

A produção científica acerca da aplicabilidade da fenitoína na cicatrização de feridas*

SCIENTIFIC PRODUCTION ON THE APPLICABILITY OF PHENYTOIN IN WOUND HEALING

LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA ACERCA DE LA APLICABILIDAD DE LA FENITOÍNA EN LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Flávia Firmino¹, Alessandra Maria Pereira de Almeida², Rita de Jesus Grijó e Silva², Graziela da Silva Alves², Daniel da Silva Granadeiro³, Lúcia Helena Garcia Penna⁴

RESUMO

A fenitoína é um anticonvulsivante que vem sendo empregado na cicatrização de ferida. Os objetivos desta pesquisa foram: descrever como a produção científica apresenta o uso da fenitoína como agente cicatrizante e discutir sua aplicabilidade em feridas. Foi realizada, para tanto, revisão integrativa da literatura e análise pela hierarquia das práticas baseadas em evidências. Assim, analisaram-se 18 artigos que testaram a intervenção em feridas como úlceras de perna, por hanseníase, pé diabético, úlceras por pressão, tróficas, ferimentos de guerra, queimaduras, preparo da área receptora de enxerto, radiodermite e pós-extração de nevos melanocíticos. Uso sistêmico da fenitoína no tratamento de fístulas e a hipótese do uso tópico no tratamento do vitiligo foram achados. Conclui-se que a fenitoína tópica é uma evidência científica. No entanto necessita-se de pesquisas robustas que sustentem o uso protocolar da fenitoína como mais uma opção de agente cicatrizante na prática clínica.

DESCRITORES

Fenitoína
Cicatrização de feridas
Enfermagem baseada em evidências
Revisão

ABSTRACT

Phenytoin is an anticonvulsant that has been used in wound healing. The objectives of this study were to describe how the scientific production presents the use of phenytoin as a healing agent and to discuss its applicability in wounds. A literature review and hierarchy analysis of evidence-based practices was performed. Eighteen articles were analyzed that tested the intervention in wounds such as leprosy ulcers, leg ulcers, diabetic foot ulcers, pressure ulcers, trophic ulcers, war wounds, burns, preparation of recipient graft area, radiodermatitis and post-extraction of melanocytic nevi. Systemic use of phenytoin in the treatment of fistulas and the hypothesis of topical use in the treatment of vitiligo were found. In conclusion, topical use of phenytoin is scientifically evidenced. However robust research is needed that supports a protocol for the use of phenytoin as another option of a healing agent in clinical practice.

DESCRIPTORS

Phenytoin
Wound healing
Evidence-based nursing
Review

RESUMEN

La fenitoína es un anticonvulsivo que se utiliza en la cicatrización de heridas. Los objetivos de esta investigación fueron: describir cómo la producción científica presenta el uso de la fenitoína como agente cicatrizante y discutir su aplicabilidad en las heridas. Se realizó una revisión integradora de la literatura y el análisis por la jerarquía de las prácticas basadas en las evidencias. Se analizaron 18 artículos que probaron la intervención en heridas como úlceras en la pierna por hanseniasis, pie diabético, úlceras por presión, tróficas, heridas de guerra, quemadura, preparación de la zona a injertar, radiodermitis y post extracción de nevos melanocíticos. Se encontró el uso sistémico de la fenitoína en el tratamiento de fístulas y la hipótesis del uso tópico en el tratamiento del vitiligo. Se concluye que la fenitoína tópica es una evidencia científica. Sin embargo, se necesita de investigaciones sólidas que sustenten el uso protocolar de la fenitoína como una opción más, considerándolo un agente cicatrizante en la práctica clínica.

DESCRIPTORES

Fenitoína
Cicatrización de heridas
Enfermería basada en la evidencia
Revisión

* Extraído da monografia "A produção científica acerca da aplicabilidade da fenitoína na cicatrização de feridas", Programa de Pós Graduação em Enfermagem, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2012. ¹ Mestre em Enfermagem. Enfermeira, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. flare_br@yahoo.com.br ² Enfermeira. Pós-Graduada em Estomatoterapia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ³ Enfermeiro. Pós-Graduado em Estomatoterapia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ⁴ Enfermeira. Professora Doutora, Departamento Materno-Infantil, Faculdade de Enfermagem, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

A fenitoína é um fármaco anticonvulsivante introduzido no mercado desde 1937. Atua bloqueando a excitação neuronal por ligar-se aos canais de sódio em repouso impedindo-os de se tornarem funcionais e gerarem potenciais de ação excitatória⁽¹⁾. A hipótese de seu uso como agente cicatrizante passou a ser investigada por estudos experimentais primários no campo da odontologia, quando, em 1939, a hipergranulação do tecido gengival foi reconhecida como seu efeito adverso, o que sugeriu possibilidades do uso deste fármaco como agente cicatrizante em feridas⁽²⁻³⁾.

O mecanismo exato pelo qual a fenitoína induz a cicatrização tecidual não está claro, bem como as formas de sua aplicação para esta finalidade não estão padronizadas⁽⁴⁾. No entanto, a divulgação de resultados satisfatórios de pesquisas empíricas quanto ao desempenho da fenitoína na cicatrização de feridas crônicas, como úlcera por pressão, vasculares e diabéticas, tem despertado atenção dos enfermeiros que lidam com tal temática, a exemplo daqueles especialistas em Enfermagem em Estomatologia.

A fenitoína é um fármaco de baixo custo, sendo importante a exploração de sua capacidade cicatrizante para a prática clínica em nosso meio. Porém, há necessidade de pesquisas que possam clarear o tema e fomentar sua discussão em nosso meio. Assim esta pesquisa elegeu como objeto de interesse investigativo a produção científica sobre o potencial terapêutico da fenitoína no processo de cicatrização de feridas em humanos. Os objetivos foram descrever como a produção científica apresenta o uso da fenitoína como agente cicatrizante e discutir sua aplicabilidade em feridas.

MÉTODO

Foi realizada uma Revisão Integrativa de Literatura referente ao período 2003 a 2011. A delimitação temporal justifica-se pela publicação da pesquisa *The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review* pelo British Journal of Dermatology⁽³⁾, a qual, ainda que publicada em 2007, adotou delimitação temporal de 1963 até meados do ano 2003.

Foram critérios de inclusão: a) artigos que versaram sobre o uso de fenitoína na cicatrização de qualquer tipo de lesão tecidual em humanos; b) disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol.

A revisão integrativa foi dividida em seis etapas: 1ª etapa ocorreu seleção da pergunta de revisão – a qual caracteriza a definição do tema a ser estudado; na 2ª etapa ocorreu seleção da bibliografia. Na 3ª etapa ocorreu a categorização dos estudos considerando o formulário de coleta de dados validado por Ursi⁽⁵⁾.

Na 4ª etapa ocorreu revisão de critérios de inclusão, leitura crítica e análise sistemática dos dados. Na 5ª etapa

ocorreu a interpretação dos resultados, discussão, organização e tabulação das informações. E na 6ª etapa ocorreu a apresentação da revisão para possibilitar ao leitor a análise crítica dos achados, conforme preconiza o método adotado.

A pergunta norteadora da revisão foi: *De que maneira o potencial de cicatrização da fenitoína é apresentado na literatura científica em relação à sua aplicabilidade clínica em feridas de humanos?* A seleção dos artigos se deu em meados de abril de 2012 nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE), PubMed, Cochrane e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) acessadas através do portal da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. Para a busca de artigos na base de dados latinoamericana foi utilizado o descritor fenitoína e o termo feridas, e nas bases de dados americanas foi considerado o descritor phenytoin combinados com as seguintes palavras: wound; wound healing.

Na base MEDLINE o descritor em inglês quando refinado pela combinação com a palavra wound usando o operador Booleano AND, gerou 92 indicações. Quando o termo wound foi acrescido da combinação wound healing utilizando novamente o operador Booleano, a busca gerou 82 indicações. Excluindo-se as duplicidades, numa primeira análise, considerando títulos e resumos, quando disponíveis, foram selecionados 36 artigos. Repetindo-se o mesmo modelo de busca nas bases PubMed e Cochrane constatou-se duplicidade de indicações, não sendo possível a inclusão de nenhum artigo nesta fase da pesquisa.

Na base latinoamericana foi empregado o descritor fenitoína refinado com o termo feridas, o que gerou duas indicações, sendo selecionado um artigo. A combinação do descritor com o termo cicatrização de feridas não gerou indicação. Assim, chegou-se a seleção preliminar de 37 artigos, os quais foram categorizados pelo formulário adotado nesta revisão. A categorização apontou para a necessidade de leitura na íntegra do material selecionado, sendo os textos capturados online e/ou solicitados em bibliotecas institucionais. Após leitura integral foram incluídos na pesquisa 18 artigos, avançando-se para a 5ª etapa desta pesquisa de revisão integrativa.

A análise de dados utilizou a hierarquia dos níveis de evidência adotando a padronização de classificação de evidências em números de 1 a 7, onde: 1 corresponde aos Estudos de Revisão Sistemática – aquele que analisou os ensaios clínicos randomizados, considerado o tipo de pesquisa de maior confiabilidade e validade científica. 2: Ensaio Clínico Randomizado (ECR) – onde há grupos comparáveis e divididos ao acaso para se testar intervenções. 3: Estudos de Coorte – onde se dá o estudo observacional e de acompanhamento de desenvolvimento de situações e/ou agravos aos grupos expostos a riscos. 4: Estudos de Caso-controle – onde as intervenções são de aplicação em grupo determinado e os resultados comparados com

grupo que não recebe a intervenção e serve de parâmetros para comparações. 5: Série de Casos – onde a intervenção é feita em várias pessoas e os resultados analisados e discutidos de forma observacional particularizada. 6: Opinião de Especialistas – onde pessoas consideradas *experts* opinam sobre as intervenções e os possíveis resultados esperados mediante experiência profissional empírica, sem testar as hipóteses mentalmente elaboradas. 7: Estudos pré-clínicos – estudos conduzidos por experimentação em animais vivos ou em situações e meios controlados em tubos de ensaios de laboratórios.

A partir destes critérios as evidências podem ser classificadas em níveis de força forte, moderada e fraca onde as pesquisas de níveis 1 a 2 são pesquisas de forte evidência, dos níveis 3 a 4 são pesquisas de moderada evidência e dos níveis 5 a 7 são pesquisas de fraca evidência. Além do nível de força, a evidência possui grau de recomendação gerada através da seguinte classificação: A – quando o resultado da pesquisa recomenda a intervenção, B – quando o resultado da pesquisa não é conclusivo, e C – quando o resultado da pesquisa contra indica a intervenção⁽⁶⁾. Tal classificação foi adotada neste estudo.

RESULTADOS

A análise dos 18 artigos capturados nesta revisão de literatura aponta evidências da fenitoína como agente cicatrizante, na formulação tópica, aplicada a uma gama de

feridas crônicas e também em feridas agudas, além de seu uso sistêmico para o manejo de fístulas do trato gastrointestinal. Efeitos benéficos divulgados incitaram a criação da hipótese de seu uso tópico no tratamento do vitiligo, ampliando as opções de investigação clínica para outras afecções que acometem a pele que não as feridas propriamente ditas.

Os países do Oriente Médio destacam-se na produção científica inerente ao potencial cicatrizante da fenitoína em seres humanos, seguidos de: Reino Unido, Índia, China e Brasil.

Ao considerar o nível de evidência e o grau de recomendação destaca-se novamente o Reino Unido com dois importantes trabalhos de forte evidência produzidos por um mesmo autor. Ao todo a produção científica caracteristicamente é divulgada no idioma inglês e elaborada na área médica acadêmica, com destaque para a área da medicina dermatológica, seguida pela endocrinologia, cirúrgica, neurologia e odontologia. Houve uma produção científica divulgada no idioma português, elaborada na área da enfermagem oncológica, conforme demonstrado no Quadro 1.

No período de delimitação temporal estudado nesta revisão integrativa, em todos os anos houve produção científica numa média de 2 a 3 artigos/ano, sendo que o ano 2011 computou 04 artigos. Este fato indica aumento de interesse investigativo no tema em questão.

Quadro 1 - Estudos que investigaram o potencial cicatrizante da fenitoína categorizados pela hierarquia das evidências científicas - Rio de Janeiro, 2012

Título/referência (*)	Ano País	Delineamento/ N da pesquisa	Intervenções	Desfechos	Evidência/recomendação
The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review ⁽³⁾	2007 Reino Unido	Revisão Sistemática/ N 14 ECR	Uso tópico não especificado em diversos tipos de feridas	Evidências moderadas para o uso em úlceras de perna, hanseníicas, crônicas, pé diabético. Evidências limitadas para o uso em queimaduras e ferimentos de guerra	1/A
A systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa ⁽⁷⁾	2008 Reino Unido	Revisão Sistemática/5 ECR	Comprimido via oral 5mg/kg/dia para cicatrização de feridas por Epidermolise Bolhosa	Não houve resultados significativos comparados às outras intervenções investigadas	1/C
Nonhealing wounds – a therapeutic dilemma ⁽⁸⁾	2003 Índia	ECR/N 150 divididos em 3 grupos: extrato de placenta humana, fenitoína e solução salina	Comprimido 100 mg Macerado aplicado 1x/dia em úlceras: por pressão; pé diabético; hanseníase e insuficiência venosa	Grupo fenitoína cicatrização em 48% dos casos, sendo a cicatrização completa percebida entre o 21º. dia nos grupos de tratamento e no 45º. nos grupos controle	2/A
The use topical phenytoin for healing of chronic venous ulcerations ⁽⁹⁾	2011 Egito	ECR/N104 divididos em grupo de estudo (54N) e controle (50)	Loção manipulada (1gr de fenitoína+ 25 ml de base lipossomal) aplicada 1x/dia por 8 semanas em úlceras venosas	Cicatrização completa em N35 do grupo de estudo e em N26 do grupo controle. ↓ de superfície das úlceras foi maior no grupo de estudo. Sensação de queimação referida por N4 (7,4%)	2/A

Continua...

Título/referência (*)	Ano País	Delineamento/ N da pesquisa	Intervenções	Desfechos	Evidência/ recomendação
Topical phenytoin versus eusol in the treatment of non-malignant chronic leg ulcers ⁽¹⁰⁾	2003 Tanzânia	ECR/N 102 testando duas intervenções fenitoína (N50) x Eusol (N52)	Comprimido macerado aplicado em úlceras de pernas traumáticas, inflamatórias, venosas, diabéticas, tróficas, mordeduras e queimaduras	↓ da dor, da drenagem, e ↑ do tecido de granulação e de cicatrização mais significativos no grupo da fenitoína	2/A
Topical phenytoin suspension and normal saline in the treatment of leprosy trophic ulcers: a randomized, double-blind, comparative study ⁽¹¹⁾	2004 Índia	ECR/N45 comparando fenitoína tópica 2% e 4%	Gazes umedecidas com solução de comprimido 100mg ou de 200mg dissolvidos em 5 ml de SF 0,9%, aplicados 1x/dia em úlceras hansênicas	Efetividade em ambos os casos, sem diferenças significativas	2/A
Topical phenytoin solution for treating pressure ulcers: a prospective, randomized, double-blind clinical trial ⁽¹²⁾	2007 Índia	ECR/N 28 grupos de intervenção e controle (solução salina) com verificação de taxa de absorção sistêmica da fenitoína	Gaze umedecida com solução endovenosa 50mg/ml diluída em SF 0,9% (9ml) aplicada topicamente sobre úlceras por pressão estadiamento II 1x/dia por 15 dias	Cicatrização avaliada pelo método PUSH constatando cicatrização ligeiramente mais rápida que do grupo controle. Concentrações séricas menores que 0,2ug/ml indicando absorção sistêmica irrisória	2/A
A randomized clinical trial comparing hydrocolloid, phenytoin and simple dressing for the treatment of pressure ulcers ⁽¹³⁾	2004 Íran	ECR/N83 paraplégicos com 91 úlceras divididos em 3 grupos: hidrocolóide/fenitoína e solução salina	Crema de fenitoína aplicado 1x/dia por 8 semanas	Hidrocolóide foi mais efetivo na cicatrização sem diferenças significativas entre fenitoína e solução salina	2/B
Two percent topical phenytoin sodium solution in treating pyoderma gangrenosum: a cohort study ⁽¹⁵⁾	2010 Sri Lanka	Estudo coorte/N6	Gazes umedecidas em solução de fenitoína a 2% e colocadas sobre feridas por pioderma gangrenoso resistente, 1x/dia por 4 semanas	4 pacientes tiveram cicatrização completa e 2 resolução parcial	3/A
Assessment of the effect of phenytoin on cutaneous healing from excision of melanocytic nevi on the face and on the back ⁽¹⁶⁾	2010 Brasil	Caso controle longitudinal/N100 pacientes com 200 lesões	Crema de fenitoína 0,5% aplicados diariamente sobre lesões de retirada de nevos em face e pescoço	Lesões apresentaram mais sangramento, exsudato e hiperemia. ↑ das bordas, epitelização intensa e menor tempo de cicatrização e bons efeitos cosméticos sobre a cicatriz	4/A
Wound bed preparation with 10 percent phenytoin ointment increases the take of split-thickness skin graft in large diabetic ulcers ⁽¹⁷⁾	2006 Jordânia	Caso controle com avaliação histológica/N16	Pomada de fenitoína 10% à base de vaselina aplicada 1x/dia no preparo do leito de úlceras do pé diabético para enxertia, por até 8 semanas	Sobrevida de 100% do enxerto em 12 pacientes, 80-90% em 3 e 60% em 1 paciente	4/A
The impact of topical phenytoin on recalcitrant neuropathic diabetic foot ulceration ⁽¹⁸⁾	2009 Egito	Série de casos prospectivos/N32	Fenitoína em aerossol a 2% aplicada diretamente sobre feridas do pé diabético 1x/dia em adição ao tratamento usual (desbridamento instrumental e limpeza com SF 0,9%) por 8 semanas	50% dos pacientes tiveram ↓ do tamanho da ferida (média de 18,3% a 38,6% da área lesada)	5/A
Phenytoin-induced lymphocytic chemotaxis, angiogenesis and accelerated healing of decubitus ulcer in a patient with stroke ⁽¹⁹⁾	2004 Grécia	Estudo de caso comparativo com análise de biópsia de 2 feridas em 1 paciente	5ml de fenitoína (250mg) endovenosa aplicada sobre úlcera por pressão de região sacra em paciente paraplégico 1x/dia por 2 semanas associada ao tratamento padrão (desbridamento, antisséptico e gaze seca)	Cicatrização mais acelerada por estimulação quimiotática linfocítica e super regulação da angiogênese somente na lesão tratada com fenitoína tópica	5/A

Continua...

Título/referência (*)	Ano País	Delimitação/ N da pesquisa	Intervenções	Desfechos	Evidência/recomendação
Potencial terapêutico da fenitoína na cicatrização de radiodermite ⁽⁴⁾	2007 Brasil	Relato de caso/N1	1ml de fenitoína (50mg) diluída em 5ml de SF 0,9% aplicada 2x/dia em ferida por radiodermite estágio III com 5x3cm em região cervical por 13 dias	Epitelização completa que permitiu mobilidade cervical antes impossibilitada	5/A
Does phenytoin improve the healing of gastrointestinal fistulas? ⁽²⁰⁾	2011 Arabia Saudita	Relato de caso/N2	Comprimidos 300mg/dia por 10 dias por sonda nasogastrica em pacientes portadores de fistula pancreática e colcutânea	Diminuição significativa da quantidade de efluente a partir do 4º. dia de uso	5/B
Topical phenytoin treatment in bimaxillary osteomyelitis secondary to infantile osteopetrosis: report of a case ⁽²¹⁾	2006 Turquia	Relato de caso/N1	Comprimido macerado aplicado em fina camada de 20mg/cm ² e gaze estéril 1x/dia por 2 semanas em exposição óssea em cavidade oral por osteomielite	Formação de granulação e cobertura da exposição óssea em 10 dias	5/A
Phenytoin as a novel antiviral weapon ⁽²²⁾	2005 Iran	Opinião de especialista/ hipótese	Formulação tópica inespecifica a ser utilizada nas lesões por vitiligo	A fenitoína atuaria estimulando os melanócitos. Sugerem-se experimentos em animais para testar a hipótese	6/A
Topical phenytoin suspension and normal saline in the treatment of leprosy trophic ulcers: a randomized, double-blind, comparative study ⁽¹¹⁾	2004 India	ECR/N45 comparando fenitoína tópica 2% e 4%	Gazes umedecidas com solução de comprimido 100mg ou de 200mg dissolvidos em 5 ml de SF 0,9%, aplicados 1x/dia em úlceras hansênicas	Efetividade em ambos os casos, sem diferenças significativas	2/A

A produção científica analisada caracteriza-se pela investigação do potencial de cicatrização da fenitoína pela aplicação de comprimidos macerados diretamente sobre as feridas, ou a solução obtida a partir de comprimidos macerados ou da solução endovenosa, ambos diluídos em soro fisiológico numa concentração de 5 ou 10mg/ml, conforme se observa no Quadro 1. Creme, pomada, alginato, loção e aerossol também foram outras modalidades de aplicação apresentadas na produção científica analisada, porém com menor frequência de investigação.

A aplicabilidade clínica da fenitoína com fins de cicatrização ocorreu preponderantemente em feridas por úlceras do pé diabético e úlceras venosas, seguidas das úlceras por pressão e por hanseníase. As outras lesões foram: osteomielite na cavidade oral, pioderma gangrenoso, radiodermite grau III, e aquelas decorrentes de excisão de nevos melanocíticos.

De forma geral as pesquisas foram incompletas ao descreverem a forma como se deu a aplicação da fenitoína nos ECR, e a qualidade dos desenhos metodológicos ainda é predominantemente baixa, tal como foi apontado no trabalho pioneiro de Shaw e seus colaboradores⁽³⁾.

DISCUSSÃO

Benefícios decorrentes do uso da fenitoína foram associados ao aumento do tecido de granulação, da angiogênese, e diminuição do tamanho das feridas que receberam intervenção. Nos casos em que a droga foi utilizada via sistêmica, para o manejo das fístulas, houve diminuição significativa do débito efluente – o que aponta para provável diminuição do tamanho das fístulas o que pode ser justificado por um processo de cicatrização anastômica subjacente provavelmente induzido pela fenitoína⁽²⁰⁾.

Ainda que os mecanismos pelos quais a fenitoína cicatrize tecidos humanos não estejam esclarecidos, os estudos in vitro, em animais de laboratório, e histopatológico em humanos, trouxeram algumas informações que contribuem para o entendimento deste fenômeno ao demonstrarem ação estimuladora do fármaco sobre os fibroblastos e a síntese de colágeno, remodelação celular, inibição da colagenase, e aceleração da atividade autócrina e parácrina dos fatores de crescimento por meio de regulação bioquímica dos receptores celulares envolvidos^(3-4,8) e ativação linfocitária de forma expressiva⁽²⁰⁾.

Destaca-se que as pesquisas de evidência forte a moderada apontaram o efeito analgésico deste fármaco para

as feridas⁽¹⁰⁾, bem como seus autores referiram o uso da fenitoína como *aplicação segura* ^(10,12,15) fatores importantes quando se teme a absorção sistêmica que a aplicação da fenitoína tópica pode desencadear.

Em se tratando de comparações, destaca-se que a fenitoína na aplicação tópica apresentou potencial cicatrizante maior que o soro fisiológico, ainda que seu potencial tenha sido inferior ao do hidrocoloide⁽¹³⁾. Este fato torna o uso da fenitoína como agente cicatrizante atrativo aos serviços de saúde desprovidos de maiores recursos para aquisição de materiais de curativos de alta tecnologia.

A produção científica acerca do potencial cicatrizante da fenitoína caracteriza-se por pesquisas em feridas que são problemas clássicos na geração de custos para o sistema público de saúde mundial, agravado nos países em desenvolvimento. Novamente torna-se importante considerar que este fármaco foi considerado de uso seguro, barato e eficaz na cicatrização de feridas por diversos pesquisadores considerados nesta revisão integrativa^(4,8-12,16-17,19,21).

Mas novas pesquisas deverão ser realizadas para preencher lacunas sobre o tema. Um exemplo disso é que notoriamente, o mesmo autor que gerou pesquisa de nível de evidência 1 com resultados inconclusivos quanto a aplicação do produto em feridas, não conseguiu sustentar o uso da fenitoína como cicatrizante em úlceras do pé diabético ao fazer um experimento com força de evidência 2, utilizando formulação de alginato, inédita na produção científica sobre o tema. No entanto não discorreu sobre esta preferência⁽¹⁴⁾.

Surpreende o fato de a fenitoína ter sido empregada na forma de uso sistêmico com o objetivo de cicatrização de fistulas do trato gastrointestinal, com resultados animadores, ainda que advindos de pesquisas de fraca evidência e, portanto, com baixa força de recomendação⁽²⁰⁾. Mas trata-se de uma informação de interesse para o a área da oncologia, tal como o emprego da fenitoína na cicatrização de radiodermite grau III⁽⁴⁾. Pesquisa não arrolada nesta RIL, por não estar disponível no momento da busca nas bases indexadas, investigou o uso de fenitoína 0,5% para bochechos em pacientes acometidos por mucosite oral, o que resultou em melhoria na qualidade de vida do grupo que recebeu a intervenção⁽²³⁾.

O uso da fenitoína tópica na forma de comprimidos de 100 mg triturados e diluídos em 5 ml de solução fisiológica 0,9% aplicado de 12/12 h em uma úlcera por pressão em região sacra, estadiamento 4, de uma paciente de 50 anos, restrita ao leito por sequela de esclerose múltipla foi realizado por médicos e graduandos de medicina brasileiros, da região norte do país. Informaram que em 72 dias a úlcera estava totalmente preenchida com tecido de granulação⁽²⁴⁾. Tratou-se de uma pesquisa aprovada em Comitê de Ética em Pesquisa que gerou nível de evidência 5, com grau de recomendação 5 A. Mas esta pesquisa também não foi

alcançada por esta RIL por não estar disponível em bases de dados indexadas.

Encontra-se disponível no oriente médio a fenitoína para cicatrização em forma de spray. Trata-se do produto denominado Healosol Spray: Wound Healing Promoter. Produzido pela empresa farmacológica ACODIMA (Arab Company for Drug Industries Medical Appliances), tem como uma das suas indicações uso em feridas por queimaduras⁽²⁵⁾, o que novamente remete a aplicabilidade da fenitoína nas radiodermites e outras queimaduras conforme os estudos números 4 e 11 capturados nesta RIL.

Na Jordânia, em 2012, foi publicado estudo pré-clínico desenvolvido em animais de laboratório investigando o potencial de cicatrização de feridas dos fármacos ethosuximide, ácido barbitúrico e fenobarbital devido à semelhança estrutural destes com a fenitoína. Os autores concluíram que o fármaco ethosuximide tem potencial clínico para o tratamento de feridas crônicas tal como a fenitoína⁽²⁶⁾ fazendo despontar novas hipóteses de investigação clínica no campo de cicatrização das lesões teciduais. Pode-se inferir que os pesquisadores já começaram a investigar o potencial cicatrizante das drogas análogas à fenitoína.

A formulação da solução de fenitoína a partir de comprimido, cápsula ou apresentação para uso venoso é inconveniente para o uso tópico devido a pouca solubilidade e alto pH que apresentam (em torno de 12), o que pode apresentar sensação de ardência e queimação como efeito adverso^(4,21). Daí decorre a importância do uso de formulações mais específicas. Neste sentido o Royal College of Surgeons in Ireland – RCSI – em sua escola de farmácia (School of Pharmacy at RCSI) tem pesquisado formulações que possam dar maior solubilidade a fenitoína com um pH em torno de 7-8 para ser administrada em feridas⁽²⁷⁾.

O órgão de vigilância farmacológica mundial – Food and Drug Administration – conhecido pela sigla FDA, tem aprovado o uso de produtos originalmente sistêmicos para o tratamento tópico de feridas, incluindo anestésicos, antibióticos, fatores de crescimento. Para designar situações tais em que um medicamento é utilizado para outra finalidade que não aquelas indicadas na bula, foi criado o termo *off-label prescription medication*⁽²⁸⁾.

Misoprostol, lidocaína, nifedipina, gentamicina e metronidazol são exemplos de medicamentos que estão sendo prescritos para tratamento de feridas nas formulações em creme, comprimidos macerados, gel e spray dentro do conceito que se pode chamar, no Brasil, *prescrição off-label*⁽²⁸⁻²⁹⁾. É uma prática controversa, porém existente em nosso meio, tal como o uso de substâncias à base de ácidos graxos essenciais (AGE) amplamente utilizadas como cicatrizante em feridas, mas ainda carecendo de melhores estudos para melhor respaldar o uso frente às questões de segurança e eficácia⁽³⁰⁾. O FDA aceita estudos clínicos que suportem a segurança e eficácia da aplicabilidade

das drogas utilizadas nos moldes *off-label*, assim como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – agência reguladora no Brasil, o que abre campo promissor para pesquisas.

CONCLUSÃO

A revisão integrativa de literatura realizada neste estudo concluiu que o uso tópico da fenitoína é uma evidência forte de efeitos benéficos para processo de cicatrização em úlceras venosas, por pressão, pé diabético, por hanseníase, pioderma gangrenoso e preparo do leito para

enxertias. No entanto os estudos conduzidos são de qualidade moderada a fraca, carecendo de estudos mais robustos, que sustentem o uso protocolar da fenitoína como mais uma opção de agente cicatrizante na prática clínica.

Frente à maneira como a produção científica apresentou o potencial cicatrizante da fenitoína, destaca-se a importância de incentivos na produção de pesquisas que apontem suas possíveis indicações em processos de cicatrização, o que muito contribuirá para a revisão e atualização de medidas de cuidados desenvolvidas pela Enfermagem e outras áreas da saúde, tecnologia e inovação.

REFERÊNCIAS

1. Hasamnis AA, Mohanty BK, Patil S. Evaluation of wound healing effect of topical phenytoin on excisional wound in albino rats. *J Young Pharm.* 2010;2(1):59-62.
2. Arya R, Gulati S. Phenytoin-induced gingival overgrowth. *Acta Neurol Scand.* 2012; 125(3):149-55.
3. Shaw J, Hughes CM, Lagan KM, Bell PM. The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):997-1004.
4. Firmino F. Potencial terapêutico da fenitoína na cicatrização de radiodermites. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2007;11(1):143-9.
5. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein.* 2010;8(1 Pt 1):102-6.
6. Soares BGO. Prática de enfermagem baseada em evidências. In: Bork AMT. *Enfermagem baseada em evidências.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 3-13.
7. Langan SM, Williams HC. A systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 34(1):20-5.
8. Chauhan MBBS, Rasheed A, Pandley SS, Shukla MS. Nonhealing wounds: a therapeutic dilemma. *Int J Low Extrem Wounds.* 2003;2(1):40-5.
9. Hokkam E, El-Labban G, Shams M, Rifaat S, El-Mezaien M. The use of topical phenytoin for healing of chronic venous ulcerations. *Int J Surg.* 2011;9(4):335-8.
10. Carneiro PM, Nyawawa ET. Topical phenytoin versus eusol in the treatment of non-malignant chronic leg ulcers. *East Afr Med J.* 2003;80(3):124-9.
11. Bhatia A, Nanda S, Gupta U, Gupta S, Reddy BSN. Topical phenytoin suspension and normal saline in the treatment of leprosy trophic ulcers: a randomized, double-blind, comparative study. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(5):321-7.
12. Subbanna PK, Shanti MFX, George J, Tharion G, Neelakantan N, Durai S, et al. Topical phenytoin solution for treating pressure ulcers: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Spinal Cord.* 2007;45(11):739-43.
13. Hollisaz MT, Khedmat H, Yari F. A randomized clinical trial comparing hydrocolloid, phenytoin and simple dressings for the treatment of pressure ulcers [ISRCTN33429693]. *BMC Dermatol.* 2004;4(1):18.
14. Shaw J, Hughes M, Lagan KM, Stevensont MR, Irwin CR, Bell PM. The effect of topical phenytoin on healing in diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2011;28(10):1154-7.
15. Fonseka HFS, Ekanayake SMB, Dissanayake M. Two percent topical sodium solution in treating pyoderma gangrenosum: a cohort study. *Int Wound J.* 2010;7(6):519-23.
16. Pereira CAZ, Alchorne AO. Assessment of the effect of phenytoin on cutaneous healing from excision of melanocytic nevi on the face and on the back. *BMC Dermatol.* 2010;10:7.
17. Younes N, Albsoul A, Badran D, Obedi S. Wound bed preparation with 10 percent phenytoin ointment increases the take of split-thickness graft in large diabetic ulcers. *Dermatol Online J.* 2006;12(6):5.
18. El-Nahas M, Gawish H, Tarshoby M, State O. The impact of topical phenytoin on recalcitrant neuropathic diabetic foot ulceration. *J Wound Care.* 2009;18(1):33-7.
19. Pitiakoudis M, Giatromanolak A, Iliopoulos L, Tsaroucha AK, Simopoulos C, Piperidou C. Phenytoin-induced lymphocytic chemotaxis, angiogenesis and accelerated healing of decubitus ulcer in a patient with stroke. *J Int Med Res.* 2004;32(2):201-5.
20. Jaber S, Rihy Z, Joseph R, Al-Khayat M. Does phenytoin improve the healing of gastrointestinal fistulas? *Case Rep Gastroenterol.* 2011;5(1)52-5.

21. Er N, Kasaboglu O, Atabek A, Oktemer K, Akkocaoglu M. Topical phenytoin treatment in binaxillary osteomyelitis secondary to infantile osteopetrosis: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(7):1160-4.
22. Namazi MR. Phenytoin as a novel anti-vitiligo weapon. *J Autoimmune Dis*. 2005;2:11.
23. Baharvand M, Sarrafi M, Alavi K, Jalali Moghaddam E. Efficacy of topical phenytoin on chemotherapy-induced oral mucositis; a pilot study. *Daru*. 2010;18(1):46-50.
24. Santos Junior EP, Batista RRAM, Oliveira RB, Bezerra NMF, D'Albuquerque e Castro LF. O uso de fenitoína na cicatrização de úlcera por pressão: desafio terapêutico. *Rev Cient ITPAC [Internet]*. 2011;4(2):4-9. [2012 maio 7]. Disponível em: <http://www.itpac.br/hotsite/revista/artigos/42/7.pdf>
25. ACDIMA International. Medical aerosols [Internet]. 2012 [cited 2012 May 07]. Available from: <http://www.acdimatradind.com>
26. Ajwee DM, Disi AM, Qunaibi EA, Taha MO. Ethosuximide and Phenobarbital Promote Wound Healing via Enhancing Collagenization. *Chem Biol Drug Des*. 2012; 79(1):137-42.
27. Kelly JG. Technology Transfer Manager. Royal College of Surgeons in Ireland. RCSI. Topgel. Irlanda patent PCT/ EP 2005/008344. 2005. Available from: <http://www.docstoc.com/docs/47619418/A-New-Product-for-the-Treatment-of-Chronic-Wounds>
28. Smith RG. Off-label use of prescription medication: a literature review. *Wounds*. 2010;22(4):78-86.
29. Brasil. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Uso off label: erro ou necessidade? *Rev Saúde Pública [Internet]*. 2012 [citado 2013 jun. 06];46(2):398-9. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v46n2/it_decit.pdf
30. Ferreira AM, Souza BMV, Rigotti MA, Loureiro MRD. The use of fatty acids in wound care: an integrative review of the Brazilian literature. *Rev Esc Enferm USP [Internet]*. 2012 [cited 2013 June 06];46(3):752-60. Available from: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46n3/en_30.pdf