

Associação de aciclovir oral e imiquimode no tratamento de herpes simples genital hipertrófico em paciente com sida: relato de dois casos *

Association of oral acyclovir and imiquimod for the treatment of hypertrophic genital herpes simplex in HIV positive patients: report of two cases

Lívia do Nascimento Barbosa¹
Ana Luisa Furtado³
Egon Daxbacher⁵

Roberto Souto²
Alexandre Carlos Gripp⁴

Resumo: Herpes simples crônico é doença capaz de gerar apresentações exuberantes, principalmente em pacientes com sida. O provável mecanismo da formação dessas lesões hiperplásicas consiste na invasão viral dos linfócitos T CD4 situados na epiderme. Diante das dificuldades terapêuticas e da grande taxa de insucesso do tratamento nesses pacientes, novas terapias têm sido citadas na literatura atualmente. O conhecimento da imunopatologia ratificou o mecanismo pelo qual o imiquimode poderia ser eficaz como terapia adjuvante aos antivirais. Relatamos aqui dois casos de pacientes tratados com aciclovir associado ao imiquimode tópico que obtiveram resposta clínica excepcional.

Palavras-chave: Conduta do tratamento medicamentoso; Falha de tratamento; Herpes genital; Infecções oportunistas relacionadas com a aids; Síndrome de imunodeficiência adquirida

Abstract: Chronic herpes simplex can present as exuberant clinical lesions, especially in HIV patients. The most probable mechanism of formation of these lesions is the invasion of the epidermal CD4 T cells by the herpes simplex virus. Due to the therapeutic difficulties and the high rates of treatment failure amongst these patients, new drugs are currently being discussed on the literature. Studies based on the immunopathology of these lesions have suggested that imiquimod might work as an adjuvant therapy to the antiviral drugs. Here we present two cases of excellent response to treatment with topical imiquimod as an adjuvant drug to acyclovir.

Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS-Related opportunistic infections; Herpes genitalis; Medication therapy management; Treatment failure

O vírus do herpes simples (HSV) é considerado a causa mais comum de úlcera genital. Sua ocorrência em pacientes com sida é capaz de gerar apresentações crônicas com formas clínicas atípicas e severas.¹ Dentro desse contexto, discute-se muito hoje sobre novas tentativas terapêuticas, visto o crescente número

de pacientes refratários aos tratamentos atuais e o surgimento de cepas de HSV resistentes ao aciclovir. Os casos discutidos adiante exemplificam a dificuldade diagnóstica de lesões vegetantes em pacientes imunodeprimidos, além de demonstrar sucesso terapêutico com o uso do imiquimode tópico atuando como

Recebido em 09.05.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 13.07.2011.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Hupe-Uerj) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Mestranda do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (Huap-UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

² Médico; preceptor do ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Hupe-Uerj) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Médica; especializanda em dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Hupe-Uerj) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Mestre em dermatologia; professor assistente de dermatologia e responsável pela enfermagem de dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Hupe-Uerj) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Médico; preceptor do ambulatório de hanseníase do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Hupe-Uerj) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

droga adjuvante aos antivirais para a melhora clínica desses pacientes.²

CASO 1: Paciente de 42 anos procurou nosso serviço queixando-se de lesão exsudativa e indolor na bolsa escrotal, iniciada havia dois anos (Figura 1). O paciente relatava ser HIV-positivo havia três anos, em uso de Biovir® e efavirenz. Segundo o paciente, inúmeras tentativas terapêuticas foram implementadas, dentre elas o uso de aciclovir oral por muitos meses, além de aciclovir via endovenosa, sem melhora clínica satisfatória. Na consulta, o paciente tinha CD4 = 150 células/mm³ e carga viral muito elevada. No exame dermatológico observou-se uma lesão vegetante, exulcerada e exsudativa, medindo cerca de 10 cm, acometendo grande parte da bolsa escrotal do paciente. O estudo histopatológico confirmou a hipótese clínica de herpes simples crônico. Nesse momento, indicamos internação hospitalar e início de aciclovir venoso na dose de 10 mg/kg três vezes por dia, por 10 dias, além de procedimento cirúrgico de *shaving* da lesão, com o intuito de diminuir o tecido hiperplasiado, acreditando-se que a penetração da medicação administrada seria mais eficaz. Na alta hospitalar, o paciente apresentou apenas melhora parcial da lesão. Diante da dificuldade da realização de provas de sensibilidade do HSV aos análogos de nucleosídeos, optamos por manter terapia oral com valaciclovir e associar imiquimode tópico, baseando-nos em seu efeito antiviral e antiproliferativo. O paciente manteve tratamento por cerca de três meses com cura clínica total e sem evidências de recidiva da lesão após suspensão das medicações (Figura 2).

CASO 2: Paciente de 45 anos, masculino, com sida havia nove anos, sem terapia antirretroviral, apre-



FIGURA 1: Lesão em tratamento com aciclovir oral

sentava lesão exulcerada, com bordas elevadas, de aproximadamente 12 cm, havia um ano. A lesão manteve aumento progressivo, apesar do uso de aciclovir oral. Indicada internação hospitalar e iniciado tratamento com aciclovir venoso por 10 dias. Nessa ocasião foi realizada biopsia do local, cujo diagnóstico foi compatível com herpes simples crônico. Houve melhora da lesão, com cicatrização parcial. Iniciou-se terapia antirretroviral nessa ocasião, havendo boa aderência ao tratamento (lopinavir + ritonavir, lamivudina e tenofovir). No momento da alta hospitalar, a carga viral do paciente era indetectável e a contagem de CD4 = 315. Foi mantido aciclovir profilático na dose de 400 mg 8/8 h. Porém, apesar da melhora parcial, a lesão ainda apresentava-se com bordas vegetantes e exsudativas. Em virtude da refratariedade do quadro, optamos por iniciar imiquimode três vezes por semana na área vegetante, adjuvante ao uso do aciclovir oral na mesma dose anterior. Após cerca de um mês, o paciente apresentou excelente resposta terapêutica, com cicatrização total da lesão. Diante do quadro, suspendemos o uso do imiquimode e reduzimos a dose de aciclovir oral para 200 mg 8/8 h, sem sinais de recidiva da lesão após seis meses de acompanhamento ambulatorial.

Entre as indicações clínicas do imiquimode, considera-se de eficácia comprovada sua utilização para HPV genital e perianal, carcinoma basocelular (CBC) superficial e ceratose actínica. A frequência de aplicação varia de acordo com a patologia, a resposta terapêutica e a irritação local. Entre as indicações *off-label*, existem relatos na literatura sobre o uso também na doença de Bowen, papulose bowenoide, eritroplasia de Queyrat, lentigo maligno melanoma, queiloide, hemangioma infantil, micose fungoide e como coadjuvante em recidivas de herpes simples.

O imiquimode em imunocompetentes apresenta ação imunomoduladora, estimulando a produção de IFN- α e outras substâncias, além de efeitos indiretos: antiviral e antitumoral. Essas citocinas possuem ação ativadora da imunidade celular, ou TH1, justificando o último efeito citado.³

Diante do crescente número de pacientes imunodeprimidos pelo HIV, pode-se deparar hoje com inúmeros novos quadros da infecção pelo HSV.^{3,4} Sabe-se que o provável mecanismo da formação dessas lesões hiperplásicas consiste na invasão viral dos linfócitos T CD4 e das células dendríticas situadas na epiderme, as quais, quando estimuladas, são capazes de responder com padrão imunológico TH2, produzindo IL-4 e TNF- α , que são responsáveis pela proliferação dos queratinócitos e fibroblastos, por aumento do colágeno e por ação antiapoptótica.³

É importante reiterar que ambos os pacientes acima citados já estavam em uso do aciclovir oral

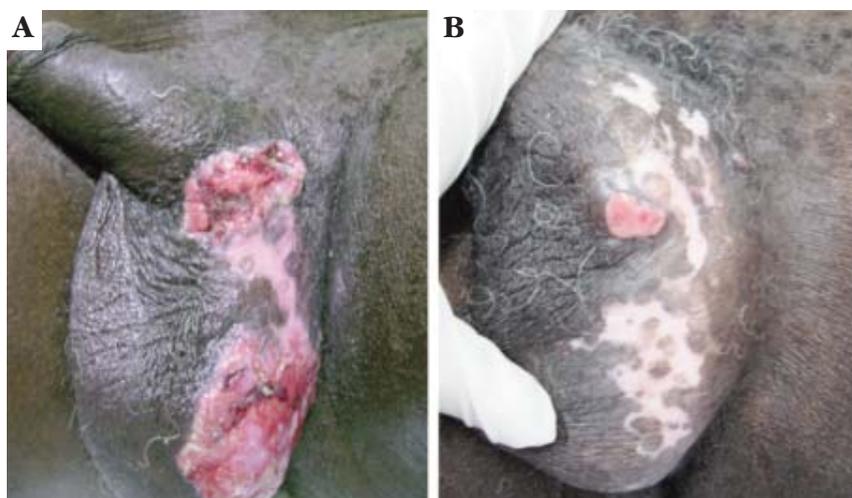


FIGURA 2: A. Lesão após tratamento cirúrgico e aciclovir venoso; B. Lesão após uso de imiquimode tópico

como monoterapia por longos períodos, sem nunca ter obtido cura clínica satisfatória. Nos casos em que não se obtém melhora clínica com a monoterapia com os análogos nucleosídeos, segundo a literatura, deve-se realizar teste de resistência viral ao aciclovir e, caso confirmada, deve-se substituir a medicação em uso ou acrescentar ao tratamento foscarnet, cidofovir 1%-2% tópico ou imiquimode creme como terapia adjuvante, podendo-se ou não optar por procedimentos de ressecção cirúrgica.

No caso do imiquimode, o conhecimento da imunopatologia ratificou o mecanismo pelo qual essa

medicação seria capaz de combater esses quadros, considerando-se seus efeitos antiproliferativos e produtores de IFN- α , sendo esse último muito importante na defesa contra infecções virais.⁵ Por esses benefícios, considera-se o imiquimode excelente adjuvante tópico nos casos de herpes genital resistentes à terapia convencional.

Cabe ressaltar a importância da constante vigilância diagnóstica diante desse tipo de lesão, em razão de seus diversos diagnósticos diferenciais, como carcinoma espinocelular, condiloma acuminado, leishmaniose cutânea e outras doenças infectocontagiosas.⁶ □

REFERÊNCIAS

1. Santos OLR. Herpes Simples. *An Bras Dermatol*. 2000;75:261-75.
2. Samaratunga H, Weedon D, Musgrave N, McCallum N. Atypical presentation of herpes simplex (chronic hypertrophic herpes) in a patient with HIV infection. *Pathology*. 2001;33:532-5.
3. Abbo L, Vincek V, Dickinson G, Shrestha N, Doblecki S, Haslett PA. Selective defect in plasmacytoid dendritic cell function in a patient with AIDS-associated atypical genital herpes simplex vegetans treated with imiquimod. *Clin Infect Dis*. 2007;44:25-7.
4. Carrasco DA, Trizna Z, Colome-Grimmer M, Tying SK. Verrucous herpes of the scrotum in a human immunodeficiency virus-positive man: case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:511-5.
5. Fangman WL, Rao CH, Myers SA. Hypertrophic herpes simplex virus in HIV patients. *J Drugs Dermatol*. 2003;2:198-201.
6. Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Horta SHC, Ferreira AF, Almeida LV. Hypertrophic herpes simplex simulating anal neoplasia in AIDS patients Report of five cases. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:2289-93.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Lívia do Nascimento Barbosa
Rua Presidente Backer, 72, ap. 801, Icaraí
24220-041 Niterói, RJ
E-mail: barbosalivia@terra.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Barbosa LN, Souto R, Furtado AL, Gripp AC, Daxbacher E. Associação de aciclovir oral e imiquimode no tratamento de herpes simples genital hipertrófico em paciente com sida: relato de dois casos. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):1043-5.