

Tratamento de múltiplas ceratoses actínicas com diclofenaco tópico 3% em gel em pacientes transplantados: série de seis casos.

Os resultados deste estudo revelam que o diclofenaco em gel a 3% pode ser usado no tratamento e controle de múltiplas lesões de ceratose actínica em pacientes transplantados.

Fármaco em estudo: Diclofenaco sódico

Autoria: ULRICH, C; HACKETHAL, M.; ULRICH, M.; HOWORKA, A.; FORSCHNER, T.; STERRY, W. AND STOCKFLETH, E. Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. *British Journal of Dermatology*, v.156 (Suppl. 3), p.40-42, 2007.

Resumo

Introdução

O câncer de pele não melanoma (CPNM) representa uma causa significativa de morbidade nos pacientes de órgão transplantado (POT); o risco relativo de carcinomas espinocelulares (CEC) e ceratoses actínicas (KA) é 100-250 vezes maior, respectivamente, quando comparados a pacientes imunocompetentes.

Em POTs, a associação de alta incidência de CPNMs, agressividade no comportamento dos melanomas (índices de 6-9% de metastatização) e altas taxas de mortalidade (50%) podem ser explicadas principalmente por uma vigilância cutânea imunológica comprometida que permite a proliferação acelerada de ceratinócitos displásicos. Em vista disto, é preconizado o uso de métodos adequados para clareamento de formas subclínicas e avançadas de lesões displásicas precursoras (i. e. ceratoses actínicas) dentro de áreas ou campos displásicos para prevenir maior morbidade ou mortalidade em função de CECs invasivos.

O diclofenaco é um fármaco antiinflamatório não esteroideal (AINE) que atua inibindo a ciclooxigenase 2 (COX-2) e reduzindo a produção de prostaglandinas. Fotodano, ceratoses actínicas e CECs invasivos foram ligados a níveis aumentados de prostaglandinas e de atividade de COX-2, juntamente com altos graus de displasia. Em murinos, o diclofenaco é capaz de inibir a angiogênese e tem um efeito antitumor significativo no cólon murino 26. Além disto, o diclofenaco agiria com aumento na expressão de metaloproteinases, com efeito queratolítico e de lise de colágeno.

O diclofenaco tópico gel é formulado em ácido hialurônico 2-5%, um polissacarídeo natural linear e de alto peso molecular. O ácido hialurônico é encontrado na matriz extracelular da maioria dos mamíferos, incluindo a pele, como estabilizador e protetor do tecido conjuntivo. Ele aumenta a distribuição de fármacos nos tecidos-alvo, especialmente para áreas onde há alta expressão de receptores de hialuronato, como o CD 44 e molécula de adesão intercelular-1. Estes receptores estão aumentados em áreas inflamatórias.

Vários estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo usando o diclofenaco tópico em gel 3% mostraram índices de cura de 30-50% em pacientes imunocompetentes com ceratoses actínicas. Um recente estudo comparando o diclofenaco gel 3% com o 5 fluoracil (5-FU) mostrou eficácia comparável entre os dois tratamentos (i.e. índices de cura de 89% e 98% respectivamente). O diclofenaco gel 3% apresentou apenas leves sinais inflamatórios comparado com o 5-FU, apesar do longo período de tratamento (i.e. 90 dias comparado com 28 dias, respectivamente). Portanto, há evidências que sugerem o uso benéfico do diclofenaco gel 3% no tratamento de ceratoses actínicas em POT. Este é o primeiro estudo designado para investigar o diclofenaco 3% gel no tratamento de KAs em POTs.

Métodos

Seis pacientes de órgãos transplantados (três de rim, um de fígado e dois de coração) com história de múltiplos CECs, carcinomas basocelulares, doença de Bowen e KAs extensas foram envolvidos neste estudo aberto, não controlado, não randomizado. Pacientes com três ou mais lesões na fronte, face ou couro cabeludo foram tratados com diclofenaco gel 3%, aplicado 2 vezes ao dia por 16 semanas.

Os pacientes foram orientados a lavar a área apenas com sabonete e água e secar antes de aplicar o gel. Foi solicitado que deixassem o gel por pelo menos 8 horas após cada aplicação. A área tratada foi de 50 cm². No total, cada área apresentava de 4-10 KAs clinicamente evidentes. Em cada paciente, foram feitas biópsias por *punch* (4mm) no centro de uma lesão clinicamente identificada como KA na área de tratamento. A primeira biópsia foi retirada no início do estudo antes da primeira aplicação de diclofenaco, uma segunda com quatro semanas e outra no final do tratamento.

O desaparecimento completo (100%) ou parcial (maior ou igual a 75%) foi avaliado clinicamente com quatro semanas e no final do tratamento, com confirmação histológica na semana 20 (i.e. quatro semanas após o término do tratamento).

Resultados

Este estudo demonstrou que três pacientes (50%) obtiveram cura clínica e histológica de todas as lesões. Dois pacientes (33%) obtiveram cura parcial (maior ou igual a 75% das lesões da área tratada foram curadas) e um paciente (17%) apresentou redução de 30% do total das lesões após 16 semanas de tratamento com diclofenaco gel 3%.

Não foi observada infecção ou má cicatrização em nenhum paciente. Os efeitos adversos foram leves e consistiam de eritema e erosão marginal da área de aplicação. Não foram relatados efeitos colaterais. Os níveis de creatinina permaneceram estáveis em todo o tratamento e não apresentaram efeito na imunidade sistêmica ou no enxerto.

Discussão

Os resultados deste estudo preliminar mostraram que o diclofenaco gel 3% é benéfico no tratamento local de KAs em POTs. Os achados deste estudo estão em congruência com os de outros estudos que mostram o benefício de tratamentos para áreas acometidas comparados com tratamentos focais (e.g. crioterapia) que são inespecíficos, mais destrutivos e limitados.

Conclusão

O tratamento de doenças de pele em pacientes transplantados continua uma área de interesse e recompensadora para dermatologistas no campo da medicina de transplantes. Além disto, os achados deste estudo podem ter significado para outras doenças relacionadas com imunossupressão (i.e. HIV), que apresentem altos índices de câncer de pele não melanoma.

Exemplificação de Fórmula

01. Diclofenaco sódico - gel

Diclofenaco sódico.....	3,0%
Ácido hialurônico.....	2,0 – 5,0%
Gel	qsp

Mande.....g.

Posologia: **aplicar o gel a cada 12 horas por 16 semanas ou a critério médico**

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: DICLOFENACO SÓDICO

Fármaco	Diclofenaco Sódico
Classe Terapêutica	Antiinflamatório não-esteroidal (AINE) e Analgésico Antidismenorréico Anti-reumático
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento breve nas seguintes afecções agudas: • Processos inflamatórios pós-traumáticos; • Reumatismo extra-articular; • Infecções dolorosas e inflamatórias da garganta, nariz, ouvido (p. ex., faringoamigdalite); • Processos inflamatórios e dolorosos em ginecologia, anexite, dismenorréia primária; • Estados dolorosos pós-operatórios; • Tratamento de artrite reumatóide, espondilite anquilosante, inflamação não-reumática e osteoartrite. <p>• O gel é usado para tratamento local de inflamações de origem traumática dos tendões, ligamentos, músculos e articulações, como por exemplo as causadas por entorses, luxações e contusões.</p>
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • lítio ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina (medicamentos usados para tratar alguns tipos de depressão); • digoxina (medicamento usado para problemas no coração); • diuréticos (medicamentos usados para aumentar o volume de urina); • inibidores da ECA ou beta-bloqueadores (medicamentos usados para tratar pressão alta e insuficiência cardíaca); • outros AINEs (assim como ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno); • corticóides (medicamentos para aliviar áreas inflamadas do corpo); • anticoagulantes (medicamentos que previnem a coagulação do sangue); • antidiabéticos, com exceção da insulina (que trata diabetes); • metotrexato (medicamentos usados para tratar alguns tipos de câncer ou artrite); • ciclosporina (medicamentos especialmente usados em pacientes que receberam órgãos transplantados); <p>1. antibacterianos quinolônicos (medicamentos usados contra infecção).</p>
Reações Adversas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • náusea, vômito, diarreia, constipação, dor gástrica, dispepsia, flatulência, estomatite; • sangramento, úlceras, perfurações; • tontura, obnubilação, sonolência, cefaléia, confusão mental; • urticária, exantema, fotossensibilidade e prurido, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme; • insuficiência renal, síndrome nefrótica com nefrite intersticial, hiperpotassemia, hiponatremia e necrose papilar; • sensibilidade, irritação ou ulceração da mucosa oral; • zumbido nos ouvidos, perda da audição, visão borrada, alteração do paladar; • taquicardia, palpitações; • leucopenia e/ou leucocitose, que podem acarretar aumento da incidência de infecção microbiana, atraso na cura e hemorragia gengival. • Reações locais do diclofenaco em gel: Ocasionais: dermatite de contato, alérgica ou não (com sintomas e sinais tais como prurido, vermelhidão, edema, pápulas, vesículas, bolhas ou escamação da pele). <p>Reações sistêmicas: Casos isolados: rash (erupção) cutâneo generalizado; reações de hipersensibilidade (ex.: crise asmática, angioedema); reações de fotossensibilidade.</p>
Precauções de Uso	<ul style="list-style-type: none"> • Ingerir o medicamento com alimento ou após as refeições para reduzir a indisposição gastrointestinal. • Pacientes sensíveis a um dos AINE´s podem ser sensíveis também a outros. • Estes medicamentos devem ser utilizados cautelosamente em pacientes com distúrbios de sangramento ou que fazem uso de anticoagulantes, visto que os AINE´s prejudicam a agregação plaquetária e prolongam o tempo de sangramento, • Considerando que os idosos podem desenvolver com maior probabilidade efeitos hepáticos ou renais ao tomar AINE´s e sofrer ulceração ou hemorragia gastrointestinais que podem ter conseqüências graves, até morte, recomenda-se cautela no uso destes fármacos por parte destes pacientes.

- Pacientes idosos: estes pacientes podem ser mais sensíveis que os adultos em relação ao efeito do diclofenaco. Por isto, devem seguir cuidadosamente as recomendações do médico e tomar o número mínimo de comprimidos capaz de aliviar os sintomas da dor. É especialmente importante para os pacientes idosos relatarem os efeitos indesejáveis imediatamente aos seus médicos.
- Diclofenaco em gel deve ser aplicado somente sobre a pele sã e intacta (ausência de feridas abertas ou escoriações). Evitar o contato do produto com os olhos e as membranas mucosas. Diclofenaco em gel não deve ser ingerido.

A probabilidade de efeitos colaterais sistêmicos ocorrerem com a aplicação tópica do diclofenaco gel é pequena, comparada com a frequência de efeitos colaterais do diclofenaco oral. Entretanto, quando diclofenaco em gel é aplicado em áreas de pele relativamente grandes e por prolongado período de tempo, a possibilidade de efeitos colaterais sistêmicos não pode ser excluída. No caso de se prever esse tipo de uso, deve-se considerar as informações de diclofenaco comprimidos.

Referências:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Dermatologia é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.