



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Vitamina D intralesional em múltiplas verrugas plantares recorrentes - Um estudo cego, prospectivo e controlado por placebo

Intralesional vitamin D in multiple recurrent plantar warts - A single, blind, prospective, placebo-controlled study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130050>

RESUMO

Introdução: As verrugas, são proliferações epidérmicas benignas da pele. A maioria dos pacientes procura orientação médica, pois as verrugas são cosmeticamente inaceitáveis e podem ser dolorosas. As verrugas plantares, em particular, são tipicamente refratárias ao tratamento que requer várias sessões. As modalidades terapêuticas disponíveis são limitadas pela alta taxa de recorrência, dor e cicatrizes. Em contraste, as abordagens imunoterapêuticas estimulam o sistema imunológico do hospedeiro, aumentando a imunidade celular para eliminar o vírus.

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia da injeção intralesional de vitamina D3 no tratamento de múltiplas verrugas plantares recorrentes.

Métodos: Um total de 60 pacientes com verrugas plantares múltiplas recorrentes, foram divididos em dois grupos de 30. No grupo 1, 0,5ml de vitamina D intralesional foi injetado na base da maior verruga e no grupo 2, injetou-se 0,5ml de solução salina normal. As sessões foram repetidas a cada 2 semanas por no máximo 4 sessões e os pacientes foram acompanhados por um período de 12 meses.

Resultados: No grupo de estudo, a eliminação completa foi observada em 73,3% (22) e nos controles, 70% dos pacientes não apresentaram resposta.

Conclusão: A vitamina D3 intralesional é uma opção de tratamento segura e eficaz em verrugas plantares.

Palavras-chave: Imunidade celular; Injeções; Verrugas

ABSTRACT

Introduction: Warts or verrucae, caused by the human papillomavirus (HPV), are a benign epidermal proliferation of the skin. Most patients seek medical advice as warts are cosmetically unacceptable and can be painful. Plantar warts, in particular, are typically refractory to treatment requiring multiple treatment sessions. High recurrence rates, pain, and scarring limit the available therapeutic modalities. In contrast, immunotherapeutic approaches stimulate the host immune system by enhancing cellular immunity to eliminate the virus.

Objective: To assess the safety and efficacy of intralesional vitamin D3 injection to treat multiple recurrent plantar warts.

Methods: 60 patients with multiple recurrent warts were divided into two groups of 30 each. Group 1 received 0.5 ml intralesional vitamin D in the base of the largest wart, and Group 2 received 0.5 ml of normal saline. The sessions were repeated every two weeks for a maximum of four sessions, and patients were followed up for 12 months to detect any recurrences.

Results: The study group showed complete clearance in 73.3% (22) individuals, while most controls (70%) showed no response.

Conclusion: Intralesional vitamin D3 is a safe and effective treatment option for multiple recurrent plantar warts.

Keywords: Cellular immunity; Injections, intralesional; Warts

Artigo Original

Autores:

Shishira R Jartarkar¹
Swayamsiddha Mishra²
Manjunath KG¹
Spoorthy B¹

- ¹ Departamento de Dermatologia, Vydehi Institute of Medical Sciences and Research Centre, Bengaluru, Karnataka, Índia
² Departamento de Dermatologia, Vaccicare Clinic, Cuttack, Odisha, Índia

Correspondência:

Shishira R. Jartarkar
Email: dr.shishira@gmail.com

Financial support: None

Conflict of interest: None

Submitted on: 17/05/2021

Approved on: 04/06/2021

Como citar este artigo:

Jartarkar SR, Manjunath KG, Mishra S, Spoorthy B. Vitamina D intralesional em múltiplas verrugas plantares recorrentes - Um estudo cego, prospectivo e controlado por placebo. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210050.



INTRODUÇÃO

As verrugas constitui uma proliferação epidérmica benigna da pele causadas pelo papilomavírus humano (HPV). Como o HPV é altamente infeccioso, algumas pessoas apresentarão infecção por esta entidade em algum momento de suas vidas.^{1,2} Com base em sua forma e localização, as verrugas são classificadas como vulgares, planas, plantares, filiformes, mirmécia, periungueais, anogenitais e em mosaico.³

Embora 60-65% das verrugas se resolvam espontaneamente em dois anos, a maioria dos pacientes procura orientação médica, pois as verrugas são cosmeticamente inaceitáveis e podem ser dolorosas em locais específicos, como as verrugas plantares.¹ As verrugas plantares, em particular, são tipicamente refratárias ao tratamento, requerendo múltiplas sessões.⁴ Várias modalidades terapêuticas estão disponíveis, tais como medicamentos (5-fluorouracil, podofilotoxina, ácido salicílico, zinco e ranitidina orais), métodos destrutivos (eletrocautério, crioterapia, terapia fotodinâmica) e excisão cirúrgica. Essas modalidades são limitadas por altas taxas de recorrência, dor e cicatrizes. Além disso, não são adequadas para verrugas refratárias múltiplas.^{5,6} Em contraste, as abordagens imunoterapêuticas estimulam o sistema imunológico do hospedeiro, aumentando a imunidade mediada por células para eliminar o vírus em vez de apenas destruir as lesões.^{6,7} A imunoterapia leva à eliminação das verrugas sem cicatrizes ou alterações físicas e aumentam a resposta do hospedeiro contra o agente causador.⁸ Vários antígenos foram testados, como vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR), e também derivados de proteína purificado (PPD) e antígeno de cãndida. Poucos estudos usaram vitamina D local.⁹⁻¹²

Especula-se que o efeito dos derivados da vitamina D nas verrugas seja proveniente de seu potencial para regular a proliferação e diferenciação das células epidérmicas e modular a produção de citocinas. A regulação positiva dos receptores de vitamina D (RVD) na pele leva à indução de peptídeos antimicrobianos.⁹⁻¹²

Nosso estudo objetiva avaliar a segurança e eficácia da injeção intralesional de vitamina D3 em múltiplas verrugas plantares recorrentes.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Este é um estudo intervencionista, comparativo, de base hospitalar, realizado no ambulatório do Departamento de Dermatologia da Medical Sciences and Research Centre, Bengaluru - Karnataka - Índia, de junho de 2018 a janeiro de 2020, após a obtenção da aprovação do comitê de ética da instituição.

Tamanho da amostra

Um total de 60 pacientes com múltiplas verrugas plantares recorrentes foram incluídos no estudo. O consentimento informado por escrito foi obtido de cada participante do estudo.

Critério de inclusão

Pacientes com múltiplas verrugas plantares recorrentes de diferentes tamanhos e duração, sem verrugas distantes, dispostos a fornecer consentimento informado por escrito foram incluídos no estudo.

Critério de exclusão

Crianças <12 anos, mulheres grávidas e lactantes e pacientes com tendência para queloides, qualquer evidência de imunossupressão, distúrbio sistêmico ou dermatológico ou hipersensibilidade prévia à vitamina D3 ou a qualquer medicamento, foram excluídos do estudo.

Intervenção de estudo

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 30 indivíduos cada, usando o método de “caixa de correio” (“chit box”).

Todos os pacientes foram submetidos a um protocolo padrão que incluía história completa e exame sistêmico e cutâneo.

A história completa incluiu dados demográficos (nome, idade, sexo, endereço, ocupação) e história atual (duração da doença, presença ou ausência de verrugas distantes, consumo de drogas ou doença sistêmica).

O exame cutâneo consistiu em avaliar o número e o tamanho das verrugas plantares, bem como a presença ou ausência de verrugas à distância. A dermatoscopia foi realizada para diagnosticar verrugas plantares em casos duvidosos.

Foi realizado um exame geral e sistêmico completo para excluir quaisquer doenças sistêmicas

Grupo 1 (casos)

Sob assepsia, 0,5 ml de vitamina D3 (600.000 UI) foi injetado por via intralesional na base da maior verruga com uma seringa de insulina.

Grupo 2 (controles)

Sob assepsia, 0,5 ml de soro fisiológico foi injetado na base da maior verruga.

Procedimento de tratamento

As lesões foram limpas com iodo-povidona e álcool. Aplicamos as injeções na base da maior verruga usando uma seringa de insulina 40U. A seringa foi mantida paralela à superfície da pele, e a agulha foi mantida com o bisel voltado para cima durante a injeção. A injeção foi repetida na mesma verruga em todas as sessões. A sessão foi repetida a cada duas semanas em ambos os grupos, da mesma forma, até a liberação completa ou por no máximo quatro sessões. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses após a última dose para detecção de recorrências. Avaliamos os pacientes quanto à eliminação de verrugas e eventos adversos.

Cuidados pós-tratamento

Após cada sessão, os pacientes foram orientados a evitar o uso de outros tratamentos durante o estudo e o período de acompanhamento.

Avaliação de melhora

Avaliamos a melhora clínica através de fotografias coloridas no início, em cada sessão e após 12 meses da última sessão.

A melhora clínica foi classificada como resposta completa (resolução completa das verrugas), resposta parcial (redução no tamanho/ número de verrugas, mas não eliminação completa), ou nenhuma resposta (sem alteração no tamanho ou número).

Análise estatística

Os dados foram analisados no SPSS versão 22 e representados como frequência e porcentagem para variáveis categóricas, média e desvio padrão (DP) para variáveis quantitativas. Os testes t e qui-quadrado foram usados. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Todos os 60 pacientes completaram o estudo. Os pacientes eram comparáveis em relação à distribuição por idade e sexo ($p > 0,05$). A média de idade no grupo do estudo foi de $32,1 \pm 7,48$ e entre os controles foi de $29,6 \pm 7,55$. Em nosso estudo, notamos uma predominância do sexo masculino tanto no grupo de intervenção (53,3%) quanto no grupo controle (60%). A Tabela 1 apresenta os dados demográficos dos participantes do estudo.

No grupo de intervenção, observamos resposta completa em 73,3% (22) (Figura 1), parcial em 20% (6) e nenhuma resposta em 6,7% (2) dos pacientes. No grupo controle, 70%



FIGURA 1: Homem de 32 anos mostrando resposta completa após 4 sessões

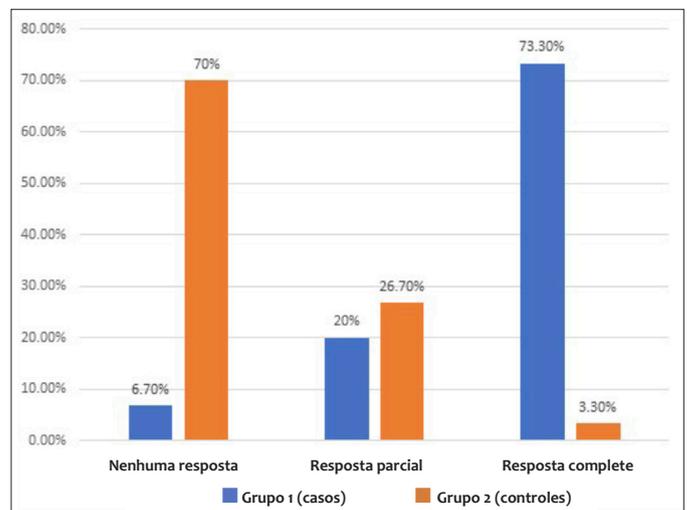


GRÁFICO 1: Melhora clínica em casos e controles

(21) dos pacientes não apresentaram melhora, 26,7% (8) melhora parcial e 3,3% (1) apresentaram melhora completa (Gráfico 1). A diferença na melhora foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Observamos a resolução completa das verrugas distantes em todos os pacientes que apresentaram resposta completa (Tabela 2).

Eventos adversos

Observou-se dor durante a injeção em todos os pacientes do grupo de estudo e em 40% do grupo controle.

Eritema e edema persistentes foram observados em 3,3% dos pacientes no grupo de estudo, que diminuíram espontaneamente em 7 a 10 dias. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses, e recorrência foi observada em 6,7% (2) indivíduos do Grupo 1 durante este período.

TABELA 1: Dados demográficos dos participantes

DADOS CLÍNICOS	CASOS	CONTROLES
Idade (Média \pm DP) anos	32,07 \pm 7,48	29,63 \pm 7,55
Gênero		
Homem	16(53,3%)	18(60%)
Mulher	14(46,7%)	12(40%)
Duração		
<6 meses	5(16,7%)	5(16,7%)
6-12 meses	10(33,3%)	14(46,7%)
>12 meses	15(50%)	11(36,7%)
Número de verrugas	4,50(2,0,10,25)	5,50(3,0,9,50)
Média (Q1,Q3)		

TABELA 2: Melhoria clínica em casos e controles

Melhora clínica	Grupo 1 (casos) % (n)	Grupo 2 (controles)
Nenhuma resposta	6,7% (2)	70% (21)
Resposta parcial	20% (6)	26,7% (8)
Resposta completa	73,3% (22)	3,3% (1)

DISCUSSÃO

As verrugas plantares múltiplas recorrentes constituem um distúrbio frustrante para os pacientes e um desafio para os médicos, visto que nenhuma terapia isolada é completamente eficaz em todos os pacientes, especialmente quando apresentam várias lesões. A imunoterapia tem sido utilizada como um tratamento de preferência, pois é conhecida por resolver as verrugas tratadas e bem como as distantes, induzindo imunidade direcionada ao HPV.¹³ O mecanismo exato da atividade da vitamina D contra verrugas ainda precisa ser elucidado.¹⁴ No entanto, sabe-se que controla a proliferação e a diferenciação celular e também que possui atividades imunorreguladoras. Seus efeitos são mediados pelo receptor de vitamina D (RVD), que está presente nos queratinócitos, fibroblastos, melanócitos e outras células imunológicas da pele.¹⁵ A regulação positiva de RVD leva à ativação de receptores Toll-like de macrófagos humanos e à indução de expressões de peptídeos antimicrobianos como estroma tímico, linfopoiética e catelicidina. Também atua como um anti-inflamatório, reduzindo a síntese de IL1-alfa e IL-6.¹⁶

Nosso estudo revelou que a vitamina D3 intralesional é uma terapia eficaz para verrugas plantares recorrentes com uma taxa de sucesso de 73,3%, pois 22 em 30 pacientes apresentaram sua eliminação completa. Isso está de acordo com o estudo de Aktas *et al.*,⁴ que relatou resposta total em 80% (16 de 20) dos pacientes com verrugas plantares. Outro estudo, de Raghukumar

et al.,¹³ avaliou o efeito da injeção intralesional de vitamina D3 em 60 pacientes com várias verrugas extragenitais, mostrando resposta completa em 90% dos casos.

Durante o período de acompanhamento de 12 meses, observamos recidiva em 6,7% do nosso grupo de estudo. Isso está de acordo com o estudo de Raghukumar *et al.*,¹³ que relatou uma taxa de recorrência de 3,33% durante o acompanhamento de seis meses.

Um ensaio clínico randomizado controlado conduzido por El-Sayed *et al.*¹⁷ comparou a eficácia de 0,2 ml de vitamina D3 intralesional e 0,2 ml de sulfato de zinco intralesional a cada duas semanas por um máximo de quatro sessões. Os resultados demonstraram resposta completa de 62,9% com vitamina D e 71,4% com sulfato de zinco.

Um estudo controlado por placebo realizado por Abdel Azim *et al.*¹⁴ mostrou eliminação total de verrugas em 56,25% (18 de 32) dos pacientes com vitamina D3 intralesional em verrugas cutâneas. Mas nosso estudo mostrou uma resposta melhor em verrugas plantares.

Outro estudo controlado por placebo, de Kareem *et al.*,¹⁶ utilizou 0,2 ml de vitamina D intralesional uma vez por mês por duas sessões para verrugas comuns. Os resultados demonstraram eliminação completa das verrugas em 45% dos pacientes. Nosso estudo apresentou resultados ainda melhores, provavelmente devido ao maior número de sessões (quatro) e ao uso de uma dose maior (0,5 ml) de vitamina D3.

Não houve eventos adversos significativos observados em nosso estudo. A limitação de nosso estudo é o tamanho relativamente pequeno da amostra.

CONCLUSÃO

Nosso estudo apresenta um papel benéfico da vitamina D3 intralesional em múltiplas verrugas plantares recorrentes. É uma modalidade de tratamento simples, segura, econômica e com baixa taxa de recorrência. No entanto, estudos maiores de caso-controle, bem como estudos *in vitro/in vivo* são necessários para elucidar o mecanismo exato de ação da vitamina D3 em verrugas. ●

REFERÊNCIAS:

1. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol*. 2001;144(1):4-11.
2. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):S18-26.
3. Salman S, Ahmed MS, Ibrahim AM, Mattar OM, El-Shirbiny H, Sarsik S, et al. Intralesional immunotherapy for the treatment of warts: a network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):922-30.
4. Aktaş H, Ergin C, Demir B, Ekiz Ö. Intralesional vitamin D injection may be an effective treatment option for warts. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(2):118-22.
5. Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician*. 2005 15;72(4):647-52.
6. Rivera A, Tyring SK. Therapy of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Ther*. 2004;17(6):441-8.
7. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(5):364-70.
8. Sinha S, Relhan V, Garg VK. Immunomodulators in warts: Unexplored or ineffective? *Indian J Dermatol*. 2015;60(2):118-29.
9. Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanzani M, et al. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant*. 2011;2011:368623.
10. Rind T, Oiso N, Kawada A. Successful treatment of anogenital wart with a topical vitamin D(3) derivative in an infant. *Case Rep Dermatol*. 2010;2(1):46-9.
11. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):750-8.
12. Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, 1alpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol*. 2007;34(4):264-6.
13. Raghukumar S, Ravikumar BC, Vinay KN, Suresh MR, Aggarwal A, Yashovardhana DP. Intralesional vitamin D3 injection in the treatment of recalcitrant warts: a novel proposition. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(4):320-4.
14. Abdel-Azim ES, Abdel-Aziz R, Ragale MH, Mohamed EA. Clinical and dermoscopic evaluation of intralesional vitamin D3 in treatment of cutaneous warts: A placebocontrolled study. *J Egypt Women Dermatol Soc*. 2020;17:6-12.
15. Fathy G, Sharara MA, Khafagy AH. Intralesional vitamin D3 versus Candida antigen immunotherapy in the treatment of multiple recalcitrant plantar warts: a comparative case-control study. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e12997.
16. Kareem IMA, Ibrahim IM, Mohammed SFF, Ahmed AA. Effectiveness of intralesional vitamin D3 injection in the treatment of common warts: single-blinded placebo-controlled study. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12882.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Shishira R Jartarkar  ORCID 0000-0002-7016-6087

Aprovação da versão final do manuscrito; desenho e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Manjunath KG  ORCID 0000-0002-4956-0880

Análise estatística, aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados.

Swayamsidda Mishra  ORCID 0000-0002-3645-523X

Análise estatística; concepção e planejamento do estudo; coleta, análise e interpretação de dados; participação efetiva na orientação de pesquisa.

Spoorthy B  ORCID 0000-0003-2283-8050

Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação efetiva na orientação de pesquisa.