

Infecções anais pelo papilomavírus humano, crioterapia e crioimunologia

Anal infections by human papillomavirus, cryotherapy, and cryoimmunology

RAPHAEL MARIANELLI¹, SIDNEY ROBERTO NADAL²

¹ASBCP; Especialista em Coloproctologia; Pós-graduando em nível de Mestrado do Curso de Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil. ²TSBCP; Professor voluntário; Livre-Docente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Supervisor de Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas – São Paulo (SP), Brasil.

MARIANELLI R, NADAL SR. Infecções anais pelo papilomavírus humano, crioterapia e crioimunologia. *Rev bras Coloproct*, 2011;31(1): 94-97.

RESUMO: As verrugas genitais causadas pelo papilomavírus humano (HPV) são problemas comuns na prática clínica do coloproctologista. As opções terapêuticas são numerosas, não havendo padrão-ouro para o tratamento dos condilomas. Dentre elas, é possível destacar a crioterapia, que é eficaz, apesar de pouco utilizada. O efeito destrutivo da crioterapia ocorre por lesão celular direta, causada pelo frio, e por anóxia tecidual, consequente às alterações microcirculatórias. Dentre as vantagens do método, cita-se a segurança; a simplicidade de aplicação; o uso dentro e fora do canal anal, inclusive durante a gestação; e o desconforto local leve, dispensando anestesia. Os agentes criogênicos mais utilizados são o nitrogênio líquido e, mais recentemente, o dimetiléter-propano. Uma vantagem adicional é observada no tratamento das lesões neoplásicas e seus precursores. Postula-se que seu congelamento induziria à resposta imune antitumoral, consequente ao mecanismo de lesão tecidual, que expõe grande quantidade de antígenos intracelulares aos macrófagos e às células dendríticas. Entretanto, a literatura médica ainda carece de estudos abordando especificamente o tema, sobretudo na área da coloproctologia. De qualquer forma, podemos afirmar que a crioterapia é método eficaz, seguro, confortável e prático para o tratamento das verrugas anogenitais induzidas pelo HPV.

Descritores: Infecções por papilomavírus. Condiloma acuminado. Crioterapia.

Segundo estatísticas americanas, estima-se que um milhão de novos casos de verrugas anogenitais causadas pelo papilomavírus humano (HPV) são diagnosticados a cada ano, sendo doença comum na prática clínica do coloproctologista¹.

Na literatura médica, não existem grandes estudos multicêntricos comparando as diferentes modalidades terapêuticas disponíveis, sendo que as recomendações dos diferentes *guidelines* são baseadas na opinião de especialistas e pequenos estudos que compararam algumas opções de tratamento². As opções terapêuticas são numerosas e bem estabelecidas, não havendo padrão-ouro para o tratamento dos condilomas, que pode ser oneroso e com taxas de recidiva elevadas^{1,3}. De modo geral, a eficácia

do tratamento varia de 60 a 90%, com índices de recidiva entre 25 e 67%, dependendo do tamanho e número das lesões, da imunidade do portador e da terapia aplicada^{1,2,4,5}.

O tratamento das verrugas anogenitais pode ser classificado, de modo geral, em químico ou ablativo. Dentro do grupo dos agentes químicos, tem-se a podofilina 20-25%, podofilotoxina 0,5%, imiquimode 5% e ácido tricloro-acético (ATA) 60-90%. Cremes à base de 5-fluorouracil não são mais recomendados devido aos efeitos colaterais e ao potencial teratogênico^{1,2}. O uso do interferon injetável pode ser considerado em alguns casos, mas seu uso rotineiro não é recomendado devido aos efeitos colaterais e ao elevado custo. No grupo dos agentes ablativos, podemos citar a res-

Trabalho realizado pela Equipe Técnica de Proctologia no Instituto de Infectologia Emilio Ribas – São Paulo.

Recebido em: 14/02/2011

Aprovado em: 14/04/2011

secção cirúrgica, eletrocauterização, o tratamento com LASER e a crioterapia^{1,2,4,5}.

A escolha do tratamento deve ser pautada no número, no tamanho, na morfologia e na localização das lesões, no custo do tratamento, na conveniência para o doente, nos efeitos adversos, e deve-se levar em conta a gestação, o estado imune do paciente e a experiência clínica do profissional^{1,2}. Nesta revisão, focaremos a crioterapia e suas aplicações no tratamento das lesões anais induzidas pelo HPV, por acreditarmos na eficácia do método, apesar de pouco utilizado e discutido.

A utilização do frio, com intuito de obter efeitos medicinais, tem seus primeiros registros nos papíros cirúrgicos do Egito Antigo e na Medicina Grega da Antiguidade Clássica, quando foi utilizado para controlar sangramentos e reduzir a dor e o edema das articulações dolorosas⁶. No entanto, foi a partir do final do século 19 e início do 20, com o desenvolvimento de novos agentes criogênicos, como a neve carbônica e o nitrogênio líquido, que a crioterapia teve avanço significativo. Sua aplicação inicial ocorreu na Dermatologia e na Ginecologia como terapia ablativa para lesões superficiais. Desde então, vem sendo utilizada por especialidades diversas como Ortopedia, Urologia, Neurocirurgia, Oncologia e Proctologia, nas lesões pré-neoplásicas e nos tumores sólidos⁶.

A maneira pela qual exerce seus efeitos destrutivos sobre os tecidos ocorre por dois mecanismos principais, um direto e outro indireto. O primeiro é imediato, resultado da lesão celular direta pela ação do frio, e o segundo é retardado, pela anóxia tecidual que ocorre devido às alterações microcirculatórias^{7,8}. A lesão celular direta acontece tanto durante a fase de congelamento quanto naquela do degelo tecidual. Durante o congelamento, há cristalização da água extracelular criando ambiente hiperosmolar com consequente saída de líquido do intracelular e lesão da membrana celular. À medida que a temperatura cai para valores abaixo de 40 °C negativos, provoca a cristalização da água intracelular, aumentando a lesão celular. Durante o degelo, o meio extracelular se torna hiposmolar, com retorno da água para dentro da célula, provocando ruptura das membranas e morte celular. Esse ciclo de congelamento e degelo acontece em poucos segundos^{7,8}.

Quanto às alterações microvasculares, primeiramente, há vasoconstrição e parada do fluxo em resposta ao congelamento. À medida que ocorre o degelo,

o fluxo se restabelece e a fase hiperêmica é iniciada, devido à vasodilatação, que se manifesta clinicamente pela congestão local. A lesão endotelial gera aumento da permeabilidade vascular, agregação plaquetária e formação de microtrombos com oclusão vascular e necrose, num período que varia de um a quatro horas. Para que esse mecanismo de lesão ocorra, a temperatura no tecido deve atingir valores críticos, abaixo de 40°C negativos. Para tanto, recomenda-se realizar dois ciclos de congelamento e degelo com intervalo médio de 60 segundos para potencializar o grau de lesão^{7,8}.

O emprego da crioterapia no tratamento das lesões anogenitais induzidas pelo HPV já está bem documentado¹⁻³. Estudos mostraram a eficácia variando entre 79 a 88% na erradicação das lesões e taxas de recidiva entre 25 a 39%, necessitando em média duas a três aplicações^{1,3,9,10}. Não há grandes estudos multicêntricos comparando crioterapia com outros métodos, mas foram descritas respostas semelhantes comparando-a com podofilina, imiquimode, ATA e eletrocauterização^{2,4,9,10}.

Dentre as vantagens do método, cita-se a segurança, a simplicidade de aplicação, o uso tanto dentro quanto fora do canal anal, inclusive durante a gestação^{1,8}. O desconforto provocado é leve, dispensando anestesia e permitindo utilização ambulatorial sem maiores dificuldades^{1,7}. A cicatrização geralmente se faz em uma a duas semanas, com mínima formação de tecido cicatricial. Entretanto, máculas hipocrômicas podem ocorrer devido à sensibilidade dos melanócitos ao frio e à maior resistência do tecido conjuntivo^{1,7,8}.

O agente criogênico mais utilizado é o nitrogênio líquido (182 °C negativos), que é aplicado com sondas metálicas ou com dispositivos de *crio-spray*^{1,6,8,11}. Infelizmente, requer estrutura relativamente cara para acondicionamento e aplicação^{1,8}. Mais recentemente, vem sendo comercializada mistura refrigerante de dimetil-éter propano (DIMEP, 58°C negativos), na forma de aerossol, mais barato e portátil, que dispensa dispositivos auxiliares para seu acondicionamento e administração^{8,11}. Apesar da temperatura de congelamento relativamente mais elevada, alguns estudos mostraram eficácia semelhante entre os dois agentes^{8,11}.

Vantagem adicional ainda é observada no tratamento das lesões neoplásicas e seus precursores. Postula-se que seu congelamento gera resposta imune antitumoral, desencadeada pela absorção natural do tecido

neoplásico¹²⁻¹⁴. Essa resposta crioimológica resultaria no reconhecimento de antígenos tumorais específicos, possibilitando a erradicação das metástases à distância. Revisão da literatura sobre o assunto¹² demonstrou haver uma série de artigos, desde a observação de casos isolados até estudos em modelos animais e da resposta imune em pacientes submetidos à crioterapia, dando suporte a essa teoria^{12,14-16}. A razão pela qual a crioterapia induziria à resposta imunológica é creditada ao mecanismo de lesão tecidual, que expõe grande quantidade de antígenos intracelulares aos macrófagos e às células dendríticas^{12,15}. Acredita-se, ainda, que a presença de ambiente pró-inflamatório pode amplificar e tornar mais eficaz a resposta imunológica. Há evidências que

a associação de imunoterapias, com imiquimode ou injeção intralesional de células dendríticas imaturas, contribuiriam para a formação desse ambiente, funcionando como adjuvantes. O efeito final é que pode ser chamado de “vacinação *in situ*”¹²⁻¹⁶.

O potencial da crioiimmunologia como terapia local e sistêmica a torna uma opção atraente para o tratamento das lesões induzidas pelo HPV. Entretanto, a literatura médica ainda carece de estudos abordando especificamente o tema, sobretudo na área da coloproctologia. De qualquer forma, podemos afirmar que a crioterapia é método eficaz, seguro, confortável e prático para o tratamento das verrugas anogenitais induzidas pelo HPV.

ABSTRACT: Genital warts caused by human papillomavirus (HPV) are a common problem in clinical practice of colorectal surgeons. There are several therapeutic options, although, there is not a gold standard for the treatment of condilomas. Among them, we could mention cryotherapy, which is an effective method, despite having little use. The destructive effect of cryotherapy is through direct cellular injury, which is provoked by cold, and tissue anoxia, due microcirculatory changes. Among the method advantages, we could relate safety; simplicity of application; use inside and outside the anal canal, and during pregnancy; and mild local discomfort, not requiring anesthesia for its application. The most commonly used cryogenic agents are liquid nitrogen and more recently dimethylether-propane. An additional advantage is observed in the treatment of neoplasias and its precursors. It is postulated that freezing would induce an anti-tumor immune response, consequent to the mechanism of tissue injury, exposing a large amount of intracellular antigens to macrophages and dendritic cells. However, the literature still lacks studies specifically addressing this issue, especially in coloproctology. Anyway, we could say that cryotherapy is an effective, safe, comfortable, and practical method to treat anogenital warts induced by the HPV.

Keywords: papillomavirus infections; condylomata acuminata; cryotherapy.

REFERÊNCIAS

1. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J.* 2006;12(3):5-13.
2. Nadal SR, Manzione CR, Horta SHC, Calore EE. Sistematização do atendimento dos portadores de infecção perianal pelo Papilomavírus humano (HPV). *Rev Bras Coloproct.* 2004;24(4):322-8.
3. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Khatami A. Cryotherapy for anogenital warts: factors affecting therapeutic response. *Dermatol Online J.* 2007;13(4):2-9.
4. Wiley DJ. Genital Warts. *Clin Evid.* 2003;9:1741-53.
5. Manzione CR, Nadal SR, Calore EE. Postoperative follow-up of anal condylomata acuminata in HIV-positive patients. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:1358-65.
6. Korpan NN. A history of cryosurgery: its development and future. *J Am Coll Surg.* 2007;(2):314-24.
7. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology.* 1998;37:171-86.
8. Dawber R. Cryosurgery: unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol.* 2002;20(5):563-70.
9. Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E, Hadjivassiliou M, Nicolaidou E, Panagiotopoulos A, et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. *Int J STD AIDS.* 2008;19(7):441-4.
10. Gilson RJ, Ross J, Maw R, Rowen D, Sonnex C, Lacey CJ. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts. *Sex Transm Infect.* 2009;85(7):514-9.
11. Lucena Martín MJ, Holgado Catalán M, Olivera Cañadas G, Pérez Canal C, Caballero Martínez F, et al. Crioterapia cutânea em medicina familiar: spray de dimetiléter-propano frente al nitrógeno líquido. *Aten Primaria.* 1996;18:211-7.
12. Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology.* 2009;58(1):1-11.
13. Bassukas ID, Gaitanis G. Combination of cryosurgery

- and topical imiquimod: does timing matter for successful immunocryosurgery? *Cryobiology*. 2009;59(1):116-7.
14. den Brok MH, Suttmuller RP, Nierkens S, Bennink EJ, Toonen LW, Figdor CG, et al. Synergy between in situ cryoablation and TLR9 stimulation results in a highly effective in vivo dendritic cell vaccine. *Cancer Res*. 2006;66(14):7285-92.
 15. Machlenkin A, Goldberger O, Tirosh B. Combined dendritic cell cryotherapy of tumor induces systemic antimetastatic immunity. *Clin Cancer Res*. 2005;11(13):4954-61.
 16. Redondo P, del Olmo J, Lopez-Diaz de Cerio A. Imiquimod enhances the systemic immunity attained by local cryosurgery destruction of melanoma lesions. *J Invest Dermatol*. 2007;127(7):1673-80.

Endereço para correspondência:

SIDNEY ROBERTO NADAL
Rua Mateus Grou, 130
CEP: 05415-040 – São Paulo (SP), Brasil
E-mail: srnadal@terra.com.br