

# Infiltrações intralesionais de 5-FU no tratamento de queloides, cicatrizes hipertróficas e contraturas

*Intralesional injections of 5-FU in the treatment of keloids, hypertrophic scars, and contractures*

## RESUMO

**Introdução:** Queloides e cicatrizes hipertróficas fazem parte do desafio cotidiano do dermatologista. Apesar do grande arsenal terapêutico, a eficácia variável, os efeitos colaterais e as recidivas dificultam atingir resultado satisfatório. O 5-fluoruracil (5-FU) isoladamente ou em terapias combinadas tem potencial para ser parte integrante do paradigma do tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides.

**Objetivo:** Avaliar os resultados do uso de 5-FU (50mg/ml) na proporção de 9:1 com acetato de triancinolona (AT – 20mg/ml) em pacientes com queloides e cicatrizes hipertróficas ao longo de 12 anos.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de 32 pacientes portadores de queloides, cicatrizes hipertróficas e fibrose cicatricial submetidos de uma a 17 sessões de infiltração com intervalo quinzenal, utilizando-se a combinação de 5-FU com AT. Empregou-se escala analógica visual (EAV) para avaliação de dor/desconforto da lesão, assim como para a percepção pelo paciente da cicatriz ao visualizá-la no espelho.

**Resultados:** Na comparação das escalas analógicas visuais (EAV) após o tratamento, houve redução significativa do nível de dor/desconforto (EAV dor) ( $p = 0,001$ ) e na análise da estética da cicatriz ao espelho (EAV espelho) ( $p < 0,001$ ). Três pacientes apresentaram complicações (9,4%): hiperchromia (dois pacientes = 6,3%) e atrofia (um = 3,1%).

**Conclusões:** A infiltração de 5-FU em cicatrizes hipertróficas, queloides e fibroses mostrou-se abordagem terapêutica minimamente invasiva, de baixo custo, de fácil reprodutibilidade, com resultados consistentes e que não invalida ou impede outras abordagens.

**Palavras-chave:** cicatriz hipertrófica; fluoruracila; queloide

## ABSTRACT

**Introduction:** The treatment of keloids and hypertrophic scars are an everyday challenge for the dermatologist. Despite the existence of a large therapeutic armamentarium, a variable rate of effectiveness, side effects, and recurrences make it difficult to achieve satisfactory results. As an isolated or in-combination therapy, 5-fluorouracil has the potential to be a part of the treatment paradigm for hypertrophic and keloid scars.

**Objective:** To evaluate, during 12 years, the outcomes of the use of 5-FU (50 mg/ml) in a ratio of 9:1 with triamcinolone acetonide (20 mg/ml) in patients bearing keloids and hypertrophic scars.

**Methods:** Retrospective study of 32 patients with keloids, hypertrophic scars, and cicatricial fibrosis who underwent 1 to 17 intralesional injections of a combination of 5-FU and triamcinolone acetonide in fortnightly intervals. A visual analog scale (VAS) was employed to evaluate the pain/discomfort caused by the lesion, as well as to assess the patient's perception of the scar when seeing it in the mirror.

**Results:** In the comparison of the visual analogue scales (VAS) after the treatment, there was a significant reduction in the level of pain/discomfort (VAS pain) ( $p = 0.001$ ) and in the assessment of the scar's appearance in the mirror (VAS mirror) ( $p < 0.001$ ). Three patients (9.4%) had complications: hyperchromia (two patients = 6.3%) and atrophy (one patient = 3.1%).

**Conclusions:** 5-FU injections in hypertrophic scars, keloids, and fibroses was found to be a minimally invasive, cost effective, and easily reproducible therapeutic approach with consistent results, which does not invalidate or preclude other techniques.

**Keywords:** cicatrix, hypertrophic; fluorouracil; keloid

## Artigo Original

### Autores:

Leandra d'Orsi Metsavaht<sup>1</sup>  
Carlos Alberto Rios Garcia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatologista. Diretora do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde. Ex-professora da 11ª. Enfermaria de Cirurgia Plástica e Reconstructora da Mão da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (2000-2005) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Pós-graduando em cirurgia plástica e reconstutora da mão da 11ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (2001-2004). Cirurgião plástico do Santuário Medical Center – Cali, Colômbia.

### Correspondência para:

Leandra d'Orsi Metsavaht  
Rua Visconde de Pirajá, 407 s.906  
22410-003 Rio de Janeiro - RJ - Brasil  
Email: leandra@metsavaht.com.br

Data de recebimento: 10/01/2015  
Data de aprovação: 31/01/2015

Trabalho realizado no Ambulatório de Cirurgia Plástica e Reconstructora da Mão da 11ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (2003-2004) e na clínica privada (LDM 2003-2014) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

## INTRODUÇÃO

A cicatriz é o resultado de um processo fisiológico natural de reparo da pele após um ferimento. Quando ocorre desequilíbrio em alguma fase desse processo, podem ocorrer queloides ou cicatrizes hipertróficas que, além de inestéticos, frequentemente causam prurido, dor e contraturas. Portanto, a cicatrização excessiva pode afetar dramaticamente a qualidade de vida do indivíduo, tanto física quanto psicologicamente, motivando a busca de algum tratamento.<sup>1,2</sup>

Clínica e histologicamente existem diferenças marcantes entre queloides e cicatrizes hipertróficas. O quelóide é caracterizado pelo demasiado crescimento de tecido fibroso denso, que se estende além das bordas da ferida original, não involui espontaneamente, tende a recorrer após excisão e acomete até 16% da população afrodescendente.<sup>1</sup> Alguns autores definem queloides como “cicatrizes confusas que não sabem parar de crescer”.<sup>3</sup> Por outro lado, as cicatrizes hipertróficas podem ocorrer em até 70% das cicatrizes cirúrgicas e são igualmente desconfortáveis, porém permanecem confinadas às bordas da lesão e tendem a involuir espontaneamente em alguns anos.<sup>1</sup>

A proliferação e a migração de fibroblastos têm papel importante na cicatrização cutânea. A maior função dos fibroblastos é a síntese de colágeno, proteoglicanas e elastina. Queloides e cicatrizes hipertróficas permanecem na fase proliferativa por período maior, levando a deposição exacerbada de matriz extracelular.<sup>4</sup>

Evidências sugerem que a predileção para a formação de queloides seja herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X com padrões recessivos de hereditariedade; no entanto a incidência exata e sua gênese ainda permanecem incertas.<sup>5</sup>

Cicatrizes hipertróficas e queloides podem resultar de praticamente qualquer trauma cutâneo, como acne, queimaduras, pequenos cortes ao se barbear, furos nas orelhas e *piercings* ou em cicatrizes cirúrgicas. O tratamento dos queloides pode ser bastante frustrante tanto para o dermatologista quanto para o paciente, visto ser alta a sua taxa de recorrência, pois a nova ferida será propensa aos mesmos mecanismos genéticos, imunológicos, mecânicos e bioquímicos da ferida inicial.<sup>6-8</sup>

Relatos da literatura apontam para um índice de recidiva que varia de 45 a 100% quando é realizada a excisão simples de um quelóide. Quando associada à infiltração intralesional de corticoide, a recorrência total cai para o patamar de 37 a 50%. A associação de radioterapia nas primeiras 48 horas do pós-operatório minimiza para 10%.<sup>6-10</sup> Um estudo mostrou que a irradiação com feixe de elétrons é superior à betaterapia para o tratamento de queloides operados, devido à melhor distribuição no tecido.<sup>11</sup>

A criocirurgia utiliza resfriamento e aquecimento repetidos do tecido, provocando dano vascular que leva à anóxia e, por fim, à morte celular. A taxa de sucesso em estudos nos quais foram utilizados tanto contato quanto *spray* de nitrogênio líquido variou de 32 a 74% após duas ou mais sessões, com melhores respostas nas cicatrizes hipertróficas, em comparação aos queloides. Seu uso, porém, está limitado a cicatrizes pequenas.

Os principais efeitos adversos são hipo ou hiperpigmentação, formação de bolhas e dor pós-operatória.<sup>12-14</sup> Recentemente, uma agulha intralesional adaptada ao aparelho de criocirurgia mostrou aumento de eficácia em relação à terapia de contato/*spray*, com período de reepitelização mais curto.<sup>15</sup>

Diversos estudos têm investigado os agentes antineoplásicos e parece haver marcante melhora nas taxas de recorrência, satisfação dos pacientes e qualidade global das cicatrizes quando esses agentes são usados. Injeção intralesional e/ou irrigação com interferon  $\alpha 2b$ , interferon- $\gamma$ , mitomicina-C, bleomicina ou 5-FU parecem ter efeito positivo na redução de cicatrizes patológicas. Há bastante evidência de que essas drogas usadas isoladamente ou em terapias combinadas têm potencial para ser parte integral do paradigma do tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides.<sup>16</sup>

A mitomicina tem-se mostrado bastante eficaz no uso tópico após o *shaving* de queloides.<sup>17</sup>

Alguns autores sugerem que as terapias modernas não atingem o alvo da cicatrização patológica, levando a resultados inferiores ao esperado. Propõem que mTOR (mammalian target of rapamycin) seja o novo alvo para o bloqueio da fibroproliferação. Em estudo realizado com análise do genoma de fibroblastos, as cicatrizes hipertróficas e queloides demonstraram expressão exacerbada de colágenos tipo I e II, que foi efetivamente anulada pelo uso de rapamicina.<sup>18</sup>

O sulfato de bleomicina é agente antineoplásico que inibe diretamente a síntese de colágeno, através da diminuição do estímulo via TGF- $\beta 1$ . Foi estudado pela primeira vez em 1990 como agente redutor de cicatriz. Após de três a cinco sessões de infiltração intralesional de bleomicina, no período de um mês, os autores observaram a redução de 69,4% dos queloides. Estudos subseqüentes revelaram resultados similares, com melhora significativa da altura e flexibilidade do quelóide e da cicatriz hipertrófica, assim como redução de eritema, prurido e dor. Ocasionalmente houve hiperpigmentação e atrofia dérmica. Por ser tóxica, é necessário estar atento aos efeitos colaterais, apesar de serem incomuns. Estudos clínicos sobre sua eficácia e futuras investigações são necessários antes de ser incluída em futuros protocolos de tratamento.<sup>19</sup>

Os corticoides inibem a cicatrização de três formas: suprimem a inflamação local pela inibição da migração de leucócitos e de monócitos, e a fagocitose; são vasoconstrictores potentes que diminuem a oxigenação local; seu efeito antimitótico inibe queratinócitos e fibroblastos, diminuindo a reepitelização e nova formação de colágeno. Por essas razões, a infiltração de corticoide intralesional está frequentemente relacionada à atrofia da cicatriz e dos tecidos circunjacentes, formação de telangiectasias e a alto índice de recidivas.<sup>19</sup>

O 5-fluoruracil (5-FU) é medicamento antineoplásico, da classe dos análogos da pirimidina, capaz de inibir a biossíntese de nucleotídeos pirimidínicos ou mimetizar metabólitos naturais, interferindo na síntese dos ácidos nucleicos. Efetivamente inibe tanto a síntese de timidilato, que é precursor essencial para a síntese do DNA para a divisão celular, como o processamento

de RNA e a síntese de proteínas.<sup>20</sup> Essas características lhe concedem papel importante no tratamento de tumores malignos de origem epitelial, como o colorretal,<sup>8</sup> e no tratamento tópico de lesões cutâneas pré-malignas, como queratoses actínicas.<sup>7</sup> Por inibir caracteristicamente a proliferação de fibroblastos, ter janela terapêutica ampla e ser de fácil manejo, tem sido utilizado desde 1990 em cirurgias para filtragem de glaucoma, em que cicatrização exacerbada pode comprometer o resultado cirúrgico,<sup>21-22</sup> e no reparo dos tendões flexores da mão, pois a fibrose cicatricial excessiva costuma causar aderências e limitar os resultados funcionais.<sup>23-25</sup>

Em 1999, Richard Fitzpatrick publicou artigo de revisão para a revista *Dermatologic Surgery* com o relato de seus nove anos de experiência com o uso de 5-FU em mais de mil pacientes com sequelas de cicatrizes hipertróficas e queloides, resultantes de cirurgias, acne e queimaduras. Sua observação foi subjetiva, mas a incidência de resultados positivos e de satisfação dos pacientes foi notadamente importante e já rendeu 258 citações de seu artigo até hoje. Ele observou que nem toda sessão de infiltração resultava em melhora clínica óbvia, porém raramente uma cicatriz não respondeu favoravelmente. Em geral, as cicatrizes mais inflamadas, mais sintomáticas, mais firmemente endurecidas e vermelhas responderam melhor. Cicatrizes de vários anos e ainda muito firmemente endurecidas, apesar de não inflamadas ou sintomáticas, responderam menos significativamente. Com infiltrações repetitivas as cicatrizes tornaram-se mais amolecidas e mais achatadas.<sup>26</sup>

## OBJETIVO

Foi realizado estudo retrospectivo para avaliação dos resultados clínicos e complicações do uso de 5-FU no tratamento de queloides, cicatrizes hipertróficas e fibroses cicatriciais, através do levantamento de prontuários correspondentes a período de 12 anos. Os parâmetros utilizados foram: 1- comparação fotográfica 2- escala analógica visual (EAV) para avaliar a intensidade da dor e/ou desconforto espontâneo, 3- autoavaliação da impressão estética dos pacientes sobre suas lesões, também através de EAV.

## MÉTODOS

Realizou-se o levantamento dos prontuários de 44 pacientes do Ambulatório de Cirurgia Plástica e Reconstructora da Mão da 11ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (2003-2004) e da clínica privada de um dos autores (LDM 2003-2014), tratados para queloides, cicatrizes hipertróficas e fibroses cicatriciais, com infiltrações intralesionais de 5-FU. Dos 44 pacientes tratados, um foi excluído devido a queixa de muita dor durante o procedimento, e outros 11 porque não retornaram para reavaliação e/ou continuidade do tratamento depois da 1ª sessão. O tempo de evolução das lesões variou de um mês a 10 anos.

A amostra foi composta por 32 pacientes de 11 a 73 anos, com média de idade de 39 anos ( $\pm 13,9$ ). A predominância foi de pacientes do sexo feminino (71,9%), da raça branca (78,1%) e cicatriz hipertrófica (68,8%), conforme apresenta a tabela 1.

As quatro localizações mais frequentes foram abdômen

(21,9%), mamas (15,6%), braço (12,5%) e orelha (12,5%), como pode ser visualizado no gráfico 1.

As lesões foram fotografadas antes, durante e ao final do tratamento. Foi utilizada escala analógica visual (EAV) para avaliar a intensidade da dor e/ou desconforto espontâneo e para autoavaliação da impressão estética sobre a própria lesão ao vê-la no espelho (EAV dor/desconforto e EAV “ao espelho”), por considerarmos escala acessível e de fácil manejo (Figuras 1 e 2).

Tabela 1: Caracterização da amostra

Variáveis	n = 32
Idade (anos) – média $\pm$ DP	39,0 $\pm$ 13,9
Sexo – n(%)	
Masculino	9 (28,1)
Feminino	23 (71,9)
Raça – n(%)	
Branca	25 (78,1)
Negra	4 (12,5)
Parda	3 (9,4)
Tipo de cicatriz – n(%)	
Hipertrófica	22 (68,8)
Queloide	7 (21,9)
Fibrose com retração	3 (9,4)
Número de sessões – mediana (P25-P75)	3 (2-5)
Volume injetado (ml) – mediana (P25-P75)	1 (1-1)

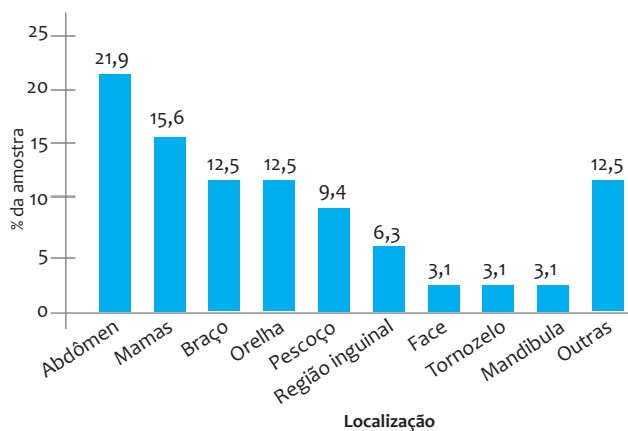


GRÁFICO 1: Distribuição da amostra quanto à localização

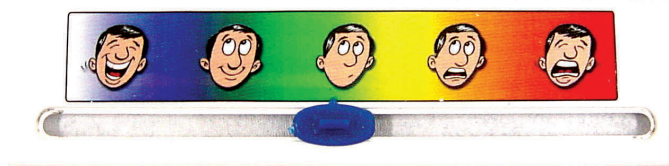


FIGURA 1: EAV frente



FIGURA 2: EAV verso

Outra escala bastante utilizada, relacionada às características clínicas das lesões, é a de Vancouver (Vancouver Scar Scale –VSS), também conhecida como índice de cicatriz por queimadura (Burn Scar Index), que requer equipamentos de precisão para apuração de algumas medidas.<sup>27</sup>

O medicamento foi preparado com a mistura de acetato de triancinolona e 5-FU na proporção de 1:9 (0,1ml de 20mg/ml de triancinolona para cada 0,9ml de 5-FU 50mg/ml). As infiltrações foram realizadas com agulhas de 13mm de comprimento com 30G de diâmetro interno e seringas com corpo de 1ml ou 3ml, dependendo do volume necessário para o tamanho da lesão, com intervalos quinzenais até que houvesse satisfação clínica e estética ou fossem interrompidas por decisão acordada entre paciente e médico no caso de não considerarem o tratamento efetivo. A mediana do número de sessões foi três (percentis 25-75: 2-5), e do volume injetado foi 1ml (percentis 25-75: 1-1). O seguimento variou de um a 8,5 meses.

A solução é injetada na massa tecidual das cicatrizes hipertróficas e queloides e nas áreas de fibrose (tecido endurecido), até haver seu branqueamento, na média de 0,05ml por ponto de injeção na área endurecida da cicatriz. Dependendo da extensão da lesão, múltiplos pontos de injeção podem ser necessários. Nesses casos procura-se intercalar os pontos, guardando-se cerca de 1cm entre eles.

### Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão ou mediana e amplitude interquartílica. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para comparar os resultados pré e pós-tratamento, foi aplicado o teste de Wilcoxon. A associação entre as variáveis contínuas foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. Na comparação entre os grupos, foram aplicados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

## RESULTADOS

Na comparação das escalas analógicas visuais (EAV) após o tratamento, houve redução significativa do nível de dor espontânea das lesões (EAV dor) ( $p = 0,001$ ) tanto quanto na análise da estética da cicatriz ao espelho (EAV espelho) ( $p < 0,001$ ), conforme apresenta a tabela 2.

Os resultados das mudanças nas escalas de EAV após o tratamento, de acordo com o tipo de cicatriz, estão apresentados na tabela 3. Não houve diferença significativa entre os diferentes tipos de cicatriz ( $p > 0,20$ ).

Também não houve associação estatisticamente significativa entre idade, sexo, tipo de cicatriz, localização, número de sessões e volume injetado com a redução dos níveis relativos tanto à dor quanto à avaliação ao espelho ( $p > 0,10$ ).

Os 7 pacientes com quelóides apresentaram melhoria clínica e estética. (Figura 3) Destes, 1 retornou depois de 6 anos apresentando recidiva. As duas pacientes que tinham sequelas graves por queimaduras com retração cicatricial fibrótica em

áreas do pescoço, mãos e axilas causando restrição da amplitude de movimento apresentaram importante melhora do arco de movimento de da funcionalidade para as atividades cotidianas, além de diminuição do desconforto/dor (Figura 4).

Dos 22 pacientes de raça branca com cicatrizes hipertróficas variadas (figuras 5 e 6), apenas um não apresentou melhora clínica ou estética satisfatória. Os três que apresentavam fibrose cicatricial apresentaram melhora (Figura 7).

### Complicações ou eventos adversos

Todos melhoraram espontaneamente em período de seis meses a um ano.

Em três pacientes houve complicações (9,4%): dois apresentaram hiperpigmentação (6,3%), e um atrofia (3,1%) (Gráfico 2).

Dor ou sensação de ardor ou queimação durante a aplicação foi constante em 100% dos casos, porém com intensidades diferentes. No entanto não houve relatos da persistência desses sintomas nas horas ou dias subsequentes à

Tabela 2: Comparação entre os momentos

EAV	Pré Mediana (P25 a P75)	Pós Mediana (P25 a P75)	p*
Dor	0 (0 a 4)	0 (0 a 0)	0,001
Espelho	7 (6 a 8)	2 (0 a 4)	< 0,001

\* Teste de Wilcoxon

Tabela 3: Avaliação da mudança dos níveis de EAV após o tratamento por tipo de cicatriz

EAV	Hipertrófica Mediana (P25 a P75)	Quelóide Mediana (P25 a P75)	Fibrose Mediana (P25 a P75)	p*
Dor	0 (-4,3 a 0)	-2 (-2 a 0)	0 (-4 a 0)	0,948
Espelho	-4,5 (-6 a -3)	-4 (-5 a -3)	-7,5 (-8 a -4)	0,291

\* Teste de Kruskal-Wallis

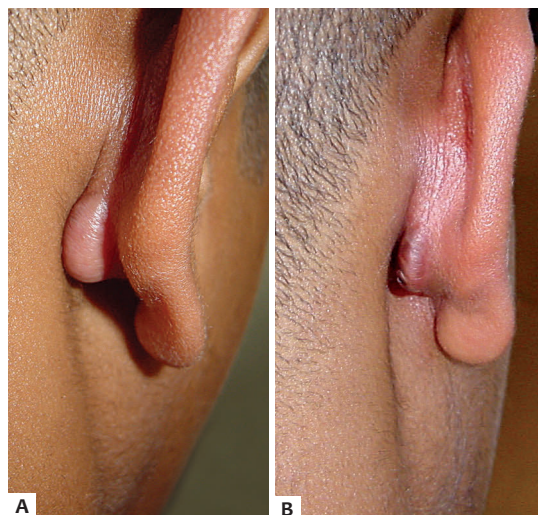
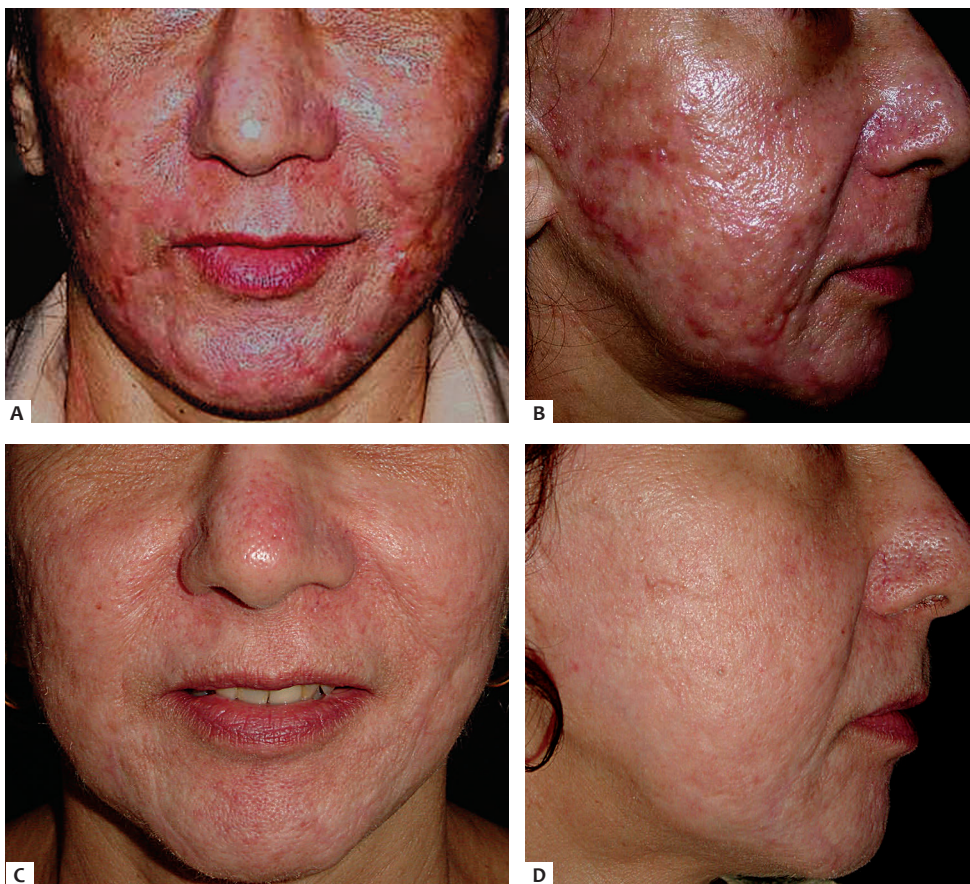


FIGURA 3: A. Quelóide retroauricular pré-tratamento; B. Quelóide retroauricular pós-tratamento

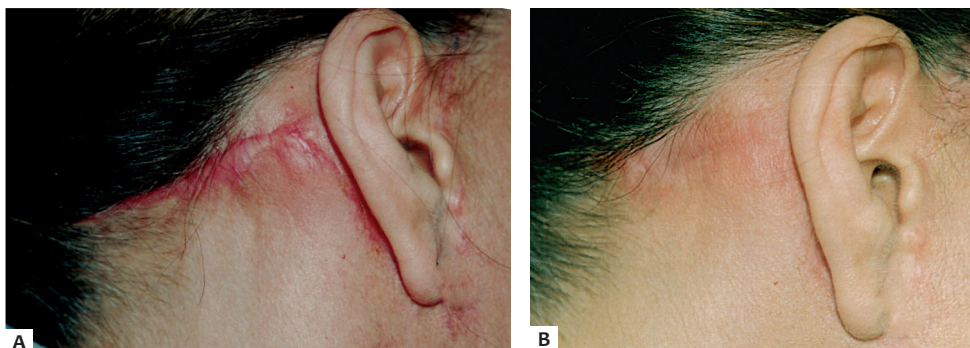




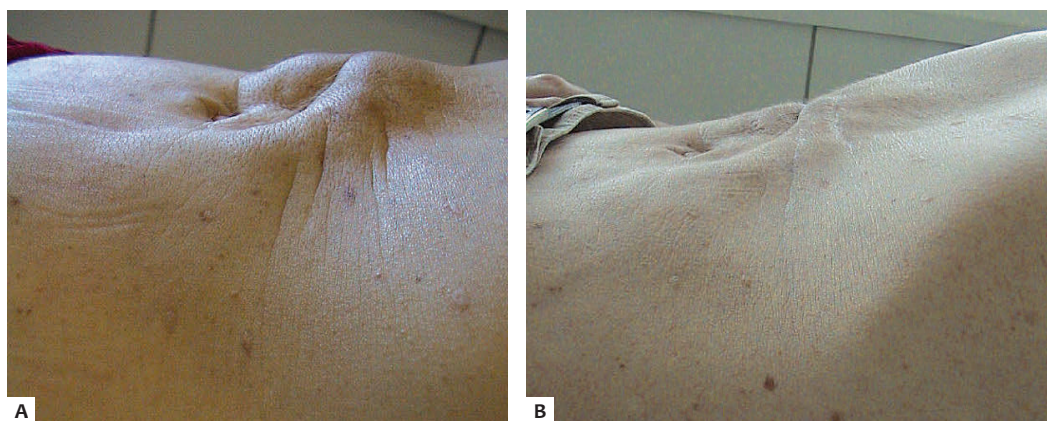
**FIGURA 4:**  
A. Diminuição da amplitude de movimento devido a queleide em axila direita; pré-tratamento; B. Melhora da amplitude de movimento pós-tratamento



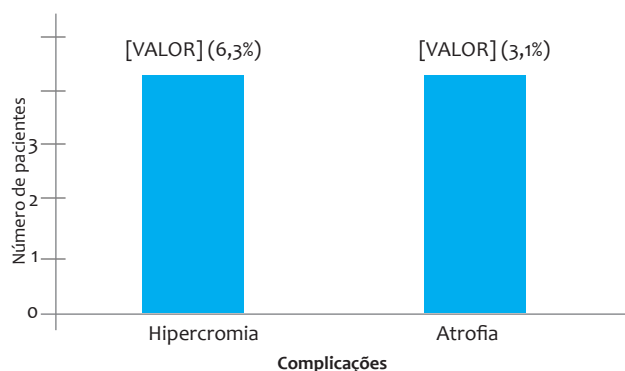
**FIGURA 5:**  
A. Cicatrizes hipertróficas de face pós-peeling profundo frente pré-tratamento; B. Cicatrizes hipertróficas de face pós-peeling profundo lado direito pré-tratamento; C. Cicatrizes hipertróficas de face pós-peeling profundo frente pós-tratamento; D. Cicatrizes hipertróficas de face pós-peeling profundo lado direito pós-tratamento



**FIGURA 6:**  
A. Cicatriz hipertrófica pós-lifting de face pré-tratamento; B. Cicatriz hipertrófica pós-lifting de face pós-tratamento

**FIGURA 7:**

**A.** Fibrose abdominal pós-lipoaspiração pré-tratamento; **B.** Fibrose abdominal pós-lipoaspiração pós-tratamento

**GRÁFICO 2:** Complicações associadas

infiltração. Eritema regional foi frequente, mas também cedendo espontaneamente após algumas horas.

## DISCUSSÃO

Existe grande dificuldade no tratamento das lesões cicatriciais, apesar da variedade de opções terapêuticas, tais como retinoides, irradiação, corticoides intralesionais, criocirurgia, gel de silicone, pressão, cirurgia e novas modalidades como laser de corante pulsado, interferon  $\alpha$  2b e outros antineoplásicos. A eficácia desses tratamentos é variável, assim como seus efeitos colaterais.<sup>28</sup>

A maioria dos relatos na literatura sobre o uso de infiltração de 5-FU foi realizada em queloides.<sup>28-33</sup> Não foram encontrados relatos do uso em pacientes com fibrose cicatricial, e, portanto, os três casos descritos neste trabalho seriam os primeiros publicados. Nas duas pacientes com quelóide e retração por seqüela de queimadura, o maior benefício foi o ganho de amplitude de movimento e melhora da funcionalidade articular. Normalmente esses resultados só seriam obtidos com extensa cirurgia com rotação de retalhos ou enxertia de pele.

Os casos de maior índice de satisfação foram aqueles com cicatrizes hipertróficas, com pouca sintomatologia local, por melhorar o eritema e causar o achatamento da cicatriz, o que se compara aos achados de Fitzpatrick,<sup>26</sup> porém não foi estatisticamente significativo em nosso trabalho. Talvez essa observação se deva ao fato de a maioria dos pacientes apresentar cicatrizes hipertróficas.

Os pacientes com fibrose também perceberam que o tecido ficou mais frouxo e a retração da fibrose diminuiu consideravelmente. Desses, um caso bastante gratificante foi o de paciente cujo mamilo havia retraído após cirurgia para colocação de prótese mamária. Outro foi o de importante retração da cicatriz após apendicectomia. No entanto o caso mais interessante foi de paciente que após lipoaspiração de abdômen desenvolveu fibrose bastante endurecida de 7 x 6cm no mesogástrio. À medida que as sessões progrediam, todas as lesões invariavelmente se mostraram mais amolecidas e mais fáceis de injetar, minimizando também a dor do procedimento. Os três casos (100%) tiveram melhora.

Os primeiros sinais de resposta foram diminuição da dor e do prurido, seguidos de amolecimento e achatamento da cicatriz e diminuição do eritema. Para Fitzpatrick, algumas cicatrizes pareciam não responder quando infiltradas uma vez a cada duas ou quatro semanas, porém responderam dramaticamente ao tratamento duas ou três vezes por semana.<sup>26</sup> Optamos por manter a frequência quinzenal em nossos pacientes.

Notamos que as cicatrizes hipertróficas responderam melhor do que os queloides e que quanto mais precoce foi o início do tratamento melhor ocorreu a involução da cicatriz, confirmando o achado de alguns autores. Não foi observado surgimento de telangiectasias.

A dor excessiva pode ter sido motivo para os pacientes que abandonaram o tratamento com apenas uma aplicação, mas deve-se considerar que vários casos acompanhados obtiveram uma melhora satisfatória após apenas uma aplicação. Vários autores relatam dor durante a infiltração em praticamente todos os pacientes,<sup>26, 28,29,33</sup> exceto Apikian e Goodman,<sup>30</sup> e Sadeghina,<sup>31</sup> que realizaram bloqueio anestésico local antes da infiltração. Fitzpatrick<sup>26</sup> tentou acrescentar lidocaína 2% ao 5-FU, na expectativa de diminuir o desconforto, mas, como a dor mais importante está relacionada à expansão aguda de um tecido endurecido, percebeu ser ineficiente. Começou, então, a testar mesclas contendo acetato de triancinolona 10mg/ml, até chegar à proporção de 1:9, que ele considerou ideal, com menos dor e maior eficácia. Nossa observação foi semelhante; no entanto, concluímos que a maneira menos desconfortável de fazer a infiltração é realizando com destreza punção no ponto escolhido e empurrando o êmbolo da seringa de forma muito lenta para que o tecido distenda lentamente. Portanto, quanto

menor o corpo da seringa maior o controle que temos sobre a pressão do líquido infiltrando a pele. Outra variável coerente para o abandono é que alguns pacientes são de comunidades muito humildes e podem ter dificuldade de seguir o tratamento pela distância ou pelo trabalho.

Apikan e Goodman<sup>30</sup> utilizaram acetato de betametasona 3mg em suspensão e fosfato sódico de betametasona 3,9mg em solução na proporção de 1:4 de 5-FU em dois casos; os demais autores utilizaram acetato de triancinolona – AT). Gupta,<sup>29</sup> Nanda e Reddy,<sup>28</sup> e Sadeghina<sup>31</sup> usaram 5-FU sem corticoide. Em 2007, um estudo duplo-cego comparou 20 pacientes usando apenas AT e outros 20 pacientes com AT+ 5-FU, mostrando que a combinação foi mais eficaz no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas, em acompanhamento de 12 semanas.<sup>33</sup>

A dose máxima diária de 5-FU preconizada para infusão rápida em quimioterapia varia na opinião dos autores de 800mg<sup>20</sup> a 1.500mg.<sup>26</sup> Considerando que cada seringa com corpo de 1ml e com diluição proporcional de 1:9 contém 45mg de 5-FU, seriam necessárias de 18 a 33 seringas-dose para se atingir a dose máxima. Com exceção das lesões extensas por queimadura, geralmente uma dose de 20–45mg por sessão é suficiente para o tratamento de cicatrizes, portanto com janela terapêutica muito ampla e segura. Esse fato também se reflete de maneira importante no custo do tratamento. Atualmente um frasco-ampola de 10ml custa cerca de R\$ 18,00, portanto cada seringa-dose contendo 0,9ml de 5-FU custa R\$1,62. Talvez o fator mais limitante a seu uso seja o acesso ao medicamento. Normalmente só é disponível em grandes distribuidores de medicamentos hospitalares, que se limitam a fornecer para pessoas jurídicas e/ou compras em grande quantidade. Alternativamente pode-se solicitar o medicamento em centros de oncologia.

Em 2011, Sadeghina<sup>31</sup> utilizou técnica que denominou “tatuagem” de 5-FU, usando micropuncturas. Relata que não houve efeitos adversos.

Nossos resultados são muito positivos se comparados aos resultados reportados anteriormente com 5-FU e outros tratamentos isolados, como infiltração intralesional de corticoide (50 a 100%), criocirurgia (60 a 75%), radiação (72 a 92%), laser de corante pulsado de 585nm (57 a 83%).<sup>28</sup>

Não houve nenhum caso de ulceração como já relatado pelos autores em até 21% dos casos.<sup>28</sup>

Como sugerido por Fitzpatrick<sup>26</sup> e Alster e Handrick,<sup>34</sup> a infiltração intralesional de 5-FU ainda tem a vantagem de poder ser combinada a outros tratamentos, como corticoide intralesional, laser e criocirurgia para otimização dos resultados, o que poderia também reduzir a duração do tratamento e os efeitos colaterais relacionados à terapia prolongada com única terapêutica.

## CONCLUSÃO

A infiltração intralesional de 5-FU se coloca como alternativa segura e eficaz para o tratamento de cicatrizes hipertróficas, fibrosas, dolorosas, inestéticas ou que causem limitação funcional. É abordagem terapêutica minimamente invasiva, de baixo custo, de fácil reprodutibilidade, com resultados consistentes e não invalida ou impede outras abordagens em caso de insucesso. ●

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José de Gervais, chefe do Serviço de Cirurgia Plástica e Reconstrutora da Mão da 11ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, e à Dra. Bogdana Victoria Kadunc todo o estímulo e apoio para a publicação deste trabalho.



## REFERÊNCIAS

- Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Mol Med*. 2011;17(1-2):113-25.
- Furtado F, Hochman B, Ferrara SF, Dini GM, Camelo-Nunes JM, Juliano Y, et al. What factors affect the quality of life of patients with keloids? *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(6):700-4.
- Narakula GK, Shenoy RK. A prospective clinical review of "multi model" approach for treating ear keloids. *Indian J Plast Surg*. 2008;41(1):2-7.
- Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP: Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 117(1):286-300.
- Clark JA, Turner ML, Howard L, Stanescu H, Kleta R, Kopp JB. Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity. *BMC Dermatol*. 2009;9:8
- Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International Clinical Recommendations on Scar Management. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110(2):560.
- Kadunc B, Palermo E, Addor F, Metsavaht L, Rabello L, Mattos R, et al. Tratado de cirurgia dermatológica, cosmética e laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier; 2012.
- Robinson JK, Hanke WC, Siegel DM, Fratila A. *Surgery of the Skin*. Philadelphia: Elsevier; 2010.
- Contin LA, Bastazini Jr I, Alves CJM, Nassif PW, Nascimento DC. Queloides em orelhas: seguimento de 41 pacientes submetidos à cirurgia e infiltração com corticosteróides Keloids in the ears: follow-up of 41 patients who had surgery and intralesional corticosteroid injections. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(2):109-11.
- Oliveira Junior B, Schellini SA, Lastória JC, Carvalho LR, Stolf HO, Oliveira ALP. Tratamento de quelóides usando radioterapia pós-operatória com elétrons: estudo comparativo e randomizado com dois esquemas. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013;5(1):1626.
- Batista de Oliveira Jr B, Lastória JC, Pereira HR, Silveira LVAS, Oliveira LP, Stolf HO. Estudo comparativo entre o tratamento radioterápico com elétrons e betaterapia, após cirurgia de queloides. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):53-57.
- Ciampo E, Iurassich S. Liquid nitrogen cryosurgery in the treatment of acne lesions. *Ann Ital Dermatol Clin Sper*. 1997; 51:67.
- Zouboulis C, Blume U, Buttner P, Orfanos CE. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars: A prospective, consecutive trial of case series. *Arch Dermatol*. 1993;129(9):1146.
- Ernst K, Hundeiker M. Results of cryosurgery in 394 patients with hypertrophic scars and keloids. *Hautarzt*. 1995;46(7):462.
- Luz FB, Bus LB. Tratamento de queloides por criocirurgia intralesional: proposição de acessório de baixo custo. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(2):109-11.
- Shridharani SM, Magarakis M, Manson PN, Singh NK, Basdag B, Rosson GD. The emerging role of antineoplastic agents in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a review. *Ann Plast Surg*. 2010;64(3):355-61.
- Seo SH, Sung HW. Treatment of keloids and hypertrophic scars using topical and intralesional mitomycin C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):634-8.
- Wong VW, You F, Januszzyk M, Gurtner GC, Kuang AA. Transcriptional profiling of rapamycin-treated fibroblasts from hypertrophic and keloid scars. *Ann Plast Surg*. 2014; 72(6):711-9.
- Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Mol Med*. 2011; 17(1-2):113-25.
- Hardman JG, Gilman AG, Limbrid LE. *Goodmann & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw- Hill; 1996.
- Five year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996; 121:349-66.
- Skuta GL, Parrish RK II. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol*. 1987;32:149-70.
- Lee DA, Shapourifar-Tehrani S, Kitada S. The effect of 5-fluorouracil and cytarabine on human fibroblasts from Tenon's capsule. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1848-55.
- Jemec B, C. Linge C, Grobbelaar AO, Smith PJ, Sanders R, McGrouther DA. The effect of 5-fluorouracil on Dupuytren fibroblast proliferation and differentiation. *Chir Main*. 2000;19(1):15-22.
- Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg Am*. 2000;25(6):1157-62.
- Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999; 25(3):224-32.
- Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil*. 1995;16(5):535-8.
- Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-FU as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg*. 2004;30:54-7.
- Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002;204:130-2.
- Apikan M, Goodman G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol*. 2004; 45(2):140-3.
- Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide and 5-Fluorouracil Tattooing for the Treatment of Keloids. *Dermatol Surg*. 2012;38:104-9.
- Guimarães COZ, Parada MB, Bagatin E. Tratamento de quelóide: 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. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011; 3(1):60-2.
- Darougheh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clin Exp Dermatol*. 2007;34(2):219-23.
- Alster TS, Handrick C. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Semin Cutan Med Surg*. 2000; 19(4):287-92.