



# Anti-inflamatórios não esteróides tópicos no tratamento da dor por osteoartrose do joelho – Uma revisão baseada na evidência

Margarida Moreira,<sup>1</sup> Mariana Afonso,<sup>2</sup> Patrícia Araújo<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** A gonartrose é uma patologia articular muito frequente e causa de morbidade considerável. Esta é muitas vezes secundária à dor, que é o sintoma predominante. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) orais são uma das opções disponíveis para a analgesia mas estão associados a um importante risco de efeitos adversos. As formulações tópicas poderão representar uma alternativa mais segura. O objetivo deste trabalho é rever a evidência disponível relativa à eficácia do uso de AINE tópicos no tratamento da dor por osteoartrose (OA) do joelho/gonartrose.

**Fontes de dados:** *National Clearinghouse, TRIP, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, MEDLINE* e outros sítios específicos de sociedades científicas internacionais.

**Métodos de revisão:** Pesquisaram-se normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), publicados entre janeiro e dezembro de 2012, nos idiomas português, inglês e espanhol, usando os termos *MeSH*: “*Administration, Topical*”/“*Administration, Cutaneous*”, “*Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal*” e “*Osteoarthritis*”. Para avaliação do nível de evidência e atribuição de força de recomendação foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Academy of Family Physicians*.

**Resultados:** Foram encontrados 96 artigos, dos quais 8 cumpriam os critérios de inclusão: 4 NOC e 4 meta-análises. Os estudos suportam que a aplicação tópica de AINE parece ser eficaz no alívio sintomático da dor por gonartrose, a curto prazo, sendo uma alternativa analgésica bem tolerada e com poucos efeitos laterais relatados.

**Conclusões:** A evidência disponível, limitada a ECAC de duração máxima de 12 semanas e com algumas limitações metodológicas, suporta a eficácia da utilização de AINE tópicos na redução da dor por gonartrose (SORT B). Contudo, a heterogeneidade dos compostos testados e da duração dos ensaios limitam as conclusões e a sua extrapolação, pelo que são necessários novos estudos nesta área, nomeadamente com maior duração/seguimento.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios Não Esteróides; Tópicos; Osteoartrose; Joelho.

## INTRODUÇÃO

A osteoartrose (OA) é uma patologia articular degenerativa comum, em que ocorre lesão e perda cartilagínea, inflamação sinovial e remodelação óssea.<sup>1</sup> Os sintomas típicos incluem dor articular/periarticular, que agrava com a marcha, rigidez matinal inferior a 30 minutos, crepita-

ções, instabilidade e perda da amplitude articular.<sup>2</sup> Ainda que não seja uma consequência inevitável, a prevalência desta condição tem vindo a aumentar com o envelhecimento da população, podendo afetar até cerca de 50% das pessoas com mais de 65 anos.<sup>3-5</sup> Este número é particularmente relevante se se considerar que é uma das principais causas de dor e de perda de função a nível mundial.<sup>6</sup> O joelho é a articulação mais frequentemente acometida,<sup>1</sup> sendo a gonartrose frequentemente incapacitante.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Médica Interna de Medicina Geral e Familiar, USF das Ondas, Póvoa de Varzim

<sup>2</sup>Médica Interna de Medicina Geral e Familiar, USF Corino de Andrade, Vila do Conde

<sup>3</sup>Médica Interna de Medicina Geral e Familiar, USF Navegantes, Vila do Conde



A dor é o motivo de consulta mais frequente nos doentes com esta patologia e cerca de metade dos indivíduos com OA refere a dor como o seu principal problema.<sup>6</sup> Daí advém que o tratamento desta doença tenha como principal objetivo reduzir a dor e a rigidez articular, otimizando a funcionalidade e a qualidade de vida.<sup>8</sup> A abordagem compreende medidas não farmacológicas, como a perda ponderal, a atividade física, a fisioterapia e o suporte da articulação, e farmacológicas, entre as quais se encontram os analgésicos, como o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) de administração oral.<sup>6,9</sup> Porém, o paracetamol está associado a toxicidade hepática<sup>1</sup> e os AINE *per os* acarretam, em doentes mais suscetíveis, um risco significativo e dose-dependente de eventos adversos, particularmente do foro gastrointestinal e renal,<sup>10</sup> além de interferirem com o efeito de outras terapêuticas, como a varfarina,<sup>11</sup> os inibidores da recaptção da serotonina, os corticosteróides<sup>12</sup> e os anti-hipertensores,<sup>13</sup> entre outras. Ainda neste grupo, os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2) estão associados a menos efeitos gástricos mas apresentam um pior perfil de segurança renal e cardiovascular.<sup>10</sup>

Os AINE tópicos parecem ser uma opção mais segura, dada a menor exposição sistémica à molécula ativa (a concentração plasmática após aplicação é inferior a 5%) e, conseqüentemente, menor risco dos efeitos nocivos referidos anteriormente.<sup>14-15</sup> A eficácia dos AINE tópicos (por exemplo diclofenac, aceclofenac, eltenac, ibuprofeno, cetoprofeno, piroxicam e naproxeno)<sup>16</sup> depende da capacidade de atravessarem a pele e penetrarem no tecido inflamado onde irão inibir a COX-2 e a produção de prostaglandinas e tromboxanos, reduzindo a inflamação e a dor.<sup>17</sup> Apesar das potenciais vantagens face a outras alternativas, há alguma resistência na prescrição, recomendação e utilização deste tipo de fármacos devido às dúvidas quanto ao seu real potencial analgésico.

O objetivo deste trabalho é rever a evidência disponível sobre a eficácia do uso de AINE tópicos na redução da dor causada por OA do joelho.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de artigos [normas de orientação clínica (NOC), meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados e controlados

(ECAC)] nas bases de dados *National Clearinghouse, TRIP, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, MEDLINE*, Índice de Revistas Médicas Portuguesas e outros sítios específicos de sociedades internacionais (*Royal College of Physicians/National Institute for Health and Clinical Excellence, American College of Rheumatology, Osteoarticular Research Society International* e *The Royal Australian College of General Practitioners*), publicados entre janeiro e dezembro de 2012, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram usados os termos MeSH: “Administration, Topical”/“Administration, Cutaneous”, “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal” e “Osteoarthritis”.

Foram incluídos artigos cuja população fosse constituída por indivíduos adultos com OA do joelho, não submetidos a artroplastia, sendo a intervenção o uso de AINE tópicos (cremes, pomadas, géis, soluções) com ação local, utilizados isoladamente, comparativamente ao uso de placebo ou a ausência de intervenção. O resultado medido foi a redução da dor.

Foram usados como critérios de exclusão:

- Estudos que incluíam a utilização de tratamentos concomitantes para a dor, exceto se o seu consumo, por dor residual ou outras causas, fosse comparado nos grupos de intervenção e de placebo;
- Artigos duplicados;
- Artigos de opinião;
- Artigos de revisão clássica de tema ou sumários de sítios na Internet;
- Ensaio clínico incluído em revisões sistemáticas mais recentes;
- Discordância com o objetivo da revisão.

Utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Academy of Family Physicians*, na avaliação do nível de evidência e atribuição de força de recomendação.<sup>18</sup>

## RESULTADOS

Foram encontrados 96 artigos, dos quais 8 cumpriam os critérios de inclusão: 4 NOC e 4 meta-análises.

A NOC emitida pelo *American College of Rheumatology* em 2012 (Quadro I), baseada em evidência clínica, formulou as suas orientações considerando cenários clínicos comuns.<sup>19</sup> Assim, perante um doente com OA do joelho sintomática, sem comorbilidades cardiovasculares, história de afeção gastrointestinal ou doença re-



### QUADRO I. Normas de orientação clínica (NOC)

Referência	Recomendação
<i>American College of Rheumatology</i> , 2012 <sup>19</sup>	Se não existir uma resposta satisfatória ao paracetamol em dose máxima deve ser usado um AINE tópico ou oral ou injeção articular de corticosteróides (força de recomendação A). Indivíduos com idade $\geq 75$ anos devem usar AINE tópicos em vez de orais (força de recomendação B).
<i>Osteoarthritis Research Society International</i> , 2010 <sup>20</sup>	AINE tópicos podem ser eficazes como adjuvantes ou alternativa aos analgésicos/anti-inflamatórios orais (força de recomendação A).
<i>Royal Australian College of General Practitioners</i> , 2009 <sup>21</sup>	Utilização de AINE tópicos para tratamentos de curta duração (força de recomendação B).
<i>National Institute for Clinical Excellence</i> , 2008 <sup>6</sup>	Considerar adicionar AINE tópicos ao tratamento de base (educação, exercício, perda de peso) em indivíduos com artrose do joelho. AINE tópicos e/ou paracetamol devem ser considerados antes de AINE orais, inibidores da COX-2 e opióides (força de recomendação A).

Legenda: AINE – anti-inflamatórios não esteroides; COX-2 – cicloxigenase-2

nal crónica e que não obtém analgesia adequada com o uso intermitente de medicação como paracetamol, AINE ou suplementos nutricionais não é estabelecida preferência relativamente à abordagem terapêutica «fixa» seguinte a empregar (paracetamol, AINE orais ou tópicos, tramadol ou injeções intra-articulares de corticóides). No entanto, caso a escolha inicial seja o paracetamol, e este se mostre ineficaz, deverá optar-se por AINE (tópicos ou orais) ou injeções intra-articulares de corticosteróides (força de recomendação A). Relativamente aos indivíduos com idade  $\geq 75$  anos, recomenda a seleção de AINE tópicos face à administração oral (força de recomendação B).

A *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI)<sup>20</sup> emitiu recomendações pela primeira vez em 2008, tendo utilizado uma abordagem em três fases: primeiro uma análise crítica das NOC existentes, seguida de uma meta-análise da evidência publicada entre 2002 e 2006 (a evidência até 2002 tinha sido versada numa NOC emitida pela *European League Against Rheumatism*). Foi calculado o *effect size* e respetivos intervalos de confiança sempre que possível. O *effect size* exprime a variação no *outcome* atribuível à intervenção em cada estudo. Permite comparar o resultado de ensaios que avaliam o mesmo *outcome* recorrendo a medidas de avaliação diferentes (como escalas, por exemplo). Ao

longo desta revisão, o valor do *effect size* exprime qual o impacto da aplicação de AINE tópico na analgesia, quando comparado com o placebo, e não um valor absoluto.

Ainda relativamente à NOC da OARSI, numa terceira fase, tendo por base a evidência revista, foram formuladas recomendações. Estas foram atualizadas em 2010 mediante nova meta-análise, incluindo os estudos publicados até então (Quadro I).<sup>19</sup> O *effect size* no alívio da dor foi significativo e estimado em 0,44 (IC 95%: 0,27-0,62). São referidas como limitações a heterogeneidade de eficácia entre os compostos avaliados e a possibilidade de viés de publicação (publicação de menor número de estudos com resultados desfavoráveis). Foi atribuída uma força de recomendação A por se apoiar em dois ECAC de boa qualidade.

Duas outras NOC (Quadro I) foram elaboradas com base na prática ao nível dos cuidados de saúde primários e ambas apoiadas em evidência clínica: a do *Royal Australian College of General Practitioners*<sup>21</sup> e a do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).<sup>6</sup> A primeira<sup>21</sup> apoiou-se numa revisão sistemática de reduzida qualidade e num ECAC de boa qualidade. Recomenda o uso de AINE tópicos na gonartrose (mediante evidência «satisfatória»), ainda que realçando os possíveis efeitos adversos locais (secura cutânea, pru-


**QUADRO II. Meta-análises**

Referência	Estudos incluídos	Resultados	Nível de evidência
Derry S, Moore RA, Rabbie R, 2012 <sup>17</sup> <i>Cochrane</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 23 ECAC (n = 4167; 3384 testaram diclofenac)</li> <li>– Intervenção: AINE tópicos vs. placebo</li> <li>– Para avaliar a dor: «sucesso clínico» reportado pelo doente (redução da dor em 50% ou avaliação global do tratamento como «muito bom» ou dor «ligeira ou nenhuma»)</li> <li>– <i>Follow-up</i>: 8-12 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diclofenac eficaz na redução da dor por OA do joelho, com o aumento do número de doentes com «sucesso clínico» em 11-16% face ao placebo</li> <li>NNT (solução): 6,4 (4,6-10) e NNT (gel): 11 (7,7-17)</li> <li>Não foi possível avaliar a eficácia de outros compostos</li> </ul>	2
Towheed TE, 2006 <sup>22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 ECAC (n = 593)</li> <li>– Intervenção: diclofenac tópico vs. placebo, 40 gotas (≈ 1,4 mL), 4x/dia</li> <li>– Para avaliar a dor: subescala WOMAC-LK para a dor</li> <li>– <i>Follow-up</i>: 4-12 semanas (média de 7,3 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diclofenac reduziu a dor relativamente ao placebo (<i>effect size</i> = -0,33; IC 95%: -0,48 a -0,18)*</li> </ul>	2
Biswal S, Medhi B, Pandhi P, 2006 <sup>23</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 4 ECAC (n = 709; 247 testaram diclofenac)</li> <li>– Intervenção: diclofenac ou eltenac vs. placebo</li> <li>– Para avaliar a dor: WOMAC ou escala visual analógica</li> <li>– <i>Follow-up</i>: 4-12 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– AINE tópicos foram eficazes no alívio da gonalgia durante 4 ou mais semanas (<i>effect size</i> = -0,28; IC 95%: -0,42 a -0,14)*</li> </ul>	2
Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M, 2004 <sup>24</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Número de ECAC variou entre 7 e 2 consoante <i>follow-up</i> (n = 442-1000)</li> <li>– Intervenção: AINE tópicos (salicilatos, diclofenac, eltenac e ibuprofeno) vs. placebo</li> <li>– Para avaliar a dor: percepção de alívio da dor «moderado a excelente» ou superior a 50%</li> <li>– <i>Follow-up</i>: 1-4 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– AINE tópicos reduziram a dor nas primeiras duas semanas de tratamento (1.ª semana: <i>effect size</i> = 0,41; IC 95%: 0,16- 0,66; 2.ª semana: 0,40; IC 95%: 0,15-0,65)* Tal não se verificou ao fim de 3 e 4 semanas</li> </ul>	2

Legenda: AINE – anti-inflamatórios não esteróides; ECAC – ensaios clínicos aleatorizados e controlados; IC – intervalo de confiança; NNT – número necessário para tratar. \**effect size* a favor dos AINE tópicos

rido ou *rash*) – a esta norma foi atribuída uma força de recomendação B. A última NOC<sup>6</sup> elaborou as suas recomendações considerando apenas estudos de boa e muito boa qualidade, apontando os AINE tópicos como tratamento farmacológico de primeira linha, como o paracetamol<sup>6</sup> (força de recomendação A).

A meta-análise de Derry *et al* (Quadro II), pela *Cochrane Collaboration*, visou 34 estudos, sendo que 23 dos ECAC incluídos compararam o efeito analgésico de AINE tópicos com placebo.<sup>17</sup> Os restantes 11 não foram

considerados nesta revisão, uma vez que estabeleciam comparações com AINE em administração oral ou outros analgésicos tópicos. O diclofenac destacou-se como o composto com estudos de maior robustez a sustentar a sua eficácia na diminuição da dor, com um número necessário para tratar (NNT) de 6,4 para a formulação em solução e 11 para o gel, em ensaios com 8 a 12 semanas de duração. Não foi possível estabelecer um NNT para os restantes compostos. É referido um aumento de eventos adversos locais (com um número ne-



cessário para causar dano de 16), mas não se encontraram diferenças relativamente aos efeitos adversos sérios, nomeadamente gastrointestinais.

Os autores concluem que o diclofenac tópico demonstrou benefício face ao placebo em doentes com OA do joelho, podendo ser útil como primeira linha terapêutica na gonartrose, dada a analgesia que proporciona e a menor incidência de efeitos adversos. Ressalvam, no entanto, que a eficácia do diclofenac pode ser condicionada pela sua formulação e que a evidência é limitada quanto à eficácia de outros fármacos tópicos. Os autores frisam que nem todos os estudos incluídos são de elevada qualidade e apontam como principais limitações a curta duração e número de participantes dos mesmos, contribuindo para um potencial viés – sobrestimação do efeito terapêutico, pela extrapolação de resultados de estudos de curta duração para uma patologia crónica. Assim, foi atribuído um nível de evidência 2 a esta meta-análise.

A segunda meta-análise encontrada (Quadro II) incluiu 4 ECAC.<sup>22</sup> Três dos estudos, com um total de 593 participantes, compararam o uso de diclofenac tópico em solução com placebo. Os autores concluíram existir um efeito benéfico do diclofenac na redução da dor (*effect size* de  $-0,33$  a favor do diclofenac, o que corresponde a uma redução de 1,6 unidades na subescala WOMAC-LK para a dor, que varia entre 0 e 20). A escala WOMAC é um instrumento que mede o estado funcional autoreportado em 3 dimensões: dor, rigidez e função. Como limitação desta meta-análise, os autores apresentam o facto dos estudos terem sido patrocinados pela indústria farmacêutica. Uma vez que dois dos ECAC não cumpriam critérios de elevada qualidade (*follow-up* inferior a 80%), foi atribuído um nível de evidência 2.

A meta-análise de Biswal *et al*<sup>23</sup> (Quadro II) procurou avaliar se existia uma diminuição da eficácia dos AINE tópicos ao longo do tempo, conforme sugeriam outras publicações. Após uma revisão sistemática da literatura procurando ECAC com duração igual ou superior a 4 semanas, tendo como único *outcome* a diminuição da dor, avaliaram 4 estudos. Não foi verificada diminuição da eficácia analgésica com a continuidade do tratamento. O *effect size* calculado foi de  $-0,28$ , a favor dos AINE, que pode ser relevante, dada a simplicidade e segurança da intervenção testada. Os autores destacam

a reduzida quantidade de estudos avaliados como a principal limitação desta meta-análise, referindo ainda que, uma vez que incluíram estudos com *follow-up* diversificado, e testando apenas dois fármacos (eltenac e diclofenac), os resultados poderão não ser extrapoláveis a todos os compostos. Um dos ECAC não preenche os critérios de elevada qualidade (*follow-up* inferior a 80%), pelo que se atribuiu um nível de evidência 2.

Lin *et al* (Quadro II) reuniram na sua meta-análise um número de ECAC que variou entre 6 e 7, para as duas primeiras semanas, e 2 e 3 na terceira e quarta semanas.<sup>24</sup> Os ECAC estudaram AINE tópicos diferentes (salicilatos, diclofenac, eltenac e ibuprofeno) em diversas posologias. A análise mostrou uma redução da dor com os AINE tópicos ao fim de uma e duas semanas, mas a partir das três semanas as diferenças já não se verificaram. Dada a heterogeneidade dos fármacos e posologias, o pequeno número de estudos incluídos na análise das duas últimas semanas e a possibilidade de viés de publicação identificada pelos autores, atribuiu-se a este artigo um nível de evidência 2.

## CONCLUSÕES

A evidência disponível, limitada a ECAC de duração máxima de 12 semanas e com limitações metodológicas, suporta a eficácia da utilização de AINE tópicos na redução da dor por OA do joelho (SORT B). A par do seu benefício no tratamento da dor, os AINE tópicos apresentam um bom perfil de segurança, sendo que os efeitos adversos mais frequentes, comparativamente ao placebo, são xerose cutânea local *minor*<sup>22</sup>/dermatite/reações cutâneas locais.<sup>24-25</sup>

Entre as meta-análises, o diclofenac é o AINE tópico mais bem estudado e o que apresenta resultados mais consistentes.<sup>17,22-23</sup> Os seus efeitos analgésicos parecem depender mais da absorção nos tecidos periarticulares do que intrarticulares.<sup>26-27</sup> Admitindo-se que a incapacidade funcional associada à OA do joelho resulte parcialmente da restrição do movimento decorrente da sensação de dor,<sup>25,28</sup> a analgesia proporcionada pelos AINE tópicos poderá auxiliar estes doentes a manter a sua atividade diária e qualidade de vida.

Em Portugal, ainda que a oferta disponível seja diversa, algumas das formulações versadas na revisão não existem, sendo que muitos dos produtos comercializa-



dos são combinações de AINE com outros compostos não versados pela literatura revista, com enorme variedade de concentrações ou formas farmacêuticas. Mais acresce que poucos são compartilhados.

A NOC do NICE fez uma análise ao perfil de custo-efetividade destes fármacos, baseando-se em 4 estudos, afirmando que, apesar do tratamento com AINE tópicos ser mais dispendioso do que a utilização das formulações orais, estes serão custo-efetivos, dada a prevenção ou, pelo menos, atraso dos eventos adversos associados ao uso crónico de AINE orais.<sup>6</sup>

Contudo, apesar de combinarem uma exposição sistémica baixa com uma analgesia eficaz, estes fármacos carecem de maior estudo, sobretudo por períodos mais longos de tempo, com determinação dos fatores preditivos da resposta a estes analgésicos e com comparação direta da eficácia e segurança face aos AINE orais e/ou ao paracetamol.

Aguardam-se novos estudos que estabeleçam diferenças entre os vários fármacos tópicos e as suas posologias no tratamento da dor por gonartrose, esclarecendo quais os mais eficazes, uma vez que o benefício pode ser mais fármaco-específico do que classe-específico.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):3-25.
2. Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am Acad Fam Physician*. 2000;61(6):1765-804.
3. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (Pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(10):2002-12.
4. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (Pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2017-23.
5. Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson J, Maresh CM, Tiberio DP, Joyce ME, et al. Effect of cetylated fatty acid topical cream on functional mobility and quality of life of patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):767-74.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians (UK); 2008. (NICE Clinical Guidelines, No. 59.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48984/>
7. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on functional limitations of elders in the Framingham study. *Am J Public Health*. 1994;84(3):351-8.
8. Özgüney I. An alternative topical treatment of osteoarthritis of the knee with cutaneous diclofenac solution. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(10):1805-6.
9. Banning M. Topical diclofenac: clinical effectiveness and current uses in osteoarthritis of the knee and soft tissue injuries. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(16):2921-9.
10. Bookman AAM, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2004;171(4):333-8.
11. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother*. 2009;43(11):1765-73.
12. American Geriatrics Society. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331-46.
13. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008;15(3):e372-82.
14. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic disease: a comparison. *Drugs*. 2000;60(3):555-74.
15. Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, White G, Murray FE, McDermott DG, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ*. 1995;311(6996):22-6.
16. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34(2):415-32.
17. Derry S, Moore D, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(9):CD007400.
18. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
19. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):465-74.
20. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476-99.
21. Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. RACGP; July 2009.
22. Towheed TE. Pennsaid® therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2006;33(3):567-73.
23. Biswal S, Medhi B, Pandhi P. Longterm efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1841-4.
24. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal

anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7461):324.

25. Altman RD, Barthel HR. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011;71(10):1259-79.
26. Moen M. Topical diclofenac solution. *Drugs*. 2009;69(18):2621-32.
27. Gondolph-Zink B, Gronwald U. Active-substance concentration in articular and periarticular tissues of the knee joint after cutaneous application of diclofenac diethylammonium Emulgel [abstract]. *Aktuelle Rheumatologie*. 1996;21(6):298-304.
28. Berner T, Gold MS, Speiller M. Correlation of pain relief with function and global rating of disease in knee osteoarthritis: data from randomized controlled trials of diclofenac sodium 1% gel. In *Academy of Nurse Practitioners 24th National Conference 2009 Jun 17-21; Austin (TX)*.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não ter conflito de interesses.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Margarida Moreira  
Rua da Praia, n.º 186 - Fieiro – Aguçadoura, 4495-031 Póvoa de Varzim  
e-mail: mmargmoreira@gmail.com

Recebido em 30-05-2013

Aceite para publicação em 18-09-2013

*Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.*

---

## ABSTRACT

### TOPICAL NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR PAIN IN OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE – AN EVIDENCE BASED REVIEW

**Aim:** Osteoarthritis (OA) is a common form of degenerative joint disease with increasing prevalence. The knee is the most frequently affected joint and pain is an incapacitating symptom. The first line of treatment includes oral analgesics like acetaminophen and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). However, the latter are associated with potentially severe side effects, making topical NSAID a possible, safer alternative. The aim of this review is to examine the evidence for the efficacy and safety of topical NSAID in the management of OA of the knee.

**Data sources:** The National Guideline Clearinghouse, TRIP, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, MEDLINE and other sites of international scientific associations were searched.

**Review methods:** Databases were searched for guidelines and publications appearing between January and December 2012, in Portuguese, English or Spanish, using the search terms (“Administration, Topical” OR “Administration, Cutaneous”) AND (“Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”) AND “Osteoarthritis”. To evaluate the level of evidence and the strength of recommendations, the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) of the American Academy of Family Physicians was used.

**Results:** We found 96 articles, of which 8 fulfilled the inclusion criteria. There were 4 guidelines and 4 meta-analyses selected for inclusion in this review. These studies show the short-term benefits for pain relief in OA of the knee with the use of topical NSAID. They demonstrate its tolerability and safety profile with few adverse effects.

**Conclusions:** The available evidence from Randomized Controlled Trials of up to 12 weeks duration supports the efficacy of topical NSAID for pain control in OA of the knee (SORT B). Studies differed in the drugs investigated, as well as in the duration of treatment. This heterogeneity limits the conclusions that can be drawn and the generalizability of results. Studies with a longer period of follow-up are required.

**Keywords:** Administration; Topical; Administration; Cutaneous; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Osteoarthritis; Knee.

---