

Impacto Terapêutico da Associação do Uso de Imiquimode e Criocirurgia no Tratamento de Verrugas Subungueais e Periungueais: Relato de Caso

Therapeutic Impact of the Association of Imiquimod Use and Cryosurgery in the Treatment of Subungual and Periungual Warts: Case Report

Cejana Rebouças Fernandes de Lima¹, Bárbara Matsumoto Lima²,
Carmelia Matos Santiago Reis³, Paulo Eduardo Silva Belluco⁴

RESUMO

Introdução: Habitualmente, as verrugas virais são causadas pelo papilomavírus humano (HPV) e, embora tenham tendência à resolução espontânea, quando crônicas, conferem resistência terapêutica. **Objetivo:** Divulgar um caso de sucesso terapêutico da associação do uso de imiquimode e criocirurgia para verrugas virais periungueais e subungueais. **Relato do caso:** O relato é de um homem de 56 anos, com cinco anos de evolução de verrugas subungueais e periungueais distribuídas na maioria dos dedos das mãos. Anteriormente, foi tratado com antifúngicos pelo resultado micológico, sem sucesso. Foi submetido à biópsia subungueal, cujo anatomopatológico confirmou verruga plana. Foi proposto o tratamento combinado de imiquimode creme 5% e criocirurgia. Evoluiu com resolução completa das lesões virais. **Conclusão:** Os autores demonstram a importância dos achados anatomopatológicos no diagnóstico de verrugas virais recalcitrantes, bem como é ressaltada a eficácia da associação do uso de imiquimode e criocirurgia.

PALAVRAS-CHAVE: Crioterapia, Criocirurgia, Imiquimode, Verrugas

ABSTRACT

Introduction: Viral warts are usually caused by the human papillomavirus (HPV), and although they tend to resolve spontaneously, when chronic, they confer therapeutic resistance. **Aim:** To report a case of therapeutic success of imiquimod and cryosurgery combination for periungual and subungual viral warts. **Case Report:** The report is of a 56-year-old man with five years of evolution of subungual and periungual warts distributed on most fingers of the hands. Previously, he received treatment with antifungal drugs due to the mycological result, but it was unsuccessful. He underwent a subungual biopsy, whose pathology confirmed the flat wart. A combined treatment of imiquimod cream 5% and cryosurgery was proposed. The patient evolved with complete resolution of the viral lesions. **Conclusion:** The authors demonstrate the importance of pathological findings in the diagnosis of recalcitrant viral warts, as well as the efficacy of the association of imiquimod and cryosurgery.

KEYWORDS: Cryotherapy; cryosurgery; imiquimod; warts.

¹ Residente de Dermatologia (Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Brasília/DF)

² Residente de Dermatologia (Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Brasília/DF)

³ Doutorado em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (Coordenadora dos Cursos de Pós-Graduação e Extensão da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS – Brasília/DF)

⁴ Mestrando em Ciências da Saúde – Alergologia pela Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS (Professor da Especialização em Alergologia da Afya – Ipemed Brasília/DF)

INTRODUÇÃO

A verruga viral é o tumor mais comum da unha. O papilomavírus humano (HPV) – sorotipos 1, 2, 4, 27 e 57 – é geralmente o causador de verrugas ungueais benignas. A quebra de barreira cutânea por trauma ou maceração em conjunto com fatores como a imunidade humoral e celular do hospedeiro determinam a patogenicidade do HPV (1).

Embora as verrugas tenham tendência à resolução espontânea, alguns fatores como idade avançada do hospedeiro, a imunossupressão e as verrugas de longa duração, como no caso relatado, resultam em maior risco de resistência (1).

O tratamento inclui modalidades tópicas e intralesionais, como agentes queratolíticos, podofilotoxina, cantaridina, antígeno da *Candida*, imunoterapia (imiquimode), 5-fluoracil, bleomicina, terapias sistêmicas com interferon e cimetidina e terapias cirúrgicas como criocirurgia, excisão cirúrgica e laser (1). O imiquimode tópico estimula a resposta imune do epitélio, tanto a inata quanto a adaptativa, induzindo à produção de citocinas e migração de células de Langerhans (2). Já a criocirurgia provoca destruição tecidual e de suprimento vascular para a verruga, ao mesmo tempo em que estimula o sistema imunológico (3).

Objetivamos mostrar um caso crônico de verrugas virais subungueais e periungueais, que obteve completo sucesso terapêutico com uso de imiquimode associado à criocirurgia.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 56 anos, há cinco anos apresentando descolamento subungueal associado a pápulas irregulares, endurecidas e ásperas nos dedos das mãos, exceto no quinto quirodáctilo esquerdo e terceiro quirodáctilo direito (Figura 1). Referia exame micológico

prévio com isolamento de *Candida lusitanae*, que não se repetiu em outros exames realizados. Foi tratado durante dois anos com antifúngico tópico e oral sem regressão do quadro clínico. Devido à cronicidade e visando à completa elucidação diagnóstica foi submetido à biópsia incisional. Esse procedimento foi realizado em leito subungueal no quarto quirodáctilo da mão esquerda, área de maior acometimento clínico. O anatomopatológico revelou achados sugestivos de verruga plana (Figura 2). Sequencialmente, foi submetido a tratamento combinado com imiquimode

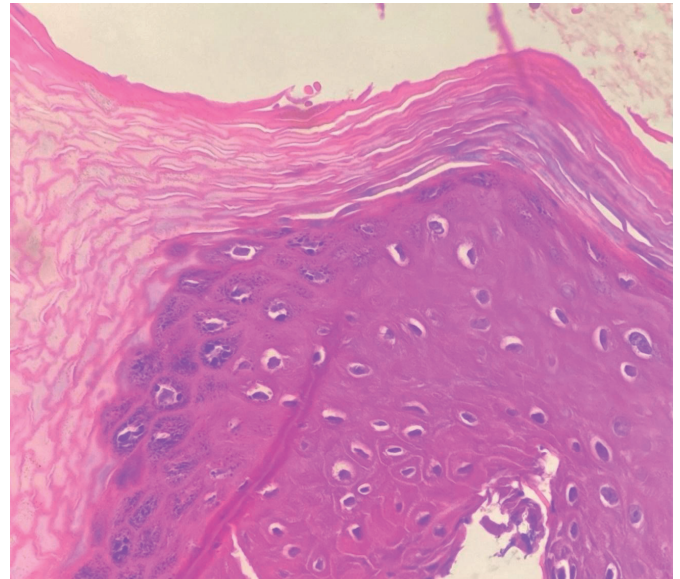


Figura 2. Anatomopatológico - Coloração hematoxilina-eosina, aumento de 400 vezes. Hiperqueratose, paraceratose, papilomatose discreta, hipergranulose, disqueratose na camada granulosa epidérmica, esboço de coilocitose. Derme papilar parcialmente representada, derme reticular não representada. Fonte: Pena, R.



Figura 1. Verrugas subungueais e periungueais pré-tratamento - Descolamento subungueal associado a pápulas irregulares endurecidas e ásperas em região subungueal e periungueal dos dedos das mãos. Fonte: Reis, C.



Figura 3. Pós-tratamento - Regressão total de lesões verrucosas periungueais e subungueais pós-tratamento. Fonte: Reis, C.

creme 50mg/g, cinco vezes por semana em dias consecutivos, por 12 meses. Associadamente, foram realizadas oito sessões de crioterapia com spray aberto em dois ciclos até formação de halo de 2 a 3 milímetros (uma sessão/mês), evoluindo com completa regressão das lesões (Figura 3). O caso continuou sendo acompanhado no ambulatório de dermatologia por mais 12 meses, sem retorno das lesões.

DISCUSSÃO

As verrugas virais são lesões de alta prevalência causadas pela infecção dos queratinócitos por diferentes tipos de papilomavírus humano (3). Embora sejam capazes de se resolver espontaneamente, essas infecções podem persistir por longos períodos, driblando o sistema imunológico do hospedeiro e, como resultado, muitos indivíduos optam por procurar tratamento (3). No caso apresentado, o quadro clínico era arrastado e de evolução crônica, e somente após os achados anatomopatológicos, o diagnóstico foi elucidado.

O imiquimode tópico estimula a resposta imune inata e adaptativa do epitélio, induzindo à produção de citosinas (2), especialmente as interleucinas IL-1, IL-6, IL-8, interferon alfa, antagonista do receptor de IL-1 e fator de necrose tumoral (5), além de induzir à migração de células de Langerhans (2). Atualmente, o imiquimode tópico é aprovado pelas agências regulatórias dos Estados Unidos (*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 (2). No entanto, diversos estudos demonstram seu efeito benéfico no tratamento de muitas outras doenças da pele, entre elas as verrugas periungueais (2). A eficácia do tratamento com imiquimode 5% em indivíduos com verrugas periungueais e subungueais recorrentes e resistentes às terapias anteriores foi demonstrada em um estudo da Universidade de Catania, na Itália, com resolução completa das lesões em 80% dos indivíduos após um período médio de três semanas, com poucos efeitos colaterais e sem recorrência durante o seguimento de seis meses (6). Em Revisão Baseada em Evidências publicada em 2014, foi avaliado para indivíduos imunocompetentes um total de 17 publicações e 160 pacientes, sendo descrito o tratamento de verrugas virais com creme tópico de imiquimode 5% prescrito em todos estudos, com frequência de aplicação variável – uma a duas vezes ao dia, com ou sem tratamento combinado com crioterapia ou ácido salicílico, e três ou cinco vezes por semana, com ou sem oclusão (4). O período de tratamento variou de 12 a 24 semanas na maioria dos estudos, e foi demonstrada taxa geral de resposta completa à terapia de 44%, variando de 27 a 89%. A depuração parcial, definida pela redução do tamanho ou número das verrugas em 50% ou mais, foi vista em um adicional de 26-49% dos pacientes (4). O regime de uso de cinco vezes por semana em dias con-

secutivos do imiquimode tópico 5% foi optado devido à baixa incidência de efeitos colaterais associados, os mais comuns incluindo reações inflamatórias locais, geralmente leves e transitórias, e em virtude da maior queratinização da pele nas verrugas não genitais comparada ao condiloma acuminado, com regime proposto de três vezes semanais, conforme demonstrado em um estudo da Universidade de Essen, na Alemanha (7).

A criocirurgia tem como mecanismo de ação a destruição tissular e do suprimento vascular para a verruga, além do estímulo ao sistema imunológico (3). A aplicação pode ser através de spray ou aplicadores com um cotonete ou esponja de melamina (3). O uso de anestésico local antes do procedimento reduz significativamente a dor (3). O tempo de aplicação é variável, e ciclos de congelamento mais longos (8), como um congelamento sustentado de 10 segundos (9), resultam em maiores taxas de depuração (8), sendo optado neste caso por dois ciclos com halo de expansão de 2 mm. Tempos maiores de aplicação também são mais dolorosos e podem gerar bolhas (8). O intervalo de duas semanas entre as sessões oferece um melhor equilíbrio entre a ocorrência de efeitos colaterais e a brevidade do tratamento (9), porém, no caso em questão, foram realizados intervalos mensais entre as sessões devido à disponibilidade do paciente. Essa modalidade terapêutica é considerada padrão para tratamento de verrugas virais, e uma revisão da *Cochrane*, que incluiu 21 estudos sobre crioterapia, relatou taxa de sucesso de 50-70% para esse método (8).

Optamos pelo uso combinado de crioterapia e imiquimode a 5% em nosso paciente, devido à comprovada eficácia em relatos de literatura para verrugas periungueais e subungueais resistentes. Em 2002, foram descritos três casos clínicos de verrugas resistentes, tratadas com crioterapia seguida por imiquimode a 5% e ácido salicílico; e em um dos casos havia acometimento periungueal, resultando em melhora de 50-75% das lesões após três sessões de crioterapia e 11 semanas de tratamento tópico (10). Esses dados foram corroborados com outro estudo em 2001, com sucesso terapêutico com uma sessão de crioterapia, seguido do uso diário de imiquimode 5%, sob oclusão com fita adesiva, durante o período de 12 semanas (5).

Em conclusão, apesar das inúmeras modalidades terapêuticas no tratamento das verrugas vulgares, o resultado, muitas vezes, permanece insatisfatório. O tratamento combinado de imiquimode a 5% e crioterapia tem demonstrado resultados variáveis no tratamento de verrugas virais periungueais e subungueais, mas essa associação é muito interessante e deve ser considerada especialmente em casos de resistência a outras modalidades terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. HERSCHTHAL, J., MCLEOD, M. P., & ZAIAC, M. Management of unguinal warts. *Dermatologic Therapy*, v. 25, n. 6, p. 545-550, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01509.x>.
2. VEASEY, J. V. Use of imiquimod in the treatment of chronic periungual warts. *Surg Cosmet Dermatol*. Rio de Janeiro v.11, n.4,

- p. 325-9, out-dez 2019. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191141376>.
3. HANDLER, N. S., HANDLER, M. Z., SCHWARTZ, R. A. Cryosurgery for verruca palmaris. In: **Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy**. Springer, London, p. 625-627, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6765-5_123.
 4. AHN, C. S., & HUANG, W. W. Imiquimod in the treatment of cutaneous warts: an evidence-based review. **American journal of clinical dermatology**, v. 15, n. 5, p. 387-399, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0093-5>.
 5. SPARLING, J. D., CHECKETTS, S. R., & CHAPMAN, M. S. Imiquimod for plantar and periungual warts. **CUTIS-NEW YORK**, v. 68, n. 6, p. 397-399, 2001. PMID: 11775772.
 6. MICALI, G.; DALLOGLIO, F.; NASCA, M. R. An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts. **Journal of dermatological treatment**, v. 14, n. 4, p. 233-236, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546630310016763>.
 7. HENGGE, U. R., ESSER, S., SCHULTEWOLTER, T., BEHRENDT, C., MEYER, T., STOCKFLETH, E., & GOOS, M. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. **British Journal of Dermatology**, v. 143, n. 5, p. 1026-1031, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03777.x>.
 8. ABECK, D., TETSCH, L., LÜFTL, M., & BIEDERMANN, T. Extragenital cutaneous warts-clinical presentation, diagnosis and treatment. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 17, n. 6, p. 613-634, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.13878>.
 9. BENNETT, J. E., DOLIN, R., & BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and bennetts principles and practice of infectious diseases**. 9. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2020. p. 1916-1930.
 10. HOUSMAN, T. S., & JORIZZO, J. L. Anecdotal reports of 3 cases illustrating a spectrum of resistant common warts treated with cryotherapy followed by topical imiquimod and salicylic acid. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n. 4, p. S217-S220, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.126582>.

✉ Endereço para correspondência

Paulo Eduardo Silva Belluco

SQS 310 Bloco I Apartamento 601

70.363-090 – Brasília/DF – Brasil

☎ (61) 3245-3648

✉ belluco@outlook.com

Recebido: 4/11/2020 – Aprovado: 20/12/2020