

# Estratégias para o manejo da dor pós-operatória em artroplastia total de joelho: revisão integrativa

*Strategies for the management of postoperative pain in total knee arthroplasty: integrative review*

Márcia Carla Morete-Pinto<sup>1</sup>, Arthur Fogel Sousa-Correa<sup>1</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20210044

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A artroplastia total do joelho é uma das cirurgias mais comuns realizadas em pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide do joelho. No entanto, a artroplastia total do joelho está associada a dor moderada a intensa no pós-operatório. Na ortopedia, a prevalência de dor crônica após a artroplastia total do joelho é muito maior do que após a artroplastia total do quadril. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências científicas sobre o manejo da dor no pós-operatório de artroplastia de joelho.

**CONTEÚDO:** Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados Scielo, Pubmed e LILACS de ensaios clínicos nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis na íntegra, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática. O processo de busca e seleção dos estudos seguiu as recomendações PRISMA. Dos 155 artigos encontrados, 58 artigos foram selecionados para o presente estudo seguindo as recomendações citadas.

**CONCLUSÃO:** Várias classes de fármacos locais e sistêmicos, incluindo anti-inflamatórios não esteroides, opioides e anestésicos locais, têm sido utilizadas para combater o componente nociceptivo da dor pós-operatória. Além disso, a reabilitação precoce contribui para a melhora na qualidade de vida, autoestima e reduz o tempo de internação e os custos hospitalares.

**Descritores:** Artroplastia, Dor, Dor pós-operatória, Joelho.

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Total knee arthroplasty is one of the most common surgeries performed on patients with osteoarthritis or rheumatic arthritis of the knee. However, total knee arthroplasty is associated with moderate to severe pain after the operation. In orthopedics, the prevalence of chronic pain after total knee arthroplasty is much higher than after total hip arthroplasty. The aim of this study was to analyze the current knowledge about postoperative pain in knee arthroplasty.

**CONTENTS:** An integrative review of clinical trials published in English and Portuguese was carried out in the Scielo, Pubmed and LILACS databases. The inclusion criteria consisted of articles published in the last five years, available in full, that addressed the proposed theme. Editorials, letters to the editor, dissertations, repeated articles that did not correspond to the theme were excluded. The search and selection process of the studies followed the PRISMA recommendations. Of the 155 articles found, 58 articles were selected for the present study following the above-mentioned recommendations.

**CONCLUSION:** Several classes of local and systemic drugs, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and local anesthetics have been used to fight the nociceptive component of postoperative pain. Furthermore, early rehabilitation contributes to better quality of life, self-esteem and reduce the time of hospitalization and hospital expenses.

**Keywords:** Arthroplasty, Knee, Pain, Postoperative pain.

## INTRODUÇÃO

A artroplastia total do joelho (ATJ) foi identificada como uma das cirurgias mais eficazes para a artrite do joelho<sup>1,2</sup>. A ATJ é um dos procedimentos cirúrgicos eletivos mais comuns realizados em pacientes idosos para tratar a dor e a limitação funcional devido à artrite refratária do joelho<sup>3</sup> e está associado ao alívio ideal da dor na artrite na maioria desses pacientes. No entanto, muitos pacientes experimentam dor de nível moderado a intenso durante o pós-operatório imediato (POI), pois a cirurgia envolve ressecção óssea extensa<sup>2,4,5</sup>. Nos Estados Unidos, 8 a 15% dos pacientes submetidos à ATJ apresentam dor articular residual moderada a intensa persistente por 2 a 5 anos após o procedimento<sup>6,7</sup>. A dor pós-operatória (DPO), na maioria das vezes, é subestimada e subtratada<sup>2-4</sup>, resultando em angústia e baixa satisfação para o paciente, além de ser associada a maior tempo de internação hospitalar, resistência à prática de exercícios de reabilitação, pior qualidade de vida relacionada à saúde e aumento da morbidade relacionada a complicações<sup>8,9</sup>.

Márcia Carla Morete-Pinto – <https://orcid.org/0000-0001-7641-9957>;  
Arthur Fogel Sousa-Correa – <https://orcid.org/0000-0001-9816-0616>.

1. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, Serviço de Dor, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 10 de setembro de 2020.

Aceito para publicação em 24 de julho de 2021.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

### Endereço para correspondência:

Arthur Fogel Sousa-Correa  
Rua Conselheiro Brotero, 906 – Bairro Santa Cecília  
01232-010 São Paulo, SP, Brasil.  
E-mail: arthurfscorrea@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

No momento, nenhum protocolo padrão-ouro<sup>10</sup> para a redução da intensidade da dor sem aumentar náuseas e vômitos foi identificado. Estudos relataram que os níveis séricos pós-cirúrgicos de citocina interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR) podem estar elevados<sup>11,12</sup>. Os esteroides podem estar associados a níveis reduzidos de IL-6 e PCR e, assim, aliviar a dor associada a vários procedimentos<sup>1</sup>. Vários estudos compararam a eficácia de esteroides adjuvantes como componente da anestesia multimodal após ATJ. No entanto, os resultados anteriores devem ser interpretados com cautela devido à falta de robustez e homogeneidade entre esses estudos<sup>1</sup>. Resultados desfavoráveis da dor a longo prazo foram observados em 10 a 34% dos pacientes após a ATJ<sup>13</sup>.

Estudos que avaliaram a dor e suas consequências no pós-operatório em médio e longo prazo são escassos. Estudos realizados até o momento não examinaram exaustivamente a experiência da dor no período pós-ATJ ou avaliaram a presença de subgrupos discretos de indivíduos com diferentes padrões de dor entre 6 e 12 meses após a ATJ. Esse fator é uma importante lacuna de conhecimento, dado (1) a recorrência de DPO durante a reabilitação física pós-ATJ<sup>14,15</sup>; (2) o tratamento da DPO precoce com opioides<sup>16,17</sup> e uso indiscriminado de opioides<sup>18,19</sup>; e (3) a prevalência significativa de dor persistente após ATJ<sup>6-13</sup>.

Se padrões iniciais de dor puderem ser usados para identificar pacientes com probabilidade de dor prolongada, as opções de tratamento clínico poderão ser desenvolvidas e adaptadas para alterar esse resultado. As ferramentas emergentes para análise de trajetória que se mostraram associadas a diferentes padrões de cuidados e gastos com saúde<sup>20</sup> oferecem novas ideias sobre a experiência e os resultados da dor dos pacientes após a ATJ.

Autores<sup>21</sup> relataram que a dor que ocorre após a ATJ é mais dolorosa do que em qualquer outra cirurgia ortopédica, incluindo artroplastia total do quadril. O mecanismo da DPO envolve a sensibilização dos terminais nervosos nociceptivos periféricos e dos neurônios centrais<sup>22</sup>. Recentemente, a sensibilização dos neurônios centrais demonstrou ser mais importante que a sensibilização do nervo periférico<sup>23,24</sup>.

A dor moderada ou intensa após a ATJ retarda a recuperação e a reabilitação. A DPO é um modelo de dor mista, com componentes nociceptivos e neuropáticos. Esta dor leva à resposta inflamatória local, estimulação de nociceptores e dor nociceptiva. O estímulo cirúrgico também leva à sensibilização dos neurônios, o que está associado ao aumento da dor<sup>24,25</sup>. Isso é chamado de sensibilização central (SC). A SC é um fenômeno importante, podendo ser temporária ou permanente, dependendo das alterações fenotípicas neuronais, pois auxilia na compreensão da dor crônica ou amplificada. A SC ocorre após estímulo intenso ou repetitivo do nociceptor presente na periferia, induzindo ao aumento reversível da excitabilidade e da eficácia sináptica dos neurônios da via nociceptiva central<sup>26</sup>. A sensibilidade induzida no nociceptor do sistema somatossensorial é adaptativa, tornando o sistema hiper alerta em condições em que existe maior risco de causar novas lesões, como imediatamente após a exposição a estímulos intensos ou nocivos. Várias classes de fármacos, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (AINES), opioides e anestésicos locais têm sido utilizadas para combater o componente nociceptivo da DPO<sup>27,28</sup>. A terapêutica atualizada da DPO visa aumentar o alívio da dor e diminuir o consumo de opioides, combinando fármacos e técnicas analgésicas para reduzir as complicações relacionadas aos opioides.

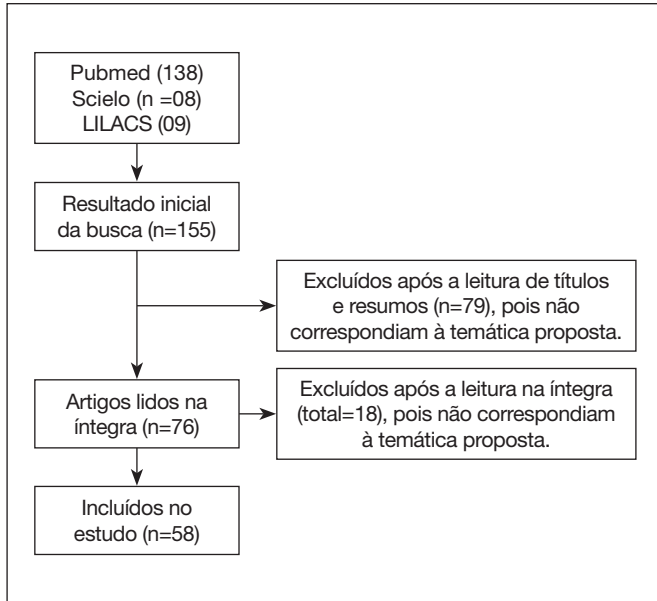
Diversas modalidades são empregadas para reduzir a DPO após a ATJ. Um estudo, por exemplo, investigou a pregabalina, indicada para dor neuropática, e o ondansetron, um fármaco que interrompe o processamento serotoninérgico descendente no sistema nervoso central, na hiperexcitabilidade neuronal espinhal e hipersensibilidade visceral em um modelo em rato de hiperalgia induzida por opioides (HIO). Observou-se que a ação inibitória da pregabalina em animais com HIO não é dependente da neuropatia nem depende da regulação positiva da subunidade dos canais de cálcio voltagem-dependentes, mecanismos propostos essenciais para a eficácia da pregabalina na neuropatia, concluindo que a pregabalina reduz a hiperexcitabilidade neuronal espinhal em animais tratados com morfina<sup>28</sup>.

Outro estudo ilustrou o impacto central da neuropatia, levando a um desequilíbrio nas excitações e inibições descendentes, onde os mecanismos nor-adrenérgicos subjacentes explicam a relação entre a modulação condicionada da dor e o uso de tapentadol e duloxetine em pacientes, sugerindo que estratégias farmacológicas por meio da manipulação do sistema de monoaminas podem ser usadas para aumentar o controle inibitório nocivo difuso em pacientes, bloqueando as facilidades descendentes com ondansetron ou aumentando as inibições da norepinefrina, possivelmente reduzindo a dor crônica<sup>29</sup>. O uso de opioides é restrito devido a efeitos adversos como náusea, vômito e prurido<sup>30</sup>.

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise sobre o atual conhecimento sobre a DPO da ATJ.

## CONTEÚDO

Revisão integrativa de literatura resumindo os resultados obtidos em pesquisas sobre um determinado tema, de modo metódico, ordenado e abrangente. Portanto, o revisor/pesquisador pode elaborar uma revisão integrativa com finalidades distintas, podendo ser direcionada para a significação de conceitos, revisão de teorias ou análise metodológica de pesquisas incluídas de um determinado tópico<sup>31</sup>. Com base no exposto, optou-se pela revisão integrativa baseada no referencial de Whittemore e Knafl<sup>32</sup> e revisada por Hopia, Latvala e Liimatainen<sup>33</sup> a fim de responder a seguinte pergunta norteadora: “qual o atual conhecimento das pesquisas sobre a DPO na ATJ”? A busca foi realizada no Pubmed, LILACS e Scielo nos meses de janeiro e fevereiro de 2020. A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora. Para busca no Pubmed foram utilizados os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os recursos booleanos *AND* para cruzar os descritores “dor”, “dor pós-operatória” e “artroplastia de joelho”, em inglês e português, da seguinte forma: “X AND Y”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês e português, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática. O processo de busca e seleção dos estudos seguiu as recomendações PRISMA<sup>34</sup> e está representado na figura 1. Os filtros das pesquisas foram ensaios clínicos, publicados nos últimos cinco anos, publicados em inglês e português, em humanos. Foi construído um instrumento para coleta de dados contendo as seguintes variáveis: autores; objetivo(s) do estudo; abordagem metodológica utilizada; tipo de estudo; amostra (tamanho, recrutamento,



**Figura 1.** Diagrama PRISMA dos dados sobre a dor pós-operatória na artroplastia de joelho. São Paulo, 2020

características, critérios de inclusão e/ou exclusão); análise estatística (tratamento estatístico); resultados; conclusões; implicações para a prática clínica; avaliação do rigor metodológico e identificação de limitações ou vieses.

Dos 155 artigos pré-selecionados, foram excluídos 97 artigos (por não corresponderem à temática proposta).

Dos 58 que compõem a amostra todos estão em idioma inglês. Quanto aos países de origem, foram representados por 22 países, sendo: Taiwan (n=1/0,6%); Islândia (n=1/0,6%); Espanha (n=1/0,6%), Bósnia (n=1/0,6%), Suíça (n=1/0,6%), Dinamarca (n=1/0,6%), Polônia (n=1/0,6%), Argentina (n=1/0,6%), Índia (n=1/0,6%); Brasil (n=2/1,2%); Austrália (n=2/1,2%), Suécia (n=2/1,2%), Holanda (n=2/1,2%), Itália (n=2/1,2%), Tailândia (n=3/1,8%), Japão (n=3/1,8%), Coreia (n=4/1,8%), Reino Unido (n=4/2,4%), Turquia (n=5/3%), EUA (n=11/6,8%), China (n=10/6%).

Quanto ao idioma, estão em inglês (94%) e português (6%). Em relação ao tipo de estudo, todos são ensaios clínicos.

Quanto ao ano de publicação, 8 são de 2015, 9 de 2016, 9 de 2017, 19 de 2018 e 13 de 2019, demonstrando que são pesquisas relativamente atuais e, como qualquer estudo, apresentam limitações, vieses e discordam entre si.

**Tabela 1.** Síntese dos estudos avaliados, em ordem cronológica, suas diferenças metodológicas e conclusões. São Paulo, Brasil, 2020.

Autores	Amostra	Metodologia	Conclusão
Li et al. <sup>37</sup>	60 pacientes	Ensaio clínico randomizado	O bloqueio do nervo femoral e do nervo ciático aplicado na ATJ pode inibir a reação do torniquete, manter a estabilidade hemodinâmica, reduzir a dose do anestésico e aliviar a DPO.
Shen et al. <sup>67</sup>	36 pacientes	Estudo randomizado, duplo-cego	A bupivacaína intra-articular em combinação com o parecoxibe intravenoso pode melhorar o alívio da dor e reduzir a demanda por analgésicos de resgate em pacientes submetidos à ATJ.
YaDeau et al. <sup>64</sup>	120 pacientes	Estudo prospectivo, randomizado, cego e controlado	A pregabalina aumentou a sedação, mas não aumentou a satisfação do paciente. Este estudo não suportou a pregabalina de rotina perioperatória para pacientes com ATJ.
Olive et al. <sup>65</sup>	81 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Nos pacientes sem BNFC, o uso da ISM foi cego. 81 pacientes foram randomizados. Às 24 horas, o grupo somente ISM referiu mais dor do que os outros grupos. No período de 18 a 24 horas, o grupo ISM usou mais morfina do que outros grupos. Pacientes que receberam ISM apresentaram prurido. Não houve diferenças significativas quanto a náuseas e sedação por SpO <sub>2</sub> . Este estudo mostrou que um BNFC resultou em dor reduzida, menor consumo de morfina e melhor mobilização em 24h em comparação com o ISM. Este estudo não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o BNFC sozinho e o BNFC + ISM.
Sarridou et al. <sup>66</sup>	90 pacientes	Ensaio clínico randomizado	O parecoxibe intravenoso em combinação com o bloqueio femoral contínuo proporcionou eficácia analgésica superior e efeitos poupadores de opioides em pacientes submetidos à ATJ.
Wylde et al. <sup>72</sup>	300 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A infiltração anestésica local reduz a dor crônica em até um ano, sugerindo que o uso rotineiro da infiltração poderia melhorar o alívio da dor a longo prazo.
Frassanito et al. <sup>89</sup>	40 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A administração intravenosa de Mg no perioperatório não influenciou o controle da dor no pós-operatório e o consumo de analgésicos após a ATJ.
Ali et al. <sup>41</sup>	200 pacientes	Estudo randomizado, duplo-cego	O AIAC não teve nenhum efeito clinicamente relevante na DPO e tempo de internação. Foram encontradas mais infecções no grupo de terapia e, portanto, descontinuaram o uso do AIAC.
Tonelli Filho <sup>55</sup>	21 pacientes	Ensaio clínico prospectivo	A via lateral proveu melhor inclinação lateral da patela pós-operatória nas artroplastias do joelho valgo.
Shin et al. <sup>90</sup>	44 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A administração de sulfato de magnésio reduziu significativamente a DPO e minimizou a diferença na intensidade da dor entre a primeira e a segunda operações.
Yun et al. <sup>57</sup>	45 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Os resultados indicaram que a administração intravenosa de dexmedetomidina no perioperatório diminuiu os níveis séricos de IL-6 no pós-operatório e um ótimo efeito analgésico.

Continua...

**Tabela 1.** Síntese dos estudos avaliados, em ordem cronológica, suas diferenças metodológicas e conclusões. São Paulo, Brasil, 2020 – continuação

Autores	Amostra	Metodologia	Conclusão
Heo et al. <sup>77</sup>	82 pacientes	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego	O fentanil adicional não mostrou aumento proeminente do efeito analgésico no campo do BNFC após a ATJ.
Jianda et al. <sup>58</sup>	75 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A analgesia preemptiva adicionada a um regime analgésico multimodal melhorou a analgesia, reduziu a reação inflamatória e a recuperação funcional acelerada na primeira semana de pós-operatório, mas não melhorou a função a longo prazo.
Gupta et al. <sup>78</sup>	78 pacientes	Ensaio clínico randomizado	O ibuprofeno IV combinado com o acetaminofeno IV demonstrou benefício adicional em termos de melhora nos escores de dor apenas no 3º dia de pós-operatório, menos eventos adversos em potencial relacionados ao uso de opioides e menor uso de opioides quando comparado ao ibuprofeno IV isolado.
Sundarathiti et al. <sup>80</sup>	68 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Embora em alguns pacientes o BNFC seja inadequado, uma mini dose de morfina subaracnoidea (0,035 mg), além do BNFC, mostrou-se eficaz com efeitos adversos mínimos.
Blikman et al. <sup>50</sup>	59 pacientes	Estudo randomizado, multicêntrico e prospectivo	O conhecimento obtido com este estudo pode potencialmente melhorar o alívio da dor e a reabilitação pós-operatória após a ATJ. Além disso, devido a um extenso período de tratamento pré-operatório, poderia fornecer informações específicas sobre a eficácia da duloxetina em pacientes com osteoartrite avançada de quadril e joelho com possível NP/SC.
Tsukada et al. <sup>63</sup>	77 pacientes, 67 mulheres e dez homens	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	A adição de corticosteroide à injeção periarticular diminuiu significativamente a DPO precoce. Mais estudos são necessários para confirmar a segurança do corticosteroide na injeção periarticular.
Wall et al. <sup>42</sup>	269 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A infiltração periarticular é uma alternativa viável e segura ao BNF para o alívio POI da dor após a ATJ
Gudmundsdottir et al. <sup>76</sup>	69 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Os resultados indicaram que não há benefício da infusão contínua de ACB adicionado a uma dose única de IAL em comparação com a IAL isolada na dor. Além disso, o ACB não mostrou superioridade na capacidade de deambulação nos 2 dias pós-operatórios.
Ortiz-Gómez et al. <sup>44</sup>	639 pacientes	Estudo clínico prospectivo, randomizado	Bloqueios de nervos periféricos com dexametasona perineural melhoram a analgesia pós-operatória da ATJ. A adição de dexametasona ao ACB abre novas possibilidades para melhorar a analgesia da ATJ e deve ser investigada como uma alternativa ao BNF.
Álvarez et al. <sup>38</sup>	39 pacientes	Estudo clínico randomizado	O BNFC combinado com o bloqueio do nervo ciático proporciona eficácia na analgesia pós-operatória em pacientes submetidos à ATJ, com escores mais baixos de dor após 24h e menor incidência de efeitos adversos e sangramento em comparação à morfina subaracnoidea.
Canakci, Unal e Guzel <sup>83</sup>	60 pacientes	Estudo clínico randomizado	A técnica de bloqueio da CCP com cloridrato de bupivacaína garantiu maior eficiência hemodinâmica no período perioperatório em pacientes idosos de alto risco submetidos à ATJ.
Deng et al. <sup>68</sup>	100 pacientes	Estudo controlado, randomizado, duplo-cego	Comparado apenas à analgesia pós-operatória do BNFC, o BNFC com ILPA pode aliviar a dor em repouso e a dor durante o movimento passivo após a ATJ. O BNFC com ILPA pode encurtar o tempo para realizar um levantamento ativo da perna reta e o tempo de capacidade para atingir uma flexão de joelho de 90°. Assim, alguns pacientes poderiam melhorar o treinamento de reabilitação pós-operatória.
Barrington et al. <sup>82</sup>	119 pacientes	Estudo prospectivo, randomizado, controlado e multicêntrico	Este estudo mostrou controle potencial da dor às 6 e 12h nos grupos BL e morfina subaracnoidea em comparação com o grupo ropivacaína, à custa de incidências muito mais altas de prurido (coceira) no grupo subaracnoideo de morfina. Com base nesses resultados, foi preferível o uso de IPA com BL como alternativa à raquianestesia com morfina subaracnoidea como resultado de um controle semelhante da DPO e do potencial de redução de eventos adversos.
Jahic et al. <sup>59</sup>	20 pacientes	Estudo prospectivo	O estudo comprovou diferença estatisticamente significativa para o KS e o FS entre o grupo intervenção e controle no tempo de teste: imediatamente antes da cirurgia - o que significa que os testes KS e FS aumentaram após o programa de pré-reabilitação (programa de exercícios em casa de 6 semanas). O KS foi significativamente diferente entre os dois grupos observados no pós-operatório, 3 e 6 meses, enquanto o FS não foi significativamente diferente nesse período. Os exercícios domiciliares pré-operatórios fornecem melhores KS e FS pré-operatórios e melhor KS até 6 meses no pós-operatório. No entanto, 12 meses no pós-operatório, não houve diferença significativa entre o grupo intervenção e controle para o KS e FS.
Bugada et al. <sup>62</sup>	563 pacientes	Estudo prospectivo, observacional e multicêntrico.	A anestesia regional contínua fornece benefício analgésico por até um mês após a cirurgia, mas não influenciou a DPOP em 6 meses. Um melhor controle da dor em um mês foi associado à redução da DPOP. Pacientes com maiores expectativas em relação à cirurgia, maior inflamação basal e uma perspectiva pessimista são mais propensos a desenvolver DPOP.

Continua...

**Tabela 1.** Síntese dos estudos avaliados, em ordem cronológica, suas diferenças metodológicas e conclusões. São Paulo, Brasil, 2020 – continuação

Autores	Amostra	Metodologia	Conclusão
Liu et al. <sup>35</sup>	226 pacientes	Ensaio clínico randomizado	O grupo de analgesia no pré-operatório também exibiu diminuição do escore de AGP em comparação ao grupo de analgesia no pós-operatório em 2, 6, 12, 24 e 48h após a operação. O mais interessante foi que os pacientes do grupo de analgesia no pré-operatório consumiram menos AGP em comparação com os pacientes do grupo de analgesia no pós-operatório 72h após a operação. Não foi observada diferença de incidência de eventos adversos entre os dois grupos.
O'Neal et al. <sup>79</sup>	174 pacientes	Ensaio clínico de centro único, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Nem o acetaminofeno por via intravenosa nem a via oral forneceram analgesia adicional no POI quando administrados como adjuvantes da analgesia multimodal em pacientes submetidos à ATJ no contexto de anestesia espinal.
Novello-Siegenthaler et al. <sup>52</sup>	80 pacientes	Ensaio clínico randomizado e prospectivo	Neste estudo a configuração do orifício do cateter não influenciou a eficácia do BNFC. Nesse cenário: a qualidade da analgesia foi semelhante, sem redução no consumo de anestésico local ou morfina e fraqueza equivalente no quadríceps no pós-operatório.
Sztain et al. <sup>45</sup>	50 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Para CACB acompanhados de infiltração anestésica local periarticular intraoperatória, a analgesia no dia seguinte à ATJ é melhorada com um cateter inserido no nível do ponto médio entre a coluna ilíaca superior anterior e a borda superior da patela em comparação com uma inserção mais distal mais perto do hiato adutor.
Wu, Lu e Ma <sup>74</sup>	50 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A administração de 10mg de dexametasona 1h antes da cirurgia e repetida às 6h no pós-operatório pode reduzir significativamente o nível de PCR e IL-6 no pós-operatório e a incidência de NVPO, aliviar a dor, obter um efeito analgésico adicional e melhorar a ADM precoce comparado com os outros dois grupos na ATJ.
Tan et al. <sup>75</sup>	200 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A ABM não alivia a dor lateral do joelho no estágio inicial, mas fornece efeito analgésico semelhante e melhor eficácia da reabilitação precoce em comparação com o BNF em pacientes submetidos à ATJ.
Bian et al. <sup>69</sup>	88 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Nos esquemas de analgesia multimodal preemptiva, o parecoxibe sódico pode diminuir significativamente o escore EAV no curto prazo, aliviar a dor logo após a cirurgia e não aumentar a incidência de complicações. O parecoxibe sódico é um fármaco seguro e eficaz no tratamento analgésico perioperatório da ATJ.
Shi et al. <sup>70</sup>	110 pacientes com idade entre 30 e 85 anos	Ensaio clínico randomizado, prospectivo	A injeção periarticular intraoperatória com fármacos multimodais aliviou significativamente a dor após a cirurgia e reduziu os requisitos para os AINES. Essa injeção também melhorou a satisfação do paciente e a ADM articular sem riscos aparentes após a ATJ.
Fransen et al. <sup>60</sup>	50 pacientes	Ensaio clínico randomizado controlado	O protocolo <i>fast-track</i> para ATJ primária mostrou escores de dor no joelho significativamente mais baixos e melhorou o resultado funcional nos primeiros 7 dias após a ATJ em comparação com um protocolo regular
Erkiliç et al. <sup>86</sup>	52 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Embora a administração preemptiva de gabapentina por via oral não reduza a dor no pós-operatório e as necessidades analgésicas na cirurgia, atenuou a produção de IL-6 no primeiro dia de pós-operatório.
Sargent et al. <sup>47</sup>	86 pacientes	Estudo prospectivo, randomizado	O CACB prolongado para cinco dias fornece analgesia superior e maior qualidade de recuperação nos dias quatro e cinco no pós-operatório, em comparação com uma infusão de três dias. Este benefício não se estendeu além do período de infusão. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi identificada para outras medidas de resultados secundários
Zlotnicki et al. <sup>84</sup>	80 pessoas	Estudo prospectivo, randomizado	Não foram observadas melhorias significativas entre os grupos de injeção de BL e bupivacaína simples na redução geral da dor, ADM ou uso total de narcóticos. Às 24h, pequenas diferenças estatisticamente significativas nos escores de dor da fisioterapia foram observadas nos pacientes com BL vs bupivacaína simples e controle, mas essas diferenças não persistiram em momentos posteriores. Ambas as preparações demonstraram melhorias estatisticamente significativas na ADM quando comparadas aos controles históricos, mas nenhuma diferença foi observada entre as preparações. No geral, foram observadas diferenças mínimas significativas entre a BL e a bupivacaína simples nos momentos iniciais e tardios. Ambas as preparações de injeção periarticular demonstraram superioridade sobre os regimes de controle de dor, mas foram relativamente equivalentes entre si na comparação direta.

Continua...

**Tabela 1.** Síntese dos estudos avaliados, em ordem cronológica, suas diferenças metodológicas e conclusões. São Paulo, Brasil, 2020 – continuação

Autores	Amostra	Metodologia	Conclusão
Kaczocha et al. <sup>24</sup>	42 pacientes	Estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado.	A administração de morfina subaracnoidea reduziu a DPO 4h após a cirurgia de ATJ em comparação com o placebo e reduziu o consumo sistêmico de opioides no pós-operatório. Na linha de base, a morfina subaracnoidea levou a uma redução significativa nos níveis de AEA, 2-AG e OEA, mas não afetou os níveis de PEA ou cortisol. Nos pacientes que receberam placebo subaracnoideo, os níveis de 2-AG foram elevados 4h após a cirurgia, enquanto os pacientes que receberam morfina subaracnoidea apresentaram reduções na AEA, PEA e OEA quando comparados ao placebo. Às 4h após a cirurgia de ATJ, os níveis de cortisol foram significativamente elevados no grupo placebo e reduzidos nos que receberam morfina. Esses resultados indicaram que a morfina subaracnoidea reduz a DPO em pacientes com ATJ. Além disso, a ativação de receptores opioides centrais modula negativamente o tônus endocanabinoide, sugerindo que analgésicos potentes podem reduzir o estímulo para a produção de endocanabinoides periféricos. Este estudo é o primeiro a documentar a existência de comunicação rápida entre os sistemas opioide central e endocanabinoide periférico em humanos.
Koo et al. <sup>36</sup>	60 pacientes	Estudo clínico prospectivo, cego, paralelo e randomizado	A analgesia no grupo de terapia de duas semanas foi efetiva até a terceira avaliação, enquanto no outro grupo foi efetiva apenas até a segunda avaliação. A melhora na ADM no grupo de duas semanas também foi mantida até a terceira avaliação.
Manassero et al. <sup>92</sup>	20 pacientes	Estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado	Este estudo mostrou que, no POI após a ATJ, os pacientes que receberam COOXN de liberação prolongada por via oral apresentaram o mesmo melhor controle da dor do que aqueles que receberam morfina ACPIV, com um grau semelhante de NVPO.
Kanadli et al. <sup>39</sup>	100 pacientes	Estudo prospectivo e randomizado	O nível de EAV às 24 h foi significativamente menor no Grupo I em comparação ao grupo II. O consumo de analgésicos entre zero e 30 minutos foi menor no grupo II do que no grupo I; no entanto, foi significativamente menor nas 6-24 horas do grupo I em comparação ao Grupo II. O score qor-40 foi significativamente maior no grupo I do que no grupo II. O BNF proporcionou analgesia mais potente nas primeiras seis horas após a operação. Após 6h, o BCFI demonstrou melhor controle da dor. A qualidade da recuperação pós-operatória foi maior nos pacientes com BCFI.
Jaeger et al. <sup>48</sup>	107 pacientes	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado	Mudar o modo de administração de um ACB de infusão contínua para <i>bolus</i> intermitentes repetidos não diminuiu o consumo de opioides, a dor nem a mobilidade.
Mont et al. <sup>71</sup>	139 pacientes	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado	A IAL com BL 266 mg mais bupivacaína HCL reduziu significativamente o uso de opioides e a intensidade da dor. Esses achados apoiam o uso de IAL com BL para ATJ quando a alta precoce é o objetivo.
Hutchins et al. <sup>85</sup>	140 pacientes	Estudo multicêntrico, aberto, de braço único	SST 30µg foi eficaz e bem tolerado no tratamento da dor aguda pós-operatória moderada a intensa.
Ilfeld et al. <sup>53</sup>	7 pacientes	Ensaio clínico prospectivo	A SNP percutânea guiada por ultrassom é viável no perioperatório imediato e pode fornecer analgesia sem os efeitos sistêmicos indesejáveis de opioides ou fraqueza do quadriceps induzida por bloqueios nervosos periféricos baseados em anestésicos locais.
Alexandersson et al. <sup>54</sup>	81 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A hipótese de que os resultados relacionados à reabilitação seriam melhorados sem um torniquete não é apoiada pelos resultados. Quando os resultados deste estudo para cirurgia realizada com e sem torniquete são comparados, não foi observado nenhum benefício claro para nenhum dos procedimentos, pois a maior quantidade de dor exibida pelo grupo não-torniquete foi evidente apenas por um curto período e a mobilidade melhorada nesse grupo não foi observada em um nível clinicamente relevante.
Canbek et al. <sup>46</sup>	123 pacientes	Ensaio clínico randomizado	Verificou-se que o controle da dor após ATJ era melhor naqueles pacientes tratados com CACB em comparação com aqueles tratados com ACB de dose única. Os pacientes tratados com CACB também apresentaram melhor deambulação e recuperação funcional após ATJ.
Borys et al. <sup>40</sup>	85 pacientes	Ensaio clínico randomizado	O BNF esteve associado à percepção de dor menos intensa após ATJ. No entanto, o ACB foi associado à reabilitação de mobilidade anterior.
Iglesias et al. <sup>61</sup>	42 pacientes	Ensaio clínico randomizado e prospectivo	A bomba de infusão contínua de analgesia, comparada com o regime intravenoso formal intermitente, mostrou melhor controle da dor, diminuindo a percepção da dor pelo paciente, melhorando a tolerância à fisioterapia e reduzindo, em média, 15h de internação e, assim, os custos da cirurgia.
Matthews et al. <sup>91</sup>	57 pacientes entre 40 e 83 anos	Estudo randomizado e prospectivo	A aplicação de um curativo de compressão após a ATJ não resultou em nenhuma melhora clínica na circunferência do membro, ADM ou dor. Com base neste estudo, acredita-se que a aplicação de um curativo compressivo após a ATJ não beneficia nem prejudica o paciente. Portanto, não se usa mais curativos de compressão para ATJ primária de rotina.
Tsukada et al. <sup>93</sup>	105 pacientes	Ensaio clínico randomizado e prospectivo	Adiantar o momento da injeção periarticular pode proporcionar uma melhora significativa e clinicamente significativa da dor após a ATJ sob anestesia geral.

Continua...

**Tabela 1.** Síntese dos estudos avaliados, em ordem cronológica, suas diferenças metodológicas e conclusões. São Paulo, Brasil, 2020 – continuação

Autores	Amostra	Metodologia	Conclusão
Jiang et al. <sup>56</sup>	147 pacientes com idade acima de 65 anos	Estudo prospectivo controlado	O programa RAPC é mais seguro e eficaz em pacientes idosos com ATJ em comparação com a via tradicional. Ele alivia a dor perioperatória, melhora a função articular e reduz a transfusão de sangue, o tempo de internação e as complicações totais sem aumentar a mortalidade a curto prazo.
Iseki et al. <sup>49</sup>	47 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A adição de injeção periarticular percutânea de múltiplos fármacos no dia seguinte à ATJ pode proporcionar melhor alívio da dor no pós-operatório. Mais estudos são necessários para confirmar a segurança da injeção percutânea.
Yu et al. <sup>87</sup>	88 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A administração combinada de ACAT + Dexta reduziu significativamente o nível de PCR e IL-6 no pós-operatório, aliviou a dor no pós-operatório, melhorou a incidência de NVPO, proporcionou efeitos analgésicos e antieméticos adicionais, reduziu a fadiga no pós-operatório e melhorou a ADM, sem aumentar o risco de complicações na ATJ primária.
Maniar et al. <sup>88</sup>	105 pacientes	Estudo prospectivo e randomizado	A presença de um dreno de sucção reduz significativamente o consumo de opioides durante as primeiras 6 horas após a ATJ. O uso de um dreno não fez diferença para o resultado funcional em um ano de pós-operatório. Os parâmetros clínicos como inchaço, infecção e trombose venosa profunda também permaneceram os mesmos.
Laoruengthana et al. <sup>43</sup>	48 pacientes	Ensaio clínico randomizado	A redução da DPO e a recuperação funcional da ATBSJ com a administração precoce e tardia de IMPAD não foram significativamente diferentes. O intervalo de tempo de PMDI entre joelhos não confundiu a comparação entre DPO e recuperação funcional na ATBSJ.
Cicekci et al. <sup>51</sup>	80 pacientes com idade entre 40 e 85 anos submetidos à ATJ unilateral	Estudo clínico prospectivo e randomizado	ACB-L foi superior à IPA-L no tratamento da dor após ATJ; no entanto, a IPA-L foi superior ao ACB-L em relação à ADM pós-operatória e à capacidade de caminhar.

ATJ = artroplastia total de joelho; DPO = dor pós-operatória; BNFC = bloqueio do nervo femoral contínuo; ISM = infusão subaracnoidea de morfina; SpO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio; Mg = magnésio; AIAC = analgesia intra-articular contínua; IL-6 = interleucina 6; IV = intravenoso; NP/SC = sintomas nociceptivos a neuropáticos/sensibilização central; ACB = bloqueio do canal adutor; IAL = infiltração analgésica local; CCP = compartimento ciático do psoas; ILPA = infiltração local periarticular; IPA-L = infiltração periarticular de levobupivacaína; KS = *Knee Score*; FS = *Function Score*; SC = seções congeladas; DPOP = dor pós-cirúrgica persistente; AGP = avaliação global do paciente; PCR = Proteína C reativa; ABM = artroplastia bicompartimental medial; BNF = bloqueio do nervo femoral; EAV = escala analógica visual; AINES = anti-inflamatórios não esteroides; CACB = bloqueio do canal adutor contínuo; 2-AG = 2-araquidonoyl glicerol; OEA = oleo-oletanolamida; AEA = anandamida; PEA = palmitoiletanolamida; COOXN = combinação oral de oxicodona-naloxona de liberação prolongada; ACPIV = analgesia controlada por paciente por via intravenosa; BCFI = bloqueio do compartimento da fáscia ilíaca; BL = bupivacaína lipossomal; SST = sufentanil sublingual tablete; SNP = polimorfismo de nucleotídeo único; ADM = amplitude dos movimentos; RAPC = recuperação aprimorada após a cirurgia; ACAT = administração combinada de ácido tranexâmico; NVPO = náuseas e vômitos no pós-operatório; ATBSJ = artroplastia total bilateral simultânea do joelho; IMPAD = injeção multimodal periarticular de fármacos.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Os objetivos das pesquisas relacionados à dor após artroplastia de joelho estão apresentados na tabela 2.

**Tabela 2.** Apresentação dos objetivos das pesquisas relacionados à dor após artroplastia de joelho de acordo com os resultados do estudo. São Paulo, 2020.

Objetivos	Quantidade	%
Metodologia cirúrgica	1	0,6
Atividade física	1	0,6
Protocolo <i>fast-track</i>	1	0,6
Estimulação percutânea	1	0,6
Tipo de infusão endovenosa	1	0,6
Curativo compressivo	1	0,6
Recuperação aprimorada	1	0,6
Drenos de sucção	1	0,6
Tempo de infiltração periarticular	1	0,6
Uso de torniquete	2	0,6
Analgesia preemptiva	3	1,8
Bloqueio do canal adutor	4	2,4
Bloqueio do nervo femoral	5	3
Fármacos	35	21
Bupivacaína + parecoxibe	1	0,6
Pregabalina	1	0,6
Parecoxibe+bloqueio femoral	1	0,6

Continua...

**Tabela 2.** Apresentação dos objetivos das pesquisas relacionados à dor após artroplastia de joelho de acordo com os resultados do estudo. São Paulo, 2020 – continuação

Objetivos	Quantidade	%
Fármacos		
AIAC	1	0,6
Fentanil	1	0,6
Ibuprofeno+acetaminofeno	1	0,6
Duloxetina	1	0,6
ACB	1	0,6
Sufentanil	1	0,6
Paracetamol	1	0,6
Ropivacaína	1	0,6
Oxicodona/naloxona	1	0,6
BNFC e BNFC + ISM	2	1,2
Sulfato de magnésio	2	1,2
Gabapentina	2	1,2
Ácido tranexâmico	2	1,2
Dexametasona	3	1,8
Morfina	3	1,2
Bupivacaína	3	1,8
Infiltração anestésica	7	4,2

AIAC = analgesia intra-articular contínua; ACB = bloqueio do canal adutor; BNFC = bloqueio do nervo femoral contínuo; ISM = infusão subaracnoidea de morfina.

Fonte: Dados da pesquisa, São Paulo, 2020.

## DISCUSSÃO

Este estudo apresentou inúmeras alternativas terapêuticas com intuito de sanar ou minimizar a dor pós-cirúrgica de ATJ. Os diversos resultados apresentam-se eficazes e promissores, porém não chegaram a um consenso ou padrão-ouro<sup>10</sup> do tratamento da dor, pois as pesquisas apresentaram metodologias e amostras distintas.

Quanto à análise dos resultados, o presente estudo encontrou grande quantidade de publicações (ensaios clínicos) sobre o tema, demonstrando o grande interesse da comunidade médica em solucionar a DPO. Outro ponto forte deste estudo é que esses ensaios clínicos são atuais. A amostra foi constituída por 14.705 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 45 e 83 anos. Quanto aos países de origem, foi demonstrado que o interesse científico sobre a DPO de ATJ está presente no continente americano, europeu e asiático.

O tratamento da dor após a ATJ é desafiador e recomenda-se a avaliação de tratamentos combinados e tratamentos direcionados individualizados de acordo com as particularidades do paciente. Para garantir o sucesso terapêutico é necessário avaliar a eficácia clínica e de custo das intervenções multidisciplinares e individualizadas<sup>35,36</sup>.

As técnicas empregadas para a diminuir a dor e a reabilitação precoce do paciente foram avaliadas como eficazes, como o BNF e bloqueio do nervo ciático aplicado na ATJ, que podem obviamente inibir a reação do torniquete, manter a estabilidade hemodinâmica, reduzir a dose do anestésico e aliviar a DPO<sup>37</sup>, com escores mais baixos de dor após 24h e menor incidência de efeitos adversos e sangramento em comparação à morfina subaracnoidea<sup>38</sup>, proporcionando analgesia mais potente nas primeiras seis horas após a operação.

A qualidade da recuperação pós-operatória foi maior quando associada à percepção de dor menos intensa devido ao ACB, assim promovendo a reabilitação de mobilidade precoce<sup>39-41</sup>. A infiltração periarticular é uma alternativa viável e segura ao bloqueio do nervo femoral para o alívio POI da dor após a ATJ<sup>42,43</sup>. A dexametasona perineural melhora a analgesia pós-operatória<sup>44</sup>.

O ACB acompanhado de infiltração anestésica local periarticular intraoperatória acompanhada de analgesia no dia seguinte à ATJ é melhorada com um cateter inserido no nível do ponto médio entre a coluna ilíaca superior anterior e a borda superior da patela em comparação com uma inserção mais distal mais perto do hiato adutor<sup>45</sup>. Verificou-se que o controle da dor após ATJ era melhor naqueles pacientes tratados com CACB em comparação com aqueles tratados com ACB de dose única. Os pacientes tratados com CACB também apresentaram melhor deambulação e recuperação funcional após a ATJ<sup>46-48</sup>.

A adição de injeção periarticular percutânea de múltiplos fármacos no dia seguinte à ATJ pode proporcionar melhor alívio da DPO, porém mais estudos são necessários para confirmar a segurança da injeção percutânea<sup>49,50</sup>.

O ACB-L foi superior à IPA-L no tratamento da dor após ATJ; no entanto, a IPA-L foi superior ao ACB-L em relação à ADM pós-operatória e à capacidade de caminhar<sup>51</sup>.

Quanto às técnicas de abordagem cirúrgica, a configuração do orifício do cateter não influenciou a eficácia do BNFC nesse cenário: a qualidade da analgesia foi semelhante, sem redução no consumo de anestésico local ou morfina e fraqueza equivalente no quadríceps no pós-operatório<sup>52</sup>. A viabilidade sugere que, para a ATJ, a SNP

percutânea guiada por ultrassom é viável no período perioperatório imediato e pode fornecer analgesia sem os efeitos sistêmicos indesejáveis de opioides ou fraqueza do quadríceps induzida por bloqueios nervosos periféricos baseados em anestésicos locais<sup>53</sup>.

Alguns estudos discutem a técnica do uso de torniquete intraoperatório para controle da dor. De acordo com estudo<sup>54</sup>, a hipótese de que os resultados relacionados à reabilitação seriam melhorados sem um torniquete não é apoiada pelos seus resultados. Quando comparados os resultados das cirurgias realizadas com e sem torniquete, não foi observado nenhum benefício claro para nenhum dos procedimentos, pois a maior quantidade de dor exibida pelo grupo não-torniquete foi evidente apenas por um curto período e a mobilidade melhorada nesse último não foi observada a um nível clinicamente relevante. A via lateral proveu melhor inclinação lateral da patela pós-operatória nas artroplastias do joelho valgo<sup>55</sup>.

O programa RAPC é mais seguro e eficaz em pacientes idosos com ATJ em comparação com a via tradicional. Ele alivia a dor perioperatória, melhora a função articular, reduz a transfusão de sangue, o tempo de internação e as complicações totais sem aumentar a mortalidade em curto prazo<sup>56</sup>.

Em relação aos fármacos, a administração intravenosa de dexmedetomidina no período perioperatório diminuiu os níveis séricos de IL-6 no pós-operatório de pacientes submetidos à ATJ bilateral e tem um efeito analgésico no pós-operatório<sup>57</sup>.

A analgesia preemptiva adicionada a um regime analgésico multimodal melhorou a analgesia, reduziu a reação inflamatória e a recuperação funcional acelerada na primeira semana de pós-operatório, mas não melhorou a função em longo prazo<sup>58</sup>. Uma alternativa são os exercícios domiciliares pré-operatórios que forneceram melhores KS e FS pré-operatórios e melhor pontuação no joelho até seis meses no pós-operatório. No entanto, em 12 meses depois da operação não houve diferença significativa entre o grupo intervenção e controle para o KS e FS<sup>59</sup>.

O protocolo *fast-track* para ATJ primária mostrou escores de dor no joelho significativamente mais baixos e melhorou o resultado funcional nos primeiros 7 dias após a ATJ em comparação com um protocolo regular<sup>60</sup>.

A bomba de infusão contínua de analgesia, comparada com o regime intravenoso formal intermitente, mostrou melhor controle e percepção da dor, melhorando a tolerância à fisioterapia e reduzindo, em média, 15h de internação, diminuindo consequentemente o custo cirúrgico<sup>61</sup>.

Adiantar o momento da injeção periarticular pode proporcionar melhora clinicamente significativa da dor após ATJ sob anestesia geral<sup>62</sup>. A anestesia local contínua fornece benefício analgésico por até um mês após a cirurgia, mas não influenciou a PPSP em seis meses. Um melhor controle da dor no primeiro mês foi associado à redução da PPSP. Pacientes com maiores expectativas em relação à cirurgia, maior inflamação basal e uma perspectiva pessimista são mais propensos a desenvolver PPSP<sup>63</sup>. A adição de corticosteroide à injeção periarticular diminuiu significativamente a DPO precoce. Mais estudos são necessários para confirmar a segurança do corticosteroide na injeção periarticular<sup>64</sup>.

A pregabalina não apresentou efeitos benéficos, mas aumentou a sedação e diminuiu a satisfação do paciente. Estudo<sup>65</sup> não apoia a pregabalina de rotina perioperatória para pacientes com ATJ.



O estudo<sup>55</sup> demonstrou um BNFC que resultou em dor reduzida e foi associado a menor consumo de morfina e melhor mobilização em 24h em comparação com o ISM. Este estudo não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o BNFC sozinho e o BNFC + ISM.

O uso de parecoxibe + bloqueio femoral contínuo proporcionou eficácia analgésica superior e efeitos poupadores de opioides em pacientes submetidos à ATJ<sup>66</sup>. Neste contexto, a bupivacaína intra-articular em combinação com o parecoxibe intravenoso pode melhorar o alívio da dor e reduzir a demanda por analgésicos de resgate em pacientes submetidos à ATJ<sup>67</sup>. Comparado apenas à analgesia pós-operatória do BNFC, o BNFC + ILPA poderia aliviar a dor em repouso e a dor durante o movimento passivo após a ATJ para atingir uma flexão de joelho de 90°<sup>68</sup>.

Portanto, alguns pacientes poderiam melhorar o treinamento de reabilitação pós-operatória<sup>69</sup>. Nos esquemas de analgesia multimodal preemptiva, o parecoxibe sódico pode diminuir significativamente o escore da EAV no curto prazo, aliviar a dor logo após a cirurgia e não aumenta a incidência de complicações. O parecoxibe sódico é um fármaco seguro e eficaz no tratamento analgésico perioperatório da ATJ<sup>10,70</sup>.

A infiltração anestésica e periarticular intraoperatória com fármacos multimodais aliviou significativamente a dor após a cirurgia e reduziu os requisitos para os AINES, melhorou a satisfação do paciente e a amplitude de movimento articular sem riscos aparentes após a ATJ<sup>71</sup>. A IAL com BL 266mg mais bupivacaína reduziu significativamente os requerimentos de opioides e a intensidade da dor e melhorou significativamente a prontidão e a satisfação da descarga de zero a 24h após a ATJ em comparação com bupivacaína isolada. Esses achados apoiam o uso de IAL com BL para ATJ quando a alta precoce é o objetivo<sup>72</sup>. Em conclusão, esses estudos fornecem evidências de que a infiltração anestésica local reduz a dor crônica por até 1 ano após a operação, sugerindo que o uso rotineiro da infiltração poderia melhorar o alívio da dor a longo prazo<sup>73</sup>.

Autores<sup>74</sup> realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados e concluíram que a infiltração local fornece analgesia comparável à de um bloqueio do nervo femoral para pacientes submetidos à ATJ com base na dor em repouso e no consumo de opioides, mas um bloqueio do nervo femoral reduz a dor ao movimento.

O uso de 10mg de dexametasona 1h antes da cirurgia e repetida às 6h no pós-operatório pode reduzir significativamente o nível de PCR e IL-6 no pós-operatório e a incidência de NVPO, aliviar a dor, obter um efeito analgésico adicional e melhorar a ADM precoce comparado com os outros dois grupos na ATJ<sup>75</sup>. O ACB não alivia a dor lateral do joelho no estágio inicial, mas fornece efeito analgésico semelhante e melhor eficácia da reabilitação precoce em comparação com o BNF em pacientes submetidos à ATJ<sup>75,76</sup>.

Quanto ao fentanil, o uso adicional não mostrou aumento proeminente do efeito analgésico no campo da BNFC após a ATJ<sup>77</sup>. O emprego de combinado de ibuprofeno e acetaminofeno demonstrou benefícios adicionais em termos de melhora nos escores de dor apenas no terceiro dia de pós-operatório, menos eventos adversos em potencial relacionados ao uso de opioides e menor uso de opioides quando comparado ao ibuprofeno isolado<sup>78</sup>. O uso de acetaminofeno por via intravenosa ou via oral não fornecem analgesia adicional no POI quando administrados como adjuvantes da analgesia mul-

timodal em pacientes submetidos à ATJ no contexto de anestesia espinal<sup>79</sup>.

Estudos indicam que a morfina por via subaracnoidea reduz a DPO em pacientes com ATJ. Além disso, a ativação de receptores opioides centrais modula negativamente o tônus endocanabinoide, sugerindo que analgésicos potentes podem reduzir o estímulo para a produção de endocanabinoides periféricos. Este estudo é o primeiro a documentar a existência de comunicação rápida entre os sistemas opioides central e endocanabinoide periférico em humanos<sup>80</sup>. Embora em alguns pacientes o BNFC seja inadequado, uma dose menor de morfina subaracnoidea (0,035 mg), além do BNFC, mostrou-se eficaz com efeitos adversos mínimos<sup>81</sup>.

A técnica de bloqueio da CCP com cloridrato de bupivacaína garantiu maior eficiência hemodinâmica no período perioperatório em pacientes idosos de alto risco<sup>82,83</sup>. O emprego da BL e a bupivacaína simples demonstraram superioridade sobre os regimes de controle de dor, mas foram relativamente equivalentes entre si na comparação direta<sup>84</sup>.

O uso de sufentanil 30µg foi eficaz e bem tolerado no tratamento da dor aguda pós-operatória moderada a intensa<sup>85</sup>, já a administração preemptiva de gabapentina por via oral não reduz a DPO, mas atenuou a produção de IL-6 no primeiro dia de pós-operatório<sup>86</sup>.

O efeito da gabapentina adjunta na analgesia pós-operatória multimodal é controverso<sup>13,63,72</sup>. O principal mecanismo de ação da gabapentina é alcançado em combinação com as 21 subunidades dos canais de cálcio pré-sinápticos dependentes de voltagem. A expressão desses canais é regulada em caso de lesão do nervo. Além disso, a gabapentina pode diminuir a hiperexcitabilidade dos neurônios nociceptivos secundários no corno dorsal<sup>23</sup>.

A administração combinada de ácido tranexâmico + dexametasona reduziu significativamente o nível de PCR e IL-6 no pós-operatório, aliviou a DPO, melhorou a incidência de NVPO, proporcionou efeitos analgésicos e antieméticos adicionais, reduziu a fadiga no pós-operatório, sem aumentar o risco de complicações na ATJ primária<sup>87</sup>.

A presença de um dreno de sucção reduz significativamente o consumo de opioides durante as primeiras 6h após a ATJ. O uso de um dreno não fez diferença para o resultado funcional em um ano de pós-operatório. Com o uso do ácido tranexâmico na ATJ, a perda total de sangue e a necessidade de transfusão de sangue não foram afetadas pela presença ou ausência de drenagem por sucção fechada ou pelo orifício do dreno utilizado. Os parâmetros clínicos como inchaço, amplitude de movimento, infecção e trombose venosa profunda também permaneceram os mesmos<sup>88</sup>.

Quanto ao uso de magnésio (Mg), há controvérsias<sup>89,90</sup>. Para autores<sup>90</sup>, a sua administração intravenosa no perioperatório não influenciou o controle da DPO e o consumo de analgésicos após a ATJ. Mais estudos devem ser realizados com diferentes protocolos de dor intra e pós-operatórios para aumentar o potencial efeito antinociceptivo do Mg<sup>89</sup>. Porém, estudos<sup>66,67</sup> em ECR com 44 pacientes relataram que a administração de sulfato de Mg reduziu significativamente a DPO e minimizou a diferença na intensidade da dor entre a primeira e a segunda cirurgia.

Outra abordagem de insucesso é a aplicação de um curativo de compressão após a ATJ. O uso desta técnica não resultou em nenhuma melhora clínica na circunferência do membro, ADM ou dor. Com

base neste estudo, acredita-se que a aplicação de um curativo compressivo após a ATJ não beneficia nem prejudica o paciente. Portanto, os autores<sup>90,91</sup> sugeriram não utilizar curativos de compressão para ATJ primária de rotina.

O ECR<sup>92</sup> com 20 pacientes mostrou que, no período POI da ATJ, os pacientes que receberam oxidodona/naloxona de liberação prolongada por via oral apresentaram melhor controle da dor do que aqueles que receberam morfina intravenosa IVACP, com um grau semelhante de náuseas e vômitos pós-operatório.

As limitações deste estudo esbarram na qualidade da amostra, que é heterogênea, e a metodologia dos estudos ser distinta, tanto na abordagem quanto na duração e dose dos fármacos, além da duração do acompanhamento.

As variáveis “implicações para as práticas clínicas” reforçam o entendimento de que há benefícios na infiltração anestésica e fármacos multimodais na modulação da DPO no ATJ.

As causas da dor crônica após a ATJ ainda não são totalmente compreendidas, embora o interesse da pesquisa esteja crescendo e seja evidente que essa dor tem uma etiologia multifatorial, com ampla gama de possíveis fatores biológicos, cirúrgicos e psicossociais que podem influenciar os resultados da dor.

## CONCLUSÃO

Várias classes de fármacos locais e sistêmicos, incluindo AINES, opioides e anestésicos locais têm sido utilizadas para combater o componente nociceptivo da DPO, auxiliar a reabilitação precoce, melhorar a qualidade de vida, autoestima e reduzir o tempo de internação e dos gastos hospitalares.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

### Márcia Carla Morete-Pinto

Conceitualização, Metodologia, Redação – Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

### Arthur Fogel Sousa-Correa

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Visualização

## REFERÊNCIAS

- Xing LZ, Li L, Zhang LJ. Can intravenous steroid administration reduce postoperative pain scores following total knee arthroplasty? A Meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(24):e7134.
- Dong CC, Dong SL, He FC. Comparison of the adductor canal block and femoral nerve block for postoperative pain in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(12):e2983.
- Ethgen O, Bruyère O, Richey F, Dardennes C, Reginster JY. Health-related quality of life in total hip and knee arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(5):963-74.
- Sun XL, Zhao ZH, Ma JX, Li FB, Li YJ, Meng XM, et al. Continuous local infiltration analgesia for pain control after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e2005.
- Zhai L, Song Z, Liu K. The effect of gabapentin on acute postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3673.
- Singh JA, Gabriel S, Lewallen D. The impact of gender, age and preoperative pain severity on pain after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(11):2717-23.
- Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities and postoperative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-72.
- Rosenberg J, Kehlet H. Does effective postoperative pain treatment influence surgical morbidity? *Eur Surg Res*. 1999;31(2):133-7.
- Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ, Lietman SA, Jermyn RM, Fleisher LA. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1078-85.
- Li JW, Ma YS, Xiao LK. Postoperative pain management in total knee arthroplasty. *Orthop Surg*. 2019;11(5):755-61.
- Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Relationship of functional recovery after hip arthroplasty with neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth*. 2001;87(4):537-42.
- Smith C, Erasmus PJ, Myburgh KH. Endocrine and immune effects of dexamethasone in unilateral total knee replacement. *J Int Med Res*. 2006;34(6):603-11.
- Shyu YI, Chen ML, Chen MC, Wu CC, Su JY. Postoperative pain and its impact on the quality of life of elderly people with hip fractures more than 12 months after hospital discharge. *J Clin Nurs*. 2009;18(5):755-64.
- Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM. Effects of patient-controlled intravenous analgesia with morphine, continuous epidural analgesia and three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1998;87(1):88-92.
- Munin MC, Rudy TE, Glynn NW, Crossett LS, Rubash HE. Early hospital rehabilitation after elective hip and knee arthroplasty. *JAMA*. 1998;279(11):847-52.
- Goesling J, Moser SE, Zaidi B, Hassett AL, Hilliard P, Hallstrom B, et al. Trends and predictors of opioid use after total knee and total hip arthroplasty. *Pain*. 2016;157(6):1259-65.
- Singh JA, Lewallen DG. Predictors of analgesic use for persistent knee pain after primary total knee arthroplasty: a cohort study using an institutional joint record. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R248.
- Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):ES9-38.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible prescription of opioids in chronic noncancerous pain, Part I—evidence assessment. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S1-65.
- Downey L, Engelberg RA. Trajectories of quality of life at the end of life: assessments over time by patients with and without cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):472-9.
- Attal N, Brasseur L, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol*. 1998;40(4):191-200.
- Bannister JP, Adebisi A, Zhao G, Narayanan D, Thomas CM, Feng JY, et al. Smooth muscle cell alpha2delta-1 subunits are essential for vasoregulation by CaV1.2 channels. *Circ Res*. 2009;105(10):948-55.
- Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of gabapentinoids and alpha2-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(2):e00205.
- Kaczocha M, Azim S, Nicholson J, Rebecchi MJ, Lu Y, Feng T, Romeiser JL, Reinsel R, Rizwan S, Shodhan S, Volkow ND, Benveniste H. Intrathecal morphine administration reduces postoperative pain and peripheral endocannabinoid levels in total knee arthroplasty patients: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):27.
- Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Apfel CC. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth*. 2006;96(2):242-6.
- Ashmawi HA, Freire GM. Peripheral and central sensitization. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1):S31-4.
- Jain P, Jolly A, Bholla V, Adatia S, Sood J. Evaluation of the effectiveness of oral pregabalin in reducing postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty. *Indian J Orthop*. 2012;46(6):646-52.
- Bannister K, Sikandar S, Bauer CS, Dolphin AC, Porreca F, Dickenson AH. Pregabalin suppresses neuronal hyperexcitability and visceral hypersensitivity in the absence of peripheral pathophysiology. *Anesthesiology*. 2011;115(1):144-52.
- Bannister K, Patel R, Gonçalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain*. 2015;156(9):1803-11.
- Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, et al. The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pregabalin. *J Neurosci*. 2009;29(13):4076-88.
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Integrative review: research method for incorporating evidence in health and nursing. *Text Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
- Whittemore R, Knaff K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53.
- Hopia H, Latvala E, Liimatainen L. Reviewing the methodology of an integrative review. *Scand J Caring Sci*. 2016;30(4):662-9.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
- Liu J, Wang F. Preoperative celecoxib analgesia is more efficient and equally tolerated compared to postoperative celecoxib analgesia in knee osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty: A randomized, controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13663.
- Koo K, Park DK, Youm YS, Sung DC, Hwang CH. Enhanced reality showing long-lasting analgesia after total knee arthroplasty: prospective, randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2018;8:2343.
- Li J, Dong BH, Wu XC, Xu P. Effect of femoral and sciatic nerve block on the tourniquet reaction and postoperative pain during total knee arthroplasty. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2015;37(6):641-4

38. Álvarez NER, Ledesma RJG, Hamaji A, Hamaji MWM, Vieira JE. Continuous femoral nerve blockade and single-shot sciatic nerve block promotes better analgesia and lower bleeding for total knee arthroplasty compared to intrathecal morphine: a randomized trial. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):64.
39. Kanadli H, Dogru S, Karaman T, Karaman S, Tapar H, Şahin A, et al. Comparison of the efficacy of femoral nerve block and fascia iliaca compartment block in patients with total knee replacement. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(10):1134-41.
40. Borys M, Domagała M, Wencław K, Jarczyńska-Domagała J, Czuczwar M. Continuous femoral nerve block is more effective than continuous adductor canal block for treating pain after total knee arthroplasty: A randomized, double-blind, controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(39):e17358.
41. Ali A, Sundberg M, Hansson U, Malmvik J, Flivik G. Doubtful effect of continuous intraarticular analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blind study of 200 patients. *Acta Orthop.* 2015;86(3):373-7.
42. Wall PDH, Parsons NR, Parsons H, Achten J, Balasubramanian S, Thompson P, et al. PAKA Study Group. A pragmatic randomised controlled trial comparing the efficacy of a femoral nerve block and periarticular infiltration for early pain relief following total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017;99-B(7):904-11.
43. Laoruengthana A, Jarusriwanana A, Rattanaprichavej P, Rasamimongkol S, Varakornpipat P, Pongpirul K. Timing of periarticular injection has no effect on postoperative pain and functional recovery in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a prospective randomized, double-blinded trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):162.
44. Ortiz-Gómez JR, Perepérez-Candel M, Vázquez-Torres JM, Rodríguez-Del Río JM, Torrón-Abad B, Fornet-Ruiz I, et al. Postoperative analgesia for elective total knee arthroplasty under subarachnoid anesthesia with opioids: comparison between epidural, femoral block and adductor canal block techniques (with and without perineural adjuvants). A prospective, randomized, clinical trial. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(1):50-8.
45. Sztajn JF, Khatibi B, Monahan AM, Said ET, Abramson WB, Gabriel RA, et al. Proximal versus distal continuous adductor canal blocks: does varying perineural catheter location influence analgesia? a randomized, subject-masked, controlled clinical trial. *Anesth Analg.* 2018;127(1):240-6.
46. Canbek U, Akgun U, Aydogan NH, Kilinc CY, Uysal AI. Continuous adductor canal block following total knee arthroplasty provides a better analgesia compared to single shot: a prospective randomized controlled trial. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;53(5):334-9.
47. Sargant SC, Lennon MJ, Khan RJ, Fick D, Robertson H, Haebich S. Extended duration regional analgesia for total knee arthroplasty: a randomised controlled trial comparing five days to three days of continuous adductor canal ropivacaine infusion. *Anaesth Intensive Care.* 2018;46(3):326-31.
48. Jaeger P, Baggesgaard J, Sørensen JK, Ilfeld BM, Gortschau B, et al. Adductor canal block with continuous infusion versus intermittent boluses and morphine consumption: a randomized, blinded, controlled clinical trial. *Anesth Analg.* 2018;126(6):2069-77.
49. Iseki T, Tsukada S, Wakui M, Kurosaka K, Yoshiya S. Percutaneous periarticular multi-drug injection at one day after total knee arthroplasty as a component of multimodal pain management: a randomized control trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):61.
50. Blikman T, Rienstra W, van Raaij TM, ten Hagen AJ, Dijkstra B, Zijlstra WP, et al. Duloxetine in OsteoArthritis (DOA) study: study protocol of a pragmatic open-label randomised controlled trial assessing the effect of preoperative pain treatment on postoperative outcome after total hip or knee arthroplasty. *BMJ Open.* 2016;6(3):e10343.
51. Ciceki F, Yildirim A, Önal Ö, Celik JB, Kara I. Ultrasound-guided adductor canal block using levobupivacaine versus periarticular infiltration of levobupivacaine after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J.* 2019;137(1):45-53.
52. Novello-Siegenthaler A, Hamdani M, Iselin-Chaves I, Fournier R. Ultrasound-guided continuous femoral nerve block: a randomized trial on the influence of femoral nerve catheter orifice configuration (six-hole versus end-hole) on postoperative analgesia after total knee arthroplasty. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):191.
53. Ilfeld BM, Ball ST, Gabriel RA, Sztajn JF, Monahan AM, Abramson WB, et al. A feasibility study of percutaneous peripheral nerve stimulation for the treatment of postoperative pain following total knee arthroplasty. *Neuromodulation.* 2019;22(5):653-60.
54. Alexandersson M, Wang EY, Eriksson S. A small difference in recovery between total knee arthroplasty with and without tourniquet use the first 3 months after surgery: a randomized controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(4):1035-42.
55. Tonelli Filho JR, Passarelli MC, Brito JAS, Campos GC, Zorzi AR, Miranda JB. Keblish's lateral surgical approach enhances patellar tilt in valgus knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop.* 2016;51(6):680-6.
56. Jiang HH, Jian XF, Shanguan YF, Qing J, Chen LB. Effects of enhanced recovery after surgery in total knee arthroplasty for patients older than 65 years. *Orthop Surg.* 2019;11(2):229-35.
57. Yun SH, Park JC, Kim SR, Choi YS. Effects of dexmedetomidine on interleukin-6 serum, hemodynamic stability and postoperative pain relief in elderly patients under spinal anesthesia. *Acta Med Okayama.* 2016;70(1):37-43.
58. Jianda X, Yuxing Q, Yi G, Hong Z, Libo P, Jianning Z. Impact of preemptive analgesia on inflammatory responses and rehabilitation after primary total knee arthroplasty: a controlled clinical study. *Sci Rep.* 2016;6:30354.
59. Jahic D, Omerovic D, Tanovic AT, Dzankovic F, Campara MT. The effect of prehabilitation on postoperative outcome in patients following primary total knee arthroplasty. *Med Arch.* 2018;72(6):439-43.
60. Fransén BL, Hoozemans MJM, Argelo KDS, Keijsers LCM, Burger BJ. Fast-track total knee arthroplasty improved clinical and functional outcome in the first 7 days after surgery: a randomized controlled pilot study with 5-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018;138 (9):1305-16.
61. Iglesias SL, Rodríguez-Urmenyi C, Mangupli MM, Pioli I, Gómez J, Allende BL. Continuous intravenous analgesia vs. intermittent for total primary knee replacement: analysis of the quality of pain control, hospital stay and costs. *Acta Ortop Mex.* 2018;32(3):134-9.
62. Bugada D, Allegri M, Gemma M, Ambrosoli AL, Gazzero G, Chiumento F et al. Effects of anaesthesia and analgesia on long-term outcome after total knee replacement: a prospective, observational, multicentre study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(10):665-72.
63. Tsukada S, Kurosaka K, Maeda T, Iida A, Nishino M, Hirasawa N. Early-stage periarticular injection during total knee arthroplasty may provide a better postoperative pain relief than late-stage periarticular injection: a randomized-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(4):1124-31.
64. YaDeau JT, Lin Y, Mayman DJ, Goytizolo EA, Alexiades MM, Padgett DE, et al. Pregabalin and pain after total knee arthroplasty: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multidose trial. *Br J Anaesth.* 2015;115(2):285-93.
65. Olive DJ, Barrington MJ, Simone SA, Kluger R. A randomized controlled study comparing three schemes of analgesia after total knee joint replacement: continuous femoral nerve block, intrathecal morphine or both. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(4):454-60.
66. Sarridou DG, Chalmouki G, Braoudaki M, Koutsoukaki A, Mela A, Vadalouka A. Intravenous parecoxib and continuous femoral block for postoperative analgesia after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind, prospective trial. *Pain Physician.* 2015;18(3):267-76.
67. Shen SJ, Peng PY, Chen HP, Lin JR, Lee MS, Yu HP. Analgesic effects of intra-articular bupivacaine/ intravenous parecoxib combination therapy versus intravenous parecoxib monotherapy in patients receiving total knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial. *Biomed Res Int.* 2015;2015:450805.
68. Deng Y, Jiang TL, Yang XX, Li M, Wang J, Guo XY. Effect of continuous femoral nerve block combined with periarticular local infiltration analgesia on early operative functional recovery after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled study. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017;49(1):137-41.
69. Bian YY, Wang LC, Qian WW, Lin J, Jin J, Peng HM, et al. Role of parecoxib sodium in the multimodal analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blinded controlled trial. *Orthop Surg.* 2018;10(4):321-7.
70. Shi ZB, Dang XQ. Efficacy of the multimodal perioperative analgesia protocol with periarticular injection of medications and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in total knee arthroplasty. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(9):1221-7.
71. Mont MA, Beaver WB, Dysart SH, Barrington JW, Del Gaizo DJ. Local infiltration analgesia with liposomal bupivacaine improves pain scores and reduces opioid use after total knee arthroplasty: results of a randomized clinical trial. *J Arthroplasty.* 2018;33(1):90-6.
72. Wylde V, Lenguerrand E, Gooberman-Hill R, Beswick AD, Marques E, Noble S, et al. Effect of local anesthetic infiltration on chronic postsurgical pain after total hip and knee replacement: APEX randomized clinical trials. *Pain.* 2015;156(6):1161-70.
73. Mei SY, Jin S, Chen Z, Ding X, Zhao X, Li Q. Analgesia para artroplastia total do joelho: uma metanálise comparando infiltração local e bloqueio do nervo femoral. *Clínicas.* 2015;70(9):648-53.
74. Wu Y, Lu X, Ma Y. Low dose multiple dexamethasone in the perioperative period improves postoperative clinical results after total knee arthroplasty. *Musculoskeletal Dis BMC.* 2018;19(1):428.
75. Tan Z, Kang P, Pei F, Shen B, Zhou Z, Yang J. A comparison of adductor canal block and femoral nerve block after total-knee arthroplasty regarding analgesic effect, effectiveness of early rehabilitation, and lateral knee pain relief in the early stage. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(48):e13391.
76. Gudmundsdottir S, Franklin JL. Continuous adductor canal block added to local infiltration analgesia (LIA) after total knee arthroplasty has no additional benefits on pain and ambulation on postoperative day 1 and 2 compared with LIA alone. *Acta Orthop.* 2017;88(5):537-42.
77. Heo BH, Lee HJ, Lee HG, Kim MY, Park KS, Choi JI, et al. Femoral nerve block for patient undergoing total knee arthroplasty: prospective, randomized, double-blinded study evaluating analgesic effect of perineural fentanyl additive to local anesthetics. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(36):e4771.
78. Gupta A, Abubaker H, Demas E, Ahrendtsen L. A randomized study comparing the safety and efficacy of intravenous ibuprofen versus ibuprofen and acetaminophen in knee or hip arthroplasty. *Pain Physician.* 2016;19(6):349-56.
79. O'Neal JB, Freiberg AA, Yelle MD, Jiang Y, Zhang C, Gu Y, et al. Intravenous vs oral acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Arthroplasty.* 2017;32(10):3029-33.
80. Sundarathiti P, Thammasakulsiri J, Supboon S, Sakdanuwatwong S, Piangjai M. Comparison of continuous femoral nerve block (BNFC/SA) and continuous femoral nerve block with mini-dose spinal morphine (BNFC/SAMO) for postoperative analgesia after total knee arthroplasty (TKA): a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):38.
81. Tan Z, Kang P, Pei F, Shen B, Zhou Z, Yang J. A comparison of adductor canal block and femoral nerve block after total-knee arthroplasty regarding analgesic effect, effec-

- tiveness of early rehabilitation, and lateral knee pain relief in the early stage. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13391.
82. Barrington JW, Emerson RH, Lovald ST, Lombardi AV, Berend KR. No difference in early analgesia between liposomal bupivacaine injection and intrathecal morphine after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(1):94-105.
83. Canakci E, Unal D, Guzel Y. The Effect of unilateral spinal anesthesia and psoas compartment with sciatic block on the postoperative pain management in total knee arthroplasty surgery. *Pain Res Manag*. 2017;2017:4127424.
84. Zlotnicki JP, Hamlin BR, Plakseychuk AY, Levison TJ, Rothenberger SD, Urish KL. Liposomal bupivacaine vs plain bupivacaine in periarticular injection for control of pain and early motion in total knee arthroplasty: a randomized, prospective study. *J Arthroplasty*. 2018;33(8):2460-4.
85. Hutchins JL, Leiman D, Minkowitz HS, Jove M, DiDonato KP, Palmer PP. An open study of sufentanil sublingual tablet 30 mcg in patients with postoperative pain. *Pain Med*. 2018;19(10):2058-68.
86. Erkiş E, Kesimci E, Sahin D, Bektaşer B, Yalçın N, Ellik S, Aylin Sepici-Dinçel A. Does preemptive gabapentin modulate the cytokine response in total knee arthroplasty? A placebo-controlled study. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(4):487-91.
87. Yu Y, Lin H, Wu Z, Xu P, Lei Z. Perioperative combined administration of tranexamic acid and dexamethasone in total knee arthroplasty-benefit versus harm? *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e15852.
88. Maniar RN, Pradhan P, Bhatnagar N, Maniar A, Bidwai R, Bindal P. Role of the suction drain after knee arthroplasty in the tranexamic acid era: a randomized controlled study. *Clin Orthop Surg*. 2019;11(1):73-81.
89. Frassanito L, Messina A, Vergari A, Colombo D, Chierichini A, Della Corte F, et al. Intravenous infusion of magnesium sulfate and postoperative analgesia in total knee arthroplasty. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(11):1184-91.
90. Shin HJ, Kim EY, Na HS, Kim TK, Kim MH, Do SH. Magnesium sulfate attenuates acute postoperative pain and increased pain intensity after surgical injury in bilateral total knee arthroplasty in staging: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth*. 2016;117(4):497-503.
91. Matthews CN, Chen AF, Daryoush T, Rothman RH, Maltenfort MG, Hozack WJ. Does an elastic compression bandage provide any benefit after primary TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(1):134-44.
92. Manassero A, Fanelli A, Ugues S, Bailo C, Dalmaso S. Oxycodone/naloxone prolonged oral release offers analgesia equivalent to analgesia controlled by a patient with intravenous morphine after total knee replacement. A randomized controlled study. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(9):1016-23.
93. Tsukada S, Wakui M, Hoshino A. The impact of including corticosteroid in a periarticular injection for pain control after total knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial. *Bone Joint J*. 2016;98-B(2):194-200.