dermatol.*, 134(1):25-30, Jan. 1998.
4. FIFE, K.H.; FERENCZY, A; DOUGLAS, J.M.; DR BROWN, J.R.; SMITH, M; OWENS, M.L. and The HPV Study Group. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day. *Sex Transm Dis*, 28(4): 226-31, April 1,2001.

5. SYED, T. A.; AHMADPOUR, O. A.; AHMAD, S. A.; AHMAD, S. H. Management of female genital warts with an analog of imiquimod 2% in cream: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Dermatol.*, 25(7): 429-33, Jul. 1998.
6. SYED, T.A.; HADI, S.M.; QURESHI, Z.A.; ALI, S.M. and KWAH, M.S. Treatment of external genital warts in men with imiquimod 2% in cream. A placebo-controlled, double-blind study. *J Infect*, 41(2): 148-51, Sep 2000.
7. TROFATTER, K.F.; FERENCZY, A.; FIFE, K.H. Increased frequency of dosing of imiquimod 5% cream in the treatment of external genital warts in women. *Int J Gynaecol Obstet*; 76(2):191-3, 2002 Feb.
8. TYRING, S. K.; ARANY, I.; STANLEY, M. A.; TOMAI, M. A.; MILLER, R. L.; SMITH, M. H.; MCDERMOTT, D. J.; SLADE, H. B. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J. Infect. Dis.*, 178(2):551-5, Aug. 1998.

REFERÊNCIAS DA METODOLOGIA

1. ARMSTRONG, C. J.: World databasis in medicine. London, UK: Bowker-Saur,1993.
2. CHALMERS, I.; ENKIN, M.; KEIRSE, M. J. N. C.: Effective care in pregnancy and child birth.I. Oxford, UK: Oxford University Press, 1989.
3. DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7:177-188, 1986.
4. JADAD, A. R.; MOORE, A.; CARROL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J. M.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17:1-12, 1996.
5. KHAN, K. S.; DAYA, S.; JADAD, A. R. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Archives of Internal Medicine*, 156: 661-666, 1996.
6. MULROW, C.D., OXMAN, A.D. (eds). Cochrane Collaboration Handbook. Available in The Cochrane Library[database on disk and CDROM]. The Cocharne Collaboration; Issue 3. Oxford: Updated Software. Uptaded quartely. Available from: BMJ Publishing Group, London; 2000.
7. SCHULTZ, K. F.; CHALMERS, I.; HAYES, R. J.; ALTMAN, D. G. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273: 408-412, 1995.

ANEXOS

TABELA DOS ESTUDOS INCLUIDOS

Estudo	Metodologia	Participantes	Intervenções	Desfechos	Notas	Alocação
Beutner 1998 a	Randomizado , duplo cego , placebo controlado, analise por intenção de tratar, multicêntrico (7 centros) Duração de 16 semanas Follow up de 12 semanas Delineamento: 3 braços paralelos	Diagnóstico: histológico Idade média: Imiquimod 5%: 30a ; imiquimod 1% 33a; placebo 30a. Sexo: homens 45% Raça: Imiquimod 5%: 89% brancos, Imiquimod 1%: 84 brancos ;placebo 93% brancos	1-Creme 5 % diariamente (n=94) 2-Creme 1% diariamente (n=90) 3-Placebo (n=95)	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas 2-recorrecias no periodo de follow up para os pacientes com clareamento completo 3-reações adversas locais 4-Drop-Outs Não Utilizados 1-Clareamento de ao menos 50%. 2-Efeitos sistêmicos		Não descritos
Beutner 1998 b	Randomizado , duplo cego , placebo controlado, analise por intenção de tratar, multicêntrico (2 centros) Duração de 8 semanas Follow up de 10 semanas Delineamento: 2 braços paralelos	Diagnóstico: clinico ou histológico quando indicado Idade média: Imiquimod 5%: 29 a ; placebo 30a. Sexo: homens 91% Raça: Imiquimod 5%: 48% brancos, ;placebo 54% brancos	1-Creme 5 % tres vezes por semana (n=51) 2-Placebo (n=57)	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas 2-recorrecias no periodo de follow up para os pacientes com clareamento completo 3-reações adversas locais 4-Drop-Outs Não Utilizados 1-Clareamento de ao menos 50%. 2-Efeitos sistêmicos		Não descritos

Estudo	Metodologia	Participantes	Intervenções	Desfechos	Notas	Alocação
Edwards 1998	Randomizado , duplo cego , placebo controlado, analise por intenção de tratar, multicêntrico (11 centros) Duração de 16 semanas Follow up de 12 semanas Delineamento: 3 braços paralelos	Diagnóstico: histológico Idade média: Imiquimod 5%: 32 a ; Imiquimod 1%:30 a, placebo:31 ^a . Sexo: Imiquimod 5%: homens 58% Imiquimod 1%: homens 56% Placebo: homens 60% Raça: Imiquimod 5%: 85% brancos, imiquimod 1%: 81% brancos;placebo 83% brancos	1-Creme 5 % erí vezes por semana (n=109) 2-Creme 1% 3x semana (n=102) 3-Placebo 3X semana (n=100)	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas 2-recorrecias no eríodo de follow up para os pacientes com clareamento completo 3-reações adversas locais Não Utilizados 1-Clareamento de ao menos 50%. 2-Efeitos sistêmicos		Não descritos
Fife 2001	Randomizado, estudo aberto, analise por intenção de tratar, multicêntrico (9 centros) Duração de 16 semanas Delineamento: 4 braços paralelos	Diagnóstico: histológico Idade média: Imiquimod 5% 3x semana: 32 ^a , Imiquimod 5% 1x dia: 32 ^a , Imiquimod 5% 2x dia: 31 ^a , Imiquimod 5% 3x dia: 32 ^a . Sexo: apenas homens Raça: Imiquimod 5% 3x semana: 96% brancos, Imiquimod 5% 1x dia: 86% brancos, Imiquimod 5% 2x dia: 83% brancos, Imiquimod 5% 3x dia: brancos 85%	1-Imiquimod 5% 3x semana: (n=26) 2-Imiquimod 5% 1x dia: (n=29), 3-Imiquimod 5% 2x dia: (n=29), 4-Imiquimod 5% 3x dia: (n=26).	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas 2-reações adversas locais 3-Drop-Outs Não Utilizados 1-Clareamento de ao menos 50%. 2-Efeitos sistêmicos		Não descritos

Estudo	Metodologia	Participantes	Intervenções	Desfechos	Notas	Alocação
Seyd 1998	Randomizado , duplo cego , placebo controlado, analise por intenção de tratar, Duração de 6 semanas Follow up de 16 semanas Delineamento: 2 braços paralelos	Disgnóstico: clinico, histológico e por PCR Idade média: Imiquimod 2% 24a, Placebo 24% Sexo: apenas mulheres	1-Creme2 % (n=30) 2-Placebo (n=30)	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas 2-reações adversas locais Não Utilizados 1-Clareamento de ao menos 50%. 2-Efeitos sistêmicos 3-Drop-Outs	aplicação 2xdia por 5 dias consecutivos a cada semana	Não descritos
Seyd 2000	Randomizado , duplo cego , placebo controlado, analise por intenção de tratar, Duração de 4semanas Follow up de 16 seman Delineamento: 3 braços paralelos	Disgnóstico: clinico, histológico e por PCR Idade média: Imiquimod 2% 24.7 a, Placebo 23.7a Sexo: apenas homens	1-Creme2 % (n=30) 2-Placebo (n=30)	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas 2-reações adversas locais Não Utilizados 1-Clareamento de ao menos 50%. 2-Drop-Outs	aplicação 1 xdia por 3 dias consecutivos a cada semana	Não descritos

Estudo	Metodologia	Participantes	Intervenções	Desfechos	Notas	Alocação
Trofatter 2002	Randomizado, estudo aberto, Duração de 16 semanas Delineamento: 3 braços paralelos	Diagnóstico: histológico Idade média: Imiquimod 5% 3x semana: 30a, Imiquimod 5% 1x dia: 30a, Imiquimod 5% 2x dia: 29a Sexo: apenas mulheres Raça: Imiquimod 5% 3x semana: 88% brancos, Imiquimod 5% 1x dia: 88% brancos, Imiquimod 5% 2x dia: 91% brancos	1-Imiquimod 5% 3x semana (n=26) 2-Imiquimod 5% 1x dia (n=32) 3-Imiquimod 5% 2x dia (n=32)	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas 2-reações adversas locais Não Utilizados 1-Clareamento de ao menos 50%. 2-Efeitos sistêmicos	Pacientes com reações adversas intoleráveis foi permitido descontinuar o tratamento ou fazer pausa e retomar tratamento.	
Tyning 1998	Duração de 16 semanas Delineamento: 3 braços paralelos	Diagnóstico: histológico e PCR Sexo: homens 60%	1-Imiquimod 5% 3x semana: (n=19) 2-Placebo 3xsemana (n=03),	Utilizados 1-clareamento completo dos condilomas Não Utilizados 1-Produção de genes virais e citocinas e demais marcadores do sistema imune	Randomização para Imiquimod 5% / Placebo na razão de 4:1 Não descreve de forma clara as perdas. Não utiliza ITT. Não tem follow-up	Não descritos

TABELA DOS ESTUDO EXCLUÍDOS

No	Referência	Razão da exclusão
1	Beutner KR, Geisse JK. Imiquimod - an immune-response modifier for the treatment of genital warts. <i>Today's Therapeutic Trials</i> 1997;15:165-178.	Apresenta duplicação de dados e resultados parciais os quais foram apresentados em publicação posterior do mesmo autor. (Beutner KR, 1998)
2	Gilson RJ, et al. - A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group. <i>AIDS</i> ; 13(17):2397-404, 1999 Dec 3.	Ensaio Clínico randomizado realizado em pacientes HIV positivos. Excluído conforme critério previamente determinado
3	Maitland JE, Maw R. An audit of patients who have received imiquimod cream 5% for the treatment of anogenital warts. <i>International Journal of STD & AIDS</i> 2000 11:268-270.	Não é um ensaio clínico randomizado. Consta em um questionário aplicado à pacientes após o uso de Imiquimod em verrugas genitais.
4	Lipper GM, Arndt KA, Dover JS. Recent therapeutic advances in dermatology. <i>JAMA</i> . 2000 Jan 12;283(2):175-7.	Não é um ensaio clínico randomizado. Artigo de revisão. (Utiliza resultados dos estudos Tying 1998 e Edwards 1998)
5	Carlton S; Evans T; Tying SK. - New antiviral agents for dermatologic disease. <i>Semin Cutan Med Surg</i> ; 17(4):243-55, 1998 Dec.	Não é um ensaio clínico randomizado. Artigo de revisão. (Utiliza resultados dos estudos Beutner,1998 e Edwards 1998)
6	Beutner KR; Ferenczy A. - Therapeutic approaches to genital warts. <i>Am J Med</i> ; 102(5A):28-37, 1997 May 5.	Apresenta duplicação de dados e resultados parciais os quais foram apresentados em publicação posterior do mesmo autor. (Beutner KR, 1998)
7	Arany I, Tying SK, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH, McDermott DJ, Slade HB. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. <i>Antiviral Research</i> 1999;43:55-63.	Ensaio Clínico randomizado o qual aborda apenas o aspecto da resposta imune do Imiquimod. (dados duplicados com o artigo de Tying, 1998)

No	Referência	Razão da exclusão
8	Trofatter KF. Imiquimod in clinical practice. <i>European Journal of Dermatology</i> 1998;8:17-19.	Apresenta duplicação de dados os quais foram apresentados em publicações . (Beutner KR, 1998 e Edwards 1998)
9	Miller RL, et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. <i>International Journal of Immunopharmacology</i> 1999;21:1-14.	Apresenta duplicação de dados os quais foram apresentados em publicações . (Beutner KR, 1998 e Edwards 1998)
10	Marini, M. A., Imiquimod 5% Cream is safe and highly effective topical treatment for anogenital warts; Results of phase IIIB trial conducted in latin America.In:19th International Papillomavirus Conference, Florianópolis: 1-7 de setembro de 2001, p.122, 2001	Resumo, contém resultados parciais do trabalho publicado por S. Garland, 2001
11	O'Mahony C; Law C; Gollnick HP; Marini M. New patient-applied therapy for anogenital warts is rated favourably by patients. <i>Int J STD AIDS</i> ; 12(9):565-70, 2001 Sep	Não é um ensaio clínico randomizado. Consta em um questionario aplicado à pacientes após o uso de Imiquimod em verrugas genitais.
12	D. H. Dockrell and G. R. Kinghorn Imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> , Dec 2001; 48: 751 - 755.	Não é um ensaio clínico randomizado. Artigo de revisão. (Utiliza resultados dos estudos Beutner 1998 e Edwards 1998)
13	Moresi JM; Herbert CR; Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream. <i>Pediatr Dermatol</i> ; 18(5):448-50; discussion 452, 2001 Sep-Oct.	Não é um ensaio clínico randomizado. Análise retrospectiva do uso de Imiquimod em 8 crianças com verrugas genitais.
14	Schaen L; Mercurio MG. Treatment of human papilloma virus in a 6-month-old infant with imiquimod 5% cream. <i>Pediatr Dermatol</i> ; 18(5):450-2, 2001 Sep-Oct.	Não é RCT, consta em uma carta com análise de um caso de uma criança de 6 meses de idade tratada com imiquimod de verrugas genitais.

No	Referência	Razão da exclusão
15	Arrese J.E.; Paquet P.; Claessens N.; Pierard-Franchimont C.; Pierard G.E. Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-response modifier. J Cutan Pathol, Mar 2001; 28(3): 131-4.	Não é RCT, consta em um estudo realizado em verrugas genitais resistentes ao tratamento cirúrgico e avaliações laboratoriais e das células dendríticas da derme.
16	O'Mahony C.; Difficult wart cases - Use of imiquimod cream 5% International Journal of STD and AIDS (INT. J. STD AIDS) (UNITED KINGDOM); 2001 12/6 (400-403)	Não é RCT. Este estudo trata-se da apresentação relato de 4 casos do uso de Imiquimod em verrugas genitais resistentes aos tratamentos convencionais.
17	O'Mahony C; Imiquimod 5% cream is safe and effective in an open-label multicenter study in Patients with external genital/perianal warts. International Journal of STD & AIDS; 12 (Supplement 2) p126-127, 2001	È uma carta e apresenta resultados parciais do trabalho publicado por S. Garland, 2001.
18	SM Garland, JW Sellors, A Wikstrom, CS Petersen, C Aranda, S Aractingi, RD Maw, and Imiquimod Study Group Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts--results of an open-label, multicentre Phase IIIB trial. Int J STD AIDS, Nov 2001; 12(11): 722-9.	Não é RCT, Estudo aberto, multicêntrico o qual avalia resultados obtidos com o uso do Imiquimod 5% em 943 pacientes com condilomas genitais em 114 clínicas em 20 países.
19	H Gollnick, R Barasso, U Jappe, K Ward, A Eul, M Carey-Yard, and K Milde. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. Int J STD AIDS, Jan 2001; 12(1): 22-8.	Estudo Aberto, não é RCT. Avalia a eficácia e segurança do uso de imiquimod a 5% em pacientes masculinos utilizando diferentes intervalos de uso da medicação.
20	H Buck HW; Fortier M; Knudsen J; Paavonen J. - Imiquimod 5% cream in the treatment of anogenital warts in female patients. Int J Gynaecol Obstet; 77(3):231-8, 2002 Jun.	Estudo aberto, não é RCT. Avalia a eficácia e segurança do uso de imiquimod a 5% em pacientes femininos.

No	Referência	Razão da exclusão
21	L Murray C. - To cut a long story short - the use of imiquimod in resistant warts. Int J STD AIDS; 13(4):275-6, 2002 Apr.	Relato de caso do uso de Imiquimod 5% em 1 paciente com condilomatose genital resistente às terapêuticas convencionais. Não é RCT.
22	Gayed SL. - Topical imiquimod cream 5% for resistant perianal warts in a renal transplant patient.. Int J STD AIDS; 13(7):501-3, 2002 Jul.	Relato de caso do uso de Imiquimod 5% em 1 paciente transplantado renal com quadro de condilomatose genital resistente às terapêuticas convencionais. Não é RCT
23	Berman B. - Imiquimod: a new immune response modifier for the treatment of external genital warts and other diseases in dermatology. Int J Dermatol; 41 Suppl 1:7-11, 2002 May.	Artigo de revisão sobre o uso do Imiquimod na condilomatose genital e em outras doenças dermatológicas: apresenta descritos resultados dos trabalhos de Edwards, 1998; Gollnick,2001 e Garland,2001.
24	Maw RD; Kinghorn GR; Bowman CA; Goh BT; Nayagam AT; Nathan M. - Imiquimod 5% cream is an acceptable treatment option for external anogenital warts in uncircumcised males.. J Eur Acad Dermatol Venereol; 16(1):58-62, 2002 Jan	Estudo aberto, não é RCT. Avalia a eficácia e segurança do uso de imiquimod a 5% em pacientes masculinos não circuncidados.
25	Beutner KR, Edwards L, Fox TL, Gayoso K, Houghan A,Owens ML Comparison of the results from two well-controlled clinical trials of topical Imiquimod for the treatment of genital/perianal warts. In: Proceedings of a conference of The Society for Investigative Dermatology (Chicago) 1995	Apresentação em conferencia apresentando resultados iniciais do ensaio clínico de Beutner, 1998. Duplicação de resultados, apenas de valor histórico. Informação obtida após contato com 3M Pharmaceuticals.
26	Edwards L. Ferenczy A, Eron L et al. Multicenter safety and efficacy trial evaluating three times per week application of 1% and 5% topical Imiquimod for the treatment of genital/perianal warts. In: Proceedings of the Internacional Society for Antiviral Research, 8 th Conference on Antiviral Research (Santa Fé, New México). 1995.	Apresentação em conferencia apresentando resultados iniciais do ensaio clínico de Beutner, 1998. Duplicação de resultados, apenas de valor histórico. Informação obtida após contato com o autor.

No	Referência	Razão da exclusão
27	Trofatter K, Beutner K, Edwards L et al. Two vehicle controlled clinical trials of topical Imiquimod for the treatment of genital/perianal condilomata acuminata. In: Proceedings of 44th Annual Clinical Meeting of the American College of Obstetrician and Gynecologists. 1996.	Apresentação em conferencia apresentando resultados iniciais do ensaio clínico de Beutner, 1998. Duplicação de resultados, apenas de valor histórico. Informação obtida após contato com autor.
28	Trofatter K, Beutner K, Edwards L et al. Two vehicle controlled clinical trials of topical Imiquimod for the treatment of genital/perianal condilomata acuminata. [abstract]. Presented at the Sixth Congress of the European Academy of Dermathology and Venerology, Dublin, September 1997	Apresentação em conferencia apresentando resultados iniciais do ensaio clínico de Beutner, 1998. Duplicação de resultados, apenas de valor histórico. Informação obtida após contato com autor. Contém os mesmos resultados da publicação anteriormente descrita.
29	Spruance S, Douglas J, Hougham A, et al. Multicenter trial of 5% Imiquimod (IQ) cream for the treatment of genital and perianal warts. American Society for Microbiology 33 rd ICCAC meeting in New Orleans, LA, October 17-20, 1993, Secion 131, Abstract 1432.	Apresentação em conferencia apresentando resultados iniciais do RCT Beutner, 1998. Duplicação de resultados, apenas de valor histórico. Informação obtida após contato com 3M Pharmaceuticals.
30	Marini, M. A., Imiquimod 5% Cream is safe and effective self-applied treatment for patients with external genital/perianal warts; Results of phase IIIB trial conducted in Latin America. In: RADLA Foz do Iguazu, Brasil, May 5-8 2001.	Resumo, contém resultados parciais do estudo aberto publicado por S. Garland, 2001 (fase IIIB). Infomação obtida após contato com autor.
31	Saiag P, Bourgault-Villada I, Pavlovic M, and Roudier-Pujol C Efficacy of imiquimod on external anogenital warts in HIV-infected patients previously treated by highly active antiretroviral therapy. AIDS, Jul 2002; 16(10): 1438-40.	Relato de casos de quatro pacientes HIV positivos com condilomatose resistente aos tratamentos convencionais, com o uso tópico de Imiquimod. Relato de Caso
32	Gollnick H. Behandlung von genitor-analen HPV-Infektionen mit Imiquimod. HPV – Infektionen und Neoplasien der Haut und des Genitale. 2001:43-46.	Artigo de Revisão. Não é ECR. Apresenta resultados de estudos de outros autores.

Quadro 1 - Classificação do Papilomavírus humano cutâneo com base na estrutura genotípica.

Tipo de HPV	Referências
Tipo 1	Danos,O., Katinka,M. and Yaniv,M. (1982); Clad A, Gissmann L, Meier B, Freese UK, Schwarz E. (1982); Danos,O. (1985); Palermo-dilts,D., Broker,T. and Chow,L.(1990); Meissner J. (1995)
Tipo 2	Delius,H.(1990)
Tipo 3	Delius,H. (1993); Delius,H. and Hofmann,B.(1994)
Tipo 7	Delius,H. and Hofmann,B. (1994); Oltersdorf T, Campo MS, Favre M, Dartmann K, Gissmann L (1986)
Tipo 10	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993); Orth G, Jablonska S, Favre M, Croissant O, Jarzabek-Chorzelska M, Rzesza G. (1978); Kremsdorf D, Jablonska S, Favre M, Orth (1983);
Tipo 28	Favre M, Obalek S, Jablonska S, Orth G (1989); Delius,H.(1983)
Tipo 45	Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G(1989); Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ,(1992); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993)
Tipo 60	Matsukura,T., Iwasaki,T., and Kawashima,M.(1992)
Tipo 75	Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1998); Delius,H.(1997);
Tipo 76	Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1998); Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1997)

Adaptado da HPV database, 2002

Quadro 2 - Classificação dos Papilomavírus humano cutâneos e ou mucosos com base na estrutura genotípica.

Tipo de HPV	Referências
Tipo 8	Fuchs,P.G., Iftner,T., Weninger,J. and Pfister,H. (1986); Stubenrauch F, Malejczyk J, Fuchs PG, Pfister H (1992)
Tipo 9	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993); Kremsdorf D, Jablonska S, Favre M, Orth G. (1982);
Tipo 12	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993)
Tipo 14	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993)
Tipo 15	Delius,H. and Hofmann,B. (1994); Delius,H.(1993)
Tipo 17	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993)
Tipo 19	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H. and Hofmann,B.(1984); Delius,H.(1993)
Tipo 20	Kremsdorf,D., Favre,M., Jablonska,S., Obalek,S., Rueda,L.A., Lutzner,M.A., Blanchet-Bardon,C., Van Voorst Vader,P.C., and Orth,G.(1984); Gassenmaier,A., Lammel,M., and Pfister,H.(1984); Kiyono,T., Hiraiwa,A., and Ishibashi,M.(1992)
Tipo 21	Kremsdorf,D., Favre,M., Jablonska,S., Obalek,S., Rueda,L.A., Lutzner,M.A., Blanchet-Bardon,C., Van Voorst Vader,P.C., and Orth,G.(1984); Kiyono,T., Hiraiwa,A., and Ishibashi,M.(1982)
Tipo 22	Kremsdorf,D., Favre,M., Jablonska,S., Obalek,S., Rueda,L.A., Lutzner,M.A., Blanchet-Bardon,C., Van Voorst Vader,P.C., and Orth,G.(1984)
Tipo 23	Kremsdorf,D., Favre,M., Jablonska,S., Obalek,S., Rueda,L.A., Lutzner,M.A., Blanchet-Bardon,C., Van Voorst Vader,P.C., and Orth,G.(1984)
Tipo 24	Kremsdorf,D., Favre,M., Jablonska,S., Obalek,S., Rueda,L.A., Lutzner,M.A., Blanchet-Bardon,C., Van Voorst Vader,P.C., and Orth,G.
Tipo 25	Gassenmaier,A., Lammel,M., and Pfister,H.(1984); Delius,H.(1983)

Adaptado da HPV database, 2002

Quadro 3 - Classificação do Papilomavírus humano anogenitais e/ou orogenitais com base na estrutura genotípica.

Tipo de HPV	Referências
Tipo 6	Schwarz,E., Duerst,M., Demankowski,C., Lattermann,O., Zech,R., Wolfsperger,E., Suhai,S. and Zur Hausen,H.(1983)
Tipo 11	Dartmann,K., Schwarz,E., Gissmann,L. and Zur Hausen,H.(1986); Heinzl,P.A., Chan,S.Y., Ho,L., O'Connor,M., Balaram,P., Campo,M.S., Fujinaga,K., Kiviat,N., Kuypers,J., Pfister,H. et,al.(1995)
Tipo 26	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983)
Tipo 34	Kawashima M, Jablonska S, Favre M, Obalek S, Croissant O, Orth G,(1986); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983)
Tipo 42	Philipp,W., Honore,N., Sapp,M., Cole,S.T. and Streeck,R.E.(1992); Beaudenon S, Kremsdorf D, Obalek S, Jablonska S, Pehau-Arnaudet G, Croissant O, Orth G, (1987); Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ, (1982)
Tipo 43	Lorincz,A.T., Quinn,A.P., Goldsborough,M.D., Schmidt,B.J. and Temple,G.F.(1989); Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ(1992)
Tipo 44	Lorincz,A.T., Quinn,A.P., Goldsborough,M.D., Schmidt,B.J. and Temple,G.F.
Tipo 53	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993); Gallahan D, Muller M, Schneider A, Delius H, Kahn T, de Villiers EM, Gissmann L(1989)
Tipo 54	Delius,H.(1995)
Tipo 55	Delius,H.(1995)
Tipo 57	Delius,H.(1990); Hirsch-Behnam,A., Delius,H. and De Villiers,E.M.(1990); de Villiers EM, Hirsch-Behnam A, von Knebel-Doeberitz C, Neumann C, zur Hausen H. (1989)
Tipo 70	Bernard,H.-U., Chan,S.-Y., Manos,M.M., Ong,C.-K., Villa,L.L., Delius,H., Peyton,C.L., Bauer,H.M., and Wheeler,C.M.(1996); Forslund,O.(1995)
Tipo 74	Longuet,M., Cassonnet,P. and Orth,G.(1996); Longuet,M., Cassonnet,P. and Orth,G.(1995)

Adaptado da HPV database, 2002

Quadro 4 - Classificação do Papilomavírus humano orais com base na estrutura genotípica

Tipo de HPV	Referências
Tipo 13	Van Ranst,M., Fuse,A., Fiten,P., Beuken,E., Pfister,H., Burk,R.D. and Opendakker,G.(1992)
Tipo 32	Beaudenon S, Praetorius F, Kremsdorf D, Lutzner M, Worsaae N, Pehau-Arnaudet G, Orth G (1987); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993); de Villiers EM, Weidauer H, Le JY, Neumann C, zur Hausen H. (1986)
Tipo 69	Bernard,H.-U., Chan,S.-Y., Manos,M.M., Ong,C.-K., Villa,L.L., Delius,H., Peyton,C.L., Bauer,H.M., and Wheeler,C.M.

Adaptado da HPV database, 2002.

Quadro 5 - Classificação do Papilomavírus humano anogenitais e/ou orogenitais com base no risco e/ou associação com neoplasias maligna do trato genital inferior.

Risco	Tipo de HPV	Referências
Alto	16 e 18	Zur Hausen, 1986
	16,18, 31,33,35,45,52,56,59	Lorintz, 1992
	16,18,31,33,35,39,45,52,56,59,66,68	Jacobs, 1997
	16,18,26,31,33,35,39,45,51,52,55,56, 58,59, 68, 73,	Gravitt et al., 2000
	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59, 66, 68	Kjaer et al., 2002
Intermediário	30,31,33,35,52,58	Cole & Streck 1986
	51	Lorintz, 1992
Baixo	6, 11, 40, 42, 43, 44	Kjaer et al., 2002
	6, 11, 40, 42, 53, 54, 57, 66	Gravitt et al., 2000

Quadro 6 - Classificação do Papilomavírus humano associados a neoplasias com base na estrutura genotípica.

Tipo de HPV	Referências
Tipo 16	Seedorf,K., Kraemmer,G., Duerst,M., Suhai,S. and Roewekamp,W.G(1985); Bubb,V., McCance,D.J., and Schlegel,R.(1988); Matsukura,T., Kanda,T., Furuno,A., Yoshikawa,H., Kawana,T., and Yoshiike,K.(1986); Baker,C.C., Phelps,W.C., Lindgren,V., Braun,M.J., Gonda,M.A., and Howley,P.M.(1987); Halbert,C.L., and Galloway,D.A.(1988); Xi,S.Z., and Banks,L.M.(1991); Kirnbauer,R., Taub,J., Greenstone,H., Roden,R., Durst,M., Gissmann,L., Lowy,D.R., and Schiller,J.T.(1993); Parton,A.(1990); Romanczuk,H., Thierry,F., and Howley,P.M.(1990); Baker,C.C.(1993)
Tipo 18	Cole,S.T. and Danos,O.(1987); Baker,C.C.(1993)
Tipo 31	Goldsborough,M.D., DiSelvestre,D., Temple,G.F. and Lorincz,A.T.(1989)
Tipo 33	Cole,S.T. and Streeck,R.E.(1986)
Tipo 35	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983);
Tipo 39	Volpers,C. and Streeck,R.E.(1991); Beaudenon S, Kremsdorf D, Obalek S, Jablonska S, Pehau-Arnaudet G, Croissant O, Orth G. (1987)
Tipo 45	Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G(1989); Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ,(1992); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993)
Tipo 51	Lungu,O., Crum,C.P. and Silverstein,S.J.(1991); Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ(1992)
Tipo 52	Delius,H. and Hofmann,B.(1992); Delius,H.(1993); Shimoda K, Lorincz AT, Temple GF, Lancaster WD(1988).
Tipo 56	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H. (1993); Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G(1992); Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ(1992);
Tipo 58	Kirii,Y., Iwamoto,S.-I. and Matsukura,T.(1991)
Tipo 59	Rho,J., Roy-Burman,A., Kim,H., De Villiers,E.M., Matsukura,T. and Choe,J.(1994); Choe,J.(1994); Matsukura T, Sugase M. (1995)
Tipo 66	Tawheed et al.
Tipo 68	Reuter,S., Delius,H., Kahn,T., Hofmann,B., Zur Hausen,H. and Schwarz,E.(1991)

Adaptado da HPV database, 2002

Quadro 7 - Classificação de diferentes Papilomavírus humano com base nas estruturas genotípicas.

Tipo de HPV	Referências
Tipo 4	Egawa,K., Delius,H., Matsukura,T., Kawashima,M. and De Villiers,E.M. (1994)
Tipo 5	Zachow,K.R., Ostrow,R.S. and Faras,A.J.(1987)
Tipo 17	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993)
Tipo 26	Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983)
Tipo 27	Ostrow RS, Zachow KR, Shaver MK, Faras AJ,(1989); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983); Chan SY, Tan CH, Delius H, Bernard HU (1994)
Tipo 30	Kahn T, Schwarz E, zur Hausen H (1989); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983); Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G. (1992)
Tipo 45	Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G(1989); Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ,(1992); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1993)
Tipo 46	Muller,M., Kelly,G., Fiedler,M. and Gissmann,L.(1989)
Tipo 47	Favre M, Obalek S, Jablonska S, Orth G(1989); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983);
Tipo 48	Muller,M., Kelly,G., Fiedler,M. and Gissmann,L.(1989)
Tipo 49	Favre M, Obalek S, Jablonska S, Orth G(1989); Delius,H. and Hofmann,B.(1994); Delius,H.(1983);
Tipo 50	Favre,M., Obalek,S., Jablonska,S., and Orth,G.(1989)
Tipo 61	Matsukura T, Sugase M. (1995)
Tipo 62	Bernard,H.-U., Chan,S.-Y., Manos,M.M., Ong,C.-K., Villa,L.L., Delius,H., Peyton,C.L., Bauer,H.M., and Wheeler,C.M.(1994); Matsukura T, Sugase M(1995).
Tipo 63	Egawa,K., Delius,H., Matsukura,T., Kawashima,M. and De Villiers,E.M.(1993)
Tipo 64	Bernard,H.-U., Chan,S.-Y., Manos,M.M., Ong,C.-K., Villa,L.L., Delius,H., Peyton,C.L., Bauer,H.M., and Wheeler,C.M.(1994); Matsukura T, Sugase M.(1995)

Tipo de HPV	Referências
Tipo 65	Egawa,K., Delius,H., Matsukura,T., Kawashima,M. and De Villiers,E.M. (1993)
Tipo 67	Kirii,Y.(1993); Kirii,Y. and Matsukura,T.(1998); Kirii,Y. and Matsukura,T.(1993)
Tipo 70	Bernard,H.-U., Chan,S.-Y., Manos,M.M., Ong,C.-K., Villa,L.L., Delius,H., Peyton,C.L., Bauer,H.M., and Wheeler,C.M.(1996); Forslund,O.(1995)
Tipo 71	Volter,C., He,Y., Delius,H., Roy-Burman,A., Greenspan,J.S., Greenspan,D. and de Villiers,E.M.(1996); Delius,H.(1995)
Tipo 72	Volter,C., He,Y., Delius,H., Roy-Burman,A., Greenspan,J.S., Greenspan,D. and de Villiers,E.M.(1996); Delius,H.(1995)
Tipo 75	Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1998); Delius,H.(1997);
Tipo 76	Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1998); Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1997)
Tipo 77	Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1998); Delius,H.(1997);
Tipo 80	Delius,H., Saegling,B., Bergmann,K., Shamanin,V. and de Villiers,E.M.(1998); Delius,H.(1997)
Tipo 82	Kino, N., Sata,T., Sato, Y., Sugase, M. e Matsukura, T. (2000)

Adaptado da HPV database, 2002

Figura 1 – Árvore filogenética dos 48 tipos de HPV baseada nas seqüências do gene E6 e construída por Van Ranst e colaboradores (1993). Os símbolos ° e * indicam o HPV genital de baixo e alto risco, respectivamente.

