

RELATO DE EXPERIÊNCIA

EXPERIENCE REPORT - RELATO DE EXPERIENCIA

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA FENITOÍNA NA CICATRIZAÇÃO DE RADIODERMITES

Therapeutical potential of the phenytoin in the cicatrision of radiotherapy lesions

Potencial terapéutico de la fenitoína en la cicatrización de radiodermitis

Flavia Firmino

Resumo

A fenitoína é um anticonvulsivante cujo potencial cicatrizante norteou investigações clínicas em relação à alta incidência de hiperplasia gengival em pacientes epiléticos. O texto seguinte traz o relato de seu uso em lesão causada pela radioterapia empregada em um paciente portador de câncer de laringe. Obteve-se epitelização após cerca de 14 dias de aplicação tópica da solução endovenosa de fenitoína. Este resultado pode ser um dado relevante para o desenvolvimento de produtos e formas de cuidado no tratamento das radiodermites.

Palavras-chave: Fenitoína. Difenilidantoína. Cicatrização de Feridas. Radioterapia.

Abstract

The phenytoin is an anticonvulsant whose high incidence of gingival hyperplasia in epileptic patient orientated clinical investigations of the healing potential of this drug. The following text brings the report of his use in lesion caused by radiotherapy used in a patient carrier of larynx cancer. Get epithelium was obtained after approximately 14 days of topical application of the phenytoin endovenous solution. This result can be a relevant die for the development of products and care forms in the treatment of the lesions in radiotherapy.

Keywords: Phenytoin. Diphenilidantoine. Wound Healing. Radiotherapy.

Resumen

La fenitoína es un anticonvulsivo cuya alta incidencia de hiperplasia gingival en pacientes epiléticos orientó investigaciones clínicas del potencial cicatrizante de esta droga. El siguiente texto trae el relato de su uso en lesión causada por radioterapia empleada en un paciente portador de cáncer de laringe. Se obtuvo epitelización después de aproximadamente 14 días de aplicación tópica de la solución endovenosa de fenitoína. Este resultado puede ser un dato relevante para el desarrollo de productos e formas de cuidado en el tratamiento das radiodermitis.

Palabras clave: Fenitoína. Difenilhidantoina. Cicatrización de Heridas. Radioterapia.

INTRODUÇÃO

A fenitoína tópica é uma droga anticonvulsivante sintetizada desde 1937 e amplamente utilizada em nosso meio para o controle e/ou prevenção de crises convulsivas em adultos e crianças. A partir de seu efeito colateral de hiperplasia gengival, uma possível capacidade cicatrizante passou a ser considerada por volta de 1945. Esta capacidade foi confirmada em 1958 através de pesquisas experimentais em seres humanos não epiléticos portadores de lesões gengivais¹.

Posteriormente suas propriedades cicatrizantes foram exploradas em estudos *in vitro* e em estudos clínicos que envolveram outros tipos de lesões em animais de laboratórios². O uso tópico nas lesões em seres humanos passou a ocorrer a partir da década de 1990. Registra-se sua aplicação em feridas decorrentes das úlceras venosas; abscessos secundários à injeção intramuscular na região glútea; úlceras por pressão; feridas por arma de fogo; lesões decorrentes da hanseníase; úlceras do pé diabético; e queimaduras^{2,3,4,5,6}.

A possível efetividade da ação cicatrizante da fenitoína surgiu como questionamento da práxis de assistir pacientes oncológicos com doença avançada, fora de possibilidades terapêuticas atuais (FPTA), em um ambulatório de curativos de uma instituição pública, a partir da indagação do Serviço de Farmácia daquela instituição. Neste cenário, a prática profissional de enfermagem consistia na execução de curativos em clientes portadores de feridas agudas traumáticas, cirúrgicas e crônicas. O potencial cicatrizante da fenitoína despertou especial interesse tendo em vista a ocorrência das feridas traumáticas, e deu-se início a uma pesquisa bibliográfica que fornecesse evidências desta atuação.

As evidências encontradas guiaram o uso desta droga em uma lesão por radiodermite em um paciente portador de câncer de laringe ressecado e que à época era recém-admitido na instituição referida. Durante a consulta de enfermagem, ele apontou como principal desconforto físico a demora no processo de cicatrização de sua lesão localizada na região cervical à direita, de espessura superficial, com cerca de 5 cm de comprimento e 3 cm de diâmetro em sua base mais alargada.

METODOLOGIA

A busca bibliográfica se deu empregando o termo "topical phenytoin" nas bases Medline, LILACS e PubMed.

Na base Medline foram obtidas indicações de 56 artigos correspondentes aos períodos de 1966 a 1995 e 1996 a 2004. Após a leitura dos títulos e resumos disponíveis foram excluídos 25 artigos. Eles versavam sobre interação com fármacos e fitoterápicos; ação da fenitoína no controle da dor neuropática e outras síndromes dolorosas; controle e prevenção da epilepsia nas cirurgias para hemostasia de aneurisma subaracnóideo e estudos experimentais que exploravam a ação da fenitoína em outros cenários que não na cicatrização da pele, como, por exemplo, na espasticidade e injúria neuronal. Dentre os artigos excluídos constou, ainda, um artigo que versava sobre outros tratamentos tópicos para cicatrização de lesões de pele.

Na releitura do título e resumos disponíveis das 31 indicações restantes, compostas por experimentos clínicos randomizados, estudos não randomizados, relato de experiências, e estudos comparativos controlados, foi possível traçar a seguinte categorização: A) artigos que abordaram a aplicação da fenitoína tópica nos seguintes tipos de lesões: úlceras por pressão: 4; úlceras venosas: 1; úlceras mistas (sem especificação no texto): 1; hanseníase: 4; queimaduras: 1; cavidades de abscesso: 1; úlceras do pé diabético: 2; epidermólise bolhosa: 2; B) artigos que versavam sobre uso tópico e sistêmico em afecções de pele: 1 ("lichen planus"); C) artigos que compararam a eficácia da fenitoína tópica dentre outros produtos cicatrizantes convencionais: 7, a saber: película de poliuretano (op-site): 1; mel: 1; sulfadiazina + clorexedine (produto americano denominado Silverex – indicado como cicatrizante): 1; iodo (solução à base de iodo, produto americano denominado EUSOL igualmente indicado como cicatrizante): 1; extrato placentário: 1; hidrocolóide: 1 e solução salina normal: 1. D) artigos que versaram sobre a absorção sistêmica da fenitoína tópica quando utilizada como cicatrizante em feridas: 1. E) artigos que apontavam experimentos *in vitro* que investigaram o potencial cicatrizante da fenitoína: 2. F) artigos que mencionaram a indicação da fenitoína como cicatrizante tópico: 4.

A seguir as indicações foram separadas e computadas por décadas considerando a data da publicação: década de 1980: 2 artigos; década de 1990: 19 artigos; e no período de 2000 a 2004: 10 artigos.

Na base PubMed foram indicadas 53 referências. Seguindo o mesmo critério utilizado para a base Medline, foram selecionadas 31 indicações. Na separação por década observou-se que na década de 1990 foram publicados 14 artigos, e os demais (17) foram publicados no período de 2000 a 2004. Foi realizada comparação entre as indicações obtidas nas duas bases mencionadas a fim de eliminar duplicidades. Detectaram-se 18 duplicidades e 13 indicações inéditas compostas predominantemente por estudos clínicos experimentais. Dessa forma, foi realizada outra categorização: artigos que versavam sobre os mecanismos indutores do crescimento do tecido gengival induzido pela fenitoína: 6; artigos versavam sobre os efeitos adversos da fenitoína para o tegumento e as doenças de pele: 2; artigos que versavam diretamente sobre a atuação da fenitoína na cicatrização de feridas utilizando ratos como modelos experimentais: 4; artigos que versavam sobre os benefícios do uso fenitoína por administração retal na cicatrização de anastomose do intestino de ratos: 1.

Na base LILACS, constou somente indicação de um artigo, o qual versa sobre o uso da fenitoína tópica em úlceras por pressão; estudo comparativo, não randomizado, com grupo-controle, envolvendo 20 pacientes.

O levantamento bibliográfico evidencia a ausência de artigos nacionais sobre a presente temática. Este fato foi um dos fatores limitantes da pesquisa, pois a aquisição dos artigos identificados dependia da importação do texto. Foram importados artigos que descreveram as pesquisas iniciais do potencial cicatrizante da fenitoína, bem como aqueles que

poderiam fornecer as informações mais recentes sobre a razão desta atuação. Dois artigos selecionados para captação estão disponíveis somente no idioma chinês; desta forma, foram considerados os seus respectivos resumos em inglês fornecidos na base de dados.

FENITOÍNA

Também denominada difenilidantoína, ela pertence ao grupo dos hidantoinatos e, em uma escala cronológica de descoberta das drogas anticonvulsivantes, é a terceira droga, antecedendo o sal de brometo, introduzido pelo pesquisador Locock em 1857, e o fenobarbital, desenvolvido pela empresa farmacêutica alemã Bayer em 1912. Foi descoberta em 1937 pelo farmacêutico Putnam quando ele estava hidantoinatos procurando um modelo que especificamente tivesse propriedades anticonvulsivantes sem os efeitos sedativos do fenobarbital. Constitui a primeira indicação no controle das crises convulsivas, assim como a carbamazepina, descoberta na década de 1960⁷.

Atua aumentando o tempo de inativação dos canais de sódio dos neurônios com hiperpolarização. Desta forma, ela se liga aos picos negativos dos canais de sódio. Seus efeitos colaterais são: hiperplasia gengival, hirsutismo e toxicidade relativa à dose; pequenos aumentos na dose geram grandes aumentos na taxa plasmática da droga. Situações passíveis de toxicidade incluem hipoalbuminemia, insuficiência renal crônica e disfunção hepática, podendo ocorrer manifestações na pele como *rash* cutâneo e desencadeamento da síndrome de Stevens-Johnson. Foram reportados efeitos teratogênicos após ingestão diária de 100 a 800 mg no primeiro trimestre da gravidez. Efeitos carcinogênicos são questionados, mas não foram comprovados em seres humanos⁸.

É sintetizada pela via do citocromo P450 e eliminada na urina. Daí decorre sua interação com diversos medicamentos. Ainda pode desencadear a síndrome da hipersensibilidade (que tem incidência de 1 em 1.000 a 1 em 10.000 exposições à droga). Isto se dá pela produção do metabólito óxido de areno, também presente no fenobarbital e na carbamazepina. Nesta situação pode ocorrer *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson e, inclusive, necrose epidérmica. A dose habitual para o adulto é de 300 mg/dia e para a criança, 5 mg/kg/dia. Tem sido indicada como droga antiarrítmica, miorelaxante esquelético e inibidora da secreção/síntese de colagenase; para tratamento da enxaqueca; controle da dor neuropática e outras síndromes dolorosas como a neuralgia do trigêmeo. A toxicidade passa a ser considerada a partir da concentração de 20 mg/mL no plasma⁹.

Dentro do quadro de toxicidade são apontadas as seguintes manifestações clínicas: depressão da condução cardíaca, fibrilação ventricular e parada cardíaca em pacientes tratados com fenitoína intravenosa nas arritmias cardíacas; nistagmo, ataxia, disartria, tremor em repouso; confusão e desorientação na intoxicação grave; hepatite; hiper ou hipoglicemia; redução da concentração da tiroxina; leucocitose com linfócitos atípicos, leucopenia e agranulocitose, deficiência de folato e anemia megaloblásticas^{7,8,9}.

Radiodermites

Geralmente se define a radiodermite como uma lesão de pele conseqüente ao emprego da radioterapia. A radiodermite não é considerada uma lesão propriamente dita, mas uma reação da pele à radioterapia semelhante a uma queimadura superficial, onde podem estar presentes, ou não, áreas de ulceração¹⁰. Trata-se de lesões potencialmente dolorosas que, na dependência da área envolvida, pode limitar os movimentos do corpo.

A radioterapia é um método tradicional no tratamento oncológico. Pode estar associada ao tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico. A radiação destrói células neoplásicas, mas, infelizmente, afeta células sadias adjacentes, e as estruturas intranucleares e os tecidos com maior capacidade de renovação celular são os mais afetados. O material intranuclear é essencial à reprodução e manutenção da estabilidade da célula. Desta forma, a cada sessão de radioterapia, as células do campo a ser irradiado sofrem uma nova agressão que provoca perda cumulativa da capacidade de proliferação celular. Este mecanismo de absorção e tolerância das células sadias pela radiação acaba por limitar a dose radioativa do tratamento. Em pacientes portadores de câncer da cabeça e do pescoço, as doses de radiação empregadas podem chegar a 7.000 centigrays (cGy). Nesta população outros efeitos secundários à radioterapia podem ser: xerostomia, cáries, mucosite, osteorradionecrose, disfagia, perda ou alteração do paladar¹¹.

A partir de 1982 foi proposta uma classificação de estadiamento das radiodermites, considerando as alterações teciduais características¹⁰ conforme se descreve a seguir:

Estágio I: Inflamação — eritema da região; a pele pode variar da tonalidade rosa a vermelho-brilhante. Pode ocorrer um leve edema.

Estágio II: Descamação (com *secura* da pele) — eritema, além de uma aparência seca devida às lesões nas glândulas sebáceas no campo de tratamento. Pode haver irritação da pele ou uma leve sensação de queimadura.

Estágio III: Descamação (com umidade da pele) — eritema, edema e bolhas.

Estágio IV: Epilação, fibrose e atrofia — perda permanente de peles no local e danos às glândulas sebáceas e/ou sudoríparas. Isso pode provocar efeitos colaterais posteriores, como dano à drenagem linfática ou telangiectasia.

Para o tratamento destas lesões não existe consenso. As intervenções estão baseadas na extensão do dano quanto ao acometimento das estruturas da pele e assentamento de protocolos institucionais, infelizmente nem sempre presentes nas instituições que fornecem o tratamento radioterápico.

As lesões no estágio I geralmente são tratadas como queimadura de sol, aplicando-se produtos emolientes simples que não contenham metal, como, por exemplo, zinco; aquelas de estágio II também podem se beneficiar dos produtos emolientes e de soluções à base de hidrocortisona ou outros produtos de capacidade antiinflamatória. Soluções à base de

calêndula também podem apresentar resultados benéficos. No estágio III pode-se considerar uso de filmes poliuretanos e/ou curativos hidrocolóides, seguindo o princípio de tratamentos modernos de outras feridas. Nas lesões de estágio IV aplica-se o mesmo critério¹⁰.

Fundamentação científica

O processo de cicatrização da pele envolve uma série de eventos biológicos, que se inicia com hemostasia e inflamação onde ocorrem caracteristicamente: aumento da permeabilidade vascular; quimiotaxia das células para dentro do meio ambiente da ferida; liberação de citocinas, incluindo interleucina 1 e 2, plaquetas, fatores de crescimento; e ativação de células migrantes. Em uma segunda fase, ocorre, caracteristicamente, a proliferação de fibroblastos, miofibroblastos e células endoteliais. Estas últimas desencadeiam a formação de novos capilares pelo processo de angiogênese. Na terceira e última fase, ocorrem maturação e remodelagem do tecido formado. A principal característica desta fase é a deposição do colágeno na ferida onde a velocidade e a qualidade da deposição na matriz celular vai determinar a resistência da cicatriz^{10,12}.

Os fatores que afetam o processo de cicatrização são: a idade, a imobilidade, o estado nutricional, as doenças associadas e o uso de medicamentos contínuos, principalmente as drogas imunossupressoras. No entanto, há importantes fatores locais a serem considerados: a localização anatômica da ferida, a presença de infecção, tecido desvitalizado e/ou necrótico, entre outros¹⁰.

O câncer é um importante fator sistêmico que afeta o processo de cicatrização, por tratar-se de uma doença catabólica de conseqüente impacto desfavorável sobre o estado nutricional do paciente oncológico. Os tratamentos clássicos de quimioterapia e radioterapia constituem fator de interferência negativa adicional, pois ambos interferem no material nuclear da célula e, conseqüentemente, na síntese de proteínas e de divisão celular. Isto afeta diretamente a síntese de fibroblastos e produção de colágeno. Destaca-se que a radiação pode afetar a cicatrização de uma ferida já existente ou provocar mudanças na pele de forma que se torne lento qualquer processo de cicatrização^{10,11}.

Esta realidade justifica a demanda da atuação da enfermeira no tratamento da radiodermite e cicatrização de outras lesões de pele que o paciente sob tratamento radioterápico venha apresentar, além dos cuidados de prevenção,

O mecanismo postulado para a ação cicatrizante da fenitoína tópica é de que ela estimula os fibroblastos na síntese de colágeno; facilita a deposição de colágeno; remodela a matriz extracelular; inibe a ação da colagenase e exerce atividade antibacteriana e, ainda, pode controlar o processo de morte celular (apoptose). A capacidade de ativar mediadores do processo de inflamação e a formação e reorganização da neovascularização, importantes na fase inicial do processo de cicatrização, também foram citadas nos estudos compulsados^{2,3,4,5}. No entanto não há um mecanismo estabelecido.

Exemplificando este fato, podemos citar estudos *in vitro* com fibroblastos da derme humana envolvendo conceitos e

técnicas da engenharia genética, onde se concluiu que a fenitoína tópica não leva à proliferação celular propriamente dita, mas atua acelerando a atividade autócrina e parócrina dos fatores de crescimento por movimentos de regulação dos receptores envolvidos¹³.

O efeito da fenitoína sobre a ferida causada por irradiação foi objeto dos estudos de médicos pesquisadores do Third Military Medical University, do Department of Radiation Medicine. Foram verificados o efeito da irradiação nos macrófagos e a ação da fenitoína em uma ferida causada por irradiação em comparação com uma ferida normal. Foram coletados macrófagos da ferida e implantados na incisão feita no dorso de ratos que receberam irradiação. O número de macrófagos, função fagocitária, a liberação do fator de necrose tumoral, interleucina 1 liberada pelos macrófagos e a força tênsil das feridas foram investigados. Os animais irradiados receberam irradiação sistêmica (6 Gy) e local (20 Gy)¹⁴.

Os autores descrevem como resultados que a força tênsil diminuiu após 6 Gy de irradiação sistêmica e 20 Gy de irradiação local, e a fenitoína melhorou a força tênsil na ferida normal e na ferida causada por irradiação. Após 6 Gy de irradiação sistêmica a função fagocitária dos macrófagos da ferida, a liberação de fator de necrose tumoral alfa e interleucina 1, bem como o número de macrófagos na ferida, foram significativamente diminuídos nos dias 3, 5, e 8 após o ferimento. Nos ratos que receberam 20 Gy de irradiação local, a proporção de macrófagos na ferida foi significativamente diminuída nos dias 3, 5, 8 e 13 após o ferimento, mas a função dos macrófagos não foi significativamente diminuída. A fenitoína aumentou significativamente o número de macrófagos na ferida; melhorou a função fagocitária dos macrófagos; aumentou a liberação de fator de necrose tumoral alfa e de interleucina 1 da ferida, nos dias 3, 5, e 8 após o ferimento a despeito dos ratos irradiados ou não.

Os autores concluíram que a diminuição do número e da função dos macrófagos na ferida tem importante papel na capacidade da irradiação tornar lento o processo de cicatrização das feridas. A fenitoína acelerou a cicatrização da ferida normal e da ferida prejudicada pela irradiação pelo aumento do número de macrófagos e por melhorar a função dos macrófagos já presentes na ferida. No entanto, o resumo não expõe como a fenitoína foi utilizada neste estudo.

Em outro estudo, conduzido no Department of Clinical Pharmacology, do General Hospital of Guangzhou Military Área, os mesmos pesquisadores estudaram a influência da irradiação e da fenitoína tópica^a sobre a proliferação dos fibroblastos e da síntese do colágeno. Foram utilizados ratos de laboratórios (Wistar), machos, divididos em dois grupos: irradiados e não-irradiados. Cada um deles foi subdividido em grupo tratado com fenitoína e grupo-controle. Foi feita uma ferida incisional de 7 cm, longitudinal, no dorso de cada rato, onde uma esponja de polivinil com álcool (PVAS) do tamanho de 1 cm x 4 cm foi implantada dentro da ferida, e a ferida foi suturada. Antes da implantação, a esponja foi imersa em uma solução de fenitoína (10mg/mL) ou solução salina normal (grupo-controle). De cada ferida, o substrato e células fibroblastos foram coletados e

avaliados quanto à sua proliferação e síntese de colágeno após irradiação de corpo total com 6 Gy¹⁵.

Os autores mencionaram como resultados que a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno foram estimuladas do dia 5 ao dia 8 após o ferimento e que a irradiação de 6 Gy de corpo total diminuiu este efeito. Notaram que a fenitoína aumentou a atividade modulatória dos fibroblastos, a despeito de serem animais irradiados ou não. Concluíram que a irradiação do corpo total resultou em mudanças das condições locais da ferida, trazendo malefícios para o reparo tecidual. Porém, a fenitoína pode estimular a proliferação dos fibroblastos e síntese do colágeno, o que pode ser benéfico para a cicatrização da ferida.

A avaliação da cicatrização pela fenitoína tópica foi investigada, também, através de um estudo clínico experimental, controlado, utilizando grupo de 20 pacientes portadores de cavidades por abscesso e tratados com fenitoína tópica, em comparação com grupo-controle de 20 pacientes onde foi aplicado tratamento convencional à base de solução salina. A taxa média de redução da área da ferida foi de 2,02 cm²/dia no grupo da fenitoína em comparação com 1,58 cm²/dia do grupo-controle no dia 10; e 1,8 cm²/dia do grupo de fenitoína em comparação com 1,19 cm²/dia do grupo-controle no dia 20. A média de redução do volume de ambos no dia 10 e 20 foi de 0,48 cm³/dia para o grupo fenitoína *versus* 0,2 cm³/dia para o grupo-controle. No dia 20, 17 dos pacientes tratados com fenitoína foram considerados completamente cicatrizados, comparados com somente um caso de cicatrização do grupo-controle⁴.

Outro estudo clínico experimental controlado, não randomizado, verificou o potencial de cicatrização da fenitoína tópica em 20 pacientes portadores de úlceras venosas. Em um grupo de 10 pacientes, foi aplicada fenitoína tópica (comprimidos macerados aplicados sobre a lesão). O grupo-controle recebeu somente limpeza prévia com água e sabão e oclusão do curativo. Os autores relataram que, ao final do tratamento, 40% dos pacientes do grupo tratado com fenitoína respondeu à aplicação desta droga como agente indutor de cicatrização com desenvolvimento do tecido de granulação e reconstituição do epitélio, diminuindo a solução de continuidade da pele, ao passo que nenhum paciente do grupo-controle manifestou algum grau de aumento no processo de cicatrização. Concluíram que a aplicação da fenitoína tópica é um recurso farmacológico para a cicatrização das úlceras venosas, pois favorece a diminuição do tempo de cicatrização e custos do tratamento³.

Autores que realizaram revisão dos principais estudos que verificaram as propriedades cicatrizantes na fenitoína nos diversos tipos de feridas citados anteriormente apontam as seguintes formas de aplicação da fenitoína tópica: a) comprimido macerado e salpicado diretamente sobre a lesão; b) 100 mg de solução (2 mL) endovenosa diluída em 5 mL de soro fisiológico; creme na concentração de 2% ou 5% (preparado por manipulação farmacológica com base

hidrofílica)^{5,6}. No Brasil, pesquisas experimentais com o objetivo de avaliar a eficácia do gel de fenitoína na concentração de 0,1% em feridas no dorso de ratos diabéticos desnutridos estão sendo conduzidas¹⁶.

A TÉCNICA DE CURATIVO IMPLEMENTADA E RESULTADOS OBTIDOS

A consulta de enfermagem no ambulatório de curativos consistia em examinar o paciente com ferida e como os cuidados adequados podem ser planejados e avaliados dentro da complexidade que o cuidado holístico direcionado ao binômio paciente-família contempla, considerando a aptidão auto-cuidado.

À entrevista inicial, o paciente enfatizou sua preocupação e desconforto físico ocasionado pela demora no processo de cicatrização de uma lesão superficial situada na região cervical à D. Tratava-se de uma radiodermite de estágio III, de pequena extensão (cerca de 5 cm de comprimento e 3 cm de diâmetro em sua base mais alargada). No entanto, a mesma localizava-se sobre área de dobra e tensão e interferia na mobilidade da cabeça, limitando seus movimentos. Referia dor de pouca intensidade. Estava apto ao autocuidado, mas era acompanhado por um profissional técnico de enfermagem que pertencia ao serviço da rede básica de saúde do município onde residia.

Realizava curativos duas vezes ao dia utilizando solução salina para limpeza e ácidos graxos essenciais (AGE) como produto cicatrizante, ocluindo, a seguir, com gaze e micropore. Já havia concluído seu tratamento radioterápico. Encontrava-se com perda ponderal continua indicando déficit nutricional.

O AGE é um produto com ação cicatrizante amplamente utilizado em feridas das mais diversas naturezas. Tem indicação de uso em feridas que requeiram tecido de granulação. Na radiodermite do paciente em questão, sua lesão já tinha tecido de granulação constituído, havendo necessidade de ocorrer a reepitelização para diminuição da lesão de continuidade da pele.

A partir das evidências descritas anteriormente, a fenitoína tópica serviu de base para a proposta de uma nova intervenção para indução da reepitelização da derme exposta. Foram planejadas a realização do curativo com gaze embebida em 1 mL da solução endovenosa diluída em 5 mL de SF 0,9%. Nessa proporção, a concentração da fenitoína foi de 10 mg/mL. Manteve-se a periodicidade da troca 2x/dia no intervalo determinado de 12/12 h.

Tínhamos a preocupação com riscos da manipulação da droga e a segurança do profissional cuidador. No entanto, nenhum artigo descreveu o uso de luvas ou máscara cirúrgica para tal finalidade. Porém o cuidador foi orientado ao uso destes equipamentos de proteção individual durante a manipulação da droga, após consentir a realização da pesquisa.

Após 14 dias de uso desta intervenção, o paciente compareceu para nova consulta com o leito da lesão reepitelizado; ele havia deixado de realizar os curativos no dia anterior à consulta. Decorreu-se, então, 13 dias para consumação do processo de reepitelização. Este espaço de tempo está de acordo com aquele preconizado na literatura⁶.

DISCUSSÃO

A dose da fenitoína escolhida para a intervenção proposta está 50% inferior às doses de fenitoína demonstradas na literatura em relação à aplicação em feridas como as úlceras por pressão grau II⁶. Para o emprego de tal dose considerou-se o volume pequeno da área danificada pela irradiação e o cuidado em não causar danos à pele ao redor da lesão.

Supõe-se que o pH da fenitoína tópica seja alto (cerca de 12), o que pode causar danos na pele adjacente à ferida, uma vez que o pH da pele normal é em torno de 4,5 ou 5. Daí decorre a indicação do uso da fenitoína manipulada na forma de creme por parte de alguns estudiosos^{5,6}. Na intervenção descrita, não foram relatados, e nem detectados à inspeção, danos na pele adjacente.

Destaca-se que um ponto de conflito do uso da fenitoína tópica é a sua absorção sistêmica. Em pacientes portadores de extensas úlceras venosas, nos quais comprimidos de fenitoína foram macerados e aplicados durante o tempo médio de três meses, o maior nível sérico detectado foi de 4,3 mg/mL. Este resultado está abaixo dos índices terapêuticos da droga no plasma de pacientes que se utilizam cronicamente dela para controle das crises convulsivas⁵.

Em relação ao uso da fenitoína tópica na cicatrização de radiodermites, não constou registro na literatura compulsada tal como constou para as úlceras venosas, por pressão, pé diabético, dentre outras. No entanto, a radiodermite grau III esboça ferimento similar à úlcera por pressão grau II e queimaduras, e, nestas, a fenitoína tópica foi utilizada com bons resultados^{5,6,10}. Estas informações constituíram critérios decisivos para a transferência dos resultados das pesquisas para a implementação da prática assistencial no paciente em pauta, além do consentimento informado e outros critérios trazidos pelas evidências aqui contempladas.

Referências

1. Shapiro MDDS. Acceleration of gingival wound healing in non-epileptic patients receiving diphenylhydantoin sodium. *Exp. Med. Surg* 1958 Sep; 7 (3): 41-53.
2. Simpson GM, Kunz E, Slaughter J. Use sodium diphenylhydantoin in treatment of leg ulcers. *New York State J Medicine* 1965 Apr; 1 (1): 886-88.
3. Castaneda-Vazquez MA, Castaneda-Vasquez H, La Mora PG. Cicatrización de úlceras venosas com difenilhidantoinato de sódio. *Rev Biomed* 2001 dez; 12 (3): 248-56.
4. Lodha SC, Lohya ML, Vyas MCR, Bhandari S, Goyal RR, Harsh MK. Role of phenytoin in healing of large abscess cavities. *Br J Surg* 1991 Jan; 78 (1): 105-08.
5. Thuy VO. Topical phenytoin for wound healing. *Pharmacy Newsletter* 2001 Sept/Oct: 1 (3): 04.
6. Allen Jr, LV. Secundum art. compounding for wound care. *Current & Practical Compounding Information for the Pharmacist* 2002 Dec; 12 (1): 126-32.
7. Guerreiro, CAM. História do surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol* [periódico on line]. 2006 jul; [citado 07 out 2006]; 12 (1): 18-21 [aprox.4 telas]. Disponível em: <http://www.epilepsia.org.br/epi2002/1Sup1-p18-21.pdf#search=%22fenitoína%20Locock%20Bayer%22>
8. Korolkovas. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. 1997/1998. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara-Koogan; 1997. Fenitoína; p. 158.
9. *Dicionário de Administração de Medicamentos na Enfermagem*. Rio de Janeiro (RJ): EPUB; 2003/2004.
10. Dealey C. *Cuidando de feridas: um guia para as enfermeiras*. Tradução de Eliane Kanner. São Paulo (SP): Atheneu; 1996.

CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica reforça a fenitoína como agente tópico cicatrizante, com capacidade de ação descoberta a partir de investigações sobre o seu principal efeito colateral, ou seja, a hiperplasia gengival. Estudos *in vitro* e em animais de laboratórios realizados nas duas últimas décadas sugerem que esta ação parece estar atrelada à interação da fenitoína sobre os fibroblastos, à síntese e remodelação do colágeno e à liberação e maximização dos efeitos dos fatores de crescimento celular. No entanto, um mecanismo definitivo não está estabelecido.

A partir da década de 1990 pesquisas foram conduzidas explorando o potencial desta droga em lesões teciduais nos seres humanos, incluindo aquelas por úlceras por pressão, úlceras hansênicas, venosas, e as do pé diabético, em estudos controlados e comparativos. A indicação da aplicação da fenitoína tópica na concentração de creme de 2% a 4% nas lesões já consta como indicação em periódico farmacológico de circulação expressiva. Entretanto, esta pesquisa não identificou estudos clínicos onde a aplicação deste creme fosse explanada.

A realização de pesquisas experimentais nesta temática está crescendo no âmbito internacional. Os chineses têm desenvolvido trabalhos promissores; no entanto, estão no idioma chinês com poucas informações disponibilizadas nos resumos em inglês. Este foi um fator limitante importante nesta pesquisa.

Ainda que a fenitoína apresente resultados relevantes nos estudos compulsados, trata-se de uma droga de uso controlado, e, à luz dos produtos modernos de cicatrização, tem-se uma gama de variedades mais elegíveis para a prática assistencial. Ocorre que este fato não inviabiliza a condução de pesquisas com metodologias rigorosas que venham a explorar esta temática em nosso meio. Trata-se de mais um desafio para a enfermeira quando se considera que a Enfermagem, como ciência holística, gera interações com questões complexas e relevantes, que requerem um pluralismo de paradigma e métodos, com a finalidade maior de diminuir o efeito da doença sobre a vida do indivíduo.

11. Grimaldi N, Sarmiento V, Provedel L, Almeida D, Cunha SD. Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteorradionecrose: revisão de literatura. Rev Bras Cancerol 2005 out/nov/dez; 51(4): 320-23.
12. Oliveira BGRB, Rodrigues ALS. Cicatrização de feridas cirúrgicas e crônicas. Esc Anna Nery Rev Enferm 2003 abr; 7 (1): 104-13.
13. Swamy SMK, Tan P, Zhu YZ, Lu J, Achuth HN, Moochhala S. Role of phenytoin in wound healing: microarray analysis of early transcriptional responses in human dermal fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun 2004 Jul; 314 (3): 661-66.
14. Song S, Cheng T. The effect of systemic and local irradiation on wound macrophages and the repair promoting action of phenytoin sodium Zhonghua Yi Xue Za Zhi. [on line] 1997 Jan; [citado 04 ago 2004]; 77 (1) [aprox.01 tela]. Disponível em: <http://www.pubmed.com>.

Nota

^a Explicitado no título do artigo.

Sobre a Autora

Flavia Firmino

Enfermeira. Mestre em Ciências da Enfermagem. Professora Substituta da Escola de Enfermagem Anna Nery/UFRJ. Coordenadora da Educação Continuada do Serviço de Enfermagem do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz)/RJ.

Recebido em 21/01/2006
Reapresentado em 17/07/2006
Aprovado em 01/09/2006