

5-fluorouracil intralesional: uma opção terapêutica para verrugas virais periungueais e recalcitrantes

Intralesional 5-Fluorouracil: A New Approach for Recalcitrant and Periungual Warts

Maurício Zanini, Carlos D'Apparecida Santos Machado

Departamento de Dermatologia. Faculdade de Medicina do ABC. São Paulo. Brasil.

Correspondência:

Maurício Zanini
Rua Vicente de Carvalho, 198.
Santo André. CP 09060-590 São Paulo. Brasil
Tel.: (+55) 021-11-4123-5805
e-mail: drzanini@ig.com.br

Resumo

Os autores relatam o uso intralesional de 5-fluorouracil (5FU) no tratamento de verrugas periungueais e recalcitrantes em um estudo aberto de 33 pacientes. Vinte e oito pacientes (84,8%) obtiveram cura clínica ($p < 0,001$). A terapia com 5FU intralesional parece ser benéfica e segura no manejo desta afecção.

(Zanini M, D'Apparecida Santos Machado C. 5-fluorouracil intralesional: uma opção terapêutica para verrugas virais periungueais e recalcitrantes. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(5): 201-204)

Palavras-chave: verruga, fluorouracil, tratamento.

Summary

We report the use of intralesional 5-fluorouracil (5FU) in the treatment of recalcitrant and periungual warts in an open-label study of 33 patients. Twenty-eight patients (84,8%) presented clinical cure ($p < 0,001$). Intralesional 5FU therapy appears to be a beneficial and safe treatment for this disease.

Key-words: wart, fluorouracil, treatment.

As verrugas virais são causadas pela infecção da epiderme pelo papilomavírus humano (HPV)[1]. Vários estudos sugerem que existe uma taxa de resolução espontânea de 65 a 78% dentro de dois anos[1]. Isto é particularmente verdadeiro para verrugas vulgares na população infantil. Devido este dado, muitos autores preconizam uma conduta expectante. Contudo, as verrugas periungueais geralmente necessitam tratamento médico devido o desconforto estético e funcional[1]. Tosti propõe como terapia de escolha para verrugas periungueais em adultos a criocirurgia, laser e bleomicina. Na população infantil, os ceratolíticos e moduladores imunológicos tópicos são considerados tratamentos de primeira linha[2].

Os autores apresentam inédito trabalho científico da literatura mundial no uso de 5-fluorouracil (5FU) intralesional no tratamento de verrugas virais periungueais e recalcitrantes em um estudo aberto.

Pacientes e Métodos

Trinta e sete pacientes com verrugas periungueais e recalcitrantes atendidos no ambulatório geral de dermatologia foram envolvidos em um estudo aberto. Todos os pacientes apresentavam lesões há pelo menos dois anos e tinham sido submetidos sem sucesso a diversos tratamentos, a saber: radioeletrocirurgia (radiofrequência), criocirurgia, cimetidina oral, levamisol oral, ceratolíticos tópicos, entre outros. Os pacientes foram informados da natureza do tratamento. Todos foram acompanhados com hemograma completo antes, durante e depois do tratamento. As mulheres foram advertidas para não engravidarem. O *follow-up* foi de seis a 24 meses.

Os pacientes receberam 5FU em solução intravenosa 5g% intralesionalmente nas verrugas. O volume injetado variou de acordo com o tamanho da lesão, em média 0,2 a



Figura 1A. Verrugas recalcitrantes em pododáctilos.

0,5 mL. A solução era injetada a partir de seringa de 1 mL e agulha 30 ½ gauge dentro da verruga até obtermos um leve branqueamento da lesão. Apenas um paciente precisou de bloqueio anestésico digital. Não foi utilizado anestésicos tópicos no restante dos pacientes. Nenhum cuidado pós-operatório especial foi adotado. Para dor prescrevemos paracetamol oral. No local injetado aplicávamos um simples curativo por no máximo duas horas a fim de evitar qualquer sangramento visível ao paciente.

O intervalo entre as sessões foi de quatro semanas. Mesmo quando o paciente apresentava múltiplas verrugas, apenas uma ou duas lesões eram tratadas na sessão. Nas sessões subsequentes, caso necessário, as mesmas lesões eram tratadas. Os pacientes foram classificados em curados, com boa resposta e sem resposta. Foi definido como cura a ausência completa das verrugas. Uma boa resposta foi considerada como redução do tamanho ou resolução numérica das lesões de 50% ou mais.

Resultados

Os dados disponíveis foram obtidos de 33 (17 mulheres, 16 homens) de 37 pacientes envolvidos no estudo (quatro pacientes falharam em retornar para avaliação clínica). A idade média foi de 25 anos (10 a 59 anos). Dezesete pacientes (51,5%) tinham 20 anos ou mais. Todos os pacientes tinham verrugas periungueais em mais de três dedos. Dois pacientes apresentavam lesões nas mãos e pés. Três pacientes tinham verrugas subungueais (Figuras 1 e 2). A prega proximal ungueal estava acometida em 26 pacientes (78,7%).

Uma análise descritiva foi delineada de todas as variáveis do estudo e aplicado o teste de comparação de proporções. O nível de significância foi de cinco por cento. Vinte e oito pacientes (84,8%) foram classificados como curados ($p < 0,001$) e nenhuma recorrência foi observada durante o segui-



Figura 1B. Mesmo paciente após duas sessões de 5FU intralesional.

mento do estudo. Dois pacientes (6,1%) apresentaram boa resposta e três (9,1%) não obtiveram melhora (Tabela 1).

Tabela 1. Resposta clínica ao 5FU intralesional.

Resultado	Pacientes	Percentual
Cura	28	84,8%*
Boa resposta	2	6,1%
Sem resposta	3	9,1%

(*) $p < 0,001$

Dos 28 pacientes curados o número médio de sessões foi de 2,1. Seis pacientes (21,42%) obtiveram cura com apenas uma sessão. Nove pacientes (32,14%) precisaram de três sessões para chegar a cura. Mesmo com o tratamento de apenas uma ou duas verrugas, todas as lesões restantes também desapareceram.

Todos os pacientes apresentaram dor com a aplicação que qualificamos como leve a moderada na maioria dos casos. Esta dor persistiu após aplicação por um período de 10 a 120 minutos. Nenhuma cicatriz, infecção, alteração pigmentar ou dano ungueal foi observado, inclusive para lesões localizadas na prega proximal ungueal. Não foram observadas alterações sistêmicas clínicas nem laboratoriais.

Discussão

Na verruga periungueal, o tratamento de escolha depende do número de lesões, duração da doença, idade e estado imunológico do paciente, condição econômica da família e da experiência do profissional[2]. Mesmo sabendo do potencial de resolução espontânea, a verruga periungueal merece consideração terapêutica especial[3]. Há vários motivos para esta posição. Primeiro, as verrugas são geralmente transmitidas diretamente por contato direto (inoculação epidérmica) entre pessoas e, devido sua localização, as verrugas periungueais oferecem um risco maior



Figura 2A. Verrugas periungueal confluyente e recalcitrante em quirodáctilo.

de transmissão, bem como de auto-inoculação (verrugas genitais, por exemplo). Segundo, a localização periungueal pode conferir dificuldade ocupacional e problemas estéticos. Terceiro, seu potencial de resolução espontânea é menor do que as verrugas vulgares[1]. Quarto, doença de Bowen e carcinoma espinocelular tem sido documentados em verrugas periungueais de longa evolução[2].

De acordo com nossa experiência, a maioria dos pacientes com verrugas periungueais apresenta múltiplas lesões e em diversos dígitos. Geralmente este tipo clínico de verruga é refratário a terapia convencional e representa um desafio terapêutico. Talvez esse achado seja devido uma imunodeficiência individual e local.

Embora alguns autores afirmam que a criocirurgia seja o tratamento de escolha, ela é um método extremamente desconfortável e com potencial de danificar permanentemente a matriz ungueal[3]. A injeção intralesional de bleomicina é amplamente usada há mais de 20 anos e apresenta alto índice de sucesso[4]. Contudo, pode determinar onicodistrofia permanente, urticária local e fenômeno de Raynaud[3, 5]. A cauterização ou radioeletrocirurgia pode ser eficaz, mas não é um método terapêutico ideal desde que é uma das formas mais agressivas de tratamento e onicodistrofia permanente pode ser esperada mais frequentemente. A imunoterapia tópica (imiquimod) vem demonstrando ser um excelente modo de tratar lesões virais, mas ainda é cara[3]. Excisão cirúrgica não é recomendado devido a alta recorrência[2]. O laser de CO₂ é uma opção agressiva com potencial de onicodistrofia permanente quando a lesão localiza-se na prega proximal ungueal. O laser *pulsed-dye* é menos agressivo, mas confere bons resultados em apenas 30% dos casos. O laser erbium: YAG tem sido usado com excelentes resultados e mínima morbidade ao paciente[2]. Contudo, para Robson et al., este laser não é superior a terapia convencional[6]. O laser de Nd:YAG também é considerado como uma opção



Figura 2B. Mesmo paciente após três sessões de 5FU intralesional.

terapêutica em lesões verrucosas virais pelo seu efeito de hipertermia[7].

Como outros DNA-vírus, o HPV necessita de um aparato celular para replicação de seu material genético. Este vírus infecta a células da camada basal da epiderme e multiplica-se nas camadas superiores. Desta maneira, podemos dizer que a verruga viral surge devido uma deficiência imunológica intraepitelial local. Acredita-se que exista uma depleção intraepitelial de linfócitos e células de Langerhans em indivíduos predispostos. De fato, as células infectadas pelo HPV mostram supressão na expressão do complexo de histocompatibilidade classe I e conseqüentemente múltiplos efeitos surgem culminando com uma baixa resposta imunológica. A regressão ou eliminação das células infectadas requer a imunidade mediada por células. Isto pode ocorrer através de uma resposta primária ou de memória. Naqueles pacientes que experimentam regressão espontânea, existe uma resposta imunológica mediada predominantemente por linfócitos CD4 positivos e macrófagos[8].

Baseado na fisiopatologia da verruga viral, os autores consideraram o uso do 5FU como potencialmente eficaz. Esta droga é um antagonista pirimidínico que age como um antimetabólito interferindo com a síntese de DNA por inibir a enzima timidilato-sintetase. Esta enzima catalisa a metilação do ácido deoxiuridílico a ácido timidílico, um precursor do DNA. Adicionalmente, o 5FU pode ser incorporado ao RNA, interferindo na síntese protéica[9]. Conseqüentemente, haverá uma inibição na proliferação celular e viral[10].

Devido estas propriedades farmacológicas, nós acreditamos que o 5FU indiretamente determina o desenvolvimento de uma resposta imunológica. Como observado neste estudo, as lesões não tratadas também regrediram. Este evento também foi encontrado por Munn et al. com a bleomicina[11]. Hipoteticamente, com a restrição celular e viral, o organismo consegue identificar os antígenos necessários

para desencadear uma defesa imunológica. A ausência de recorrências nos faz pensar no desenvolvimento de um sistema específico de memória imunológica como observado por outros autores[3, 12].

No presente estudo, usamos a solução intravenosa de 5-fluorouracil 5g% para injeção intralesional. Uma droga de muito baixo custo. Como guia de orientação para injeção de 5FU no tratamento de verrugas virais nós sugerimos observar a forma de aplicação. A solução deve ser injetada pura diretamente dentro da lesão. Se ela for muito superficial, a solução extravasará pela verruga. Se ela for muito profunda, a solução não determinará o branqueamento da lesão.

Efeitos colaterais sistêmicos não devem ser esperados com esta terapêutica, pois a dose total usada por sessão é pequena. A quantidade de 5FU utilizada neste estudo foi similar ao usado por Fitzpatrick[13] no manejo de cicatrizes hipertróficas e queloidianas e, ele também não observou

qualquer advento sistêmico. Mesmo com o tratamento de lesões localizadas na prega ungueal proximal, não observamos onicodistrofia.

Os leitores devem estar atentos que todos os pacientes conduzidos tinham verrugas periungueais com mais de dois anos de evolução; isto é, um quadro recalcitrante. A alta taxa de sucesso nesta população realça a efetividade deste tratamento. Sabendo que a terapêutica ideal de verrugas é aquela que remove a lesão com nenhuma recorrência e sem cicatriz, e induzir imunidade definitiva[1], nós acreditamos que o 5FU intralesional pode ser enquadrado nesta definição. Não observamos relação entre localização da verruga e resposta terapêutica. Este estudo demonstrou a efetividade e segurança do uso do intralesional do 5FU no manejo de verrugas periungueais e recalcitrantes. Estudos adicionais placebo-controlado são necessários para determinar a verdadeira eficácia.

Referências

1. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2001; 144: 4-11.
2. Tosti A, Piraccini BM. Warts of the nail unit: surgical and nonsurgical approaches. *Dermatol Surg* 2001; 27: 235-9.
3. Naylor M. Cutaneous human papillomavirus infections. Available at: <http://telemedicine.org/warts/cutmanhpv.htm>. Accessed December 15, 2002.
4. Torrelo A. What's new in the treatment of viral warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 191-9.
5. Hayes ME, O'Keefe EJ. Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1002-6.
6. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL, et al. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: A prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 275-80.
7. Pfau A, Abd-el-Raheem TA, Bäuml W, Hohenleutner U, et al. Nd: YAG laser hyperthermia in the treatment of recalcitrant verrucae vulgares (Regensburg's technique). *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 212-4.
8. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 18-26.
9. National drug data file. Available At: <http://www.medscape.com/druginfo>. Accessed December 14, 2002.
10. Senff H, Reinel D, Mathies C, Witts D. Topical 5-fluorouracil solution in the treatment of warts – clinical experience and percutaneous absorption. *Br J Dermatol* 1988; 118: 409-14.
11. Munn SE, Higgins E, Marshall M, Clement M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. *Br J Dermatol* 1996; 135: 969-71.
12. Stanley M, Coleman N, Chambers M. The host response to lesions induced by human papillomavirus. *Ciba Found Symp* 1994; 187: 21-32; discussion 32-44.
13. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg* 1999; 25: 224-32.