

Infeção pelo vírus do papiloma humano e condilomas acuminados: do diagnóstico ao tratamento

Human papillomavirus infection and condyloma acuminata: from diagnosis to treatment

Rosa Coelho¹, Ana Lúcia Sousa², Ana Maria Oliveira³

¹ Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospital de São João, Porto

² Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais CUF Santarém e CUF Leiria

³ Serviço de Gastrenterologia da Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra, EPE, Amadora

RESUMO

A infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é a infeção sexualmente transmissível (IST) mais comum, sendo os condilomas acuminados (CA) uma manifestação habitual desta infeção. O diagnóstico de CA é clínico, estando a realização de biopsia indicada em lesões atípicas ou na suspeita de malignidade. Aquando do diagnóstico, é fundamental o rastreio de outras ISTs, nomeadamente clamídia e gonorreia, sífilis, vírus da imunodeficiência humana, hepatites B e C.

Embora possam desaparecer espontaneamente, o tratamento é recomendado devido à sua imprevisibilidade. A seleção do tratamento é individualizada, considerando fatores como a extensão e a localização da doença, preferências do doente, custos e efeitos adversos. As opções incluem terapias aplicadas pelo doente ou pelo médico e terapêuticas médicas ou cirúrgicas.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexual transmitted infection, with condylomata acuminata (CA) being a common manifestation of this infection. The diagnosis of CA is clinical, with biopsy of lesions being indicated in atypical lesions or when malignancy is suspected. When diagnosed, it is essential to screen for other sexually transmitted infections, including: chlamydia and gonorrhoea, syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B and C.

Although they can disappear spontaneously, treatment is recommended due to their unpredictability. Treatment selection is individualized, considering factors such as the extent of the disease, location, patient preferences, costs and adverse effects. Options include patient- or physician-delivered therapies and medical or surgical therapies.

ABREVIATURAS

Ácido tricloroacético (ATA); condiloma acuminado (CA); homens que têm sexo com homens (HSH); infeção sexualmente transmissível (IST); vírus da imunodeficiência humana (VIH); vírus do papiloma humano (HPV).

1. INFEÇÃO PELO HPV

O papiloma humano é um vírus de DNA responsável por um elevado número de infeções, muitas vezes assintomáticas. Existem mais de 200 tipos de vírus do papiloma humano (HPV), que podem ser subdivididos em cutâneos ou mucosos, de acordo com o seu tropismo. Assim, diferentes subtipos, podem infetar a pele, a mucosa oral, a via respiratória, o colo do útero, a vulva, o pénis, o escroto, o períneo, a região perianal e o canal anal.

Os serotipos de alto risco (os tipos 16, 18, 58 e 45) estão associados ao desenvolvimento de lesões pavimentosas intraepiteliais de alto grau e de vários cancros, nomeadamente: vagina, vulva, colo do útero, canal anal e pénis, sendo o HPV 16 o que mais frequentemente causa cancro [1]. Os condilomas acuminados (CA), verrugas anogenitais, são uma manifestação da infeção pelo HPV, causados maioritariamente por serotipos de baixo risco.

A via de transmissão é através do contacto direto com a pele ou mucosa infetada, estimando-se que cerca de 80% da população até aos 50 anos tem contacto com o HPV [2]. A infeção ocorre durante o sexo vaginal, anal e oral, mas pode acontecer, também, através do contacto genital-genital sem que haja penetração [3]. Desta forma, o uso do preservativo é apenas parcialmente protetor da infeção por HPV.

A maioria das infeções por HPV, incluindo os genótipos oncogénicos tipicamente resolve espontaneamente em 12 meses [4]. Contudo, a infeção persistente por mais tempo causada por HPVs oncogénicos eleva a probabilidade de vir a desenvolver lesões pré-neoplásicas e neoplásicas e, a infeção persistente por HPVs de baixo risco aumenta a probabilidade do surgimento de condilomas, sendo a sua evolução imprevisível.

2. CONDILOMAS ACUMINADOS

2.1 Epidemiologia e fatores de risco

A infeção pelo HPV é a infeção sexualmente transmissível (IST) mais frequente, sendo os CA uma manifestação habitual desta infeção; trata-se de lesões benignas causadas mais frequentemente pelos tipos 6 e 11 [5,6], apesar da coinfeção com estirpes de HPV de alto risco ser comum [7]. A atividade sexual, incluindo o mero contacto pele com pele, é o fator de risco primário para esta infeção.

A presença de CA não é necessária para a transmissão, mas são altamente infecciosos devido à sua elevada carga viral.

Uma revisão sistemática de estudos mundiais mostrou que a incidência anual de CA varia entre 160 e 289 por 100.000 indivíduos [8] sendo estas lesões mais frequentes em adultos jovens [9]. A imunossupressão, nomeadamente em pessoas que vivem com a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou com diabetes *mellitus*, está associada a CA de maiores dimensões, maior resistência ao tratamento, maior taxa de recorrência e de transformação maligna [10,11]. Alguns estudos mostraram associação do tabagismo com o surgimento de CA [12,13], apesar desta correlação não ser clara.

2.2 Diagnóstico

O diagnóstico de CA é clínico. Macroscopicamente, os CA podem ser únicos ou múltiplos; podem ser papulares, planos, cerebriformes, verrucosos, lobulados ou pediculados – figura 1. A cor também é variável, podendo ser castanhos, eritematosos, de cor bege ou esbranquiçados. Podem ser muito pequenos (1 mm) ou atingirem

vários centímetros. No interior do canal anal, habitualmente, localizam-se distalmente à linha dentada. Depois de surgirem, os CA podem aumentar de número e/ou de tamanho ou podem regredir espontaneamente.

Normalmente são assintomáticos; contudo, podem causar dor, prurido ou hemorragia.

Dado que os CA podem surgir na zona genital, perianal e no canal anal, todas as áreas devem ser adequadamente inspecionadas, nomeadamente com a realização de anoscopia.

A aplicação de ácido acético, dado o seu baixo valor preditivo positivo [14], a elevada taxa de resultados falsos positivos e a dor resultante da sua aplicação, não está indicada.

O exame físico deve, também, incluir a pesquisa de outros sinais que sugiram IST concomitantes, tais como vesículas, úlceras ou exsudação perianal.



Figura 1: Condilomas acuminados no canal anal - visualização direta (A) e reto distal – observação através da manobra de retroversão em retosigmoidoscopia (B)

A realização de biopsia de lesões só está indicada nas seguintes circunstâncias (particularmente em doentes imunocomprometidos): lesões atípicas (por exemplo: pigmentadas, duras, ulceradas ou hemorrágicas), quando o diagnóstico é incerto ou existe suspeita de malignidade, em lesões refratárias ao tratamento ou quando ocorre agravamento das lesões durante o tratamento [3].

Os testes de pesquisa de HPV não estão indicados por rotina para o diagnóstico, uma vez que não influenciam o manejo clínico [3].

2.3 Diagnóstico diferencial

Através do exame físico habitualmente é possível a distinção de CA de outras doenças; nas situações em que o diagnóstico é dúbio, devem realizar-se biopsias. Algumas características clínicas podem fazer suspeitar de outras entidades, nomeadamente: pápulas umbilicadas (molusco contagioso), manchas queratóticas com hiperpigmentação (queratose seborreica), cor violácea (líquen plano), superfície humedecida (condiloma lata da sífilis) e ulceração (neoplasias ou outras infeções). Outros diagnósticos diferenciais incluem: acrocórdon (fibroma mole), líquen simples crónico (múltiplas pápulas achatadas), condiloma acuminado gigante ou tumor Buschke-Lowenstein (aspeto verrucoso e de grandes dimensões) com comportamento agressivo e potencial de malignização) e papulose bowenóide (pápulas acastanhadas ou vermelhas e maioritariamente associada a HPV 16).

2.4 Tratamento

A. Aspetos gerais

Outras infeções sexualmente transmissíveis (ISTs)

Em todos os doentes devem ser excluídas outras ISTs, sendo esta recomendação especialmente importante naqueles com múltiplos parceiros sexuais. De facto, um estudo retrospectivo evidenciou que cerca de 5% dos doentes diagnosticados com condilomas acuminados (CA) apresentavam concomitantemente infeção por clamídia ou gonorreia [15]. Assim, é fundamental questionar sinais e sintomas sugestivos de outras ISTs como retorragias, tenesmo e dejeções mucopurulentas. Se assintomáticos, é recomendado o rastreio para clamídia e gonorreia genital e retal (se história de exposição), sífilis (testes treponémicos), para o VIH, e os vírus das hepatites B e C (testes serológicos).

De destacar que apesar da infeção pelo HPV não ser de notificação obrigatória, o diagnóstico de outras ISTs (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, hepatites B e C, VIH e sífilis) obrigam à sua declaração no sistema nacional de vigilância epidemiológica - SINAVE (<https://sinave.min-saude.pt/SINAVE.MIN-SAUDE/login.html>)[16].

B. Parceiros sexuais

Os parceiros sexuais beneficiam de aconselhamento sobre a infeção pelo HPV (modos de transmissão, manifestações do vírus, vacinação, etc). Os que apresentem manifestações da infeção (como a presença de CA) devem ser encaminhados para avaliação e eventual tratamento. Não é recomendado aos parceiros sexuais assintomáticos a realização de testes para deteção de estirpes oncogénicas do vírus, dada a alta prevalência desta infeção.

É importante referir ao doente e aos parceiros que, apesar do uso do preservativo oferecer alguma proteção contra a transmissão do HPV, o contacto com lesões genitais não cobertas pode resultar na transmissão do vírus. O uso de algumas terapêuticas tópicas pode ainda enfraquecer o preservativo pelo que esta advertência deve ser realizada.

C. Vacinação HPV

Na atualidade, existem 6 vacinas diferentes, que variam no número de estirpes que contêm. Em Portugal, apenas a vacina nonavalente (Gardasil 9[®]) é comercializada, visando os seguintes tipos de HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

A vacina está incluída no plano nacional de vacinação português aos 10 anos (2 doses, intervalo de 6 meses) [17]. As recomendações internacionais, sugerem adicionalmente a vacina entre os 13 e os 26 anos, no caso de não vacinação prévia ou esquema vacinal incompleto [18].

Dos 27 aos 45 anos, a decisão de vacinação deve ser individualizada tendo em conta que o custo da vacina e probabilidade de infeção prévia por alguma(s) estirpe(s) de HPV. O custo de cada dose da vacina é de 134,28 €, sendo o esquema recomendado na idade adulta de 3 doses (0, 1 a 2 e 6 meses) [19].

Nos doentes imunocomprometidos, transgéneros e homens que têm sexo com homens (HSH), que apresentam um risco especialmente elevado de doença relacionada com o HPV, é recomendada a vacinação com esquema de 3 doses (0, 1 a 2 e 6 meses) até os 26 anos de idade, se ainda não estiverem vacinados.

Embora os dados sejam ainda limitados, sugere-se vacinação dos profissionais de saúde com exposição ocupacional ao HPV.

A presença de CA ou evidência de infeção prévia não contraindica a vacina, uma vez que pode oferecer proteção contra outros tipos de HPV não adquiridos. Contudo, a vacina não tem efeito terapêutico nas infeções pré-existentes ou doenças associadas ao HPV.

A avaliação pré- e pós-vacinação através da realização de testes sorológicos ou de ADN do HPV não está recomendada.

Desconhece-se o perfil de segurança da vacina durante a gravidez, mas esta pode ser realizada durante o período de amamentação.

A eficácia das vacinas contra o HPV foi demonstrada em ensaios clínicos multicêntricos, duplos-cegos e controlados relativamente à prevenção de neoplasias intraepiteliais, CA e infeção pelo vírus [20,21].

D. Escolha da terapêutica

O tratamento pode integrar várias especialidades, tais como: dermatologia, gastroenterologia, cirurgia e infecologia e a sua escolha deve ser individualizada e discutida com o doente.

Atualmente, existem vários tratamentos disponíveis que variam na sua eficácia, taxa de recorrência e de complicações; não existindo orientações universais para o uso dos mesmos. Assim, na escolha do tratamento deve ter-se em consideração fatores como: tamanho da lesão, número de lesões (únicas ou múltiplas), localização anatómica (canal anal/reto ou região perianal), preferência do doente, efeitos adversos dos fármacos ou cirurgias e experiência do médico [22]. O tratamento deve ser individualizado para cada doente [23], devendo ser uma decisão clínica partilhada entre médico e doente [3,23].

D.1. Terapêuticas de primeira linha

Na ausência de tratamento, os condilomas anogenitais podem desaparecer espontaneamente, permanecer inalterados ou aumentar de dimensão e de número [3,24,25].

O tratamento dos CA é geralmente um desafio na prática clínica [26]. O objetivo do tratamento é eliminar as lesões e resolver a sintomatologia, se presente [3]. No entanto, muito doentes assintomáticos pretendem ser tratados [27] por motivos estéticos ou psicológicos [28,29]. De facto, o impacto dos CA na qualidade de vida e no bem-estar psicossocial é amplamente reconhecido [30].

Nenhum dos tratamentos disponíveis atualmente é claramente mais eficaz do que os outros e não existe um tratamento ideal para todos os doentes [31].

Devido à incerteza sobre o efeito do tratamento na transmissão futura e à possibilidade de haver resolução espontânea, uma alternativa aceitável é não efetuar qualquer tipo de terapêutica, a não ser que as lesões persistam ou aumentem de dimensão [3,32].

Existem diferentes tipo de terapêuticas que se encontram descritas na tabela 1.

Independentemente da modalidade de tratamento usada, remover a lesão não é sinónimo de erradicar a infeção por HPV, o que pode explicar a taxa elevada de recorrência [3,32,33].

Tabela 1: Resumo das várias modalidades terapêuticas de primeira linha

TERAPÊUTICA		MECANISMO DE AÇÃO (TRATAMENTOS)	
Aplicados pelo doente	Imiquimod	Imunomoduladores	Imiquimod
	Podofilotoxina		Sinecatequinas
Aplicados pelo médico	Sinecatequinas	Citotóxicos ou proapoptóticos	Podofilotoxina
	Ácido tricloroacético		Ablativos ou destrutivos
	Crioterapia	Crioterapia	
	Árgon-Plasma	Árgon-Plasma	
	Excisão	Excisão	
	Tratamento cirúrgico	Eletrocirurgia	Eletrocirurgia
Eletrocauterização Laser	Eletrocauterização Laser		

Terapêuticas de primeira linha aplicadas pelo doente

IMIQUIMOD a 5%

O imiquimod, aprovado pela FDA em 1997 para o tratamento tópico dos CA [34], é uma imidazoquinolina, um composto sintético que estimula as respostas imunes inatas e adquiridas [35], não tendo efeito antivírico direto [36]. A atividade biológica do imiquimod é atribuída à sua capacidade de induzir a produção de interferão e outras citocinas (interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8) e fator de necrose tumoral alfa – através dos quais a imunidade celular da pele é estimulada para eliminar o condiloma [34,36].

Deve ser aplicado pelo doente 3 vezes por semana, ao deitar [3,37], devendo ser deixado no local entre 6-10 horas, sendo posteriormente removido com água e sabão [3,38]. O tratamento deve ser continuado até à eliminação dos condilomas ou até um máximo de 16 semanas [35,38,39]. O facto de ser aplicado pelo doente tem a desvantagem de não ver diretamente a lesão onde deve aplicar a medicação [34].

As reações inflamatórias locais são comuns e incluem eritema [3,34], prurido, sensação de queimadura, dor, e por vezes erosões [23,34] vesículas e hipopigmentação [3,39]. Reações mais graves podem ser controladas interrompendo o tratamento ou reduzindo a frequência da aplicação. As reações graves são raras, mas requerem a descontinuação da terapia [38].

PODOFILOTOXINA

É um fármaco antimitótico que causa necrose dos condilomas. É aplicada pelo doente 2 vezes por dia durante 3 dias, seguidos de 4 dias sem tratamento. Este ciclo pode ser repetido, se necessário, até 4 ciclos [3,23].

Existe sob a forma de creme 0,15% e solução alcoólica 0,5% [23,38], não estando nenhuma das formulações disponível em Portugal.

Os efeitos adversos mais comuns incluem dor [3,38], prurido, erosões, eritema e sensação de queimadura [1].

SINECATEQUINAS

As sinecatequinas consistem em polifenóis de chá verde, que possuem propriedades anti-inflamatórias, antiproliferativas, pró-apoptóticas e antivirais, embora o seu modo exato de ação seja desconhecido [23,38].

Devem ser aplicadas pelo doente 3 vezes por dia por um período máximo de 16 semanas [3,23,38].

Existem sob a forma de pomada ou creme de 10% e 15%, mas nenhuma das formulações está disponível em Portugal.

As reações locais mais frequentemente observadas são eritema, prurido, irritação, dor, ulceração e *rash* vesicular [3,23,38]. Estes efeitos secundários pode indicar a maior probabilidade de uma resposta clínica [23].

Terapêuticas de primeira linha aplicadas pelo médico

CRIOTERAPIA

A crioterapia atua através da cristalização do citosol das células, resultando em necrose celular e ativação do sistema imunológico [2].

Pode ser efetuada através de método “aberto” ou “fechado”. A aplicação através de método “aberto” é efetuada através de uma pistola de pulverização de forma a obter o congelamento da lesão e uma margem de pele saudável por um período de cerca de 20 segundos. No sistema “fechado”, a sonda é pressionada suavemente contra a lesão humedecida com solução salina ou gel lubrificante e o congelamento é mantido até que ocorra um “halo” alguns milímetros peri-lesão. Em cada sessão, podem ser efetuados até 3 ciclos de congelamento-descongelamento em cada lesão, de acordo com a tolerância do doente [38].

Habitualmente, a crioterapia é efetuada em intervalos semanais até à eliminação dos condilomas [23,38]. Também pode ser efetuada quinzenalmente ou a cada 3 semanas [23].

É uma técnica relativamente simples e barata [2,20,23] no entanto, obriga a que o doente se desloque várias vezes ao hospital/clínica [23,38].

O tratamento pode causar dor, formação de vesículas e necrose [2,23,40]. Nos não caucasianos, a hipo/hiperpigmentação pós-inflamatória pós-terapêutica pode ocorrer, o que deve ser discutido com o doente na escolha do tratamento [2,23,40].

ÁCIDO TRICLOROACÉTICO

O ácido tricloroacético (ATA) é um agente cáustico que destrói os condilomas através da coagulação química das proteínas [2,3]. Habitualmente, é usado em concentrações de 80-90%, e aplicado semanalmente, até os condilomas serem eliminados [38].

É aplicado pelo médico diretamente na superfície do condiloma através de um aplicador com ponta de madeira ou de algodão. É mais adequado para pequenos condilomas acuminados ou papulares [38,41] sendo mais difícil de usar em lesões queratinizadas e de grandes dimensões. A aplicação excessiva pode causar cicatrizes, sendo aconselhável proteger a pele circundante com vaselina. Adicionalmente, deve ter-se disponível um agente neutralizante (por exemplo bicarbonato de sódio 5%) em caso de derramamento [38].

Os efeitos secundários são desconforto local, queimadura e ulceração, que são comuns [23,32].

As desvantagens do ATA incluem a necessidade de múltiplas sessões de tratamento e a ocorrência de uma sensação de queimadura no local da aplicação que dura alguns minutos [42].

ÁRGON-PLASMA

O árgon-plasma é um método térmico de não-contacto de coagulação de alta frequência, que permite a destruição bem controlada do tecido superficial [43]: pode atingir apenas entre 2 e 4 milímetros de espessura na pele ou na mucosa, de acordo com o fluxo e a potência utilizada, o que impede a formação de lesões profundas que aumentam a probabilidade de infeção e dor pós-procedimento [44,45,46]. A profundidade alcançada pelo árgon-plasma é suficiente para erradicar as lesões causadas pelo HPV, considerando que ao atingir profundidades de 2 milímetros, mais de 90% das lesões são erradicadas [47].

Os estudos demonstram que a coagulação com árgon-plasma é uma terapia eficaz e segura para condilomas anais e perianais [44,45].

Tratamento cirúrgico

Existem vários tipos de técnicas cirúrgicas, incluindo excisão, eletrocirurgia, eletrocauterização e laser. A eletrocirurgia, a eletrocauterização e a cirurgia a laser devem ser realizadas com máscara cirúrgica pela equipa de profissionais de saúde e deve usar-se exaustor devido à potencial presença de partículas infecciosas de HPV na nuvem de fumo gerada por estes métodos de tratamento [38]. A maioria dos doentes pode ser tratada sob anestesia local (lidocaína a 1–2% para infiltração subcutânea) [2].

ELETROCIRURGIA E ELETROCAUTERIZAÇÃO

As unidades eletrocirúrgicas modernas utilizam corrente alternada para produzir diferentes formas de onda, resultando em combinações de corte e coagulação. Existem 2 abordagens principais:

-A eletrocauterização ou eletrofulguração consiste na passagem de uma corrente elétrica direta ou alternada através de uma ponta de elétrodo que gera calor, cuja aplicação leva à destruição imediata do tecido [38].

-A eletrocirurgia (incluindo hifrecação) envolve a passagem de uma corrente elétrica alternada de alta frequência diretamente através da ponta do elétrodo. O contacto direto da ponta do elétrodo com a lesão causa corte e coagulação [38,46].

EXCISÃO

A excisão sob anestesia local com tesoura, bisturi ou curetagem pode ser uma opção terapêutica quando há um pequeno número de condilomas e em caso de condilomas exofíticos ou pediculados [2,38]. Pode ser efetuada com anestesia local, mas as lesões grandes e condilomas do canal anal podem necessitar de excisão sob anestesia geral [23,48].

Após o procedimento, pode ocorrer desconforto significativo, principalmente quando o tratamento envolve uma grande superfície [23] e deve ter-se atenção meticulosa à higiene perineal pós-cirúrgica para prevenir sobreinfecção [48].

A excisão cirúrgica é provavelmente o tratamento mais eficaz para reduzir o risco de recorrência após a eliminação dos condilomas [2].

CIRURGIA A LASER

A cirurgia a laser usa um feixe concentrado de energia de luz infravermelha ou próxima de infravermelha para aquecer e cauterizar a área afetada, e permite que sejam aplicadas densidades de potência muito altas a pequenos volumes de tecido [2].

Têm sido usados vários tipos de laser no tratamento de CA: laser de dióxido de carbono (CO₂), *neodymium-doped yttrium aluminium garnet* (Nd-YAG), *Pulsed Dye Laser* (PDL), e laser de hólmio [2], sendo os dois primeiros os mais utilizados [38].

Os efeitos adversos incluem edema, exsudação e crostas, que se desenvolvem logo após o procedimento e duram entre 7 e 14 dias. Também pode ocorrer eritema que pode persistir por 6 a 12 semanas [49].

Os lasers são dispendiosos e requerem treino significativo para o seu uso adequado, pois a destruição do tecido dérmico deve ser limitada a uma profundidade inferior a 1 milímetro [48].

D.2. Terapêuticas de segunda linha

A evidência científica é mais limitada relativamente às terapêuticas de segunda linha. Geralmente não são recomendadas, mas podem ser consideradas nos casos que não respondem às terapias *standard* [3,38].

Estas terapêuticas incluem 5-fluorouracilo (5-FU), interferão intralesional, terapia fotodinâmica e resina de podofilina [3].

5- FLUOROURACILO

O 5- fluorouracilo é um antimetabolito que bloqueia a síntese de DNA [2,38]. A aplicação diária de creme de 5-FU a 5% é eficaz no tratamento dos perianais [2].

INTERFERÃO INTRALESIONAL/TÓPICO

O interferão atua nas infeções por HPV em virtude do seu mecanismo de ação antiviral e antiproliferativo. Além disso, também estimula o sistema imunológico [2].

Uma meta-análise que incluiu estudos com interferão intralesional demonstrou taxas de eliminação de CA superiores comparativamente a placebo.

TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica mediada por ácido δ -aminolevulínico (ALA-PDT) parece ser uma técnica eficaz no tratamento do condiloma acuminado. O ALA PDT atua através da destruição seletiva da área subclínica de disseminação do vírus e através da ativação de células imunes específicas na pele lesada [2]. Os estudos acerca da sua utilização como adjuvante [50] ou monoterapia [51] em CA têm mostrado alguma eficácia, mas ainda não há dados suficientes para recomendar esta abordagem como tratamento de primeira linha [38].

D3. Terapêuticas combinadas

Os tratamentos têm sido frequentemente utilizados em associação. Existe alguma fundamentação teórica para esta abordagem, como por exemplo, o uso inicial de uma terapia ablativa pode aumentar a penetração local do tratamento tópico subsequente, particularmente em caso de condilomas queratinizados [2].

No entanto, a evidência de ensaios clínicos ainda é limitada [3], embora existam já alguns estudos publicados com terapêutica combinada.

Um estudo prospetivo e randomizado publicado em 2007 demonstrou uma taxa de erradicação mais célere de condilomas do canal anal com terapêutica combinada com árgon-plasma e creme de imiquimod em comparação com árgon-plasma isoladamente, mas não afetou a taxa de recorrência [52]. Em contrapartida, 2 estudos demonstraram que o tratamento tópico com imiquimod creme a 5% durante 12 semanas após cirurgia a laser de condilomas anogenitais reduziu a incidência da recorrência [53,54].

Tabela 2: Resumo das várias vantagens, desvantagens,
taxas de eliminação e de recorrência das várias modalidades terapêuticas de primeira linha

MÉTODO TERAPÊUTICO	VANTAGENS	DESVANTAGENS	TAXA DE ELIMINAÇÃO	TAXA DE RECORRÊNCIA
Imiquimod	- Terapêutica efetuada em ambulatório	- O doente não vê diretamente a lesão onde deve aplicar a medicação	35-75% (mais eficaz e com tempo mediano de eliminação mais curto em mulheres vs homens). [34,38,55]	6-26% após tratamento com sucesso das lesões [37,41,56-59].
Podofilotoxina	- Terapêutica efetuada em ambulatório	-Não disponível em Portugal	36-83% - solução de podofilotoxina 43-70%- creme de podofilotoxina [38]	6-100% (8-21 semanas após eliminação dos condilomas) [38]
Sinecatequinas	- Terapêutica efetuada em ambulatório	-Não disponível em Portugal	40-81% [23]	6,8% - pomada de sinecatequina a 10% e de 12% - creme de sinecatequina a 10% (12 semanas de tratamento) [60]
Crioterapia	-Técnica simples -Custo reduzido	-Necessárias várias deslocações ao hospital/clínica	44-88% [61-65]	12-42% entre 1-3 meses e até 59% aos 12 meses de tratamento [64,66-68]
Ácido tricloroacético	-Técnica simples -Custo reduzido	- Necessárias várias deslocações ao hospital/clínica	56-94% [61,62, 65]	36% [62]
Árgon-plasma	- Técnica simples	- Necessárias várias deslocações ao hospital/clínica - Potencial de aerossolização de partículas	Eliminação dos condilomas do canal anal foi alcançada em 91,2±6,4 dias, tendo sido necessárias 3 sessões [69]	<i>Weyandt GH, et al</i> concluiu que após uma sessão de tratamento 66% dos pacientes não tiveram recorrência nos 4 meses seguintes [52]
Eletrocirurgia e electrocauterização	- Taxas de eliminação dos condilomas ~100%	- Potencial de aerossolização de partículas	94-100% [2,38,63,70]	22% [2,38,63,70]
Excisão	- Taxas de eliminação dos condilomas ~100%	- Pode necessitar de anestesia geral	89-100% com excisão com tesoura [66-68]	19-29% [66-68]
Cirurgia a laser	-Taxas de eliminação dos condilomas ~100%	- Potencial de aerossolização de partículas -Dispendiosa -Curva de aprendizagem longa	Têm sido descritas taxas de eliminação próximas de 100% [71,72]	17-19% às 12 semanas e de 66% aos 12 meses [71,72]

E. Novas perspetivas terapêuticas

Algumas terapêuticas têm-se mostrado eficazes no tratamento de CA externos, no entanto, são necessários mais ensaios clínicos de elevada qualidade para esclarecer a eficácia destas estratégias.

A resina de podofilina é um agente antimitótico que induz a necrose dos tecidos, contudo não é recomendada como terapêutica de primeira linha dada a existência de terapias mais eficazes e mais seguras. Os efeitos adversos mais graves resultam da absorção sistémica do fármaco, estando descritos casos de febre, distúrbios gastrointestinais e supressão da medula óssea [73].

A cantaridina, também usada no tratamento do molusco contagioso ou verrugas comuns, mostrou resultados promissores, com eliminação completa dos CA, embora mais estudos sejam necessários para confirmar a sua eficácia [74].

F. Situações especiais

Gravidez

Durante o tratamento de CA na gravidez devem ter-se em conta os seguintes aspetos:

- é frequente o agravamento da condição durante este período;
- na escolha do tratamento deve ser considerada a segurança para a grávida e para o feto;
- o risco de transmissão vertical da infeção deve ser considerado.

Antes de iniciar uma terapêutica devem ser ponderados os riscos e os benefícios para a mãe e para o feto. Assim, idealmente, o tratamento deve ser adiado para o período pós-parto, a menos que os sintomas sejam graves ou na presença de complicações, como obstrução do canal de parto.

Nos casos em que a terapêutica é necessária, as suas indicações são semelhantes às descritas em situações não especiais. Contudo, as opções terapêuticas disponíveis encontram-se limitadas pelos potenciais riscos para o feto.

As opções terapêuticas descritas na literatura são: imiquimod, ácido tricloroacético, crioterapia e cirurgia a laser. A tabela 3 resume vantagens e desvantagens de cada método.

Tabela 3: Resumo das várias vantagens e desvantagens das várias modalidades terapêuticas durante a gravidez

GRAVIDEZ	VANTAGENS	DESVANTAGENS	NOTAS
Imiquimod	- Sucesso terapêutico (apenas relatos de casos) - Sem anomalias fetais e neonatais associadas descritas - Tratamento em ambulatório - Pode ser usado em lesões extensas [75]	Descrição de contrações uterinas com necessidade de suspensão da terapêutica numa grávida [76]	- Uso durante a gravidez é geralmente <u>desaconselhado (pelos poucos dados)</u> - Está descrita a sua utilização durante os 3 trimestres [77]
Ácido tricloroacético (ATA)	- ATA não apresenta absorção sistémica - Sem efeitos fetais conhecidos [78]	- Estudo: uso de ATA combinado com laser. Efeitos adversos: > pielonefrite (n=1) > ruptura prematura de membranas (não está claro se esses efeitos adversos foram causados pela ATA) [79]	- <u>Tratamento médico preferido</u> [78] - Poucos estudos - Deve ser administrado com cautela

Crioterapia	<ul style="list-style-type: none"> - Sem necessidade de anestesia - Tratamento de ambulatório - Sem riscos para o feto conhecidos - Sem hemorragia, necrose ou infeção no local da terapêutica [77] 	<ul style="list-style-type: none"> - Mais efeitos adversos quando comparado com o uso de ATA [77] 	<p>Taxa de parto pré-termo: 7,1% e 9,8% [80,81] (taxas normalmente observadas, não parecendo existir relação com a crioterapia)</p>
Cirurgia a laser	<ul style="list-style-type: none"> - Menos doloroso comparativamente ao tratamento cirúrgico convencional - Hemorragia limitada - Cicatriz menor - Útil em lesões de maiores dimensões - Todas as lesões podem ser tratadas numa sessão única [77] 	<p>Casos descritos: > corioamnionite 8 horas após realização de laser [82] > ruptura prematura de membranas [82] > piolonefrite [82] (desconhece-se se tem associação à cirurgia a laser) [77]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Recomendado no 2º e 3º trimestres - <i>European Society for Laser Dermatology</i> limita o uso ao 3º trimestre - Casos descrevem o seu uso durante os 3 trimestres [77]

Não está recomendada a realização de cesariana eletiva como forma de prevenção da transmissão vertical do HPV, estando indicada apenas se os CA vulvares ou vaginais obstruírem o canal do parto.

Imunossupressão

Em pessoas que vivem com o VIH ou em doentes sob imunossupressão, o tratamento de CA pode ser mais desafiante pela natureza recorrente da infeção pelo HPV, menor capacidade de cicatrização e lesões de maiores dimensões. Adicionalmente, esta população de doentes pode ter uma carga viral superior, o que pode condicionar maior incidência e recorrência de lesões. Assim, devem ser consideradas estratégias terapêuticas mais agressivas e a combinação de vários métodos (ex: agentes tópicos e cirúrgicos).

G. Prognóstico e seguimento

O seguimento durante o tratamento varia de acordo com o método terapêutico usado: terapias tópicas exigem reavaliação após término do ciclo de tratamento, enquanto que nas terapias aplicadas pelo médico, sugere-se reavaliação em 2 semanas.

Durante o tratamento é importante avaliar os efeitos colaterais de forma a garantir a sua eficácia e segurança. A resposta à terapêutica é influenciada pela presença de imunossupressão e adesão à terapêutica [73].

Nos casos de não melhoria significativa após um ciclo completo ou caso ocorram efeitos colaterais graves, uma nova abordagem terapêutica deve ser considerada.

Meses ou anos após um tratamento podem surgir novas lesões devido à persistência da infeção ou imunossupressão. Assim, recomenda-se que os pacientes sejam alertados para este facto e, na presença de lesões, sejam orientados para tratamento [73].

História de CA ou relações anorrecetivas parecem estar associadas a um risco aumentado de neoplasia intraepitelial anal de alto grau, contudo não há evidência suficiente para recomendar o rastreio sistemático destes pacientes através de citologia do canal anal [83].

Mulheres com história prévia de CA anogenitais devem integrar o rastreio do cancro do colo do útero por citologia cervicovaginal segundo as orientações nacionais.

REFERÊNCIAS:

- [1] C. Pineda and M. Welton, 'Management of Anal Squamous Intraepithelial Lesions', *Clin Colon Rectal Surg*, vol. 22, no. 02, pp. 094–101, May 2009, doi: 10.1055/s-0029-1223840.
- [2] T. Sindhuja, N. Bhari, and S. Gupta, 'Asian guidelines for condyloma acuminatum', *Journal of Infection and Chemotherapy*, vol. 28, no. 7, pp. 845–852, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.jiac.2022.03.004.
- [3] K. A. Workowski *et al.*, 'Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021.', *MMWR Recomm Rep*, vol. 70, no. 4, pp. 1–187, Jul. 2021, doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- [4] A. C. Rodriguez *et al.*, 'Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections', *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 100, no. 7, pp. 513–517, Apr. 2008, doi: 10.1093/jnci/djn044.
- [5] G. von Krogh, 'European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts', *Sex Transm Infect*, vol. 76, no. 3, pp. 162–168, Jun. 2000, doi: 10.1136/sti.76.3.162.
- [6] S. M. Garland *et al.*, 'Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine', *J Infect Dis*, vol. 199, no. 6, pp. 805–814, Mar. 2009, doi: 10.1086/597071.
- [7] A. Cerejeira *et al.*, 'Perianal warts as a risk marker for anal high-risk-human papillomavirus (HPV) detection and HPV-associated diseases', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 34, no. 11, pp. 2613–2619, Nov. 2020, doi: 10.1111/jdv.16834.
- [8] H. Patel, M. Wagner, P. Singhal, and S. Kothari, 'Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts', *BMC Infect Dis*, vol. 13, no. 1, p. 39, Dec. 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-39.
- [9] T. Hoy, P. K. Singhal, V. J. Willey, and R. P. Insinga, 'Assessing incidence and economic burden of genital warts with data from a US commercially insured population', *Curr Med Res Opin*, vol. 25, no. 10, pp. 2343–2351, Oct. 2009, doi: 10.1185/03007990903136378.
- [10] R. H. Gormley and C. L. Kovarik, 'Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host', *J Am Acad Dermatol*, vol. 66, no. 6, pp. 883.e1-883.e17, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.049.
- [11] M. Yong, K. Parkinson, N. Goenka, and C. O'Mahony, 'Diabetes and genital warts: an unhappy coalition', *Int J STD AIDS*, vol. 21, no. 7, pp. 457–459, Jul. 2010, doi: 10.1258/ijisa.2010.010061.
- [12] D. Wiley *et al.*, 'Smoking Enhances Risk for New External Genital Warts in Men', *Int J Environ Res Public Health*, vol. 6, no. 3, pp. 1215–1234, Mar. 2009, doi: 10.3390/ijerph6031215.
- [13] R. Kaderli, B. Schnüriger, and L. E. Brügger, 'The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts', *Int J Colorectal Dis*, vol. 29, no. 8, pp. 899–908, Aug. 2014, doi: 10.1007/s00384-014-1922-y.
- [14] G. Juckett and H. Hartman-Adams, 'Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention.', *Am Fam Physician*, vol. 82, no. 10, pp. 1209–13, Nov. 2010.
- [15] E. A. Sturgiss, F. Jin, S. J. Martin, A. Grulich, and F. J. Bowden, 'Prevalence of other sexually transmissible infections in patients with newly diagnosed anogenital warts in a sexual health clinic', *Sex Health*, vol. 7, no. 1, p. 55, 2010, doi: 10.1071/SH09023.
- [16] '<https://sinave.min-saude.pt/SINAVE.MIN-SAUDE/login.html>'.
- [17] '<https://www.sns24.gov.pt/tema/vacinas/programa-nacional-de-vacinacao/>'.
- [18] '<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html>'.
- [19] World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int, 'Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations.', *Vaccine*, vol. 35, no. 43, pp. 5753–5755, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069.
- [20] E. Herweijer *et al.*, 'Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma.', *JAMA*, vol. 311, no. 6, pp. 597–603, Feb. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.95.
- [21] S. M. Garland *et al.*, 'Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases.', *N Engl J Med*, vol. 356, no. 19, pp. 1928–43, May 2007, doi: 10.1056/NEJMoa061760.
- [22] K. A. Workowski, G. A. Bolan, and Centers for Disease Control and Prevention, 'Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015.', *MMWR Recomm Rep*, vol. 64, no. RR-03, pp. 1–137, Jun. 2015.
- [23] C. O'Mahony *et al.*, 'Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 33, no. 6, pp. 1006–1019, Jun. 2019, doi: 10.1111/jdv.15570.
- [24] C. F. Grillo-Ardila, E. Angel-Müller, L. C. Salazar-Díaz, H. G. Gaitán, A. I. Ruiz-Parra, and A. Lethaby, 'Imiquimod for anogenital warts in non-immunocompromised adults.', *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2014, no. 11, p. CD010389, Nov. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD010389.pub2.
- [25] J. Gunter, 'Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection.', *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, no. 3 Suppl, pp. S3-11, Sep. 2003, doi: 10.1067/s0002-9378(03)00789-0.
- [26] B. Jorge Pereira *et al.*, 'Consensos em HPV Masculino da Sociedade Portuguesa de Andrologia, Medicina Sexual e Reprodução: Tratamento', *Rev Int Androl*, vol. 19, no. 3, pp. 150–159, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.androl.2020.01.007.
- [27] C. O'Mahony *et al.*, 'Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 33, no. 6, pp. 1006–1019, Jun. 2019, doi: 10.1111/jdv.15570.
- [28] J. Gunter, 'Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection', *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, no. 3, pp. S3–S11, Sep. 2003, doi: 10.1067/S0002-9378(03)00789-0.
- [29] Qayum A, Majid Paracha M, and Sagheer F, 'Effectiveness of Topical 100% Trichloroacetic Acid in Treatment of Anogenital Warts in Male Patients', *Fortune Journal of Health Sciences*, vol. 5, pp. 37–42, 2022.
- [30] J. M. Jung *et al.*, 'Topically applied treatments for external genital warts in nonimmunocompromised patients: a systematic review and network meta-analysis', *British Journal of Dermatology*, vol. 183, no. 1, pp. 24–36, Jul. 2020, doi: 10.1111/bjd.18638.
- [31] K. A. Workowski *et al.*, 'Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021.', *MMWR Recomm Rep*, vol. 70, no. 4, pp. 1–187, Jul. 2021, doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- [32] D. J. Wiley *et al.*, 'External Genital Warts: Diagnosis, Treatment, and Prevention', *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, no. s2, pp. S210–S224, Oct. 2002, doi: 10.1086/342109.
- [33] S. Vela *et al.*, 'Effectiveness of physically ablative and pharmacological treatments for anal condyloma in HIV-infected men', *PLoS One*, vol. 13, no. 8, p. e0199033, Aug. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0199033.
- [34] A. K. Gupta, M. Browne, and R. Bluhm, 'Imiquimod: A Review', *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*, vol. 6, no. 6, pp. 554–560, Dec. 2002, doi: 10.1007/s10227-001-0134-6.
- [35] S. M. Garland, 'Imiquimod', *Curr Opin Infect Dis*, vol. 16, no. 2, pp. 85–89, Apr. 2003, doi: 10.1097/00001432-200304000-00004.
- [36] J. Yan, S.-L. Chen, H.-N. Wang, and T.-X. Wu, 'Meta-Analysis of 5% Imiquimod and 0.5% Podophyllotoxin in the Treatment of Condylomata Acuminata', *Dermatology*, vol. 213, no. 3, pp. 218–223, 2006, doi: 10.1159/000095039.

- [37] K. H. FIFE, A. FERENCZY, J. M. DOUGLAS, D. R. BROWN, M. SMITH, and M. L. OWENS, '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*, vol. 28, no. 4, pp. 226–231, Apr. 2001, doi: 10.1097/00007435-200104000-00007.
- [38] R. Gilson, D. Nugent, R. N. Werner, J. Ballesteros, and J. Ross, '2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 34, no. 8, pp. 1644–1653, Aug. 2020, doi: 10.1111/jdv.16522.
- [39] J. Leszczyszyn, I. Lebski, L. Łysenko, L. Hirnle, and H. Gerber, 'Anal Warts (Condylomata Acuminata) – Current Issues and Treatment Modalities', *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 23, no. 2, pp. 307–311, 2014, doi: 10.17219/acem/37083.
- [40] M. Jahic, 'Cryotherapy of Genital Warts.', *Mater Sociomed*, vol. 31, no. 3, pp. 212–214, Sep. 2019, doi: 10.5455/msm.2019.31.212-214.
- [41] K. R. Beutner *et al.*, 'Imiquimod, a Patient-Applied Immune-Response Modifier for Treatment of External Genital Warts', *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 42, no. 4, pp. 789–794, Apr. 1998, doi: 10.1128/AAC.42.4.789.
- [42] E. E. Zimmerman and P. Crawford, 'Cutaneous cryosurgery.', *Am Fam Physician*, vol. 86, no. 12, pp. 1118–24, Dec. 2012.
- [43] S. Pontone, D. Pironi, P. Pontone, and A. Filippini, 'Combined approach for the treatment of anorectal condyloma. Carbon dioxide laser excision and endoscopic argon plasma coagulation in a case report.', *Ann Ital Chir*, vol. 82, no. 2, pp. 159–62, 2011.
- [44] A. Albuquerque, 'Argon Plasma Coagulation as Treatment for Anal Condylomas: A Narrative Review', *J Low Genit Tract Dis*, vol. 28, no. 2, pp. 198–201, Apr. 2024, doi: 10.1097/LGT.0000000000000805.
- [45] M. F. Celayir, K. Kartal, and M. Mihmanli, 'A comparative study of two techniques in the treatment of condyloma acuminata.', *Ann Ital Chir*, vol. 89, pp. 455–460, 2018.
- [46] P. Mawardi, L. Kamilah, F. Fauziyyah Heryadi, and A. Arrosyid, 'The Effectiveness of Chemical Cautery and Electrosurgery on Anogenital Wart: Systematic Review.', *Clin Cosmet Invest Dermatol*, vol. 16, pp. 2773–2780, 2023, doi: 10.2147/CCID.S426851.
- [47] E. A. Braga, G. de J. Lopes, and S. S. Saad, 'Argon plasma versus electrofulguration in the treatment of anal and perianal condylomata acuminata in patients with acquired immunodeficiency virus.', *Acta Cir Bras*, vol. 32, no. 6, pp. 482–490, Jun. 2017, doi: 10.1590/s0102-865020170060000009.
- [48] J. Gunter, 'Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection', *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, no. 3, pp. S3–S11, Sep. 2003, doi: 10.1067/S0002-9378(03)00789-0.
- [49] M. Kirshon, R. Gurfinkel, Y. Walfisch, O. Baruchin, and S. Walfisch, 'Treatment of perineal condylomata acuminata by CO₂ laser ablation and curettage: 12 years of experience', *Medical Laser Application*, vol. 21, no. 3, pp. 159–163, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.mla.2005.12.006.
- [50] X. Mi, W. Chai, H. Zheng, Y. Zuo, and J. Li, 'A randomized clinical comparative study of cryotherapy plus photodynamic therapy vs. cryotherapy in the treatment of multiple condylomata acuminata', *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, vol. 27, no. 4, pp. 176–180, Aug. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00592.x.
- [51] K. Chen, B. Z. Chang, M. Ju, X. H. Zhang, and H. Gu, 'Comparative study of photodynamic therapy vs. CO₂ laser vaporization in treatment of condylomata acuminata, a randomized clinical trial', *British Journal of Dermatology*, vol. 156, no. 3, pp. 516–520, Mar. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07648.x.
- [52] G. H. Weyandt, S. Benoit, J. C. Becker, E.-B. Bröcker, and H. Hamm, '[Controlled layered removal of anogenital warts by argon-plasma coagulation].', *J Dtsch Dermatol Ges*, vol. 3, no. 4, pp. 271–5, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.04757.x.
- [53] Yusupova Sh. A, 'CO₂ Laser and Imiquimod in Treatment of Condyloma Accuminata', *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, vol. 13, no. 4, pp. 435–439, 2023.
- [54] U. B. Hoyme *et al.*, 'Effect of Adjuvant Imiquimod 5% Cream on Sustained Clearance of Anogenital Warts Following Laser Treatment', *Infect Dis Obstet Gynecol*, vol. 10, no. 2, pp. 79–88, 2001, doi: 10.1155/S1064744902000066.
- [55] D. N. SAUDER, R. B. SKINNER, T. L. FOX, and M. L. OWENS, 'Topical Imiquimod 5% Cream as an Effective Treatment for External Genital and Perianal Warts in Different Patient Populations', *Sex Transm Dis*, vol. 30, no. 2, pp. 124–128, Feb. 2003, doi: 10.1097/00007435-200302000-00006.
- [56] L. Edwards, 'Self-administered Topical 5% Imiquimod Cream for External Anogenital Warts', *Arch Dermatol*, vol. 134, no. 1, p. 25, Jan. 1998, doi: 10.1001/archderm.134.1.25.
- [57] O. Arican, F. Guneri, K. Bilgic, and A. Karaoglu, 'Topical Imiquimod 5% Cream in External Anogenital Warts: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study', *J Dermatol*, vol. 31, no. 8, pp. 627–631, Aug. 2004, doi: 10.1111/j.1346-8138.2004.tb00568.x.
- [58] H. Schöfer, A. Van Ophoven, U. Henke, T. Lenz, and A. Eul, 'Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts.', *Eur J Dermatol*, vol. 16, no. 6, pp. 642–8, 2006.
- [59] K. R. Beutner, S. L. Spruance, A. J. Hougham, T. L. Fox, M. L. Owens, and J. M. Douglas, 'Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod)', *J Am Acad Dermatol*, vol. 38, no. 2, pp. 230–239, Feb. 1998, doi: 10.1016/S0190-9622(98)70243-9.
- [60] G. Gross, K. Meyer, H. Pres, C. Thielert, H. Tawfik, and A. Mescheder, 'A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon® E in the treatment of external genital warts', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 21, no. 10, pp. 1404–1412, Nov. 2007, doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02441.x.
- [61] J. Sherrard and L. Riddell, 'Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts', *Int J STD AIDS*, vol. 18, no. 6, pp. 365–368, Jun. 2007, doi: 10.1258/095646207781024711.
- [62] M. J. Godley, C. S. Bradbeer, M. Gellan, and R. N. Thin, 'Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts.', *Genitourin Med*, vol. 63, no. 6, pp. 390–2, Dec. 1987, doi: 10.1136/sti.63.6.390.
- [63] K. M. Stone, T. M. Becker, A. Hadgu, and S. J. Kraus, 'Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation.', *Genitourin Med*, vol. 66, no. 1, pp. 16–9, Feb. 1990, doi: 10.1136/sti.66.1.16.
- [64] C. Stefanaki *et al.*, 'Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts', *Int J STD AIDS*, vol. 19, no. 7, pp. 441–444, Jul. 2008, doi: 10.1258/ijsa.2007.007196.
- [65] Lotfabadi P, Maleki F, Gholami A, and Yazdanpanah MJ, 'Liquid nitrogen cryotherapy versus 70% trichloroacetic acid in the treatment of anogenital warts: A randomized controlled trial.', *Iran J Dermatol J*, vol. 18, pp. 151–155, 2016.
- [66] H. T. Khawaja, 'Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: A prospective study', *British Journal of Surgery*, vol. 76, no. 10, pp. 1067–1068, Dec. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800761027.

- [67] S. Lindkaer Jensen, 'COMPARISON OF PODOPHYLLIN APPLICATION WITH SIMPLE SURGICAL EXCISION IN CLEARANCE AND RECURRENCE OF PERIANAL CONDYLOMATA ACUMINATA', *The Lancet*, vol. 326, no. 8465, pp. 1146–1148, Nov. 1985, doi: 10.1016/S0140-6736(85)92677-7.
- [68] H. KHAWAJA, 'TREATMENT OF CONDYLOMA ACUMINATUM', *The Lancet*, vol. 327, no. 8474, pp. 208–209, Jan. 1986, doi: 10.1016/S0140-6736(86)90676-8.
- [69] N. Viazis, J. Vlachogiannakos, K. Vasiliadis, I. Theodoropoulos, A. Saveriadis, and D. G. Karamanolis, 'Earlier Eradication of Intra-Anal Warts with Argon Plasma Coagulator Combined with Imiquimod Cream Compared with Argon Plasma Coagulator Alone: A Prospective, Randomized Trial', *Dis Colon Rectum*, vol. 50, no. 12, pp. 2173–2179, Dec. 2007, doi: 10.1007/s10350-007-9041-2.
- [70] P. Benedetti Panici, G. Scambia, G. Baiocchi, L. Perrone, C. Pintus, and S. Mancuso, 'Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma.', *Obstetrics and gynecology*, vol. 74, no. 3 Pt 1, pp. 393–7, Sep. 1989.
- [71] M. Azizjalali, G. Ghaffarpour, and B. Mousavifard, 'CO(2) Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial (RCT).', *Iran J Microbiol*, vol. 4, no. 4, pp. 187–90, Dec. 2012.
- [72] R.-M. Szeimies, V. Schleyer, I. Moll, M. Stocker, M. Landthaler, and S. Karrer, 'Adjuvant Photodynamic Therapy Does Not Prevent Recurrence of Condylomata Acuminata After Carbon Dioxide Laser Ablation—A Phase III, Prospective, Randomized, Bicentric, Double-Blind Study', *Dermatologic Surgery*, vol. 35, no. 5, pp. 757–764, May 2009, doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01125.x.
- [73] K. A. Workowski *et al.*, 'Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021.', *MMWR Recomm Rep*, vol. 70, no. 4, pp. 1–187, Jul. 2021, doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- [74] M. A. Recanati, K. J. Kramer, J. J. Maggio, and C. R. Chao, 'Cantharidin is Superior to Trichloroacetic Acid for the Treatment of Non-mucosal Genital Warts: A Pilot Randomized Controlled Trial.', *Clin Exp Obstet Gynecol*, vol. 45, no. 3, pp. 383–386, 2018, doi: 10.12891/ceog4112.2018.
- [75] A. Ciavattini, D. Tsioglou, M. Vichi, J. Di Giuseppe, S. Cecchi, and A. L. Tranquilli, 'Topical Imiquimod 5% cream therapy for external anogenital warts in pregnant women: Report of four cases and review of the literature', *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 25, no. 7, pp. 873–876, Jul. 2012, doi: 10.3109/14767058.2011.600795.
- [76] T. Audisio, F. C. Roca, and C. Piatti, 'Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women.', *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 100, no. 3, pp. 275–6, Mar. 2008, doi: 10.1016/j.ijgo.2007.09.020.
- [77] S. Sugai, K. Nishijima, and T. Enomoto, 'Management of Condyloma Acuminata in Pregnancy: A Review', *Sex Transm Dis*, vol. 48, no. 6, pp. 403–409, Jun. 2021, doi: 10.1097/OLQ.0000000000001322.
- [78] A. Ferenczy, 'HPV-associated lesions in pregnancy and their clinical implications.', *Clin Obstet Gynecol*, vol. 32, no. 1, pp. 191–9, Mar. 1989, doi: 10.1097/00003081-198903000-00023.
- [79] D. B. Schwartz, M. D. Greenberg, Y. Daoud, and R. Reid, 'Genital condylomas in pregnancy: Use of trichloroacetic acid and laser therapy', *Am J Obstet Gynecol*, vol. 158, no. 6, pp. 1407–1416, Jun. 1988, doi: 10.1016/0002-9378(88)90375-4.
- [80] J. MATSUNAGA, A. BERGMAN, and N. N. BHATIA, 'Genital condylomata acuminata in pregnancy: effectiveness, safety and pregnancy outcome following cryotherapy', *BJOG*, vol. 94, no. 2, pp. 168–172, Feb. 1987, doi: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02345.x.
- [81] A. Bergman, N. N. Bhatia, and E. M. Broen, 'Cryotherapy for treatment of genital condylomata during pregnancy.', *J Reprod Med*, vol. 29, no. 7, pp. 432–5, Jul. 1984.
- [82] G. D. Hankins, T. L. Hammond, R. R. Snyder, and L. C. Gilstrap, 'Use of laser vaporization for management of extensive genital tract condyloma acuminata during pregnancy.', *J Infect Dis*, vol. 159, no. 5, pp. 1001–2, May 1989, doi: 10.1093/infdis/159.5.1001.
- [83] K. R. Beutner, M. V. Reitano, G. A. Richwald, D. J. Wiley, and the A. E. P. on E. G. Warts, 'External Genital Warts: Report of the American Medical Association Consensus Conference', *Clinical Infectious Diseases*, vol. 27, no. 4, pp. 796–806, Oct. 1998, doi: 10.1086/514964.