

## **Informe nº 03/2018 - Março de 2018**

Fluoruracila: tratamento tópico das lesões por HPV em pacientes imunocomprometidos.

### **1-HPV: Introdução<sup>1, 2</sup>**

O HPV (Vírus do Papiloma Humano) é uma doença infecciosa que se manifesta por verrugas principalmente nas regiões genitais e anais e se transmite em geral por via sexual. Trata-se de um dos agravos mais recorrentes dentre as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST).

O Ministério da Saúde (MS) aduz que as verrugas anogenitais acometem cerca de 1% e 2% da população e que a maior prevalência da doença se remete a mulheres com idade inferior aos 30 anos.

A problemática do HPV está na relação de causalidade a diversos tipos de câncer. Dentre eles o câncer cervical (maior percentual de causalidade), câncer de ânus, vulva vagina, de pênis, orofaringe, de laringe e de boca. Neste quesito é importante ressaltar que o diagnóstico é essencial para a escolha do tratamento, uma vez que há mais de 200 tipos de HPV, sendo que 20 deles são subtipos carcinogênicos para o câncer de útero.

O tratamento da doença se faz de forma individual e a depender de diversos fatores (preferência do paciente, custos, disponibilidade de recursos, conveniência, efeitos adversos e experiência do profissional de saúde), em especial a imunidade dos pacientes, em destaque os imunocomprometidos. Para estes, o uso de imunossupressores deve ser avaliado.

Este documento tem por objetivo dissertar a respeito das evidências de segurança e eficácia da Fluoruracila para o tratamento tópico das lesões resultantes do HPV em pacientes imunocomprometidos.

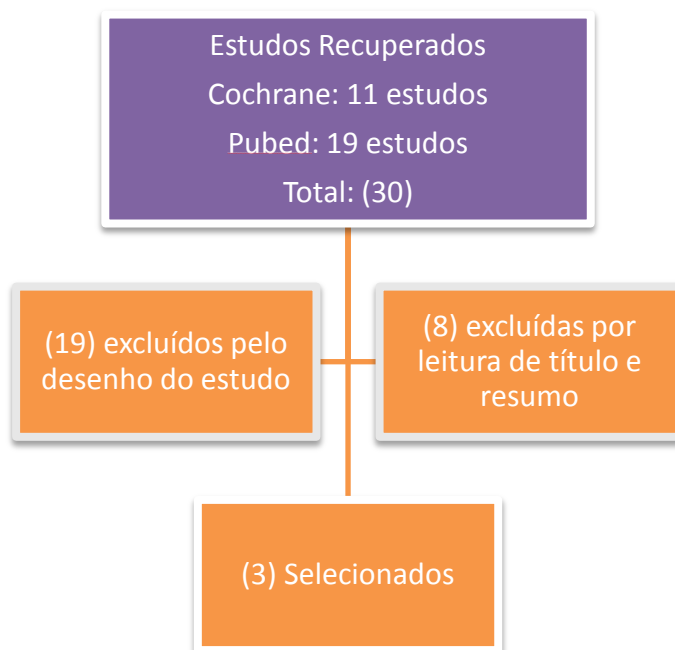
## 2-Metodologia

Utilizando a questão de pesquisa qual seja: “fluoruracila creme é eficaz e seguro no tratamento tópico das lesões por HPV em pacientes imunocomprometidos?” “realizou-se busca bibliográfica, com o intuito de recuperar evidências de eficácia e segurança da intervenção nas principais bases de dados. Para tanto foram utilizados termos de busca controlados que se encontram detalhados no apêndice I.

As bases de dados utilizadas foram: Pubmed e Cochrane. Deu-se preferência a estudos de revisões sistemáticas com e sem metanálise. As bases de dados Micromedex(*drugdex healthcare series*) e *Up to date* foram utilizadas para recuperar informações sobre a tecnologia e o agravo analisados.

O processo de recuperação e seleção de evidências encontra-se resumido na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma para seleção de estudos incluídos.



A triagem dos artigos recuperados foi realizada com base na leitura de títulos e resumos.

Os artigos selecionados para o estudo foram sistematizados e submetidos à avaliação crítica da evidência aplicando-se as ferramentas AMSTAR (vide apêndice II).

## 3-Do medicamento<sup>3,4</sup>

A fluoruracila é uma droga antineoplásica que quando utilizada na forma tópica/creme possui as seguintes indicações:

- Ceratose actínica (solar ou senil);
- Doença de Bowen;
- Epiteliomas basocelulares superficiais simples ou múltiplos;
- Lesões pré-malignas;
- Epiteliomas basocelulares superficiais em áreas de radiodermite crônica e no tratamento das manifestações clínicas da infecção causada pelo HPV (papiloma vírus humano).

#### Contra Indicações:

Fluoruracila não deve ser utilizada no caso de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da formulação. Na condição de gravidez ou possibilidade do quadro, esta droga não deve ser utilizada.

#### Apresentação e Posologia:

A fluoruracila tópica é comercializada na forma de creme, na concentração 5% e apresentada em bisnaga de 15g.

Para HPV o creme tópico deve ser aplicado nas lesões provocadas por um período de 3 a 8 dias. A recomendação é que a aplicação deve ocorrer no período noturno, antes de deitar, após esvaziamento completamente a bexiga.

Preço Unitário: R\$ 12,10

#### Reações Adversas

- Vermelhidão na região da área tratada.
- Possível diminuição ou ausência da atividade da enzima diidropirimidina-desidrogenase - DPD. Podendo gerar uma toxicidade letal a vida do paciente.
- Cefaleias, tonturas e náuseas podem ocorrer.

#### **4-Do protocolo clínico e linhas de tratamento para tratamento de lesões associadas ao HPV**

O protocolo de diretrizes terapêuticas do tratamento integral de pessoas com infecção de doenças sexualmente transmissíveis aponta algumas linhas de tratamento, bem como medidas preventivas, das lesões anovaginais associadas ao HPV. São elas:

Para tratamento: Podofilina 10% - 25% (solução); Ácido tricloroacético (ATA) a 80% - 90% (solução); Eletrocauterização; Crioterapia e Exérese cirúrgica.

Para prevenção: uso de camisinha e vacinação.

A base de dados *uptodate* reúne informações de tratamento de lesões do HPV em homens com base em evidências e indica linhas de tratamento a serem praticadas. São elas:

- Terapias de primeira linha aplicadas ao paciente: Imiquimod; Podofilotoxina e sinecatequinas.
- As terapias administradas pelo clínico de primeira linha incluem: crioterapia; Ácido tricloroacético (TCA) e Remoção cirúrgica (excisão, eletrocirurgia ou laser).

Outras terapias como a resina de Podofilina e o **5-fluorouracil tópico (5-FU)** também são utilizadas, mas não estão indicadas como tratamento de primeira linha devido aos efeitos colaterais e problemas causados pela medicação.

O uso do medicamento cidofovir está associado a tratamento da doença refratária.

#### **5-Evidências de eficácia e segurança do fluoruracil creme<sup>5, 6,7</sup>**

Três revisões sistemáticas foram selecionadas para leitura completa tendo sido sistematizadas e apresentadas no apêndice II. O primeiro estudo avaliou a eficácia e segurança de intervenções médicas (não cirúrgicas) para lesão intra-epitelial vulvar de alto grau - VIN de alto grau e apontou o imiquimod tópico como um tratamento seguro e eficaz para esta condição, embora tenha se registrado efeitos colaterais importantes. Os autores aduzem ainda que o cidofovir tópico pode ser uma alternativa terapêutica

aceitável ao imiquimod. Esse estudo não considera o fluoruracil como terapia para VIN de alto grau<sup>5</sup>.

Já o segundo, tinha por objetivo determinar quais intervenções são mais eficazes, seguras e toleráveis para o tratamento de mulheres com neoplasia intra-epitelial vulvar do tipo usual – uVIN e concluiu não ter encontrado evidências sobre a eficácia das intervenções médicas em relação às intervenções cirúrgicas. Apontou ainda que tanto imiquimod como cidofovir tópicos podem tratar aproximadamente metade dos casos de neoplasia intra-epitelial vulvar do tipo usual (uVIN), entretanto aponta dúvidas sobre a sustentação desse efeito. Esse estudo não considera o fluoruracil entre as terapias estudadas<sup>6</sup>.

Uma terceira revisão sistemática que avaliou a eficácia e segurança dos agentes: imiquimod, cidofovir, fluorouracil, eletrocauterização, interferon- $\alpha$  sistêmico e interferon- $\beta$ , e a combinação de interferon- $\alpha$  intralesional e podofilina no tratamento de verrugas anogenitais (AGW, condylomata acuminata) e na neoplasia intra-epitelial (IEN) em pacientes imunocomprometidos sugerem que nenhum dos tratamentos citados demonstrou superioridade estatisticamente significativa quando comparadas com placebo ou com outra intervenção ativa<sup>7</sup>.

## **6-Conclusão**

- Pacientes imunocomprometidos, inclusive os que convivem com HIV/Aids são propensos a lesões associadas ao vírus do papiloma humano.
- Atualmente há poucas evidências de eficácia de intervenções utilizadas nas abordagens terapêuticas de lesões ligadas ao vírus do papiloma humano anogenital.
- Em pacientes imunocompetentes o tratamento não cirúrgico de eleição, segundo protocolos de tratamento, para lesões associadas ao vírus do papiloma humano anogenital é podofilotoxina ou sinecatequinas. Entretanto há escassez de estudos que determinem a eficácia e segurança desses tratamentos em pacientes imunocomprometidos.

- A maioria dos protocolos e recomendações baseadas em evidência considera como potenciais agentes terapêuticos no manejo de lesões devidas ao HPV o imiquimod, o ácido tricloroacético, podofilotaxina, dentre outros.
- A maior parte das revisões sistemáticas recuperadas neste trabalho teve por objetivo avaliar o melhor tratamento para lesões decorrentes do HPV e não consideram o fluoruracil como opção terapêutica. Um deles comenta que este medicamento, assim como a bleomicina e trinitroclorobenzeno, foi largamente utilizado nos anos 90 tendo sido abandonado por ineficácia e inaceitável perfil de efeitos colaterais.
- As evidências recuperadas do uso de fluoruracil em lesões relacionadas ao HPV em pacientes imunossuprimidos são provenientes de estudos de qualidade variável, indo de muito baixa a moderada e não cooperam com o seu uso como droga de escolha para esses casos.
- A bula do medicamento fluoruracil tópico alerta para uma possível redução ou inatividade da enzima DPD em decorrência do uso do medicamento, podendo provocar uma toxicidade letal.

## **Referências**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
2. Uptodate. [Internet]. Condylomata acuminata (anogenital warts): Management of external condylomata acuminata in men. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-management-of-external-condylomata-acuminata-in-men/print?search=fluorouracil%20hpv&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-management-of-external-condylomata-acuminata-in-men/print?search=fluorouracil%20hpv&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)

3. Anvisa. Bulário eletrônico. Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda, 2016. Disponível em:  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11658882016&pIdAnexo=3045513](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11658882016&pIdAnexo=3045513).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preço em Saúde. [Internet]. Disponível em:  
<http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>.
- 5 - Pepas L, Kaushik S, Nordin A, Bryant A, Lawrie TA. Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8.
- 6 - Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1.
- 7- Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. Sex Transm Infect. 2017 Dec;93(8):543-550.

## Anexo I – Estratégia de Busca

Base	Descritores	Achados
Cochrane	Papillomavirus Infection or HPV Infection or HPV Infections or Human Papillomavirus Infection or Human Papillomavirus Infections or Papillomavirus Infection, Human or Papillomavirus Infections, Human (2) Human Immunodeficiency Virus or Immunodeficiency Virus, Human or Immunodeficiency Viruses, Human or Virus, Human Immunodeficiency or Viruses, Human Immunodeficiency or Human Immunodeficiency Viruses (3) fluorouracil #2 and #3 and #1	<b>Estudos recuperados:</b> 11; sendo 10 revisões e um ensaio clínico.  <b>Estudos selecionados:</b> 02
Pubmed	((("HIV"[Mesh] OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "human immunodeficiency virus"[All Fields]) OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("immunodeficiency"[All Fields] AND "virus"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "immunodeficiency virus, human"[All Fields]) OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("immunodeficiency"[All Fields] AND "viruses"[All Fields] AND "human"[All Fields])) OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("virus"[All Fields] AND "human"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields]) OR "virus, human immunodeficiency"[All Fields]) OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("viruses"[All Fields] AND "human"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields]) OR "viruses, human immunodeficiency"[All Fields]) OR ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "immunodeficiency"[All Fields] AND "viruses"[All Fields]) OR "human immunodeficiency viruses"[All Fields])) AND Review[ptyp]) AND ("Papillomavirus Infections"[Mesh] OR ("papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "papillomavirus infections"[All Fields] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "papillomavirus infection"[All Fields]) OR ("papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "papillomavirus infections"[All Fields] OR ("hvp"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "hvp infection"[All Fields]) OR ("papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "papillomavirus infections"[All Fields] OR ("hvp"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "hvp infections"[All Fields]) OR ("papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "papillomavirus infections"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "papillomavirus"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "human papillomavirus infection"[All Fields]) OR ("papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "papillomavirus infections"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "human papillomavirus infections"[All Fields]) OR ("papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "papillomavirus infections"[All Fields] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infection"[All Fields] AND "human"[All Fields])) OR ("papillomavirus infections"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "papillomavirus infections"[All Fields] AND "infections"[All Fields] AND "human"[All Fields])) AND "Fluorouracil"[Mesh] AND Review[ptyp])	<b>Estudos recuperados:</b> 19; sendo 01 revisão.  <b>Estudos selecionados:</b> 01



**Anexo II – Sistematização das evidências de eficácia e segurança**

Estudo	Objetivo	Desfecho/Comparador	Resultados	Conclusão	Observações
Pepas L, Kaushik S, Nordin A, Bryant A, Lawrie TA. Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD007924.	<p><b>Objetivo:</b> Avaliar a eficácia e segurança de intervenções médicas (não cirúrgicas) para lesão intra-epitelial vulvar de alto grau - VIN de alto grau.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.</p> <p><b>Amostra(n)=</b> Cinco ensaios clínicos envolvendo 297 mulheres com VIN de alto grau.</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <p><b>-Desfechos primários:</b></p> <p>(1) Resposta ao tratamento (com base em evidências clínicas e histológicas de resolução, regressão, persistência ou progressão); (2) Recorrência de VIN; (3) Progressão para o câncer da vulva.</p> <p><b>Desfechos secundários:</b></p> <p>(1)Dispareunia superficial; (2)Qualidade de vida (QdV), medida por uma escala validada; (3)Função sexual usando uma ferramenta validada.; (4)Eventos adversos do tratamento local.</p>	<p>Resposta ao tratamento: cinco a seis meses após o início do tratamento, as mulheres com NIV que receberam imiquimod tiveram uma resposta muito melhor ao tratamento do que aquelas que receberam placebo, em termos de atingir a remoção completa das lesões ou uma redução no tamanho ou grau histológico de lesões residuais (RR 11,95, IC 95% 3,21 a 44,51).</p> <p>Para o ensaio imiquimod versus cidofovir, a resposta global aos seis meses foi semelhante para os grupos de tratamento imiquimod e cidofovir com 52/91 (57%) versus 55/89 (62%) participantes respondendo, respectivamente (RR 0,92, IC 95% 0,73 a 1,18. Uma resposta completa ocorreu em 41 mulheres em cada grupo (45% e 46%, respectivamente; RR 1,00, IC 95% 0,73 a 1,37;</p>	<p><b>Conclusão dos autores:</b> O imiquimod tópico parece ser um tratamento seguro e eficaz para NIV de alto grau, embora os efeitos colaterais locais possam necessitar reduções. No entanto, dados de seguimento a longo prazo são necessários para corroborar a evidência limitada de que a resposta ao tratamento é sustentada, e avaliar qualquer efeito na progressão para o câncer vulvar. Evidências disponíveis sugerem que o cidofovir tópico pode ser uma boa alternativa ao imiquimod; entretanto, mais evidências são necessárias, particularmente em relação à eficácia relativa em resposta e progressão a longo prazo.</p>	<p><b>AMSTAR:</b> score 10/11</p>
Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L.	<p><b>Objetivo:</b> Determinar quais intervenções são mais eficazes, seguras e toleráveis para o tratamento de mulheres com uVIN.</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <p>Desfechos primários: (1)Resposta ao tratamento (com base na avaliação clínica ou histológica ou clínica e</p>	<p><b>Imiquimod versus placebo:</b> Cinco a seis meses após o início do tratamento, as mulheres com VIN do tipo usual (uVIN) que receberam imiquimod foram mais propensos a atingir a remoção completa ou parcial das lesões (razão de risco (RR) 11,95, intervalo de confiança de 95% 3.21 para 44,51.</p>	<p>O tratamento tópico (imiquimod ou cidofovir) pode efetivamente tratar cerca de metade dos casos de neoplasia intra-epitelial vulvar do tipo usual (uVIN) após 16</p>	<p><b>AMSTAR:</b> score 10/11</p>

<p>Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1.</p>	<p><b>Desenho do estudo:</b> revisão sistemática.</p>	<p>histológica de resolução, regressão, persistência ou progressão da NIV); (2) Recorrência de VIN no seguimento a longo prazo; (3) Progressão para o câncer vulvar Desfechos secundários: (1)Persistência do HPV-DNA; (2)Qualidade de vida, medida por uma escala validada, por exemplo, Índice Europeu de Qualidade de Vida, Versão 5D (EQ-5D); (3)Função sexual, avaliada usando uma ferramenta validada, por exemplo, o sistema de pontuação de autotclassificação sexual; (4) Controle de sintomas locais (dor, prurido, erosão / ulceração, dispareunia superficial, outros); e sintomas sistêmicos (fadiga, dor de cabeça, outros); (5)Eventos adversos; (5) suspensão do</p>	<p><b>Imiquimod versus cidofovir.</b> Evidências de qualidade moderada de um ECR bem conduzido envolvendo 180 mulheres sugeriram que o cidofovir foi tão efetivo quanto o imiquimode em relação às taxas de resposta em seis meses após a randomização (aproximadamente 46% da resposta completa em geral), mas o estudo não foi capaz de demonstrar diferença entre as duas modalidades de tratamento e dados de acompanhamento mais longos ainda devem ser relatados.</p> <p><b>Outras intervenções médicas</b> Com base na evidência limitada de um pequeno ensaio de 3-indole-carbinol, não está claro se este composto natural tem algum papel a desempenhar no tratamento de VIN. Não encontramos evidências sobre vacinas contra o HPV para tratar a uVIN.</p> <p><b>Intervenções cirúrgicas</b> Evidências de baixa qualidade sugerem que pode haver pouca diferença entre procedimentos de excisão e vaporização a laser no risco de recorrência de NIV ou progressão para câncer vulvar. No entanto, estas NRS foram insuficientes para detectar uma diferença. As taxas de recorrência variaram de 22% a 51%, com a ampla variação provavelmente devido a limitações metodológicas e diferenças entre os NRSs incluídos. A recidiva ocorreu em 51% das mulheres (37/70) no geral, em uma média de 14 meses, e foi mais comum em lesões multifocais do que unifocais (66% versus 34%). O câncer de vulva ocorreu em 11 mulheres (15,1%) no geral em uma média de 71,5 meses (9 a 259 meses).</p> <p><b>Intervenções médicas ou terapia fotodinâmica versus intervenções cirúrgicas</b></p>	<p>semanas de tratamento, mas a evidência sobre se este efeito é sustentado é limitada, e o risco de progressão para o câncer vulvar não é conhecido. No entanto, imiquimod e cidofovir tópicos parecem ser bem tolerados e podem ser favorecidos por algumas mulheres em relação ao tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico permanece disponível para as mulheres que não respondem ao tratamento clínico inicial.</p> <p>Pode haver pouca diferença entre a excisão cirúrgica e a vaporização a laser no risco de recidiva e progressão. As mulheres que se submetem a tratamento cirúrgico para uVIN têm cerca de 50% de chance de recidiva da condição, independentemente de o tratamento ser por excisão ou vaporização a laser, e o risco de progressão para câncer vulvar pode ser de até 15%. Encontramos evidências insuficientes para mostrar se um método de excisão</p>	
--	---	--	--	--	--

		<p>tratamento; (7) satisfação do paciente.</p> <p><b>Intervenções:</b></p> <p><b>Tipos de intervenções</b></p> <p>1. Intervenções cirúrgicas: Excisão (incluindo ampla excisão local e vulvectomy simples); Ablação (por exemplo, vaporização a laser de CO<sub>2</sub>, CUSA, crioterapia).</p> <p>2. Intervenções médicas: Medicamentos moduladores da imunidade (como imiquimod); medicamentos antivirais (como cidofovir); Vacinas contra o HPV; Outros tratamentos com medicamentos, por exemplo, I3C</p> <p>3. Outras intervenções, or exemplo, terapia fotodinâmica</p>	<p>Não encontramos evidências sobre a eficácia relativa das opções de tratamento médico em comparação com as opções de tratamento cirúrgico. Evidências de baixa qualidade de uma NRS sugeriram que a terapia fotodinâmica pode ser tão eficaz quanto as opções cirúrgicas (vaporização ou excisão a laser) e mais evidências são necessárias para apoiar esse achado.</p> <p><b>Intervenções médicas versus intervenções cirúrgicas</b></p> <p>Não encontramos evidências sobre a eficácia das intervenções médicas em relação às intervenções cirúrgicas.</p>	<p>cirúrgica (faca fria, excisão eletrocirúrgica de alça (CAF), laser, aspiração cirúrgica ultrassônica Cavitron (CUSA)) foi melhor que outro em termos de efetividade, efeitos adversos e qualidade de vida.</p> <p>Atualmente, não há evidências de como o tratamento médico se compara ao tratamento cirúrgico.</p>	
Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital	<b>Objetivo:</b> identificar e avaliar as evidências disponíveis de	<b>Intervenções estudadas:</b> imiquimod, cidofovir, fluorouracil, eletrocauterização,	<b>Imiquimod versus placebo:</b> Dois ensaios clínicos randomizados compararam imiquimod 5% creme com placebo; ambos os ensaios não demonstraram efeitos estatisticamente significativos em curto	Poucas das intervenções incluídas atingiram eficácia significativamente superior estatisticamente,	A qualidade da evidência variou de 'muito baixa'

<p>warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. Sex Transm Infect. 2017 Dec;93(8):543-550.</p>	<p>estudos controlados de intervenções para o tratamento de verrugas anogenitais (AGW, condylomata acuminata) e a neoplasia intra-epitelial (IEN) em pacientes imunocomprometidos.</p> <p><b>Amostra:</b> 11 estudos totalizando 506 pacientes.</p> <p><b>Desenho do estudo:</b> revisão sistemática.</p>	<p>interferon-<math>\alpha</math> sistêmico e interferon-<math>\beta</math>, e a combinação de interferon-<math>\alpha</math> intralesional e podofilina.</p> <p><b>Desfechos principais relatados:</b> (1) depuração completa às 4 semanas (2) depuração completa na semana 24; (3) desistências devido a eventos adversos (EAs).</p> <p><b>Outros desfechos considerados se disponíveis:</b> (1) dor; (2) AE local; (3) qualidade de vida - QV; (4) recorrência de lesões às 24 semanas ou aos 12 meses (<math>\pm</math> 2 meses) após o término do tratamento - EOT; (5) redução da gravidade da doença (redução na contagem de lesões, área da lesão ou grau de displasia).</p>	<p>prazo (RR agrupado 2,34, IC 95% 0,68 a 8,04, I<sup>2</sup> = 0%, GRADE: baixo). A redução da gravidade da doença foi mais frequente com o imiquimod em relação à depuração parcial (<math>\geq</math> 50% de APG inicial, RR 2,69, IC 95% 1,13 a 6,41, GRAU: moderada), mas não atingiu significância estatística em relação ao rebaixamento da NIA (RR 15,24, IC 95% 0,92 a 251,29, GRAU: baixo).</p> <p><b>Imiquimod versus eletrocautério</b></p> <p>Um ensaio clínico randomizado -ECR avaliou o creme imiquimod a 5% e o eletrocautério em pacientes com IEN intra-anal e perianal. A depuração histológica de IEN intra-anal e perianal foi menos frequente com imiquimod do que com eletrocautério, mas não a nível estatisticamente significativo (RR 0,62, IC 95% 0,34 a 0,1,12, GRAU: moderado). A análise separada do IEN intra-anal e perianal demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos (<math>\chi^2 = 5,41</math>, df = 1, p = 0,02): em relação a curta duração, o imiquimod foi estatisticamente significativo inferior ao eletrocautério no tratamento da IEN intra-anal (RR 0,47, IC 95% 0,24 a 0,92, GRAU: moderada), mas não no tratamento de IEN perianal (RR 1.36, IC 95% 0.75 a 2.45, GRAU: moderado). O rebaixamento histológico ocorreu com menor frequência (não estatisticamente significativo) com imiquimod do que com eletrocautério (RR 0,67, IC 95% 0,39 a 1,14, GRAU: moderado).</p> <p><b>Imiquimod vs 5-fluorouracil</b></p> <p>Um estudo investigou um terceiro grupo que aplica 5-fluorouracil a 2% em creme, permitindo uma comparação direta com imiquimod em participantes</p>	<p>independentemente de serem comparadas com placebo ou com outra intervenção ativa. Para o IEN intra-anal, o eletrocautério mostrou-se mais eficaz que o imiquimod 5% e o 5-fluorouracil a 2% em relação a depuração total em 4 semanas após a EOT. Essa superioridade não foi observada para o IEN perianal e não para o rebaixamento ou depuração de NIA de alto grau, embora o rebaixamento tenha ocorrido com maior frequência com o eletrocautério em ambas as comparações. Em comparação com o placebo, o imiquimod 5% creme foi estatisticamente superior em relação ao clearance parcial em participantes que tiveram verrugas externas. A depuração completa de curto prazo em participantes com verrugas externas e naqueles que tiveram AIN de alto grau assim como o rebaixamento no grau de displasia de NIA de alto grau foram mais frequentes no imiquimod do que nos grupos placebo, mas</p>	<p>a 'moderada' e foi limitada pelas amostras muitas vezes pequenas</p>
--	---	--	---	---	---

			<p>com IEN intra-anal ou perianal. Embora o rebaixamento de IEN de alto grau, as desistências devido a EA e a dor tenham sido maiores com imiquimod, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento para nenhum dos desfechos avaliados (GRADE: moderado). Recorrência a médio e longo prazo foram menos frequentes com imiquimod, mas novamente não em nível estatisticamente significativo (GRADE: moderado).</p> <p><b>5-Fluorouracil versus eletrocautério</b> Comparando 5-fluorouracil 2% creme com eletrocautério, um estudo demonstrou clearance histológico a uma frequência estatisticamente significativamente menor com fluorouracil do que com eletrocautério (RR 0,43, IC 95% 0,21 a 0,88, GRAU: moderado). Uma análise separada de IEN intra-anal e perianal não demonstrou diferenças entre os subgrupos para esta comparação (<math>\chi^2 = 1,71</math>, <math>df = 1</math>, <math>p = 0,19</math>). O rebaixamento histológico ocorreu com menor frequência (não estatisticamente significativo) com 5-fluorouracil do que com eletrocautério (RR 0,63, IC 95% 0,37 a 1,06, GRAU: moderado). Com relação à recorrência a médio e longo prazo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes, embora as recorrências tenham ocorrido em taxas mais altas com fluorouracil. Os abandono por EA e a dor durante o tratamento não diferiram estatisticamente entre os grupos de tratamento (GRADE: moderado).</p> <p><b>Cidofovir versus placebo</b></p>	<p>essas diferenças não alcançaram significância estatística. A combinação de eletrocautério com cidofovir 1% gel foi superior ao cidofovir isolado em relação a depuração completa de curta duração do AGW externo; nenhuma diferença foi vista para os outros resultados de eficácia e segurança.</p>	
--	--	--	--	---	--

			<p>Um pequeno ECR comparou creme de cidofovir a 1% com placebo em 12 participantes com AGW externo. Este estudo foi classificado como sujeito a alto risco de "outras fontes de viés" devido ao pequeno número de participantes e às diferenças nos parâmetros de doença específicos do HIV, indicando que os participantes do grupo placebo foram mais gravemente afetados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (GRADE: muito baixo para baixo).</p> <p><b>Cidofovir versus eletrocautério</b></p> <p>Um ECR comparou o gel de cidofovir a 1% com eletrocautério em participantes com AGW externo. O julgamento foi classificado com alto risco de "outras fontes de viés", devido à falta de dados de base sobre a gravidade da doença. A curto prazo, a depuração completa foi menos freqüente com cidofovir do que com eletrocautério, mas não em um nível estatisticamente significativo (RR 0,83, 95% CI 0,65 a 1,04, GRADE: baixo). Entretanto, naqueles pacientes cujas lesões foram eliminadas, a recorrência de médio prazo foi mais comum com o eletrocautério do que com o cidofovir (RR 0,48, 95% IC 0,24 a 0,96, GRADE: baixo).</p> <p><b>FN-α sistêmico versus IFN-β</b></p> <p>Um ECR comparou a aplicação intramuscular de IFN-α versus IFN-β em mulheres com "lesões genitais extensas do HPV" não especificadas. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada para CC de médio prazo (GRADE: baixo).</p>		
--	--	--	---	--	--

Declaração de conflito de interesse: as responsáveis pelo informe declaram não ter nenhum conflito de interesse inerente ao assunto e tecnologia aqui tratados.

Elaboração: Kelli Carneiro de Freitas Nakata e Luísa Daige Marques.