



## **EFEITO CONDROTÓXICO DA INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR DE FÁRMACOS**

### ***The chondrotoxic effect of the intra-articular injection of pharmaceuticals***

Joana de Sá Alves Rigor

Orientador: Dr. Adélio Vilaça

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

2012/2013

## RESUMO

**Introdução:** A injeção intra-articular de fármacos (corticoides e anestésicos locais) é uma prática com crescente popularidade. Infelizmente, pouco ainda se sabe sobre os efeitos a longo prazo deste procedimento o que, tendo em conta a fraca capacidade regenerativa do tecido articular, é preocupante.

**Objectivos:** Realizar uma revisão bibliográfica extensa sobre o efeito condrotóxico da injeção intra-articular de corticoides e anestésicos locais, incluindo tanto estudos *in vitro/ex vivo*, como estudos *in vivo*. Encontrar, na literatura, alternativas seguras a estas modalidades, se existentes.

**Desenvolvimento:** Foi realizada uma busca extensa no *PubMed*, com palavras-chave como *intra-articular injection*, *local anesthetic*, *corticosteroids*, *chondrotoxicity*, *citotoxicity*, *chondrocyte viability*.

**Conclusão:** Foi encontrada evidência contraditória (mas tendencialmente positiva) sobre a associação entre condrotoxicidade e o uso intra-articular de corticoides. Relativamente aos anestésicos locais, a vasta maioria dos artigos apontaram para uma associação positiva entre o seu uso e condrotoxicidade. Foi encontrada alguma evidência, apesar de escassa, para a maior segurança de técnicas alternativas de controlo local da dor, quer farmacológica quer técnica. No entanto, existe uma grande predominância de artigos *in vitro/ex vivo*, contra artigos *in vivo*, o que aponta para a necessidade de maior desenvolvimento nesta vertente. É de recomendar prudência na escolha da aplicação intra-articular destes fármacos.

**PALAVRAS-CHAVE:** *intra-articular injection*, *local anesthetic*, *corticosteroids*, *chondrotoxicity*, *citotoxicity*, *chondrocyte viability*.

## ABSTRACT

**Introduction:** The intra-articular injection of pharmaceutical drugs (corticosteroids and local anesthetics) is a practice with growing popularity. Unfortunately, little is yet known of the long term effects of this procedure, which, when considering the weak regenerative capabilities of the articular tissue, is worrisome.

**Objectives:** To produce an extensive review on the chondrotoxic effect of the intra-articular injection of corticosteroids and local anesthetics, including *in vitro/ex vivo* as well as *in vivo* studies. To find, in the literature, safe alternatives to these modalities, if existent.

**Development:** A search was performed using *PubMed* with the key words intra-articular injections, local anesthetic, corticosteroids, chondrotoxicity, citotoxicity, chondrocyte viability.

**Conclusão:** Contradictory evidence was found (but which tended to be positive) regarding the association between chondrotoxicity and the intra-articular use of corticosteroids. Regarding local anesthetics, the vast majority of papers pointed to a positive association between its use and chondrotoxicity. Some evidence was found, though sparse, of the greater safety of alternative techniques for the local management of pain, be they pharmacological or technical. However, there is a large predominance of *in vitro/ex vivo* vs. *in vivo* articles, which points to the need for more development in this area. Prudence is recommended when considering the intra-articular application of these drugs.

**KEY-WORDS:** *intra-articular injection, local anesthetic, corticosteroids, chondrotoxicity, citotoxicity, chondrocyte viability.*

## INTRODUÇÃO

A injeção intra-articular de fármacos é uma prática relativamente comum na clínica. No entanto, pouco se sabe dos efeitos condrotóxicos, principalmente a longo prazo, que esta modalidade de tratamento possui.

Os fármacos mais frequentemente administrados por esta via são os corticoides [1] e os anestésicos locais [2].

Os corticoides foram os primeiros a serem administrados intra-articularmente, na década de 50 [3], e são, hoje em dia, utilizados no tratamento da artrite reumatoide [4], artrite inflamatória juvenil [5], gota [6] e osteoartrose [7]. Apesar de alguma dúvida existir acerca da sua segurança, o American College of Rheumatology (ACR), considera este tratamento seguro e eficaz para a artrite reumatoide [4]. Não existem *guidelines* precisas sobre qual a melhor escolha de corticoide [7]; no entanto, o acetato de metilprednisolona mostrou ser o mais utilizado, numa sondagem realizada pelo ACR [8].

Vários estudos demonstraram a eficácia desta classe de fármacos no alívio dos sintomas da osteoartrose. No entanto, este alívio apenas foi demonstrado a curto prazo, e não influencia a progressão da doença. [1, 7, 9]

Já o uso intra-articular de anestésicos locais (bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína e lidocaína) é uma prática muito mais recente, mas que rapidamente se disseminou, principalmente na gestão de dor no pós-operatório [2], apesar do conhecido efeito citotóxico em neurónios [10] e miócitos [11].

Esta problemática recobre-se de grande importância quando temos em conta as particularidades do tecido articular humano. Este tecido possui pouca

capacidade regenerativa, sendo que qualquer dano, por mais pequeno, pode provocar alterações devastadoras a longo prazo.[12] Não são conhecidos métodos para reverter a perda de tecido articular, após instalado.[7, 12] Tanto o trauma [13], como a destabilização articular [14], ou a formação de um defeito focal [15] potenciam o aparecimento de degeneração articular que, com o passar de décadas, se poderá tornar clínico. Particularmente pertinente à revisão que se segue, é bem conhecida a importância dos condrócitos, e da sua perda, por necrose ou apoptose, na fisiopatologia da osteoartrose [13, 16, 17].

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma pesquisa no *PubMed* com as seguintes palavras-chaves: *intra-articular injection, local anesthetic, corticosteroids, chondrotoxicity, citotoxicity, chondrocyte viability*. Foram também considerados os artigos relacionados que fossem pertinentes ao tema.

Apenas foram usados artigos escritos em língua inglesa. Foram descartados artigos sem texto completo disponível *on-line*. Não foram incluídas revisões bibliográficas. Toda a restante bibliografia pertinente foi analisada e discutida.

## GLUCOCORTICÓIDES

### **In vitro e ex vivo**

Ohira and Ishikawa (1986) descobriram alterações histológicas significativas em articulações de coelhos após exposição a metilprednisolona. 25 Coelhos foram submetidos a injeções intra-articulares semanais de 2 mg/kg de acetato de metilprednisolona (ou 0.2 ml de NaCl a 0.90%, como controlo), durante 12 semanas. 2 Semanas após o término, os coelhos foram sacrificados, e as suas articulações examinadas. Os autores encontraram deposição de cristais de hidroxapatite, bem como alteração da síntese de proteínas de matriz, com a produção de um material amorfo, e presença de calcificação. [18]

*In vitro*, Todhunter et al. (1996) expuseram condrócitos de origem equina a acetato de metilprednisolona (0.0004 mg/ml, 0.004 mg/ml, 0.04 mg/ml, 0.4 mg/ml ou 4.0 mg/ml). Doses baixas deste corticoide (0.0004 mg/ml, 0.004 mg/ml e 0.04 mg/ml) levaram a um aumento da síntese de proteínas, enquanto doses mais altas (0.4 mg/ml e 4.0 mg/ml) levaram a uma diminuição desta síntese. A dose de 4.0 mg/ml do fármaco levou a uma diminuição da degradação de proteoglicano recentemente sintetizado. Foi também encontrada uma associação positiva entre o efeito que a metilprednisolona exerceu sobre a síntese de proteoglicano e a sua libertação para o meio de cultura. O agregado produzido sobre influência da metilprednisolona possuía menor tamanho e menor capacidade de se agregar a outras proteínas de matriz. Isto poderá apontar para uma produção desregulada e ineficiente de proteínas.[19]

MacLeod et al. (1998) propuseram-se a averiguar se existiriam alterações da transcrição das proteínas de matriz, sob o efeito de corticoides ou sinovite. Para tal, utilizaram explantes articulares, e expuseram-nos a acetato de metilprednisolona (dose ajustada tendo em conta 0.1 mg/kg), lipossacarídeos (induzindo sinovite), acetato de metilprednisolona em articulações com sinovite (induzida por lipossacarídeos), ou NaCl (controlo). Tanto nas articulações íntegras, como naquelas em que foi induzida a sinovite, a metilprednisolona induziu diminuição da produção de procolagénio do tipo II, o que reverteu os efeitos da sinovite nos níveis desta proteína, para níveis perto do grupo de controlo.[20]

Num estudo *ex vivo* e *in vitro* por Fubini et al. (2001), condrócitos e articulação articular equina foram expostos a metiprednisolona. Os autores analisaram os efeitos deste fármaco relativamente à citotoxicidade e às alterações metabólicas e concluíram que uma dose de metilprednisolona equivalente a uma única injeção intra-articular (0.1 mg/kg) diminui e modifica a expressão de proteínas de matriz.[21]

Richardson and Dodge (2003) também encontraram inúmeras alterações na síntese proteica de condrócitos equinos em cultura expostos a dexametasona, triamcinolona ou prednisolona. Foi observada uma diminuição das metaloproteinases funcionais, bem como uma diminuição da transcrição de pro-colagénio de tipo II, entre outras alterações da transcrição de diferentes genes, tanto num meio normal, como num meio inflamatório induzido (com adição de interleucina-1 e factor de necrose tumoral  $\alpha$ ).[22]

Analisando a condrotoxicidade da metilprednisolona, Seshadri et al. (2009) expuseram condrócitos bovinos em cultura a diferentes concentrações (4 mg/ml, 8 mg/ml ou 16 mg/ml) deste fármaco, em meio normal e meio inflamatório simulado (adição de interleucina 1). Após 15, 30 e 60 minutos, a viabilidade celular foi estudada e foi encontrada citotoxicidade dependente da dose e do tempo. Para mais, a condrotoxicidade foi maior no meio inflamatório induzido.[23]

Farkas et al. (2010) testaram dois dos corticoides mais usados, a betametasona (7 mg/ml) e a prednisolona (25 mg/ml), *in vitro* e *ex vivo*, em células e tecidos de origem humana. Estes dois compostos provocaram sensivelmente a mesma percentagem de morte celular, cerca de 20% ao fim de 24h, que se provou estatisticamente significativa.[24]

Dragoo et al. (2012) utilizaram condrócitos humanos em cultura, os quais expuseram a 4 corticoides diferentes: fosfato de dexametasona sódica (1.17 mg), acetato de metilprednisolona (5.0 mg), fosfato de betametasona sódica com acetato de betametasona (1.0 mg) e triamcinolona (5.0 mg). Não encontraram diminuição da viabilidade celular com a aplicação nem de fosfato de dexametasona sódica nem de acetato de metilprednisolona, ao fim de 7 dias (tempo habitual de permanência na articulação), mas sim ao fim de 14 dias. No entanto, tanto a aplicação de fosfato de betametasona sódica com acetato de betametasona, ao fim de 9 dias, e a aplicação de triamcinolona, ao fim de 14 dias, provocaram citotoxicidade significativa, sendo a primeira preparação aquela que gerou maiores danos.[25]



## **In vivo**

Shoemaker et al. (1992) investigaram o efeito da metilprednisolona em articulações íntegras e danificadas. 8 Cavalos receberam injeções intra-articulares de 100 mg de metilprednisolona (controlo – articulação contralateral com NaCl a 0.90%), 1 vez por semana, durante 4 semanas, sendo que metade das articulações testadas tinha sido previamente submetida a uma lesão em profundidade. Comparando as articulações com lesões, que foram ou não sujeitas a injeção de corticoides, ao fim de 16 semanas, encontraram remodelação fisiológica da articulação no grupo controlo, mas não no exposto a metilprednisolona. Já olhando para todas as articulações expostas a este fármaco, quer as com, quer as sem lesão induzida, apresentavam alteração da estrutura e morfologia articular com morte condrocitária significativa.[26]

Nakazawa et al. (2002) implantaram, subcutaneamente, cartilagem articular humana, em ratos, e expuseram-na a injeções semanais de acetato de hidrocortisona (1 mg/0.2 ml), triamcinolona (0.2 mg/0.2 ml) e acetato de dexametasona (0.1 mg/0.2 ml). Condrócitos humanos em cultura também foram expostos aos mesmos corticoides. Após 6 semanas, o tecido articular foi removida e analisado histologicamente e as culturas foram observadas para morte condrocitária. Foi encontrada apoptose significativa dos condrócitos nas camadas superficiais e médias do tecido articular (mas não nas profundas) e dos condrócitos em cultura.[27]

Celeste et al. (2005) realizaram um estudo *in vivo*, em 10 cavalos, analisando o líquido sinovial após injeções de triamcinolona. O líquido foi recolhido por artrocentese, semanalmente, durante 13 semanas, tanto numa articulação

exposta ao fármaco como na sua contra-lateral (NaCl a 0.90%). A triamcinolona (1.2 ml, 10 mg/ml), tal como a solução de NaCl, foi administrada às semanas 3, 5 e 7. Não foram observadas alterações clínicas à examinação, mas o líquido sinovial demonstrou aumento do *turnover* do colagénio, com início 1 semana após administração do corticoide e com duração de várias semanas. No entanto, os autores referem que este estudo foi realizado usando articulações saudáveis, e o meio inflamatório característico das articulações que são submetidas a tratamento com corticoides na clínica poderá induzir outras alterações, mais ou menos nefastas.[28]

Num estudo randomizado prospectivo, Raynauld et al. (2003) estudaram a progressão radiológica (estreitamento do espaço inter-articular) de 68 doentes com osteoartrose do joelho, sujeitos a injeções de triamcinolona (40 mg) ou NaCl (0.90%), a cada 3 meses, até 2 anos. Os doentes foram observados e submetidos a raio-x passados 1 e 2 anos. Não foram detectadas diferenças radiológicas negativas, e os doentes reportaram menos dor (avaliada por escala visual analógica - EVA) e demonstraram maior mobilidade (amplitude de movimento e tempo de caminhada de 50 pés (cerca de 15 metros)).[29]

## **ANESTÉSICOS LOCAIS**

### **Condrólise glenoumeral pós-artroscópica**

Dúvidas começaram a surgir acerca da segurança dos anestésicos locais quando apareceram divulgadas várias instâncias de condrólise devastadora na articulação glenoumeral, pós-artroscopia.

Num estudo retrospectivo de Hansen et al. (2007), 12 casos de condrólise glenoumeral pós-artroscópicos foram analisados, e um factor de risco em particular surgiu: a utilização de bomba de infusão contínua de bupivacaína com adrenalina. Seguidamente, os autores analisaram então todos os ombros operados por este cirurgião e concluíram que, em 19 instâncias, foi utilizada este mesmo aparelho (resultando nos 12 casos acima descritos). Todos os casos de condrólise resultaram do mesmo tipo de cirurgia (estabilização artroscópica); no entanto, em nenhum dos ombros submetidos a esta operação sem utilização posterior da bomba ocorreu condrólise clínica da articulação.

[30]

Anderson et al. (2010) investigaram retrospectivamente 18 casos de condrólise glenoumeral pós-artroscópico oriundos de dois cirurgiões. Apesar de não ser possível estabelecer uma ligação causal, em todos estes casos foram utilizadas bombas de infusão contínua de bupivacaína com adrenalina. Para mais, das 133 artroscopias a ombros, com utilização de 45 bombas, 16 dos casos ocorreram nos 32 ombros com bombas de alto fluxo e 2 nos 12 ombros com bombas de baixo fluxo.[31]

Gomol et al. (2006) testaram esta possível associação em coelhos. 30 Coelhos receberam uma infusão contínua no ombro de NaCl a 0.90%, bupivacaína a

0.25%, ou bupivacaína a 0.25% com adrenalina (1:200 000) durante 48h, a 0.21 ml/h (calculado segundo o peso médio dos coelhos). 5 Dias após os cateteres serem retirados, os coelhos foram sacrificados e as articulações tratadas foram histologicamente observadas. Foram detectadas alterações histológicas e metabólicas indicativas de morte celular nos ombros tratados com bupivacaína e bupivacaína com adrenalina. No entanto, apesar da bupivacaína com adrenalina ter indícios piores do que a bupivacaína sem adrenalina, esta diferença não foi estatisticamente significativa. [32]

Num estudo muito semelhante, Gomol et al. (2009) submeteram 36 coelhos às mesmas condições de infusão, com a única diferença que, nesta instância, esperaram 3 meses até os eutanasiar e examinar as articulações. Desta feita, não foram encontrados marcadores de necrose, mas sim de reparação condrocitária. Todavia, os autores também referem a dificuldade em extrapolar estes resultados para os casos em humanos, pois não é conhecida a concentração limite, nem outros factores que perpetuem o dano condrocitário. [33]

Para analisar esta problemática no humano, Rapley et al. (2009) desenharam um estudo em 65 doentes submetidos a artroscopia do ombro, em que em cada cirurgia seria inserido um cateter para infusão contínua de bupivacaína 0.5% sem adrenalina, quer no espaço subacromial, quer na articulação glenoumeral, quer a 2.08 ml/h, quer a 4.16 ml/h. Foram reportados 3 casos de condrólise clínica do ombro, e todos estes casos ocorreram no grupo que recebeu infusão na articulação glenoumeral, a 4.16 ml/h. [34]

## **In vitro e ex vivo**

Como resultado desta evidência crescente, a possível condrotoxicidade dos anestésicos locais foi alvo de maior atenção num elevado número de estudos *in vitro* e *ex vivo*.

Num dos primeiros estudos do género, Chu et al. (2006) testaram a toxicidade *in vitro* (condrócitos bovinos em cultura) da bupivacaína a 0.5% ou NaCl a 0.90%, durante 15, 30 ou 60 minutos, analisando as células ao fim de 1 hora, 1 dia ou 1 semana; e *ex vivo* (cartilagens de joelhos bovinos) da bupivacaína a 0.50%, durante 30 minutos, analisados após 24h. Daqui concluíram que este anestésico local é tóxico, tanto para os condrócitos em cultura, como para a cartilagem intacta, após 15 a 30 minutos de exposição. [35]

Karpie and Chu (2007) utilizaram a mesma metodologia de Chu et al. (2006) para, desta vez, analisarem, por citometria de fluxo, os efeitos da lidocaína a 1% e 2%. Foi encontrada uma relação dependente da dose e do tempo na perda de viabilidade dos condrócitos, significativa a partir dos 15 minutos na lidocaína a 1%. Para mais, a lidocaína a 2% mostrou-se mais tóxica, em cada tempo, do que a lidocaína a 1%. [36]

Chu et al. (2008) testaram, desta vez, a condrotoxicidade da bupivacaína, não só a 0.5%, mas também a 0.25% e 0.125%, e não só em células de origem bovina, mas também de origem humana. Após 15 minutos, tanto a concentração de 0.25% como 0.5% levaram a uma redução significativa de viabilidade. Na concentração de 0.125%, até aos 60 minutos (tempo mais extenso testado) não foi observada citotoxicidade maior do que nos controlos. [37]

Usando cartilagem de origem bovina, num estudo *ex vivo* e *in vitro*, Piper et al. (2008) olharam também para outro anestésico local comumente utilizado nas injeções intra-articulares, para além da bupivacaína, a ropivacaína. Para tal, aferiram o impacto destes dois anestésicos, a 0.5%, vs. controlos com NaCl a 0.90%. Este autores não só notaram menor morte celular pela ropivacaína face à bupivacaína, como não encontraram citotoxicidade estatisticamente significativa da ropivacaína face aos controlos. [38]

Porém, Lo et al. (2009) encontraram condrotoxicidade em todos os anestésicos locais que testaram (bupivacaína a 0.25%, ropivacaina a 0.5% e lidocaína a 1%). Para tal, testaram o seu efeito *ex vivo* em cartilagem bovina, descobrindo também que este efeito é tempo-dependente.[39]

Anz et al. (2009) utilizaram um modelo de co-cultura, com condrócitos e sinoviócitos expostos a bupivacaína a 0.5% durante 1 ou 2 dias. Não foram encontradas diferenças metabólicas (conteúdo em água ou colagénio), mas observou-se uma substancial diminuição (até 100%) da viabilidade das células.[40]

Takeno et al. (2009) descobriram toxicidade significativa, por diminuição da viabilidade celular, da lidocaína a diferentes concentrações (0.125%, 0.25%, 0.5% e 1%) de uma maneira dependente da dose e do tempo, em cultura de articulações de coelhos.[41]

Tal como Lo et al. (2009), Grishko et al. (2010) testaram a condrotoxicidade da bupivacaína, ropivacaína e lidocaína, mas com diferentes doses (bupivacaína a 0.25% e 0.5%, ropivacaína a 0.2% e 0.5%, e lidocaína a 0.5%, 1% e 2%) e em células de origem humana, *in vitro*, com uma exposição de 1h, examinadas

após 24h. Estes autores encontraram citotoxicidade devastadora (quase todas as células mortas) para a lidocaína a 2% e citotoxicidade estatisticamente significativa para lidocaína a 1% e bupivacaína a 0.5%. As restantes concentrações de anestésicos, incluindo as duas testadas da ropivacaína, não provocaram condrotoxicidade.[42]

Farkas et al. (2010) testaram o efeito, em células articulares humanas em cultura e em superfícies articulares humanas, de lidocaína (10 mg/ml), bupivacaína (5 mg/ml) e ropivacaína (7.5 mg/ml), e encontraram citotoxicidade significativa para todos estes anestésicos. A bupivacaína foi aquela que induziu maior morte celular, com quase 100% de necrose ao fim de 24h, seguida da ropivacaína, com 40% ao fim de 24h, e da lidocaína, com 20% ao fim de 24h. [24]

Cartilagem de origem canina foi exposta a bupivacaína (a 0.5%), com ou sem metilparabeno, ou meio de cultura, durante 5, 15 ou 30 minutos, por Hennig et al. (2010). Aos 30 minutos, ambas as preparações de bupivacaína causaram uma percentagem significativamente maior de morte celular que os controlos. De notar que neste estudo, ao contrário da vasta maioria, o meio de cultura foi usado como controlo.[43]

Baker et al. (2011) encontraram diminuição da viabilidade de condrócitos humanos em cultura em todos os anestésicos locais testados (bupivacaína a 0.13%, 0.25% ou 0.5%, levobupivacaína a 0.13%, 0.25% ou 0.5%, ropivacaína a 0.19%, 0.48% ou 0.75%) excepto a levobupivacaína a 0.13%. Para além disso, também foi detectada um aumento da condrotoxicidade com o aumento da concentração em cada anestésico.[44]

Tanto Jacobs et al. (2011) como Miyakazi et al. (2011) centraram atenção sobre o efeito condrotóxico da lidocaína. Jacobs et al. (2011) usaram este fármaco a 1% ou 2%, com e sem adrenalina, em condrócitos humanos em cultura, usando a exposição a NaCl a 0.90% como controlo. Estes autores encontraram citotoxicidade dependente da dose e do tempo, sendo que, ao fim de 7 dias, a morte celular pela lidocaína a 2% foi de quase 100%. Apenas a lidocaína a 1% com adrenalina não demonstrou condrotoxicidade significativa.[45] Já Miyakazi et al. (2011) usaram concentrações mais baixas deste anestésico (0.125%, 0.25%, 0.5% e 1%), condrócitos bovinos em cultura, e meio de cultura como controlo, e analisaram a viabilidade celular. No entanto, também encontraram citotoxicidade dependente da dose e do tempo, neste caso para todas as concentrações.[46]

Syed et al. (2011) encontram diminuição da viabilidade de condrócitos humanos em cultura, após 15 minutos de exposição a bupivacaína a 0.25%, mas não em superfície articular íntegra.[47]

Em mais um estudo comparativo da bupivacaína (a 0.25%), ropivacaína (a 0.5%) e lidocaína (a 1%), por Drago et al. (2012), tanto *in vitro* (condrócitos humanos em monocamada) como *ex vivo* (amostra integrais de cartilagem humana), a viabilidade condrocitária foi analisada. Morte condrocitária foi observada logo às 3h de exposição de lidocaína, mas não foi observada às 6h no caso da bupivacaína nem às 12h para a ropivacaína. Estes tempos foram seleccionados face à duração de acção de cada fármaco.[48]

No mais recente estudo publicado deste género, Gungor et al. (2013) utilizaram doses muito baixas de bupivacaína e levobupivacaína (0.00025%, 0.0025% ou



0.0125%), seguindo a hipótese que doses tão baixas de anestésicos não provocariam efeitos nocivos no tecido cartilágneo. No entanto, excepto na dose de 0.00025%, a bupivacaína e a levobupivacaína provocaram morte condrocitária significativa, às 24h e 48h (mas não às 6h), dependente da dose mas independente do enantiómero usado.[49]

### **In vivo**

Dogan et al. (2004) encontraram alterações inflamatórias histológicas em articulações de 15 coelhos, tratadas com 0.25 ml de bupivacaína a 0.5%, às 24h, 48h e 10 dias. Importante de notar que os autores não observaram diferença nas articulações comparando os diferentes pontos temporais.[50]

Chu et al. (2010) olharam para o efeito de anestésicos locais a longo prazo (1 semana, 4 semanas, 12 semanas ou 6 meses). 48 coelhos foram injectados com 0.1 ml de NaCl a 0.90% numa articulação e 0.1 ml de, ou bupivacaína (sem preservantes) a 0.5% ou monoiodoacetato a 0.6 mg/ml, na articulação contralateral, analisando posteriormente a morte celular e as alterações histológicas resultantes. Macroscopicamente não foram observadas alterações à superfície articular ou na viabilidade condrocitária associadas à bupivacaína. Porém, ao fim dos 6 meses, foi encontrada diminuição da concentração de condrócitos nas articulações tratadas com bupivacaína.[51]

Beyzadeoglu et al. (2012) injectaram um solução a 0.5% de bupivacaína ou de levobupivacaína no joelho direito de 30 ratos (servindo o esquerdo de controlo, com NaCl a 0.90%). Metade dos ratos de cada grupo foi sacrificada às 48h, e os restantes ao fim de 10 dias. As articulações foram analisadas e estagiadas seguindo recomendações da International Cartilage Repair Society (ICRS) e da

Osteoarthritis Research Society International (OARSI), sendo que os autores encontraram significativamente maior dano articular nos joelhos expostos à 48h de levobupivacaína dos que nos expostos a 10 dias do mesmo anestésico.[52]

Injectando 0.25 ml de levobupivacaína (5 mg/ml) no joelho direito e 0.25 ml de NaCl a 0.90% no joelho esquerdo de 20 ratos, Erden et al. (2012) não notaram diferenças histológicas significativas no grupo da levobupivacaína passados 1, 7, 14 ou 21 dias.[53]

## PREPARAÇÕES DE CORTICOIDES E ANESTÉSICOS LOCAIS

Outra prática comum na clínica é a utilização conjunta de corticoides e anestésicos locais. Assim, impôs-se questionar qual o efeito na condrotoxicidade da associação destas categorias de fármacos.

Seshadri et al. (2009) encontraram maior toxicidade com a associação de lidocaína (1%) com metilprednisolona (8 mg/ml) do que com a utilização de metilprednisolona (8 mg/ml) sem anestésico, em condrócitos bovinos em cultura. Após 60 minutos de exposição, esta associação diminuiu a viabilidade celular dos condrócitos para 1.0%, contra os 2.9% da utilização singular de metilprednisolona.[23]

Num estudo muito extenso, Farkas et al. (2010), testaram várias combinações de anestésicos locais e corticóides, tanto *in vitro*, com condrócitos humanos em monocamada durante 2h, 6h ou 24h, como *ex vivo*, com amostras osteocondrais humanas durante 24h. As associações testadas foram betametasona (7 mg/ml) com lidocaína (10 mg/ml), betametasona com bupivacaína (5 mg/ml), betametasona com ropivacaína (7.5 mg/ml), e prednisolona (25 mg/ml) com lidocaína. No caso das células em cultura, todas as associações que incluíam betametasona provocaram morte condrocitária significativa, que, no caso da associação com bupivacaína ou ropivacaína, foi devastadora (quase 100%). A associação de prednisolona com lidocaína provocou efeitos nocivos significativos apenas às 24h. Na vertente *ex vivo* do estudo, foi encontrada morte condrocitária significativa para as preparações contendo lidocaína, com betametasona ou prednisolona, com a diferença que a associação com betametasona provocou maior morte condrocitária em

profundidade na cartilagem, ao contrário das outras combinações ou agentes em separado. Assim, os autores sugerem um verdadeiro efeito sinérgico condrotóxico dos corticoides com anestésicos locais.[24]

Em condrócitos humanos em cultura, Braun et al. (2012) testaram a condrotoxicidade de várias associações. Assim, os autores usaram lidocaína a 1% ou bupivacaína a 0.25%, associada a cada um dos seguintes corticoides: fosfato de dexametasona sódica (1.2 mg), acetato de metilprednisolona (5 mg), fosfato de betametasona sódica e acetato de betametasona (1 mg) ou triamcinolona (5 mg). Passados 14 dias, as associações de betametasona, tanto com lidocaína como com bupivacaína, provocaram extensa morte condrocitária, significativa quando comparado com o controlo e com a administração isolada destes anestésicos. As associações de lidocaína com triamcinolona e metilprednisolona também provocaram condrotoxicidade significativa, se bem que inferior à observada com a betametasona. As outras associações não tiveram efeitos nocivos estatisticamente significativos.[54]

## **OUTROS FACTORES DE CONDROTOXICIDADE**

### **Preservantes**

O cloreto de benzalcónio, preservante comumente utilizado nas preparações de corticoides, mostrou toxicidade na sua utilização em formulações oftalmológicas.[55]

No entanto, apenas um estudo existe testando a sua toxicidade sobre os condrócitos. Davis et al. (2010) submeteram condrócitos humanos e bovinos, células sinoviais bovinas, células C3H10T1/2 murinas e células MG-63 de osteossarcoma humano, em monocamada ou suspensão, a uma suspensão de corticosteroide (Celestone®) ou aos seus componentes individuais (fosfato disódico de betametasona, acetato de betametasona ou cloreto de benzalcónio). Apenas o cloreto de benzalcónio e o Celestone® provocaram morte celular estatisticamente significativa. [56]

Hennig et al (2010) testaram a toxicidade do metilparabeno, outro preservante comum, existente em preparações de bupivacaína (a 0.5%), em cartilagem canina, e encontraram maior percentagem de morte condrocitária, logo após 5 minutos de exposição, no grupo sujeito a bupivacaína com metilparabeno do que no grupo sujeito a bupivacaína isolada.[43]

Dragoo et al. (2010) recorreram a um bioreactor para expor continuamente uma cultura de condrócitos humanos a bupivacaína a 0.25%, bupivacaína a 0.25% com adrenalina, lidocaína a 1%, lidocaína a 1% com adrenalina, 0.5 mg/ml de metabisulfito de sódio (preservante), 0.5 mg/ml de metilparabeno, meio titrado para pH de 4.5, 5.0, 5.5., 6.0, 6.5, e adrenalina 1:100 000 e 1:200 000. Foi encontrado uma diminuição da viabilidade condrocitária estatisticamente

significativa nos expostos a anestésicos locais com adrenalina, mas não nos expostos só a adrenalina ou só aos anestésicos; nos expostos a pH 4.5 e 5.0, mas não nos expostos a pH  $\geq 5.5$ ; nos expostos a metabisulfito, mas não nos expostos a metilparabeno. É importante referir que as combinações de anestésicos locais com adrenalina geralmente possuem um pH  $\leq 4.5$ , enquanto os seus equivalentes sem adrenalina têm um pH  $\geq 5.0$ . Para mais, o preservante metabisulfito de sódio é mais comum nas preparações de anestésicos com adrenalina, enquanto o metilparabeno é mais comum nos anestésicos sem adrenalina. Estes dois factores poderão explicar a condrotoxicidade habitualmente observada nestas preparações mais usadas. [57]

Bogatch et al. (2010), ao testarem a influência do pH e da adrenalina em condrócitos bovinos em monocamada, apenas encontraram morte celular significativa para valores de pH  $\leq 3.4$  e não encontraram diferença entre o uso de anestésicos locais com ou sem adrenalina. Estes autores também demonstraram morte celular por anestésicos locais, que apesar de ser estatisticamente significativa, é muito inferior ao reportado em outros estudos. Os autores atribuem tal ao diferente meio de cultura que utilizaram e a só terem expostos as células aos constituintes testados durante uma hora (devido ao meio de cultura usado, que só suporta os condrócitos em vida durante algumas horas). [58]

Já Jacobs et al. (2011) encontraram um efeito benéfico da adrenalina. Em condrócitos humanos em cultura, a lidocaína a 1% com adrenalina não provocou morte celular significativa, enquanto a mesma concentração sem adrenalina e lidocaína a 2%, com e sem adrenalina, provocaram morte condrocitária, tanto às 24h como às 48h. [45]

No entanto, Braun et al. (2012) observaram que a adrenalina (1:200 000) combinada com anestésicos locais (bupivacaína a 0.5%), contraposta com anestésicos locais (bupivacaína a 0.5%) sem adrenalina, é tóxica para os sinoviócitos. Ao morrerem, os sinoviócitos libertam metaloproteinases, o que pode representar um mecanismo indirecto de condrólise.[59]

## **Temperatura**

Já foi comprovado que a temperatura suprafisiológica, como aquela resultante das técnicas cirúrgicas, induz a morte condrocitária. Assim, foi analisado se este factor terá efeito condrotóxico sinérgico com os anestésicos locais.

Num estudo *in vitro*, Mead et al. (2012) incubaram condrócitos articulares bovinos em monocamada a diferentes temperaturas (37° C, 45° C e 50°C) durante 30 ou 60 minutos, seguido do qual foram expostos a bupivacaína numa concentração de 0.25% e mantidos a temperatura ambiente durante mais 60 minutos. O grupo controlo consistia de condrócitos expostos às mesmas condições de temperatura mas aos quais se adicionou solução de NaCl a 0.90% e não bupivacaína. Como resultado, a 45°C e a 50°C, mas não a 37°C, ocorreu morte condrocitária estatisticamente significativa quando comparada com os controlos, tanto aos 30 como aos 60 minutos. [60]

Piper et al. (2012) submeteram explantes de cartilagem e condrócitos em cultura, de origem bovina, a bupivacaína a 0.5% (grupo de controlo, NaCl a 0.90%), depois de terem sido incubados a 37°C ou 50°C, por 10 ou 20 minutos. Ao fim de 24h, tanto nos explantes como nas células em cultura, a 10 e a 20 minutos, foi observado uma diminuição da viabilidade dos condrócitos, que, no entanto, apenas foi estatisticamente significativa nos explantes. [61]

## **ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS AOS ANESTÉSICOS LOCAIS**

### **Alternativas farmacológicas**

O magnésio intra-articular, antagonista dos receptores de N-metil-D-aspartato, surgiu recentemente com alternativa aos anestésicos locais clássicos, ou como seu adjunto no intuito de redução de dose.

A eficácia analgésica (por EVA e tempo até pedido de analgesia oral) de 10 ml sulfato de magnésio (50 mg/ml) foi demonstrada num estudo por Bondok et al. (2006), em 60 doentes submetidos a meniscectomia artroscópica do joelho, comparativamente com controlos (NaCl a 0.90%). [62]

Elsharnouby et al. (2008), estabeleceram a eficácia da combinação de 1 g sulfato de magnésio e bupivacaína a 0.25% (20 ml) na redução da dor (medida por EVA) em 108 doentes submetidos a meniscectomia artroscópica do joelho. Esta associação resultou em melhor controlo da dor que os seus compostos em separado. Contudo, o sulfato de magnésio sem associação não demonstrou analgesia significativa quando comparado com os controlos (NaCl 0.90%). [63]

Baker et al. (2011) publicaram dois estudos em que demonstraram a segurança do sulfato de magnésio, utilizando condrócitos humanos em cultura. Num primeiro estudo, sulfato de magnésio a 10% durante 15 minutos não apresentou citotoxicidade significativa. [44] No segundo estudo, foram utilizados associações de anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína ou ropivacaína) com diferentes concentrações de sulfato de magnésio (10%, 20% ou 50%). Esta associação levou a menor condrotoxicidade do que a utilização isolada dos anestésicos. [64]



A clonidina é um  $\alpha_2$  agonista que potencialmente poderá aumentar o tempo de actuação dos anestésicos locais clássicos ou servir ele próprio como anestésico. A neostigmina é um inibidor reversível da colinesterase, também testado com o mesmo intuito.

A capacidade analgésica de várias doses de neostigmina (125, 250 ou 500  $\mu\text{g}$ ) e de 2 mg de morfina foi analisada por Yang et al. (1998), administrando-os a 60 doentes de reparação artroscópica do menisco. Como resultado, os autores observaram menor dor e menor tempo até outro analgésico na dose de 500  $\mu\text{g}$  de neostigmina comparativamente com todos os outros grupos.[65]

Para testar a hipótese da clonidina aumentar a analgesia associada a anestésicos locais, Reuben et al. (1999) submeteram 50 doentes de reparação artroscópica de menisco a 30 ml de bupivacaína a 0.25%, 30 ml de bupivacaína a 0.25% com 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de clonidina intra-articular, 30 ml de bupivacaína a 0.25% com 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de clonidina subcutâneo, 30 ml de bupivacaína a 0.25% com adrenalina ou 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de clonidina intra-articular. O uso de bupivacaína com clonidina intra-articular provou-se a mais eficaz, e a clonidina intra-articular provou-se a segunda mais eficaz (em tempo até necessidade de analgesia oral e quantidade desta analgesia), apesar de não existir diferença significativa na EVA para nenhum grupo. Nenhum doente sofreu hipotensão, hipoxemia ou bradicardia. [66]

Iqbal et al. (2000) testaram a eficácia da clonidina (150  $\mu\text{g}$ ), comparativamente à morfina (5 mg), em termos de EVA e tempo até necessidade de outro tipo de analgesia, em 30 doentes submetidos a cirurgia artroscópica do joelho, tendo concluindo que a clonidina se mostrou mais eficaz em ambos os parâmetros

Não foram encontrados efeitos secundários associados a qualquer dos fármacos. [67]

Buerkle et al. (2000), para além de analisarem a eficácia da clonidina (150 µg) e da morfina (1 mg), também testaram a sua combinação, em 60 doentes submetidos a cirurgia artroscópica do joelho. Nesta instância, apenas foi encontrada uma melhoria da analgesia (EVA às 2h e tempo até necessidade de outro analgésico) na combinação dos dois fármacos. [68]

Gentili et al. (2001) compararam o uso de 150 mg de clonidina ou 500 mg de neostigmina ou da combinação destes dois, relativamente à qualidade da analgesia avaliada por EVA, em repouso e movimento, e tempo até necessidade de paracetamol oral, em 84 doentes submetidos a reparação artroscópica do menisco. Ambos os fármacos bem como a sua combinação providenciaram analgesia significativa quando comparada com os controlos (NaCl a 0.90%). No entanto, a combinação não se mostrou mais favorável. Importante referir que, e apenas neste estudo, a clonidina associou-se a efeitos secundários não desprezíveis: hipotensão (4%) e bradicardia (20%). [69]

Alagol et al. (2005) testaram vários fármacos, entre eles a neostigmina, a clonidina, a morfina e a bupivacaína, e encontraram menor necessidade de analgesia e menor dor (avaliada por EVA) nos grupos da neostigmina e da clonidina. Este estudo foi realizado em 165 doentes submetidos a uma variedade de cirurgia artroscópica do joelho. [70]

Relativamente à condrotoxicidade da neostigmina, Dogan et al. (2004) analisaram, histologicamente, articulações de coelhos expostos a bupivacaína (0.25 ml a 0.5%), neostigmina (0.05 mg em 0.25 ml) e NaCl a 0.90%, e

encontraram mais sinais de inflamação naquelas tratadas com neostigmina.[50] Apenas um estudo foi publicado, por Anz et al. (2009), acerca da citotoxicidade da morfina, que se mostrou favorável, num modelo de co-cultura de condrócitos e sinoviócitos. [40]

### **Alternativas técnicas**

Apesar da grande popularidade da injeção intra-articular de anestésicos locais, existem outras modalidades para controlo da dor pós-operatória que, com a cada vez maior evidência de citotoxicidade destes fármacos, chamam a atenção como alternativa. O principal destes casos é o bloqueio femoral.

Num dos primeiros estudos acerca desta temática, Iskandar et al. (2003) testou a eficácia do bloqueio femoral contra a injeção intra-articular da mesma quantidade de ropivacaína (20 ml a 1%) em 80 doentes submetidos a reparação artroscópica do ligamento cruzado anterior. Os parâmetros usados na análise foram a EVA, duração da analgesia (definido como o período de tempo entre o final da cirurgia e a necessidade de analgesia adicional) e quantidade de morfina necessária. Todos estes parâmetros foram mais favoráveis, de uma forma significativa, no bloqueio femoral. [71]

Já Woods et al. (2006), em 90 doentes submetidos a reparação do ligamento cruzado anterior, comparando a necessidade do uso de morfina e a pior, actual (ao fim de 24 horas) e média da dor avaliada por EVA, não encontraram diferenças significativas na qualidade da analgesia entre o bloqueio femoral contínuo (30 a 40 ml de ropivacaína a 0.5% e 100 µg de clonidina, seguido de ropivacaína a 0.2%, 4 ml/h) e a injeção intra-articular (20 ml de bupivacaína a 0.25% com 1:200 000 de adrenalina e 10 mg de morfina), apenas mais uso de

morfina pelo grupo do bloqueio femoral. Outro critério onde foi observada diferença significativa foi na quantidade de doentes que conseguia, às 24 horas, realizar uma elevação da perna estendida, em posição supina, número que foi inferior no grupo do bloqueio femoral. Os autores concluíram que o bloqueio femoral não será mais vantajoso que a injeção intra-articular, mas não consideraram a possibilidade de condrotoxicidade desta última modalidade. De assinalar que dois doentes do grupo do bloqueio femoral que tiveram dor por complicações desta modalidade (num doente, o cateter femoral saiu da bainha do tendão; outro, ao retirar o cateter sofreu dor forte e espasmo do quadríceps) foram mantidos no estudo. [72]

Dauri et al. (2009) também estabeleceram a melhor qualidade analgésica do bloqueio femoral vs. a injeção intra-articular. 50 doentes submetidos a reparação do ligamento cruzado anterior foram randomizados em dois grupos: um recebeu 2 mg/ml de ropivacaína a 7 ml/h em bloqueio femoral contínuo, o outro 2 mg/ml de ropivacaína a 2 ml/h por bomba de infusão contínua (ON-Q®). O score de EVA, em repouso (às 12h) e em movimento (às 12h e às 24h), e a quantidade de bólus de morfina/cetorolac necessários foram menores no grupo do bloqueio femoral contínuo. [73]

Outra técnica que possivelmente poderá ser usada é a da injeção, não intra-articular, mas sim peri-articular, de anestésico locais.

Towshend et al. (2009) testaram a eficácia da mesma quantidade de bupivacaína (20 ml a 0.50%) administrada intra-articularmente ou peri-articularmente, na zona das incisões, em 137 doentes sujeitos a artroscopia do joelho. A dor foi avaliada por EVA passada 1 hora, e não foram encontradas

diferenças entre os dois grupos relativamente à intensidade da dor, concluindo assim os autores que esta modalidade poderá se apresentar como uma boa alternativa à administração intra-articular.[74]

### ***Timing***

Hube et al. (2009) propôs que o *timing* (pré-operatório vs. pós-operatório) da administração intra-articular de anestésicos poderá ter influência na qualidade de analgesia oferecida. Para tal, testaram o efeito de 5 ml de bupivacaína a 0.5% pós-operatório, 5 ml de bupivacaína e 0.1 mg de fentanil pós-operatório, e 5 ml de bupivacaína e 0.1 mg de fentanil pré-operatório, em 564 doentes submetidos a uma variedade de cirurgia artroscópica do joelho. A dor foi avaliada utilizando EVA (às 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas), sendo que os autores consideraram uma diminuição significativa da dor como uma diminuição do score de EVA de 1.5. A associação de bupivacaína mais fentanil em pré-operatório foi significativamente mais eficaz que esta mesma associação em pós-operatório. Os autores reportam, face a amostra usada, uma probabilidade de erro de tipo I de 15%.[75] Apesar de tal não ser referido pelos autores, poderia se sugerir que esta diferença provocada pelo *timing* permitiria uma utilização de menor dose de anestésico local, diminuindo assim a probabilidade de condrotoxicidade significativa.

## CONCLUSÃO

Como é possível constatar, a eventual condrotoxicidade dos corticoides injectados directamente nas articulações é já debatido e estudado há várias décadas, mas as dúvidas sobre a sua segurança ainda continuam.

Aquilo que é claro é que esta classe de fármacos provoca várias e complexas alterações na síntese das proteínas de matriz pelos condrócitos.[18-22] Também é possível concluir que estas alterações são diferentes consoante se trate de tecido íntegro ou não, e consoante as restantes condições do meio articular (como a presença de inflamação). [20, 22, 23]

Só mais recentemente tem sido estudada a condrotoxicidade directa dos corticoides, sendo encontrada morte condrocitária significativa de uma forma consistente, nos estudos analisados.[23-27]

Apesar de tudo, clinicamente não têm sido encontradas alterações em articulações tratadas, mesmo após anos de uso destes fármacos.[26, 28, 29] No entanto, é de relembrar que as lesões articulares podem demorar décadas a terem representação clínica, e não precisam de ser muito extensas para tal acontecer.

O interesse sobre a possível condrotoxicidade dos anestésicos locais surgiu recentemente, e tem sido continuamente estudada após uma associação positiva entre a condrólise glenoumeral pós-artroscópica e a utilização de bombas de instilação contínua de anestésicos.[30, 31, 34]

Deste então, um grande número de estudos tem sido publicado, tendo-se tornado a área de maior interesse no campo das injeções intra-articulares.

Apesar de alguns resultados contraditórios, todos os estudos, excepto um [53], mostraram alguma evidência de substancial condrotoxicidade destes fármacos [24, 32, 33, 35-52], que em muitos casos foi demonstrado ser dependente da dose e do tempo [24, 36, 39, 41, 44-46, 49]. Foram encontrados resultados contraditórios acerca da condrotoxicidade relativa entre diferentes anestésicos. [24, 38, 39, 42, 44, 48, 49, 52]

Infelizmente, a vasta maioria dos estudos realizados apenas investigam a exposição a estes fármacos a curto prazo. Para mais, o maior período de tempo analisado histologicamente foi 6 meses, o que se torna pouco relevante dado que muitos destes fármacos são usados em doentes jovens.[51]

As preparações de anestésicos locais com corticoides também se apresentam como um desafio, sendo que a evidência actual aponta para um efeito condrotóxico aditivo ou até sinérgico.[23, 24, 54]

Na busca etiológica da condrotoxicidade tanto dos corticoides como dos anestésicos locais, vários autores propuseram que este efeito nocivo poderá estar associado a outros componentes presentes nas preparações comerciais. No entanto, esta possibilidade ainda foi pouco analisada, e nos estudos encontrados, resultados contraditórios foram obtidos [43, 56-58]. Um tal exemplo é o da adrenalina: de 4 estudos que analisaram o efeito deste fármaco, 2 mostraram associação positiva com a condrotoxicidade [57, 59], 1 mostrou associação negativa [45], e o restante não mostrou nenhuma associação [58]. No entanto, esta questão poderá também explicar parte da contradição entre estudos, pois há autores que utilizaram preparações

comerciais, enquanto outros utilizaram o fármaco sem adição de outras substâncias.

Apesar de só terem sido publicados dois artigos acerca da relação entre a condrotoxicidade dos anestésicos locais e a temperatura, ambos sugerem uma associação positiva, sendo de particular interesse devido à prática comum de instilação destes fármacos após cirurgia artroscópica, onde existe substancial *stress* térmico [60, 61].

Face a todos estes resultados, surgiu um interesse em descobrir alternativas ao uso de anestésicos locais aplicados intra-articularmente. Farmacologicamente, o sulfato de magnésio apresentou-se como uma opção eficaz [62, 63] e segura [44, 64], mas poucos artigos foram publicados. Também a clonidina e a neostigmina como a morfina demonstraram efeito analgésico, mas este foi consistentemente maior para os primeiros dois fármacos do que para o terceiro [65-70]. Infelizmente, ainda não existem artigos publicados sobre a condrotoxicidade específica da clonidina, e são poucos os publicados acerca da neostigmina [50] e da morfina [40]. Em termos de técnica, todos os estudos analisados comparando a injeção intra-articular de anestésicos com o bloqueio femoral demonstraram a não inferioridade [72] ou mesmo superioridade desta última técnica [71, 73]. A injeção peri-articular destes fármacos também se mostrou vantajosa, apesar do muito curto espaço temporal analisado.[74] No entanto, alterações tão simples à técnica, como a mudança do *timing* de aplicação do anestésico, podem permitir alterar a dose e, como tal, reduzir a probabilidade de condrotoxicidade significativa. [75]



Por último, é importante salientar que, por razões técnicas e éticas, existe um número substancialmente maior de estudos realizados em laboratório (*in vitro* e *ex vivo*) do que estudos *in vivo*. Desta forma, os resultados poderão estar sujeitos a vieses, em particular a possível incompatibilidade do meio de cultura com as preparações farmacológicas, bem como a dificuldade em replicar o ambiente intra-articular ou os *stresses* a que uma articulação funcional está sujeita.

Desta forma, existe clara evidência para prudência na aplicação de injeções intra-articulares dos fármacos descritos. É necessário a produção de estudos *in vivo* para validar a informação obtida em estudos *in vitro* e deve ser também focalizada a atenção nas alternativas, técnicas e farmacológicas, que têm surgido nos últimos anos. Fundamentalmente, será pertinente esperar por novas informações e recomendações sobre esta temática, antes da generalização de tais práticas.

## REFERÊNCIAS

1. Cole, B.J. and H.R. Schumacher, Jr., *Injectable corticosteroids in modern practice*. J Am Acad Orthop Surg, 2005. **13**(1): p. 37-46.
2. Redmond, M., B. Florence, and P.S. Glass, *Effective analgesic modalities for ambulatory patients*. Anesthesiol Clin North America, 2003. **21**(2): p. 329-46.
3. Snibbe, J.C. and R.A. Gambardella, *Use of injections for osteoarthritis in joints and sports activity*. Clin Sports Med, 2005. **24**(1): p. 83-91.
4. Newsome, G. and R. American College of, *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update*. J Am Acad Nurse Pract, 2002. **14**(10): p. 432-7.
5. Cleary, A.G., H.D. Murphy, and J.E. Davidson, *Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis*. Arch Dis Child, 2003. **88**(3): p. 192-6.
6. Fernandez, C., et al., *Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intra-articular triamcinolone acetonide*. J Rheumatol, 1999. **26**(10): p. 2285-6.
7. *Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update*. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum, 2000. **43**(9): p. 1905-15.
8. Centeno, L.M. and M.E. Moore, *Preferred intra-articular corticosteroids and associated practice: a survey of members of the American College of Rheumatology*. Arthritis Care Res, 1994. **7**(3): p. 151-5.
9. Bellamy, N., et al., *Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD005328.
10. Perez-Castro, R., et al., *Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells*. Anesth Analg, 2009. **108**(3): p. 997-1007.
11. Zink, W. and B.M. Graf, *Local anesthetic myotoxicity*. Reg Anesth Pain Med, 2004. **29**(4): p. 333-40.
12. Silberberg, R., *Ultrastructure of articular cartilage in health and disease*. Clin Orthop Relat Res, 1968. **57**: p. 233-57.
13. Martin, J.A., et al., *Post-traumatic osteoarthritis: the role of accelerated chondrocyte senescence*. Biorheology, 2004. **41**(3-4): p. 479-91.
14. Wright, T., *Biomechanical factors in osteoarthritis: the effects of joint instability*. HSS J, 2012. **8**(1): p. 15-7.
15. Pena, E., et al., *Effect of the size and location of osteochondral defects in degenerative arthritis. A finite element simulation*. Comput Biol Med, 2007. **37**(3): p. 376-87.
16. Price, J.S., et al., *The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis*. Aging Cell, 2002. **1**(1): p. 57-65.
17. Goldring, M.B., *The role of the chondrocyte in osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(9): p. 1916-26.
18. Ohira, T. and K. Ishikawa, *Hydroxyapatite deposition in articular cartilage by intra-articular injections of methylprednisolone. A histological, ultrastructural, and x-ray-microprobe analysis in rabbits*. J Bone Joint Surg Am, 1986. **68**(4): p. 509-20.
19. Todhunter, R.J., et al., *Effect of methylprednisolone acetate on proteoglycan and collagen metabolism of articular cartilage explants*. J Rheumatol, 1996. **23**(7): p. 1207-13.
20. MacLeod, J.N., et al., *Effect of synovitis and corticosteroids on transcription of cartilage matrix proteins*. Am J Vet Res, 1998. **59**(8): p. 1021-6.
21. Fubini, S.L., et al., *Corticosteroids alter the differentiated phenotype of articular chondrocytes*. J Orthop Res, 2001. **19**(4): p. 688-95.
22. Richardson, D.W. and G.R. Dodge, *Dose-dependent effects of corticosteroids on the expression of matrix-related genes in normal and cytokine-treated articular chondrocytes*. Inflamm Res, 2003. **52**(1): p. 39-49.

23. Seshadri, V., C.H. Coyle, and C.R. Chu, *Lidocaine potentiates the chondrotoxicity of methylprednisolone*. *Arthroscopy*, 2009. **25**(4): p. 337-47.
24. Farkas, B., et al., *Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination*. *Clin Orthop Relat Res*, 2010. **468**(11): p. 3112-20.
25. Dragoo, J.L., et al., *The chondrotoxicity of single-dose corticosteroids*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012. **20**(9): p. 1809-14.
26. Shoemaker, R.S., et al., *Effects of intra-articular administration of methylprednisolone acetate on normal articular cartilage and on healing of experimentally induced osteochondral defects in horses*. *Am J Vet Res*, 1992. **53**(8): p. 1446-53.
27. Nakazawa, F., et al., *Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures*. *Clin Exp Rheumatol*, 2002. **20**(6): p. 773-81.
28. Celeste, C., et al., *Repeated intra-articular injections of triamcinolone acetonide alter cartilage matrix metabolism measured by biomarkers in synovial fluid*. *J Orthop Res*, 2005. **23**(3): p. 602-10.
29. Raynauld, J.P., et al., *Safety and efficacy of long-term intra-articular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(2): p. 370-7.
30. Hansen, B.P., et al., *Postarthroscopic glenohumeral chondrolysis*. *Am J Sports Med*, 2007. **35**(10): p. 1628-34.
31. Anderson, S.L., et al., *Chondrolysis of the glenohumeral joint after infusion of bupivacaine through an intra-articular pain pump catheter: a report of 18 cases*. *Arthroscopy*, 2010. **26**(4): p. 451-61.
32. Gomoll, A.H., et al., *Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: an experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder*. *Arthroscopy*, 2006. **22**(8): p. 813-9.
33. Gomoll, A.H., et al., *Long-term effects of bupivacaine on cartilage in a rabbit shoulder model*. *Am J Sports Med*, 2009. **37**(1): p. 72-7.
34. Rapley, J.H., R.C. Beavis, and F.A. Barber, *Glenohumeral chondrolysis after shoulder arthroscopy associated with continuous bupivacaine infusion*. *Arthroscopy*, 2009. **25**(12): p. 1367-73.
35. Chu, C.R., et al., *In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes*. *Arthroscopy*, 2006. **22**(7): p. 693-9.
36. Karpie, J.C. and C.R. Chu, *Lidocaine exhibits dose- and time-dependent cytotoxic effects on bovine articular chondrocytes in vitro*. *Am J Sports Med*, 2007. **35**(10): p. 1621-7.
37. Chu, C.R., et al., *The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes*. *J Bone Joint Surg Br*, 2008. **90**(6): p. 814-20.
38. Piper, S.L. and H.T. Kim, *Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes*. *J Bone Joint Surg Am*, 2008. **90**(5): p. 986-91.
39. Lo, I.K., et al., *Local anesthetics induce chondrocyte death in bovine articular cartilage disks in a dose- and duration-dependent manner*. *Arthroscopy*, 2009. **25**(7): p. 707-15.
40. Anz, A., et al., *The effect of bupivacaine and morphine in a coculture model of diarthrodial joints*. *Arthroscopy*, 2009. **25**(3): p. 225-31.
41. Takeno, K., et al., *Lidocaine cytotoxicity to the zygapophysial joints in rabbits: changes in cell viability and proteoglycan metabolism in vitro*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009. **34**(26): p. E945-51.
42. Grishko, V., et al., *Apoptosis and mitochondrial dysfunction in human chondrocytes following exposure to lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine*. *J Bone Joint Surg Am*, 2010. **92**(3): p. 609-18.
43. Hennig, G.S., et al., *Evaluation of chondrocyte death in canine osteochondral explants exposed to a 0.5% solution of bupivacaine*. *Am J Vet Res*, 2010. **71**(8): p. 875-83.

44. Baker, J.F., et al., *In vitro* assessment of human chondrocyte viability after treatment with local anaesthetic, magnesium sulphate or normal saline. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2011. **19**(6): p. 1043-6.
45. Jacobs, T.F., et al., *The effect of Lidocaine on the viability of cultivated mature human cartilage cells: an in vitro study*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2011. **19**(7): p. 1206-13.
46. Miyazaki, T., et al., *Lidocaine cytotoxicity to the bovine articular chondrocytes in vitro: changes in cell viability and proteoglycan metabolism*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2011. **19**(7): p. 1198-205.
47. Syed, H.M., et al., *Bupivacaine and triamcinolone may be toxic to human chondrocytes: a pilot study*. *Clin Orthop Relat Res*, 2011. **469**(10): p. 2941-7.
48. Dragoo, J.L., et al., *The in vitro chondrotoxicity of single-dose local anesthetics*. *Am J Sports Med*, 2012. **40**(4): p. 794-9.
49. Gungor, I., et al., *Bupivacaine and levobupivacaine induce apoptosis in rat chondrocyte cell cultures at ultra-low doses*. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013.
50. Dogan, N., et al., *The effects of bupivacaine and neostigmine on articular cartilage and synovium in the rabbit knee joint*. *J Int Med Res*, 2004. **32**(5): p. 513-9.
51. Chu, C.R., et al., *In vivo effects of single intra-articular injection of 0.5% bupivacaine on articular cartilage*. *J Bone Joint Surg Am*, 2010. **92**(3): p. 599-608.
52. Beyzadeoglu, T., et al., *Cytotoxicity of local anesthetics to rats' articular cartilage: an experimental study*. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2012. **46**(3): p. 201-7.
53. Erden, I.A., et al., *Effect of intra-articular injection of levobupivacaine on articular cartilage and synovium in rats*. *Anaesthesist*, 2012. **61**(5): p. 420-3.
54. Braun, H.J., et al., *The effect of local anesthetic and corticosteroid combinations on chondrocyte viability*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012. **20**(9): p. 1689-95.
55. Ayaki, M., A. Iwasawa, and Y. Niwano, *Cell viability score as an integrated indicator for cytotoxicity of benzalkonium chloride-containing antiglaucoma eyedrops*. *Biocontrol Sci*, 2012. **17**(3): p. 121-8.
56. Davis, D., et al., *In vitro cytotoxic effects of benzalkonium chloride in corticosteroid injection suspension*. *J Bone Joint Surg Am*, 2010. **92**(1): p. 129-37.
57. Dragoo, J.L., et al., *Chondrotoxicity of low pH, epinephrine, and preservatives found in local anesthetics containing epinephrine*. *Am J Sports Med*, 2010. **38**(6): p. 1154-9.
58. Bogatch, M.T., et al., *Is chemical incompatibility responsible for chondrocyte death induced by local anesthetics?* *Am J Sports Med*, 2010. **38**(3): p. 520-6.
59. Braun, H.J., et al., *The effect of local anaesthetics on synoviocytes: a possible indirect mechanism of chondrolysis*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012.
60. Mead, R.N., et al., *Supraphysiologic temperature enhances cytotoxic effects of bupivacaine on bovine articular chondrocytes in an in vitro study*. *Arthroscopy*, 2012. **28**(3): p. 397-404.
61. Piper, S.L. and H.T. Kim, *Thermal stress potentiates bupivacaine chondrotoxicity*. *Arthroscopy*, 2012. **28**(9): p. 1246-1254 e1.
62. Bondok, R.S. and A.M. Abd El-Hady, *Intra-articular magnesium is effective for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery*. *Br J Anaesth*, 2006. **97**(3): p. 389-92.
63. Elsharnouby, N.M., et al., *Intra-articular injection of magnesium sulphate and/or bupivacaine for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery*. *Anesth Analg*, 2008. **106**(5): p. 1548-52, table of contents.
64. Baker, J.F., et al., *Human chondrocyte viability after treatment with local anesthetic and/or magnesium: results from an in vitro study*. *Arthroscopy*, 2011. **27**(2): p. 213-7.
65. Yang, L.C., et al., *Postoperative analgesia by intra-articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy*. *Anesthesiology*, 1998. **88**(2): p. 334-9.

66. Reuben, S.S. and N.R. Connelly, *Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intra-articular clonidine*. *Anesth Analg*, 1999. **88**(4): p. 729-33.
67. Iqbal, J., et al., *Intra-articular clonidine vs. morphine for post-operative analgesia following arthroscopic knee surgery (a comparative evaluation)*. *Knee*, 2000. **7**(2): p. 109-113.
68. Buerkle, H., et al., *Intra-articular clonidine analgesia after knee arthroscopy*. *Eur J Anaesthesiol*, 2000. **17**(5): p. 295-9.
69. Gentili, M., et al., *Postoperative analgesia by intra-articular clonidine and neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy*. *Reg Anesth Pain Med*, 2001. **26**(4): p. 342-7.
70. Alagol, A., et al., *Intra-articular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2005. **13**(8): p. 658-63.
71. Iskandar, H., et al., *Femoral block provides superior analgesia compared with intra-articular ropivacaine after anterior cruciate ligament reconstruction*. *Reg Anesth Pain Med*, 2003. **28**(1): p. 29-32.
72. Woods, G.W., D.P. O'Connor, and C.T. Calder, *Continuous femoral nerve block versus intra-articular injection for pain control after anterior cruciate ligament reconstruction*. *Am J Sports Med*, 2006. **34**(8): p. 1328-33.
73. Dauri, M., et al., *Continuous femoral nerve block provides superior analgesia compared with continuous intra-articular and wound infusion after anterior cruciate ligament reconstruction*. *Reg Anesth Pain Med*, 2009. **34**(2): p. 95-9.
74. Townshend, D., et al., *Intra-articular injection versus portal infiltration of 0.5% bupivacaine following arthroscopy of the knee: a prospective, randomised double-blinded trial*. *J Bone Joint Surg Br*, 2009. **91**(5): p. 601-3.
75. Hube, R., et al., *Pre-emptive intra-articular administration of local anaesthetics/opiates versus postoperative local anaesthetics/opiates or local anaesthetics in arthroscopic surgery of the knee joint: a prospective randomized trial*. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2009. **129**(3): p. 343-8.