

Relato de Caso

Autores:

Carolina Okada Zerbini Guimarães¹
Meire Brasil Parada²
Ediléia Bagatin³

¹ Especializanda em cosmatria pelo Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica dermatologista colaboradora da Unidade de Cosmiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora adjunta do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Meire Brasil Parada
Rua Estado de Israel, 192
04022-000 - São Paulo - SP
Tel. 11-55497525
Email: mbparada@uol.com.br

Recebido em: 16/08/2010

Aprovado em: 09/03/2011

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia – Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Oncologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum
Conflito de interesse: Nenhum

Tratamento de queloide: comparação entre infiltrações intralesionais com 5-fluorouracil, corticosteroide e 5-fluorouracil associado a corticosteroide

Keloid treatment: comparative intralesional injections of 5-fluorouracil, corticosteroid and 5-fluorouracil combined with corticosteroid

RESUMO

O queloide representa proliferação fibrosa exagerada da pele após injúria. É considerado de difícil tratamento, com baixa eficácia de medidas isoladas, demandando, na maioria dos casos, combinações de técnicas. Descreve-se caso de cicatriz queloidiana na região pubiana em incisão cirúrgica de miomiectomia. A cicatriz foi dividida em três partes tratadas com infiltração intralesional de 5-fluorouracil, corticosteroide e 5-fluorouracil associado a corticosteroide.

Palavras-chave: cicatriz; queloide; terapêutica

ABSTRACT

Keloids are an excessive proliferation of dermal fibroblasts following a skin injury, which are difficult to treat. Isolated measures present a low rate of efficacy, while combined techniques lead to better results. A case of keloidal scar in the pubic region after a myomectomy surgical incision is described. The scar was divided into three parts, each of which was treated with intralesional injections of 5-fluorouracil, corticosteroid and 5-fluorouracil combined with corticosteroid.

Keywords: scar; keloid; therapy

INTRODUÇÃO

O queloide representa cicatrização exagerada da pele após injúrias como queimadura, incisão cirúrgica, ferimento, vacina, tatuagem, hidradenite e acne.¹⁻³ É caracterizado pelo crescimento descontrolado de tecido denso fibroso além das bordas da ferida original, sem regressão espontânea, que tende a recorrer após excisão.^{1,2,4} A causa ainda não está definida, apesar de ser conhecida a predisposição genética.^{1,2} Muitos pacientes queixam-se de prurido, dor, restrição aos movimentos e do aspecto inestético.^{1,2,4,5} Apesar da falta de consenso sobre o mecanismo de desenvolvimento da lesão, a característica bioquímica primária consiste no desbalanço entre a degradação e a biossíntese de colágeno, resultando no acúmulo dessas fibras.^{3,6} Nos queloides os fibroblastos produzem grande quantidade de colágeno por célula, bem mais do que os fibroblastos normais.^{1,5} Alguns estudos, entretanto, demonstram grande número de fibroblastos sem aumento significativo na produção de colágeno, mas com anormalidades na proporção

dos colágenos I, III e IV. Há relatos de aumento local do inibidor da colagenase.² Resposta anormal à estimulação pelo TGF- β (fator transformador de crescimento beta) e os elevados níveis dessa citocina estão implicados também na patogênese.⁵ A terapêutica do queloide, por conseguinte, baseia-se na supressão da atividade descontrolada dos fibroblastos.^{4,6} Não há tratamento universal aceito que resulte em correção completa da cicatriz. As opções terapêuticas são crioterapia, corticosteroide (CE) intralesional, curativos oclusivos, compressão, excisão cirúrgica, radioterapia, laser e utilização de agentes antineoplásicos, como 5-fluorouracil (5-FU) intralesional, entre outras.^{3,4,7}

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, melanodérmica, 38 anos, apresentando cicatriz na região pubiana de 12cm após miomectomia. Negava tratamentos prévios.

A cicatriz foi dividida em três partes iguais e tratada com infiltração intralesional de 5-FU (lateral direita), CE (lateral esquerda) e 5-FU misturado ao CE (centro) para avaliar a melhor resposta terapêutica (Figura 1). Foram realizadas cinco sessões com intervalos de aproximadamente 30 dias. A lateral direita foi tratada com 0,5ml da solução de 5-FU com concentração de 50mg/ml; no centro foi aplicado 0,45ml de 5-FU misturado a 0,05ml de CE na concentração de 40mg/ml (proporção de nove partes de 5-FU para uma de CE); e na lateral esquerda aplicou-se 0,3ml de CE na concentração de 40mg/ml.

Após a primeira sessão ocorreu ulceração na área de infiltração do 5-FU isolado (Figura 2).

A paciente relatou dor e ardor nas infiltrações, principalmente quando da utilização do 5-FU isolado.

Os parâmetros utilizados para analisar a resposta terapêutica foram opinião da paciente em relação à sensibilidade, redução da hipertrofia do tecido à inspeção e amolecimento da cicatriz à palpação. Sinais de boa resposta terapêutica ocorreram após quatro aplicações de CE e cinco injeções tanto da associação de 5-FU + CE como do 5-FU. Como evento adverso observou-se discreta hipocromia da cicatriz no centro (5-FU + CE) e na lateral esquerda (CE).



Figura 1: Queloides na região pubiana antes do tratamento, dividida em três partes para tratamento com infiltração intralesional de 5-FU, CE e 5-FU + CE.

DISCUSSÃO

O 5-FU, por ser agente quimioterápico antimetabólito que interfere na síntese de DNA e RNA, poderia limitar a produção descontrolada de fibras colágenas pelos fibroblastos. Foi utilizado no início da década de 1980 em cirurgias de glaucoma para inibição da cicatrização da ferida.² Já foi demonstrado que o 5-FU inibe a proliferação de fibroblastos *in vitro* e *in vivo*.^{4,6} Seu uso em queloides foi relatado tanto de forma isolada como associado a outras substâncias para diminuir o tempo de tratamento e os efeitos adversos da monoterapia.² Em 1989, Fitzpatrick utilizou o 5-FU em queloides, na concentração de 50mg/ml com doses de dois a 50mg por sessão. Inicialmente, foram realizadas infiltrações mensais, com resultados insatisfatórios. Posteriormente, a frequência foi alterada para três vezes por semana, com diminuição gradativa mas variável.² A média dos intervalos foi uma vez por semana.^{2,4} A mistura do 5-FU com anestésico foi ineficaz para controle da dor,² e a mistura de 0,1ml de CE (10mg/ml) com 0,9ml de 5-FU (45mg/ml) mostrou resultados eficazes.² A dose utilizada de 5-FU em cada aplicação, o intervalo entre elas, assim como o número de sessões utilizadas, variam de um autor para outro. Nos casos de Manuskiatti, o uso do 5-FU (50mg/ml) no tratamento do queloide apresentou resultado semelhante ao uso do 5-FU + CE (45mg/ml + 1mg/ml) e do CE isolado (20mg/ml), exceto pelos efeitos colaterais mais frequentes com o CE.⁶ Gupta utilizou de 50 a 150mg por semana e evidenciou que o uso do 5-FU é seguro e consiste em boa opção para queloides pequenos e de curta duração.¹ Nanda aplicou doses que variaram de 0,5 a 2ml de 5-FU (50mg/ml) por sessão, durante 12 semanas, com melhora de mais de 50% na maioria dos casos.⁴ Kontocheristopoulos empregou o 5-FU (50mg/ml) semanalmente na dose de 0,2 a 0,4ml/cm², com média de sete sessões e relatos de recorrência.⁷ Asilian demonstrou que a combinação CE (0,1ml a 40mg/ml) + 5-FU (0,9ml a 50mg/ml) aplicada semanalmente, durante oito semanas, foi mais efetiva, com resultados mais rápidos e menos efeitos colaterais do que o uso isolado do CE (10mg/ml).⁵ O número de sessões variou de 5 a 10.² Após tratamento com 5-FU, a histologia evidenciou diminuição das fibras densas e do arranjo nodular concêntrico de colágeno, vascularização menos



Figura 2: Presença de ulceração em área que recebeu injeção de 5-FU exclusivamente

proeminente, incontinência pigmentar e diminuição da inflamação.^{6,7} Na injeção do 5-FU isolado são referidas dor, queimação, hiperpigmentação, púrpura e ulceração.^{1,4,6}

Estudos mostram correlação direta entre a duração do quelóide e a recorrência após o tratamento, mas ausência de correlação com seu tamanho.⁷ As lesões que menos respondem são as mais antigas, duras, com pouca inflamação ou sintomas. Os primeiros sinais de resposta são a diminuição da dor e prurido, seguida de amolecimento da cicatriz e diminuição do eritema.² O tratamento com 5-FU intralesional é seguro e efetivo no controle de sintomas e cicatrizes recorrentes.⁸

A infiltração intralesional com corticosteroide é terapêutica bem conhecida e utilizada para o tratamento do quelóide.^{2,5} O mecanismo de supressão no processo de cicatrização da ferida inclui a interrupção do processo inflamatório pela inibição da migração das células inflamatórias e da fagocitose, vasoconstrição resultando na interrupção do fluxo de oxigênio e nutrientes para a ferida, e atividade antimitótica nos fibroblastos e queratinócitos.² A inibição da proliferação dos fibroblastos é dose dependente. A dosagem utilizada varia de 10 a 40mg/ml, com intervalos de quatro a seis semanas até a melhora da cicatriz.^{5,6} Os efeitos adversos são atrofia, telangiectasias e alterações da pigmentação.^{5,6}

O uso intralesional do 5-FU combinado ao CE tem mostrado segurança e eficácia no tratamento e prevenção dos quelóides e se demonstrado boa opção nos pacientes que já tentaram o uso do CE sem sucesso.

CONCLUSÃO

No caso apresentado a melhor resposta foi observada com o uso isolado do CE, seguido da associação 5-FU + CE e 5-FU isolado.

A infiltração intralesional isolada de CE mostrou maior benefício, com menor número de sessões, melhora do aspecto clínico e amolecimento da cicatriz. A hipocromia foi mais evidente com o uso do CE e mais discreta na área tratada com a associação de 5-FU + CE (Figura 3). Não descartamos o 5-FU como opção de tratamento, principalmente para casos não responsivos ao CE. Devido às controvérsias sobre os métodos de utilização do 5-FU e os respectivos resultados no tratamento do quelóide, são necessários mais estudos que permitam conclusões sobre sua eficácia, segurança e modificações histológicas associadas aos resultados clínicos. ●



Figura 3: Cicatriz na região pubiana após quatro infiltrações de CE na lateral esquerda, cinco infiltrações de 5-FU na lateral direita e de 5-FU + CE no centro

REFERÊNCIAS

1. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002; 204(2):130-2.
2. Fitzpatrick R. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999; 25(3):224-32.
3. Oliveira B, Lastória J, Pereira H. Estudo comparativo entre o tratamento radioterápico com elétrons e betaterapia, após cirurgia de quelóides. *Surg Cosmet Dermatol* 2009; 1(1):53-7.
4. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg* 2004; 30(1):54-7.
5. Asilian Ali, Darougeh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006; 32(7):907-15.
6. Manuskiatti W, Fitzpatrick R. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 2002; 138(9):1149-55.
7. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A et al. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3 pt 1): 474-9.
8. Haurani MJ, Forema K, Yang JJ, Siddiqui A. 5-Fluorouracil treatment of problematic scars. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123:139-148.