



# Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

## Criocirurgia com nitrogênio líquido versus ácido tricloroacético no tratamento de verruga peniana por papilomavírus humano (HPV): um ensaio clínico randomizado

*Cryosurgery with liquid nitrogen versus trichloroacetic acid in the treatment of human papillomavirus (HPV) penile wart: a randomized controlled trial*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130041>

### RESUMO

**Introdução:** verrugas anogenitais são a infecção sexualmente transmissível prevalente (0,5%) entre atendimentos dermatológicos. Dentre as estratégias de tratamento, destacam-se a crioterapia com nitrogênio líquido (NL) e cauterização com ácido tricloroacético (ATA).

**Objetivo:** avaliar a eficácia do NL versus ATA no tratamento de verrugas penianas em pacientes de instituição pública brasileira.

**Métodos:** ensaio clínico aberto, paralelo e randomizado. Em cada visita, as verrugas foram contadas e submetidas à crioterapia (10s) ou à cauterização (ATA 80%), após randomização. A principal variável dependente foi a contagem de lesões antes e após quatro semanas de tratamento. Foram analisados: eliminação completa, idade, imunossupressão, tabagismo, topografia e escolaridade.

**Resultados:** foram avaliados 142 tratamentos em 52 participantes. Houve predominância de adultos jovens, menor escolaridade, e a principal topografia afetada foi a haste. A redução percentual média por sessão foi 48% para o NL e 26% para o ATA ( $p=0,11$ ). Clearance completo foi atingido por 42 (81%) participantes, sendo que 39 (75%; IC95%: 64-85%) atingiram o clearance em até três sessões. A idade associou-se à pior taxa de resposta terapêutica ( $\beta=-0,09$ ;  $p<0,01$ ).

**Conclusões:** NL e ATA mostraram-se eficazes na terapêutica das verrugas penianas, sem diferença entre os tratamentos. A idade foi associada à pior resposta terapêutica.

**Palavras-chave:** Ácido tricloroacético; Criocirurgia; Doenças sexualmente transmissíveis; Infecções por papilomavírus; Verrugas

### ABSTRACT

**Background:** Anogenital warts are the most prevalent sexually transmitted infection (0.5%) among dermatological consultations. Cryotherapy with liquid nitrogen (LN) and therapy with trichloroacetic acid (TCA) are remarkable among the treatment strategies.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of LN versus TCA in to treat penile warts in patients from a Brazilian public institution.

**Methods:** Open, parallel, randomized clinical trial. Following randomization, the warts were counted and submitted to cryotherapy (10s) or case therapy (TCA 80%) in each visit. The primary dependent variable was the lesion count before and after four weeks of treatment. We assessed the following variables: complete clearance, age, immunosuppression, smoking, topography, and education.

**Results:** 142 treatments were evaluated in 52 participants. There was a predominance of young adults, and the main topography affected was the penis shaft. The mean reduction rate per session was 48% for LN and 26% for TCA ( $p=0.11$ ). 42 (81%) participants achieved complete clearance, with 39 (75%; 95% CI: 64-85%) reaching clearance in up to three sessions. Age was associated with a worse therapeutic response rate ( $\beta=-0.09$ ;  $p<0.01$ ).

**Conclusions:** LN and TCA proved to be effective to treat penile warts, without difference between treatments. Age was associated with a worse therapeutic response.

**Keywords:** Trichloroacetic acid; Cryosurgery; Sexually transmitted diseases; Papillomavirus infections; Warts

## Comunicação

### Autores:

Mariana M. Morita<sup>1</sup>  
Thomas S. P. Marcondes<sup>1</sup>  
Vidal Haddad-Jr<sup>1</sup>  
Hélio Amante Miot<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual de São Paulo, Dermatologia, Botucatu (SP), Brasil.

### Correspondência:

Hélio Amante Miot  
Email: [heliomiot@gmail.com](mailto:heliomiot@gmail.com) /  
E-mail alternativo: [heliomiot@gmail.com](mailto:heliomiot@gmail.com)

**Fonte de financiamento:** Nenhuma.

**Conflito de interesses:** Nenhum.

**Data de submissão:** 05/05/2021

**Decisão final:** 04/06/2021

### Como citar este artigo:

Morita MM, Marcondes TSP, Haddad-Jr V, Miot HA. Criocirurgia com nitrogênio líquido versus ácido tricloroacético no tratamento de verruga peniana por papilomavírus humano (HPV): um ensaio clínico randomizado. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210041.



## INTRODUÇÃO

Apesar da campanha de vacinação, verrugas anogenitais (VAGs) permanecem como a infecção sexualmente transmissível prevalente (0,5%) entre os atendimentos dermatológicos.<sup>1</sup> As VAGs são causadas pelos alfapapilomavírus humano (HPV), usualmente, genótipos 6 e 11 (baixo risco oncogênico), porém podem apresentar coinfeção com genótipos de alto risco. Além da importância ligada ao contágio e impacto na qualidade de vida, o HPV pode induzir neoplasias epiteliais, especialmente nos imunocomprometidos.<sup>2,3</sup>

Entre as estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento das VAGs, destacam-se os tratamentos clínicos (por exemplo, imiquimode, podofilotoxina) e as opções cirúrgicas, especialmente a eletrocoagulação, crioterapia com nitrogênio líquido (NL) e cauterização com ácido tricloroacético (ATA) 80-90%, devido à sua acessibilidade e por dispensarem anestesia. Não há uma hierarquia dos tratamentos e existem poucos estudos randomizados comparando a eficácia de diferentes estratégias no tratamento das VAGs. O NL é associado a percentuais de cura de 44-87% e o ATA, a 56-94%.<sup>4</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do NL versus ATA no tratamento de verrugas penianas em pacientes de instituição pública brasileira.

## MÉTODOS

Ensaio clínico aberto, paralelo, randomizado, envolvendo portadores de VAGs penianas. Em cada visita clínica, as VAGs eram contadas e submetidas ao tratamento com NL (10s) ou ATA 80%, segundo randomização computadorizada. Os pacientes foram reavaliados após quatro semanas, as VAGs foram recontadas e os pacientes reincluídos no estudo sob nova randomização, se necessários novos tratamentos. A principal variável dependente foi a contagem numérica das lesões de VAGs, avaliadas após acetoscopia (com ácido acético 5%), antes do tratamento e após quatro semanas. Foram também analisados: clearance completo, idade, imunossupressão, tabagismo, topografia (glândula, haste, prepúcio) e escolaridade. A variação numérica das lesões foi avaliada por modelo linear generalizado de efeito misto (binomial negativo). Os resultados foram avaliados por intenção de tratamento. Os participantes que não compareceram à visita de reavaliação foram considerados falha terapêutica, e seus resultados foram imputados pelo modelo misto. Significância foi definida como valores de  $p < 0,05$ . O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (no. 4418.2012).

## RESULTADOS

Foram avaliados 142 tratamentos em 52 participantes: 13 (9%) dos tratamentos não retornaram para reavaliação (drop out). Os principais dados clínico-demográficos da amostra estão dispostos na tabela 1. Houve predominância de adultos jovens, menor escolaridade e a principal topografia afetada foi a haste. Cauterização com ATA foi indicada em 63 (44%) dos tratamentos, sendo 59 os concluídos; já o NL foi indicado em 79 (56%)

**TABELA 1. Principais características clínico-demográficas da amostra estudada.**

Variáveis	Resultado
Idade (anos)*	28 (10)
Escolaridade – n (%)	
	Fundamental
	Médio
	Superior
HIV positivos – n (%)	4 (8)
Tabagismo – n (%)	10 (19)
Topografia das lesões – n(%)	
	Haste
	Prepúcio
	Glândula
Número de lesões pré-tratamento**	3 (1-5)
Número de lesões pós-tratamento**	0 (0-3)

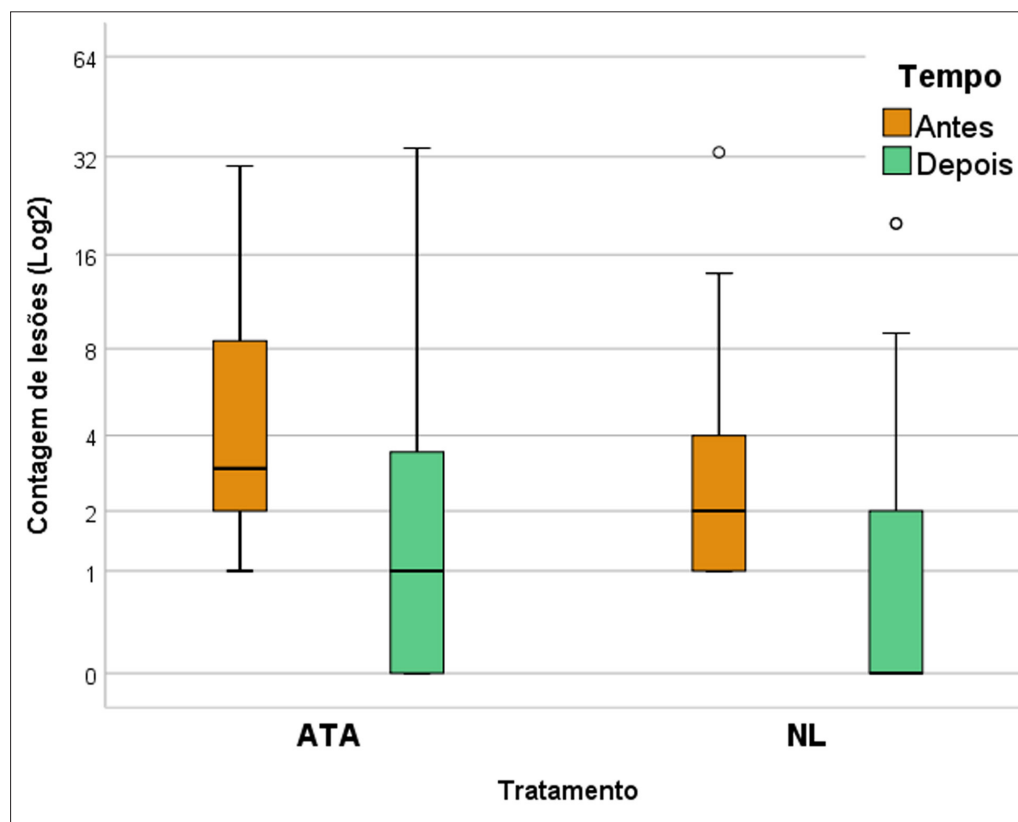
\* média (desvio-padrão); \*\* mediana (p25-p75)

dos tratamentos, com 70 concluídos, sem diferença entre os grupos quanto à taxa de drop out ( $p=0,82$ ).

A figura 1 representa as contagens de VAGs para cada grupo e tempo de tratamento. Houve redução significativa da mediana (p25-p75) de VAGs para ambos os grupos: ATA (3 [2-9] para 1 [0-4];  $p < 0,01$ ) e NL (2 [1-4] para 0 [0-2];  $p < 0,01$ ), sem diferenças entre os tratamentos ( $p=0,11$ ). A redução percentual média em cada sessão foi de 48% para NL e 26% para ATA.

O clearance completo (ausência de lesões acetobranças) foi atingido por 42 (81%) participantes do estudo durante o seguimento, sendo que 39 (75%; IC 95%: 64-85%) de todos os participantes incluídos atingiram o clearance em até três sessões mensais. Como os participantes foram reincluídos em cada retorno em diferentes grupos de tratamentos, não se pôde avaliar o clearance completo ligado a cada tratamento.

Quando avaliados elementos clínico-demográficos como preditores de resposta geral aos tratamentos, a idade ( $\beta = -0,09$ ;  $p < 0,01$ ) associou-se à pior taxa de resposta. Entretanto, portadores de HIV ( $p=0,99$ ), a escolaridade ( $p=0,51$ ), o tabagismo ( $p=0,17$ ) e a topografia das lesões ( $p=0,24$ ) não interferiram na resposta terapêutica.



**FIGURA 1:** Representação da contagem de verrugas anogenitais penianas antes e após quatro semanas de cada sessão de tratamento com solução de ácido tricloroacético 80% (ATA) ou nitrogênio líquido (NL)

## DISCUSSÃO

Em ensaio clínico randomizado de ATA 90% versus NL (cotonete) em lesões de ambos os sexos, o clearance completo em até seis sessões de ATA foi de 64% e de NL foi de 70%.<sup>5</sup>

Já uma revisão sistemática de estudos randomizados identificou clearance completo de 72% para tratamento com ATA (seis estudos) versus 58% para NL (12 estudos). Porém, os regimes de aplicação do NL (spray vs. cotonete), concentração do ATA (80 vs. 90%) e número de sessões não foram ponderados.<sup>4</sup>

O presente estudo apresenta limitações por ser mono-cêntrico, depender apenas do diagnóstico clínico, haver perda de seguimento de 9% dos incluídos, não haver uma avaliação quan-

titativa da imunidade e não protocolar o seguimento com um mesmo tipo de tratamento para cada participante. Estudos prospectivos devem comparar se a associação de tratamentos (por exemplo, ATA+NL, ATA+imiquimode) ou diferentes regimes de NL ou ATA 90% podem levar a resultados mais contundentes, reduzindo o número de sessões necessárias até o clearance do HPV genital.

## CONCLUSÕES

Em conclusão, NL e ATA mostraram-se eficazes na terapêutica das VAGs, sem diferença entre os tratamentos. A idade foi fator associado à pior resposta terapêutica. ●

## REFERÊNCIAS:

1. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, Luz FB, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):916-28.
2. Leto Md, Santos Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):306-17.
3. Camargo CC, D'Elia MPB, Miot HA. Quality of life in men diagnosed with anogenital warts. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):427-9.
4. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S, Cabié A, Dupin N, Derancourt C. Local management of anogenital warts in immunocompetent adults: systematic review and pooled analysis of randomized-controlled trial data. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1203-4.
5. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*. 1993;20(6):344-5.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Mariana M. Morita**  ORCID 0000-0002-6396-7388

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Thomas S. P. Marcondes**  ORCID 0000-0002-4448-9595

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Vidal Haddad-Jr**  ORCID 0000-0001-7214-0422

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Hélio Amante Miot**  ORCID 0000-0002-2596-9294

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.