

NECROSE TECIDUAL: EFEITO COLATERAL DO VOLTAREN® RELATOS DE CASO E DISCUSSÃO DA FISIOPATOLOGIA

**Marcelo Giovannetti, Marcel Autran Cesar Machado,
Milton Borrelli Jr, César Issamu Ikejiri,
Nivaldo Allonso e Paulo David Branco.**

GIOVANNETTI, M. e col. - Necrose tecidual: efeito colateral do Voltaren® - relatos de caso e discussão da fisiopatologia. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 48(1): 39-42, 1993

RESUMO: O diclofenaco de sódio (Voltaren®) é um anti-inflamatório não hormonal, amplamente utilizado no tratamento de doenças reumáticas e como analgésico.

O fato de ser um potente redutor da dor, fez com que seu uso se difundisse em quase todos os campos da medicina, tornando mais comum o registro de efeitos colaterais associados ao uso deste medicamento.

As principais complicações descritas são gastro-intestinais, dermatológicas e do sistema nervoso central, sendo que a maioria destes pacientes apresenta formas leves e outros apresentam formas mais graves.

Os autores relatam quatro casos de pacientes que apresentaram necrose tecidual decorrente da injeção intra-muscular de Voltaren®. Devido a baixa incidência deste efeito colateral, apresentamos revisão da literatura e discutimos os prováveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos. O objetivo é alertar para o uso indiscriminado da droga, tentando estabelecer cuidados na sua utilização.

DESCRITORES: Diclofenaco de Sódio. Efeitos Colaterais. Necrose Tecidual

INTRODUÇÃO:

O diclofenaco de sódio (Voltaren®) é o mais novo anti-inflamatório não hormonal (AINH) introduzido no mercado mundial¹⁴. Existente desde 1974, estima-se que o número de usuários nos primeiros quatro anos foi cerca de 10 milhões de pessoas⁸. Primeiro AINH derivado do ácido fenil acético a ser aprovado para uso²⁰. Projetado com base nas propriedades físico-químicas da fenilbutazona, indometacina e ácido mefenâmico¹⁷.

Amplamente utilizado como analgésico e anti-inflamatório no tratamento de doenças reumáticas, pós operatório, cólicas biliar e renal, traumas ortopédicos e dismenorréia. Apresenta também efeito antipirético. Acredita-se que seus efeitos farmacológicos decorram da sua capacidade de inibir a ciclooxigenase, impedindo a transformação de ácido aracônico em prostaglandina^{4,12}.

Os autores relatam cinco casos de pacientes que apresentaram necrose tecidual decorrente da injeção intra-muscular de

Voltaren®. Devido a baixa incidência desta complicação, apresentamos revisão da literatura e discutimos os prováveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos. O objetivo é alertar para o uso indiscriminado da droga, tentando estabelecer critérios para sua utilização.

RELATOS DE CASO:

CASO 1

A.M.P.G., 30 anos, sexo feminino, chegou ao Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com queixa de dor, febre, e saída de secreção purulenta em glúteo esquerdo. Refere ter recebido, neste local, uma ampola intramuscular de Voltaren® há cerca de um mês, tendo evoluído com intensa dor local, hiperemia, seguida de aparecimento de bolhas. Permaneceu em

Trabalho realizado no Serviço de P.S. e na Disciplina de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas FMUSP.

tratamento médico particular fazendo uso de compressas de água quente e aplicação de pomadas. Referia ter feito uso prévio de Voltaren® em outras oportunidades, sem complicações. Ao exame físico observava-se extensa área necrótica de 12 cm de diâmetro em nádega em continuidade com a região lombar esquerda, com ponto de drenagem purulenta. Foi inicialmente submetida a desbridamento cirúrgico (Fig. 1) e após cinco dias foi realizado avanço de retalho de vizinhança e fechamento primário. Evoluiu bem, sem déficits motores.

CASO 2

J.W.J., 49 anos, sexo masculino, apresentou quadro de necrose de pele, tecido celular subcutâneo e músculo deltóide à direita com área central necrótica de 2 cm de diâmetro e grande área em delimitação, cerca de 20 dias após injeção intramuscular de Voltaren®. Permaneceu em tratamento com limpeza diária e curativos por 15 dias aguardando delimitação da

necrose. Foi submetido à limpeza cirúrgica, com retirada de parte de musculatura deltóidea. Após seis dias, foi submetido a enxertia de pele espessura parcial retirada da coxa. Evoluiu com boa cicatrização local, com pouco prejuízo dos movimentos de abdução.

CASO 3

A.A.G., 30 anos, sexo masculino, portador de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e adenocarcinoma metastático de pleura sem conhecimento da localização primária, apresentou quadro de necrose de pele e tecido celular subcutâneo de braço esquerdo 20 dias após injeção intra-muscular de Voltaren® para analgesia. Foi submetido à limpeza cirúrgica com retirada de tecido necrótico e fechamento por segunda intenção. Evoluiu sem déficits motores.

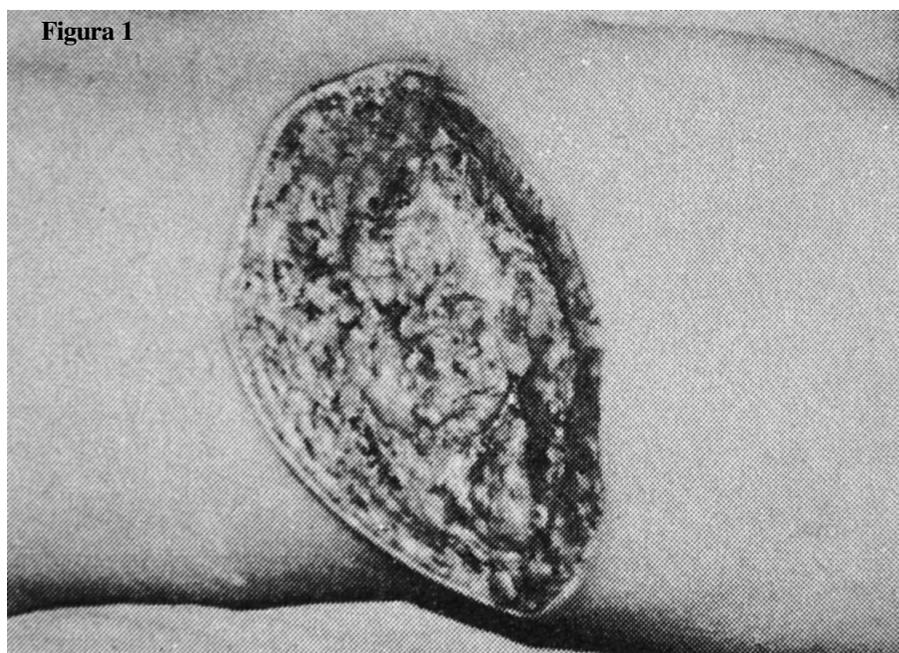
CASO 4

M.M.S., 49 anos, sexo masculino, apresentou escara necrótica em região deltóidea direita após injeção intra-muscular de Voltaren®. Inicialmente tratado clinicamente com curativos diários até delimitação da área necrótica. Realizada então, ressecção da escara seca, com fechamento por segunda intenção. Evoluiu bem, sem déficits motores.

DISCUSSÃO:

O Voltaren® está disponível, em nosso meio, em três apresentações: oral, retal e injetável. Na forma injetável encontra-se em ampolas de 3 ml com 75 mg de Diclofenaco de Sódio. Os excipientes não ativos são: dissulfito de sódio, álcool benzílico, propilenoglicol e manitol. Pouco solúvel em água, a osmolaridade da solução é a mesma do sangue e o pH varia entre 8.1 e 8.9 (Ciba-Geigy Pharmaceuticals, personal communications)⁵. O pico plasmático usualmente ocorre após 30 minutos da aplicação intra-muscular¹¹. Sua metabolização é hepática e sua excreção ocorre por via urinária e biliar²⁰.

Ciucci⁸, em seu trabalho sobre os efeitos colaterais do Voltaren® que foram reportados espontaneamente à Ciba-Geigy durante os primeiros quatro anos de uso da droga, apresentou os seguintes resultados: aproxi-



damente 10 milhões de usuários com 447 efeitos colaterais em 194 pacientes. Destes 89 apresentavam complicações dermatológicas, 45 em sistema nervoso central, 42 gastro-intestinais, 20 hematológicos e 13 hepáticos. O autor interroga ainda a relação de causa e efeito, principalmente nos casos graves ou fatais (5 pacientes). Conclui que o diclofenaco de sódio (DS) é uma droga de boa tolerabilidade e risco pequeno de produzir efeitos colaterais.

Acreditamos que a afirmação de Ciucci é muito otimista, talvez pela maneira como obteve seus dados ou pela então novidade do fármaco.

Outros autores apresentam uma frequência de efeitos colaterais bem maior. Ciccolunghi⁷, numa revisão, encontra uma incidência de efeitos adversos que varia de 12 a 25%, sendo os gastro-intestinais os mais usuais.

Baroni², estudando 1873 pacientes tratados com diclofenaco de sódio injetável obtém um total de 12.6% de efeitos colaterais, sendo 7.4% gastro-intestinais, 4.7% em sistema nervoso central, 0.8% de hipersensibilidade e 0.3% de lesões cutâneas. Serratrice¹⁹ com um casuística de 10167 pacientes que receberam DS injetável encontra 22.1% de efeitos colaterais.

Relatos semelhantes aos por nós apresentados são frequentes quando se trata de fenilbutazona. Mühler-Vahl¹³ refere que dos 90 casos de reações adversas após

injeções intra-musculares, 82% foram causadas por analgésicos e drogas anti-inflamatórias como fenilbutazona. Este autor comenta também que o quadrante lateral-superior da nádega é uma região muito ampla e que contém vasos e nervos na sua porção medial, que poderiam ser lesados. Sugere uma área melhor: glúteo médio lateral à espinha ilíaca superior ou parte lateral da coxa (músculo vasto lateral), por abrigarem um número menor de vasos e nervos.

Nossos pacientes apresentaram dor durante a aplicação do fármaco sem que esta fosse descontinuado. Tardamente vieram a desenvolver necrose tecidual que eventualmente se estendia até o plano muscular, necessitando de desbridamento cirúrgico e ocasionalmente enxertia de pele. Esta descrição coincide com os achados de Golcman⁹, Tweedie²¹ e Ali¹, que também relataram as mesmas conseqüências decorrentes do uso de DS injetável.

Tweedie²¹, realizou uma avaliação histológica que demonstrou um defeito central pequeno com uma cavidade que dava acesso à gordura subcutânea, cavidade esta rodeada por tecido de granulação e por uma região de paniculite e necrose gordurosa com inúmeros fagócitos espumantes e ocasionalmente células gigantes. Não sabemos ainda o que significaria este achado histológico, mas achamos que este evento poderia estar correlacionado de alguma

maneira à embolia cútis medicamentosa, à exemplo do que ocorre com a fenilbutazona. No entanto, não temos o estudo histológico de nossos pacientes, mas o estudo experimental poderia ser um passo importante para identificarmos a fisiopatologia desta complicação.

Campbell¹⁵ observou trombose 72 horas após a injeção de Voltaren® endovenoso em veias das mãos em 85% dos pacientes e em veias dos braços em 58%. Incidência esta, reduzida para 38% e 8%, respectivamente, quando a droga era diluída. Ele atribuiu este fato ao solvente da droga, 1,2 propileno-glicol. Seus pacientes não apresentaram dor à administração. A presença de substâncias trombogênicas injetadas na luz do vaso ou intramural poderiam levar à trombose local. Dependendo da pressão e da velocidade da injeção poderia ocorrer embolia periférica, com acometimento inclusive das regiões circunvizinhas. Outra possível teoria, seria a injeção acidental intra-arterial, que culminaria em embolia arterial com conseqüente necrose tecidual¹⁵. O achado de aspecto isquêmico da lesão, em dois dos nossos pacientes (casos 1 e 4), fala a favor desta teoria.

Hornig e Dorndorf¹⁰, descreveram dois

casos de necrose tecidual após injeção intramuscular de fenilbutazona. Eles acreditam que este fenômeno foi decorrente de injeção intra-arterial acidental ocasionando embolia e oclusão do "vasa nervorum" e conseqüentemente, neuropatia isquêmica. Perret¹⁶ associa este tipo de lesão, chamada de embolia cútis medicamentosa, ao fenômeno de Sanarelli-Shwartzman.

Santler¹⁸ relata cinco pacientes que apresentaram necrose tecidual após injeção intramuscular de fenilbutazona. o quadro clínico se caracterizava por dor local, infiltração tecidual, palidez ou eritema, presença de bolhas com aparecimento após alguns dias da utilização do fármaco. Este achado corresponde ao encontrado em nossos pacientes. Este autor atribui este fenômeno à embolia cútis medicamentosa. Outros autores apresentam relatos semelhantes, com a mesma explicação^{6,3}.

CONCLUSÕES:

O uso indiscriminado do DS poderá acarretar o aparecimento de um maior número de casos de pacientes com efeitos colaterais. Seu emprego na analgesia pós operatória deve ser revisto, evitando-se o uso sistemático.

Evitar, sempre que possível, o seu emprego intra-muscular. No caso da necessidade de utilizar esta via de administração, fazê-lo com a mais esmerada técnica de administração, que deve incluir: aspiração do êmbolo após introdução da agulha e durante a aplicação, uma vez que a agulha pode se movimentar; utilizar a menor pressão possível para se evitar embolização; dar preferência às nádegas e suspender a aplicação se o paciente sentir dor ou se houver presença de sangue na agulha.

Atenção maior aos pacientes com múltiplas aplicações intra-musculares prévias na mesmo local, pois estes têm endurecimento local, com menor mobilidade dos vasos e conseqüentemente maior risco. Apesar de todos estes cuidados, poderá haver injeção intra-mural ou mesmo intra-arterial, sem que o diagnóstico, durante a aplicação, seja feito.

A fisiopatologia ainda não está bem esclarecida, nem quais seriam as pessoas suscetíveis a este tipo de complicação. Este estudo suscita um trabalho experimental, com análise histológica e imunológica para tentar compreender melhor os fenômenos envolvidos nesta complicação.

SUMMARY

Marcelo Giovannetti, Marcel Autran Cesar Machado, Milton Borrelli Jr, Cézár Issamu Ikejiri, Nivaldo Alonso and Paulo David Branco.

Tissue necrosis: a side effect of Voltaren®- case reports and discussion of physiopathology

Diclofenac sodium is a non-steroidal anti-inflammatory widely used drug both in the treatment of the rheumatic disease and as

analgesic.

The fact that it is a potent analgesic spread its use to almost all fields in medicine, increasing the reports of adverse effects associated to it.

The main complications reported are gastrointestinal, dermatological and of the central nervous system. The most of the recorded cases show patients with minus side effects.

The authors present seven cases that developed tissue necrosis as a result of the intramuscular

injection of Voltaren®. Because of the low incidence of this adverse effect, a review is carried out and the physiopathologic mechanisms likely to be involved are discussed. Our aim is to warn against the indiscriminate intramuscular use of this drug and to establish some cautions concerning of its employing.

DESCRIPTORS: Diclofenac sodium. Adverse effects. Tissue necrosis

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS:

1. ALI, M.T. & MATHIAS, I.M. - Continued problems with diclofenac injection. - *Anaesthesia* 46:1089, 1991.
2. BARONI, L.; GRASSI, E. & TROMBETTA, N.- Diclofenac e stati dolorosi. - *Clin. Ter.* 106:447, 1983.
3. BRACHTEL, R. - Embolia cutis medicamentosa. *Med. Klin.* 71:504, 1976.
4. BROGDEN, R. N.; HEEL, R.C.; PAKES, G.E.; SPEIGHT, T.M. & AVERY, G.S. - Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 20:24, 1984.
5. CAMPBELL, W.I. & WATHERS, C.H. - Venous sequelae following IV administration of diclofenac. *Brit. J. Anaesth.* 62:545, 1989.
6. CHRIST, M. - Embolia cutis medicamentosa. *Dtsch. med. Wschr.* 6:201, 1980.
7. CICCOLUNGI, S.N.; SCHUBIGER, B.I.; HEADDROP, R. - Comparisons of tolerability findings in international clinical trials. *Rheum. Rehabil. (Suppl 2):*122, 1979
8. CIUCCI, A. G. - A review of spontaneously reported adverse drug reactions with Diclofenac sodium (Voltarol*). *Rheum. Rehabil(Suppl2):*116, 1979.
9. GOLCMAN, B.; GOLCMAN, R.; CASTRO, L.G.M.; MIZOGUCHI, M. - Necrose tecidual após injeção intramuscular de diclofenaco de sódio. *An. Bras. Dermatol.* 66:65, 1991.
10. HORNIG, C. & DORNDORF, W. - Combined nerve damage and drug-induced cutaneous embolism following erroneous intragluteal injection. *Dtsch. med. Wschr.* 118:1515, 1983.
11. JOHN, V. A. - The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (Voltarol*) in animals and man. *Rheum. Rehabil. (Suppl.2):*22, 1979.
12. KU, E.C.; WASVARY, J.M.; CASH, W.D. - Diclofenac sodium (GP 45840, Voltaren®), a potent inhibitor of prostaglandin synthetase. *Biochem. Pharm.* 24:641, 1975.
13. MÜLLER-VAHL, H. - Adverse reactions after IM injections. *Lancet* I:1050, 1983.
14. OGLE, C. - Diclofenac. *Cann. Med.* 53(10):603, 1989.
15. PERISSÉ, R; FERNANDES, A.D.; MONTEIRO, A.; CORTES, J.C.B; MEIRELLES, M.L.; AZAMBUJA, H.. - Acidentes vasculares por injeção. *J. Bras. Med.* 13:213, 1967.
16. PERRET, W. - Gutachtliche Beurteilung schwerer lokaler nekrosen nach intramuskulären injektionen. *Med. Kli.* 70:31, 1975.
17. SALLMANN, A. - The chemistry of diclofenac sodium (Voltarol*). *Rheum. Rehabil. (Suppl. 2):*4, 1979.
18. SANTLER, R.- Embolia cutis medicamentosa. *Der Hautarzt* 23:530, 1972.
19. SERRATRICE, P.G. - Étude du Diclofenac injectable.À propos de 10167 observations. *Trib. Med.* 46:43, 1982.
20. SMALL, R.E. - Diclofenac sodium. *Clin. Pharm.* 8:545, 1989. Diclofenac sodium (Voltarol*). *Rheum Rehabil (Suppl 2):* 116, 1979.
21. TWEEDIE, D.G. - Unusual reaction to diclofenac. *Anaesthesia* 44:932, 1989.