






Imiquimod tópico como terapia adjuvante ao valaciclovir para o tratamento de herpes genital hipertrófico: relato de caso

Topical imiquimod as adjunctive therapy to valacyclovir for the treatment of hypertrophic genital herpes: a case report

Rhuana Bretas Martines Ruiz¹ , Hellen Aparecida Geyer dos Santos¹ ,
Polliany do Monte Lança¹ , Fernanda Kesselring Tso¹ , Neila Maria de Góis Speck¹ 

RESUMO

O herpes genital hipertrófico é uma apresentação rara e atípica do herpes simples genital HSV-2, com maior prevalência em indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles vivendo com HIV. Este artigo descreve o caso de uma paciente de 62 anos portadora de HIV que apresentou lesões vulvares características de herpes genital hipertrófico e foi tratada com sucesso com imiquimod tópico 5% em adição ao valaciclovir. A resposta ao tratamento foi positiva, evidenciada pela melhora das lesões em aproximadamente cinco semanas. Esse caso destaca a importância da abordagem imunomoduladora como alternativa terapêutica para infecções resistentes.

Palavras-chave: herpes genital; HIV; imiquimod; resistência a antivirais; tratamento adjuvante.

ABSTRACT

Hypertrophic genital herpes is a rare and atypical presentation of genital herpes HSV-2, with a higher prevalence among immunocompromised individuals, particularly those living with human immunodeficiency virus (HIV). This article describes the case of a 62-year-old HIV-positive patient who presented with vulvar lesions characteristic of hypertrophic genital herpes and was successfully treated with 5% topical imiquimod, in addition to valacyclovir. The treatment response was positive, as evidenced by an improvement of the lesions in approximately five weeks. This case highlights the importance of immunomodulatory approaches as a therapeutic alternative for resistant infections.

Keywords: genital herpes, HIV, imiquimod, antiviral resistance, adjunctive treatment.

INTRODUÇÃO

O herpes simples genital (HSV), causado pelos tipos HSV-1 e HSV-2, é uma infecção viral comum, com o HSV-2 predominando na região genital na forma de úlceras, sendo mais prevalente em indivíduos imunocomprometidos, como os portadores de vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{1,2}.

Apesar de ser raro na população imunocompetente, o herpes hipertrófico é a apresentação atípica do HSV mais comum nos casos de coinfeção³. Em pacientes com HIV, os sinais clínicos incluem lesões crônicas, hiperproliferativas, ulcerativas e pseudotumorais, que são frequentemente resistentes aos tratamentos antivirais convencionais, como o aciclovir e o valaciclovir, e estão associadas à recorrência⁴.

¹Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina – São Paulo (SP), Brasil.

*Autor correspondente: E-mail: rhuana.ruiz@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 17/06/2025. Aprovado em: 17/07/2025.

Nesses casos, terapias alternativas com imunomoduladores, com ênfase no imiquimod, têm sido pouco exploradas, apesar dos resultados promissores^{5,6}.

Há poucos relatos na literatura brasileira sobre apresentações e tratamento do herpes hipertrófico. Reis et al. descreveram um caso em que uma paciente brasileira com HIV apresentou herpes genital hipertrófico e foi tratada com sucesso utilizando imiquimod tópico após a recorrência das lesões¹. O imiquimod é um fármaco imunomodulador que promove respostas imunológicas celulares, contribuindo para a eliminação de lesões virais herpéticas sem o risco de desenvolver resistência a medicamentos⁷.

Este estudo descreveu um caso acompanhado no ambulatório do Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas (NUPREV) do setor de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) do Hospital São Paulo, de herpes genital hipertrófico, em paciente portadora do HIV, tratado com valaciclovir em associação com imiquimod tópico, destacando a eficácia dessa abordagem.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 62 anos, procedente de São Paulo (SP), onde residia, foi encaminhada para o ambulatório NUPREV em agosto de 2024, por citopatologia cervicovaginal de junho de 2024, com resultado de lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão e lesão vulvar pruriginosa havia dois meses, com aumento progressivo, dor intensa e sem melhora com uso de aciclovir 800 mg/dia.

Recebeu diagnóstico da infecção pelo HIV em 2004, fazia uso correto das medicações antirretrovirais, apresentando

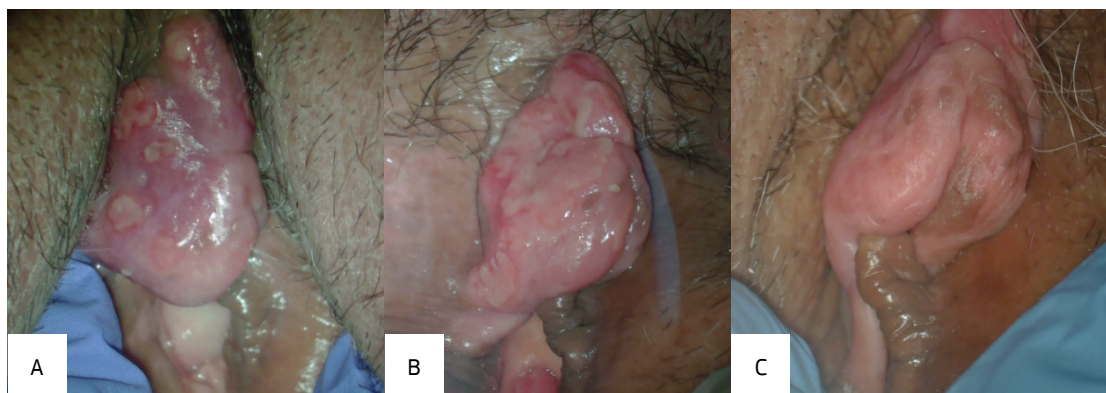
em abril de 2024 carga viral indetectável. Outras comorbidades incluíam diabetes, hipotireoidismo e dislipidemia, todas em acompanhamento adequado e compensadas, além de ter referido tratamento prévio de condilomas vulvares e herpes genital. De antecedentes cirúrgicos, foram relatados três partos cesárea e histerectomia por coriocarcinoma complementado por quimioterapia.

Exames realizados externamente, em junho de 2024, foram avaliados, exibindo colposcopia inadequada e biópsia de vulva com processo inflamatório crônico exulcerado, com proliferação de tecido de granulação.

Em primeira consulta no NUPREV, em 28 de agosto de 2024, durante a inspeção vulvar, observou-se tumoração exulcerada vegetante desde a região supraclitóridiana até o terço médio do pequeno lábio direita acompanhada de edema de clitóris, sugestiva de herpes hipertrófico (Figura 1A). Vagina e colo uterino não foram avaliados adequadamente em razão da atrofia intensa. Prescrito valaciclovir 500 mg via oral a cada oito horas, por dez dias, em associação com imiquimod 5% tópico três vezes por semana, por duas semanas.

Em retorno ao ambulatório, no dia 11 de setembro de 2024, apresentou melhora clínica, com diminuição das dimensões da lesão (Figura 1B). Optou-se por manter imiquimod 5% tópico três vezes por semana, valaciclovir 500 mg via oral, agora uma vez ao dia, e foi adicionado promestrieno 10 mg/g via vaginal para melhora do trofismo, com retorno em três semanas.

Após cinco semanas do início do tratamento, a reavaliação mostrou remissão completa da tumoração, com persistência de discreto edema clitoriano e de pequenos lábios (Figura 1C), porém a paciente não fez uso correto



Fonte: arquivo NUPREV; 2024.

Figura 1. A) lesão genital hipertrófica antes do tratamento com imiquimod; B) lesão genital hipertrófica após duas semanas de tratamento com imiquimod; C) remissão completa da lesão hipertrófica genital após cinco semanas de tratamento com imiquimod.

das medicações, interrompendo-as por conta própria após melhora do quadro. Até o momento da elaboração deste artigo, a paciente não retornou para avaliação colposcópica e coleta de citopatológico cervicovaginal.

DISCUSSÃO

O herpes genital é uma infecção viral comum em todo o mundo, causada predominantemente pelo HSV-2^{1,2}. Sua apresentação atípica hipertrófica, apesar de rara na população, é recorrente em pacientes infectados por HIV².

Lesões herpéticas hipertróficas na região genital de pacientes imunocomprometidos têm sido descritas na literatura com diversos termos clínicos². São caracterizadas por lesões crônicas, hiperproliferativas e ulcerativas, que podem ser confundidas com neoplasias e condilomas, com necessidade de biópsia para confirmação diagnóstica⁶.

A apresentação hipertrófica, apesar de não completamente compreendida, provavelmente deriva da alteração imunológica secundária à infecção pelo HIV, com o consequente desequilíbrio na liberação de citocinas associado a uma resposta imune anormal à infecção viral, estimulando um padrão imunológico células T-helper 2 (TH2) e a proliferação de queratinócitos e fibroblastos, levando à formação de lesões exofíticas^{7,8}.

Ademais, foi sugerido que lesões hipertróficas induzidas por herpes podem ser o resultado de resposta imune exagerada, no contexto da síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), após o início da terapia antirretroviral altamente ativa⁹. Contudo, sem comprovação científica até o presente momento.

O diagnóstico é baseado na correlação de dados clínicos e histológicos, na detecção do HSV, na exclusão de outras infecções (virais, fúngicas e bacterianas), distúrbios neoplásicos e erupções (medicamentosas, eritematodescamativas e papulares pruriginosas)².

O tratamento antiviral para herpes genital clássico visa reduzir a gravidade e a duração dos sintomas, além de prevenir recidivas¹⁰. O aciclovir é amplamente utilizado como terapia-padrão há décadas, mas apresenta limitações de biodisponibilidade, exigindo doses frequentes^{10,11}. Já o valaciclovir, um pró-fármaco do aciclovir, possui maior biodisponibilidade, permitindo um regime de administração mais conveniente, com duas doses diárias, que pode melhorar a adesão ao tratamento¹¹. Já em relação à eficácia, à redução da transmissão viral, ao tempo de cicatrização das lesões e à duração dos sintomas, os estudos demonstraram que o valaciclovir e o aciclovir não apresentam diferenças significativas^{11,12}.

Sabe-se que casos atípicos, como o herpes hipertrófico em pacientes imunossuprimidos, são frequentemente resistentes a antivirais sistêmicos de primeira linha, dependentes de timidina quinase, como aciclovir, valaciclovir e famciclovir. Nesses casos, a literatura mostra que deve ser feito teste de resistência viral ao aciclovir e, se confirmada, o tratamento deve ser alterado ou outras terapias adjuvantes adicionadas, por exemplo, cidofovir tópico 1–2% ou creme de imiquimod^{6,13–16}.

O imiquimod, um imidazoquinolina, é um medicamento imunomodulador que sinaliza o receptor *toll-like 7* para incitar respostas imunes mediadas por células, por meio da indução de interleucina 12 e interferon alfa, enquanto inibe as interleucinas 4 e 5^{17,18}. Conseqüentemente, há inibição da resposta TH2 e estimulação da resposta TH1, promovendo uma resposta imune específica citotóxica por linfócitos para produção de interferon gama, um potente agente antiviral^{17,18}.

Esses efeitos imunomoduladores resultam na resolução de lesões virais sem o potencial para o desenvolvimento de resistência a medicamentos, pois o imiquimod age por meio da imunidade do hospedeiro, e não como um agente antiviral direto¹⁷. Em pacientes com HIV, cujo sistema imunológico está suficientemente intacto, o imiquimod provavelmente exibe atividade antiviral por meio do mesmo mecanismo^{17,18}.

A média de tempo de remissão da doença com o uso do imiquimod é de 30,3 dias, como descrita em uma revisão retrospectiva em pacientes com HIV e herpes hipertrófico, na Tailândia². Muitas das evidências para o uso de imiquimod no tratamento da doença HSV anogenital vêm de estudos iniciais no modelo de cobaia¹⁹. Esses dados indicaram números reduzidos de lesões e eliminação viral após a aplicação de imiquimod¹⁹. Além disso, houve números reduzidos de recorrências após o tratamento¹⁹.

Em vista dessas vantagens, relatos na literatura obtiveram sucesso com imiquimod tópico 5%, considerando um excelente adjuvante tópico em casos de herpes genital hipertrófico, em pacientes com HIV, resistente às terapias convencionais. Na maioria dos relatos de casos, o imiquimod foi usado três vezes por semana e o tempo de cura variou de 1 a 14 semanas, com efeitos adversos mínimos^{1,5,7–9,12,15,16,20}.

CONCLUSÃO

O herpes genital hipertrófico é uma variante rara do herpes genital que deve ser considerada na presença de

lesões vegetantes anogenitais, em pacientes portadoras de HIV com coinfeção pelo HSV-2. O imiquimod é uma medicação adjuvante eficiente na abordagem terapêutica desses pacientes, pois regula positivamente a resposta imune antiviral, em vez de atuar diretamente contra o vírus^{18,20}. Portanto, oferece uma estratégia para combater infecções por HSV-2, particularmente no cenário de resistência ao aciclovir ou falta de resposta.

No caso apresentado, a paciente apresentou melhora geral do quadro, mediante a associação medicamentosa acima exposta. Mostra-se um tratamento seguro, conveniente, associado à diminuição no número de recorrências e eficaz na redução sintomatológica das lesões.

REFERÊNCIAS

1. Reis HLB, Boldrini NAT, Campos LCS, Campos LG, Costa FLS, Caldas JVJ, et al. Hypertrophic genital herpes in an HIV-infected female patient: imiquimod as an alternative treatment. *Int J Infect Dis*. 2020;95:153-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.025>
2. Leeyaphan C, Surawan TM, Chirachanakul P, Prasertworonun N, Punyaratabandhu P, Omcharoen V, et al. Clinical characteristics of hypertrophic herpes simplex genitalis and treatment outcomes of imiquimod: a retrospective observational study. *Int J Infect Dis*. 2015;33:165-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.02.002>
3. Fangman WL, Rao CH, Myers SA. Hypertrophic herpes simplex virus in HIV patients. *J Drugs Dermatol*. 2003;2(2):198-201. PMID: 12852374.
4. Wuori D, Skala SL, Chapel DB. Herpes pseudotumor mimicking cervical cancer with lymph node metastasis in an immunocompetent patient. *Int J Gynecol Pathol*. 2023;42(6):550-4. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000964>
5. Cury K, Valin N, Gozlan J, Jacquier I, Boutolleau D, Guegan S, et al. Bipolar hypertrophic herpes: an unusual presentation of acyclovir-resistant herpes simplex type 2 in a HIV-infected patient. *Sex Transm Dis*. 2010;37(2):126-8. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181bca9f1>
6. Sbidian E, Battistella M, Legoff J, Lafaurie M, Bézier M, Agbalika F, et al. Recalcitrant pseudotumoral anogenital herpes simplex virus type 2 in HIV-infected patients: evidence for predominant b-lymphoplasmocytic infiltration and immunomodulators as effective therapeutic strategy. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1648-55. <https://doi.org/10.1093/cid/cit592>
7. Lestre SIA, João A, Carvalho C, Serrão VV. Hypertrophic perianal herpes successfully treated with imiquimod. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1185-8. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000600020>
8. Deza G, Martin-Ezquerria G, Curto-Barredo L, Villar García J, Pujol RM. Successful treatment of hypertrophic herpes simplex genitalis in HIV-infected patient with topical imiquimod. *J Dermatol*. 2015;42(12):1176-8. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12969>
9. Yudin MH, Kaul R. Progressive hypertrophic genital herpes in an HIV-infected woman despite immune recovery on antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2008;2008:592532. <https://doi.org/10.1155/2008/592532>
10. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis*. 42(3):418-27. <https://doi.org/10.1086/499356>
11. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis*. 1997;24(8):481-6. <https://doi.org/10.1097/00007435-199709000-00007>
12. Barbosa L do N, Souto R, Furtado AL, Gripp AC, Daxbacher E. Association of oral acyclovir and imiquimod for the treatment of hypertrophic genital herpes simplex in HIV positive patients: report of two cases. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):1043-5. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000500035>
13. Ghislanzoni M, Cusini M, Zerboni R, Alessi E. Chronic hypertrophic acyclovir-resistant genital herpes treated with topical cidofovir and with topical foscarnet at recurrence in an HIV-positive man. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):887-9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01561.x>
14. Alvarez-McLeod A, Havlik J, Drew KE. Foscarnet treatment of genital infection due to acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 in a pregnant patient with AIDS: case report. 1999;29(4):937-8. <https://doi.org/10.1086/520465>
15. Tandon S, Singh J, Sinha S, Sharma DP. Recalcitrant hypertrophic herpes genitalis in HIV-infected patient successfully treated with topical imiquimod. *Dermatol Ther*. 2017;30(3). <https://doi.org/10.1111/dth.12479>
16. Nieto Rodríguez D, Sendagorta Cudós E, Rueda Carnero JM, Herranz Pinto P. Presentación atípica de infección por virus de herpes simple tipo ii (VHS II) refractaria a tratamiento con aciclovir en 2 pacientes hematológicos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(5):393-7. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.09.009>
17. Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):S6-11. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107808>
18. Dahl MV. Imiquimod: an immune response modifier. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):S1-5. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107809>
19. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Effects of therapy with an immunomodulator (imiquimod, R-837) alone and with acyclovir on genital HSV-2 infection in guinea-pigs when begun after lesion development. *Antiviral Res*. 20(1):45-55. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(93\)90058-q](https://doi.org/10.1016/0166-3542(93)90058-q)
20. McKendry A, Narayana S, Browne R. Atypical presentations of genital herpes simplex virus in HIV-1 and HIV-2 effectively treated by imiquimod. *Int J STD AIDS*. 2015;26(6):441-3. <https://doi.org/10.1177/0956462414538951>