

FOTOSSENSIBILIDADE INDUZIDA PELO PIROXICAM

PAULO VARELA, ISABEL AMORIM, MADALENA SANCHES, ANTÓNIO MASSA,
ELVIRA SANTOS

Serviço de Dermatologia. Hospital Geral de Santo António. Porto.

RESUMO

O piroxicam é dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) mais vendidos em Portugal, sendo frequentemente causa de eczemas de fotossensibilidade bem conhecidos dos Dermatologistas que trabalham nos Serviços de Urgência. Os autores fazem uma revisão da fisiopatologia e clínica desta reacção medicamentosa adversa, ressaltando a elevada prevalência de sensibilização ao timerosal no nosso país, marcador da fotossensibilidade induzida pelo piroxicam. Propõe-se que a prescrição de piroxicam seja repensada entre nós, podendo este medicamento ser substituído por um outro AINE, que não apresente reacção de fotossensibilidade marcada.

SUMMARY

Photosensitivity Induced by Piroxicam A common problem that must be recognized

In Portugal, piroxicam is one of the most prescribed non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) and is frequently associated to photosensitivity skin reactions, well known by all dermatologists. The authors review the physiopathology and clinical patterns of this adverse drug reaction. Importance is given to the high prevalence of thimerosal sensitisation in our country, a marker of piroxicam photosensitivity. The authors propose that piroxicam prescription should be avoided in Portugal, as this drug can be substituted by any other NSAID, without marked photosensitivity.

O FÁRMACO

O piroxicam é um anti-inflamatório não esteróide da família dos oxicams, a que também pertence o tenoxicam, com um peso molecular de 331,35 e sendo a sua fórmula molecular $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ ¹. Na sua classe é um dos fármacos mais prescritos no nosso país, devido à sua comodidade posológica, com uma única toma diária dada a sua semivida plasmática de 50 horas, sendo alcançados níveis sanguíneos estáveis apenas ao fim de 7-12 dias¹. É utilizado na dose de 20 mg diários, existindo no mercado diversas apresentações galénicas, nomeadamente cápsulas, comprimidos dispersíveis, supositórios, solução para injeção intramuscular e gel.

Existe sob diversas denominações comerciais, nomeadamente Feldene[®], Reumoxican[®], Flexar[®], Flogocan[®], Roxazin[®] existindo ainda em genérico².

Recentemente entrou em comercialização em Portugal uma nova formulação de piroxicam que resulta da encapsulação supermolecular deste composto com o oligosacárido cíclico β -ciclodextrina. Esta molécula, denominada **piroxicam- β -ciclodextrina** (PBCD) - Brexin[®], possui uma maior biodisponibilidade plasmática quando comparada com o piroxicam livre³. Segundo dados fornecidos pelo INFARMED, relativos ao 1º semestre de 1996, esta última formulação correspondeu a **16,6%** do consumo nacional da totalidade dos piroxicams.

Os piroxicams possuem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas bem demonstradas⁴, tendo sido referidas recentemente acções, a nível experimental animal, de prevenção de desenvolvimento de neoplasias do cólon⁵.

AS REACÇÕES ADVERSAS: A FISIOPATOLOGIA

Os **efeitos fotossensibilizantes** do piroxicam são conhecidos desde longa data⁶, sendo atribuídos a dois mecanismos principais:

1. A uma bem documentada reacção fotoalérgica, desencadeada por um fotoproducto do piroxicam que pode reagir de forma cruzada com o timerosal⁷⁻⁹.

2. A uma possível acção fototóxica directa da luz visível, tal como seria sugerido por testes de fotohemólise in vitro¹⁰.

É sobretudo o segundo mecanismo aquele que mais nos preocupa dado ser o **timerosal** (mertiolato; etilmercurio-tiosalicilato de sódio) o segundo alergéneo cutâneo mais frequente em Portugal (logo a seguir ao níquel). Em 1996 representou 10,39% das reacções positivas, na Consulta de Alergologia Cutânea do Hospital Geral de S. António [dados não publicados], atingindo 14,7% nos dados estatísticos do Grupo Português de Estudo das Dermites de Contacto (GPEDC) do ano de 1994¹¹.

Esta hipersensibilidade ao timerosal pode ser causada por dois componentes da molécula, o mercúrio ou o ácido tiosalicílico, sendo esta última porção a responsável pela reacção cruzada com o fotoproducto do piroxicam (Figura 1)¹².

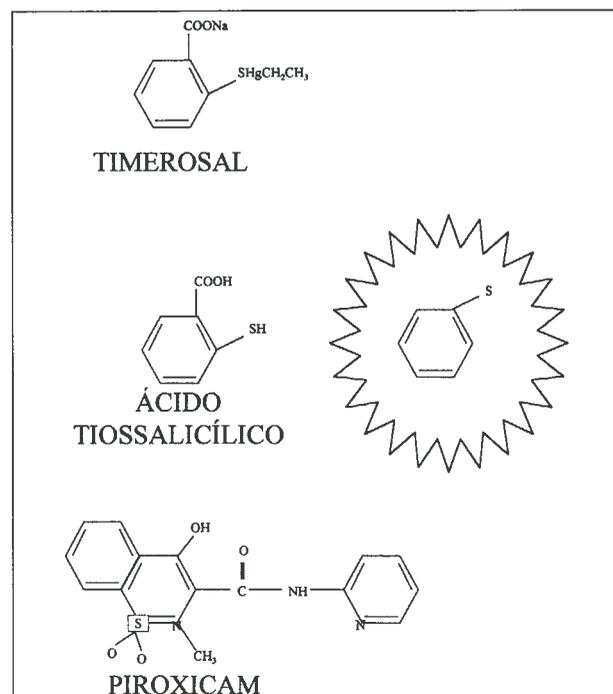


Fig 1 - Fórmulas químicas do Timerosal, ácido tiosalicílico e piroxicam, com uma estrutura comum de anel benzénico ligado a um átomo de enxofre

A percentagem de doentes sensíveis ao timerosal que evidenciam fotossensibilidade induzida pelo piroxicam em condições experimentais ascende a 83,3%⁹. Podemos por isso considerar o timerosal um marcador da fotossensibilidade induzida pelo piroxicam⁹.

O timerosal é um **conservante** mercurial orgânico utilizado em diversos produtos de aplicação tópica, como por exemplo na tintura de mertiolato, colírios oftálmicos e soluções para lentes de contacto. Está ainda presente em diversas vacinas administradas à quase totalidade da população, podendo ser esta a via de sensibilização mais frequente para este alergéneo¹³.

AS REACÇÕES ADVERSAS: A CLÍNICA

A fotossensibilidade induzida pelo piroxicam surge a nível das áreas foto-expostas, nomeadamente face, pescoço, decote, dorso das mãos, face externa dos membros superiores e face anterior das pernas e dorso dos pés.

As lesões elementares podem apresentar-se como eritema difuso descamativo, pápulas eritematosas ou vesículas, por vezes com formação de bolhas e exsudação marcada. Estas lesões são pruriginosas, referindo ainda alguns doentes sensação de ardência (Figuras 2 e 3). A nível das faces palmares e laterais dos dedos das mãos pode surgir erupção vesiculosa intensamente pruriginosa, de aspecto profundo em *grão de tapioca*, clinicamente comparável ao eczema desidrótico (Figura 4).

O diagnóstico diferencial coloca-se com o eczema de contacto por alergéneos aerotransportados, que também atinge predominantemente as áreas foto-expostas. No entanto existe neste último um envolvimento adicional de certas áreas foto-protégidas, nomeadamente as pálpebras superiores, o lábio superior, o triângulo submentoniano, os sulcos retroauriculares e o fundo das rugas.



Fig 2 - Eritema difuso da face e pescoço, poupando o triângulo submentoniano e fundo das pregas



Fig 3 - Eritema com vesiculação extensa do dorso das mãos e antebraços, poupando a área coberta com o relógio



Fig 4 - Vesiculação na face lateral dos dedos, de padrão desidrótico, em doente com reacção de fotossensibilidade ao piroxicam

Além destes eczemas de fotossensibilidade o piroxicam pode ainda induzir outros padrões de reacção cutânea adversa mais raros, como o síndrome de Stevens-Johnson¹⁴, a erupção medicamentosa fixa, em que parece haver uma reacção cruzada entre os diversos oxícams¹⁵ e o eczema de contacto alérgico à formulação em gel¹⁶. Estes doentes com suspeita de fotossensibilidade ao piroxicam devem ser encaminhados para uma Consulta de Alergologia Cutânea de um Serviço de Dermatologia, a fim de serem efectuados os testes epicutâneos para detecção de hipersensibilidade retardada ao timerosal e ácido tiossalicílico e testes fotoepicutâneos (com irradiação da zona testada com UVA) para detecção da fotossensibilidade ao piroxicam.

Os doentes com sensibilização ao timerosal confirmada por testes epicutâneos deverão receber uma folha informativa em que são indicados os produtos a evitar, incluindo a lista dos diversos medicamentos à base de piroxicam existentes no nosso mercado, tal como é prática cor-

rente no nosso Serviço (ANEXO 1).

CONCLUSÃO

Parece haver uma maior tendência para a ocorrência destes efeitos adversos com o PBCD do que com o piroxicam livre, explicado talvez pela sua maior biodisponibilidade plasmática³. Na nossa série pessoal de 13 doentes com fotossensibilidade induzida pelo piroxicam (dados de 1996/7), 6 tinham como medicamento responsável o Brexin', única marca de PBCD disponível no nosso país. Parece haver assim uma desproporção entre a percentagem de casos em que o PBCD esteve implicado (46,2%) e a proporção de vendas deste medicamento em relação à totalidade dos piroxicams (16,6%)¹⁷.

Portugal é o país europeu com a mais baixa taxa de notificação de reacções adversas a medicamentos segundo o Sistema Nacional de Farmacovigilância, criado apenas em 1992, daí não existirem prevalências fiáveis da fotossensibilidade induzida pelo piroxicam, que pecarão sempre por defeito¹⁸.

Está descrito que a frequência de rashes, em doentes que tomam o piroxicam sistemicamente, ronda os 2,4% numa população norte-americana¹⁹.

Em 1996, na nossa consulta de Alergologia Cutânea, a fotossensibilidade induzida pelo piroxicam correspondeu a 7,06% dos testes epicutâneos positivos de causa medicamentosa (6 / 85 casos).

A prevalência da fotossensibilidade induzida pelo piroxicam na população portuguesa parece por isso ser claramente superior, em relação à referida noutras populações, o que poderá ser explicado pela elevada sensibilização ao timerosal entre nós. Torna-se assim necessária uma transferência do conhecimento deste efeito adverso, potencialmente grave, para os principais prescritores de AINEs, os Médicos de Família, Internistas e Ortopedistas.

Este trabalho visa alertar e aumentar a consciencialização da classe médica para o risco elevado e desnecessário destas reacções medicamentosas indesejadas, existindo no mercado português diversos AINEs com perfis farmacocinéticos e de segurança superiores ou idênticos em eficácia e custo. Caso a opção seja um oxícams poder-se-á utilizar o tenoxicam, que não apresenta o mesmo tipo de reacções cutâneas⁹, julgando nós que o uso de piroxicam deverá, pelas razões apontadas, ser evitado em Portugal.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Emília Alves da Silva, Directora de Serviços de Informação Científica e Económica do INFARMED, a colaboração no fornecimento dos dados relativos aos diversos piroxicams comercializados em Portugal.

ANEXO 1 - Folha informativa dada aos doentes alérgicos ao timerosal observados na Consulta de Alergologia Cutânea do Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de S. António

TIMEROSAL

A sua doença de pele é consequência de alergia ao TIMEROSAL (ou MERTIOLATO). Esta substância existe em numerosos produtos que, se estiverem em contacto com a sua pele, poderão provocar novamente doença.

Deverá por isso evitar o contacto com:

Tintura de Mertiolato

Conservante em (leia a composição):

Vacinas (ver tabela 1)

Produtos para testes intradérmicos - candidina, histoplamina

Preparados com imunoglobinas

Produtos para oftalmologia

Lágrimas artificiais

Líquidos de lentes de contacto

Medicamentos Sistémicos

Piroxicam (Feldene®, Flexar®, Flogocan®, Reumoxican®, Roxazin®, genérico)

Piroxicam-β-ciclodextrina (Brexin®)

*Vacinas comercializadas em Portugal, segundo o seu conteúdo em timerosal
(dados de Agosto de 1997)*

	Influenza	Hepatite B	Outras
Permitidas	Fluvirin	Engerix-B	Moraten Berna Rubeaten Berna Triviraten Berna Vacina catarral Berna Vacina colérica Berna Vivotif Berna HibTITER
A evitar	Insuflac Istivac Inflexal Berna	Recombivax HB	Anatoxal Di Te Berna Anatoxal Di Te Per Berna Anatoxal Te berna Duplovac Berna Stafipan Berna

BIBLIOGRAFIA

1. RxList: The internet drug index (<http://www.rxlist.com/cgi/generic/piroxicam.htm>)
2. Simposium terapêutico 1997. Edições Simposium, Lda. Lisboa
3. KIMURA E, BERSANI-AMADO CA, SUDO LS, SANTOS SR, OGA S: Pharmacokinetic profile of piroxicam beta-cyclodextrin, in rat plasma and lymph. *Gen Pharmacol* 1997; 28 (5): 695-698
4. CALDWELL JR: Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetic profiles of extended-release ketoprofen and piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1994; 16: 222-35
5. PEREIRA MA, BARNES LH, STEELE VE, KELLOFF GV, LUBET RA: Piroxicam-induced regression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci and prevention of colon cancer in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17 (2): 373-376
6. FIGUEIREDO A, RIBEIRO CA, GONÇALO S, CALDEIRA MM, POIARES-BAPTISTA A, TEIXEIRA F: Piroxicam-induced photosensitivity. *Contact Dermatitis* 1987; 17(2): 73-9
7. CIRNE DE CASTRO JL, VALE E, MARTINS M: Mechanism of photosensitive reactions induced by piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(4): 706-7
8. DE LA CUADRA J, PUJOL C, ALIAGA A: Clinical evidence of cross-sensitivity between thiosalicylic acid, a contact allergen, and piroxicam, a photoallergen. *Contact Dermatitis* 1989; 21(5): 349-51
9. GONÇALO M, FIGUEIREDO A, TAVARES P, RIBEIRO CA, TEIXEIRA F, BAPTISTA AP: Photosensitivity to piroxicam: absence of cross-reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis* 1992; 27(5): 287-90
10. BECKER L, EBERLEIN-KÖNIG B, PRZYBILLA B: Phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: in vitro studies with visible light. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 337-40
11. Estatística de 1994 do GPEDC. Boletim informativo do GPEDC 1995; 9: 63
12. HARIYA T, KITAMURA K, OSAWA J, IKEZAWA Z: A cross-reaction between piroxicam photosensitivity and thiosalicylate hypersensitivity in lymphocyte proliferation test. *J Dermatol Sci* 1993; 5(3): 165-74
13. SCHÄFER T, ENDERS F, PRZYBILLA B: Sensitization to thimerosal and previous vaccination. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 114-6
14. KATOH N, KAGAWA K, YASUNO H: Piroxicam induced Stevens-Johnson syndrome. *J Dermatol* 1995; 22(9): 677-80
15. ORDOQUI E, DE BARRIO M, RODRIGUEZ VM, HERRERO T, GIL PJ, BAEZA ML: Cross-sensitivity among oxicams in piroxicam-caused fixed drug eruption: Two case reports. *Allergy* 1995; 50(9): 741-4.
16. GREEN C, LOWE JG: Contact allergy to piroxicam gel. *Contact Dermatitis* 1992; 27(4): 261
17. VARELA P, AMORIM I, MASSA A, SANCHES M, SILVA E, Piroxicam-b-cyclodextrin and photosensitivity reactions. *Contact Dermatitis* 1998 (in press)
18. Sistema de vigilância regista poucas notificações in *Diário de Notícias*, 15 de Julho de 1997
19. PITTS N: Efficacy and safety of piroxicam. *Am J Med* 1982; 72: 77-87