

Uso do imiquimode no tratamento de verrugas periungueais crônicas

Use of imiquimod in the treatment of chronic periungual warts

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191141376>

RESUMO

Verrugas são os tumores periungueais mais frequentes nas consultas dermatológicas. São causadas por diversos tipos de papilomavírus humano (HPV), e parte destas lesões evolui com cura espontânea. Porém, existem lesões que não regredem sem uma abordagem terapêutica, e algumas que se mostram inclusive resistentes a diversas abordagens. Apresento caso de paciente de 14 anos, com verrugas ungueais disseminadas em ambas as mãos, resistentes a diversos tratamentos prévios, e que evoluiu com cura após uso de imiquimode oclusivo.

Palavras-chave: Verrugas; Terapêutica; Terapia combinada; Adjuvantes imunológicos; Fatores imunológicos; Unhas; Imunoterapia ativa; Imunoterapia

ABSTRACT

Warts are the most frequent periungual tumors presented in dermatological consultations. They are caused by several types of human papillomavirus (HPV), and some of these lesions evolve to a spontaneous cure. However, there are lesions that do not regress without a therapeutic approach, and some of them are resistant to several therapies. I present a case of a 14-year-old patient with disseminated periungual warts in both hands, resistant to several previous therapies, and who evolved with cure after the use of occlusive imiquimod.

Keywords: Warts; Nails; Drug therapy; Drug therapy, combination; Immunotherapy; Immunotherapy, active; Neoadjuvant therapy

INTRODUÇÃO

Verrugas virais são dermatoses de alta prevalência na população, acometendo geralmente as extremidades dos membros. São decorrentes da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) dos tipos 1, 2, 4, 27 e 57.^{1,2} Seu diagnóstico é geralmente clínico, podendo ser realizada análise com uso do dermatoscópio para se evidenciarem as projeções digitiformes e dilatações capilares^{1,3} ou até mesmo exame histopatológico para confirmação diagnóstica e exclusão de diagnósticos diferenciais como o carcinoma espinocelular.^{4,5} Consideradas como o tumor mais comum da unha, podem ocorrer ao redor da lâmina ungueal e serem denominadas de verrugas periungueais, enquanto as que ocorrem abaixo da unha são referidas como subungueais.¹

Como eu faço?

Autores:

John Verrinder Veasey¹

¹ Setor de Infectologia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

John Verrinder Veasey
Rua Padre João Manuel, 1212 - cj 113
Jardins
01411-000 São Paulo (SP)
Email: johnveasey@uol.com.br

Data de recebimento: 01/04/2019

Data de aprovação: 25/10/2019

Trabalho realizado em consultório particular, São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de interesse: Nenhum



As verrugas podem persistir por anos com pouco ou nenhum sinal de inflamação. A eliminação espontânea da infecção pode ocorrer a qualquer momento, iniciando-se com uma redução no tamanho da lesão e depois evoluindo para seu desaparecimento, processo este que pode durar de alguns meses a anos. A cura espontânea em crianças pode ocorrer após apenas alguns meses, enquanto que, em adultos, o processo pode ser muito mais lento, sendo comum a persistência por cinco a 10 anos.^{5,6}

A abordagem das verrugas abrange três principais formas terapêuticas: tratamentos destrutivos, uso de agentes antiproliferativos e terapias imunológicas.^{1,2,5,7,8,9} Os tratamentos destrutivos são os mais realizados e os que apresentam maior nível de recomendação, incluindo neste grupo o uso de produtos químicos como soluções de ácidos, intervenções como a crioterapia, o uso de laser, eletrofulguração e exérese cirúrgica.^{1,6} Tratamentos com agentes antiproliferativos são exemplificados pelo uso da podofilina⁷, do 5-fluorouracil e da intradermoterapia com bleomicina.² Tratamentos com uso de terapias imunológicas podem ser realizados de forma sistêmica, como o uso oral de cimetidina, levamisol ou sulfato de zinco¹⁰; intralesional, com aplicação de diversos antígenos imunoestimulatórios como *Propioniumbacterium parvum*¹¹; e com produtos tópicos, aplicando-se sobre a lesão sensibilizantes como difenciprone ou imunomoduladores tópicos como o imiquimode (IQM).⁹

O imiquimode tópico estimula a resposta imune do epitélio, tanto a inata quanto a adaptativa, induzindo a produção de citocinas e migração de células de Langerhans.^{12,13} Isto permite o seu uso para o tratamento de uma ampla variedade de condições de pele benignas e malignas devido aos seus potenciais efeitos antivirais, antitumorais e imunorreguladores.¹² Atualmente, o imiquimode tópico é aprovado pelas agências regulatórias dos Estados Unidos da América (*Food and Drug Administration - FDA*) e do Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA) para o tratamento de verrugas anogenitais, ceratose actínica e carcinomas basocelulares superficiais. No entanto, diversos estudos demonstram seu efeito benéfico no tratamento

de muitas outras doenças da pele, dentre elas as verrugas periungueais.^{5,12,14,15,16}

Apresento o caso de um paciente de 14 anos, imunocompetente, com múltiplas verrugas periungueais nos dedos de ambas as mãos, que se mostraram resistentes a diversos tratamentos clássicos e evoluíram com excelente resposta após introdução de imiquimode tópico.

MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso de paciente atópico, imunocompetente, de 14 anos de idade, com lesões há dois anos. Refere onicocompulsão, motivo pelo qual houve disseminação das lesões a todos os dedos das mãos, e já foi submetido a tratamentos neste período com crioterapia, quimiocauterização e electrocauterizações, sem sucesso.

Em sua primeira consulta apresentava múltiplas lesões periungueais em todos os dedos de ambas as mãos, com acometimento mais exuberante do polegar direito (Figura 1). Proposto tratamento destrutivo com aplicação em consultório de fenol 88% seguido de aplicação de ácido nítrico fumegante em sessões semanais, associado a uso domiciliar diário de solução comercial de ácido salicílico 16,5% e ácido lático 14,5% (AS+AL). O paciente não compareceu às sessões regularmente conforme planejado, porém manteve uso domiciliar da solução, completando quatro sessões de aplicações dos ácidos em oito semanas. Apesar de notar melhora parcial do quadro, referiu alto impacto na qualidade de vida pelo aspecto amarelado enegrecido que a quimiocauterização deixava nos dedos, e solicitou alteração de terapêutica (Figura 2).

Optou-se por manter uma abordagem destrutiva, desta vez com aplicações semanais no consultório de ácido tricloroacético 35% associado ao uso do AS+AL diariamente no domicílio. Após duas sessões semanais referiu novamente desconforto pelo aspecto esbranquiçado que a ceratina das verrugas apresentava (Figura 3), e optou-se novamente por alterar a terapêutica.

Devido ao antecedente de uso de diversos tratamentos destrutivos prévios e utilizados antes de sua primeira consul-



FIGURA 1: Aspecto clínico na primeira consulta. **A** - Visão geral do acometimento das verrugas periungueais dos dedos de ambas as mãos. **B** - Aspecto do polegar direito, dedo mais acometido

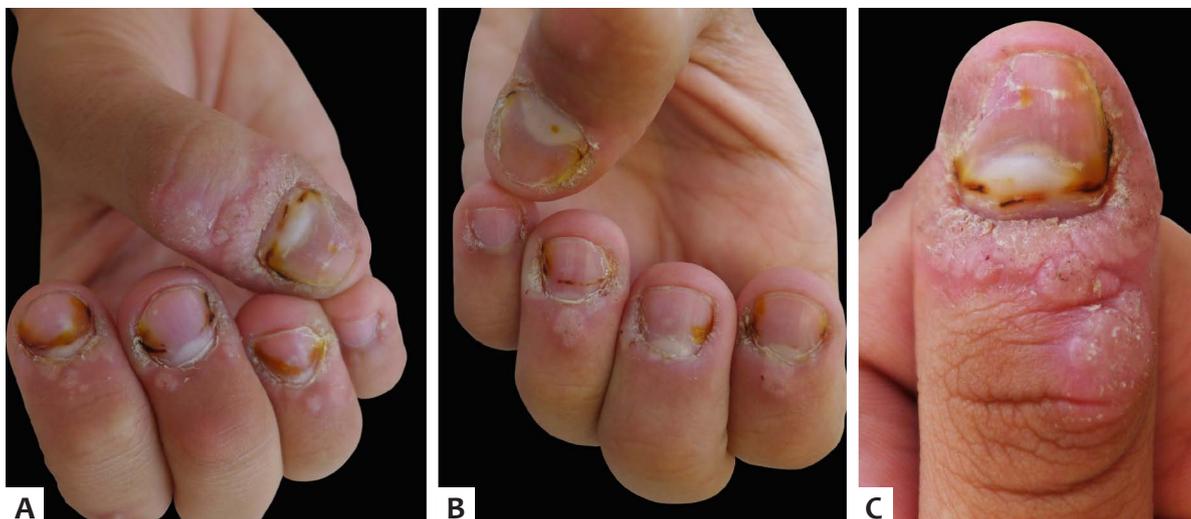


FIGURA 2: Aspecto clínico após quatro sessões de quimiocauterização com ácido fênico 88% e ácido nítrico fumegante associado a aplicações diárias de solução de ácido salicílico 16,5% e ácido láctico 14,5%, oito semanas após a primeira consulta. **A e B** - Visão geral do acometimento das verrugas periungueais dos dedos de ambas as mãos. **C** - Aspecto do polegar direito, dedo mais acometido

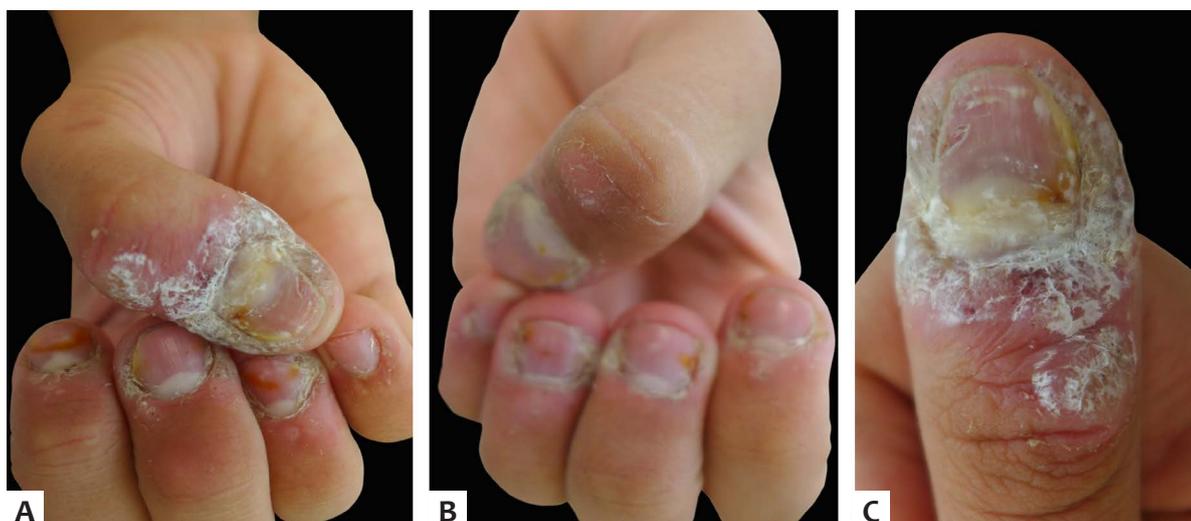


FIGURA 3: Aspecto clínico após duas sessões de quimiocauterização com ácido tricloroacético a 35% associado a aplicações diárias de solução de ácido salicílico 16,5% e ácido láctico 14,5%, dez semanas após a primeira consulta. **A e B** - Visão geral do acometimento das verrugas periungueais dos dedos de ambas as mãos. **C** - Aspecto do polegar direito, dedo mais acometido

ta e nas dez semanas de seguimento no consultório, optou-se por mudança de abordagem para uma imunoestimulatória. Foi orientado a manter o uso do AS+AL diariamente pela manhã e creme de imiquimode 5% oclusivo à noite por cinco dias seguidos na semana. O paciente aplicava o creme e ocluía com esparadrapo de segunda a sexta-feira, deixando ao sábado e domingo apenas o uso do AS+AL matutino.

RESULTADOS

Após quatro semanas de uso do AS+AL todas as manhãs e IQM oclusivo em cinco noites seguidas na semana, o paciente apresentou regressão total do quadro, sem qualquer impacto na qualidade de vida durante o tratamento por alteração de coloração como relatado previamente nas outras abordagens, sem queixa de dor, irritação ou ulceração das lesões (Figura 4).

DISCUSSÃO

O uso do IQM para tratamento de verrugas periungueais tem sido descrito com resultados diversos. Em um ensaio aberto, a eficácia, segurança e tolerabilidade do creme tópico de imiquimode 5% foram avaliadas em 15 pacientes com verrugas periungueais e subungueais resistentes e recorrentes durante um período de 16 semanas. Doze pacientes (80%) completaram a terapia, mostrando resolução completa após uma média de três semanas e sem recidivas em seguimento de seis meses.¹⁶ Por outro lado, uma revisão baseada em evidências realizada pela Cochrane sobre a eficácia do IQM no tratamento de verrugas extragenitais mostrou uma taxa que varia de 27 a 89% de pacientes que alcançaram resposta completa.¹⁵

A frequência e a aplicação do produto variaram muito de estudo para estudo, com autores que o utilizaram apenas três



FIGURA 4: Aspecto clínico após aplicações diárias de solução de ácido salicílico 16,5% e ácido láctico 14,5% pela manhã e creme de imiquimode 5% oclusivo à noite em cinco dias seguidos da semana, 14 semanas após a primeira consulta. **A e B** - Visão geral da resposta ao tratamento dos dedos de ambas as mãos. **C** - Aspecto do polegar direito, dedo inicialmente mais acometido

vezes por semana a outros que o prescreveram cinco vezes na semana, oclusivo e associado a queratolítico.⁵ Em outra revisão sobre uso do IQM em verrugas extragenitais foi concluído com base em pequenas séries de casos e relatos de casos que a combinação com tratamentos destrutivos ou queratolíticos pode melhorar a penetração do IQM tópico e levar a melhores desfechos clínicos.⁵ Optou-se por esta posologia mais agressiva no caso apresentado dada a cronicidade e exuberância das lesões, buscando-se uma maior mobilização imunológica do paciente e maior chance de se obter uma resposta satisfatória. Vale ressaltar que pelo mecanismo de ação da droga basear-se em um estímulo da resposta imunológica cutânea, casos de verrugas em pacientes portadores de imunossupressões ou em uso de medicamentos imunomoduladores tendem a não apresentar uma resposta satisfatória.^{5,12,13,15}

Outro aspecto favorável ao uso do IQM é a tolerabilidade com poucos efeitos colaterais quando comparada a outras modalidades comumente usadas.¹⁶ No caso apresentado, um dos

motivos da baixa adesão do paciente aos diversos tratamentos foi justamente o efeito colateral infligido pelas terapêuticas clássicas, o que não ocorreu com o imunostimulador tópico.

Mais estudos randomizados controlados são necessários para determinar a eficácia do IQM, analisando-se a frequência de dose e aplicação bem como sua combinação ideal com outras medidas terapêuticas no tratamento de verrugas periungueais. Entretanto, torna-se válido o conhecimento de casos bem-sucedidos como o aqui apresentado a fim de se ter uma opção de tratamento alternativo nos casos resistentes aos tratamentos clássicos.

CONCLUSÃO

O presente relato demonstra que o tratamento de verrugas periungueais com imunoterapia tópica com imiquimode parece ser uma opção terapêutica válida, principalmente quando associado a queratolíticos como a formulação de ácido láctico e ácido salicílico tópico. ●

REFERÊNCIAS

1. Herschthal J, McLeod MP, Zaiac M. Management of unguar warts. *Dermatol Ther.* 2012;25(6):545-50.
2. Noriega LF, Valandro LS, Di Chiacchio NG, Vieira ML, Di Chiacchio N. Treatment of viral warts with intralesional bleomycin. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10(1):16-20.
3. Veasey JV, Framil VMS, Nadal SR, Marta AC, Lellis RF. Genital warts: comparing clinical findings to dermatoscopic aspects, in vivo reflectance confocal features and histopathologic exam. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):137-40.
4. Riddel C, Rashid R, Thomas V. Unguar and periunguar human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1147-53.
5. Ahn CS, Huang WW. Imiquimod in the treatment of cutaneous warts: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(5):387-99.
6. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):696-712.
7. Veasey JV, Dall'Antonia M, Miguel BAF, Mayor SAS, Campaner ABC, Manzione TS. Anogenital condylomas in children: descriptive analysis of 20 cases. *Surg Cosmet Dermatol* 2017;9(2):127-9.
8. Nofal A, Nofal E, Yosef A, Nofal H. Treatment of recalcitrant warts with intralesional measles, mumps, and rubella vaccine: a promising approach. *Int J Dermatol.* 2015;54(6):667-71.
9. Nofal A, Salah E, Nofal E, Yosef A. Intralesional antigen immunotherapy for the treatment of warts: current concepts and future prospects. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(4):253-60.
10. Stefani M, Bottino G, Fontenelle E, Azulay DR. Efficacy comparison between cimetidine and zinc sulphate in the treatment of multiple and recalcitrant warts. *An Bras Dermatol.* 2009;84(1):23-9.
11. Nasser N. Treatment of common warts with the immune stimulant *Propionium bacterium parvum*. *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):585-9.
12. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* 2016;55(8):831-44.
13. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA, Miller RL, Sauder DN. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2000;114(1):135-41.
14. Veasey JV, Miguel BAF, Campaner AB, Manzione TS. Imiquimod use for the treatment of extramammary Paget disease: series of four cases. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10(4):309-13.
15. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD001781.
16. Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR. An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(4):233-6.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

John Verrinder Veasey |  ORCID 0000-0002-4256-5734

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.