



Revista Brasileira em Promoção da Saúde

ISSN: 1806-1222

rbps@unifor.br

Universidade de Fortaleza

Brasil

Alves Soares, Aline Kércia; Lacerda Sampaio, Ianna; Said Fontenele, Luciana; Frota Bezerra, Fernando Antônio; de Moraes, Manoel Odorico; Amaral de Moraes, Maria Elisabete
Estudo de toxicologia clínica de um produto crioterápico em voluntários saudáveis do sexo masculino
Revista Brasileira em Promoção da Saúde, vol. 18, núm. 2, 2005, pp. 57-63
Universidade de Fortaleza
Fortaleza-Ceará, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=40818202>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

ESTUDO DE TOXICOLOGIA CLÍNICA DE UM PRODUTO CRIOTERÁPICO EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS DO SEXO MASCULINO

A clinical toxicology study of a cryotherapeutic product in healthy male volunteers

Artigo original

RESUMO

Gelomed® é uma emulsão congelada composta de salicilato de metila, cânfora e mentol com indicação para a terapia de processos inflamatórios, especialmente os determinados por traumatismos. A associação desses princípios ativos promove uma ação antiinflamatória tópica explicada por uma vasoconstrição inicial, seguida de resposta vasodilatadora reflexa. O desenho do estudo foi de um ensaio clínico não randomizado de modalidade de controle “bias” aberto. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará. Foram selecionados 25 voluntários saudáveis do sexo masculino, que receberam topicamente a aplicação de 50g de Gelomed® por 20min, duas vezes ao dia, durante 14 dias ininterruptos. Os voluntários foram incluídos no estudo somente quando considerados saudáveis após avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais que antecederam o estudo. As avaliações foram repetidas na 1ª e 2ª semanas e 7 dias após o fim da administração do medicamento. A formulação Gelomed® foi bem tolerada pelos voluntários, entretanto, eventos adversos foram relatados por 24% dos voluntários, somente dois desses eventos foram relacionados a formulação (prurido e dor no local da aplicação), todos de intensidade leve que cederam sem medicação adicional. Os exames clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais efetuados antes, durante e após o ensaio não evidenciaram sinais de toxicidade nos diversos órgãos e sistemas avaliados. O ensaio clínico de fase I confirmou segurança da formulação na amostra avaliada, permitindo que o produto possa ser empregado em populações maiores para determinação de sua eficácia terapêutica.

Descritores: Crioterapia; Ensaios clínicos; Toxicologia.

ABSTRACT

Gelomed® is a frozen emulsion consisting of methyl salicylate, menthol and camphor being indicated on inflammatory processes, especially traumatismos. The association of those active principles promotes a topical anti-inflammatory action explained by vasoconstriction, followed by a reflex vasodilatation response. The study's outlining consisted of a non-randomized clinical trial with an open bias control. The project was approved by the ethics in research committee of the Federal University of Ceará. Twenty five healthy male volunteers were selected and each one of them received a daily 50g-topical application of Gelomed® for 20min, twice a day, for 14 uninterrupted days. The volunteers were only included in the study when considered healthy after clinical evaluation, physical tests and laboratorial exams that preceded the study. The evaluations were repeated in the 1st and 2nd weeks and 7 days after the end of the medicine administration. The formulation Gelomed® was well tolerated, however, adverse events were referred by 24% of the volunteers, although only two of those events were related to the formulation (itch and pain in the application site), being all of light intensity and not requiring any further treatment. The clinical exams, physical evaluation and laboratorial tests made before, during and after the research didn't evidence toxicity signs in the several organs and appraised systems. The phase I clinical trial confirmed the formulation's safety in the appraised sample, allowing the product to be used in larger populations in the determining of its therapeutic effectiveness.

Descriptors: Cryotherapy; Clinical trials; Toxicology.

Aline Kércia Alves Soares⁽¹⁾
Ianna Lacerda Sampaio⁽²⁾
Luciana Said Fontenele⁽³⁾
Fernando Antônio Frota Bezerra⁽⁴⁾
Manoel Odorico de Moraes⁽⁵⁾
Maria Elisabete Amaral de Moraes⁽⁵⁾

1) Farmacêutica Industrial, Mestre em Farmacologia e Professora Assistente de Farmacologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Fortaleza

2) Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

3) Farmacêutica formada pela Universidade Federal do Ceará.

4) Médico Cardiologista, Mestre em Farmacologia e Professor Adjunto da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Ceará.

5) Médico, PhD em Farmacologia Professor Adjunto de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Recebido em: 07/04/2004
Revisado em: 20/12/2004
Aceito em: 03/05/2005

INTRODUÇÃO

Vários fatores fisiológicos coexistem para causar a inflamação, o edema e a dor nos tecidos lesados. Alterações vasculares e a aceleração metabólica parecem ser preliminarmente responsáveis pela inflamação e edema embora um envolvimento neurológico seja responsável pela dor. Pesquisas que buscam alternativas terapêuticas mostram que a aplicação de frio no local da lesão ou cirurgias diminui a inflamação, o edema e a dor ^(1,2).

Uma formulação de gelo medicinal (Gelomed®) constituído por uma emulsão congelada contendo salicilato de metila (5%), mentol (1%), cânfora (1%), mistura de tensoativos (2%) e água destilada q.s.p. foi desenvolvido pela B.J. Farmacêutica Ltda. As indicações constantes na bula abrangem o tratamento de cólica abdominal, cervicália, artralgias, mialgias, traumatismos em geral, enxaqueca, processos inflamatórios, dores de dente, nevralgia ciática, artroses, tendinite, fadiga muscular, torções, distensões musculares, lombalgias, ou inflamações agudas de origem traumática ou não traumática.

A crioterapia tem conhecido efeitos benéficos na dor e no edema pós-traumático^(3,4) e é largamente usada na fase aguda de injúrias traumáticas. A diminuição da temperatura eleva o limiar da dor causando um efeito anestésico. Na fase aguda da lesão, ela promove um aumento da viscosidade e da coagulação sanguínea, o que reduz o sangramento e o edema inicial⁽⁵⁾. A diminuição da temperatura também diminui o metabolismo celular, reduzindo a necessidade de oxigênio e nutrientes^(6,7). Em geral, a aplicação imediata da crioterapia, após a lesão ou cirurgia acelera o processo de cura já que as seqüelas resultantes da lesão estão reduzidas.

O edema pós-traumático ou pós-operatório é causado por aumento do fluido intersticial resultado do dano direto aos capilares e tecidos moles. Após a fase inicial de vasoconstrição, a liberação de insulina causa vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo, hematoma e edema que causa aumento da pressão nas terminações nervosas, causando a dor⁽⁸⁾.

O Gelomed® apresenta na sua composição uma associação de princípios ativos que promovem uma ação antiinflamatória tópica semelhante aos antiinflamatórios não esteroidais. O salicilato de metila é um óleo volátil usado como um antiirritante em pomadas ou linimentos para dor muscular. O mentol é um álcool usado como antipruriginoso tópico e inalante para tratamento de distúrbios do trato respiratório. A cânfora tem um odor pungente e penetrante característicos é aplicada topicamente na pele como antipruriginosa e antiinfeciosa⁽⁹⁾.

Autores relatam que o uso extenso do frio com métodos convencionais poderiam potencializar o congelamento da

pele, resultando em ulcerações superficiais ou profundas⁽¹⁰⁾. As ulcerações são caracterizadas pela pele com partes empalidecidas e bordas vermelhas⁽¹¹⁾.

Tendo em vista a necessidade de comercialização do produto e as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária que exigem análise de toxicidade pré-clínica e clínica para autorizar a comercialização de medicamentos, o objetivo desse estudo foi de avaliar a segurança clínica da aplicação tópica de Gelomed®, produzido e fornecido por B. J. Farmacêutica Ltda., Brasil, em voluntários sadios do sexo masculino.

MÉTODOS

O ensaio clínico consistiu de um estudo aberto, com 25 voluntários saudáveis do sexo masculino, com idade entre 18 a 50 anos com variação ponderal igual ou inferior a 15%, de acordo com sua altura e estrutura óssea. Foram seguidos padrões da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do "Food and Drug Administration" (FDA) que orientam a realização de ensaios clínicos de Fase I para avaliação de toxicidade, em uma pequena população de voluntários saudáveis ⁽¹²⁾. A escolha por voluntários do mesmo sexo foi com o objetivo de tornar a amostra o mais homogênea possível e assim, retirar alguns fatores de confusão que por ventura aparecessem.

Todos os voluntários procuraram espontaneamente a Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará, para a realização do estudo e foram previamente submetidos à história clínica, exames físicos, eletrocardiograma (ECG), e exames complementares laboratoriais. Aqueles cujos valores encontravam-se dentro da faixa de normalidade e não apresentavam alterações clinicamente significantes no exame físico, ECG ou na história médica, foram considerados saudáveis e incluídos no estudo.

A avaliação laboratorial incluía: hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas; creatinina, bilirrubina, proteínas totais, albumina, glicemia, fosfatase alcalina, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), colesterol total, triglicérides, ácido úrico, gama glutamil transferase (gama GT) e sumário de urina. Uma análise sorológica para hepatite B, hepatite C e HIV foi realizada somente no pré-estudo.

Foram excluídos voluntários que antes do estudo, fizeram uso regular de qualquer medicação por até 2 semanas, qualquer droga experimental por até 3 meses, doaram ou perderam 450ml de sangue ou mais nos 3 meses que antecederam ao ensaio, e que apresentavam história de abuso de álcool ou drogas e internação hospitalar recente.

Os que concordaram, assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” previamente apresentado e aprovado, juntamente com o protocolo do estudo, pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará. Todos os voluntários foram ressarcidos como forma de compensação pelos gastos com deslocamento e tempo empregados para a realização do estudo e foram esclarecidos dos riscos e da possibilidade de deixar o estudo sem que isso lhe trouxesse algum prejuízo em atendimentos futuros.

A avaliação clínica e laboratorial foi repetida após a primeira, segunda, terceira e quarta semanas de tratamento e sete dias após a última administração. Cada voluntário foi avaliado individualmente por um dos médicos da UNIFAC segundo os critérios de toxicidade da *World Health Organization*⁽¹³⁾ em cada um desses períodos. Os exames laboratoriais eram analisados individualmente e por meio da média aritmética dos valores encontrados para os 25 voluntários para cada parâmetro. Os resultados de cada semana de administração da formulação foram comparados por meio de teste T pareado, aos valores iniciais antes da administração da medicação (pré-estudo) para determinação da toxicidade e considerados significantes quando $p < 0,05$.

Foi administrado de forma tópica 50g de Gelomed® duas vezes ao dia, por 20 minutos no joelho direito (figura 1), durante 14 dias consecutivos. Todos os procedimentos eram sempre realizados pela mesma equipe. Durante todo o período de administração foram verificados a pressão arterial e o pulso radial diariamente e realizado acompanhamento e assistência médica especializados. Todos os voluntários permaneceram em suas atividades e dietas rotineiras.



Figura 1. Foto do joelho de um dos voluntários durante a aplicação do Gelomed®.

Os voluntários receberam orientação para relatar qualquer evento adverso que detalhasse o início e a duração e se for necessário usar medicação adicional. Esses eventos adversos foram registrados pelo investigador em uma ficha específica.

RESULTADOS

Vinte e cinco voluntários do sexo masculino foram selecionados, incluídos e concluíram todas as etapas do estudo. A média da idade foi de 28,12 ($\pm 7,93$) anos, a altura média de 170,94cm ($\pm 6,69$), o peso médio inicial de 73,98Kg ($\pm 11,82$) e peso médio final de 76,8 kg ($\pm 11,26$).

O eletrocardiograma foi considerado normal ou com alterações sem significado clínico no pré-estudo, não sendo constatado nenhuma alteração significativa durante ou após o ensaio.

Mesmo se tratando de uma formulação de uso tópico, pode-se considerar algum nível de absorção e a chegada na circulação sanguínea com possíveis manifestações sistêmicas. Para avaliar essa possibilidade realizam-se os exames laboratoriais. Os exames hematológicos, bioquímicos e sumários de urina que avaliaram as funções renais (Figura 2), hepáticas (Figura 3) e, hematológicas (Figura 4), realizados antes (pré-estudo), durante (7° e 14° dias de administração) e após o estudo (pós-estudo), permaneceram na faixa de normalidade para cada parâmetro e foram todos considerados sem anormalidades de significância clínica. A comparação das médias em cada semana de avaliação com o pré-estudo (que atuou como controle) não apresentaram alterações estatísticas significantes, $p > 0,05$.

Em todos os voluntários, no local da aplicação, a pele apresentou-se eritematosa, ou seja, ficou avermelhada devido a vasodilatação induzida pelo frio, retornando a suas características normais logo após o final da aplicação.

A formulação foi bem tolerada pelos 25 voluntários, uma vez que nenhum abandonou estudo pelos eventos adversos a medicação nem apresentou alterações laboratoriais ou clínicas significantes. Entretanto, alguns eventos adversos leves foram observados durante o período de estudo em 24% ($n=6$) o período de administração do Gelomed®.

Voluntários relataram dor leve ($n=3$) no local da aplicação do produto, ardor e prurido ($n=2$) e coriza ($n=1$). Todos os eventos foram de intensidade leve e cederam espontaneamente sem necessidade de medicação adicional.

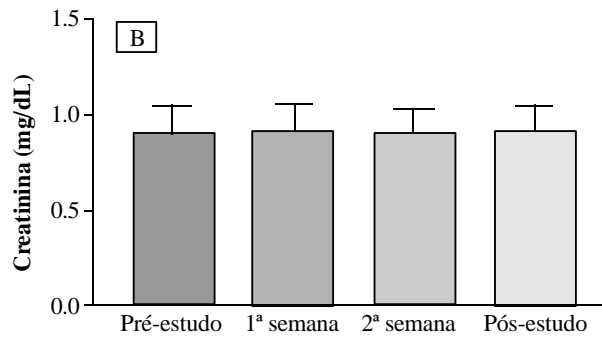


Figura 02: Avaliação da creatinina sérica (Média \pm SD) de cada semana de tratamento em relação ao período pré-estudo em voluntários saudáveis do sexo masculino. Valores de referência para creatinina para os voluntários do sexo masculino 0,7-1,4 mg/dl. ($p>0,05$)

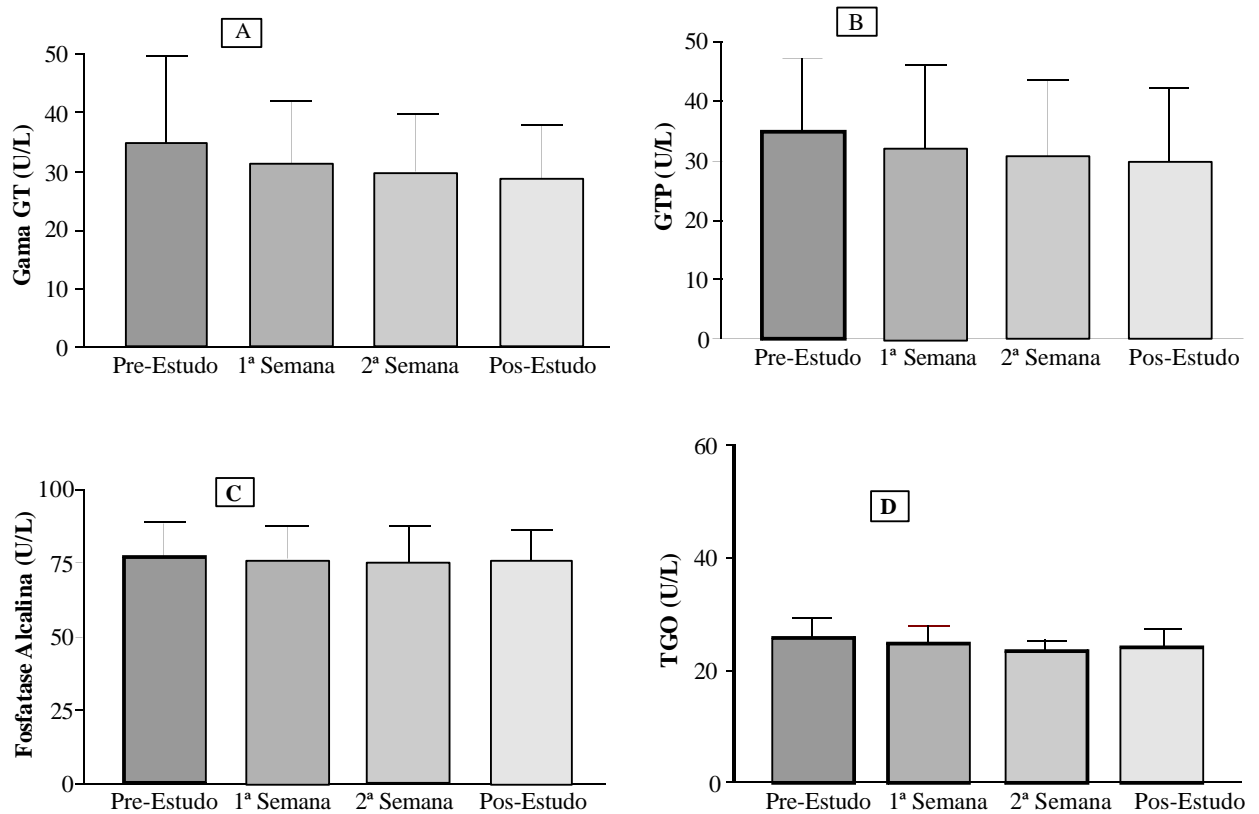


Figura 3: Análise da função hepática (Media \pm SD) de cada semana de tratamento em relação ao período pré-estudo em voluntários saudáveis do sexo masculino.

A: Gamma GT valores de referência (VR) 15 a 73 U/L.

B: Transaminase Pirúvica V.R.: 21 a 72 U/L;

C: Fosfatase Alcalina V.R.: 38 a 126 U/L,

D: Transaminase Oxalacética V.R.: Homens - 17 a 59 U/L. ($p>0,05$)

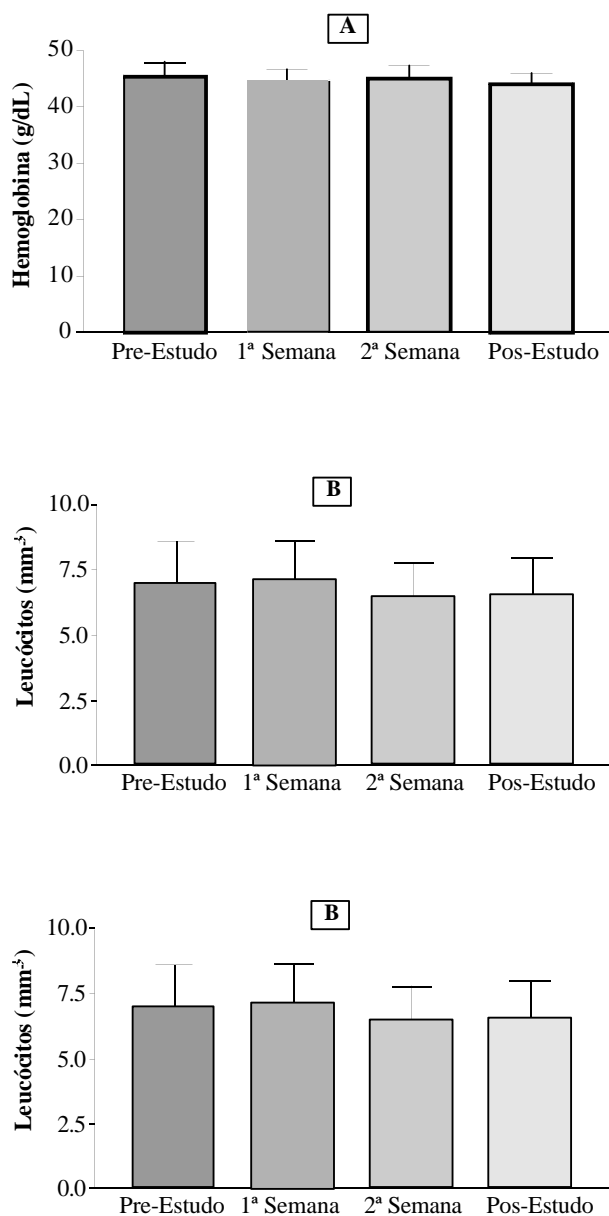


Figura 4: Análise hematológica dos 25 voluntários (média \pm SD) de cada semana de tratamento em relação ao período pré-estudo em voluntários saudáveis do sexo masculino. A: Hemoglobina valores de referência para o sexo masculino (VR) 13.5 - 18.0g/dL. B: Leucócitos V.R. : 5- 10 . 10^3mm^3 ; C: Hematócrito V.R.: 40-54%. ($p>0,05$)

DISCUSSÃO

Algumas complicações podem surgir com uso da crioterapia, principalmente quando ela é aplicada a pacientes

com algumas doenças pré-existentes como doença vascular periférica, Doença de Buerger e Doença de Raynaud que são conhecidas contra-indicações a aplicação de frio. Outros pacientes podem apresentar alguma hipersensibilidade verdadeira ou alergia ao frio⁽¹¹⁾, que é caracterizada por urticária, prurido, inchaço na pálpebra, angústia respiratória, hemólise fria e hemaglutinação fria. Os sinais e sintomas são usualmente reversíveis quando o gelo ou agente frio é removido⁽¹²⁾.

Nenhum sintoma dessa natureza foi observado em nenhum dos voluntários estudados uma vez que os mesmos eram saudáveis e não apresentavam nenhuma alteração que pudesse desencadear tais alterações.

Existem várias hipóteses questionando a frequência da aplicação do frio. Alguns autores sugeriram que a aplicação de frio deve ser limitada a um período e 20 a 30 minutos para prevenir danos aos tecidos da pele⁽¹¹⁾, outros recomendam aplicação de gelo 20 minutos em cada hora da fase aguda da inflamação⁽⁴⁾. O uso de gelo por 30 minutos com 90 minutos de período de descanso também é recomendado⁽¹⁾. Baseado nesses dados, nós adotamos a recomendação do fabricante, de aplicação por 20 minutos, objetivando evitar possíveis lesões nos voluntários.

A presença de eventos adversos não significa intolerância uma vez que nenhum fármaco é isento de eventos adversos durante sua utilização⁽¹⁴⁾. Dois desses eventos foram interpretados como possivelmente relacionadas à forma de aplicação ou aos constituintes da medicação. A dor leve no local da aplicação que cedia espontaneamente após a retirada do produto relatada pelos voluntários 03, 14 e 17, era provocada somente pelas baixas temperaturas da formulação. Ardor e prurido ocular foram descritos pelos voluntários 01 e 11 que relataram ter tocado os olhos com a mão que haviam manuseado o produto, esses sintomas podem ser associados aos constituintes da formulação que são providas de ações irritantes quando em contato com mucosas⁽⁹⁾.

Coriza discreta durante o final da primeira semana de administração foi relatada pelo voluntário 04 e considerado evento adverso não relacionado ao uso do produto, já que na avaliação médica o voluntário apresentou sintomas leves de infecção viral que cedeu espontaneamente sem necessidade de medicação adicional e que não se manifestou com a re-exposição ao produto.

A escolha pelo desenho aberto onde investigadores e voluntários conheciam a formulação administrada se deu por dois motivos, inicialmente a dificuldade de se obter uma formulação placebo e em segundo lugar, por se tratar de um ensaio clínico cujo objetivo era avaliar segurança. Como isso era medido principalmente por meio dos exames

laboratoriais, não haveria possibilidade dos valores dos exames variarem devido ao conhecimento da formulação empregada no tratamento o que não acontece para as análises subjetivas como é o caso da descrição de eventos adversos e cabendo ao investigador uma investigação minuciosa dos mesmos quando relatados⁽¹⁵⁾.

Em todas as etapas do estudo foram seguidas normas internacionais de boas práticas clínicas⁽¹⁶⁾ para garantir segurança aos voluntários e aos pesquisadores, bem como validade das informações encontradas. O tipo de estudo realizado caracterizou um estudo fase I, onde uma droga é administrada pela primeira vez em seres humanos, geralmente em uma pequena amostra de voluntários saudáveis⁽¹⁷⁾ para verificar se seres humanos e animais apresentam respostas significativamente diferentes a droga testada e estabelecer prováveis faixas posológicas^(14,15).

Após a aprovação nos estudos de fase I, é que a nova droga pode ser estudada em pacientes portadores de doenças alvo para avaliação de sua eficácia terapêutica (fase II), e em seguida testada em milhares de pacientes para estabelecer melhor segurança e eficácia (fase III). Em geral, após os estudos de fase III a droga passa a ser comercializada e a detecção de novos eventos adversos passa a ser feita por programas de farmacovigilância⁽¹⁸⁾.

CONCLUSÃO

A aplicação tópica de Gelomed® foi bem tolerada pelos 25 voluntários. Os exames clínicos, eletrocardiográfico e laboratoriais não evidenciaram sinais de toxicidade nos diversos órgãos e sistemas avaliados. O estudo clínico de fase I confirmou a segurança da formulação nos voluntários avaliados, permitindo que ela seja testada em uma população maior de voluntários para avaliar sua eficácia.

AGRADECIMENTOS

Instituto Claude Bernard, B. J. Farmacêutica Ltda. e CNPq pelo apoio financeiro da pesquisa.

REFERENCIAS

1. Knight KL. Cryotherapy: theory, technique, and physiology. Chattanooga: Chattanooga Corp.; 1990.
2. Tepperman PS, Devlin M. Therapeutic heat and cold. A practitioner's guide. Postgrad Med. 1983;73(1):69-76.
3. Biermann W. The therapeutic uses of cold. J Am Med Assoc. 1955;157:585-92.

4. McMaster WC, Liddle S. Cryotherapy influence on posttraumatic limb edema. Clin Orthop 1980;(150):283-7.
5. Stockle U, Hoffmann R, Schutz M, von Fournier C, Sudkamp NP, Haas N. Fastest Reduction of Posttraumatic Edema: Continuous Cryotherapy or Intermittent Impulse Compression? Foot Ankle Int. 1997;18 (7):432-8.
6. Ciolek JJ. Cryotherapy, review of physiological effects and clinical application. Cleveland Clin Q. 1985;52:193-210.
7. Lehman JF. Therapeutic heat and cold. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
8. Howard M. The physiologic effects of immediate cold therapy. Presented to the Piedmont Orthopedic Society, May. 1990
9. Fonseca AF, Prista LN. Manual de terapêutica dermatológica e cosmética. São Paulo: Livraria Roca; 1984.
10. McDowell JH, Mc Farland EG, Nalli BJ. Use of cryotherapy for orthopaedic patients. Orthop Nurs 1994;13(5):21-30.
11. McMaster WC, Liddle S. Cryotherapy influence on posttraumatic limb edema. Clin Orthop. 1980;(150):283-87.
12. Moraes MO, Bezerra FAF, Lotufo LC, Pessoa C, Moraes MEA. Avaliação clínica da eficácia e segurança de fitoterápicos no Brasil. Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica. 2004;1(1):30-9.
13. WHO (World Health Organization) Toxicity Criteria by Grade. [citado 2004 Jul 15]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/onctools/whotox.cfm>.
14. Rang, H.P., Dale M. M., Ritter J.M. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 39-47.
15. Berkowitz BA, Katzung BG. Avaliação básica e clínica de novas drogas. In: Katzung BG. Farmacologia básica e clínica 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.54-63.
16. ICH harmonized tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice. J Postgrad Med [serial online]. 2001 [cited 2005 Aug 16];47:45-50. Available from: [http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2001;volume=47;issue=1;epage=45;aulast=](http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2001;volume=47;issue=1;epage=45;aulast=50;aulast=)

-
17. Moraes MEA, Moraes MO. Ensaios clínicos de medicamentos no Brasil. *Fármacos & Medicamentos*. 2000;6(1): 36-40.
 18. Ferreira EI. Como nascem e se desenvolvem os novos medicamentos. In: Silva P. *Farmacologia*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.200-08.

Endereço Correspondência:

Aline Kercia Alves Soares
UNIFAC: Rua Cel. Nunes de Melo 1127
Rodolfo Teófilo CEP: 60431-970
Fortaleza – Ceará/ Brasil
E-mail unifac@ufc.br