

Tratamento da dor associada à osteoartrose de joelho em idosos: um ensaio clínico aleatório e duplamente encoberto com o clonixinato de lisina*

Treatment of pain associated to knee osteoarthritis in elderly people: a randomized double-blind clinical trial with lysine clonixinate

Fânia Cristina Santos¹, Polianna Mara Rodrigues de Souza², João Toniolo Neto³, Álvaro Nagib Atallah⁴

*Recebido da Disciplina de Geriatria e Gerontologia (DIGG) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A osteoartrose (OA) é a artropatia mais comum e uma das principais causas de dor crônica na população idosa, podendo levar a grande incapacidade funcional nestes indivíduos. Objetivando o tratamento da dor em idosos com OA de joelho utilizou-se o clonixinato de lisina (CL) e avaliou-se a sua efetividade.

MÉTODO: Estudo clínico e duplamente encoberto, aleatório e placebo controlado com 109 idosos com dor associada à OA de joelho. Os participantes foram divididos em dois grupos: Grupo CL e P (placebo) que recebe-

ram comprimidos para uso três vezes ao dia por 30 dias. Realizadas avaliações iniciais, após 15 dias e ao final do estudo, quanto à intensidade de dor em repouso, ao movimento inicial, à deambulação e à compressão articular; necessidade de analgesia complementar, rigidez matinal; incapacidade funcional associada à dor, aderência, tolerabilidade e avaliação global do tratamento.

RESULTADOS: O CL reduziu significativamente a dor ao início do movimento e à deambulação já nos primeiros 15 dias, redução de 30% da dor protocinética e de 31,6% à deambulação, mas os melhores resultados ocorreram com 30 dias, quando as reduções foram de 42,3% e 45,5%, protocinética e à deambulação, respectivamente. A analgesia complementar foi significativamente menor com o CL: 2,6% e 9,5%, grupos CL e P, respectivamente. Não ocorreram diferenças entre os grupos para rigidez matinal e incapacidade funcional. Houve grande aderência e tolerabilidade. A avaliação global foi favorável para o CL, sendo excelente ou boa em 50%.

CONCLUSÃO: O clonixinato de lisina foi efetivo no tratamento da dor associada à osteoartrite de joelho em idosos.

Descritores: Analgesia, Clonixinato de lisina, Idoso, Joelho, Osteoartrose.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Osteoarthritis (OA) is the most common arthropathy and one of the major causes of chronic pain in elderly population, which may lead to major functional incapacity of these individuals. Aiming at treating pain of elderly patients with knee OA, we have used lysine clonixinate (LC) and have evaluated its effectiveness.

1. Assistente Doutora e Coordenadora Chefe do Serviço de Dor e Doenças Osteoarticulares da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

2. Médica Assistente e Sub-Coordenadora do Serviço de Dor e Doenças Osteoarticulares da Disciplina de Geriatria e Gerontologia (DIGG) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

3. Professor Adjunto Doutor e Diretor do Núcleo de Pesquisa Clínica da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

4. Professor Titular da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dra. Fânia Cristina Santos / DIGG – UNIFESP
Rua Francisco de Castro, 105 – Vila Clementino
04020-050 São Paulo, SP.
Fone/Fax: (11) 5575-4848
E-mail: faniacs@uol.com.br

METHOD: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 109 elderly patients with pain associated to knee OA. Participants were distributed in two groups: Group LC and Group P (placebo), who received tablets to be used three times a day for 30 days. Evaluations were performed initially, 15 days after and at study completion, as to pain intensity at rest, at initial movement, walking and joint compression, and the need for additional analgesia, morning stiffness; pain-related functional incapacity, adherence, tolerability and global treatment evaluation.

RESULTS: LC has significantly decreased pain at initial movement and walking already in the first 15 days, with 30% decrease in protokinetic pain and 31.6% in walking, but best results were seen after 30 days, when reductions were 42.3% and 45.5%, respectively. Additional analgesia was significantly lower with LC: 2.6% and 9.5% for groups LC and P, respectively. There were no differences between groups in morning stiffness and functional incapacity. There has been major adherence and tolerability. Global evaluation was favorable to LC, being excellent or good for 50% of patients.

CONCLUSION: Lysine clonixinate was effective to treat pain associated to knee osteoarthritis in elderly people.

Keywords: Analgesia, Elderly people, Knee, Lysine clonixinate, Osteoarthrosis.

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida relaciona-se com maior prevalência de problemas crônicos de saúde e incapacidades funcionais associadas, consequências naturais do envelhecimento populacional¹. Dentre eles encontra-se a osteoartrose (OA), uma doença universal e de grande incidência na população, principalmente entre os idosos. É a artropatia mais comum² e pode levar a grande incapacidade, principalmente quando acomete articulações que suportam o peso como os joelhos e os quadris. Sua prevalência aumenta muito com a idade, sendo observadas alterações radiográficas da OA em até 85% das pessoas com mais de 75 anos^{2,3}.

A OA de joelho é mais comum que a de quadril, seus sintomas são frequentemente mais intensos e causa morbidade importante, principalmente no que se refere à dor e à incapacidade funcional que ocorrem em mais de 17% dos indivíduos com idade entre 65 e 74 anos².

A terapêutica da OA tem passado por grandes avanços nos últimos anos, mas ainda não há estudos clínicos bem desenhados e de duração suficiente que demonstrem importantes efeitos farmacológicos na modifica-

ção da doença, isto é ainda não existem fármacos comprovadamente capazes de prevenir, evitar ou reverter lesões cartilaginosa em humanos⁴. Deste modo, na impossibilidade de cura da OA, a redução da dor e da incapacidade funcional associada passa a ser os principais objetivos terapêuticos.

Para muitos pacientes, o alívio da dor na OA ao se utilizar um analgésico como o acetaminofeno, é comparável ao alívio obtido com a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINES)⁴⁻⁶; entretanto em metanálise envolvendo ensaios clínicos na OA de joelho, nos quais foram utilizados analgésicos simples e AINES, observou-se que a analgesia obtida com esses últimos foi significativamente superior⁷. Os AINES são os fármacos mais amplamente empregados na OA, com resposta satisfatória, mesmo quando não há sinais inflamatórios^{4,5}.

O clonixinato de lisina (CL) é um analgésico anti-inflamatório, com origem química no grupo dos ácidos carboxílicos, particularizando-se por apresentar intensa potência analgésica central e periférica e menor ação anti-inflamatória⁸. Seu mecanismo de ação caracteriza-se pela inibição reversível da ciclo-oxigenase, o que bloqueia a síntese de prostaglandinas e pelo antagonismo às prostaglandinas⁸. Essa dualidade de ação pode explicar a correlação relativamente fraca entre a inibição da síntese de prostaglandinas e a potência anti-inflamatória *in vivo*. Estudo revelou que o CL é um inibidor fraco da ciclo-oxigenase 1 e atua principalmente no bloqueio da ciclo-oxigenase 2⁹. Sua ação sobre o sistema nervoso central é sugerida pela presença de efeito analgésico importante, semelhante aos opioides. Essa ação antinociceptiva central intensa independe da presença de processo inflamatório ou hiperálgico, o que ainda não está bem esclarecido. Sugere-se uma interação do CL com receptores opioides centrais, apesar de uma ação mediada por esses receptores não ter sido evidenciada¹⁰.

Apesar da inexistência de estudos de custo-efetividade comparando o CL a outros AINES, o uso do CL é considerado, na prática clínica, de mais baixo custo que os coxibes; que são incluídos como alternativa em pacientes com riscos para eventos adversos no trato gastrointestinal superior¹¹.

Vários estudos avaliaram o uso de AINES na OA de joelho, mas poucos abordaram exclusivamente a população idosa. As características peculiares do CL, demonstradas em vários estudos^{8,12}, como alta eficácia analgésica, independente da presença de processo inflamatório ou hiperálgico, desprovemento de efeitos

adversos significativos e baixo custo.

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a efetividade do CL comparada ao placebo (P), no tratamento da dor em idosos portadores de OA de joelho.

Sabe-se do potencial risco de efeitos adversos gastrintestinais e renais com o uso prolongado de AINES na população idosa¹³, assim, o tratamento sintomático da OA utilizando-se um AINE deve ser por curto período, assim optou-se por um estudo com duração de 30 dias. Considera-se hoje sendo de grande importância a realização de estudos abordando a analgesia na população idosa, principalmente aqueles que envolvam fármacos eficazes e com menos efeitos indesejáveis. Dentre esses últimos estão os eventos cardiovasculares, os quais são frequentemente observados com o uso dos coxibes¹⁴, fármacos com eficácia analgésica e menos efeitos gastrintestinais, mas de uso limitado para aqueles com risco cardiovascular aumentado, como os idosos.

MÉTODO

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Processo 97/23-09), realizou-se este estudo duplamente encoberto, aleatório e placebo controlado. A amostra estudada foi obtida no Serviço de Doenças Osteoarticulares e Dor da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Participaram do estudo 109 idosos portadores de dor associada à OA de joelho. Os critérios de inclusão estabelecidos foram idade igual ou superior a 60 anos; ambos os sexos e qualquer grupo étnico; diagnóstico de OA idiopática de joelho (compartimento fêmorotibial), com pelo menos um joelho afetado, confirmada clínica e radiologicamente pelos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR)³; presença de dor no joelho (por três meses no mínimo), em repouso ou ao movimento, com intensidade maior ou igual a 30 mm na escala analógica visual (EAV)¹⁵ de dor; ausência de doenças que pudessem alterar o seguimento do estudo; compreensão e motivação, na opinião do investigador para completar o estudo, consentimento livre e esclarecido assinado, conforme as boas práticas em pesquisa clínica.

Os critérios de exclusão foram história de alergia ou de intolerância ao CL ou a outros AINES; história ou presença de úlcera péptica nos últimos 12 meses; história de hemorragia gastrintestinal, perfuração gástrica ou gastrectomia; doença renal, doença hepática ou ainda doença inflamatória intestinal; doença do tecido conjuntivo, psoríase ou porfiria; história atual de alcoolismo;

utilização de AINES nos últimos sete dias; meniscopatias, bursites ou tendinites concomitantes; utilização de corticoides por qualquer via nos últimos 2 meses; uso de anticoagulantes; artropatias inflamatórias, infecciosas, microcristalinas, metabólicas, hematológicas, por necrose avascular e tumoral; obesidade com índice de massa corpórea (IMC) maior que 40; doenças crônicas graves não controladas (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, cardiopatias e outras doenças que, por sua natureza ou pelo tratamento proposto, pudessem interferir, na opinião do investigador, com a avaliação proposta; presença de desvio articular importante no joelho acometido e/ou com indicação cirúrgica; presença de coxartrose ou artrose de tornozelo ou pé.

A avaliação inicial ocorreu na sequência: **1.** Observação clínica e confirmação do diagnóstico de OA de joelho, **2.** Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), **3.** Avaliações de intensidades da dor no joelho **4.** Avaliação de rigidez articular matinal, **5.** Avaliação de incapacidade funcional associada à dor, **6.** Aleatorização e **7.** Recebimento da medicação e instrução sobre o seu uso, bem como o uso de analgesia complementar.

Nas avaliações de intensidades da dor no joelho utilizou-se a EAV para diferentes situações: dor ao repouso, ao início do movimento, à deambulação e à compressão articular.

A rigidez articular matinal foi medida por seu tempo de duração, sendo utilizada uma escala de quatro pontos: 0 = duração menor que um minuto, 1 = duração de um a 15 minutos, 2 = duração de 16 a 30 minutos, 3 = duração maior que 30 minutos. Para a incapacidade funcional associada à dor, perguntou-se sobre dor no joelho associada a algum prejuízo nas atividades de vida diária (AVD), seguindo as perguntas do “Older American Resources and Services - OARS - Methodology”¹⁶ para a capacidade funcional do idoso. A partir daí, a incapacidade foi classificada em: **Classe 1:** a dor não causava nenhum prejuízo nas AVD, **Classe 2:** a dor causava prejuízo em poucas AVD (duas atividades), **Classe 3:** a dor causava considerável prejuízo nas AVD (três atividades), **Classe 4:** a dor causava grande incapacidade nas AVD (quatro ou mais atividades).

Os grupos foram formados na forma de sorteio aleatório. Os participantes receberam um frasco contendo 90 comprimidos com 125 mg de CL ou P e foram instruídos quanto à administração por via oral, a cada oito horas, durante 30 dias. Houve instrução quanto ao uso de analgesia complementar, sendo permitida analgesia com dipirona ou acetaminofeno, por via oral, caso ne-

cessário. Não houve permissão, durante todo o estudo, para a utilização de AINES, corticosteroides, miorrelaxantes, opioides, fitoterápicos ou tratamentos locais com analgésicos.

Duas avaliações de controle foram realizadas, com intervalo de 15 dias entre elas (visita 2 e visita 3), para exames clínicos e reavaliações da dor, da rigidez articular, da incapacidade associada à dor, e para a averiguação da necessidade de analgesia complementar. Também foi avaliada a adesão ao tratamento e a tolerabilidade.

A efetividade analgésica do CL foi estabelecida mediante os parâmetros: melhora da dor em repouso, início do movimento, deambulação, compressão articular, e necessidade de analgesia complementar.

Para a adesão ao tratamento perguntou-se sobre o uso das medicações na dose e formas prescritas. Ao final do estudo, os frascos que continham os comprimidos eram contados, observando-se a presença de comprimidos restantes. Considerou-se boa adesão ao tratamento quando não houve interrupção ao tratamento. Quanto não houve comparecimento às avaliações de controle, todos os esforços foram feitos para contato e obtenção das razões daquela ausência: falta de eficácia, eventos adversos ou ainda outros motivos.

Para a avaliação de tolerabilidade, eventos adversos

clínicos foram questionados seguindo-se um interrogatório estruturado: presença de pirose, azia, náusea, vômito, epigastralgia, sangramento intestinal, hematêmese, plenitude epigástrica, diarreia, cefaleia e tontura. Se presentes, a sua intensidade foi anotada (leve, moderada ou intensa). Ainda, eventos clínicos adversos foram relatados espontaneamente.

Um parecer quanto à avaliação global do tratamento foi emitido pelo investigador ao término do estudo. Esta avaliação foi classificada em: tratamento péssimo, ruim, regular, bom ou excelente.

Para a análise estatística dos resultados empregou-se os testes Qui-quadrado de Pearson, *t* de Student e de Wald. Em todos os casos, o nível de rejeição para a hipótese de nulidade foi fixado sempre em um valor menor ou igual a 0,05 (5%).

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 109 idosos, 63 no grupo CL e 46 no grupo P. Do total, 12 não completaram o estudo, 5 no grupo CL e 7 no P (os motivos obtidos foram o não desejo em continuar o estudo).

A média de idade foi 72 anos para o grupo CL e 73 anos para o P, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A maioria era do

Tabela 1 – Caracterização da amostra segundo a intensidade de dor nas diferentes situações, e segundo a incapacidade associada à dor.

Grupos	Intensidade da Dor (mm)			
	Repouso (média)	Mov. Inicial (média)	Deambulação (média)	Compressão (média)
CL	6,7	83,0	74,1	35,4
P	8,9	78,5	70,9	35,9
Total	7,8	80,7	72,5	35,6
Valor de p	0,079	0,163	0,049	0,456

	Incapacidade Associada à Dor				
	1	2	3	4	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CL	19 (30,2)	28 (44,4)	14 (22,2)	2 (3,2)	63 (100)
P	17 (36,7)	19 (41,3)	9 (19,6)	1 (2,2)	46 (100)
Total	36 (33,0)	47 (43,1)	23 (21,1)	3 (2,8)	109 (100)

Valor de p = 0,786

1 = dor não causa nenhuma incapacidade; 2 = dor causa pouca incapacidade (prejuízo de duas AVD); 3 = dor causa considerável incapacidade (prejuízo de três AVD); 4 = dor causa grande incapacidade (prejuízo de quatro ou mais AVD).

sexo feminino (88,1%); 93,6% no grupo CL e 80,4% no grupo P. Poucos homens participaram do estudo, e apesar de diferença significativa quanto a este dado ($p = 0,042$), não houve relevância na análise estatística. Quanto à raça, 82,5% era branca, 14,75% negra e 2,8% amarela, e também não se encontrou diferenças entre os grupos ($p = 0,911$).

Quanto à intensidade de dor nas diferentes situações, as médias no início do estudo foram: 6,7 mm em repouso no grupo CL e 8,9 mm no grupo P, 83 mm ao início do movimento no grupo CL e 78,5 mm no grupo P; 74,1 mm à deambulação no grupo CL e 70,9 mm no grupo P, e 35,4 mm à compressão articular no grupo CL e 35,9 mm no grupo P (Tabela 1). Não houve diferenças significantes entre os grupos quanto a este parâmetro, com exceção a dor à deambulação, que no grupo CL foi maior ($p = 0,049$).

A rigidez matinal não esteve presente em 52,4% e 32,6% dos grupos CL e P, respectivamente, e quando presente foi rigidez fugaz, ou seja, aquela com 1 a 15 minutos de duração (36,5% no grupo CL e 54,4% no grupo P, $p = 0,081$).

Quanto à incapacidade associada à dor, a maioria apresentou incapacidade leve (44,4% no grupo CL e 41,3% no grupo P, $p = 0,786$) (Tabela 1).

Sobre a efetividade analgésica do CL, o mesmo não foi mais efetivo que o P em reduzir a dor em repouso ($p = 0,079$), mas, quanto à dor ao início do movimento, observou-se que os grupos apresentaram comportamentos diferentes, ao longo do estudo (“efeito interação” entre o tempo e os grupos na linguagem estatística) (Gráfico 1). Com o CL, essa dor em média diminuiu 30% nos primeiros 15 dias, diferença estatisticamente signifi-

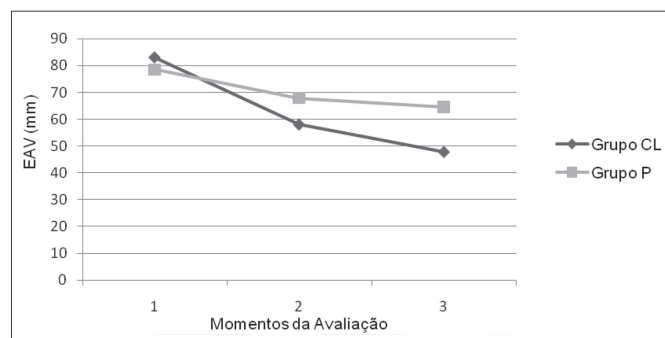


Gráfico 1 – Médias de dor ao movimento inicial ao longo do estudo, segundo cada grupo estudado.

Teste de Wald: interação entre os grupos; $p = 0,001$

Redução da dor	Grupo CL	Grupo P
(visita 1 x visita 2)	$p < 0,001$	$p = 0,006$
(visita 1 x visita 3)	$p < 0,001$	$p < 0,001$
(visita 2 x visita 3)	$p < 0,001$	$p = 0,287$

cante ($p < 0,001$), e mais 12,3% a partir daí, também com redução significativa ($p < 0,001$). No grupo P, houve redução significativa daquela de 13,5% somente nos primeiros 15 dias ($p = 0,006$), e depois não mais se alterou ($p = 0,287$). Um “efeito interação” ocorreu porque houve mudança de comportamento entre os grupos, ou seja, ao longo do tempo os grupos “trocaram de posição”, passando o grupo CL a apresentar uma média de dor inferior àquela do grupo P ($p = 0,001$).

Com a dor à deambulação ocorreu o mesmo, como mostra o gráfico 2. Aqui, também se observou diferentes comportamentos dos grupos, ou seja, também ocorreu o “efeito interação”, sendo observado que o CL reduziu significativamente a dor à deambulação em 31,6% nos primeiros 15 dias ($p < 0,001$), e em mais 13,9% a partir daí até o final do estudo ($p = 0,002$). No grupo P, houve uma redução significativa de 12,8% na primeira quinzena do tratamento ($p = 0,009$), e a partir daí, não mais foi reduzida ($p = 0,951$). Portanto, pelo “efeito interação”, o CL foi mais efetivo que o P na analgesia da dor à deambulação.

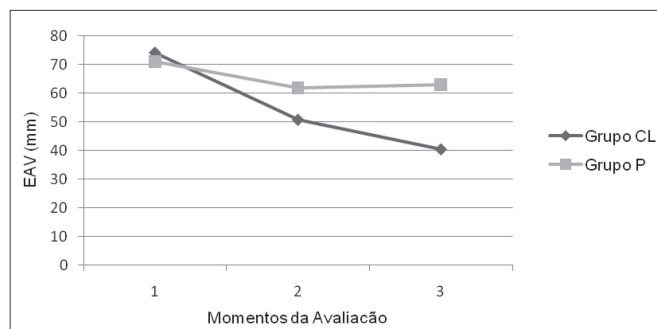


Gráfico 2 – Médias da dor em deambulação ao longo das visitas, segundo cada grupo estudado.

Teste de Wald: interação entre os grupos; $p < 0,001$

Redução da dor	Grupo CL	Grupo P
(visita 1 x visita 2)	$p < 0,001$	$p = 0,009$
(visita 1 x visita 3)	$p < 0,001$	$p < 0,027$
(visita 2 x visita 3)	$p = 0,002$	$p = 0,951$

Frente à dor compressão articular, os grupos apresentaram o mesmo comportamento ao longo do estudo ($p = 0,456$). O mesmo também ocorreu para a rigidez articular matinal, ou seja, o CL não foi mais efetivo em diminuir a rigidez matinal ($p = 0,081$).

Quanto ao uso de medicação analgésica complementar, 26,1% do grupo P recebeu aquela complementação, enquanto apenas 9,5% do CL receberam-na, diferença esta estatisticamente significativa ($p = 0,021$).

Tratando-se da incapacidade funcional associada à dor, não se observou alteração nos dois grupos, ou seja, ao

longo do estudo, não ocorreram comportamentos diferentes entre os grupos ($p = 0,786$) (Gráfico 3).

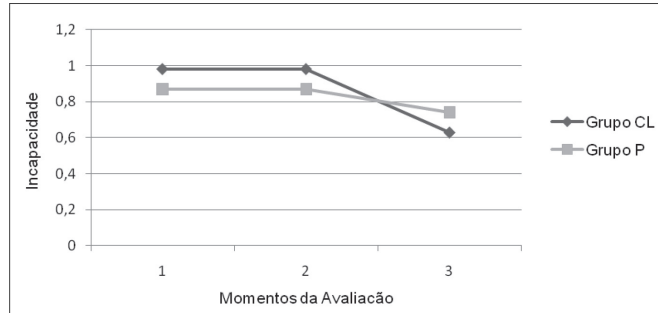


Gráfico 3 – Médias da incapacidade associada à dor ao longo do estudo, segundo cada grupo estudado.

Teste de Wald: incapacidade associada à dor; $p = 0,786$

Grupos CL e P:

(visita 1 x visita 2)	$p = 0,317$
(visita 1 x visita 3)	$p < 0,001$
(visita 2 x visita 3)	$p < 0,001$

Para a avaliação global do tratamento, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com uma avaliação significativamente mais favorável para o CL, sendo que 50% daquele grupo obtiveram avaliação global classificada em boa ou excelente, enquanto apenas 21,1% tiveram a mesma avaliação no grupo P ($p = 0,010$). E ainda, no grupo P houve maior avaliação global ruim ou péssima (57,9% P versus 34,5% CL).

Todos os pacientes que completaram o estudo fizeram o uso correto da medicação, assim a adesão ao tratamento foi considerada muito boa.

Sobre as reações adversas, ocorreram em 37,9% do CL e 23% do P, sem diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,124$). As principais reações apresentadas foram: epigastralgia, azia, pirose, náusea, tontura, cefaleia, edema nos membros inferiores, prurido e sonolência. E quanto às intensidades, as reações foram principalmente leves ou moderadas. Houve um caso em que se observou um único leve episódio de melena. Não houve nenhuma interrupção do tratamento pelos eventos adversos, e também, nenhuma internação.

DISCUSSÃO

O presente estudo visou contribuir para um maior conhecimento sobre o efeito do CL, fármaco com grande potencial analgésico e boa tolerabilidade, em idosos com dor associada à OA de joelho. Este é o primeiro estudo que utilizou o CL na população exclusivamente idosa. Em relação às características demográficas dos 109 participantes, verificou-se que a média de idade não foi

muito alta: média de 72 anos para o grupo CL e 73 anos para o grupo P. Houve maior proporção do sexo feminino e nítido predomínio da cor branca, mas a amostra foi bem homogênea ao se comparar os grupos.

Ainda, se tentando caracterizar a amostra, a dor associada à OA de joelho nas diferentes situações, as mais intensas observadas foram dores protocinética e à deambulação. A presença de dor intensa nessas situações constitui-se um problema bastante importante nos idosos, pois se sabe que a dor ao início do movimento ou à deambulação pode predispor à queda ao prejudicar o equilíbrio¹⁷.

A maioria, nos dois grupos, não apresentou rigidez matinal ou a apresentou numa forma fugaz, assim, a rigidez articular não foi muito impactante para o estudo. O mesmo ocorreu quanto à incapacidade funcional associada à dor, pois grandes incapacidades ocorreram somente em muito pequena porcentagem de indivíduos. Ou seja, a forma mais incapacitante associada à dor ocorreu em apenas 2,75% dos idosos, e a forma de incapacidade considerável (prejuízo de 3 AVD) ocorreu em 21,1% dos casos. O instrumento utilizado para a avaliação da incapacidade associada à dor foi muito prático de se aplicar, mas pôde representar algum problema metodológico. Houve concordância entre os autores que também o utilizaram¹⁶, sobre aquele instrumento não ter sido validado para o propósito dor articular.

No presente ensaio clínico, o CL foi mais efetivo em reduzir a dor ao início do movimento e à deambulação: redução de 42,3% da dor protocinética ($p < 0,001$) e de 45,5% à deambulação ($p = 0,002$). Uma melhora significativa nessa dor já ocorreu durante a primeira quinzena do tratamento, mas os melhores resultados foram obtidos ao término dos 30 dias. Assim, um dado importante para o tratamento sintomático de idosos com dor associada à OA de joelho, seria a utilização do CL por 30 dias, pois assim, poder-se-ia ocorrer uma analgesia otimizada. Além disto, alívio na dor protocinética ou ao caminhar poderia trazer grandes benefícios aos idosos, incluindo redução de quedas¹⁷.

Não foi observada maior efetividade do CL em reduzir a dor ao repouso, pois ambos os grupos apresentaram o mesmo comportamento ao longo do estudo. O mesmo ocorreu para a dor à compressão articular. Mas, para estas duas situações de dor na OA, as intensidades médias foram baixas no início do estudo (EAV de 6,7 mm e 8,9 mm em repouso, nos grupos CL e P, respectivamente, e EAV de 35,4 mm e 35,9 mm à compressão articular, nos grupos CL e P, respectivamente), e isto pôde influir nos resultados.

Na presente casuística, quanto à efetividade analgésica do CL, houve menor complementação analgésica os pacientes que utilizaram o CL ($p = 0,021$), e isto poderia representar também maior ação analgésica daquela medicação.

Ao se fazer referência a fármacos de ação rápida na analgesia da OA sintomática, como observam Fisher e col.¹⁸, encontra-se agentes analgésicos com início de ação rápida, mas, com efeito terapêutico que pode não ser persistente. Estes agentes, segundo o mesmo autor, são os mais utilizados no tratamento da OA. Dentre os principais fármacos, para ser usadas em idosos com OA de joelho sintomática, estão a dipirona, o acetaminofeno e os AINES, contudo, estes últimos estão associados a maiores riscos de eventos adversos naquela população, mesmos quando utilizados por curto período¹⁹.

Em alguns estudos observou-se que a eficácia clínica de vários AINES, em dose equipotentes, é similar. Entretanto, a resposta individual é bastante variável²⁰. A variabilidade de respostas individuais aos AINES na OA não pode ser explicada pela gravidade da doença, e o mecanismo envolvido nessas respostas não está totalmente esclarecido²⁰. Os melhores conhecimentos sobre as efetividades analgésicas dos vários AINES existentes e utilizados em diferentes perfis populacionais portadores de dor associada à OA de joelho, assumem grandes importâncias, pois assim, poder-se-ia ter mais opções de tratamento para cada perfil de paciente.

Ensaio clínico de curta duração têm demonstrado que os mais recentes AINES, ou seja, principalmente os coxíbes, são efetivos na analgesia da OA de joelho, e têm boa tolerabilidade, mas nesses não foram ainda abordados a população idosa exclusivamente^{21,22}.

Em ensaio clínico realizado com 3.294 brasileiros portadores de OA sintomática de joelho²³, em 49% dos indivíduos, observou-se grande melhora da dor (em repouso, ao início do movimento, à deambulação e à compressão articular) com o uso de um AINES, o aceclofenaco. Contudo, não se tratou de estudo controlado e aleatório, e não se tratou de exclusivamente de população idosa.

A incapacidade funcional associada à dor não melhorou na presente casuística. Tratando-se de funcionalidade avaliada para tão curto período de tempo, esperar-se-ia mesmo que tal melhora funcional pudesse não ocorrer. Numa avaliação de funcionalidade em idosos utilizando-se o "OARS-Methodology"¹⁶, demonstrações de melhora da dor quando presente poderia refletir favoravelmente na funcionalidade global dos indivíduos, e o mesmo aqui não foi demonstrado de modo esta-

tisticamente significativa. Assim, uma limitação do estudo poderia ser a abordagem de funcionalidade para um tratamento por tão curto período, e também, não se fez uso de instrumentos mais específicos para este fim, como por exemplo, o *Index WOMAC* (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) que tem sido utilizado em ensaios clínicos envolvendo OA, na população em geral²⁴.

Também não houve melhora significativa da rigidez matinal com o CL, e este resultado difere do encontrado por alguns pesquisadores em relação à OA de joelho. Eberhardt¹² demonstrou que o CL melhorou significativamente a rigidez matinal, mas no caso, a mensuração foi dada em relação à intensidade da rigidez, e não em relação à sua duração, como aqui realizado. Desde o início do estudo, o sintoma rigidez matinal não foi um achado frequente, na sua forma mais grave, ou seja, não se apresentou frequentemente com duração prolongada. Assim, poder-se-ia não ter detectado alterações num achado tão pouco frequente.

A avaliação global do tratamento foi mais favorável para os pacientes que receberam o CL, assim, poderia ter aqui mais um reflexo de maior efetividade analgésica do CL na OA de joelho em idosos.

Quanto à adesão ao tratamento, esta foi considerada muito boa, e isto é importante, pois se sabe da dificuldade do seguimento posológico com AINES, particularmente no idoso. Quando não se é obtida grande adesão a um tratamento medicamentoso, infere-se que o mesmo não tenha sido eficaz, ou ainda que causasse reação adversa importante a ponto de prejudicar a adesão.

O perfil de tolerabilidade do CL assemelhou-se ao do P (frequência de efeitos adversos de 37,9% no grupo CL e 23,1% no placebo; $p = 0,124$). Apesar da razoável presença de efeitos indesejáveis com o CL, a maioria ocorrida no trato gastrointestinal, os mesmos foram de caráter leve, sem a necessidade de nenhum tratamento específico, principalmente, sem a necessidade de nenhuma intervenção (eventos transitórios e de resolução espontânea). Tais resultados consubstanciam a baixa incidência de efeitos adversos do CL¹². Em revisão sistemática envolvendo 16 ensaios clínicos com diversos AINES, foi relatado um risco relativo de 2,74 (Intervalo de Confiança (IC) 95%; 2,54-2,97) para qualquer complicação gastrointestinal com o uso de AINES¹¹. Nessa mesma revisão, abordando-se idosos com idade maior ou igual a 60 anos, o risco aumentou para 5,52 (IC 95%; 4,63-6,60). Um estudo sobre a internação ocasionada por reações adversas a fármacos em idosos, com 65 anos ou mais, apontou os AINES como os responsáveis em

23,5% dos casos²⁵. Desta forma, observa-se o quanto é importante que novos medicamentos sejam estudados na população idosa, e que os mesmos não aumentem os riscos de complicações, como por exemplo, o risco de internação.

Outra limitação nessa casuística foi a pequena amostra arrolada, mas apesar disso, conseguiu-se demonstrar diferenças entre os tratamentos. Nos idosos com dor associada à OA de joelho, o CL foi efetivo na analgesia, ou seja, reduziu a dor protocinética e à deambulação, conduziu a um menor consumo de analgésicos complementares, além disso, o tratamento com o CL obteve avaliação global boa ou excelente.

CONCLUSÃO

Observou-se nos idosos portadores de dor associada à OA que o CL foi efetivo no alívio da dor protocinética e da dor à deambulação, para um período de 15 dias, e quando utilizado por 30 dias, a analgesia foi otimizada. Ainda, menor consumo de analgésicos complementares foi observado com o uso do CL, e a avaliação global do tratamento com o CL pelo investigador foi boa ou excelente. O perfil de tolerabilidade do CL foi bastante razoável para os idosos (ausência de eventos adversos sérios), e houve grande aderência ao tratamento.

Advoga-se a necessidade de novos ensaios clínicos no Brasil, que envolvam idosos com dor crônica, como aqueles portadores de OA de joelho, e também, que sejam avaliados outros fármacos analgésicos efetivos para aquela doença tão prevalente e tão incapacitante no idoso. Este ensaio clínico com indivíduos idosos poderá contribuir para metanálises e revisões sistemáticas que envolvam a gonartrose, pois, cada vez mais, existe a necessidade de se realizar novos estudos clínicos randomizados abordando diferentes populações.

REFERÊNCIAS

- Ramos LR, Toniolo J, Cendoroglo MS, et al. Two-year follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: methodology and preliminary results. *Rev Saude Publica* 1998;32(5):397-407.
- Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1998;10(1):1-28.
- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039-49.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):137-62.
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, et al. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen and acetaminophen in treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325(2):87-91.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63(8):901-7.
- Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51(5):746-54.
- Bird RA, Simonetti MPB. Avaliação das atividades analgésica e antiinflamatória do clonixinato de lisina; estudo experimental em ratos. *Rev Dor* 2000;2(1):7-12.
- Franchi A, di Girolamo G, de los Santos AR, et al. Effects of lysine clonixinate and indomethacin on the lipoxigenase and ciclooxigenase activity of colon isolated from cancer patients. *Medicina (B. Aires)* 1998;58(3):291-4.
- Ortí E. Evidence for NSAIDs with the central opioid receptor system. *APPTLA* 1996;46(3):199.
- García-Rodríguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, ulcers and risk: A collaborative meta-analise. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26(Suppl 1):16-20.
- Eberhardt H. Analgesic Efficacy and tolerability of lisine clonixinate versus ibuprofen in patients with gonarthrosis. *Current Therap Res* 1995;56(6):573-80.
- Kirchner JT. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the elderly: issues of compliance and safety. *J Am Osteopath Assoc* 1994;94(4):300-04.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296(13):1633-44.
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, et al. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17(1):45-56.
- George LK, Fillenbaum GG. OARS methodology. A decade of experience in geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(9):607-15.
- Sudarsky L. Geriatrics: gait disorders in the elderly. *N Engl J Med* 1990;322(2):1441-6.
- Fisher NM, Kame VD Jr, Rouse L, et al. Quantitative evaluation of a home exercise program on muscle and functional capacity of patients with osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73(6):413-20.
- AGS - Panel on pharmacological management of persis-

tent pain in older. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(8):1331-46.

20. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, nonacetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1994;37(1):1-9.

21. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, P and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):49-58.

22. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract*

2002;51(6):530-37.

23. Lederman R. Tratamento de 3294 pacientes com osteoartrose usando a mesma medicação: estudo multicêntrico: epidemiológico e evolutivo. *Arq Bras Med* 1997;71(2):73-8.

24. Bellamy N. Outcome measurement in osteoarthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1995;22:(Suppl 43):49-51.

25. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31(6):545-56.

Apresentado em 17 de novembro de 2010.

Aceito para publicação em 28 de fevereiro de 2011.