

# Estudo Comparativo da Analgesia entre Bupivacaína e Morfina Intra-Articular em Osteoartrite de Joelho \*

## *Intra-Articular Bupivacaine and Morphine for Knee Osteoarthritis Analgesia. Comparative Study*

Miriam C B Gazi<sup>1</sup>; Adriana Machado Issy<sup>2</sup>; Rioko Kimiko Sakata, TSA<sup>2</sup>

### RESUMO

Gazi MCB, Issy AM, Sakata RK - Estudo Comparativo da Analgesia entre Bupivacaína e Morfina Intra-Articular em Osteoartrite de Joelho

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A osteoartrite é a mais freqüente entre as doenças articulares em pessoas idosas. O objetivo do estudo foi comparar o efeito analgésico da bupivacaína e da morfina por via intra-articular em pacientes portadores de osteoartrite de joelho.

**MÉTODO:** Foram avaliados 39 pacientes em estudo duplamente encoberto, divididos de forma aleatória, em dois grupos: os do G1 (n = 18) receberam 1 mg (1 mL) de morfina diluída em 9 mL de solução fisiológica a 0,9% e os do G2 (n = 21), 25 mg (10 mL) de bupivacaína a 0,25% sem vasoconstritor, por via intra-articular. A intensidade da dor foi avaliada pela escala numérica e verbal nos momentos 0, 30, 60 minutos e 7 dias, em repouso e em movimento. Foram avaliados a necessidade de complementação analgésica com paracetamol (500 mg), a dose total de analgésico utilizado, a duração da analgesia e a qualidade da analgesia (pelo paciente).

**RESULTADOS:** Dos 39 pacientes, 31 completaram o estudo. Não houve diferença significativa da intensidade da dor em repouso e em movimento entre os dois grupos nos momentos estudados. Não houve diferença entre os dois grupos no tempo entre a administração da solução e a necessidade de complementação analgésica. A dose média do paracetamol utilizada no primeiro dia da semana foi de 796 mg do G1 e de 950 mg no G2; a complementação na semana foi de 3578 mg no G1 e 5333 mg no G2.

**CONCLUSÕES:** O efeito analgésico de 1 mg de morfina e de 25 mg de bupivacaína a 0,25% sem vasoconstritor intra-articular foram semelhantes.

**Unitermos:** ANALGESIA: intra-articular; ANALGÉSICOS, Opióide: morfina; ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína; DOR, Crônica: osteoartrite

### SUMMARY

Gazi MCB, Issy AM, Sakata RK - Intra-Articular Bupivacaine and Morphine for Knee Osteoarthritis Analgesia. Comparative Study

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Osteoarthritis is the most common joint disease among elderly people. This study aimed at comparing the analgesic effects of intra-articular bupivacaine and morphine in knee osteoarthritis patients.

**METHODS:** Thirty-nine patients were included in this randomized double-blind study and divided in two groups: G1 (n = 18) patients were given intra-articular 1 mg (1 mL) morphine diluted in 9 mL of 0.9% saline, while G2 (n = 21) received intra-articular 25 mg (10 mL) of 0.25% plain bupivacaine. Pain intensity was evaluated by numerical and verbal scale at 0, 30, 60 minutes and 7 days at rest and in movement. Evaluated parameters were analgesic supplementation requirement with paracetamol (500 mg), total analgesic dose throughout the study, analgesia duration and quality (according to patient).

**RESULTS:** From 39 patients, 31 have completed the study. There has been no significant difference in pain intensity at rest and in movement between groups in all studied moments. There has been no difference between groups in time between solution administration and need for analgesic supplementation. Mean paracetamol dose in the first day was 796 mg for G1 and 950 mg for G2; supplementation during the week was 3578 mg for G1 and 5333 mg for G2.

**CONCLUSIONS:** The analgesic effect of intra-articular 1 mg morphine and 25 mg of 0.25% plain bupivacaine was similar.

**Key Words:** ANALGESIA: intra-articular; ANALGESICS, Opioid: morphine; ANESTHETICS: Local: bupivacaine; PAIN, Chronic: osteoarthritis

### INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) primária é uma doença crônica de causa desconhecida, patogenia obscura e cuja prevalência aumenta na população idosa. Acomete as articulações sinoviais, principalmente as submetidas à carga, sendo o joelho o mais freqüentemente atingido<sup>1</sup>. Pode causar dor e incapacidade em grande porcentagem de pessoas idosas. A dor crônica decorrente da osteoartrite provoca um intenso impacto em idosos com várias conseqüências: depressão, diminuição da socialização, alterações no padrão de sono, dificuldade de deambulação e aumento da procura do sistema de saúde.

A dor da osteoartrite pode ser tratada com antiinflamatórios, opióides, acupuntura, Laser, estimulação elétrica transcutânea, capsaicina e ultra-som. Mesmo com associação desses tratamentos, pode não haver alívio da dor, sendo indicada injeção de medicamentos intra-articular. Diversos fármacos são indicados para injeção intra-articular; o mais usado é o

\* Recebido da (**Received from**) Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP

1. Especialista em Dor e Anestesiologista da UNIFESP

2. Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP

Apresentado (**Submitted**) em 11 de janeiro de 2005

Aceito (**Accepted**) para publicação em 09 de maio de 2005

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)

Dra. Rioko Kimiko Sakata

Rua Três de Maio, 61/51 Vila Clementino

04044-020 São Paulo, SP

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

corticosteróide, com eficácia analgésica comprovada, porém com efeitos colaterais.

Com a descoberta de receptores periféricos, os opióides vêm sendo utilizados por via intra-articular, apesar de não existirem estudos controlados que comprovem sua eficácia por essa via para a dor de osteoartrite.

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito analgésico da bupivacaína e da morfina por via intra-articular em pacientes portadores de osteoartrite de joelho.

## MÉTODOS

Após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e assinatura do Termo de Consentimento, foram estudados 39 pacientes de ambos os sexos, idade igual ou superior a 50 anos; com diagnóstico clínico e radiológico de OA de joelhos, duração da dor maior que três meses, em repouso ou em movimento e intensidade de dor maior que três pela escala numérica de zero a dez. Foram excluídos do estudo os pacientes que estavam na fase aguda da doença; portadores de doença hematológica, metabólica, inflamatória, infecciosa ou tumoral; com cirurgia prévia no joelho ou quadril decorrente da doença; com OA de quadril sintomática e incapacitante e pacientes que utilizaram opióide 24 horas antes do estudo.

O estudo foi aleatório e duplamente encoberto. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os do G1 (n = 18) receberam 1 mg (1 mL) de morfina diluído em 9 mL de solução fisiológica a 0,9% e os do G2 (n = 21), 25 mg (10 mL) de bupivacaína a 0,25% sem vasoconstritor, por via intra-articular. Os pacientes foram mantidos sentados, com flexão da articulação. Após anti-sepsia foi feita punção entre a face medial da pate-

la e o côndilo femoral, com agulha 25G através da pele, tecido celular subcutâneo, cápsula articular e atingindo o espaço intra-articular, onde a solução foi injetada lentamente.

Foram avaliados os seguintes dados: intensidade da dor em repouso e ao movimento, pela escala numérica (antes, 30 min, 60 min e 7 dias após a administração da medicação) e pela escala verbal (durante 7 dias); duração analgésica em repouso e em movimento (30 min, 60 min e 7 dias); a necessidade da primeira dose de analgésico e a dose total de analgésico (paracetamol 500 mg) complementar necessária em 7 dias.

Além disso, foi avaliada pelo paciente a qualidade da analgesia (E = excelente, B = boa, R = regular, P = péssima) 30 min, 60 min e 7 dias após a administração da medicação.

Os resultados foram analisados pelos testes estatísticos de Mann-Whitney, de Friedman, de Kruskal-Wallis e o Exato de Fisher, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas. O nível de significância estatística foi fixado em  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 39 pacientes que participaram, 31 completaram o estudo.

Os grupos foram semelhantes quanto à idade, à estatura, ao peso, ao sexo, e ao índice de massa corpórea (teste de Mann-Whitney,  $p \leq 0,05$ , Tabela I).

Não foi observada diferença estatística significativa entre os dois grupos na intensidade da dor pela escala numérica e verbal em repouso e em movimento nos momentos avaliados (M0, M30, M60, M7), teste Mann-Whitney (Tabelas II e III).

Tabela I - Dados Demográficos (Média  $\pm$  DP)

	Sexo (M, F)	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC <sub>2</sub> (kg/m <sup>2</sup> )
G1 (n = 18)	17F; 1M	67,6 $\pm$ 10,5	80,8 $\pm$ 15,5	156,4 $\pm$ 5,6	32 $\pm$ 5
G2 (n = 21)	20F; 1M	64,3 $\pm$ 11,3	74,3 $\pm$ 9,3	157,9 $\pm$ 7,6	29,7 $\pm$ 3,6
p	ns	ns	ns	ns	ns

G1: morfina intra-articular; G2: bupivacaína intra-articular; n: número de pacientes; p: significância estatística; M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corpórea; ns: não significativa - teste de Mann-Whitney,  $p \leq 0,05$

Tabela II - Intensidade da Dor pela Escala Numérica em Repouso e em Movimento (Média  $\pm$  DP)

Momentos	Repouso			Movimento		
	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)	p	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)	p
M0	1,38 $\pm$ 1,97	1,72 $\pm$ 2,48	0,80	7,44 $\pm$ 2,03	7,00 $\pm$ 2,19	0,50
M30	0,44 $\pm$ 1,09	0,28 $\pm$ 0,95	0,71	3,11 $\pm$ 3,16	2,42 $\pm$ 2,29	0,63
M60	0,33 $\pm$ 0,97	0,14 $\pm$ 0,65	0,73	2,83 $\pm$ 2,40	2,04 $\pm$ 1,91	0,35
M7	0,37 $\pm$ 1,87 <sup>a</sup>	0,92 $\pm$ 1,38 <sup>b</sup>	0,35	3,81 $\pm$ 2,48 <sup>a</sup>	4,00 $\pm$ 2,57 <sup>b</sup>	0,88

G1: morfina intra-articular; G2: bupivacaína intra-articular. M0: imediatamente antes da administração da medicação; M30: 30 min; M60: 60 min; M7: 7 dias após a administração da medicação; <sup>a</sup>: G1 (n = 16), <sup>b</sup>: G2 (n = 14), teste de Mann-Whitney,  $p < 0,05$

ESTUDO COMPARATIVO DA ANALGESIA ENTRE BUPIVACAÍNA E MORFINA  
INTRA-ARTICULAR EM OSTEOARTRITE DE JOELHO

Tabela III - Intensidade da Dor pela Escala Verbal em Repouso e em Movimento (Média ± DP)

Dias		Repouso				Movimento					
		G1 (n = 16)		G2 (n = 15)		p	G1 (n = 16)		G2 (n = 15)		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
D1	Ausente + leve	13	81,3	12	80	1,0	11	62,5	7	46,6	0,4
	Moderada + intensa	3	18,7	3	20		6	37,5	8	53,4	
D2	Ausente + leve	12	75	9	60	0,4	7	43,7	6	40	1,0
	Moderada + intensa	4	25	6	40		9	56,7	9	60	
D3	Ausente + leve	13	81,3	12	80	1,0	6	37,5	4	26,6	0,7
	Moderada + intensa	3	18,7	3	20		10	62,5	11	73,4	
D4	Ausente + leve	11	68,7	12	80	0,6	6	37,5	4	26,6	0,7
	Moderada + intensa	5	31,3	3	20		10	62,5	11	73,4	
D5	Ausente + leve	10	62,5	11	73,4	0,7	5	31,3	5	33,4	1,0
	Moderada + intensa	6	37,5	4	26,6		11	68,7	10	66,6	
D6	Ausente + leve	11	68,7	13	86,6	0,4	6	37,5	5	33,4	1,0
	Moderada + intensa	5	31,3	2	13,4		10	62,5	10	66,6	
D7	Ausente + leve	10	62,5	11	73,4	0,7	6	37,5	6	40	1,0
	Moderada + intensa	6	37,5	4	26,6		10	62,5	9	60	

G1: morfina intra-articular; G2: bupivacaína intra-articular; n: numero de pacientes; %: percentual de pacientes; D1: 1º dia após a administração da morfina ou bupivacaína intra-articular; D2, D3, D4, D5, D6, D7 correspondem respectivamente ao 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º dias após a administração da morfina ou bupivacaína intra-articular; p: estatística, teste Exato de Fisher,  $p \leq 0,05$

Ocorreu diminuição significativa da intensidade da dor após injeção dos medicamentos nos dois grupos tanto em repouso como em movimento (teste de Friedman) (Tabela IV).

Tabela IV - Intensidade da Dor após Injeção dos Medicamentos em Repouso e em Movimento (Média ± DP)

Momentos	Repouso		Movimento	
	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)
M0	1,38 ± 1,97	1,72 ± 2,48	7,44 ± 2,03	7,00 ± 2,19
M30	0,44 ± 1,09	0,28 ± 0,95	3,11 ± 3,16	2,42 ± 2,29
M60	0,33 ± 0,97	0,14 ± 0,65	2,83 ± 2,40	2,04 ± 1,91
p	0,00479	0,0010	0,0001	0,0001

G1: morfina intra-articular; G2: bupivacaína intra-articular. M0: imediatamente antes da administração da medicação; M30: 30 min; M60: 60 min após a administração da medicação; teste de Friedman,  $p < 0,05$

Não houve diferença no período entre a administração da solução intra-articular e a necessidade de complementação analgésica. Após a morfina (G1) foi de  $594 \pm 390$  minutos e após a bupivacaína (G2), de  $733 \pm 372$  minutos (teste de Mann-Whitney,  $p = 0,239$ ).

A complementação com paracetamol no 1º dia após a injeção intra-articular de morfina (G1:  $n = 16$ ) foi de  $796 \pm 1444$  mg; e da bupivacaína (G2:  $n = 15$ )  $950 \pm 1318$  mg, sem diferença estatística significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney,  $p = 0,452$ ). A dose total de paracetamol usada em uma semana no G1 ( $n = 16$ ) foi de  $3578 \pm 2885$  mg e no G2 ( $n = 15$ ) foi de  $5333 \pm 3782$  mg sem diferença estatística significativa entre os grupos (teste de Mann-Whitney,  $p = 0,2355$ ).

No G1 ( $n = 18$ ), 30 minutos após a infiltração de morfina a qualidade da analgesia foi considerada excelente por sete; boa por nove; regular por um, e péssima por um dos pacientes. Após 60 minutos foi considerada excelente por sete; boa por sete e regular por quatro dos pacientes. Após sete dias, um paciente do G1 ( $n = 16$ ) considerou a analgesia excelente; nove boa, seis regular (Figura 1).

No G2 ( $n = 21$ ), 30 minutos após a infiltração de morfina a qualidade da analgesia foi considerada excelente por seis; boa por 12; regular por três, e péssima por nenhum paciente. Após 60 minutos foi considerada excelente por sete; boa por 13 e regular por um dos pacientes. Após 7 dias dois dos paci-

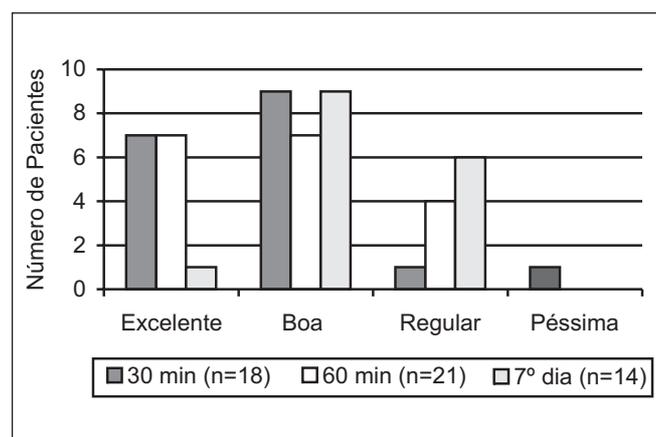


Figura 1 - Distribuição de Pacientes no G1 em Relação à Qualidade da Analgesia (momentos 30 min; 60 min e 7 dias após a injeção intra-articular de morfina)

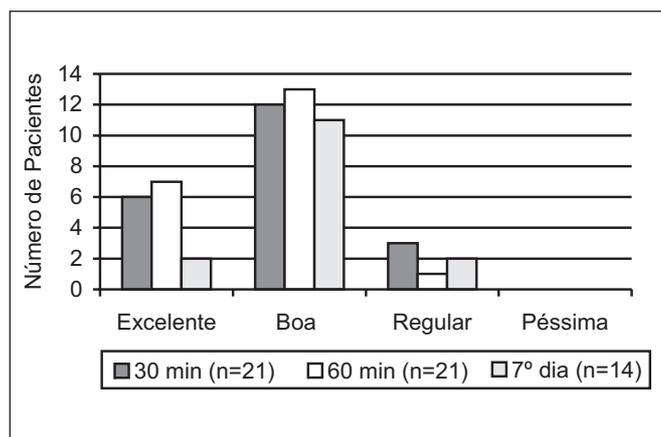


Figura 2 - Distribuição de Pacientes no G2 em Relação à Qualidade da Analgesia (momentos 30 min; 60 min e 7 dias após a injeção intra-articular de bupivacaína)

entes do G2 (n = 15) consideraram a analgesia excelente; 11, boa; dois, regular (Figura 2).

## DISCUSSÃO

A amostra deste estudo foi constituída na maior parte de pacientes do sexo feminino, de forma semelhante à literatura, com prevalência de OA entre mulheres com mais de 45 anos<sup>2,3</sup>.

A faixa etária da população desse estudo acima dos 55 anos aproxima-se dos dados descritos na literatura em OA de joelhos<sup>2,4</sup>.

A obesidade é descrita como um dos principais fatores de riscos para OA agravando o quadro de dor<sup>5,6</sup>. Neste estudo em ambos os grupos, os pacientes apresentaram um IMC  $\geq 29,7 \pm 3,6$  caracterizando uma população portadora de obesidade.

Os dados demográficos (sexo, idade, peso, altura e índice de massa corpórea) dos grupos foram semelhantes, não sendo fatores para diferença na ação farmacológica dos medicamentos usados.

Apesar das escalas numérica e verbal serem consideradas fáceis para entendimento e aplicação nos pacientes, foi observado que muitos pacientes têm dificuldade para associar dor ausente com número zero e dor intensa com número 10, não havendo concordância dos resultados entre as duas escalas, tanto em repouso como em movimento.

O efeito analgésico após a injeção também foi avaliado pela necessidade de complementação analgésica pela primeira vez e pela quantidade total de analgésico consumida durante o período de estudo de forma semelhante a outros estudos<sup>7-10</sup>.

Após uma semana os pacientes dos dois grupos ainda permaneciam com boa analgesia, porém esse efeito provavelmente não foi promovido somente pela injeção intra-articular, porque a maioria dos pacientes utilizou complementação analgésica com paracetamol.

Tanto a morfina (1 mg) como a bupivacaína promoveram alívio da dor em repouso e em movimento após 30 e 60 minutos. Após uma semana a intensidade da dor foi semelhante entre os grupos, porém houve complementação analgésica e os pacientes utilizaram quantidades diferentes de paracetamol.

Após uma semana, houve diminuição do número de pacientes em ambos os grupos; alguns não retornaram enquanto outros não trouxeram o diário da dor. É possível que alguns pacientes não tivessem retornado porque o alívio da dor permanecesse.

Em estudo realizado em pacientes com dor crônica por osteoartrite, foi observada diminuição significativa da intensidade da dor após 60 minutos da injeção de morfina, de forma semelhante a esse estudo<sup>11</sup>. Os autores compararam com placebo somente após 60 minutos.

Em dor aguda pós-operatória, a morfina (1 mg) intra-articular não promoveu diminuição da intensidade da dor em relação ao placebo após 60 minutos, enquanto a bupivacaína (50 mg) promoveu diminuição significativa na intensidade da dor nesse momento. Porém após 4 horas esses fármacos promoveram efeito analgésico significativo, quando comparados ao placebo. Já após 24 horas somente a morfina manteve a ação analgésica<sup>7</sup>.

A dor aguda é diferente da dor crônica e a intensidade é maior imediatamente após o término da cirurgia, diminuindo com o tempo<sup>12</sup>.

O anestésico local age estabilizando a membrana neuronal por bloqueio de canais de sódio e quando a bupivacaína é administrada por via intra-articular a inibição da condução do impulso nervoso, ocorre após 2 a 10 minutos com uma duração de ação comumente mais longa que outros anestésicos locais. A analgesia pela morfina ocorre após a ligação do fármaco com receptores opióides presentes no tecido sinovial com diminuição da excitabilidade e da propagação do potencial de ação. Os opióides também promovem inibição de substâncias pró-inflamatórias e possuem ação antiinflamatória, além de reduzirem a formação de bradicinina e o extravasamento de plasma. Isso explica a latência prolongada da morfina em dor aguda intensa. Quando observada em estudos de dor crônica<sup>13,14</sup>, mostra redução significativa da intensidade da dor em repouso e em movimento durante a primeira hora após a infiltração.

A duração da analgesia, medida através do momento da utilização pelo paciente da primeira dose de complementação analgésica foi semelhante nos grupos, porém a média da quantidade de paracetamol que os pacientes do G1 utilizaram foi menor que do G2, tanto no primeiro dia como durante uma semana.

Neste estudo, a duração da analgesia com a morfina foi de  $594 \pm 390$  e com a bupivacaína, de  $733 \pm 372$  min. Nos estudos realizados em pacientes com dor crônica<sup>11,13-15</sup>, o período para a utilização da primeira dose de analgésico complementar não foi descrita.

A duração da analgesia da bupivacaína intra-articular após artroscopia de joelho<sup>16</sup>, foi de 442 min, e da morfina intra-articular, 556 min<sup>17</sup>, semelhante à encontrada neste estudo. Em

outros estudos de dor aguda a medicação analgésica foi prescrita com horários fixos<sup>17</sup> ou somente foi descrito o consumo nas primeiras 24 horas de pós-operatório<sup>18</sup>.

No diário em que o paciente anotava a quantidade de medicação utilizada, foi padronizada apenas uma medicação, o paracetamol (500 mg), conforme a necessidade, para não haver variações de potência analgésica com a utilização de outros analgésicos. Porém, apesar das recomendações, alguns pacientes utilizaram outros analgésicos, sendo excluídos da avaliação das médias de consumo nas 24 horas e durante 7 dias.

Na literatura, há relato de utilização de três analgésicos diferentes para complementação (ácido acetil salicílico até 300 mg, ibuprofeno até 800 mg, e diclofenaco até 200 mg) durante 6 dias em dor crônica após injeção de morfina ou dexametasona intra-articular. Os autores observaram que não houve diferença no consumo entre os grupos, contudo não descreveram a quantidade de dose total de analgésicos usada em cada grupo<sup>14</sup>.

No estudo de dor aguda pós-operatória, o consumo de paracetamol foi menor no grupo de morfina intra-articular comparado ao placebo nas primeiras 24 horas<sup>18</sup>. Em outros estudos em pacientes com dor aguda, a complementação analgésica também foi feita com analgésicos diferentes<sup>7,8,17,19</sup>.

Em pacientes portadores de dor crônica de joelho existem poucos estudos com injeção intra-articular. Em um estudo foram comparados o efeito analgésico e a duração de ação da morfina por via intra-articular ou venosa<sup>13</sup>. Em outro estudo foi obtido alívio importante da dor ao repouso com 1 mg de morfina associado a 10 mL de bupivacaína a 0,25% em cinco pacientes que não responderam adequadamente à terapia instituída anteriormente (antiinflamatório por via oral ou corticosteroide por via intra-articular)<sup>15</sup>. Também foi comparado o efeito da morfina com o da dexametasona intra-articular durante somente um dia<sup>14</sup>. Houve avaliação do efeito analgésico da bupivacaína a 0,25% ou placebo intra-articular após 24 horas e 7 dias<sup>11</sup>, mas nenhum comparou a morfina com a bupivacaína intra-articular por um período de 7 dias em pacientes de dor crônica com OA de joelho.

Na literatura não foi encontrado estudo em que tenha sido realizada avaliação do tratamento pelos pacientes. É importante esse tipo de avaliação porque, nem sempre o alívio completo da dor é considerado ótimo pelo paciente. Se houver efeitos colaterais ou complicações, o paciente pode preferir continuar com alívio parcial da dor, porém sem outros sintomas.

Dos resultados obtidos pode-se concluir que o efeito analgésico de 1 mg de morfina intra-articular e de 25 mg de bupivacaína a 0,25% sem vasoconstritor são semelhantes.

## ***Intra-Articular Bupivacaine and Morphine for Knee Osteoarthritis Analgesia. Comparative Study***

Miriam C B Gazi, M.D.; Adriana Machado Issy, M.D.; Rioko Kimiko Sakata, TSA, M.D.

### **INTRODUCTION**

Primary osteoarthritis (OA) is a chronic disease of unknown origin and obscure pathogeny, with prevalence increasing with age. It affects synovial joints, especially load-bearing joints, being the knee the most frequently affected<sup>1</sup>. It may cause pain and movement limitation in a large percentage of elderly people.

Osteoarthritis-induced chronic pain has a major impact in the elderly, with different consequences: depression, decreased socialization, changes in sleep patterns, walking problems and increased demand for the health care system.

Osteoarthritis pain may be treated with anti-inflammatory drugs, opioids, acupuncture, laser, electric transcutaneous stimulation, capsaicin and ultrasound. Even with the association of these treatments, pain may persist and intra-articular administration of drugs is indicated. Several drugs are used for joint injection; most popular are steroids, with proven analgesic efficacy but undesirable side effects.

With the discovery of opioids peripheral receptors, these drugs have been intra-articularly used, although there are no controlled studies to prove their efficacy through this route in relieving osteoarthritis pain.

The purpose of this study was to compare the analgesic effects of intra-articular bupivacaine and morphine in knee osteoarthritis patients.

### **METHODS**

After the approval of the Ethics and Research Committee, Universidade Federal de São Paulo, and with informed consent, 39 patients of both genders, aged 50 years or above, with clinical and radiological diagnosis of knee OA lasting for more than 3 months, at rest or in movement, and pain intensity above 3 in the numeric scale from zero to 10, were included in this study.

Exclusion criteria were patients in the acute phase of the disease, with blood, metabolic, inflammatory, infectious or tumoral disease, with previous knee or hip surgery as a consequence of the disease, with symptomatic and disabling hip OA and patients under opioids 24 hours before the study.

The study was randomized and double-blind, with patients divided in two groups: G1 (n = 18) was given intra-articular 1 mg (1 mL) morphine diluted in 9 mL of 0.9% saline and G2 (n = 21) received intra-articular 25 mg (10 mL) of 0.25% plain bupivacaine. Patients were placed in the sitting position with bended knee. After anti-sepsis, puncture was performed between the medial patella and the femoral condyle, with 25G needle through the skin, subcutaneous tissue and articular

capsule, reaching the intra-articular space were the solution was slowly injected.

The following parameters were evaluated: pain intensity at rest and in movement by the numeric scale (before, 30 and 60 min and 7 days after drug administration) and by the verbal scale (for 7 days); analgesic duration at rest and in movement (30 and 60 min, and 7 days), need for first analgesic dose and total additional analgesic dose (500 mg paracetamol) in 7 days.

In addition, patients evaluated quality of analgesia (E = Excellent, G = Good, R = Regular, P = poor) 30 and 60 min, and 7 days after drug administration.

Results were analyzed by Mann-Whitney, Friedman, Kruskal-Wallis and Fisher Exact tests according to the nature of studied variables. Significance level was  $p \leq 0.05$ .

## RESULTS

From 39 participants, 31 patients completed the study. Groups were similar in age, height, weight, gender and body mass index (Mann-Whitney test,  $p \leq 0.05$ , Table I).

There was no statistically significant difference between groups in pain intensity at rest and in movement by the numeric and verbal scale in all studied moments (M0, M30, M60, M7), Mann-Whitney test (Tables II and III).

Table I - Demographics Data (Mean  $\pm$  SD)

	Gender (M, F)	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
G1 (n = 18)	17F; 1M	67.6 $\pm$ 10.5	80.8 $\pm$ 15.5	156.4 $\pm$ 5.6	32 $\pm$ 5
G2 (n = 21)	20F; 1M	64.3 $\pm$ 11.3	74.3 $\pm$ 9.3	157.9 $\pm$ 7.6	29.7 $\pm$ 3.6
p	ns	ns	ns	ns	ns

G1: intra-articular morphine; G2: intra-articular bupivacaine; n: number of patients; p: statistical significance; M: male; F: female; BMI: body mass index; ns: non significant - Mann-Whitney test,  $p \leq 0.05$

Table II - Pain Intensity by Numeric Scale at Rest and in Movement (Mean  $\pm$  SD)

Moments	Rest			Movement		
	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)	p	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)	p
M0	1.38 $\pm$ 1.97	1.72 $\pm$ 2.48	0.80	7.44 $\pm$ 2.03	7.00 $\pm$ 2.19	0.50
M30	0.44 $\pm$ 1.09	0.28 $\pm$ 0.95	0.71	3.11 $\pm$ 3.16	2.42 $\pm$ 2.29	0.63
M60	0.33 $\pm$ 0.97	0.14 $\pm$ 0.65	0.73	2.83 $\pm$ 2.40	2.04 $\pm$ 1.91	0.35
M7	0.37 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 1.38 <sup>b</sup>	0.35	3.81 $\pm$ 2.48 <sup>a</sup>	4.00 $\pm$ 2.57 <sup>b</sup>	0.88

G1: intra-articular morphine; G2: intra-articular bupivacaine. M0: immediately before infiltration; M30: 30 min; M60: 60 min; M7: 7 days after infiltration; <sup>a</sup>: G1 (n = 16), <sup>b</sup>: G2 (n = 14), Mann-Whitney test,  $p < 0.05$

Table III - Pain Intensity by Verbal Scale at Rest and in Movement (Mean  $\pm$  SD)

Days		Rest					Movement				
		G1 (n = 16)		G2 (n = 15)		p	G1 (n = 16)		G2 (n = 15)		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
D1	Absent + mild	13	81.3	12	80	1.0	11	62.5	7	46.6	0.4
	Moderate + severe	3	18.7	3	20		6	37.5	8	53.4	
D2	Absent + mild	12	75	9	60	0.4	7	43.7	6	40	1.0
	Moderate + severe	4	25	6	40		9	56.7	9	60	
D3	Absent + mild	13	81.3	12	80	1.0	6	37.5	4	26.6	0.7
	Moderate + severe	3	18.7	3	20		10	62.5	11	73.4	
D4	Absent + mild	11	68.7	12	80	0.6	6	37.5	4	26.6	0.7
	Moderate + severe	5	31.3	3	20		10	62.5	11	73.4	
D5	Absent + mild	10	62.5	11	73.4	0.7	5	31.3	5	33.4	1.0
	Moderate + severe	6	37.5	4	26.6		11	68.7	10	66.6	
D6	Absent + mild	11	68.7	13	86.6	0.4	6	37.5	5	33.4	1.0
	Moderate + severe	5	31.3	2	13.4		10	62.5	10	66.6	
D7	Absent + mild	10	62.5	11	73.4	0.7	6	37.5	6	40	1.0
	Moderate + severe	6	37.5	4	26.6		10	62.5	9	60	

G1: intra-articular morphine; G2: intra-articular bupivacaine; n: number of patients; %: percentage of patients; D1: 1<sup>st</sup> day after intra-articular morphine or bupivacaine; D2, D3, D4, D5, D6, D7 correspond respectively to 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> day after intra-articular morphine or bupivacaine; p: statistical significance, Fisher's Exact test,  $p \leq 0.05$

Pain intensity significantly decreased after injection in both groups, both at rest and in movement (Friedman test, Table IV).

Table IV - Pain Intensity after Drugs Injection at Rest and in Movement (Mean  $\pm$  SD)

Moments	Rest		Movement	
	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)	G1 (n = 18)	G2 (n = 21)
M0	1.38 $\pm$ 1.97	1.72 $\pm$ 2.48	7.44 $\pm$ 2.03	7.00 $\pm$ 2.19
M30	0.44 $\pm$ 1.09	0.28 $\pm$ 0.95	3.11 $\pm$ 3.16	2.42 $\pm$ 2.29
M60	0.33 $\pm$ 0.97	0.14 $\pm$ 0.65	2.83 $\pm$ 2.40	2.04 $\pm$ 1.91
p	0.00479	0.0010	0.0001	0.0001

G1: intra-articular morphine; G2: intra-articular bupivacaine. M0: immediately before infiltration; M30: 30 min; M60: 60 min after infiltration; Friedman test,  $p < 0.05$

The time between intra-articular injection and need for additional analgesia was 594  $\pm$  390 minutes after morphine (G1) and 733  $\pm$  372 minutes after bupivacaine (G2), difference not statistically significant (Mann-Whitney test,  $p = 0.239$ ).

Supplementation with paracetamol in the first day after intra-articular morphine (G1: n = 16) was 796  $\pm$  1444 mg and 950  $\pm$  1318 mg after bupivacaine (G2: n = 15), with no statistically significant difference between groups (Mann-Whitney test,  $p = 0.452$ ). Total paracetamol dose in one week for G1 (n = 16) was 3578  $\pm$  2885 mg and for G2 (n = 15) it was 5333  $\pm$  3782 mg, also with no statistically significant difference between groups (Mann-Whitney test,  $p = 0.2355$ ).

Quality of analgesia 30 minutes after morphine infiltration in G1 (n = 18) was considered excellent by seven, good by nine, regular by one and poor by one of patients. After 60 minutes it was considered excellent by seven, good by seven and regular by four of patients. After seven days, analgesia was considered excellent by one, good by nine and regular by six of G1 patients (n = 16) (Figure 1).

In G2 (n = 21), 30 minutes after bupivacaine infiltration, quality of analgesia was considered excellent by six, good by 12,

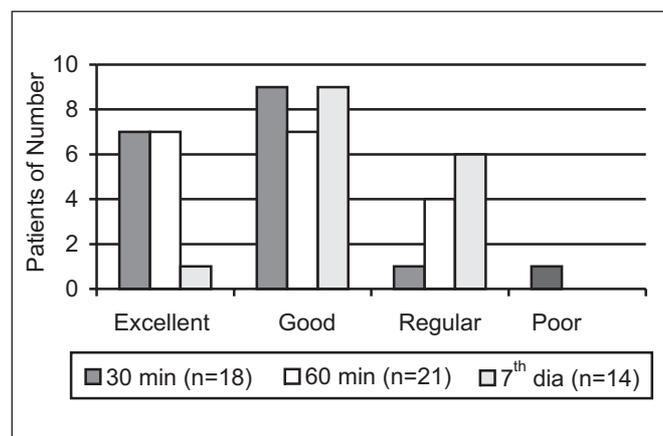


Figure 1 - Patients Distribution in G1 in Quality of Analgesia (moments 30 min; 60 min and 7 days after intra-articular morphine)

regular by three and poor by none of patients. After 60 minutes it was considered excellent by seven, good by 13 and regular by one of patients. After 7 days, analgesia was considered excellent by two, good by 11 and regular by two of G2 (n = 15) patients (Figure 2).

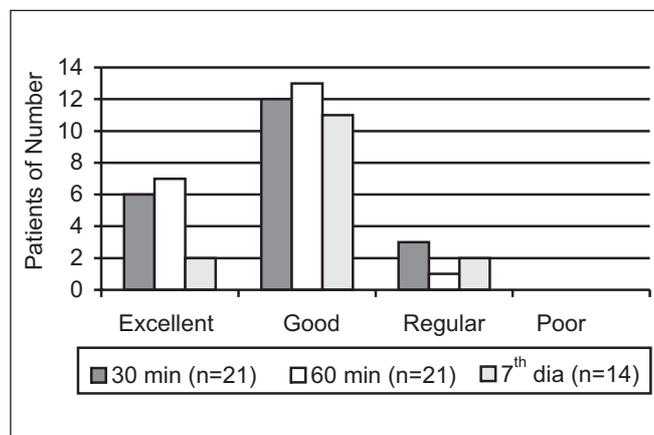


Figure 2 - Patients Distribution in G2 in Quality of Analgesia (moments 30 min; 60 min and 7 days after intra-articular bupivacaine)

## DISCUSSION

Our sample consisted mostly of female patients, in line with the literature, which shows a prevalence of OA among women above 45 years of age<sup>2,3</sup>. Age bracket above 55 years of age in our study is also close to data described in knee OA literature<sup>2,4</sup>.

Obesity is described as a major risk factor for OA, worsening pain<sup>5,6</sup>. In our study, patients had BMI  $\geq 29.7 \pm 3.6$  in both groups, characterizing an obese population.

Demographics data (gender, age, weight, height and body mass index) were similar between groups, thus making no difference in the pharmacologic action of the drugs. Although numeric and verbal scales are considered easy to understand and to apply, it has been observed that several patients had difficulties to associate lack of pain to zero and severe pain to 10, with no agreement of results between scales, both at rest and in movement.

Analgesic effect after injection was also evaluated by the first request for analgesic supplementation and total analgesics consumption during the study period, similarly to other studies<sup>7-10</sup>.

One week later, patients of both groups still remained with good analgesia; however, this effect was probably not solely promoted by intra-articular injection, because most patients made use of analgesic supplementation with paracetamol. Both morphine (1 mg) and bupivacaine promoted pain relief at rest and in movement after 30 and 60 minutes. One week later, pain intensity was similar between groups; however, analgesic supplementation was needed and patients were given different paracetamol doses.

One week later, there was a decrease in the number of patients in both groups; some have not returned and others did not bring their pain diary. It is possible that some patients have not returned because they were still with no pain.

In a study with chronic OA pain patients, there has been significant pain relief 60 minutes after morphine injection, similarly to our study<sup>11</sup>. Authors have compared to placebo only after 60 minutes.

In acute postoperative pain, intra-articular morphine (1 mg) has not promoted pain relief as compared to placebo after 60 minutes, while bupivacaine (50 mg) did promote significant pain relief in this moment. However, 4 hours later these drugs have promoted significant analgesic effects as compared to placebo. After 24 hours, however, only morphine has maintained its analgesic action<sup>7</sup>.

Acute pain is different from chronic pain, being more severe immediately after surgery and improving with time<sup>12</sup>.

Local anesthetics act by stabilizing the neuronal membrane through sodium channels blocking. Intra-articular bupivacaine inhibits nervous impulse conduction after 2 to 10 minutes, and its effect usually lasts longer as compared to other local anesthetics. Morphine promotes analgesia after binding to opioid receptors of the synovial tissue, decreasing excitability and action potential spread. Opioids also promote pro-inflammatory substances inhibition and have anti-inflammatory effects, in addition to decreasing the formation of bradykinin and plasma leakage. This explains long morphine onset in severe acute pain. When evaluated in chronic pain studies<sup>13,14</sup>, it shows significant pain relief at rest and in movement during the first hour after infiltration.

Analgesia duration, measured by the time for first analgesic request, was similar between groups. However, mean paracetamol dose was lower for G1 as compared to G2, both in the first day and during one week.

In our study, analgesia duration with morphine was  $594 \pm 390$  and with bupivacaine it was  $733 \pm 372$  minutes. In studies with chronic pain patients<sup>11,13-15</sup>, time elapsed for the first analgesic dose has not been described.

Analgesia duration with intra-articular bupivacaine after knee arthroscopy<sup>16</sup> was 442 min, and of intra-articular morphine it was 556 min<sup>17</sup>, similar to our study. In other acute pain studies, analgesics were prescribed in fixed schedules<sup>17</sup> or just the 24-hour total consumption has been described<sup>18</sup>.

Only one drug, paracetamol (500 mg), was standardized to be used at home as needed, thus preventing variations of analgesic potency with the use of different drugs. However, in spite of recommendations, some patients have used other analgesics and were excluded from the evaluation of mean consumption in 24 hours and 7 days.

There is a report in the literature on the use of three different analgesics for supplementation (acetyl-salicylic acid up to 300 mg, ibuprofen up to 800 mg and diclofenac up to 200 mg) during 6 days for chronic pain after intra-articular morphine or dexamethasone. The authors have not observed differences in consumption between groups; however, they have not informed the total dose of analgesics for each group<sup>14</sup>.

In a study on acute postoperative pain, paracetamol consumption was lower in the intra-articular morphine group as compared to placebo in the first 24 hours<sup>18</sup>. In other studies with acute pain patients, analgesic supplementation was also achieved with different analgesics<sup>7,8,17,19</sup>. There are few papers on intra-articular injection in chronic knee pain patients. A study has compared the analgesic effects and duration of intra-articular or intravenous morphine<sup>13</sup>. A different one has obtained major pain relief at rest with 1 mg morphine associated to 10 mL of 0.25% bupivacaine in five patients who had poor response to previous treatment (oral anti-inflammatory or intra-articular steroid)<sup>15</sup>. The effect of intra-articular morphine was also compared to intra-articular dexamethasone, but just during a single day<sup>14</sup>. Intra-articular 0.25% bupivacaine was also compared with placebo after 24 hours and 7 days<sup>11</sup>, but no study has compared intra-articular morphine and bupivacaine for 7 days in chronic knee OA pain patients.

No study was found in the literature where treatment was evaluated by patients. This evaluation is important because not always total pain relief is considered an optimal result by patients. If there were side effects or complications, patients would rather have partial pain relief without other symptoms. From our results, we may conclude that analgesic effects of intra-articular 1 mg morphine and of 25 mg of 0.25% plain bupivacaine are similar for that matter.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. McCarthy C, Cushnaghan J, Dieppe P. - Osteoarthritis, em: Wall PD, Melzack R, Bonica JJ - Textbook of Pain. 3<sup>rd</sup> Ed, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994;387-396.
02. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al - The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum, 1995;38:1500-1505.
03. Peloso PM - Opioid therapy for osteoarthritis of the hip and knee: use it or lose it?. J Rheumatol, 2001;28:6-11.
04. Gilliland BC - Arthritis and Periarthritic Disorders, em: Bonica JJ - The Management of Pain. 2<sup>nd</sup> Ed, Philadelphia: Lea & Febiger, 1990;329-351.
05. Felson DT - Weight and osteoarthritis. J Rheumatol Suppl, 1995;43:7-9.
06. Sowers M - Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. Curr Opin Rheumatol, 2001;13:447-451.
07. Chan ST - Intra-articular morphine and bupivacaine for pain relief after therapeutic arthroscopic knee surgery. Singapore Med J, 1995;36:35-37.
08. 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.
09. Keates HL, Cramond T, Smith MT - Intraarticular and periarticular opioid binding in inflamed tissue in experimental canine arthritis. Anesth Analg, 1999;89:409-415.
10. 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.
11. Creamer P, Hunt M, Dieppe P - Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. J Rheumatol, 1996;23:1031-1036.

12. Moote CA - The prevention of postoperative pain. *Can J Anaesth*, 1994;41:527-533.
13. Likar R, Schafer M, Paulak F et al - Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg*, 1997;84:1313-1317.
14. Stein A, Yassouridis A, Szopko C et al - Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain*, 1999;83: 525-532.
15. Khoury GF, Garland DE, Stein C - Intraarticular opioid-local anesthetic combinations for chronic joint pain. *Middle East J Anesthesiol*, 1994;12:579-585.
16. Reuben SS, Connelly NR - Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg*, 1995;80:1154-1157.
17. Reuben SS, Sklar J, El-Mansouri M - The preemptive analgesic effect of intraarticular bupivacaine and morphine after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*, 2001;92: 923-926.
18. Dalsgaard J, Felsby S, Juelsgaard P et al - Low-dose intra-articular morphine analgesia in day case knee arthroscopy: a randomized double-blinded prospective study. *Pain*, 1994;56: 151-154.
19. Reuben SS, Connelly NR - Postarthroscopic meniscus repair analgesia with intraarticular ketorolac or morphine. *Anesth Analg*, 1996;82:1036-1039.

## RESUMEN

Gazi MCB, Issy AM, Sakata RK - Estudio Comparativo de la Analgesia entre Bupivacaína y Morfina Intra-Articular en Osteoartritis de la Rodilla

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La osteoartritis es la más frecuente entre las enfermedades articulares en personas de edad. El objetivo del estudio fue comparar el efecto analgésico de la bupivacaína y de la morfina por vía intra-articular en pacientes portadores de osteoartritis de rodilla.

**MÉTODO:** Fueron evaluados 39 pacientes en estudio doblemente encubierto, divididos de forma aleatoria, en dos grupos: los del G1 (n = 18) recibieron 1 mg (1 mL) de morfina diluida en 9 mL de solución fisiológica a 0,9% y los del G2 (n = 21) 25 mg (10 mL) de bupivacaína a 0,25% sin vasoconstrictor, por vía intra-articular. La intensidad del dolor fue evaluada por la escala numérica y verbal en los tiempos 0, 30, 60 minutos y 7 días, en reposo y en movimiento. Fueron evaluados la necesidad de complementación analgésica con paracetamol (500 mg), la dosis total de analgésico utilizado, la duración de la analgesia y la calidad de la analgesia (por el paciente).

**RESULTADOS:** De los 39 pacientes estudiados, 31 completaron el estudio. No hubo diferencia significativa de la intensidad del dolor en reposo y en movimiento entre los dos grupos en los tiempos estudiados. No hubo diferencia entre los dos grupos en el tiempo entre la administración de la solución y la necesidad de complementación analgésica. La dosis media del paracetamol utilizada en el primer día de la semana fue de 796 mg del G1 y de 950 mg en el G2; la complementación en la semana fue de 3578 mg G1 y 5333 mg en el G2.

**CONCLUSIONES:** El efecto analgésico de 1 mg de morfina y de 25 mg de bupivacaína a 0,25% sin vasoconstrictor intra-articular fueron semejantes.