

Uso tópico do cidofovir para tratamento das lesões associadas ao Papillomavírus humano: revisão da literatura

Topical use of cidofovir for the treatment of lesions associated with human Papillomavirus: a literature review

Recebido em: 12/09/2016

Aceito em: 13/01/2017

**Juliana KISHISHITA; Elayne Karine Souto de MELO;
Ana Rosa Brissant de ANDRADE; José Wellithom Viturino da SILVA;
Giovana Damasceno SOUSA; Leila Bastos LEAL**

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Ciências Farmacêuticas, Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC), Avenida Professor Arthur de Sá, S/N, Cidade Universitária, Recife, PE. CEP: 50740-520, Brasil. E-mail: juliana_kishishita@hotmail.com

ABSTRACT

Genital warts are epithelial lesions induced by Human Papillomavirus (HPV). Nowadays, the techniques used to treat these lesions are painful and the relapses usually occur in short periods. Several studies have demonstrated the efficacy of cidofovir in the treatment of HPV among other viral infections. The objective of this literature review is to discuss about the drug and its clinical use in the treatment of HPV, presenting the dosage form, dosage, side effects and data on its efficacy. The results of this literature review showed that the intralesional and epidermal use of cidofovir in extemporaneous formulations are effective in the management of condyloma. The topical use of cidofovir is, therefore, a clinical alternative to conventional treatments, minimizing local side effects and avoiding the occurrence of systemic adverse effects. Therefore, it is necessary to standardize a topical formulation through pre-formulation studies and other clinical trials in order to obtain a stable, safe and effective preparation for the treatment of HPV-associated lesions.

Keywords: cidofovir; Human Papillomavirus; antiviral; topical therapy

RESUMO

As verrugas genitais são lesões epiteliais induzidas pelo Papillomavirus Humano (HPV). Atualmente, as técnicas utilizadas para tratamento dessas lesões são dolorosas e as recidivas costumam acontecer em um curto espaço de tempo. Diversos estudos têm demonstrado a eficácia do cidofovir no tratamento de HPV entre outras infecções virais. O objetivo dessa revisão de literatura é fazer uma abordagem sobre o fármaco e a sua utilização clínica no tratamento de HPV, apresentando a forma farmacêutica, posologia, reações adversas e dados sobre sua eficácia. Os resultados da pesquisa bibliográfica mostraram que o uso intralesional e epidérmico do cidofovir em formulações extemporâneas tem se mostrado eficaz no manejo dos condilomas. A utilização tópica do cidofovir se apresenta, portanto, como uma alternativa clínica aos tratamentos convencionais, minimizando os efeitos colaterais locais e evitando a ocorrência de efeitos adversos sistêmicos. Diante disso, faz-se necessária a padronização de uma formulação tópica através de estudos de pré-formulação e demais ensaios clínicos visando a obtenção de uma preparação estável, segura e eficaz para tratamento das lesões associadas ao HPV.

Palavras-chave: cidofovir; Papillomavirus humano; antiviral; terapia tópica

INTRODUÇÃO

Condilomas acuminados ou verrugas genitais, popularmente conhecidas como cristas de galo, são lesões epiteliais causadas pelo vírus do papiloma humano (HPV). Estima-se que, no mundo, 1% ou mais pessoas são acometidas a cada ano por essas lesões e que surgirão cerca de 30 milhões de novos casos por ano de lesões vulvares por HPV, sendo a maioria delas, condilomas (1,2). Nos Estados Unidos da América (EUA), o HPV anogenital acomete cerca de 15% dos indivíduos ou aproximadamente 24 milhões de pessoas (3).

A maioria das infecções por HPV são assintomáticas, e aproximadamente 1% resulta em lesões clinicamente aparentes, a maior parte benigna e relacionada aos HPV subtipos 6 e 11, nos quais se inserem os condilomas acuminados. Esses, por sua vez, podem ainda ter caráter transitório e regredirem espontaneamente (4). No entanto, em pacientes portadores do vírus HIV, devido à imunodepressão, as manifestações anogenitais induzidas pelo HPV costumam ser mais agressivas e com maior número de recidivas (5).

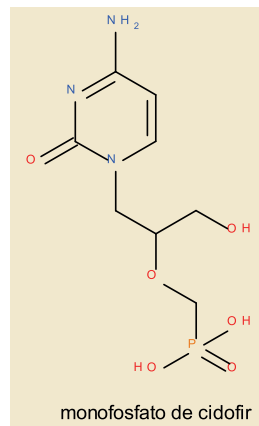
O vírus do papiloma humano não é sensível aos antivirais disponíveis. Portanto, o manejo dos condilomas acuminados costuma ser feito com cauterizações químicas, utilizando podofilina ou ácido tricloroacético, entre outros. Nos casos de insucesso terapêutico ou na dependência da localização, as lesões condilomatosas podem ser removidas cirurgicamente, eletrocauterizadas a frio ou por laser (6,7). No entanto, essas técnicas costumam ser dolorosas e as recidivas costumam acontecer em curto espaço de tempo. Diante disso, uma alternativa para o tratamento seria a utilização do cidofovir, fármaco antiviral que tem demonstrado eficácia clínica após aplicação tópica em pacientes com lesões associadas ao HPV (9,16, 27-44).

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada com base em análise documental de artigos científicos internacionais e incluídos resultados entre 1995 e 2015. Trata-se de uma revisão da literatura na qual foram analisados informações e estudos sobre a utilização clínica do cidofovir, com administração tópica para tratamento de lesões dérmicas associadas a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). A pesquisa foi realizada nos bancos de dados Scielo, PubMed, Science Direct e LILACS e foram utilizados como descritores: papiloma vírus humano, HPV, cidofovir, condilomas, Vistide®.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O cidofovir, (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina (HPMPC), é um fármaco pertencente à classe dos análogos nucleosídicos, sendo um análogo do monofosfato de desoxicidina. Tem peso molecular de 279,19 g/mol e fórmula molecular $C_8H_{14}N_3O_6P$. Apresenta-se como um pó cristalino branco e funde-se à temperatura de 260°C (8).



Esse fármaco possui um amplo espectro antiviral, agindo contra diferentes patógenos, dentre eles o citomegalovírus, vírus do papiloma humano, vírus do herpes simples, vírus Varicela-Zoster, Vírus Epstein-Barr, herpes vírus 6, 7 e 8, *Poxviridae*, poliomavírus e adenovírus (9).

Seu mecanismo de ação se dá por meio do metabólito ativo (difosfato de cidofovir) que age por inibição competitiva pelo substrato da enzima DNA polimerase que o vírus utiliza para se replicar, tendo uma potente atividade antiviral e um vasto espectro contra o herpes vírus e HPV (10). Ao contrário do aciclovir e do ganciclovir, o cidofovir não precisa passar pela etapa inicial de fosforilação para ser ativado, reação essa catalisada pela enzima timidinaquinase codificada pelo vírus (11). O cidofovir também pode ser incorporado à porção terminal da cadeia de DNA viral do citomegalovírus (12). Como um mecanismo adicional ou alternativo, esse fármaco pode ainda inibir a proliferação de células infectadas pelo HPV induzindo a apoptose e sua ação prolongada deve-se ao longo tempo de meia-vida de seus metabólitos ativos, favorecendo uma melhor adaptação posológica através de doses menos frequentes (13).

Após a administração via oral (p.o.), subcutânea (s.c.) e intravenosa (i.v.) do cidofovir, foi verificada uma biodisponibilidade menor que 5,3% para p.o. quando comparada com a i.v., na concentração de 10

mg/kg, sendo considerada muito baixa em virtude da pouca permeabilidade do grupo fosfonato na mucosa intestinal. A administração s.c. apresentou uma biodisponibilidade de 98,5%, quando comparada com a via i.v., sendo a dosagem máxima tolerada de 3 mg/kg. Maiores concentrações provocaram dor local e fibrose transitória (14).

O efeito adverso mais pronunciado provocado pelo cidofovir foi a nefrotoxicidade, relatado em 25,6% dos pacientes submetidos a transplante de células-tronco (15), fortemente relacionado à sua ação sistêmica, sendo observado em apenas um único caso relacionado às aplicações intralesionais e tópicas (8,14,15,16). Nessas, por sua vez, podem ocorrer eventuais vermelhidão, ardor e dor local que geralmente desaparecem durante o período de descanso inserido nos ciclos de tratamento tópico (13). Diante dos efeitos adversos sistêmicos, deve-se ter cautela em relação à sua administração endovenosa, visto que a nefrotoxicidade cumulativa ocasionada pelo fármaco é dose-limitante (15). Outro evento adverso relatado foi o desenvolvimento de displasia durante tratamento de papilomatose respiratória recorrente (RRP). No entanto, não foi comprovado o potencial carcinogênico do fármaco, visto que o índice de desenvolvimento de degenerações malignas espontâneas encontrou-se entre 2 e 3% (17).

Mesmo diante dos relatos relacionados à nefrotoxicidade provocada pelo uso do cidofovir, em estudo publicado por Bhadri e cols. (2009) que avaliou a utilização desse fármaco por via intravenosa em crianças e adolescentes portadoras de adenovírus, foi demonstrado que o cidofovir é um fármaco seguro e bem tolerado. Dos vinte e três pacientes participantes do estudo, apenas dois apresentaram nefrotoxicidade cumulativa e nenhum necessitou de terapia renal (18).

Estudos pré-clínicos mostraram que a aplicação tópica de solução do cidofovir 1% inibiu ou preveniu o desenvolvimento de papilomas, quando aplicado em coelhos inoculados com Papilloma vírus (19). De acordo com Cundy e cols. (1997), a adição de 10% de propileno-glicol ao gel de hidroxietilcelulose contendo 1% do cidofovir facilitou a permeação do fármaco na pele de coelhos, sendo uma informação importante sobre o desenvolvimento e padronização da formulação para uso tópico (11).

Em relação aos efeitos colaterais, estudos realizados em coelhos e ratos evidenciaram efeitos embriotóxicos, o que levou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a não recomendar a utilização em mulheres grávidas.

Diversos estudos clínicos foram publicados relatando a eficácia do cidofovir frente a diferentes infecções virais. Capaccio e cols. (2009) avaliaram a utilização intraliesional do cidofovir 0,5% após excisão cirúrgica de lesões papilomatosas nasais recorrentes em pacientes HIV positivos e Hepatite C vírus positivos verificando que não houve recidivas após 30 meses do último tratamento (20). Stragier e cols. (2002) relataram quatro casos de pacientes submetidos à terapia com cidofovir (creme 1% ou injeção intraliesional de 2,5 mg/mL) para o tratamento de lesões induzidas por HPV resultando na regressão ou desaparecimento das lesões em três casos (21). BJORANG e cols. (2002), utilizaram o cidofovir, na forma de infusão, em uma paciente submetida a transplante renal, imunodeprimida com infecção por polyomavirus (BK vírus), nas concentrações de 0,25 mg/kg e 0,45 mg/kg em solução salina. Houve diminuição da imunossupressão, sendo verificada a ausência do vírus no sangue após quatro meses de tratamento e queda na carga viral encontrada na urina (22).

Em adição às infecções virais, foi relatada ainda, a eficácia do cidofovir no tratamento de *Molluscum contagiosum* em crianças HIV positivas, após a administração tópica do cidofovir 3%. Após dois meses de tratamento estas lesões foram curadas e não apresentaram recidivas após 18 e 21 meses do término da terapia (12).

Dentre o amplo espectro antiviral do cidofovir, é importante salientar sua ação contra o vírus do papiloma humano. O HPV é um vírus pertencente à família Papovaviridae, possui aproximadamente 55 nm de diâmetro, sem envelope, com 72 capsômeros, em um capsídeo com arranjo icosaédrico (23). Diversos tipos do vírus já foram identificados e estão associados às suas diferentes manifestações nas membranas das mucosas e na pele. Segundo Câmara e cols. (2003), os tipos 1, 2, 3, 4 e 10 estão associados a lesões benignas na pele; os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 56, 66 e 68 relacionam-se as lesões benignas nas mucosas anogenitais; e os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 e 58 são associados às lesões malignas da mucosa anogenital (24). O alvo da infecção pelo HPV são as células mais profundas do tecido epitelial alcançadas através de microlacerações ou fissuras epiteliais. As proteínas do capsídeo viral interagem com as proteínas da superfície celular favorecendo a penetração do vírus que perde seu capsídeo e expõe seu DNA ao núcleo da célula hospedeira (24, 25). Seu período de incubação é de duas a oito semanas e é influenciado pelo estado imunológico do indivíduo (23).

Estudos realizados em diferentes países evidenciaram a eficácia clínica da aplicação tópica do cidofovir

em pacientes portadores de HPV (Quadro 1). No Brasil, não existe referência sobre sua utilização tópica. No entanto, que Pontes e cols. (2009), realizaram estudo clínico da injeção local do cidofovir (intralesional após remoção das lesões) no tratamento de papilomatose laríngea recorrente em crianças (26).

No Quadro 1 pode ser observado que gel, creme e pomada são as formas farmacêuticas tópicas mais citadas pelos diversos autores para tratamento das lesões, com concentrações variando entre 1% e 3%. Destas, a forma farmacêutica creme, na concentração de 1%, é predominante. Visto que emulsões necessitam de controle de inúmeros parâmetros, é imprescindível que haja padronização da formulação tópica, por meio de estudos de pré-formulação, observando sua estabilidade e segurança, bem como a avaliação da irritabilidade dérmica, visando minimizar possíveis efeitos colaterais cutâneos.

No Quadro 1 também é possível constatar que todos os estudos mostraram uma resposta completa e/ou parcial ao uso tópico de cidofovir nas lesões causada pela HPV, variando entre 47% e 100%, e com recidivas abaixo de 36%. Além disso, os efeitos adversos mostraram ser menos agressivos em relação aos tratamentos

convencionais provocados por cauterizações químicas, electrocauterizações e criocauterizações.

Assim, apesar da necessidade de padronização da formulação e do estabelecimento de um protocolo para seu uso clínico, é evidente a eficácia clínica da aplicação tópica do cidofovir como uma alternativa ao tratamento de pacientes portadores de HPV.

CONCLUSÃO

A utilização tópica do cidofovir tem se mostrado eficaz no tratamento de diversas infecções virais e, em especial, de lesões associadas ao HPV. Todavia, o emprego de preparações contendo cidofovir ocorrem quando outros recursos terapêuticos não obtêm sucesso.

As formulações utilizadas nos estudos clínicos encontrados na literatura foram preparações extemporâneas manipuladas a partir da forma farmacêutica injetável. Dessa forma, tornam-se necessários estudos de pré-formulação de uma forma farmacêutica de uso tópico a partir do insumo farmacêutico ativo e a realização de demais estudos clínicos visando a obtenção de uma preparação alternativa, segura e eficaz.

Quadro 1: Estudos clínicos utilizando cidofovir tópico para tratamento de pacientes portadores de HPV.

| Autores (Ano)/ Local | Estudo | Forma farmacêutica/ Posologia | Efeitos adversos | Resultados/ reincidência/ observações |
|---|---|---|--------------------------------------|--|
| Palacios e cols (2015)/ Espanha (27). | Estudo de caso: Tratamento de Neoplasia intraepitelial da vulva. | Creme 1%. Aplicação a cada 48 horas, durante 6 meses. | Sem efeitos adversos. | Resposta completa a nível vulvar e resposta parcial a nível de perineal e perianal. |
| Field e cols (2009)/ Irlanda (28). | Estudo de caso: Tratamento de verrugas em 7 pacientes pediátricos. | Pomada 1%. Aplicação única com oclusão. Tratamento com duração média de 8 semanas. | Irritação local e leve formigamento. | Quatro pacientes obtiveram eliminação completa das verrugas. Uma criança interrompeu tratamento. Somente um caso de recidiva. |
| Cha e cols (2005)/ Estados Unidos (29). | Estudo de caso: Tratamento de verrugas vulgares em paciente imunodeprimido. | Creme 1%. Aplicado 2 vezes por dia durante 7 dias, alternando com 7 dias sem tratamento. Total de 3 ciclos. | Inflamação modesta sem eritema. | Resolução completa sem recidiva durante 10 meses após a terapia tópica. |
| Padilla e cols (2014)/ Espanha (30). | Estudo retrospectivo observacional: Tratamento de verrugas periungueais em 41 pacientes imunocompetentes. | Creme 3%. Geralmente aplicada 2 vezes ao dia. | Irritação local. | 56,1% obtiveram resposta completa, 29,2% resposta parcial 14,6% sem resposta. Houve 6 recidivas durante o período de acompanhamento. |
| Cleary e cols (2014)/ Irlanda (31). | Estudo de caso: Tratamento de verrugas cutâneas refratárias em uma criança após transplante de coração. | Formulação tópica a 3%*. | Não citado. | Todas as lesões faciais e as que afetavam às mãos foram completamente resolvidas. Não houve recidiva das lesões após 12 meses após o tratamento. |
| Fernández-Morano e cols (2013)/ Espanha (32). | Estudo retrospectivo descritivo: Tratamento de verrugas anogenitais em pacientes imunocompetentes. | Creme 1% e 3%. Aplicado 1 ou 2 vezes por dia, entre 3 e 7 dias por semana, durante 1 a 12 semanas. | Irritação local. | Todos os pacientes obtiveram resposta ao tratamento, 6 pacientes com resposta completa e 3 com resposta parcial. Dos pacientes que tiveram resposta completa, 2 apresentaram recidiva. |
| Orlando e cols (2002)/ Itália (33). | Estudo piloto prospectivo randomizado: Tratamento de verrugas genitais em 26 paciente HIV+. | Gel 1%. Aplicado 5 vezes por semana, durante no máximo 6 semanas. | Erosões locais. | Houve resposta completa em 76,2% de 26 doentes tratados com cidofovir tópico. Com taxa de 35,29% de recidiva. |

| Autores (Ano)/ Local | Estudo | Forma farmacêutica/ Posologia | Efeitos adversos | Resultados/ reincidência/ observações |
|--|--|---|--|---|
| Stier e cols (2013)/ Inglaterra (34). | Estudo clínico fase II: Tratamento de lesões associadas a neoplasia escamosa perianal e vulvar intra-epitelial de alto grau em pacientes HIV+. | Creme 1%. Aplicado uma vez por dia durante 5 dias, seguido de um período de 9 dias sem aplicação, constituindo um ciclo de 14 dias. Duração de 6 ciclos. | Dor, ardor e irritação em 25 pacientes e ulceração em 13 pacientes. | No geral, 15% tiveram uma resposta completa ao tratamento, 36% resposta parcial, 21% sem resposta e 6% evoluíram para doença progressiva. |
| Padilla e cols (2014)/ Espanha (35). | Estudo retrospectivo observacional: Tratamento de verrugas plantares em 35 pacientes imunocompetentes. | Creme 3% em 33 pacientes. Creme 1% em 2 pacientes. 31 pacientes aplicaram 2 vezes ao dia enquanto 4 aplicaram 1 vez ao dia. | Irritação local em 2 dos pacientes que utilizaram cidofovir 3% com aplicação 2 vezes ao dia. | 57,5% dos pacientes que usaram creme 3% apresentaram resposta completa, 21,2% resposta parcial e 21,21% sem resposta. Os pacientes que usaram creme 1% obtiveram resposta parcial. Dois pacientes que tiveram resposta completa, tiveram recorrência. |
| Fernández - Morano e cols (2011)/ Espanha (36). | Estudo retrospectivo descritivo: Tratamento de verrugas virais recorrentes em 17 crianças imunocompetentes. | Creme 3%. Aplicação 2 vezes por dia, sem ocluir a verruga durante 1 a 32 semanas. | Irritação local e erosão labial. | Houve resposta completa ao tratamento em 13 crianças, 2 respostas parciais e 2 não responderam ao tratamento. Sem dados sobre reincidências. |
| Corte e cols (2010)/ Espanha (37). | Estudo de caso: Tratamento de lesões por papilomavírus em paciente imunodeprimida. | Gel 1%. Realizados 24 ciclos de duas semanas cada, com aplicação nos 5 primeiros dias e descanso nos 9 dias subsequentes. | Dor durante o primeiro ciclo. | Redução das lesões iniciais para 3,3% na mão esquerda e 1,5% na mão direita após o final dos ciclos. |
| Mariño e cols (2007)/ Espanha (38). | Estudo de caso: Tratamento de lesões verrucosas nos pés por HPV em mulher transplantada. | Pomada 3% (Base Beeler) Aplicação durante dez semanas, sendo 2 vezes ao dia, em aplicações alternadas com vaselina salicilada. | Irritação local e ulcerações. | O tratamento foi suspenso devido aos EA. Uso de ácido salicílico pode ter contribuído para estes EA relatados. |
| Snoeck e cols (2001)/ Bélgica (39). | Estudo clínico fase II, duplo-cego, controle com placebo. Tratamento de infecções genitais por HPV. | Gel 1%. Aplicação em 19 pacientes durante 5 dias, 1 vez ao dia, seguida de observação por 1 semana em um total de 6 ciclos. Total 30 pacientes: 19 administraram o cidofovir contra 11 que administraram o placebo. | Dor, prurido e rash local em ambos os grupos (cidofovir e placebo). | Resposta completa em 47% dos pacientes que utilizaram o cidofovir comparado com nenhuma resposta para o grupo placebo. |
| Van Pachterbeke e cols (2009)/ Bélgica (40). | Estudo clínico randomizado, duplo-cego. Tratamento de neoplasias intraepitelial cervical (CIN 2) em 48 mulheres. | Gel 2%. Aplicação 3 vezes por semana e conização após a sexta semana. | Erosão vaginal e queimação vulvo-vaginal. | Constatação que 60,8% dos cones retirados estavam livres das lesões. |
| Koonsaeng e cols (2001)/ Tailândia, EUA, Bélgica (41). | Estudo de caso: Tratamento de neoplasia intraepitelial vulvar. | Pomada 1% (Base Beeler). Aplicação 1 vez ao dia, durante 5 dias, com 5 dias de descanso durante 5 meses. | Dor local e ulcerações. | Cura total das lesões após 5 meses de aplicações intermitente sem recidivas até 36 meses após o tratamento. |
| Geerinck e cols (2001)/ Bélgica (42). | Estudo de caso: Tratamento de dermatite pustular contagiosa na mão esquerda de paciente imunocomprometido. | Creme 1% (base Beeler). Utilização uma vez ao dia por 5 dias consecutivos e cinco dias de descanso (5 ciclos). | Não citado | Houve recorrência após 2 meses, sendo realizado um novo tratamento de dois ciclos de 9 dias. Após 1 ano, não houve recorrência. |
| Coremans e cols (2003)/ Bélgica (43). | Estudo comparativo: Tratamento de condiloma acuminado onde 27 pacientes receberam o cidofovir e 20 tratados com remoção por coagulação. | Creme 1% (base Beeler). Aplicação durante 5 dias por 5 horas com intervalo de 1 semana. Durante 18 semanas ou até regressão visual das lesões. | Dor local e ulcerações. | O uso do cidofovir ocasionou regressão parcial ou total em 92% dos pacientes. A taxa de recorrência foi de 3,7% para o cidofovir contra 55% para os tratados com coagulação. |

| Autores (Ano)/ Local | Estudo | Forma farmacêutica/ Posologia | Efeitos adversos | Resultados/ reincidência/ observações |
|---|---|--|--|--|
| Bonatti e cols (2007)/ Áustria e Bélgica (9). | Tratamento de papilomavirus associado a lesões de pele em pacientes transplantados. | Caso 1-condiloma anal- Injeção intralesional e manutenção com gel durante 3 meses. Caso 2-Condiloma uretral- Injeção intralesional (4 aplicações) e imunossupressão com rapamicina. Caso 3-Condiloma vaginal, vulvar e anal- Injeção intralesional (4 aplicações) e imunossupressão com rapamicina. Caso 4-Verrugas vulgares nas mãos, pés e nariz- Pomada e injeção local. | Não citado | Caso 1-Recorrência após 1 ano, sendo tratado com remoção cirúrgica e imiquimod. Caso 2- Após 24 meses não houve recorrência. Caso 3- Após 4 meses houve recorrência apresentando Papanicolaou positivo (PAP) IV. Nova aplicação e após 6 meses ocorreu mudança no padrão de PAP IV para PAP II. Caso 4- Redução de verrugas com a modificação do imunossupressor. |
| Tristam e cols, (2005)/ Inglaterra (44). | Estudo clínico em um total de 12 mulheres com Neoplasia intraepitelial anogenital. | Pomada 1% | Ulcerações sem efeitos visíveis nas proximidades da lesão. | Total de 4 mulheres apresentaram completa regressão, 5 respostas parciais, 2 sem resposta e 1 mulher apresentou uma evolução do caso. |
| Matteelli e cols (2001)/ Itália (16). | Estudo piloto, randomizado, controlado com placebo. Tratamento de verrugas anogenitais em pacientes HIV+. | Creme 1%. Aplicação uma vez ao dia por 5 dias durante 2 semanas. | Erosão da mucosa | Redução em mais de 50% na área das verrugas em 58% dos pacientes. Não houve resposta para uso do placebo. |

*Forma farmacêutica não especificada pelo autor.

REFERÊNCIAS

- Lacey, CJN; Garnett, GP. Promising control of genital warts: but is elimination possible?. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 4-6. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70297-8
- Fridman FZ, Pessim SA. Tratamento da neoplasia intraepitelial vulvar com imiquimode. *Rev Bras Genitoscopia* 2009; 3: 84-87.
- Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189:S3-S11. DOI: 10.1067/S0002-9378(03)00789-0
- Nicolau SM. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina, 2002.
- Pincinato AL, Horta SHC, Ramacciotti Filho PR, Formiga GJS. Recidiva de lesões associadas ao HPV em pacientes HIV positivos após tratamento cirúrgico. *Rev Bras Coloproct* 2009; 29: 169-173.
- Phelps WC, Alexander KA. Antiviral therapy for human papillomavirus: rationale and prospects. *Ann Intern Med* 1995; 123: 168-182. DOI: 10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00008
- Fracaro AMM, Silva DRAD, Morioka RH, Guebarovski AL, Delfino VDA, & Mocelin AJ. Transformação maligna de condiloma acuminado gigante em dois transplantados renais. *J Bras Nefrol* 2003; 25: 160-164.
- Zabawski JR, Edward J. A review of topical and intralesional cidofovir. *Dermatol Online J* 2000; 6:3.
- Bonatti H, Aigner F, De Clercq E, Boesmueller C, Widschwendner A, Larcher C, Margreiter R, Schneeberger S. Local administration of cidofovir for human papilloma virus associated skin lesions in transplant recipients. *Transpl Int* 2007; 20: 238-246. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00430.x
- Cundy KC. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 127-143. DOI: 10.2165/00003088-199936020-00004
- Cundy KC, Lynch G, Lee WA. Bioavailability and metabolism of cidofovir following topical administration to rabbits. *Antiviral Res* 1997; 35: 113-122. DOI: 10.1016/S0166-3542(97)00022-3
- Toro JR, Wood LV, Patel NK, Tuner ML. Topical cidofovir: a novel treatment for recalcitrant molluscum contagiosum in children infected with human immunodeficiency virus 1. *Arch Dermatol* 2000; 136: 983-985. DOI: 10.1001/archderm.136.8.983
- De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 569-596. DOI: 10.1128/CMR.16.4.569-596.2003

14. Wachsmann M, Petty BG, Cundy KC, Jaffe HS, Fisher PE, Pastelak A, Lietman PS. Pharmacokinetics, safety and bioavailability of HPMPC (cidofovir) in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antiviral Res* 1996; 29:153-161. DOI: 10.1016/0166-3542(95)00829-2
15. Jacobsen T, Sifontis N. Drug interactions and toxicities associated with the antiviral management of cytomegalovirus infection. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 1417-1425. DOI: 10.2146/ajhp090424
16. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, Forleo MA, Gulletta M, Ciravolo G. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. *Sex Transm Inf* 2001; 28:343-346.
17. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 871-879. DOI: 10.1007/s00405-008-0658-0
18. Bhadri VA, Lee-Horn L, Shaw PJ. Safety and tolerability of cidofovir in high-risk pediatric patients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 373-379. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2009.00391.x
19. Duan J, Paris W, Marte J, Roopchand D, Fleet TL, Cordingley MG. Topical effects of cidofovir on cutaneous rabbit warts: treatment regimen and inoculum dependence. *Antiviral Res* 2000; 46: 135-144. DOI: 10.1016/S0166-3542(00)00080-2
20. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Corbellino M, Paravicini C, Menzo S. et al. Surgery and topic cidofovir for nasal squamous papillomatosis in HIV+ patient. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 937-939. DOI: 10.1007/s00405-008-0769-7
21. Stragier I, Snoeck R, De Clercq E, Van den Oord JJ, Van Ranst M, & De Greef H. Local treatment of HPV-induced skin lesions by cidofovir. *J Med Virol* 2002; 67: 241-245. DOI: 10.1002/jmv.2213
22. Bjorng O, Tveit H, Midtvedt K, Broch LU, Scott H, Andresen PA. Treatment of polyomavirus infection with cidofovir in a renal-transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2023-2025. DOI: 10.1093/ndt/17.11.2023
23. Castro TMPG, Neto CER, Scala KA, Scala WA. Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70: 546-550. DOI: 10.1590/S0034-72992004000400017
24. Camara GNNL, Cruz MR, Veras VS, Martins CRF. Os papilomavírus humanos – HPV: histórico, morfologia e ciclo biológico. *Universitas: Ciências de Saúde* 2003; 1: 149-158.
25. Tancredi ARC. Estudo clínico, epidemiológico, histológico de papilomas da mucosa oral e sua relação com o papilomavírus humano (HPV) através das técnicas de hibridização in situ e PCR [Tese de Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2007. 13p.
26. Pontes P, Weckx LLM, Pignatari SSN, Fujita RR, Avelino MAG, Sato J. Aplicação local de cidofovir como tratamento adjuvante na papilomatose laríngea recorrente em crianças. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55: 581-586. DOI: 10.1590/S0104-42302009000500023
27. Palacios JMS, Jiménez JBR, Bernier MA, Morano TF, de Troya Martín M, Ortiz LL. Tratamiento de la neoplasia vulvar intraepitelial con cidofovir tópico: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2015; 58. DOI: 10.1016/j.pog.2015.07.005
28. Field S, Irvine AD, Kirby B. The treatment of viral warts with topical cidofovir 1%: our experience of seven paediatric patients. *Br J Dermatol.* 2009; 160(1): 223-224. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08947.x
29. Cha S, Johnston L, Natkunam Y, Brown J. Treatment of verruca vulgaris with topical cidofovir in an immunocompromised patient: a case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2005;158-161. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2005.00099.x
30. Padilla España L, Boz J, Fernández Morano T, Arenas - Villafranca J, Troya M (2014). Successful treatment of periungual warts with topical cidofovir. *Dermatol Ther.* 2014; 337-342. DOI: 10.1111/dth.12161
31. Cleary A, Watson R, McMahon CJ. Successful treatment of refractory cutaneous warts using topical 3% cidofovir in a child after heart transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 971-972. DOI: 10.1016/j.healun.2014.02.012
32. Fernández-Morano T, del Boz J, Frieyro-Elichegui M, Repiso JB, Padilla-España L, de Troya-Martín M. Tratamiento de verrugas anogenitales con cidofovir tópico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2013; 31: 222-226. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.09.015
33. Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, Merli S, Cargnel A. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients. *Aids* 2002; 16: 447-450.
34. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, Jay N, Berry J. M., Wilkin T, Aboulafia D. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS.* 2013; 545. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835a9b16
35. Padilla España L, Boz J, Fernández Morano T, Arenas Villafranca J, Troya Martín M. Topical cidofovir for plantar warts. *Dermatol Ther.* 2014; 89-93. DOI: 10.1111/dth.12061
36. Fernández - Morano T, Del Boz J, González - Carrascosa M, Tortajada B, de Troya M. Topical cidofovir for viral warts in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 1487-1489. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03961.x
37. Corte RMM, Mel EP, Herreros JMC, & Paloma JB. Gel de cidofovir al 1% en lesiones por papilomavirus en una paciente con inmunodeficiencia congênita. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28:209-210. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.02.018

38. Mariño AT, González JRC, Bobo MTI, Rodríguez FA. Cidofovir topico para el tratamiento de verrugas plantares. 36th ESCP Symposiumon. Clinical Pharmacy. Estambul, Turquia, 25-27 Octubre 2007. DOI: 10.1016/j.farma.2009.07.004
39. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M. et al. Phase II, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. CID 2001; 33:597-602. DOI: 10.1086/322593
40. Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D. & Bossens, M. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: Results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study. Gynecol Oncol 2009; 115:68-74. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.06.042
41. Koonsaeng S, Verschraegen C, Freedman R, Bossens M, Kudelka A, Kavanagh J. & Snoeck, R. Successful treatment of recurrent vulvar intraepithelial neoplasia resistant to interferon and isotretinoin with cidofovir. J Med Virol 2001; 64:195-198. DOI: 10.1002/jmv.1036
42. Geerinck K, Lukito G, Snoeck R, De Vos R, De Clercq E, Vanrenterghem Y. & Maes, B. A case of human orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream. J Med Virol 2001; 64:543-549. DOI: 10.1002/jmv.1084
43. Coremans G, Margaritis V, Snoeck R, Wyndaele J, De Clercq E, Geboes K. Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. Dis Colon Rectum 2003, 46:1103-1107. DOI: 10.1007/s10350-004-7287-5
44. Tristam A, Fiander A. Clinical responses to cidofovir applied topically to women with high grade vulval intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2005, 99:652-655. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.127