

Uso de imiquimode para tratamento de molusco contagioso

Use of imiquimod for the treatment of molluscum contagiosum

Diego Fraga Rezende, Parizza Ramos de Leu Sampaio

Resumo

Molusco contagioso é uma dermatovirose causada por poxvírus e caracterizada clinicamente por pápulas semiesféricas umbilicadas, com aspecto perolado e brilhante. Apesar das muitas opções terapêuticas disponíveis para o molusco contagioso, a base científica para o tratamento desta afecção é incerta. Imiquimode é uma substância imunomoduladora de uso tópico capaz de induzir o aumento na produção local de citocinas, demonstrando ser útil para tratamento de dermatoses de origem infecciosa, como o molusco contagioso. Relata-se caso de paciente de 34 anos, feminino, com diagnóstico clínico de molusco contagioso genital. A resolução das lesões ocorreu em torno de 16 semanas após o início do tratamento. Os resultados desse estudo reforçam que o imiquimode é uma alternativa viável, eficaz também para o tratamento do molusco contagioso.

Palavras chave: Molusco contagioso; imiquimode; tratamento.

Abstract

Molluscum contagiosum is a viral skin disease caused by a poxvirus and characterized clinically by semispherical umbilicated papules, with a pearly and shiny pattern. Despite the many treatment options available for molluscum contagiosum, the scientific basis for treating this condition is uncertain. Imiquimod is an immunomodulating substance of topical use able to induce an increase in local production of cytokines, it proved to be useful for treatment of skin diseases of infectious origin, such as molluscum contagiosum. It is reported the case of a 34 years old female patient with clinical diagnosis of genital molluscum contagiosum. The resolution of the lesions occurred around 16 weeks after starting treatment. The results of this study support that imiquimod is a viable alternative, also effective for the treatment of molluscum contagiosum.

Key words: Molluscum contagiosum; imiquimod; treatment.

1. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médica, mestre, professora do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: diegofrezende@yahoo.com.br

Recebido em 24/08/2012

Aceito, após revisão, em 26/09/2012

Introdução

Molusco contagioso (MC) é uma infecção dos queratinócitos epidérmicos causada pelo vírus *Molluscum contagiosum* da família poxvírus.^{1,2} Apresenta distribuição mundial, com incidência anual estimada entre 2 e 8%.^{3,4} É a infecção viral cutânea mais comum e, clinicamente, apresenta-se como pápulas semiesféricas umbilicadas ou com discreta depressão central, com aspecto perolado e brilhante. Geralmente são lesões numerosas, medindo entre 2 e 5 milímetros cada.^{2,5,4} Em adultos, atinge preferencialmente a região anogenital por transmissão sexual.⁴

O MC geralmente apresenta-se de maneira assintomática e autolimitada, com resolução espontânea das lesões em meses. Apesar disso, a decisão de se intervir terapêuticamente pode ser benéfica para prevenção da autoinoculação e transmissão a outras pessoas, alívio de sintomas como prurido, prevenção de infecção secundária, ou por motivos estéticos ou sociais.^{5,6} Devem ser consideradas, portanto, as necessidades pessoais dos pacientes, possível recidiva das lesões o risco de cicatrizes e a pigmentação residual consequente ao tratamento.³

Os tratamentos clássicos do MC se baseiam na destruição das lesões por exérese ou por dano epidérmico com a consequente descamação da lesão e da pele adjacente.⁵ Apesar do grande número de opções

terapêuticas, foram realizados poucos estudos sobre o tratamento mais efetivo para esta afecção.^{5,6}

A terapia atualmente disponível pode ser dividida em quatro categorias: destruição física (curetagem, criocirurgia, evisceração, laser pulsado), agentes tópicos cáusticos-esfoliantes (ácido salicílico, ácido tricloroacético, cantaridina, hidróxido de potássio, nitrato de prata, podofilina, tintura de iodo), agentes sistêmicos (antivirais, cimetidina, griseofulvina) e moduladores imunológicos (interferon e imiquimode).^{3,6,7}

Em 1997, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso de imiquimode para tratamento de condilomatose em genitália externa e região perianal. Vendido como creme à 5%, imiquimode demonstrou ser útil para tratamento de dermatoses de etiologia neoplásica e infecciosa, como o MC.⁸

Trata-se de um modificador da resposta imunológica, de uso tópico, capaz de induzir o aumento na produção local de citocinas com a consequente ativação da resposta imune inata e adaptativa.⁸⁻¹²

Imiquimode induz monócitos e macrófagos periféricos a liberarem interferon α , um potente agente antiviral, e interleucina (IL) 12. Ambas citocinas promovem uma resposta imune mediada por células, liderada

por linfócitos T CD8⁺ e células natural killers (NK). As propriedades antivirais deste fármaco também estão relacionadas ao aumento induzido por interferons dos níveis séricos de (2'-5') oligoadenilato sintetase, enzima que inibe replicação viral por ativar RNAase L que degrada o RNA mensageiro. A sua efetividade também está relacionada à sua ação nas células de Langerhans, através da amplificação da ação de apresentação de antígenos executada por estas células. A atividade antitumoral está relacionada à liberação de IL-12, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IFN- α , os quais inibem a angiogênese e aumentam os níveis de linfócitos T citotóxicos e células NK.^{7,8,12,13}

Os efeitos adversos mais frequentemente associados ao uso de imiquimode para tratamento de MC genital são eritema, escoriação, prurido, erosão e dor. Além desses, podem ocorrer inflamação inespecífica e dermatite quando aplicado em dobras cutâneas ou associado a traumas locais. Outros efeitos colaterais incluem cefaléia, lombalgia, mialgia, astenia, sintomas semelhantes ao resfriado, linfonodomegalia, diarreia e infecções fúngicas.^{12, 14}

Relato do Caso

Paciente de 34 anos, natural e procedente de Brasília, com queixas de verrugas em região genital e multiplicação dessas há três meses. Negou prurido, dor no local. Antecedentes pessoais: ciclos regulares, primiparidade há oito anos, asma compensada, hipertireoidismo em tratamento, vários cistos mamários, apendicectomia, cesárea e mamoplastia como cirurgias prévias, uso de DIU "T" de cobre por seis anos e troca por SIU/LNG há um mês. Negou uso de drogas ilícitas, tabaco ou álcool. Na família, referiu presença de diabetes e hipertensão arterial sistêmica.

Ao exame clínico, apresentou bom estado geral. Ausência de alterações ao exame das mamas, axilas e abdome. Ao exame da genitália externa, observou-se várias vesículas, bolhosas, íntegras, umbilicadas no centro, de tamanhos diferentes em região perineal do lado esquerdo (figura 1) e ausência de hiperemia. Ao exame da genitália interna, observam-se vagina de paredes rugosas próprias para a faixa etária, colo epiteliado, orifício cervical puntiforme e secreção vaginal branco mucoide. Foi coletada secreção vaginal para exame de colpocitologia oncótica. Diante da inspeção visual, o diagnóstico foi de molusco contagioso.



Figura 1 - Molusco contagioso em vulva antes do tratamento

Foi iniciado o tratamento com imiquimode (creme) no local das lesões, três vezes por semana em dias alternados. Após três semanas, paciente relatou prurido, leve eritema local, diminuição de tamanho de algumas vesículas e ausência de outras.

Optou-se por realizar curetagem dessas vesículas maiores restantes e continuar o uso de imiquimode na mesma posologia. Houve resolução completa das lesões após onze semanas da curetagem com associação do imiquimode (figura 2).



Figura 2 - Molusco contagioso em vulva após o tratamento

Discussão

Um estudo prospectivo analisou o uso de imiquimode creme à 5% por 5 dias consecutivos na semana por até 16 semanas em pacientes com lesões causadas pelo *Molluscipox virus*. Oito das 11 pacientes tratadas desta maneira não apresentaram mais as lesões ao fim do estudo. Apenas uma das pacientes acompanhadas apresentou recorrência 10 semanas após a remissão completa das lesões.^{8,15}

Um ensaio clínico randomizado avaliou o uso tópico de imiquimode versus crioterapia para o tratamento de MC em 74 pacientes, divididas em 2 grupos iguais, um grupo correspondendo ao tratamento com imiquimode e outro cujo tratamento era a crioterapia. Os resultados mostraram desaparecimento completo de todas as lesões tratadas em 34 pacientes (91,9%) na 12^a e 16^a semanas para o grupo do imiquimode, enquanto que a desaparecimento, no grupo da crioterapia, foi de 26 pacientes (70,3%) em 3 semanas. Taxas de eritema, prurido e ardor não foram significativamente diferentes em ambos os grupos. O grupo de crioterapia experimentou dor, erosões, alterações pigmentares e cicatrizes. Não houve recorrência em cinco meses após o término do tratamento para o grupo do imiquimode. Apesar de ter ação lenta, o imiquimode creme

se mostrou seguro, eficaz, indolor, ofereceu melhores resultados estéticos e foi considerado o tratamento preferencial para aqueles com muitas lesões pequenas que podem ser difíceis de tratar.¹⁶

Outro estudo prospectivo concluiu que a solução de KOH 10% e imiquimode creme 5% são efetivos e seguros no tratamento do MC. Ambos têm vantagens sobre a curetagem por serem menos traumáticos e dolorosos, podendo ser feitos no ambulatório. Entretanto, apesar do baixo custo da solução de KOH 10% e da resolução mais rápida das lesões com esse tratamento, os efeitos adversos foram maiores do que os apresentados pelos pacientes que utilizaram imiquimode creme 5%.¹

Apesar das muitas opções terapêuticas disponíveis para o molusco contagioso, a base científica para o tratamento desta afecção é incerta. Além disso, os dados atualmente disponíveis sobre a evolução natural do MC são limitados. Portanto, mais estudos são necessários para determinar a taxa de resolução espontânea das lesões em indivíduos imunocompetentes e que não necessitariam de intervenções ativas. Os resultados destes estudos guiarão as decisões para o uso de tratamentos ativos.⁶

O futuro da investigação no tratamento do MC deve-se dirigir à descoberta de uma

medicação antiviral tópica contra o *Molluscum contagiosum* que seja eficaz e bem tolerada.⁵

Mais estudos placebo-controlados, randomizados e ensaios clínicos duplo-cegos são necessários para confirmar e definir o uso do imiquimode em diversas doenças, incluindo o molusco contagioso.⁸

Conclusão

Apesar de a doença ser auto-limitada e benigna para os imunocompetentes o tratamento ideal deve ser não apenas eficaz, mas também facilmente tolerado. Além disso, deve produzir um resultado a longo prazo aceitável. O imiquimode produz reação inflamatória local, e pode ou não ser tolerado pelo paciente. As reações cutâneas durante o uso da medicação ocorreram como descrito na bibliografia sobre MC.

Com tratamento, a resolução das lesões por MC, em alguns trabalhos, ocorrem entre 12 a 16 semanas. Em nosso relato a resolução ocorreu em torno de 11 semanas. O tratamento é caro, mas é aceitável pela comodidade do regime domiciliar e viável diante de numerosas pequenas lesões. Os resultados desse estudo suportam que o imiquimode é uma alternativa viável, eficaz também para o tratamento do molusco contagioso.

Referências

1. Seo SH, Chin HW, Jeong DW, Sung HW. An Open, Randomized, Comparative Clinical and Histological Study of Imiquimod 5% Cream Versus 10% Potassium Hydroxide Solution in the Treatment of Molluscum Contagiosum. *Ann Dermatol.* 2010; 22(2): 156-62.
2. Ianhez M, Cestari SCP, Enokihara, MY, Seize MBPM. Padrões dermatoscópicos do molusco contagioso: estudo de 211 lesões confirmadas por exame histopatológico. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(1): 79-84.
3. Allevato MA. Molusco contagioso. *Act Terap Dermatol.* 2004; 27: 50-5.
4. Molina L; Romiti, R. Molusco contagioso em tatuagem. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(2): 352-4.
5. Loyo ME, Zapata G, Santana G. Molusco contagioso: Evaluación de diversas modalidades terapéuticas. *Dermatología Venezolana.* 2003; 41(2): 25-8.
6. van der Wouden JC, Menke J, Gajadin S, Koning S, Tasche MJA, van Suijlekom-Smit LWA, et.al. Intervenciones para el molusco contagioso cutáneo. Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008.
7. Barba AR, Kapoor S, Berman B. An open label safety study of topical imiquimod 5% cream in the treatment of molluscum contagiosum in children. *Dermatology Online Journal.* 2001; 7(1): 20.

8. Najarian DJ, English III JC. Imiquimod Cream: A New Multipurpose Topical Therapy for Dermatology. *P&T*. 2003; 28(2): 122-6.
9. Lopes-Paulo F. O Uso do Imiquimod no Tratamento de Lesões Anais Induzidas por HPV. *Rev bras Coloproct*. 2005; 25(3): 269-71.
10. Metkar A, Pande S, Khopkar U. An open, nonrandomized, comparative study of imiquimod 5% cream versus 10% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscum contagiosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*.2008; 74: 614-8.
11. Ahmed ESF, Gawad MMA, El-Kamel MF, El-Saied MA. Treatment of Molluscum Contagiosum in Children with Imiquimod 5% cream: an open-label study using three different dose regimens. *Journal of Pan-Arab League of Dermatologists*. 2007; 19(2): 43-52.
12. Puri N. A study on the use of imiquimod for the treatment of genital molluscum contagiosum and genital warts in female patients. *Indian J Sex Transm Dis*. 2009; 30(2): 84-8.
13. Luthra P, Sun D, Silverman RH, He B. Activation of IFN- β expression by a viral mRNA through RNase L and MDA5. *PNAS* 2011; 108(5): 2118-23.
14. Wu JJ, Pang KR, Huang DB, Tyring SK. Advances in Antiviral Therapy. *Dermatol Clin*. 2005; 23(2):313-22.
15. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, Behrendt C, Meyer T, Stockfleth E, et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *British Journal of Dermatology* 2000; 143(5):1026-31.
16. Gamble RG, Echols KF, Dellavalle RP. Imiquimod vs Cryotherapy for molluscum contagiosum: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol*.2012; 148(1):109-12.