

Eficácia Analgésica do Uso de Dose Alta de Morfina Intra-articular em Pacientes Submetidos à Artroplastia Total de Joelho*

*Analgesic Efficacy of the Intra-Articular Administration of High Doses of Morphine in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty**

João Batista Santos Garcia Garcia, TSA¹, José Osvaldo Barbosa Neto², José Wanderley Vasconcelos³,
Letácio Santos Garcia Ferro⁴ e Rafaelle Carvalho e Silva⁴

RESUMO

Garcia JBS, Barbosa Neto JO, Vasconcelos JW, Ferro LSG, Silva RC – Eficácia Analgésica do Uso de Dose Alta de Morfina Intra-articular em Pacientes Submetidos à Artroplastia Total de Joelho

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Apesar da eficácia da morfina intra-articular (IA) permanecer controversa, tem-se mostrado que doses maiores promovem melhores resultados e, conseqüentemente, menor consumo pós-operatório de analgésico, caracterizando, assim, efeito dose-dependente na ação periférica. Foi conduzido estudo controlado, aleatório e duplamente encoberto para avaliar a eficácia de 10 mg de morfina por via intra-articular em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho.

MÉTODO: Foram avaliados 50 pacientes submetidos à artroplastia total de joelho, distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o grupo-tratamento recebeu 10 mg (1 mL) de morfina por via intra-articular diluído em 19 mL de solução fisiológica a 0,9% (SF), enquanto o grupo-controle recebeu injeção intra-articular contendo 20 mL de SF, ambos após o fechamento da cápsula articular, ao final da operação. Morfina subcutânea sob demanda esteve disponível para dor residual. As seguintes variáveis foram avaliadas: intensidade da dor graduada na Escala Numérica (EN) às 2 h (M1), 6 h (M2), 12 h (M3) e 24 h (M4) após injeção IA; tempo para primeira solicitação de analgésico; consumo de analgésicos e efeitos adversos.

CONCLUSÕES: O grupo-tratamento apresentou menores valores na EN que o grupo-controle em M1 e M2, enquanto que nos outros momentos não houve diferença significativa. O intervalo para primeira solicitação de analgésicos foi significativamente maior no grupo-

tratamento e o consumo de analgésicos nas primeiras 24 horas foi menor neste grupo. Não houve diferença entre incidência de efeitos adversos entre os grupos. Concluiu-se que 10 mg de morfina reduziram dor pós-operatória 2 e 6 horas após injeção IA, promoveram maior período sem analgésico de resgate e reduziram seu consumo nas primeiras 24 horas.

Unitermos: ANALGESIA, Pós-operatória: intra-articular; ANALGÉSICOS, Opióide: morfina; CIRURGIA, Ortopédica: artroplastia de joelho.

SUMMARY

Garcia JBS, Barbosa Neto JO, Vasconcelos JW, Ferro LSG, Silva RC – Analgesic Efficacy of the Intra-articular Administration of High Doses of Morphine in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Although the efficacy of intra-articular (IA) morphine is still controversial, it has been shown that higher doses promote better results and consequently decrease postoperative analgesic consumption, characterizing a dose-dependent peripheral action. A controlled, randomized, double-blind study was undertaken to evaluate the efficacy of the intra-articular administration of 10 mg of morphine in patients undergoing total knee arthroplasty.

METHODS: Fifty patients undergoing total knee arthroplasty were randomly divided into two groups: the treatment group received 10 mg (1 mL) of intra-articular morphine diluted in 19 mL of NS, while the control group received the intra-articular administration of 20 mL of NS, both after closure of the capsule at the end of the surgery. On demand subcutaneous morphine was available for residual pain. The following parameters were evaluated: pain severity according to the numeric scale (NS), 2 h (M1), 6 h (M2), 12 h (M3), and 24 h (M4) after the IA injection; time until the first request of analgesic; analgesic consumption, and side effects.

CONCLUSIONS: The treatment group had lower NS than the control group in M1 and M2, while significant differences were not observed in the other moments. The time until the first request of analgesics was significantly higher in the treatment group, and analgesic consumption in the first 24 hours was also lower in this group. The incidence of side effects did not differ between both groups. We concluded that the postoperative IA administration of 10 mg of morphine promoted a longer period without rescue analgesics and reduced their consumption in the first 24 hours.

Keywords: ANALGESIA, Postoperative: intra-articular; ANALGESICS, Opioids: morphine; SURGERY, Orthopedic: knee arthroplasty.

* Recebido (**Received from**) o Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU/UFMA)

1. Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da UFMA; Responsável pelo Serviço de Dor do HU/UFMA e do Instituto Maranhense de Oncologia
2. Pós-graduando; Médico-residente de Anestesiologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
3. Professor-adjunto da Disciplina de Ortopedia e Traumatologia da UFMA
4. Graduando em Medicina; Membro da Liga Acadêmica de Dor, UFMA

Apresentado (**Submitted**) em 14 de junho de 2009
Aceito (**Accepted**) para publicação em 5 de outubro de 2009

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):
Dr. João Batista Santos Garcia
Avenida São Marcos, Lote 4, Quadra C
Edifício Varandas do Atlântico, ap. 502.
Bairro Ponta D'Areia
165077-210 São Luis, MA
E-mail: jbgarcia@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O período pós-operatório da artroplastia total de joelho (ATJ) é reconhecido como muito doloroso e os pacientes frequentemente necessitam de analgésicos com escores de dor elevados, o que resulta em importante morbidade.¹⁻³ Várias abordagens para controle adequado da dor foram estudadas em pacientes submetidos à intervenção cirúrgica no joelho, desde a administração de analgésicos como anti-inflamatórios não esteroides (AINE) por via sistêmica; opioides por via sistêmica e espinal; e analgesia controlada pelo paciente, mantendo o paciente exposto a riscos inerentes aos procedimentos invasivos e efeitos adversos dos analgésicos por via sistêmica.^{2,4-6}

Uma opção terapêutica é a administração intra-articular de analgésicos opioides, que surgiu quando estudos experimentais identificaram mobilização de receptores opioides no tecido periférico, induzida por estímulo inflamatório e com efeitos reversíveis por antagonista opioide específico. Verificou-se, ainda, ação anti-inflamatória sobre o tecido sinovial, produzindo analgesia semelhante à dexametasona, bem como redução da quantidade de leucócitos na articulação cronicamente inflamada.^{7,8}

Em vista da possibilidade do uso local de morfina através de injeção IA, vários ensaios clínicos têm comparado doses de 1 mg de morfina com placebo, obtendo resultados bem controversos, principalmente no que se refere à analgesia no pós-operatório (PO) imediato (0 a 2 horas). Por outro lado, têm importância em demonstrar efeito tardio (6 a 24 horas) positivo desta terapia.⁹⁻¹² Esta descoberta encorajou estudos subsequentes, utilizando doses maiores de morfina, que observaram redução progressiva nos escores de dor e no consumo analgésico no pós-operatório à medida que foram experimentados aumentos sucessivos da dose do opioide, caracterizando efeito dose-dependente.¹³

No caso da ATJ, poucos autores têm avaliado o uso de doses de morfina superiores a 5 mg, combinada ou não com anestésicos locais, chegando a resultados que podem ser considerados controversos.^{1,14-17}

Tendo em vista a falta de conhecimento quanto aos efeitos de doses mais elevadas de morfina por via IA no controle da dor pós-operatória da ATJ, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia analgésica de 10 mg de morfina administrada por via intra-articular em pacientes submetidos ao referido procedimento.

MÉTODO

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes antes da primeira avaliação.

Foram incluídos aleatoriamente 50 pacientes submetidos à artroplastia total de joelho (ATJ) que foram distribuídos aleatoriamente para um de dois grupos: Grupo-tratamento e Grupo-controle. Foram excluídos do estudo os pacientes que se recusaram a participar, pacientes classificados como classe ASA IV ou ASA V de estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas, pacientes com doença psiquiátrica, dependente de drogas, com alergia conhecida à morfina e os que receberam alta hospitalar antes das primeiras 24 horas de pós-operatório.

Todos os procedimentos foram realizados sob raqui-anestesia, sendo utilizados 15 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%, sem opioide associado. Foi permitido o uso de benzodiazepínico para sedação do paciente quando considerado necessário pelo anestesiológico.

O procedimento cirúrgico do membro inferior foi realizado com a utilização de torniquete pneumático na raiz da coxa e consistiu de incisão mediana feita para abordagem da articulação do joelho, seguida da luxação e rebatimento lateral da patela. Foi usada prótese cimentada, com ou sem inclusão de prótese patelar, segundo indicação ortopédica. A inclusão da prótese patelar não foi considerada critério de exclusão.

Ao final do procedimento, a hemostasia local foi realizada, sendo então colocado dreno de sucção por meio de abertura diferente daquela da ferida operatória, seguido da síntese dos planos da ferida. Antes do fechamento completo da pele, procedia-se a injeção intra-articular da solução determinada para o caso. Em todos os pacientes, o dreno foi aberto após 15 minutos.

Os pacientes foram alocados nos grupos por meio de sorteio, sem a participação do avaliador, do cirurgião ou do paciente. A solução foi preparada pela Divisão de Farmácia e levada para a sala cirúrgica identificada somente pelo número do caso. Um cartão para cada indivíduo da pesquisa contendo o grupo para o qual foi alocado foi preparado e oculto em envelope selado identificado somente pelo número do caso, não tendo sido aberto até o final da intervenção. O grupo-tratamento recebeu 10 mg (1 mL) de morfina, diluído com mais 19 mL de solução fisiológica a 0,9% (total de 20 mL), enquanto o grupo-controle recebeu 20 mL de solução fisiológica a 0,9%. Todos os pacientes tiveram acesso à terapia analgésica de resgate, sendo utilizada 5 mg de morfina por via subcutânea, mediante solicitação, sendo estabelecido período mínimo de quatro horas entre as tomadas. Dose adicional de 5 mg poderia ser utilizada em caso de persistência da dor. Os pacientes foram claramente instruídos a solicitar o analgésico em caso de dor e a equipe de enfermagem foi devidamente treinada. Dados referentes à idade, sexo, raça, peso e altura, intensidade da dor pré-operatória e duração da operação foram coletados.

Foram feitas avaliações sistemáticas da dor com o paciente em repouso nos seguintes momentos: 2 horas após injeção IA (M1), 6 horas após injeção IA (M2), 12 horas após injeção IA (M3) e 24 horas após injeção IA (M4). Para avaliação, foi utilizada a Escala Numérica (EN)¹⁷ após ter sido explicada aos pacientes. Essa escala consta de um eixo numerado de 0 a 10, na qual uma extremidade (zero) indica ausência de dor e a outra (dez), a pior dor possível.

Foi verificado o uso de medicação de resgate, quantificando um tempo (Tr) decorrido entre a injeção intra-articular da solução e a primeira dose de analgésico, além do consumo total do analgésico de resgate nas 24 horas que se seguiram ao ato cirúrgico. Foram pesquisados efeitos colaterais como: tontura, náusea, vômito, prurido e/ou urticária, agitação, desorientação, depressão e sonolência.

Os resultados foram tabulados em programa de banco de dados eletrônicos e exportados para o programa BIO STAT 4.0,¹⁸ onde foi realizada a análise estatística. Para detectar

se as variáveis eram normalmente distribuídas, utilizou-se o teste Shapiro-Wilks, seguido da utilização de testes paramétricos para as variáveis que seguiram distribuição normal e não paramétricos para as demais.

Os dados antropométricos foram comparados por meio do teste *t* de Student para as variáveis: peso e altura, e o teste de Mann-Whitney para idade e tempo de operação. Na comparação dos grupos quanto ao sexo, foi utilizado teste Exato de Fisher.

Para comparação dos valores obtidos na EN entre os momentos (M), dentro de cada grupo estudado, foi usado o teste de Friedman e para compará-los entre os grupos, o teste de Mann-Whitney. Este último teste foi utilizado ainda para comparar o consumo de analgésico e o intervalo para primeira solicitação de analgésico entre os grupos estudados.

Para avaliar se houve correlação entre dor no período pré-operatório com o aumento do Tr, e com redução do consumo de analgésicos no pós-operatório, foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Para avaliar a significância da presença de efeitos colaterais, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Foi adotado nível de significância de 5% em todos os testes realizados.

O tamanho da amostra foi calculado tendo como base o consumo total de analgésicos durante o estudo. Foi estabelecido que uma população de 25 pacientes por grupo seria suficiente para detectar diferença em cerca de 50% entre as médias do consumo total de analgésicos de cada grupo com poder de 98% e erro tipo I de 0,01.

RESULTADOS

Os dois grupos não apresentaram diferença quanto à idade, sexo, peso e altura. O tempo médio de operação foi de 150 minutos, sem diferença entre os grupos. A Tabela I mostra os dados demográficos dos pacientes incluídos.

A Tabela II exibe a intensidade da dor na EN (mediana e variação) nos diferentes momentos (M) estudados. A Figura 1 mostra o comportamento da média dos escores de dor obtidos na EN, ao longo de 24 horas, comparando os grupos. Houve diferença apenas em M1 ($p = 0,0215$) e M2 ($p = 0,0059$), nos quais o grupo-tratamento apresentou menores valores na EN.

Comparando os momentos em cada grupo ao longo das primeiras 24 horas de pós-operatório, o grupo-tratamento apresentou diferença estatística entre a intensidade de dor nos momentos: pré-operatório e M3 (PreOP > M3; $p = 0,0051$) e pré-operatório e M4 (PreOP > M4; $p = 0,0051$). Já no grupo-controle, foi encontrada diferença estatística significativa entre os momentos pré-operatório e M4 (PreOP > M4; $p = 0,0093$); M1 e M4 (M1 > M4; $p = 0,0051$); e M2 e M4 (M2 > M4; $p < 0,0001$).

Quando comparados os grupos quanto à medicação de resgate, o grupo-tratamento teve consumo significativamente menor que o grupo-controle ($p = 0,0001$). O consumo médio no período de 24 horas foi de 12,2 mg de morfina para o grupo-tratamento e 20,6 mg para o grupo-controle. A Figura 2 mostra o consumo total, para cada grupo, durante todo o estudo.

O grupo-controle solicitou a primeira dose de analgésico de resgate em tempo significativamente menor que o submetido

Tabela I – Dados Demográficos (Média ± Desvio-Padrão)

Variáveis	Grupo		p
	Tratamento (n = 25)	Controle (n = 25)	
Idade (anos)*	66,16 ± 7,39	64,44 ± 9,91	ns
Peso(kg)*	73,36 ± 13,82	68,92 ± 13,97	ns
Altura (cm)*	160,52 ± 7,56	159,32 ± 7,64	ns
Sexo			ns
Masculino	10	8	
Feminino	15	17	

*Valores expressos em Média ± Desvio-padrão
ns = não significativo; Teste de Mann-Whitney; Teste *t* de Student; Exato de Fisher.

Tabela II – Intensidade de Dor Avaliada pela Escala Numérica (EN)

Variáveis	Grupo		p
	Tratamento (n = 25)	Controle (n = 25)	
Pré-operatório	5 (3-9)	7 (5-9)	ns
M1	0 (0-8)	8 (5-10)	0,0215*
M2	5 (2-8)	8 (7-9)	0,0059*
M3	2 (0-6)	4 (0-7)	ns
M4	2 (0-4)	2 (0-6)	ns

Valores apresentados através da mediana (mínimo – máximo)
M1 = 2 h após morfina IA; M2 = 6 h após morfina IA; M3 = 12 h após morfina IA; M4 = 24 h após morfina IA;
ns = não significativo; (*) = significativo ($p < 0,05$) – Teste de Mann-Whitney.

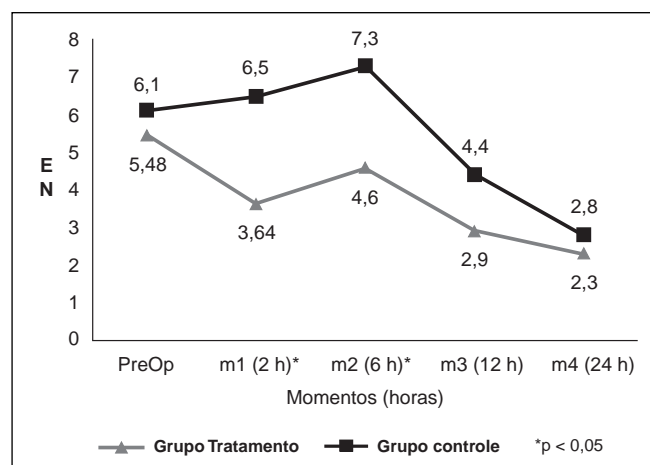


Figura 1 – Comparação dos Escores de Intensidade da Dor Entre os Grupos durante as Primeiras 24 horas de Pós-operatório. Dados apresentados em médias. Teste de Friedman.

à injeção IA de morfina ($p = 0,0166$), sendo de 3,5 horas para o grupo que recebeu morfina e 2 horas para o grupo que recebeu placebo. A Figura 3 representa as medianas, valores máximos e mínimos referentes ao tempo em horas em que os pacientes solicitaram a morfina de resgate.

Não foi observada correlação entre dor no período pré-operatório e o tempo para consumo da primeira dose de analgésico no grupo-tratamento ($p = 0,8627$) e nem no grupo-controle ($p = 0,8952$). Da mesma forma, não houve correlação estatística significativa entre a intensidade de dor no período

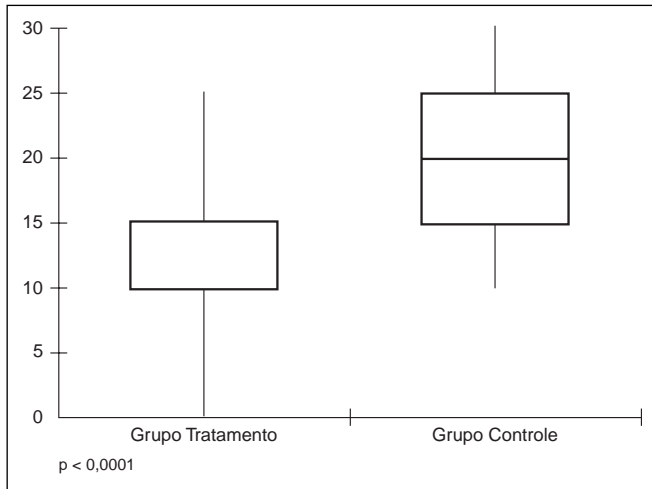


Figura 2 – Comparação do Consumo de Analgésico de Resgate entre Grupos.

Valores apresentados como mediana e variação (mínimo e máximo).
Teste de Mann-Whitney.

pré-operatório e o consumo de analgésico para o grupo-tratamento ($p = 0,8904$) e nem para grupo-controle ($p = 0,4044$). Foram encontrados alguns efeitos adversos nos pacientes em estudo, mas sem diferença estatística entre os grupos conforme demonstrado, sendo sonolência (grupo-tratamento: 4/25; grupo-controle: 4/25); náuseas (grupo-tratamento: 10/25; grupo-controle: 13/25) e vômitos (grupo-tratamento: 7/25; grupo-controle: 7/25) os mais frequentes.

DISCUSSÃO

O tamanho da amostra utilizada nesse estudo está em conformidade com a recomendação feita por alguns autores em revisão sistemática, que apontam esse fator como importante causa de falha na distribuição aleatória dos pacientes com dor moderada a intensa, causando interpretação equivocada dos resultados, por aumentar o risco de falso-positivos. Afirmando, ainda, que amostras com mais de 40 pacientes (20 por grupo) são recomendadas para minimizar esse problema.¹⁹ Neste estudo, o torniquete pneumático foi usado em todos os procedimentos, sendo desinsuflado 15 minutos após a injeção IA, com objetivo de proporcionar maior tempo para ligação da morfina a seu receptor. Foi sugerido em estudo que a ligação tecidual e, portanto, a eficácia de anestésico local, poderia ser aumentada com maior permanência do torniquete após sua injeção IA. O autor demonstrou, ao avaliar a farmacocinética dessa medicação, elevação da concentração plasmática à medida que o tempo entre a injeção intra-articular e a liberação do torniquete era diminuída, provavelmente por haver aumento do fluxo sanguíneo local, levando à maior absorção sistêmica do fármaco.²⁰

Com base nessa evidência, Whitford estudou a contribuição do tempo de permanência do torniquete pneumático para analgesia de pacientes submetidos à operação artroscópica de joelho. Os pacientes receberam injeção intra-articular de

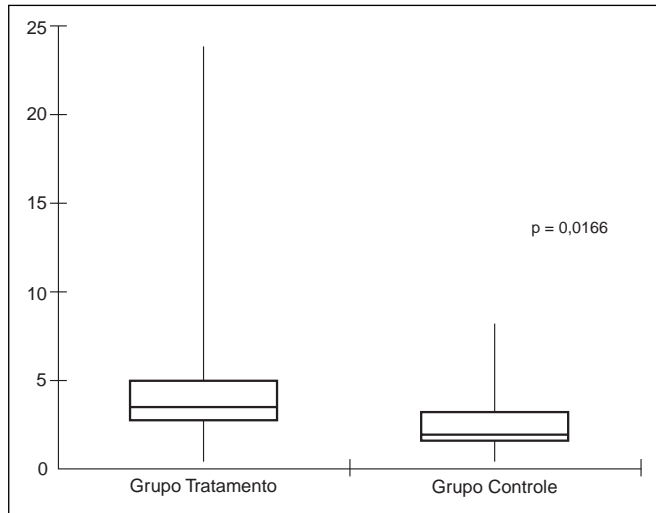


Figura 3 – Comparação do Intervalo de Tempo para Consumo da Primeira Dose de Analgésico de Resgate.

Dados apresentados como mediana e variações (mínimo e máximo).
Teste de Mann-Whitney.

5 mg de morfina em 25 mL de solução fisiológica a 0,9% e o torniquete permaneceu insuflado por 10 minutos no primeiro grupo, enquanto que no segundo foi retirado logo após a aplicação do fármaco. Foi encontrada redução significativa da dor e consumo de analgésicos, além de aumentar o tempo para solicitação da primeira dose de analgésico de resgate no primeiro grupo. O autor atribuiu esse fenômeno à retirada da morfina de seus receptores, em razão do aumento do fluxo sanguíneo local por reperfusão pós-isquemia quando o torniquete é liberado precocemente.²¹

A escolha da dose de morfina (10 mg) neste estudo baseou-se na análise de dois aspectos conhecidos a partir de trabalhos realizados em pacientes submetidos à artroscopia. O primeiro deles diz respeito ao fato de ter sido demonstrado, e reafirmado em revisão sistemática do tema, que haveria redução na dor pós-operatória quando fossem utilizadas doses maiores que 5 mg do opioide, caracterizando um efeito dose-dependente na analgesia.^{13,22}

O segundo aspecto é o de que a ATJ, diferente da artroscopia, é procedimento que cursa com maior trauma tecidual e mais dor; portanto, doses preconizadas para artroscopia não podem ser aplicadas neste estudo. Esse problema já foi apontado desde os primeiros estudos em ATJ,²³ quando se sugeriu que a adição de morfina à bupivacaína por via IA não foi eficaz na redução da dor pós-operatória devido à escolha de baixa dose do opioide.

Em termos de segurança, não parece haver contraindicação ao uso de morfina por via IA para analgesia pós-operatória. Em um estudo *in vitro*, Jaureguito cultivou cartilagem humana extraída durante intervenção cirúrgica para ATJ de pacientes com osteoartrite. Em seguida, diferentes concentrações de morfina em SF (0,04, 0,2 e 0,4 mg.mL⁻¹) e morfina associada à bupivacaína a 0,25% foram adicionadas à cultura, além da incorporação de radionucleotídeos (10 mCi.mL⁻¹ ³⁵SO₄) ao final do período de incubação para avaliar a síntese de

proteoglicanos. Cortes histológicos seriados corados com hematoxilina/eosina e microscopia por transmissão de elétrons foram utilizados para avaliar anormalidades estruturais e celulares, além de integridade histológica. O autor demonstrou redução dose-dependente na incorporação do radioisotopo nas amostras após 12 horas de incubação. No entanto, foi observada normalização após 72 horas, mesmo quando concentrações maiores de morfina foram utilizadas. Esses resultados indicaram diminuição transitória na síntese de proteoglicanos, alteração no metabolismo e lesão celular que, no entanto, regridem após o terceiro dia. Além do mais, nenhuma lesão histológica ou ultraestrutural à cartilagem foi encontrada à microscopia quando esta foi exposta à morfina.²⁴

O método de analgesia de resgate escolhido para este estudo foi 5 mg de morfina por via subcutânea, que foi suficiente para promover analgesia pós-operatória satisfatória ao grupo que não recebeu morfina por via intra-articular nos momentos M3 e M4. Já nos momentos M1 e M2, nos quais esse grupo (controle) apresentou escores mais elevados na EN, doses adicionais de morfina subcutânea foram administradas até controle adequado da dor. A decisão de utilizar a mesma medicação como cointervenção foi tomada para tentar evitar que o efeito da terapia em estudo fosse mascarado pela ação sinérgica de outra classe de fármaco. A via subcutânea foi preferida por ser via segura e possuir eficácia semelhante à via venosa com mínimos efeitos colaterais, sendo via de administração largamente utilizada no controle da exacerbação da dor.^{25,26}

No presente estudo, a avaliação da eficácia analgésica da morfina foi dividida em avaliação direta e indireta: a primeira baseou-se na análise comparativa dos escores de dor obtidos por meio da EN nos momentos (M) entre os grupos e entre os momentos em cada grupo; na segunda, foi avaliada a comparação entre os grupos quanto ao tempo (Tr) para a solicitação da primeira dose de analgésico de resgate, além da quantificação do consumo total de analgésico. Essa forma de análise foi utilizada em artigo de revisão²² e segue a tendência geral da maioria dos estudos neste tema. Acredita-se que esta seja a melhor forma de avaliar a eficácia da terapia, pois, considerando que o efeito da cointervenção com analgésico de resgate tende a homogeneizar os escores obtidos na EN, ao serem analisados os dados indiretos pode-se caracterizar a eficácia da morfina IA de forma mais confiável.

A possibilidade de que a redução da dor e da necessidade de analgésicos após o uso de morfina por via IA fosse causada por efeito sistêmico foi estudada por diversos autores que demonstraram que a via IA foi superior à via venosa na redução de dor e, em alguns casos, a diferença entre os grupos não atingiu significância estatística. No entanto, em nenhum dos estudos foi demonstrada superioridade da via venosa quando comparada à dose semelhante dada por via intra-articular.^{10,27,28}

Foi sugerido, ainda, que a morfina por via IA tivesse efeito mais prolongado que a via venosa, quando doses semelhantes fossem utilizadas. Foi postulado que essa diferença estaria relacionada com a glicuronização intra-articular, que produziria morfina-6-glicuronídeo, um metabólito que possui maior meia-vida e seria responsável pelo maior tempo de ação. Em seu estudo, o mesmo autor demonstrou níveis

plasmáticos de morfina após injeção IA de 5 mg de morfina inferiores a 10 ng.mL⁻¹, insuficientes, segundo o autor, para produzir analgesia sistêmica.²⁹

Em outro estudo, os níveis plasmáticos de morfina, mensurados após injeção de 5 mg, atingiram concentração média de 3,5 ng.mL⁻¹, duas horas após injeção IA e 6,5 ng.mL⁻¹, quando dada por via venosa.²⁷ Apesar da maior concentração plasmática no grupo que recebeu por via IV, os grupos não diferiram quanto aos valores obtidos na escala analógica-visual (VAS) durante o período precoce (1, 2 e 4 horas de pós-operatório), porém o grupo que recebeu a medicação por via IA obteve menores níveis na VAS às 6 e 24 horas.²⁷

Quando se comparou 10 mg de morfina pelas vias IA e intramuscular, o grupo que recebeu o fármaco por via IA apresentou redução significativa dos escores de dor e no consumo de analgésicos adicionais, porém não foi identificada diferença entre os grupos quanto à concentração plasmática de morfina nos tempos estudados (15 minutos, 1, 2, 4, 24 horas). Os níveis séricos se mantiveram constantemente baixos, não atingindo concentração efetiva mínima em nenhum momento do estudo. O autor sugeriu, então, que os resultados encontrados deveriam-se, principalmente, ao efeito periférico do opioide.³⁰

A avaliação pós-operatória pode ser dividida em três fases: fase precoce (0 a 2 horas), na qual o efeito residual da anestesia/analgesia feita no intraoperatório poderia levar a viés no estudo; fase intermediária (2 a 6 horas), na qual o efeito dessas medicações normalmente começaria a diminuir; e fase tardia (6 a 24 horas), na qual o efeito analgésico encontrado seria predominantemente local.²² No presente estudo, os pacientes foram avaliados no pré-operatório, 2 (M1), 6 (M2), 12 (M3) e 24 horas (M4) após injeção IA de morfina.

Para diminuir a influência do procedimento anestésico na avaliação de M1, optou-se por utilizar raquianestesia com bupivacaína 15 mg sem adição de opioide e não foi utilizada anestesia local durante o procedimento. Não foram associadas medicações analgésicas em nenhum momento do intra ou do pós-operatório.

Na avaliação direta, foi encontrada no estudo redução dos escores na EN no grupo-tratamento, em todos os momentos avaliados, mas demonstrando diferença estatística significativa somente em M1 e M2. Resultado semelhante foi encontrado por outro autor, que utilizou dose de 5 mg de morfina, porém apresentando apenas diferença estatística significativa quatro horas após a injeção IA.³²

A eficácia na redução dos escores de dor encontrados após uso de morfina IA após procedimentos artroscópicos ainda permanece controversa. Até o momento, foram feitas quatro revisões sistemáticas sobre o tema, sem conclusão com relação à sua eficácia.^{19,22,31,32} Diversos autores afirmam haver evidência de que esta via de administração seria eficaz na redução dos escores de dor, além da redução do consumo de analgésicos.^{33,34}

Esses resultados, no entanto, foram questionados recentemente com base no fato de existirem poucos estudos bem controlados e com boa qualidade metodológica. Foi afirmado ainda pelo autor que os ensaios clínicos de melhor qualidade e maior tamanho de amostra demonstraram que morfina IA

não seria método analgésico eficaz, pondo em dúvida a evidência dos ensaios favoráveis ao uso desta via.²²

No presente estudo, a avaliação dos escores de dor demonstrou tendência decrescente na intensidade de dor ao longo do tempo entre M2 e M4, em ambos os grupos. Quando se estudou a evolução da média das intensidades de dor entre a avaliação pré-operatória até M2, encontrou-se tendência crescente a partir de M1 no grupo que recebeu placebo, com pico às seis horas, enquanto o grupo que recebeu morfina apresentou tendência decrescente. Apesar dessa divergência dos escores, não foi encontrada diferença entre os momentos, ao longo do tempo a partir de M1 no grupo-tratamento, sendo detectada diferença somente entre os escores de dor pré-operatórios e os momentos M3 (12 h) e M4 (24 h). No grupo-controle, foi encontrada diferença estatística significativa entre os momentos M1 (2 h) e M4 (24 h); M2 (6 h) e M4 (24 h); além do pré-operatório e M4 (24 h). Esse comportamento encontrado nos grupos pode ser atribuído ao efeito residual da bupivacaína utilizada na raquianestesia, que, somado à morfina IA, reduziria de forma mais eficaz os escores de dor nas primeiras duas horas, porém não teria repercussão tão importante no grupo que recebeu somente placebo.

Na avaliação indireta, a primeira variável estudada foi o tempo necessário para solicitação do primeiro analgésico de resgate (Tr) que foi significativamente diferente, sendo mais longo no grupo que recebeu morfina, com medianas de 3,5 horas para o grupo-tratamento e 2 horas para o grupo-controle. Esse resultado foi comparável ao encontrado em estudo semelhante, sendo encontrado maior tempo para primeira dose de analgésico nos grupos que receberam 5 mg de morfina associada à bupivacaína com médias de 5,5 e 5 horas para os grupos com artrite reumatoide e osteoartrite, respectivamente.¹ Esses resultados foram ainda semelhantes aos de outro autor que comparou o uso IA de morfina, tramadol e placebo, encontrando tempo significativamente maior nos grupos que receberam opioide com médias de 34 e 33 minutos para morfina e tramadol, respectivamente. Porém, não houve diferença significativa entre os grupos que receberam medicação.³⁶

Essa forma de avaliação parece ser a melhor maneira de analisar a eficácia da morfina por via IA, pois é realizada com base no período em que o paciente deixa de estar sob efeito anestésico e antes do uso de qualquer forma de intervenção, permitindo que seja avaliado somente o efeito local do opioide estudado. Esse método tem sido sugerido como meio para aumentar a sensibilidade do estudo, assim como a quantificação do analgésico utilizado pelo paciente no pós-operatório.³²

A segunda variável estudada foi o consumo analgésico nas primeiras 24 horas, que foi significativamente maior para o grupo-controle, consoante com estudo semelhante.¹ No entanto, outros autores não encontraram redução significativa no consumo de analgésico, mas esses resultados podem ser atribuídos ao uso de dose baixa de morfina por via IA.^{14, 23}

Avaliando a hipótese de que escores baixos de dor pós-operatória e pouca inflamação seriam os responsáveis pelos resultados inconclusivos acerca da eficácia da via IA, o uso IA de morfina em intervenção cirúrgica por via artroscópica foi analisado em ensaio clínico, dividindo os pacientes em dois

grupos: “operação pouco inflamatória” e “operação muito inflamatória” e os alocou, aleatoriamente, em subgrupos, onde receberam morfina, bupivacaína ou placebo. No segundo grupo (muito inflamatória), o autor encontrou diferença estatística significativa entre os subgrupos quanto à redução dos escores de dor e redução no consumo de analgésicos, com destaque para o subgrupo que recebeu morfina. Já no primeiro grupo, a bupivacaína mostrou-se mais eficaz, com significativa redução nos escores, apesar do consumo de analgésico não ter apresentado diferença entre os subgrupos. Com base nesses resultados, o autor²⁶ sugeriu que a menor expressão de receptores opioides na articulação levaria à menor eficácia da morfina no grupo com operação “pouco inflamatória”.³⁷

No presente estudo, foi utilizada abordagem diferente para avaliar essa hipótese. Foram correlacionados os escores de dor no período pré-operatório com o consumo total de analgésico nas 24 horas de pós-operatório e com o Tr, variáveis que parecem estar mais relacionadas com a ação local da morfina. No entanto, não se encontrou correlação significativa entre elas, resultado que se opõe à hipótese de que maior dor no período pré-operatório e, possivelmente, mais inflamação, implicariam melhor controle com o uso de morfina IA.

Alguns efeitos colaterais foram encontrados durante o estudo, sendo os mais frequentes náusea, (40% no grupo-controle; 35% no grupo que recebeu morfina) e vômitos (28% em ambos os grupos). Esses sintomas foram autolimitados e não comprometeram a continuidade do estudo. Sonolência foi encontrada em apenas quatro pacientes (16%) de cada grupo, limitando-se à sonolência leve e sem maiores repercussões. Nenhum dos pacientes incluídos solicitou afastamento do estudo em decorrência de efeitos colaterais. Em trabalhos anteriores, o aparecimento de efeitos colaterais também não se mostrou fator limitante ao uso de morfina IA, tanto em artroscopia quanto em ATJ.^{1,13,14,37,38}

Quando essa técnica analgésica é comparada a outras quanto a efeitos colaterais, percentuais semelhantes de episódios de náuseas e vômitos são encontrados. Em estudo avaliando uso de analgesia controlada pelo paciente (PCA) peridural com sufentanil para controle de dor após ATJ, o autor encontrou percentual que variou de 38% a 40% nos grupos estudados. Em outro estudo em que o autor investigou a utilização espinal de 250 µg de morfina, isoladamente ou associada à clonidina, encontrou 20% de náuseas e vômitos nos grupos.^{3,4,39}

Uma limitação encontrada neste estudo foi predominância de pacientes do sexo feminino, fato que foi destacado como possível fator de confusão em ensaios clínicos.⁴ Foi observado que pacientes do sexo feminino queixam-se mais de dor no pós-operatório, em procedimentos artroscópicos de joelho, considerando o fator de risco para dor pós-operatória nesses procedimentos, com um risco relativo de 1,47 para dor leve a moderada, embora não exista diferença entre homens e mulheres quanto à dor intensa.⁴⁰

Foi possível concluir que o uso de 10 mg de morfina por via intra-articular promoveu maior tempo para consumo da primeira dose de analgésico, além de menor consumo total durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, levando, ainda, à redução significativa dos escores de dor às 2 e 6 horas de pós-operatório.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

1. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E et al. The efficacy of intra-articular analgesia after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis and in patients with osteoarthritis. *J Arthroplasty* 2001;16:306-311.
2. Pitimana-Aree S, Visalyaputra S, Komoltri C et al. An economic evaluation of bupivacaine plus fentanyl versus ropivacaine alone for patient-controlled epidural analgesia after total-knee replacement procedure: a double-blinded randomized study. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:446-451.
3. Klasen JA, Opitz SA, Melzer C et al. – Intraarticular, epidural, and intravenous analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:1021-1026.
4. Sitsen E, van Poorten F, van Alphen W et al. Postoperative epidural analgesia after total knee arthroplasty with sufentanil 1 microg/ml combined with ropivacaine 0.2%, ropivacaine 0.125%, or levobupivacaine 0.125%: a randomized, double-blind comparison. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32:475-480.
5. Sites BD, Beach M, Biggs R et al. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2003;96:1083-1088.
6. Good RP, Snedden MH, Schieber FC et al. Effects of a preoperative femoral nerve block on pain management and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Am J Orthop* 2007;36:554-557.
7. Stein C, Comisel K, Haimerl E et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325:1123-1126.

8. Stein C – The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*, 1995;332:1685-1690
9. Dalsgaard J, Felsby S, Juelsgaard P et al. Analgesi af lavdosis intraartikulaer morfin efter ambulant knæarthroskopi. *Ugeskr Laeger* 1993;155:4166-4169.
10. Björnsson A, Gupta A, Vegfors M et al. Intraarticular morphine for postoperative analgesia following knee arthroscopy. *Reg Anesth* 1994;19:104-108.
11. Chan ST. Intra-articular morphine and bupivacaine for pain relief after therapeutic arthroscopic knee surgery. *Singapore Med J* 1995; 36:35-37.
12. De Andres J, Valia JC, Barrera L et al. Intra-articular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of three different regimens. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:10-15.
13. Likar R, Kapral S, Steinkellner H et al. Dose-dependency of intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 1999;83:241-244.
14. Mauerman DR, Campbell M, Miller JS et al. Intra-articular morphine and/or bupivacaine in the management of pain after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12:546-552.
15. Ritter MA, Koehler M, Keating EM et al. Intra-articular morphine and/or bupivacaine after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:301-303.
16. Solheim N, Rosseland LA, Stubhaug A. Intra-articular morphine 5 mg after knee arthroscopy does not produce significant pain relief when administered to patients with moderate to severe pain via an intra-articular catheter. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:506-513.
17. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117-126.
18. Ayres M, Ayres Jr M, Ayres DL et al. Bioestat versão 4.0: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. Brasília, Ministério da Ciência e Tecnologia, 2005.
19. Rosseland LA. No evidence for analgesic effect of intra-articular morphine after knee arthroscopy: a qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:83-98.
20. Katz JA, Kaeding CS, Hill JR et al. The pharmacokinetics of bupivacaine when injected intra-articularly after knee arthroscopy. *Anesth Analg* 1988;67:872-875.
21. Whitford A, Healy M, Joshi GP et al. The effect of tourniquet release time on the analgesic efficacy of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 1997;84:791-793.
22. Gupta A, Bodin L, Holmström B et al. A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth Analg* 2001;93:761-770.
23. Badner NH, Bourne RB, Rorabeck CH et al. Addition of morphine to intra-articular bupivacaine does not improve analgesia following knee joint replacement. *Reg Anesth* 1997;22:347-350.
24. Jaureguito JW, Wilcox JF, Thisted RA et al. The effects of morphine on human articular cartilage of the knee: an in vitro study. *Arthroscopy* 2002;18:631-636.
25. Elsner F, Radbruch L, Loick G et al. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med* 2005;8:743-750.
26. Koshy RC, Kuriakose R, Sebastian P et al. Continuous morphine infusions for cancer pain in resource-scarce environments: comparison of the subcutaneous and intravenous routes of administration. *J Pain Pall Care Pharmacother* 2005;19:27-33.
27. Richardson MD, Bjorksten AR, Hart JA et al. The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia. *Arthroscopy* 1997;13:584-589.
28. Dierking GW, Ostergaard HT, Dissing CK et al. Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic meniscectomy. *Anaesthesia* 1994;49:627-629.
29. Joshi GP, McCarroll SM, Cooney CM et al. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:749-751.
30. Raj N, Sehgal A, Hall JE et al. Comparison of the analgesic efficacy and plasma concentrations of high-dose intra-articular and intramuscular morphine for knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:932-937.
31. Kalso E, Tramer MR, Carroll D et al. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systemic review. *Pain* 1997;71:127-134.
32. Kalso E, Smith L, McQuay HJ et al. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour-lessons learned from IA morphine. *Pain* 2002;98:269-275.
33. Karlsson J, Rydgren B, Eriksson B et al. Postoperative analgesic effects of intra-articular bupivacaine and morphine after arthroscopic cruciate ligament surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthroscopy* 1995;3:55-59.
34. Cepeda MS, Uribe C, Betancourt J et al. Pain relief after knee arthroscopy: intra-articular morphine, intra-articular bupivacaine, or subcutaneous morphine? *Reg Anesth* 1997;22:233-238.
35. Brandsson S, Karlsson J, Morberg P et al. Intraarticular morphine after arthroscopic ACL reconstruction: a double-blind placebo-controlled study of 40 patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71:280-285.
36. Akinci SB, Saricaoglu F, Atay OA et al. Analgesic effect of intra-articular tramadol compared with morphine after arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy* 2005;21:1060-1065.
37. Marchal JM, Delgado-Martinez AD, Poncela M et al. Does the type of arthroscopic surgery modify the analgesic effect of intraarticular morphine and bupivacaine? A preliminary study. *Clin J Pain* 2003; 19:240-246.
38. Alvarez-Cabo JM, Lopez-Rouco M, Gonzalez-Paleo JR. Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery. *Ambul Surg* 1998;6:179-182.
39. Bourke M, Hayes A, Doyle M et al. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 2000; 90:427-430.
40. Rosseland LA, Stubhaug A. Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain* 2004;112:248-253.

RESUMEN

García JBS, Barbosa Neto JO, Vasconcelos JW, Ferro LSG, Silva RC – Eficacia Analgésica del Uso de Dosis Alta de Morfina Intra-articular en Pacientes Sometidos a la Artroplastia Total de Rodilla.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: A pesar de que la eficacia de la morfina intra-articular (IA), permanece como algo controvertido, ha quedado demostrado que las dosis mayores generan mejores resultados y consecuentemente, un menor consumo postoperatorio de analgésico, caracterizando así, el efecto dosis-dependiente en la acción periférica. Fue realizado un estudio controlado, aleatorio y doble ciego para evaluar la eficacia de 10 mg de morfina por vía intra-articular en pacientes sometidos a la artroplastia total de rodilla.

MÉTODO: Se evaluaron 50 pacientes sometidos a la artroplastia total de rodilla, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: el grupo tratamiento recibió 10 mg (1 mL) de morfina por vía intra-articular diluido en 19 mL de solución fisiológica al 0,9% (SF), mientras que el grupo control recibió una inyección intra-articular con 20 mL de SF, ambos después del cierre de la cápsula articular, al final de la operación. La morfina subcutánea bajo demanda, estuvo disponible para el dolor residual. Se evaluaron las siguientes variables: intensidad del dolor graduada en la Escala Numérica (EN) a las 2h (M1), 6h (M2), 12h (M3) y 24h (M4), después de la inyección IA; tiempo para la primera solicitud de analgésico; y consumo de analgésicos y efectos adversos.

CONCLUSIONES: El grupo tratamiento presentó menores valores en la EN que el grupo control en M1 y M2, mientras que en los otros momentos, no se registró ninguna diferencia significativa. El intervalo para la primera solicitud de analgésicos fue significativamente mayor en el grupo tratamiento y el consumo de analgésicos en las primeras 24 horas fue menor en ese grupo. No hubo diferencia entre la incidencia de efectos adversos entre los grupos. Llegamos a la conclusión, de que 10 mg de morfina redujeron el dolor del postoperatorio entre 2 y 6 horas después de aplicada la inyección IA, y se generó un periodo mayor sin analgésico de rescate reduciendo su consumo en las primeras 24 horas.