

**USO DE FENITOÍNA NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERA POR PRESSÃO:
DESAFIO TERAPÊUTICO****Edson Pedroza dos Santos Junior**

(Acadêmico do 12º período do curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – ITPAC)

E-mail: epedrozajr@hotmail.com

Rodolfo Rogers Américo Machado Batista

(Acadêmico do 12º período do curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – ITPAC)

E-mail: rodoxroger@hotmail.com

Rafaella Braz de Oliveira

(Médica. Clínica Generalista. Formada pelo Instituto Tocantinense Presidente
Antônio Carlos – ITPAC).

E-mail: rafa_braz25@yahoo.com.br

Núria Marbiane Ferreira Bezerra

(Acadêmica do 12º período do curso de Medicina do Instituto Tocantinense
Presidente Antônio Carlos – ITPAC)

E-mail: nuriamarbiane@hotmail.com

Luis Fernando D'Albuquerque e Castro

(Médico do Hospital Regional do Município de Araguaína-TO e Professor Mestre do
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos – ITPAC)

E-mail: albuquerquecastro@uol.com.br

As úlceras de pressão (UP) são comuns na prática clínica, é um marcador de mau prognóstico, podendo causar sofrimento aos pacientes, resultando em aumento do tempo de permanência hospitalar, aumento do custo dos cuidados a saúde, e às vezes contribui para a mortalidade prematura. A prevenção da UP é a meta desejável, que pode nem sempre ser possível. Trabalhos descrevem a aplicação de fenitoína tópica como terapia promissora e acessível para o tratamento de UP, sendo responsável pela proliferação dos fibroblastos e ação bacteriostática, fatores que contribuem para a cicatrização da UP. Esperamos que este artigo estimule outros especialistas da área da saúde a desenvolver outras pesquisas com a utilização da fenitoína.

Palavras-chave: Fenitoína, Difenilhidantoína, Cicatrização de Feridas

Pressure ulcers (PU) are common in clinical practice and it is a marker of poor prognosis. That's may cause distress to patients, resulting in increased length of hospital stay, rising cost of health care, and sometimes contributes to premature mortality. The prevention of UP is the desirable goal, but it may not always be possible. Papers describe the application of topical phenytoin as a promising therapy and accessible for the treatment of UP and is responsible for the proliferation of fibroblasts and bacteriostatic factors that contribute to the UP healing. So, we hope that this article will stimulate other health care specialists to develop new researches on the use of phenytoin.

Keywords: Phenytoin, Diphenilhidantoine, Wound Healing.

1. INTRODUÇÃO

O conceito de aceleração da cura em úlceras crônicas é um conceito atraente no desenvolvimento de novas técnicas, fazendo com que os curativos com gaze simples, na maioria das vezes utilizada por clínicos,

possam ser utilizados de maneira associada a novas formas como: hidrocolóide, fenitoína tópica, os fatores de crescimento, o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), oxigênio hiperbárico, dentre outras (MASON, et all,1999).

A Fenitoína (difenilhidantoína) foi introduzida na terapia, em 1937, para o efetivo controle de distúrbios convulsivos e cerca de metade dos pacientes tratados desenvolvem crescimento gengival como efeito colateral (ELDER, 2004; SHARMA, 1993). O aparente efeito estimulante levou a sua apreciação na cicatrização de feridas. Esta capacidade de cicatrização foi confirmada em 1958 através de pesquisas experimentais em seres humanos não epiléticos portadores de lesões gengivais (FERREIRA, 2001). Desde, então, estudos têm demonstrado que a fenitoína tópica pode promover a cicatrização de úlceras de decúbito, úlceras de estase venosa, úlceras diabéticas, feridas traumáticas, queimaduras, úlceras tróficas, hanseníase e atualmente em epidermólise bolhosa (SHARMA, 1993; MAO, et al, 2010; REDDY, et al, 2008; SINHA, 2008).

As úlceras de pressão ocorrem em todas as esferas de cuidados de saúde. A maior incidência é realmente no hospital. Enquanto que a maior prevalência está, a longo prazo, em serviços de assistência. As taxas de incidência variando de 0,4% a 38% em cuidados agudos, 2,9% a 23% em cuidados de longa duração (LTC) e 0% a 17% em *home care* (THOMAS D.R, 2001).

1.1 Úlcera de Pressão

A úlcera de pressão (UP) é definida por vários autores como uma lesão localizada na pele, tecido, músculo e osso, causado por pressão (SUBBANNA, et al, 2007), que podem se desenvolver no início da internação, geralmente nas primeiras duas semanas (THOMAS, 2001). A quantidade e a duração da pressão são os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de UP (SMITH, 1995). A pressão leva a oclusão dos vasos sanguíneos e linfáticos, isquemia e edema intersticial, predispondo a hemorragia, com conseqüente necrose e infecção secundária. Inicialmente, ocorre necrose do tecido muscular e subcutâneo e, posteriormente, da pele (FERREIRA, 2001). Cerca de 95% das UP ocorrem na parte inferior do corpo. As áreas ao longo do sacro, tuberosidades isquiáticas e trocanteres, são os responsáveis pela maior parte da pressão (THOMAS, 2001).

Existe um consenso de que quatro estágios da úlcera são úteis para a notificação de prevalência e de

orientação terapêutica. Essa classificação descreve o progresso da úlcera: estágio 1 onde apenas uma área avermelhada aparece na pele até o estágio 4 onde a necrose (morte do tecido) penetra na pele, gordura, fáscia, tecidos subcutâneos, músculo e osso (Tabela 1). A classificação das UP é baseada na profundidade anatômica ou perda de tecido (LUNDGREN, 2007; SUBBANNA, *et. all*, 2007).

Tabela 1. Classificação dos Estágios das Úlceras de Pressão adotado pela National Pressure Ulcer Advisory Panel.

CLASSIFICAÇÃO DOS ESTÁGIOS DAS ÚLCERAS DE PRESSÃO		
ESTÁGIO	DEFINIÇÃO	APRESENTAÇÃO
I	Eritema em pele íntegra	O rubor permanece 15 minutos ou mais após o alívio da pressão. Pode ser dolorida
II	Perda de fina camada de pele, envolvendo a epiderme e/ou derme	Pele hiperemiada com presença de bolhas que podem ou não estar rompidas. É dolorosa
III	Perda significativa da pele, envolvendo lesão ou necrose do tecido celular subcutâneo que pode estender-se até a fáscia	Úlcera superficial com margens bem definidas, geralmente com exsudato e infecção. Geralmente não é dolorida.
IV	Perda significativa da pele, com extensa destruição e necrose do tecido celular subcutâneo ou lesão de músculo ou osso.	Úlcera profunda, freqüentemente com tecido necrótico, exsudato e infecção. Geralmente não é dolorida

Fonte: National Pressure Ulcer Advisory Panel, 1989.

1.2 Fenitoína e Cicatrização de Feridas

A capacidade de aceleração na cicatrização de UP é relatada há mais de 50 anos (SHARMA, 1993; BANSAL, 1993). O primeiro ensaio clínico controlado foi realizado por Shapiro em 1958, encontrando pacientes com feridas cirúrgicas periodontais, que foram pré-tratados com fenitoína oral tiveram menos inflamação, menos dor, e cura acelerada em comparação com os controles (SHARMA, 1993; SHAPIRO, 1958); foi utilizada para promover a cicatrização de alvéolos de extração dentária (SHARMA, 1993; GOEBILL, 1972); aumentar a resistência à tração de pele e feridas da córnea experimental (SHARMA, 1993; SHAFER, 1958; KOLBERT, 1968). A aceleração da fratura e

cicatrização periosteal com fenitoína sistematicamente administrado foi observada em vários estudos em animais (SHARMA, 1993; SKLANS, 1967; GUDMUNDSON, 1973; FRYMOYER, 1976; KUEBEL, 1985).

O mecanismo postulado pelo qual a fenitoína acelera cicatrização de feridas é multifatorial. A fenitoína pode estar envolvida no processo de cura em várias fases da cicatrização de feridas incluindo: O incentivo à proliferação de fibroblastos (SHARMA, 1993; REDDY et al, 2008); favorece a formação de tecido de granulação (SHARMA, 1993); diminui as atividades da colagenase (reduzindo sua produção ou a secreção ou ambos) (HASSELL, 1983; MCANALLY, 1992); facilita a deposição e a promoção de colágeno e outros componentes do tecido conjuntivo (MCANALLY, 1992); diminui a contaminação bacteriana local (TALAS, 1999) e a secreção da ferida (TALAS, 1999; ANSTEAD, et al, 1996); alívio da dor (RHOES, et al, 2001; TALAS, 1999); facilita a regeneração nervosa (MODAGHEGH, et al, 1989); e ainda pode controlar o processo de morte celular (apoptose) (FIRMINO, 2007). 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 (FIRMINO, 2007; GOEBILL, 1972).

Em estudo sobre o efeito da fenitoína em ferida causada por irradiação, demonstrou que o medicamento aumentou significativamente no 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, após ferimento a despeito de ratos de laboratório irradiados e não irradiados (FIRMINO, 2007).

No trabalho de Shafer, foi estudado o efeito estimulante de fenitoína de sódio em linhagens de células de tecido normal e neoplásico (SHAFER, 1961). A Fenitoína aumenta a proliferação 50-90 % em duas linhas de células fibroblasto, mas não teve nenhum efeito sobre as células derivadas de coração, rim, pulmão, intestino, epitélio escamoso, ou quatro de cinco linhagens de células tumorais (SHARMA, 1993; VIJAYASSINGHAM, 1991).

Foi proposto que a fenitoína pode agir indiretamente *in vivo* sobre os queratinócitos, afetando o transporte da membrana de cátions, o que, por sua

vez, altera citocinas e o fator de crescimento de atividades que afetam as células inflamatórias. Segundo estudos realizados, é possível que apenas certos subgrupos de fibroblastos funcionalmente distintos respondam à (HASSELL, 1983).

Foi descrito por Moy, *et al.*, (1985), que o efeito da fenitoína sobre os fibroblastos da pele humana é tanto a concentração e tempo dependente (SHARMA, 1993; HASSELL, 1983; MOY, et al, 1985).

Uma série de estudos clínicos indicou que a fenitoína diminui a carga bacteriana das feridas (SHARMA, 1993; MUTHUKUMARASAMY, 1991; PENDSE, 1993). Foi relatado que a fenitoína tópica elimina *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp* das feridas dentro de 7-9 dias (EL ZAYAT, 1989; MODAGHEGH, et al, 1989). Em um modelo de cobaia de cicatrização de feridas, constatou-se que a fenitoína tem um maior efeito bactericida em microorganismos gram-negativos do que em bactérias gram-positivas (LOLDHA, et al, 1991).

É desconhecido se a fenitoína tem atividade antibacteriana intrínseca, ou se o efeito da fenitoína sobre a carga bacteriana das feridas é mediada indiretamente pelos efeitos sobre as células inflamatórias e neovascularização (EL ZAYAT, 1989; MODAGHEGH, *et. all*, 1989).

Uma fórmula é sugerida, o uso pó de fenitoína (90% a 100%) com Polyox™. Polyox™ é um polímero que pode se ligar a água e ajudar a manter o contacto do pó com a pele (SHARMA, 1993). Em estudo conduzido por Modaghegh et al., comparou-se três formulações de fenitoína tópica (gel, creme e pó) na cicatrização de feridas em ratos, concluindo que a fenitoína em pó apresentou resultados mais favoráveis (MODAGHEGH, *et. all*, 1989).

Alguns autores têm utilizado fenitoína de sódio puro e em pó, e outros autores têm utilizado o pó de cápsulas de fenitoína. No entanto, o pó das cápsulas é descrito como causador de uma camada branca *escara-like*. Isto pode ser evitado pela fenitoína dissolvido em NaCl (0,9%) e aplicação do presente com gaze (SHARMA, 1993; RHOES R.S. *et. all.*, 2001).

A fenitoína injetável tem um pH elevado (cerca de 12) e não deve ser usado topicamente porque pode danificar a pele causando lesão abrasiva do tecido (ANSTEAD GM, *et. all.*, 1996).

A absorção sistêmica da fenitoína tópica não é significativa. A maioria dos estudos que têm monitorado os níveis séricos de fenitoína durante a aplicação tópica tem demonstrado os níveis indetectáveis (ANSTEAD, *et. all*, 1996).

Em 1984, a *food and drug administration* (FDA) listou a cicatrização de UP, uma aplicação importante para os quais a fenitoína parece ser potencialmente útil. As diretrizes gerais para o uso *off-label* de medicamentos é que ela é inteiramente apropriada e que o uso proposto é baseado na teoria científica racional, peritagem médica, ou estudos clínicos controlados. Assim, os usos tópicos e orais da fenitoína para a cicatrização de feridas estão dentro das diretrizes estabelecidas pelo FDA (ANSTEAD, *et all*, 1996).

As diferenças dos resultados são atribuídas não à falta de estudos, mas sim as características de cada paciente (por exemplo, idade, comorbidades e estado nutricional), forma de administração da fenitoína (suspensão x solução) e métodos usados para avaliar a cura e cicatrização de cada úlcera (MAO, *et all*, 2010).

2. OBJETIVOS

Atualizar os conhecimentos disponíveis a respeito do uso tópico da fenitoína no tratamento de úlceras de pressão; expor as indicações para o uso tópico da fenitoína; demonstrar resultados comparativos da fenitoína aplicada topicamente com outros procedimentos padrão de tratamento tópico. Relato de caso com uso de fenitoína no tratamento de paciente com úlcera de pressão em região sacral.

3. METODOLOGIA

Estudo do tipo descritivo e documental sobre acompanhamento de caso clínico. A coleta de dados ocorreu no mês de Dezembro de 2010. A paciente foi informada sobre os procedimentos experimentais e a responsável pela mesma assinou um termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical do Tocantins sob o parecer 090/2010.

Foi realizada uma revisão bibliográfica. As Pesquisas sistemáticas foram realizadas no PubMed

(1939 – 2007), Medline (1958 – 2009) e Cinahl (1982 – 2007) para os anos indicados.

4. RELATO DO CASO

No presente estudo, obteve-se acesso ao caso da paciente do sexo feminino, 50 anos, restrita ao leito devido seqüela de esclerose múltipla, diagnosticada há 11 anos, foi atendida e internada no serviço de clínica médica devido à presença de UP em região sacral (Figura 1). A forma da fenitoína utilizada no caso relatado foi tópica na forma de comprimido de 100mg triturado e dissolvido em 5 ml de solução fisiológica 0,9%, aplicado sob a ferida de 12/12 horas, posteriormente cobrimos a ferida com gazes, confirmando o que foi visto na maioria dos estudos, onde os resultados deste método foram superiores a outros métodos.



Figura 1. Úlcera de pressão na região sacral antes do início do tratamento.

5. DISCUSSÃO

A úlcera de pressão, um dos principais exemplos de integridade da pele prejudicada, representa uma ameaça direta para o indivíduo, causando desconforto, prolongamento da doença, demora na reabilitação e alta, podendo até causar morte por sepsis. São em grande parte evitáveis nos estágios iniciais, prontamente responde ao tratamento. Em estágios avançados, o tratamento é problemático e está associado com significativa morbidade e complicações.

Fenitoína pô tornou-se uma opção mais barata e de fácil aplicação tópica em úlceras, alivia

eficazmente a dor, combate quadro infeccioso local e melhora a formação de tecido de granulação, promovendo assim a cura, a redução da morbidade e dos encargos financeiros que permitam a sua utilização em ambientes pobres em recursos.

6. CONCLUSÃO

Atualmente, muita atenção e esperança estão sendo colocadas sobre o desenvolvimento de fatores moleculares para cicatrização de feridas. A eficácia desses agentes ainda precisa ser comprovada e o fator custo deve ser considerado, uma vez que a fenitoína é de baixo custo, fácil de usar, e prontamente disponível.

O estudo clínico acompanhado com a terapia tópica utilizando fenitoína sugere que ele pode ser útil para o tratamento de feridas agudas e crônicas, mostrando uma melhora substancial na formação do tecido de granulação; assim como a redução dos tecidos desvitalizados e secreções; por fim regressão da UP após setenta dias de tratamento foi satisfatória (figura 2), apesar da paciente, devido a sua doença de base, permanecer acamada na maior parte do tempo.

Embora estes resultados sejam encorajadores, apesar do mecanismo da ação da fenitoína tópica não estar totalmente definido, a eficácia da terapia com fenitoína tópica ainda necessita de mais estudos clínicos baseados em evidências para que os seus benefícios, na cicatrização de UP, sejam determinados, assim como a dose ideal e o método de entrega.



Figura 2. A mesma úlcera setenta dias após o início do tratamento.

7. REFERÊNCIAS

- MASON J.O.;KEEFFE C.; HUTCHINSON; A. et all. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment.Diabet Medicine. Nov 1999; vol.16, n.11, p.889-909.
- ELDER R.; YEHUDA B.A.; BOULTON A.J.M. New and experimental approaches to treatment of diabetic foot ulcers: a comprehensive review of emerging treatment strategies. Diabetic Medicine. January 2004, vol. 21, n.11, pp. 1161-1173.
- SHARMA A.; SODAN A.;SUMANHADA.Topical Phenytoin in Wound Healing.International Journal of Dermatology. March 1993, vol. 32, n. 3.
- Lundgren Jeri.Pressure Ulcer Stages Revised by NPUAP The National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) .Washington, DC. Terceira Edição, 2007.
- MAO C.L.; RIVET A.J.; SIDORA T.et all.Update on Pressure Ulcer Management and Deep Tissue Injury.The Annals of Pharmacotherapy. January 2010, vol. 44, n. 2, p. 325-332.
- REDDY M.; GILLI S.S.; KALKAR S.R.et all. Treatment of Pressure Ulcers.A Systematic Review. JAMA.August2008, vol.300, n.22, p.2647-2662.
- HASSELL T.M.; GILBERT G.H. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement. The American Journal of Pathology. Aug 1983, v.112, n.2, p.218-223.
- SUBBANNA P.K. et all. Topical phenytoin solution for treating pressure ulcers: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. Published online 6 february 2007.
- SINHA S.N.; AMARASENA. I.Does phenytoin have a role in the treatment of pressure ulcers? Wound Practice and Research. Fevereiro 2008, vol.16, n.1, p.37-41.
- THOMAS D.R. Prevention and treatment of pressure ulcers: what works? what doesn't? Cleveland Clinic Journal of Medicine August 2001, vol.68, n.8, p.704-707.
- FIRMINO F. Potencial terapêuticoda fenitoína na cicatrização de radiodermites.Escola Anna Nery Revista de Enfermagem. Mar 2007; 11(1): 143-9.
- SMITH; DM.Pressure Ulcers in the Nursing Home. Annals of Internal Medicine.September 1995, v.123, n.6, p.433-442.

- FERREIRA L.M.; CALILI J.A. Etiopatogenia e tratamento das úlceras por pressão. *Revista Diagnóstico & Tratamento*. Jul/Ago/Set 2001, ed.3, vol.6, p.36-40.
- SHAPIRO M. Acceleration of gingival wound healing in non-epileptic patients receiving diphenylhydantoin sodium. *Exp Med Surg* 1958, v. 16, p.41-53.
- GOEBILI R.W. Sodium diphenylhydantoin association with oral healing. *J Oral Surg* 1972, v.30, p.191-195.
- SHAFER W.G.; BEATTY R.E.; DAVIS W.B. Effect of Dilantin sodium on tensile strength of healing wounds. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958, v.98, p.348-350.
- KOLBERT G.S. Oral diphenylhydantoin in corneal wound healing in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 1968, v.66, p.736-738.
- SKLANS S.; TAYLOR R.G.; SHKLAR G. Effect of diphenylhydantoin sodium on healing of experimentally produced fractures in rabbit mandibles. *J Oral Surg* 1967, v.25, p.310-319.
- GUDMUNDSON C.; LIDGREN L. Does diphenylhydantoin accelerate healing of fractures in mice? *Acta Orthop Scand* 1973, v.44, p.640-649.
- FRYMOYER J.W. Fracture healing in rats treated with diphenylhydantoin (dilantin). *J Trauma* 1976, v.16, p.368-370.
- KUEBEL M.A.; YEAGER V.L.; TAYLOR J.J. Effect of phenytoin and/or beta-aminopropionitrile on surgically induced periosteal wound. *J Exp Pathol* 1985, v. 2, p.99-109.
- BANSAL N.K.; MUKUL G. Comparison of topical phenytoin with normal saline in the treatment of chronic trophic ulcers in leprosy. *Int J Dermatol* 1993, v. 32, p.210-213.
- EL ZAYAT S.G. Preliminary experience with topical phenytoin in wound healing in a war zone. *Mil Med* 1989. v. 28, p. 347-50.
- LOLDHA S.C; LOHIYA M.L.; VYAS M.C.R.; et all. Role of phenytoin in healing large abscess cavities. *Br J Surg* 1991, v.78, p.105-8.
- MUTHUKUMARASAMY M.G.; SIVAKUMAR G.; MANOHARAN G. Topical phenytoin in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1991, v.14, p.909-11.
- PENDSE A.K.; SHARMA A.; SOADANI A.; et all. Topical phenytoin in wound healing. *Int J Dermatol* 1993, v.32, p.214-7.
- RHOES R.S.; HEYNEMAN C.A.; CULBERTSON V.L. et all. Topical phenytoin treatment of stage II decubitus ulcers in the elderly. *Ann Pharmacother* 2001, v. 35, p.675-81.
- MCANALLY L.E.; THOMPSON D. Use of phenytoin for wound healing. *Hospital Pharmacy* 1992, v.27, p.649-50.
- TALAS G.; BROWN R.A.; MCGRIOTHER A. Role of phenytoin in wound healing-a wound pharmacology perspective. *Biochem Pharmacol* 1999, v. 57, p.1085-94.
- ANSTEAD G.M.; HART L.M.; SUNAHARA J.F. Et all. Phenytoin in wound healing. *Ann Pharmacol* 1996, v.30, p.768-75.
- SHAFER W.G. Effect of Dilantin sodium on various cell lines in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961, v.108, p.694-96.
- VIJAYASSINGHAM S.M.; DYKES P.J.; MARKS R. Phenytoin has little effect on in vitro models of wound healing. *Br J Dermatol* 1991, v. 125, p.136-9.
- MOY L.S.; TAN E.M.L.; HOLNESS R. et all. Phenytoin modulates connective tissue metabolism and cell proliferation in human skin fibroblast cultures. *Arch Dermatol* 1985, v. 121, p.79-83.
- MODAGHEGH S.; SALEHIAN B.; TAVASSOLI M. et all. Use of phenytoin in healing of war and non-war wounds. A pilot study of 25 cases. *Int J Dermatol* 1989, v.28, p.347-350.



Coordenação de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão