



UTILIZAÇÃO DE IMIQUIMODE PARA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL: RELATO DE CASO

Use of imiquimode for vaginal intraepithelial neoplasia: case report

Mariana Coeli Torres¹, Attilio Brisighelli Neto²

^{1,2}Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF). Bragança Paulista – SP.

Resumo

Introdução: O câncer vaginal, responsável por algo em torno de 3% de todas as malignidades ginecológicas, costuma estar associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), e a condição parece desenvolver-se a partir de uma lesão epitelial pré-cancerosa denominada neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA). A estratégia de tratamento mais adequada para a NIVA ainda não foi estabelecida. Contudo, diversos estudos já relataram sucesso com a utilização do imiquimode no tratamento da NIVA. **Objetivo:** Relatar um caso de utilização de imiquimode para tratamento de NIVA realizado em nosso Serviço. **Método:** Trata-se de um relato de caso único atendido no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia (SGO) do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus – HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista, SP. A paciente em questão autorizou a utilização dos dados contidos em seu prontuário por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nenhuma informação que permita a identificação do paciente foi divulgada. **Relato do Caso:** Tratou-se de uma paciente de 41 anos, portadora do HIV e com múltiplos resultados de alterações citopatológicas no colo uterino. A paciente foi posteriormente diagnosticada com NIVA III, e iniciou tratamento com o fármaco imiquimode, resultando na diminuição do grau de NIVA, que foi reduzido de III para I em 16 semanas. **Conclusão:** O imiquimode, em nosso relato, se mostrou eficiente na remissão do grau de NIVA.

Palavras-chave: Ginecologia. Neoplasia Intraepitelial. Vagina. Diagnóstico. Tratamento. Imiquimode.

Abstract

Background: Vaginal cancer, which accounts for around 3% of all gynecological malignancies, is usually associated with human papillomavirus (HPV) infection, and the condition appears to develop from a precancerous epithelial lesion called neoplasm vaginal intraepithelial (NIVA). The most suitable treatment strategy for NIVA has yet to be published. However, several studies have already reported success with the use of imiquimod in the treatment of NIVA. **Aim:** To report a use case of imiquimod for the treatment of NIVA performed in our Hospital. **Method:** This is a unique case report seen at the Gynecology and Obstetrics Service (SGO) of the Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, located in the city of Bragança Paulista, SP, Brazil. The patient authorized the use of the data contained in her medical records by signing a free and informed consent form. No information allowing identification of the patient was disclosed. **Case Report:** This is a 41-year-old patient, HIV positive and with multiple results of cytopathological changes in the uterine cervix. The patient was later diagnosed with NIVA III, and started treatment with the drug imiquimod,



effective in decreasing the NIVA grade, which was reduced from III to I in 16 weeks. Conclusion: In our report, imiquimod is disclosed in the NIVA grade remission.

Keywords: Gynecology. Intraepithelial Neoplasia. Vagina. Diagnosis. Treatment. Imiquimod.

Introdução

O câncer vaginal, responsável por algo em torno de 3% de todas as malignidades ginecológicas, costuma estar associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV), comprometendo sobremaneira a qualidade de vida das pacientes acometidas. A condição parece desenvolver-se lentamente a partir de uma lesão epitelial pré-cancerosa denominada neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), de forma semelhante ao câncer cervical (AO et al., 2021b). A NIVA é uma manifestação benigna da infecção por HPV, e que tem sido frequentemente subdiagnosticada, a despeito da melhoria dos métodos de diagnóstico ocorridas na última década. Cabe dizer que a NIVA, em quase todas as pacientes, é assintomática e não apresenta lesões que possam ser facilmente identificadas. A NIVA pode ocorrer como uma condição isolada ou ser concomitante a uma neoplasia intraepitelial cervical ou vulvar e a maioria delas está infectada pelo HPV 16 (AO et al., 2021).

A NIVA é uma doença rara e associada não somente à infecção pelo HPV, mas também a fatores de risco como idade avançada, história de histerectomia ou câncer cervical. Um dado importante para o seu diagnóstico é a presença de achados citológicos anormais, muitas vezes sem sintomas clínicos. Sobre o seu tratamento, apesar das várias modalidades disponíveis, a taxa de recorrência de NIVA de alto grau é alta, e seu potencial maligno não pode ser refutado, sugerindo uma avaliação especializada e vigilância em longo prazo (YU; QU; LIU, 2021)

O imiquimode é um medicamento utilizado para controlar e tratar verrugas anogenitais, carcinomas basocelulares superficiais e ceratoses actínicas, estando inserido na classe de drogas imunomoduladoras. O medicamento modifica a resposta imune induzindo a produção de várias citocinas, como interferon-alfa, interferon-gama, fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-1, interleucina-6 e interleucina-8. Ainda, ativa as respostas imunes inatas e adaptativas por meio da ligação ao receptor Toll-like 7 e ativação do fator nuclear kappa-B, com a liberação de citocina resultante e recrutamento de células plasmocitoides para o local de aplicação do medicamento com subsequente liberação de interferon-alfa e um Resposta Th1. Além de sua atividade antiviral, o imiquimode induz apoptose de células cancerosas da pele, demonstrando assim atividade antitumoral (NANDA; BERMUDEZ, 2021).

A estratégia de tratamento mais adequada para a NIVA ainda não foi estabelecida. Contudo, diversos estudos já relataram sucesso com a utilização do imiquimode no tratamento da NIVA (BUCK; GUTH, 2003; DIAKOMANOLIS; HAIDOPOULOS; STEFANIDIS, 2002; IAVAZZO et al., 2008; INAYAMA et al., 2021; LIN et al., 2012; POLICIANO et al., 2016; SASAGASAKO et al., 2020; TAINIO et al., 2016; TRANOULIS et al., 2017). Com base nestes estudos, pretende-se, com este trabalho, descrever a utilização do imiquimode para tratamento de um caso de NIVA em nosso Serviço, fornecendo informações que poderão auxiliar o médico ginecologista na tomada da melhor decisão clínica frente a pacientes com diagnóstico de NIVA.

Objetivo

Relatar um caso de utilização de imiquimode para tratamento de NIVA realizado em nosso Serviço.



Método

Trata-se de um relato de caso único atendido no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia (SGO) do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus – HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista, SP. A paciente em questão autorizou a utilização dos dados contidos em seu prontuário por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nenhuma informação que permitisse a identificação do paciente foi divulgada. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUSF, e aprovado segundo parecer número 5.102.777 de 12 de novembro de 2021, por atender as diretrizes previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que discorre sobre os aspectos éticos e legais das pesquisas envolvendo seres humanos.

Relato do Caso

Tratou-se de uma paciente de 41 anos, auxiliar de limpeza, natural de Mairiporã - SP e residente de Bragança Paulista - SP, que foi encaminhada ao SGO do HUSF pelo ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) de uma Unidade Básica de Saúde (UBS). O resultado de uma colpocitologia oncológica realizada no dia 21 de outubro de 2021 demonstrava que a paciente era portadora de um carcinoma escamoso invasivo. Ainda, existia queixa de corrimento amarelado com odor forte há 3 meses, todavia sem sangramento, sinusorragia ou dispareunia. A paciente havia passado por 10 gestações, com 7 partos vaginais, 2 partos por cesárea e 1 gestação ectópica, já tendo sido submetida à laqueadura tubária e salpingooforectomia. Sua menarca foi aos 14 anos, sexarca aos 15 anos, relatando que se relacionava sexualmente apenas com um parceiro fixo. A paciente era portadora do vírus da imunodeficiência humana (HIV), com tratamento irregular devido à dificuldade de adesão.

A conduta seguida pelo ambulatório de PTGI foi a realização de uma colposcopia com biópsia (às 6h e 12h do colo uterino), e no exame foram observados JEC (junção escamo colunar) 0, além de um achado colposcópico maior. Posteriormente, o resultado de um estudo anatomopatológico, realizado em dia 13 de dezembro de 2011, foi de neoplasia intra-epitelial cervical de Grau III (NICIII). Devido à discordância entre as biópsias do dia 21 de outubro de 2011 e 13 de dezembro de 2011, optou-se por uma nova biópsia no dia 29 de maio de 2012, onde foram coletadas amostras dos quatro quadrantes do colo uterino. A biópsia revelou um carcinoma *in situ* com extensão glandular. Foi realizada uma conização no dia 26 de dezembro de 2012, e a análise anatomopatológica confirmou um carcinoma *in situ* com extensão glandular e margens comprometidas.

A paciente foi então encaminhada para o ambulatório de oncologia pélvica, sendo submetida a uma histerectomia de tipo I, além de uma salpingooforectomia direita, ambas realizadas no dia 18 de julho de 2013. A análise anatomopatológica do material proveniente das cirurgias revelou um carcinoma *in situ* de colo uterino com extensão glandular. As alterações presentes eram compatíveis com a atividade do HPV, e seu endométrio se encontrava em estado proliferativo. A margem de lesão ectocervical exibia focos que sugeriam o acometimento do tecido.

Após a cirurgia, a paciente continuou em acompanhamento no ambulatório de PTGI e oncologia pélvica, realizando posteriormente colpocitologias oncológicas trimestrais e exames clínicos ginecológicos. Foram reforçadas as orientações sobre a importância do tratamento correto do HIV, e a paciente foi encaminhada ao ambulatório de infectologia.

No dia 23 de outubro de 2018, a paciente passou por uma consulta no ambulatório de PTGI, sendo realizada coleta colposcópica do fundo vaginal, que demonstrou a existência de uma lesão intraepitelial de alto grau. Posteriormente, no dia 13 de março de 2020, foi realizada uma nova



colposcopia com coleta de biópsia, e o estudo anatomopatológico do procedimento demonstrou NIVA de grau III (NIVA III). Nessa mesma consulta, a paciente informou que estava fazendo tratamento adequado do HIV com o infectologista, que pediu uma contagem de seus linfócitos CD4 +.

Frente ao diagnóstico de NIVA III, foi proposto pela equipe do ambulatório de PTGI um tratamento com imiquimode (50 mg / g, 2 vezes por semana, por 16 semanas), com realização de uma nova coleta colposcópica e biópsia após 8 semanas de tratamento no intuito de acompanhar evolução do caso. A aplicação do fármaco era realizada diretamente no colo uterino com escova genital.

Após quatro semanas de tratamento, a paciente retornou para uma nova coleta de colposcopia e biópsia, cujo resultado anatomopatológico demonstrou a existência de uma NIVA de grau II (NIVA II). As aplicações continuaram sendo realizadas 2 vezes por semana, por mais 4 semanas, esquema proposto inicialmente pela equipe. Ao final das 16 semanas de tratamento, foi realizada uma nova colposcopia e biópsia de fundo vaginal, cujo o resultado anatomopatológico revelou uma NIVA de grau I (NIVA I).

Discussão

A incidência da NIVA é estimada em 0,2 a 0,3 casos por 100.000 mulheres, consistindo em 1% de todas as neoplasias intraepiteliais da região inferior do trato genital. Sabe-se que esta neoplasia se trata de uma lesão precursora que pode progredir para carcinoma vaginal. Os fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de NIVA envolvem promiscuidade, início precoce de relações sexuais, consumo de tabaco e infecção por HPV. Além disso, mulheres com histórico de câncer do colo do útero ou que sofram de condiloma acuminado, estão em maior risco de desenvolver NIVA em comparação com a população em geral. A maioria das pacientes é assintomática, mas uma pequena proporção delas pode procurar exame médico devido a corrimento vaginal recorrente ou sangramento anormal. No que diz respeito às suas características clínicas, a NIVA é geralmente multifocal com tendência de evolução para o terço superior da vagina, incluindo a abóbada vaginal. Seu diagnóstico é geralmente definido por um teste de Papanicolau de rotina, e sua confirmação geralmente é feita por meio de biópsias guiadas por colposcopia de áreas suspeitas, seguindo o indicativo citológico anterior (ROUNTIS et al., 2020).

Este relato descreveu uma paciente de 41 anos, portadora do HIV e com múltiplos resultados de alterações citopatológicas no colo uterino. A mesma foi posteriormente diagnosticada com NIVA III, e iniciou tratamento com o fármaco imiquimode, resultando na diminuição do grau da NIVA de III para I no período de 16 semanas.

Sasagasaki et al. (2020), descreveram o caso de uma mulher de 53 anos, grávida de cinco semanas, que foi diagnosticada com carcinoma papilífero de células escamosas por biópsia, sendo submetida à conização, histerectomia abdominal total e salpingooforectomia bilateral. O exame histológico revelou neoplasia intraepitelial cervical de grau 3, com margens cirúrgicas livres e, 3 anos após a histerectomia, seu esfregaço vaginal revelou células escamosas atípicas, levando ao diagnóstico patológico de NIVA III. Foi realizada uma vaginectomia parcial, e a NIVA III foi detectada na lesão com margens positivas. Com quatro meses de acompanhamento, o esfregaço vaginal revelou uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), e a biópsia subsequente durante a colposcopia apontou um diagnóstico patológico de NIVA III. Três meses após a vaporização com laser de CO₂, o esfregaço vaginal revelou HSIL com suspeita de recorrência, e um tratamento com imiquimode foi iniciado. Um sachê de imiquimode creme a 5% (0,25 g) foi aplicado em toda a vagina da paciente três vezes por semana durante 14 semanas, sem complicações aparentes,



e três anos após o tratamento, não houve recorrência. Para os pesquisadores, este caso demonstrou que o imiquimode tópico, com acompanhamento cuidadoso, é um tratamento eficaz para NIVA, sendo inclusive bem tolerado.

Wouters e colaboradores (2019), descreveram o caso de uma paciente de 45 anos com infecção pelo vírus *herpes simplex*, que apresentava antecedentes de redução de mama, além de uma cesariana. A paciente se apresentou ao ambulatório hospitalar com um esfregaço cervical anormal, detectado pelo programa nacional de rastreamento de pré-malignidade cervical da Holanda. O exame colposcópico e histológico revelou HSIL, e a paciente optou pelo tratamento com imiquimode para evitar o procedimento excisional. Após 4 semanas de aplicação vaginal do imiquimode, o ginecologista decidiu interromper o tratamento devido aos efeitos adversos sistêmicos, sendo eles cefaleia, dor abdominal, náuseas, fadiga, febre e erosão espontânea da córnea. A paciente referia corrimento e sangramento vaginal uma semana antes do aparecimento dos efeitos sistêmicos. Nenhum teste laboratorial foi realizado, e as culturas foram negativas para microrganismos que poderiam explicar a erosão da córnea. Como havia a hipótese de que o creme poderia ser a causa das queixas, o tratamento foi interrompido, e em 45 dias todas as queixas cederam, incluindo a recuperação da erosão da córnea.

Policiano et al. (2016), relataram o caso de uma paciente de 50 anos que foi submetida a uma conização devido a uma neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de alto grau. O resultado da análise anatomopatológica revelou um carcinoma escamoso IA1 sem invasão linfovascular, e uma vaginoscopia revelou a presença de uma lesão extensa ocupando os dois terços superiores das paredes vaginais. Uma biópsia mostrou a existência de uma NIVA de alto grau, e o imiquimode foi aplicado. Como efeitos indesejados, ocorreram pequenas úlceras e dores que, todavia, não foram suficientemente graves para interromper a terapia. Um mês após o tratamento, uma vaginoscopia confirmou o desaparecimento completo das lesões, e uma histerectomia total extrafascial com excisão de 10 mm do manguito vaginal, além de uma anexectomia bilateral, foram realizadas sem complicações. A avaliação anatomopatológica não revelou lesões displásicas, e o acompanhamento por 3 anos não apontou recidivas.

Conclusão

O câncer vaginal, responsável por algo em torno de 3% de todas as malignidades ginecológicas, costuma estar associado à infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Tal condição parece desenvolver-se lentamente a partir de uma lesão epitelial pré-cancerosa denominada neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA), de forma semelhante ao câncer cervical. A NIVA é uma manifestação benigna da infecção por HPV, e tem sido frequentemente subdiagnosticada, a despeito da melhoria dos métodos de diagnóstico ocorrida na última década.

O imiquimode tem sido utilizado com sucesso no tratamento da NIVA, com as pacientes tratadas não tendo recorrências de suas neoplasias. Porém, são necessárias mais evidências clínicas da eficácia e segurança do imiquimode, visto que em algumas pacientes ocorrem efeitos adversos como cefaleia, dor abdominal, náuseas, fadiga, febre e erosão espontânea da córnea, dentre outros.

Este trabalho descreveu uma paciente de 41 anos, portadora do HIV e com múltiplos resultados de alterações citopatológicas em seu colo uterino. Posteriormente, foi realizado o diagnóstico de NIVA III, com início do tratamento com o fármaco imiquimode, resultando na diminuição do grau da NIVA de III para I em 16 semanas, demonstrando a eficiência da terapêutica empregada.



Para o futuro, é sugerida a realização de estudos clínicos que evidenciem a segurança do uso do imiquimode em pacientes com NIVA, pois seus efeitos colaterais podem trazer prejuízos às pacientes, além de induzir algumas delas a desistir do tratamento, que parece ser bastante promissor na remissão do grau da NIVA.

Referências

- AO, M. et al. A retrospective study of cytology and HPV genotypes results of 3229 vaginal intraepithelial neoplasia patients. *Journal of Medical Virology*, 30 ago. 2021.
- BUCK, H. W.; GUTH, K. J. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, v. 7, n. 4, p. 290–293, out. 2003.
- DIAKOMANOLIS, E.; HAIDOPOULOS, D.; STEFANIDIS, K. Treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream. *The New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 5, p. 374, 1 ago. 2002.
- IAVAZZO, C. et al. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, v. 101, n. 1, p. 3–10, abr. 2008.
- INAYAMA, Y. et al. Imiquimod for vaginal intraepithelial neoplasia 2-3: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, v. 160, n. 1, p. 140–147, jan. 2021.
- LIN, C.-T. et al. Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 51, n. 4, p. 533–538, dez. 2012.
- NANDA, J.; BERMUDEZ, R. Imiquimod. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- POLICIANO, A. C. F. et al. Topical Therapy With Imiquimod for Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Case Series. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, v. 20, n. 3, p. e34, jul. 2016.
- ROUNTIS, A. et al. Management options for vaginal intraepithelial neoplasia. *International Journal of Clinical Practice*, v. 74, n. 11, p. e13598, nov. 2020.
- SASAGASAKO, N. et al. Recurrent vaginal intraepithelial neoplasia successfully treated with topical imiquimod: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, v. 13, n. 3, p. 19, set. 2020.
- TAINIO, K. et al. Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia-Imiquimod, laser vaporisation and expectant management. *International Journal of Cancer*, v. 139, n. 10, p. 2353–2358, 15 nov. 2016.
- TRANOULIS, A. et al. Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of Vaginal intraepithelial neoplasia-A systematic review of the literature and a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 218, p. 129–136, nov. 2017.
- WOUTERS, T. et al. Systemic adverse events in imiquimod use for cervical intraepithelial neoplasia – A case series. *Case Reports in Women's Health*, v. 21, p. e00105, 6 mar. 2019.
- YU, D.; QU, P.; LIU, M. Clinical presentation, treatment, and outcomes associated with vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective study of 118 patients. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 47, n. 5, p. 1624–1630, maio 2021.