



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Comparação da eficácia de tenoxicam administrado por via oral e intra-articular a pacientes com osteoartrite de joelhos

Mesut Erbas\*, Tuncer Simsek, Hasan Ali Kiraz, Hasan Sahin e Huseyin Toman

Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale, Turquia

Recebido em 5 de novembro de 2013; aceito em 17 de dezembro de 2013

Disponível na Internet em 16 de setembro de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Osteoartrite;  
Tenoxicam;  
Joelhos;  
Administração  
intra-articular

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Tenoxicam é amplamente usado no tratamento da osteoartrite (OA) e o nosso objetivo foi comparar a eficácia de tenoxicam administrado por via oral (VO) e intra-articular (IA) no tratamento da OA.

**Métodos:** Este estudo foi conduzido entre 2011 e 2012 por meio de análise retrospectiva e comparação dos resultados de 60 pacientes que foram clínica e radiologicamente diagnosticados com OA degenerativa de joelhos na Policlínica de Tratamento da Dor do Hospital Estadual de Bünyan. Os 60 pacientes incluídos no estudo foram alocados em dois grupos. O primeiro grupo (tenoxicam IA, n = 30) incluiu resultados de pacientes submetidos à injeção nos joelhos por via IA de 20 mg de tenoxicam uma vez por semana durante três semanas e o segundo grupo (tenoxicam VO, n = 30) incluiu pacientes que receberam 20 mg de tenoxicam por VO uma vez por dia durante três semanas. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente na fase basal pré-tratamento e em uma semana, um mês e três meses pós-tratamento, de acordo com os critérios especificados.

**Resultados e conclusões:** Dos 60 pacientes, 22 eram do sexo masculino e 38 do sexo feminino. Em ambos os grupos, melhorias significativas foram detectadas em todos os parâmetros da escala visual analógica, do índice *Western Ontario and MacMaster* (Womac – dor, atividade física e rigidez dos joelhos) e do índice de Lequesne nas avaliações feitas em uma semana, um mês e três meses e comparadas aos valores basais. Além disso, uma melhor adesão ao tratamento e tolerabilidade ao sistema gastrointestinal no grupo tenoxicam IA também foram observadas. A administração de tenoxicam IA pode ser considerada como um método opcional de tratamento em pacientes com OA de joelhos que não podem usar tenoxicam por VO, especialmente por causa dos efeitos colaterais sobre o sistema gastrointestinal, e naqueles com dificuldades de adaptação ao tratamento.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [benimmesut@hotmail.com](mailto:benimmesut@hotmail.com) (M. Erbas).

**KEYWORDS**

Osteoarthritis;  
Tenoxicam;  
Knee;  
Intra-articular  
administration

## Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis

**Abstract**

*Background and objectives:* Tenoxicam is widely used in osteoarthritis treatment and we aimed to compare the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in osteoarthritis treatment.

*Methods:* This study was performed between 2011 and 2012 by retrospectively analyzing and comparing the findings of 60 patients who were clinically and radiologically diagnosed with knee degenerative osteoarthritis in Bünyan state hospital pain policlinic. 60 patients included in the study were divided into two groups. The first group (tenoxicam IA,  $n=30$ ) included patient findings of those subjected to intra-articular injection of 20 mg tenoxicam to the knee once a week for three weeks and the second group (oral tenoxicam,  $n=30$ ) included patients who were administered 20 mg oral tenoxicam once a day for three weeks. All patients were clinically evaluated pre-treatment and in the 1st week, 1st month and 3rd month post-treatment according to specified criteria.

*Results and conclusions:* 22 of 60 patients included in the study were male and 38 were female. In both groups significant improvements were detected in all of the observed parameters: visual analog scale, Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (pain, physical activity, knee stiffness) and Lequesne index scores and in the evaluations performed in 1st week, 1st month and 3rd month with respect to pre-treatment values. Besides, a better compliance to treatment and gastrointestinal system tolerability in tenoxicam IA group was also observed. Intra-articular tenoxicam administration could be thought as an alternative treatment method in patients with knee osteoarthritis who cannot use oral tenoxicam especially due to systemic gastrointestinal system side effects and those who have difficulties in adapting to treatment.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

**Introdução**

A osteoartrite (OA) é a forma mais comum de artrite observada no mundo. É definida principalmente como um processo de reparação desenvolvido contra a degeneração e a destruição das articulações, que causam uma série de alterações bioquímicas e morfológicas na cápsula articular e na membrana sinovial, e contra a erosão da cartilagem articular, a hipertrofia osteofitária dos ossos em extremidades articulares e a esclerose subcondral.<sup>1</sup> A OA, em especial, é uma das principais causas de morbidade que afetam negativamente a qualidade de vida de pacientes geriátricos. A dor é o sintoma mais observado e mais importante. A dor causada pela OA é complicada e complexa. Exceto a cartilagem, os outros tecidos da articulação têm uma rica rede nociceptiva. O tratamento da OA deve ser feito com métodos farmacológicos e não farmacológicos. O principal objetivo do tratamento da OA é cessar a dor. Acetaminofeno e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos usados principalmente para esse fim, mas os médicos tentam desenvolver novas opções de tratamento porque as acima mencionadas ainda são inadequadas e os efeitos colaterais surgem em longo prazo.<sup>2,3</sup> Analgésicos e AINEs são amplamente usados no tratamento da OA, mas a administração desses medicamentos a pacientes idosos deve ser cuidadosa, por causa dos graves efeitos colaterais e da fraqueza de sua eficácia.<sup>4</sup> Os AINEs precisam atingir uma concentração específica no sangue para que suas propriedades anti-inflamatórias surtam efeito, mas seus potenciais efeitos colaterais fazem com que os pacientes diminuam a

dose prescrita e, conseqüentemente, a concentração eficaz pode não ser obtida. Tenoxicam é amplamente usado no tratamento da OA. Além disso, relatou-se que a administração de tenoxicam por via intra-articular (IA) é comumente usada no tratamento da OA com efeitos benéficos.<sup>5</sup>

Com este estudo, estimamos que tenoxicam IA (TXIA) no tratamento de pacientes com OA foi mais eficaz do que tenoxicam via oral (TXO), com menos efeitos colaterais.

**Métodos**

Este estudo foi conduzido por meio de análise retrospectiva e comparação dos resultados de 60 pacientes diagnosticados clínica e radiologicamente no Hospital Estadual de Bünyan entre 2011 e 2012 com OA degenerativa de joelhos. Os consentimentos necessários foram obtidos dos pacientes, aos quais foram explicados a doença e o tratamento a ser feito. A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Universidade Çanakkale 18 Mart também foi obtida (15.05.2013/11-08; Aksulu, HA). Dados de pacientes entre 50-80 anos e estado físico ASA I-III foram incluídos no estudo.

O diagnóstico de OA foi estabelecido por meio da história clínica, das alterações radiológicas e do exame físico. Radiografias de ambos os joelhos, nas posições de pé, frontal, posterior e lateral, foram feitas em todos os pacientes. Pacientes com resultados indicando artrite de joelhos de acordo com a Sociedade Americana de Reumatologia, sem qualquer afecção laboratorial e graus entre 0-III de acordo com a classificação de Kellgren-Lawrence, foram incluídos no estudo. Sessenta pacientes foram alocados em dois grupos,

cujos dados foram usados no estudo. Grupo TXIA (n=30), designado para tratamento com tenoxicam IA (20 mg) uma vez por semana durante três semanas. Grupo TXO (n=30), designado para tratamento com tenoxicam oral (20 mg) por dia durante três semanas. Além disso, um protocolo de tratamento físico que incluiu reabilitação, alongamento e exercícios aeróbicos para aumentar a amplitude dos movimentos foi aplicado nos pacientes. Todos foram clinicamente avaliados na fase basal pré-tratamento e em uma semana, um mês e três meses após o tratamento, de acordo com os critérios especificados. Segundo esses critérios, a sensação de dor foi avaliada com Escala Visual Analógica (EVA, zero: sem dor; 10: dor muito intensa). Além disso, o estado da dor, as capacidades funcionais e a rigidez matinal dos pacientes foram avaliados de acordo com os índices *Western Ontario and MacMaster* (Womac) e de Lequesne. As queixas dos pacientes associadas ao sistema gastrointestinal (SGI – gastrite, náusea, dor em queimação epigástrica, constipação) durante o tratamento, definidas como tolerabilidade do SGI, e os dados de adesão ao tratamento foram registrados.

### Análise estatística

O programa estatístico SPSS (SPSS 13, Chicago, IL, EUA) foi usado para a análise. Os parâmetros descritivos são expressos como média  $\pm$  desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Teste *t* independente foi usado para comparar as médias das variáveis contínuas entre os dois grupos. Quando havia mais de dois grupos, o teste de Friedman foi usado; a correção de Bonferroni foi usada para as comparações múltiplas ( $\alpha^* = 0,05/6 = 0,0083$ ), respectivamente. Um valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### Resultados

Dos 60 pacientes incluídos no estudo, 22 eram do sexo masculino e 38 do feminino. As características demográficas dos pacientes em ambos os grupos são apresentadas na [tabela 1](#). Recuperações significativas foram detectadas em todos os parâmetros em ambos os grupos nos escores EVA, índices Womac e de Lequesne em uma semana, um mês e três meses, em comparação com os valores basais ([tabelas 2-4](#)) ( $p < 0,001$ ).

Aumentos significantes foram detectados em todos os parâmetros em EVA, Womac e Lequesne nas avaliações do terceiro mês em comparação com os valores da primeira semana pós-tratamento ( $p < 0,001$ ). Porém, observamos que esses resultados ainda permaneceram inferiores aos valores basais.

A tolerabilidade do SGI durante o tratamento e na continuidade do tratamento são mostradas na [tabela 5](#).

**Tabela 1** Características demográficas dos pacientes

	Grupo TXIA	Grupo TXO
Idade (anos)	65 $\pm$ 5,6	66 $\pm$ 4,7
Índice de massa corporal (IMC)	30,9 $\pm$ 1,93	30,2 $\pm$ 1,31
Duração da doença (meses)	16,2	16,9
ASA I/II/III	4/14/12	6/13/11

**Tabela 2** Valores EVA na primeira semana e no primeiro e terceiro meses em comparação com os valores basais

EVA	Grupo TXIA	Grupo TXO
Basal	8,2 $\pm$ 0,61	8,1 $\pm$ 0,54
1ª semana	2,3 $\pm$ 0,49 <sup>a</sup>	2,8 $\pm$ 0,48 <sup>a</sup>
1º mês	3,2 $\pm$ 0,40 <sup>a</sup>	3,7 $\pm$ 0,44 <sup>a</sup>
3º mês	4,1 $\pm$ 0,37 <sup>a</sup>	4,8 $\pm$ 0,40 <sup>a</sup>
Valor p geral	0,001	0,001

<sup>a</sup> As diferenças foram estatisticamente significantes em comparação com os valores basais ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3** Womac (dor, atividade física, rigidez dos joelhos) na primeira semana e no primeiro e terceiro meses em comparação com os valores basais

Escore Womac	Grupo TXIA	Grupo TXO
<i>Dor</i>		
Basal	20,3 $\pm$ 0,66	20 $\pm$ 0,61
1ª semana	9,1 $\pm$ 0,74 <sup>a</sup>	9,8 $\pm$ 0,86 <sup>a</sup>
1º mês	11,4 $\pm$ 0,57 <sup>a</sup>	11,4 $\pm$ 0,62 <sup>a</sup>
3º mês	14 $\pm$ 0,71 <sup>a</sup>	14,2 $\pm$ 0,71 <sup>a</sup>
Valor p geral	0,001	0,001
<i>Funções físicas</i>		
Basal	68,1 $\pm$ 0,83	68,4 $\pm$ 0,97
1ª semana	44 $\pm$ 0,99 <sup>a</sup>	45,2 $\pm$ 1,22 <sup>a</sup>
1º mês	54,2 $\pm$ 1,32 <sup>a</sup>	53,7 $\pm$ 1,41 <sup>a</sup>
3º mês	55,5 $\pm$ 1,22 <sup>a</sup>	54,9 $\pm$ 1,88 <sup>a</sup>
Valor p geral	0,001	0,001
<i>Rigidez</i>		
Basal	8,2 $\pm$ 0,66	7,86 $\pm$ 0,77
1ª semana	3,93 $\pm$ 0,73 <sup>a</sup>	3,46 $\pm$ 0,5 <sup>a</sup>
1º mês	5,26 $\pm$ 0,63 <sup>a</sup>	4 $\pm$ 0,20 <sup>a</sup>
3º mês	5,56 $\pm$ 0,89 <sup>a</sup>	4,96 $\pm$ 0,18 <sup>a</sup>
Valor p geral	0,001	0,001

<sup>a</sup> As diferenças foram estatisticamente significantes em comparação com os valores basais ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 4** Índice de Lequesne na primeira semana e no primeiro e terceiro meses em comparação com os valores basais

Índice de Lequesne	Grupo TXIA	Grupo TXO
Basal	13,73 $\pm$ 0,52	13,4 $\pm$ 0,72
1ª semana	4,33 $\pm$ 0,47 <sup>a</sup>	4,63 $\pm$ 0,66 <sup>a</sup>
1º mês	6,80 $\pm$ 0,88 <sup>a</sup>	6,53 $\pm$ 0,50 <sup>a</sup>
3º mês	8,03 $\pm$ 0,71 <sup>a</sup>	8,33 $\pm$ 0,47 <sup>a</sup>
Valor p geral	0,001	0,001

<sup>a</sup> As diferenças foram estatisticamente significantes em comparação com os valores basais ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 5** Adesão ao tratamento e tolerância do SGI dos pacientes

	Grupo TXIA	Grupo TXO
Tolerância do SGI	2/30	6/30
Interrupção do tratamento	3/30	7/30

SGI, sistema gastrointestinal.

## Discussão

Melhorias significativas foram detectadas em todos os parâmetros dos escores EVA, Womac e de Lequesne, em uma semana, um mês e três meses após o tratamento, nos pacientes que receberam tenoxicam IA e oral durante três semanas em comparação com os valores pré-tratamento. Uma melhoria em todos os parâmetros dos escores EVA, Womac e de Lequesne foi observada no terceiro mês pós-tratamento em comparação com a primeira semana pós-tratamento em todos os pacientes de ambos os grupos, mas essa melhoria permaneceu abaixo dos valores basais.

Embora os AINEs sejam comumente usados por seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios em casos de dor leve a moderada em pacientes com OA de joelhos, os efeitos colaterais sistêmicos limitam o seu uso em longo prazo. Consequentemente, nos últimos anos, os procedimentos intra-articulares se tornaram uma tendência e, para esse fim, administrações IA de AINEs, corticosteroides, anestésicos locais ou preparações de ácido hialurônico foram usadas.<sup>6-8</sup> Porém, como o tratamento com ácido hialurônico tem um custo elevado e o tratamento com corticosteroides não é adequado para uso frequente, consideramos que a administração de tenoxicam IA, com baixo custo e poucos efeitos colaterais, poderia ser usada em pacientes com indicação adequada.

Todos os inibidores seletivos da COX-2 são contraindicados em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica ou história de AVC. Devem ser usados com cautela em pacientes com fator de risco cardiovascular (hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, tabagismo).<sup>9,10</sup> Nesse contexto, a dose mínima eficaz deve ser prescrita por um período mais curto. Os inibidores seletivos da COX-2 são indicados em pacientes com alto risco gastrointestinal e sem risco cardiovascular. A *Food and Drug Administration* (FDA) exigiu a colocação de tarja preta em todas as caixas de AINEs e também um aviso para informar que o medicamento poderia causar aumento de hemorragia gastrointestinal e problemas cardiovasculares. Estudos sobre esse tema estão em progresso.<sup>9,10</sup> A maioria dos pacientes de nosso estudo era portadora de pelo menos uma doença sistêmica, ou seja, eram pacientes do grupo ASA II-III.

Embora existam algumas questões sobre a segurança da administração IA dos AINEs, supõe-se que tenoxicam seja seguro a esse respeito. Em pacientes submetidos à cirurgia artroscópica, em especial, AINE foi administrado por via IA para proporcionar analgesia no período pós-operatório. Tenoxicam IA parece ser um método de tratamento seguro para OA de joelhos; porém, embora raros, riscos como hemorragia e sepsis devem ser considerados.<sup>11-13</sup> Relata-se que tenoxicam não afeta o metabolismo da prostaglandina no tecido cartilaginoso e que seus efeitos na síntese de ácido hialurônico variam com a dosagem. Relata-se ainda que tenoxicam inibe a perda de glicosaminoglicanos da cartilagem.<sup>14</sup> Em estudo comparativo entre tenoxicam e outro AINE relatou-se que a síntese de proteoglicanos e colágeno foi suprimida por tenoxicam e que tenoxicam poderia ser útil para diminuir o catabolismo de cartilagem em pacientes com AO.<sup>15</sup> A administração de tenoxicam IA em pacientes com OA está ficando cada vez mais popular por causa da facilidade de seu uso e das características condroprotetoras e aliviadoras da dor. AINEs devem ser usados com

cautela em pacientes idosos por causa dos efeitos colaterais sistêmicos. AINEs aumentam o risco de sangramento em pacientes sob tratamento com anticoagulantes. O SGI deve ser cuidadosamente examinado.<sup>11,12</sup> No estudo que conduzimos, observamos que a injeção de tenoxicam diretamente na articulação do joelho foi uma boa opção em pacientes que precisavam tomar AINEs. Levaram-se em consideração a tolerabilidade gastrointestinal e a continuidade do tratamento. Além disso, em um estudo, tenoxicam (40 mg) foi administrado em dose única em pacientes com poliartrite e, subsequentemente, a concentração plasmática do fármaco foi medida no líquido sinovial; a meia-vida foi de 42 horas no plasma e 45 horas no líquido sinovial. Logo, a meia-vida de tenoxicam no plasma e no líquido sinovial mostrou ser paralela.<sup>16</sup>

Em um estudo, pacientes com OA foram alocados em três grupos: TXO, TXIA e um que fazia apenas exercícios. Os pacientes foram acompanhados por seis meses e comparados para avaliar a capacidade funcional e a dor; não houve diferença entre os três grupos.<sup>5</sup> Em outro estudo, uma dose única de tenoxicam IA foi administrada em pacientes com OA de joelhos. Na avaliação dos pacientes feita um mês depois, observou-se uma diminuição de 40% da dor e aumento de 60% no movimento de abertura articular.<sup>12</sup> Nossos resultados mostram que o tratamento com tenoxicam IA pode ser preferido ao tratamento com tenoxicam VO, especialmente em pacientes que não podem fazer uso de medicamentos em doses suficientes por causa da intolerância gastrointestinal.

Em pacientes com artrite de joelhos que não podem fazer uso de tenoxicam VO por causa da intolerância sistêmica, especialmente por causa dos efeitos colaterais gastrointestinais, ou aqueles com dificuldade de adaptação ao tratamento, a administração de tenoxicam IA pode ser considerada como um método de tratamento opcional.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Vanelli R, Costa P, Marco S, et al. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18:901-7.
2. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics.* 2009;64:20-9.
3. Ergin S. Pain mechanisms in osteoarthritis and current therapeutic approaches. *Turk J Geriatr.* 2011;14 Suppl. 1:63-7.
4. Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med.* 2006;73:897-911.
5. Unlu Z, Ay K, Tuzun C. Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol.* 2006;25:54-61.
6. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebocontrolled trials. *Eur J Pain.* 2007;11:125-38.
7. Chan FK, Wong VW, Suen BY. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-6.

8. Kennedy S, Moran M. Pharmacological treatment of osteoarthritis of the hip and knee. *B C Med J*. 2010;52:404–9.
9. European Medicine Agency Public Statement announces regulatory action on COX-2 inhibitors. Available at <http://www.emea.eu.int>; 2011.
10. FDA News, Available at <http://www.fda.gov> FDA announces series of changes to the class of marketed NSAIDs; 2011.
11. Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after daycase knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. *Br J Anaesth*. 1997;78:163–8.
12. Papathanassiou NP. Intraarticular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. *J Int Med Res*. 1994;22:332–7.
13. Colbert ST, Curran E, O'Hanlon DM, et al. Intra-articular tenoxicam improves postoperative analgesia in knee arthroscopy. *Can J Anaesth*. 1999;46:653–7.
14. Manicourt DH, Druetz-Van Egeren A, Haazen L, et al. Effects of tenoxicam and aspirin on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 1994;113:1113–20.
15. Vignon E, Mathieu P, Louisot P, et al. In vitro effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1332–5.
16. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet*. 1994;26:16–43.