

Cetoprofeno por iontoforese em indivíduos com osteoartrose de joelho

Ketoprofen iontophoresis in individuals with knee osteoarthritis

Ivaldo Esteves Júnior^{1,2}, Luiz Ricardo de Andrade¹, Mayra Predolim¹, Thiago Saillie Farcic¹,
Cássio Marcos Vilicev^{1,3}, Cristiano S. Baldan^{1,4}, Igor Bordello Masson^{1,5}, Richard Eloin Liebano^{1,6}

¹Curso de Fisioterapia da Universidade Paulista, São Paulo-SP, Brasil; ²Curso de Fisioterapia da Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo-SP, Brasil; ³Curso de Educação Física da Faculdade Santa Rita, São Paulo-SP, Brasil; ⁴Curso de Fisioterapia da Universidade Metodista de São Paulo, São Bernardo do Campo-SP, Brasil; ⁵Curso de Fisioterapia da Faculdade Mario Schenberg, Cotia-SP, Brasil; ⁶Departamento de Fisioterapia da Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Investigar o efeito da administração tópica de cetoprofeno por iontoforese em indivíduos com osteoartrose de joelho, tendo como critérios de avaliação a dor e a funcionalidade da articulação tratada. **Métodos** – Participaram do estudo 26 indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 50 anos. O tratamento consistiu na aplicação tópica de cetoprofeno por iontoforese na região ântero-lateral do joelho, totalizando 10 sessões. O quadro doloroso foi avaliado por meio da Escala Visual Analógica (EVA) e a funcionalidade por meio da Escala de Lysholm antes e após o período de tratamento. **Resultados** – Todos os sujeitos relataram redução no quadro algico e, a funcionalidade de joelho obteve inicialmente escore médio de 37 e após o período de tratamento este evoluiu para 73,2 pontos. **Conclusão** – A aplicação tópica de cetoprofeno por iontoforese diminuiu a dor e aumentou a funcionalidade de indivíduos com osteoartrose de joelho.

Descritores: Iontoforese; Cetoprofeno/uso terapêutico; Osteoartrite do joelho; Medição da dor

Abstract

Objective – To investigate the effect of topical administration of ketoprofen by iontophoresis in subjects with osteoarthritis of the knee, having as assessment methods the pain and functionality of the treated joint. **Methods** – The study included 26 subjects of both sexes, aged over 50 years. The treatment consisted of topical application of ketoprofen by iontophoresis on the anterolateral knee area, totaling 10 sessions. The painful area was analyzed with a Visual Analogue Scale (VAS) and functionality through the Lysholm scale before and after the treatment period. **Results** – All subjects reported a reduction in painful episodes, and the functionality of the knee initially obtained a mean score of 37 and after the treatment period this progressed to 73.2 points. **Conclusion** – The topical ketoprofen iontophoresis was effective in reducing pain and increasing function in subjects with knee osteoarthritis.

Descriptors: Iontophoresis; Ketoprofen/therapeutic use; Osteoarthritis, knee; Pain measurement

Introdução

A osteoartrose (OA) é considerada comumente como uma consequência inevitável do envelhecimento, uma manifestação do desgaste de resultado de uma mecânica articular anormal e é atualmente irreversível. Sua incidência é elevada em nosso meio e, segundo Meireles *et al.*¹ (2001), a OA é responsável pela incapacidade laborativa de 15% da população adulta no mundo. No Brasil é responsável por 65% das causas de incapacidade. Na mulher, a ocorrência muitas vezes é mais grave e múltipla, acometendo na maioria das vezes, mãos e joelhos². A OA é uma afecção bastante comum, com 44 a 70% dos indivíduos acima dos 55 anos apresentando evidências radiológicas, enquanto, na faixa etária acima de 75 anos, esse número eleva-se a 85%²⁻⁴.

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) são uma classe de medicamentos largamente utilizada no tratamento de dor pós-operatória, osteoartrite, artrite reumatoide entre outras condições. Seus principais efeitos são anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos e, em geral, esses estão relacionados à inibição da enzima ciclo-oxigenase, que apresenta duas isoformas: a ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2)⁵.

Os primeiros AINEs desenvolvidos foram não-específicos, inibindo as duas isoformas da ciclo-oxigenase e, apesar de terem eficácia comprovada quanto ao efeito anti-inflamatório a que se propõem, têm seu uso contínuo limitado devido a efeitos gastrointestinais adversos. Contudo, nesse cenário, desenvolveu-se uma subclasse de AINEs com efeito específico inibidor sobre a COX-2, com a intenção de diminuir a inflamação sem provocar os efeitos gastrointestinais oriundos da inibição da COX-1, porém pesquisas atuais sugerem um potencial

desta subclasse de medicamento em elevar o risco de eventos adversos cardiovasculares⁵⁻⁶.

Desprovido de tais efeitos deletérios, o cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINEs) que, além das propriedades anti-inflamatória e antipirética, destaca-se pelo alto poder analgésico. Este fármaco possui atividade antibradicínica que se soma ao modo de ação clássica dos inibidores da enzima ciclo-oxigenase, diminuindo o efeito potencializante da fase vascular da inflamação, e também da dor⁷. O cetoprofeno é um fármaco que apresenta comportamento eletro-negativo vindo a possibilitar sua introdução por via iontoforética⁸⁻¹⁰.

Diversos estudos⁸⁻¹⁴ descrevem a iontoforese como um processo pelo qual íons de soluções são transferidos por meio da pele intacta, usando correntes elétricas monofásicas, polarizadas e contínuas (galvânica). É uma técnica versátil com poucas limitações, baixo custo e extremamente segura quando seus requisitos e diretrizes são seguidos atentamente¹⁵. Apesar de suas vantagens, o uso da iontoforese ainda é pouco difundido, mas vem sendo aplicada com sucesso em inúmeras condições como edema, dores musculares, hiperhidrose, bursites e tendinites.

Contudo, para o sucesso na aplicação iontoforética necessita-se da compreensão de alguns fatores, pois a corrente contínua por si só pode gerar uma série de alterações biológicas oriunda do fluxo de partículas nos locais de colocação dos eletrodos, além de provocar até mesmo a migração de substâncias de um polo para outro¹⁶.

Sendo assim, este estudo tem por objetivo investigar o efeito da administração tópica de cetoprofeno por iontoforese em indivíduos com osteoartrose.

Métodos

Sujeitos

Participaram do estudo vinte e seis indivíduos de ambos os sexos (14 mulheres e 12 homens) com idade entre 50 e 88 anos. Estes faziam parte da lista de espera da clínica de fisioterapia de uma universidade da região metropolitana de São Paulo e, aguardavam vaga para tratamento fisioterapêutico. Foram considerados como critérios de inclusão diagnóstico clínico e radiológico de osteoartrite de joelho podendo ser uni ou bilateral e, uni ou bicompartimental, sendo que sempre que diagnosticados os indivíduos foram tratados de forma integral.

Os indivíduos selecionados para o estudo deveriam apresentar independência para ler, escrever e falar, prestar informações precisas, locomoverem-se por conta própria e possuírem disponibilidade para receber o tratamento, sendo, que estes não poderiam realizar qualquer outro tratamento concomitante ao estudo. Todos os indivíduos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e receberam o tratamento na clínica de fisioterapia citada anteriormente. Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista.

Os indivíduos selecionados receberam informações sobre o estudo e, foram excluídos os que se ausentaram em mais de 40% das sessões agendadas, desistentes ou que necessitassem de procedimento cirúrgico durante o tratamento.

Iontoforese

Todos os indivíduos selecionados foram submetidos a 10 sessões de tratamento por iontoforese, que transcorreu no período de 4 semanas, intercalando-se em 3 ou 2 atendimentos semanais. Este tratamento consistiu na aplicação tópica de cetoprofeno (100 mg) por iontoforese em região ântero-lateral do(s) joelho(s) dos sujeitos da pesquisa.

Durante todas as aplicações os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal sobre uma maca. O local de aplicação era então exposto e examinado diariamente. Antes da primeira aplicação este local foi submetido à depilação com lâminas descartáveis de uso individual e, quando houve a necessidade a resistência da pele era novamente reduzida com a retirada de pelos do local, procedimento este que ocorreu, principalmente, em indivíduos do sexo masculino. Antes das aplicações o local de colocação dos eletrodos recebia limpeza com água morna.

O medicamento (cetoprofeno) foi adquirido junto ao laboratório Cristália® em forma liofilizada. Cada frasco continha cetoprofeno 100 mg e foi diluído em 100 ml de solução fisiológica.

O eletrodo ativo (eletrodo negativo) foi preenchido com 20 ml da solução de cetoprofeno, esta quantidade foi capaz de umedecer uniformemente a esponja sendo que a mesma foi interposta entre a pele do paciente e o eletrodo no local de aplicação (região ântero-lateral de joelho(s)).

O eletrodo dispersivo (eletrodo positivo) foi colocado na região posterior da perna do indivíduo, homolateral à aplicação, e foi preenchido com 20 ml de solução fisiológica. Os eletrodos foram presos ao local por intermédio de fitas adesivas.

Para a realização da iontoforese foi utilizado o Eletroestimulador Galvânico-Faradico (EGF – Carci®) emitindo estimulação elétrica com corrente contínua de 2,5 mA de amplitude por 30 minutos, perfazendo uma dose total de 75 mA-min com 0,032 mA/cm² de densidade. O aparelho foi previamente aferido e calibrado.

Avaliação da sintomatologia e funcionalidade

Cada indivíduo pontuou seu desconforto álgico por meio da Escala Visual Analógica (EVA). Foi utilizado uma escala horizontal e milimetrada de 10 cm, onde se atribui ao valor escalar “zero” o conceito “ausência de desconforto” e ao valor “dez” “o maior desconforto imaginável”, sendo que solicitou-se que os indivíduos marcassem na escala o nível correspondente ao seu desconforto. A funcionalidade foi avaliada por meio da escala funcional para joelho de Lysholm. Estas avaliações aconteceram antes do início das aplicações e um dia após o término da última aplicação.

Análise estatística

Os dados foram submetidos ao Teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar se os mesmos eram distribuídos de forma gaussiana. Em seguida, avaliou-se a variação entre as medianas dos escores da EVA obtidos antes e depois do protocolo, assim como a variação entre as medianas dos escores da Escala de Lysholm. Para tais estudos, os dados foram submetidos ao Teste de Wilcoxon para dados não-paramétricos.

Resultados

Após serem submetidos ao Teste de Kolmogorov-Smirnov, os dados da EVA (inicial e final) e da Escala de Lysholm (inicial) não apresentaram distribuição gaussiana. Os dados referentes à Escala de Lysholm (final) apresentaram distribuição normal.

Considerando os valores obtidos na EVA (Gráfico 1), observa-se que houve diminuição do quadro álgico referido pelos sujeitos. O valor da mediana antes do início do protocolo foi de 7, enquanto que a mediana apresentada após a realização do protocolo foi igual a 3, demonstrando redução estatisticamente significativa ao Teste de Wilcoxon ($p < 0,001$).

Considerando os valores obtidos na Escala de Lysholm (Gráfico 2), observa-se que houve aumento das condições funcionais dos sujeitos. O valor da mediana antes do início do protocolo foi de 37,5, enquanto que a mediana apresentada após a realização do protocolo foi igual a 74, demonstrando diferença estatisticamente significativa ao Teste de Wilcoxon ($p < 0,001$).

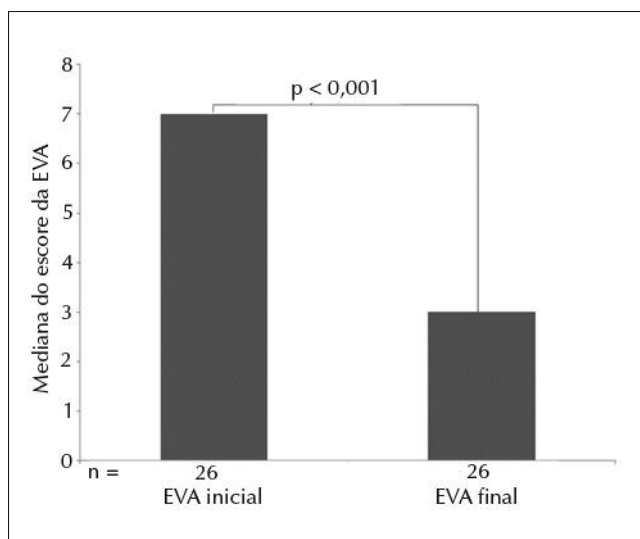


Gráfico 1. Valores inicial e final da Escala Analógica Visual (EVA) dos indivíduos

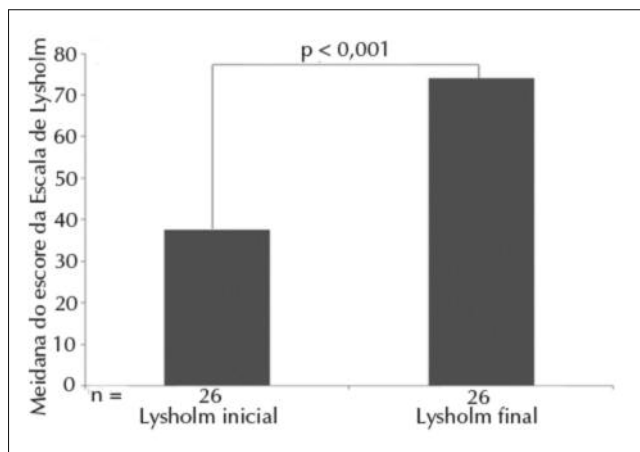


Gráfico 2. Valores inicial e final da Escala Lysholm dos indivíduos

Discussão

A literatura sobre a administração de cetoprofeno por iontoforese é muito reduzida, apesar do fármaco já ter sido estudado em diversos estudos isolados. Porém, um estudo realizado por Salli⁸ (1993) mostrou quão grande é o potencial da associação da técnica com a droga citada. O estudo foi feito com 320 pacientes com alguma doença osteoartrítica, durante dez dias de tratamento com 100 mg de cetoprofeno aplicado duas vezes ao dia. Segundo o autor, o alívio da dor chegou a 94,6% da amostra e a melhora da mobilidade, 83,6%. O estudo demonstrou a eficácia da aplicação de cetoprofeno em pacientes com OA via iontoforese, sendo este um método seguro mesmo em pacientes de risco.

A via transdérmica é uma eficiente e cômoda via de administração de medicamentos, mesmo para drogas com baixa permeabilidade, principalmente as hidrofílicas e as ionizáveis. Ao evitar o metabolismo de primeira passagem hepático, propicia a aplicação de níveis menores de droga e evita o trato gastrointestinal quando este é contra-indicado por algum motivo¹⁵. Os mesmos autores indicam o uso de cetoprofeno como anti-inflamatório e para o controle da dor, em uma solução de 10% durante 15-20 min. Além deste estudo, outros investigaram o efeito do cetoprofeno no processo inflamatório e concluíram que esta droga melhora o quadro inflamatório e a dor com quase ausência total dos efeitos colaterais⁸, diminui o edema¹⁷ e atinge níveis séricos terapêuticos evitando o metabolismo de primeira passagem no fígado¹⁸.

O eletrodo usado para a aplicação foi o ânodo (polo negativo). Segundo Esteves Jr *et al.*¹¹⁻¹³ (2004, 2005, 2009), é preciso primeiro considerar as características da substância a ser introduzida já que, se esta não for ionizável ou já ionizada, não sofrerá influência da iontoforese. Após isso, e sabendo que o mecanismo de aplicação da iontoforese é a repulsão de cargas iguais, coloca-se a substância sob o eletrodo de mesma polaridade e o eletrodo sobre a área-alvo. O cetoprofeno é uma substância ionizável de caráter negativo¹⁹.

Num estudo de Glass *et al.*²⁰ (1980), foi introduzida dexametasona radiomarcada via iontoforese em articulações de macacos *rhesus* para determinação da quantidade e distribuição da droga liberada. Cada eletrodo recebeu 1 ml de solução e uma corrente contínua de 5 mA durante 20 min. Ao final da aplicação, as concentrações de dexametasona foram analisadas, encontrando-se grande quantidade da droga na pele e em tecidos periarticulares e menos de 1% dela foi colhida em amostras de sangue. Com isso, demonstrou-se que a eficiência local da iontoforese é extremamente satisfatória. Ainda no mesmo estudo, a quantidade de droga presente no eletrodo variou de 20 a 30% da dose inicial, o que demonstra que a perda de droga é inferior ao metabolismo de primeira passagem de muitas substâncias analgésicas utilizadas.

A análise da quantidade de droga presente no sangue após iontoforese foi realizada por Tashiro *et al.*⁹ (2000), mostrando um aumento local na quantidade de íons transferidos. A investigação do fluxo sanguíneo na região foi alvo de um estudo feito por Hayden *et al.*²¹ (2005). Utilizando-se de ratos anestesiados e sacrificados, buscaram evidenciar a importância do fluxo sanguíneo na penetração de íons nos tecidos. Após a aplicação, em ambos os grupos as maiores concentrações estavam na epiderme. Porém, no grupo de ratos anestesiados, pequenas concentrações de drogas foram encontradas mais profundamente nos tecidos quando comparados ao grupo sacrificado. Os autores concluíram que o fluxo sanguíneo tem papel importante na distribuição do medicamento nas camadas mais profundas da pele. Portanto, pode-se especular que quanto maior o fluxo sanguíneo, maior a penetração do fármaco no tecido e, caso haja inflamação ativa, mais imediata e efetiva a distribuição da droga. Nos pacientes com OA com sinais de inflamação aguda, talvez o aumento de fluxo sanguíneo decorrente da própria inflamação agiria como fator benéfico para a distribuição e resolução do quadro flogístico.

Num estudo teórico de levantamento bibliográfico Oliveira *et al.*¹⁵ (2005) concluíram que a iontoforese constitui alternativa para a garantia de níveis de concentrações de íons suficientes para desencadear efeitos terapêuticos desejados. Já Carvalho *et al.*²² (2005) advogaram o uso da iontoforese para diversas doenças, inclusive para a OA. Ressaltaram ser este um método seguro, já que o risco de infecção é muito baixo, e com ação local, sem reações sistêmicas.

Novos estudos devem ser realizados para que se encontrem os parâmetros dosimétricos mais adequados da iontoforese para o tratamento dos indivíduos portadores de OA.

Conclusão

A aplicação tópica de cetoprofeno por iontoforese diminuiu a dor e aumentou a funcionalidade de indivíduos com osteoartrose de joelho.

Referências

1. Meirelles ES, Pastor EM, Oliveira DP, Oliveira MA, Rosales T. Reactive arthritis in Brazil. *Clin Rheumatol*. 2001;20(4):303.
2. Coimbra FX, Samara AM, Coimbra IB. Estudo da associação entre o índice de massa corpórea (IMC) e osteoartrite (OA) de mãos. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44(3):206-11.
3. Fellet AJ, Scotton AS, de Oliveira WML, Scotton ABS, Fraga RO. Artrite na mulher. *Rev Bras Méd*. 2002;59(5):307-12.
4. Cucho Venegas JM, Acevedo Vasquez E. Osteoartritis: enfermedad articular degenerativa: aspectos epidemiológicos. *Reumatología*. 1999;15(2):80-2.
5. Araujo LF, Soeiro AM, Fernandes JL, Serrano Júnior CV. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(3):222-9.
6. Kummer CL, Coelho TC. Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev Bras Anestesiologia*. 2002;52(4):498-512.
7. Lacerda MS, Nunes TC. Efeitos do cetoprofeno e flunixin meglumine na modulação neuroendócrina à dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovário-histerectomia. *Biosci J*. 2008;24(4):131-7.
8. Salli L. Efficacy and tolerability of ketoprofen administered through iontophoresis in rheumatoid arthritis. Results from a multicentric study. *Clin Ter*. 1993;142(6):533-7.
9. Tashiro Y, Kato Y, Hayakawa E, Ito K. Iontophoretic transdermal delivery of ketoprofen: effect of iontophoresis on drug transfer from skin to cutaneous blood. *Biol Pharm Bull*. 2000;23(12):1486-90.
10. Tashiro Y, Kato Y, Hayakawa E, Ito K. Iontophoretic transdermal delivery of ketoprofen: novel method for the evaluation of plasma drug concentration in cutaneous vein. *Biol Pharm Bull*. 2000;23(5):632-6.
11. Esteves Junior I, Ferreira LM, Liebano RE. Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina por iontoforese na viabilidade de retalho cutâneo randômico em ratos. *Acta Cir Bras*. 2004;19(6):626-9.
12. Esteves Junior I, Masson IB, Ferreira LM, Liebano RE, Baldan C, Gomes AC. Administração tópica de cloridrato de hidralazina na viabilidade de retalho cutâneo randômico em ratos. *Acta Cir Bras*. 2005;20(2):164-7.
13. Esteves Junior I, Tacani PM, Liggieri VC, Ruggi BG, Ferreira LM, Liebano RE. Histamine iontophoresis on the viability of random skin flap in rats. *Acta Cir Bras*. 2009;24(1):48-51.
14. André Yu R, Brumini C, Esteves Junior I, Masako Ferreira L, Eloin Liebano R. Magnesium sulphate given topically by iontophoresis for viability of random skin flaps in rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2009;43(4):197-200.
15. Oliveira AS, Guaratini MI, Castro CES. Fundamentação teórica para a iontoforese. *Rev Bras Fisioter*. 2005;9(1):1-7.
16. Branco CH, Oliveira PR, Esteves Júnior I, Liebano RE, Baldan C, Gomes AC. Corrente direta na viabilidade de retalho cutâneo randômico em ratos. *Rev Inst Ciênc Saúde*. 2005;23(1):11-7.
17. Panus PC, Ferslew KE, Tober-Meyer B, Kao RL. Ketoprofen tissue permeation in swine following cathodic iontophoresis. *Phys Ther*. 1999;79(1):40-9.
18. Banga AK, Panus PC. Clinical applications of iontophoretic devices in rehabilitation medicine. *Crit Rev Rehabil Med*. 1998;10:147-79.
19. Seno, H. Positive- and negative-ion mass spectrometry of non-steroidal anti-inflammatory agents and their clean-up with Bond Elut Glass C18 from biological samples. *Forensic Sci Int*. 1999;100(1-2):143-7.

20. Glass JM, Stephen RL, Jacobson SC. The quantity and distribution of radiolabeled of dexamethasone delivered to tissue by iontophoresis. *Int J Dermatol.* 1980;19:512-25.
21. Hayden CG, Cross SE, Anderson C, Saunders NA, Roberts MS. Sunscreen penetration of human skin and related keratinocyte toxicity after topical application. *Skin Pharmacol Physiol.* 2005;18(4):170-4.
22. Carvalho AR, Fungueto EM, Canzi IM, Barbieiro C, Moraes V, Bertolini GRF *et al.* Correntes dinâmicas de Bernard e iontoforese no tratamento da dor lombar. *Fisioter Mov.* 2005;18(4):11-9.

Endereço para correspondência:

Ivaldo Esteves Júnior
Curso de Fisioterapia – Universidade Paulista
Rua Dr. Bacelar, 1212 – Vila Clementino
São Paulo-SP, CEP 04026-002
Brasil

E-mail: ivaldofisio@hotmail.com

Recebido em 3 de novembro de 2010
Aceito em 7 de janeiro de 2011