



MONOGRAFIA
TRIANCINOLONA
HEXACETONIDA

AÇÃO PRECISA
CONTRA A DOR.¹⁻³

AUTORES

PROF.ª DRA.

RITA NELY VILAR FURTADO

CRM-SP 80.434

- Médica reumatologista e fisiatra.
- Mestrado e doutorado na Unifesp.
- Professora Afiliada da Disciplina de Reumatologia da Unifesp.

DR.

FILipe CEDRO SIMÕES

CRM-BA 23.848

- Ortopedista e traumatologista.
- Membro Titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT).
- Preceptor da Residência Médica em Ortopedia e Traumatologia do Hospital Regional de Santo Antônio de Jesus (HRSAJ).

DR.

DAVID SADIGUSRKY

CRM-BA 17.295

- Ortopedia e Traumatologia TEOT 10965 (SBOT).
- Especialista e membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia do Joelho (SBCJ).
- Membro da Sociedade Brasileira de Artroscopia e Traumatologia Esportiva (SBRATE).
- Mestre pelo Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Universidade de São Paulo (USP).
- Doutorando pela EBMSP.

DR.

CAIO GONÇALVES DE SOUZA

CRM-SP 87.071

- Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP).

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO..... 3

HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA..... 4

Fundamentação do produto4

Farmacologia5

Farmacodinâmica6

Farmacocinética e metabolismo.....6

Absorção sistêmica7

Efeito sobre a cartilagem articular.....8

Estudos experimentais 10

Estudos clínicos 11

Estudos comparativos..... 17

VISCOSSUPLEMENTAÇÃO + TRIANCINOLONA.....35

MINIBULA | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 42



1 INTRODUÇÃO

DR. CAIO GONÇALVES DE SOUZA – CRM-SP 87.071

A infiltração intra-articular de corticosteroides vinha sendo um procedimento muito utilizado na medicina há décadas. Muitos estudos já foram realizados para demonstrar os seus benefícios, de acordo com a metodologia científica, como iremos mostrar nesta monografia. A osteoartrite é a doença articular mais frequente na população mundial, e por isso mesmo a sua principal indicação.¹

Sabemos que triancinolona hexacetonida é a medicação de escolha para o tratamento intra-articular da osteoartrite entre os corticosteroides, dadas as suas propriedades na atrofia sinovial e a absorção lenta a partir do local da infiltração.^{2,3} Por outro lado, quando injetada fora da articulação, poderá causar efeitos adversos locais.⁴ Esta monografia traz um resumo do conhecimento atual sobre a infiltração com a triancinolona hexacetonida assim como a sua associação com o ácido hialurônico.

Boa leitura!



2

HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA

PROF^a. DRA. RITA NELY VILAR FURTADO – CRM-SP 80.434

FUNDAMENTAÇÃO DO PRODUTO

A triancinolona é um potente glicocorticosteroide que, como tal, atua inibindo a síntese das proteínas envolvidas na cadeia da reação inflamatória. Ela pode ser sintetizada sob a forma de acetonido ou hexacetonida de triancinolona, sendo este último amplamente indicado para o uso intra-articular.

FARMACOLOGIA

A hexacetonida de triancinolona é um éster relativamente insolúvel (0,0002% a 25° em água). Quando injetado por via intra-articular, pode-se esperar que seja absorvido de forma lenta a partir do local da injeção. Quimicamente, a hexacetonida de triancinolona é 9-fluoro-11 beta, 16 alfa, 17,21, tetraidroxipregna-1,4-diene, 3,20-dione cíclico 16- 17-acetal com acetona 21-(3-3-dimetilbutirato). O seu peso molecular é de 532,65 (**Figura 1**).

A acetono de triancinolona é o metabólito mais importante da hexacetonida de triancinolona e tem como nome químico 9-Fluoro-11β, 16α, 17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-dione cíclico 16,17-acetal com acetona.

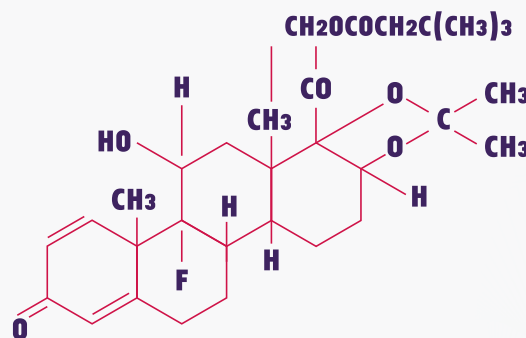


Figura 1 | Fórmula estrutural da triancinolona.

FARMACODINÂMICA

O uso da triancinolona como glicocorticoide se deve, principalmente, à sua ação preponderantemente anti-inflamatória por meio da diminuição da resposta imune em vários níveis. Os glicocorticosteroides diminuem a síntese de histamina, bradicinina, interleucinas, plaquetas, leucotrienos, tromboxanos e prostaglandinas; diminuem também o número de leucócitos e a angiogênese, habitualmente aumentados no local inflamado. A hexacetonida de triancinolona modula intensamente a resposta inflamatória, podendo, inclusive, anulá-la localmente, impedindo lesões permanentes nas áreas inflamadas.

A HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA MODULA INTENSAMENTE A RESPOSTA INFLAMATÓRIA, PODENDO, INCLUSIVE, ANULÁ-LA LOCALMENTE.

Como qualquer tipo de corticoide a triancinolona pode inibir a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e consequentemente os níveis séricos de cortisol, tendo também a capacidade de reter água.

FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

Sabe-se que, após a injeção intra-articular, o corticoide é absorvido totalmente, na velocidade proporcional à sua solubilidade. Em estudo de farmacocinética com três corticosteroides, observou-se que a média de tempo de permanência intra-articular da hexacetonida de triancinolona, do acetonido de triancinolona e da betametasona foi, respectivamente, seis dias, 3,75 dias e 2,8 dias.⁵

Após três dias do procedimento, somente de **35% a 40%** da dose de hexacetonida de triancinolona haviam sido absorvidos do ambiente intra-articular, em comparação com **58% a 67%** do acetonido de triancinolona e **78%** da betametasona. **Esta característica da hexacetonida favorece a maior efetividade intra-articular em relação a outros corticosteroides.**⁵

ABSORÇÃO SISTÊMICA

A absorção sistêmica dos corticosteroides utilizados após uma injeção intra-articular promove os efeitos colaterais sistêmicos indesejados da droga. O ideal seria que o nível plasmático após o procedimento fosse o mais baixo possível para evitar esses efeitos assim como a supressão do córtex adrenal. Após a injeção de hexacetonida de triancinolona intra-articular de joelhos, o seu principal metabólito, o acetonido de triancinolona, pode ser detectado no sangue em até dez dias. Na urina os metabólitos detectáveis são o acetonido de triancinolona e o 6 β -hidroxitriancinolona.⁶ Em comparação com a betametasona sabe-se que a concentração plasmática desta última atinge o seu máximo 30 minutos após o seu uso intra-articular de joelhos, caindo para a metade após 2 horas e praticamente a zero a partir do oitavo dia, sendo maior em pacientes com derrame articular e sinovite, ou seja semelhantemente ao seu uso intramuscular.⁷ No caso de pacientes diabéticos, particularmente, o uso intra-articular de corticosteroide pode implicar em um aumento sérico indesejado da glicemia

com duração habitual de dois a três dias para a betametasona e de cinco dias para a metilprednisolona. Em dois estudos mais recentes com a betametasona^{8,9} os níveis médios e máximo da glicemia após este procedimento variaram, respectivamente, de 187 mg% a 218 mg%, e de 310 mg% a 322 mg% (dosagem em 1 hora e 45 horas após o procedimento). Quanto ao acetonido de triancinolona e a hexacetonida de triancinolona também foram observados níveis séricos aumentados de glicose, respectivamente com níveis iniciais de 227,5 mg% e 201 mg% observados em 8,5 e 13 horas e níveis máximos de 288 mg% e 239,5 mg% observados em 24,5 mg% e 32,5 horas após o procedimento. Os níveis voltaram ao normal já no intervalo de 2,5 a quatro dias.¹⁰

Ou seja, tanto a injeção intra-articular com a betametasona quanto a com as triancinolonas estão associadas ao aumento da glicemia em diabéticos, mas este efeito começa mais rapidamente com o uso da betametasona.

EFEITO SOBRE A CARTILAGEM ARTICULAR

O efeito do corticosteroide sobre a cartilagem pode ser deletério se a droga for utilizada de forma inadequada. Por outro lado, em pacientes com sinovite refratária e exuberante, como é o caso da artrite reumatoide, a própria membrana sinovial hipertrofiada e secretora de citocinas (conhecida como “pannus”) é uma grande causadora de destruição articular. O uso intra-articular de corticosteroide potente e pouco solúvel, como é o caso da hexacetonida de triancinolona, pode promover uma “sinovectomia química”, o que pode conter localmente a progressão da doença.⁵

Foi observado em revisão sistemática¹¹ que metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona, betametasona, prednisolona e triancinolona podem, sim, apresentar efeitos deletérios na morfologia, histologia e viabilidade da cartilagem articular em modelos

in vitro e *in vivo*. No entanto, estes efeitos foram totalmente dependentes da dose. Em doses elevadas os corticosteroides foram associados a danos significativos na cartilagem com toxicidade de condrócitos. Por outro lado, de forma peculiar, a metilprednisolona, a hidrocortisona e a triancinolona, em doses baixas, apresentaram efeitos benéficos na cartilagem de animais, como aumento do crescimento celular e reparação. A betametasona se comportou da mesma forma, mas pode ter efeito condrotóxico ainda maior dependendo do conservante utilizado na apresentação.¹¹

Considera-se atualmente que os anestésicos locais também podem ter efeito condrotóxico. Em estudo-controlado¹² observou-se que a lidocaína e a bupivacaína em doses maiores, assim como o acetato de betametasona e metilprednisolona, foram todos

agressivamente condrotóxicos e sinoviotóxicos após uma única exposição. No entanto, a bupivacaína a uma concentração menor e a triancinolona não apresentaram este efeito. Portanto, este estudo sugere que anestésicos, quando utilizados em baixas concentrações, e a triancinolona são mais seguros para o uso intra-articular.

De forma geral, segundo a literatura vigente, a condrotoxicidade dos corticosteroides sempre foi relacionada à dose e ao tempo de exposição, no entanto carecia na literatura de informações de estudos clínicos prospectivos sobre a evolução radiológica desses pacientes. Nos dois estudos clínicos sobre o tema e com seguimento de dois anos, os joelhos dos pacientes com osteoartrite receberam ou a triancinolona ou a solução salina a cada três meses. No primeiro estudo houve maior efetividade e segurança no grupo da triancinolona e não houve

**O USO INTRA-ARTICULAR
DE CORTICOSTEROIDE
POTENTE E POUCO SOLÚVEL,
PODE PROMOVER UMA
“SINOECTOMIA QUÍMICA”,
O QUE PODE CONTER
LOCALMENTE A PROGRESSÃO
DA DOENÇA.⁵**

diferença entre os grupos para a evolução radiográfica.¹³ No segundo¹⁴ não houve diferença de efetividade entre os grupos e observou-se maior perda do volume da cartilagem articular na ressonância magnética no grupo da triancinolona. Deve-se observar que, em ambos os estudos, não houve avaliação nem na primeira nem na quarta semana pós-procedimento, o que pode ter prejudicado a detecção da efetividade da triancinolona, sabidamente maior a curto prazo.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

O interesse sobre o efeito intra-articular da hexacetonida de triancinolona já foi motivo de vários estudos experimentais em modelos de osteoartrite. Observou-se efeito protetor e profilático em cães;¹⁵ e em porcos da Guiné observou-se que a hexacetonida protege a cartilagem da formação de osteófitos pela redução da fibrilação condilar.¹⁶ Com modelo de artrite reumatoide em coelhos a prednisolona causou um efeito deletério na cartilagem, histológica e bioquimicamente, enquanto a hexacetonida inibiu o edema e as alterações histopatológicas da sinóvia hipertrofiada.¹⁷ Em humanos com sinovite crônica submetidos a biópsia sinovial antes e após a injeção intra-articular da hexacetonida observou-se a diminuição dos linfócitos T, mas também da expressão de fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 beta, HMGB-1 extranuclear, VEGF, e ICAM-1.¹⁸ No mesmo modelo de estudo observou-se que a hexacetonida foi capaz de provocar a diminuição do número

de linfócitos T na sinóvia e a diminuição da expressão sinovial do RANK ligante (associado à osteopenia) e da relação RANK ligante/osteoprotegerina, sugerindo um provável efeito benéfico da hexacetonida de triancinolona na prevenção das erosões articulares subcondrais das artrites crônicas.¹⁹

Em pacientes com **artrite reumatoide** provenientes de estudo envolvendo também **artrite idiopática juvenil** e osteoartrite a injeção intra-articular da hexacetonida de triancinolona foi capaz de diminuir na sinóvia a expressão de proteínas citrulinadas, o anticorpo monoclonal F95 e a peptidilarginina desiminase 4.²⁰ **Anticorpos antiroteína citrulinada cíclica têm alta especificidade para artrite reumatoide.**

ESTUDOS CLÍNICOS

Observam-se na literatura vários estudos clínicos prospectivos, em que se avaliou a efetividade da injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona em pacientes com doenças articulares autoimunes ou degenerativas, em adultos ou crianças, principalmente

quando apresentam inflamação refratária mono, mas também poliarticular, apesar do tratamento sistêmico. São muito frequentes aqueles que procuram identificar variáveis preditoras de maior tempo de duração deste procedimento.

A RESPOSTA FOI MAIS LONGA COM O USO DA HEXACETONIDA, SEGUIDO DO ACETONIDO DE TRIANCINOLONA, SEGUIDO DA METILPREDNISOLONA.

DETERMINOU-SE COMO IDEAL PARA O USO INTRA-ARTICULAR A DOSE DE 1 MG - 1,5 MG DE HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA POR QUILO.²²

A resposta à injeção intra-articular com corticosteroide e os seus fatores preditores foram avaliados em 60 pacientes com artrite idiopática juvenil submetidos a 202 injeções. A média remissão articular foi de 23,1 meses, principalmente para punhos e pequenas articulações de mãos, em pacientes em uso de metotrexate e nos pacientes com entesite. A escolha da hexacetonida de triancinolona causou remissão mais longa nos joelhos.²¹ Em estudo com 61 pacientes com artrite idiopática juvenil que receberam 121 injeções intra-articulares com diversos corticosteroides a média de duração da resposta à injeção foi de 12,5 meses. A resposta foi mais longa com o uso da hexacetonida seguido do acetonido de triancinolona seguido da metilprednisolona. Determinou-se como ideal para o uso intra-articular a dose de 1-1,5 mg de hexacetonida de triancinolona por quilo.²² Em 289

adultos com artrite reumatoide infiltrados com a hexacetonida de triancinolona (635 articulações infiltradas) as variáveis dor ao repouso, dor ao movimento, edema articular, flexão e extensão foram avaliadas prospectivamente e “cegamente” durante 1, 4, 12 e 24 semanas. A variável identificada com melhor resposta à infiltração foi o edema articular, com melhora estatística em todos os tempos para todas as articulações, seguido pela dor ao repouso. A variável que pior respondeu ao procedimento foi a extensão articular. Este estudo demonstrou que a hexacetonida pode melhorar os sintomas locais do paciente mesmo sem melhorar a goniometria articular.²³ A amostra de pacientes do estudo acima também foi avaliada prospectivamente em estudo de caso-controle para identificar quais seriam as variáveis de baseline preditoras de boa resposta à injeção intra-articular com a hexacetonida de triancinolona a curto (quatro semanas) e longo prazo (24 semanas). Como é possível observar na **Tabela 1** são listadas as razões de chance (OR) de responder ao procedimento de acordo com a variável estudada.

AS VARIÁVEIS PREDITORAS DE RESPOSTA A CURTO PRAZO FORAM: SER HOMEM E NÃO CAUCASIANO, E AS DE LONGO PRAZO FORAM (DE FORMA DECRESCENTE): INFILTRAR COTOVELO, INFILTRAR A METACARPOFALÂNGICA; FAZER POLI-INFILTRAÇÃO (MAIS QUE QUATRO ARTICULAÇÕES AO MESMO TEMPO); ESTAR EM USO DE METOTREXATE; E USAR DOSES MAIORES DE HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA NO PROCEDIMENTO.²⁴

Tabela 1 | Variáveis preditoras de boa resposta à injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona em pacientes com artrite reumatoide a curto e longo prazo.

VARIÁVEIS	OR T4	P	OR T24	P
ARTICULAÇÃO INFILTRADA	-	-	-	-
COTOVELO	-	-	4,4	0,008
PUNHO	0,59	0,03	-	-
METACARPOFALÂNGICA	0,46	0,002	2,75	0,001
OMBRO	-	-	-	-
TORNOZELO	0,55	0,03	-	-
POLI-INFILTRAÇÃO (SIM/NÃO)	0,26	<0,001	2,37	0,02
RAÇA (NC/C)	2,47	<0,001	0,55	0,04
SEXO (HOMEM/MULHER)	2,19	0,008	-	-
FATOR REUMATOIDE (SIM/NÃO)	-	-	0,34	<0,0001
CLASSE FUNCIONAL (2/3)	-	MAIS -	0,42	0,003
USO DE CLOROQUINA (SIM/NÃO)	0,61	0,03	0,52	0,03
USO DE METOREXATE (SIM/NÃO)	-	-	1,76	0,05
USO DE CORTICOSTEROIDE (SIM/NÃO)	-	-	0,95	0,02
DOSE TOTAL DE HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA (GRANDE/PEQUENA)	0,99	0,0001	1,004	0,02

NC: Não Caucasiano; C: Caucasiano; OR: Odds Ration (Razão de Chance); T4 e T24: quatro e 24 semanas.²⁴

A acurácia das injeções intra-articulares com corticosteroide às cegas é variável importante na prática ambulatorial e bastante investigada na literatura. Em estudo com 96 pacientes com artrite reumatoide avaliou-se a acurácia deste procedimento utilizando a hexacetonida de triancinolona misturada a meio de contraste e realizando-se registro radiográfico imediato após o procedimento. Um reumatologista treinado realizou 232 injeções intra-articulares às cegas em glenoumerais, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, joelhos e tornozelos. A acurácia do procedimento foi de 82% para as glenoumerais, de 100% para cotovelos e joelhos, de 97% para punhos e metacarpofalângicas, e de 77% para tornozelos (**Gráfico 1**). O procedimento foi estatisticamente efetivo durante o seguimento dos pacientes (uma e quatro semanas de *follow up*).²⁵ Neste estudo o tornozelo se destacou onde o procedimento teve a pior acurácia.

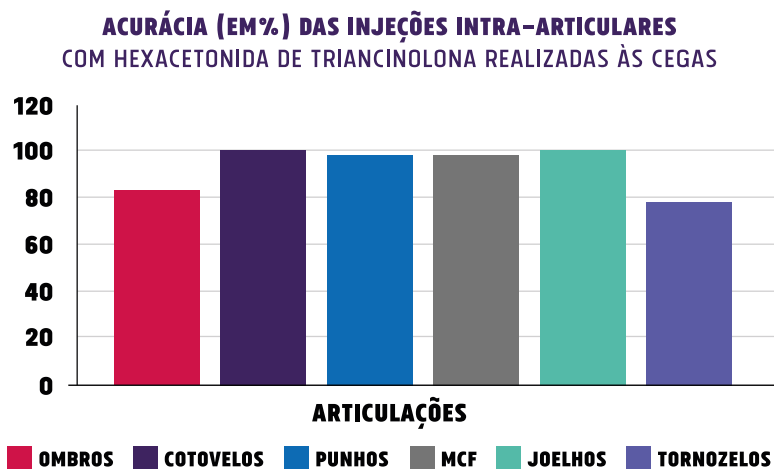


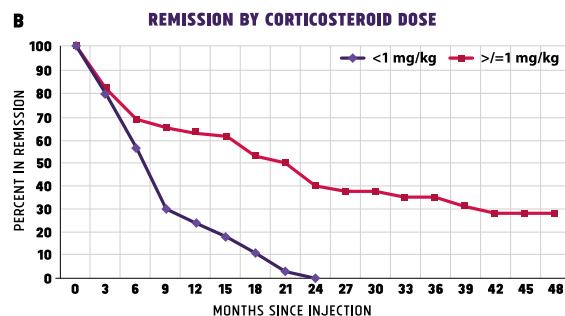
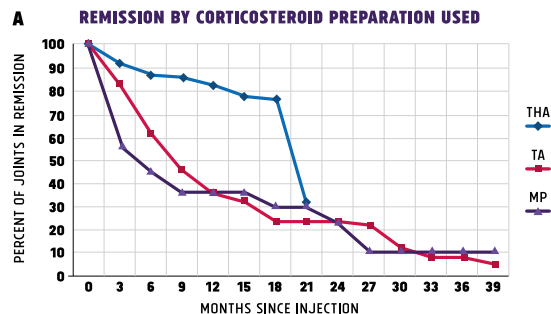
Gráfico 1 | Acurácia da injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona em articulações de pacientes com artrite reumatoide. MCP: Metacarpofalângicas.²¹

Algumas são as revisões sistemáticas que avaliam a efetividade da injeção intra-articular da hexacetonida e acetono de triancinolona e da metilprednisolona como parte do tratamento da osteoartrite, artrite reumatoide e artrite idiopática juvenil. Em revisão sistemática²⁶ avaliando a efetividade de múltiplos corticosteroides utilizados neste procedimento observou-se que há forte evidência de efetividade para artrite reumatoide (nível 1A +), osteoartrite (1A +), e artrite idiopática juvenil (2C +), levando a um alívio significativo da dor e melhora funcional de meses a até um ano. Observou-se que a hexacetonida de triancinolona foi superior ao acetono e foi considerado o corticoide de escolha (nível 2B +) para este procedimento.

Associação Médica Brasileira (AMB)²⁷ realizou a sua própria revisão sistemática sobre o assunto utilizando estes três corticosteroides. Os autores observaram os seguintes achados: o uso da hexacetonida foi considerado superior ao da metilprednisolona (artrite reumatoide e osteoartrite) em uma a três semanas após o procedimento.

Este achado foi baseado na rapidez de ação da hexacetonida em diminuir a dor articular desses pacientes. A metilprednisolona provocou efeito muito semelhante ou superior ao acetono de triancinolona. Para função e dor a médio prazo o efeito da metilprednisolona foi semelhante ao da hexacetonida. Neste estudo chamou a atenção a rapidez de ação de uma injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona.

Em mais uma revisão sistemática envolvendo a injeção intra-articular com vários tipos de corticosteroide em pacientes com artrite idiopática juvenil²⁸ observou-se que a duração da resposta do procedimento foi de 12,5 meses (52% em um ano, 20% após dois anos e 7% após três anos). A resposta foi bem mais duradoura quando se usou pelo menos 1 mg/kg de corticosteroide, com resposta mais persistente quando se usou a hexacetonida comparado ao acetono de triancinolona, que por sua vez teve duração maior de efeito comparado a metilprednisolona (**Gráficos 2 e 3**).



Gráficos 2 e 3 | 2: Comparação entre injeção intra-articular de hexacetonida de triancinolona, acetono de triancinolona e metilprednisolona em artrite idiopática juvenil quanto à remissão da sinovite na articulação infiltrada; 3: Remissão segundo a dose de hexacetonida de triancinolona.²⁸

Em todas as diretrizes de tratamento para a osteoartrite as injeções intra-articulares com corticosteroide entram como opção para os casos com sintomatologia persistente. Nas dez recomendações de 2019 da *European League Against Rheumatism* (EULAR) para tratamento da osteoartrite de mãos o estudo brasileiro da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – (Unifesp)²⁹ suportou a recomendação de realizar injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona em articulações interfalângicas sintomáticas (sétima recomendação). Neste estudo de 60 pacientes o uso da hexacetonida foi superior ao da lidocaína na melhora da dor ao movimento e do edema articular em até 12 semanas de seguimento. Para as artrites (reumatoide e idiopática juvenil) a hexacetonida de triancinolona habitualmente se destaca como o corticosteroide recomendado para o uso intra-articular³⁰ seja pela maior efetividade, início de ação mais rápido ou maior tempo de ação.

ESTUDOS COMPARATIVOS

⊙ OUTROS CORTICOSTEROIDES

Como se sabe, existem várias preparações de corticosteroides no mercado para o uso intra-articular. A triancinolona e a betametasona são muito frequentemente utilizadas neste tipo de procedimento. No entanto, por ter formulações com potência e solubilidade distintas, elas também diferem quanto à farmacodinâmica. Quando comparamos as solubilidades de vários dos corticosteroides utilizados

nas injeções intra-articulares (**Tabela 2**), observa-se que a hexacetonida de triancinolona tem uma solubilidade muito menor. Esta menor solubilidade contribui não só para a sua maior permanência no ambiente intra-articular; a sua formulação em microcristais e a sua grande potência contribuem também para o seu maior poder atrofante na membrana sinovial.³¹

Tabela 2 | Solubilidade de corticosteroides utilizados em injeções intra-articulares. Modificado de Bird HA, 1994.³¹

CORTICOSTEROIDE	SOLUBILIDADE*	
HIDROCORTISONA	0,0018	–
PREDNISOLONA	<0,0010	↓
6-METILPREDNISOLONA	0,0014	↓
TRIANCINOLONA ACETONIDA	0,0040	↓
TRIANCINOLONA HEXACETONIDA	0,0004	↓

*PORCENTAGEM W/V EM H₂O A 25°.

Existem vários estudos controlados que compararam especificamente a efetividade da hexacetonida de triancinolona com a de outros corticosteroides no momento de uma infiltração intra-articular, seja na artrite reumatoide, na artrite idiopática ou na osteoartrite.

Na artrite reumatoide quatro estudos controlados se destacam (**Tabela 3**). Em um estudo duplo-cego foram comparados metilprednisolona (40 mg) e hexacetonida de triancinolona (20 mg) em joelhos. Os resultados deste estudo demonstraram que o efeito e o alívio da dor no grupo hexacetonida duraram um período de 43,1 dias ante 25,7 dias no grupo da metilprednisolona.³² Na comparação entre a hexacetonida de triancinolona, a metilprednisolona e a prednisolona injetadas no joelho observou-se superioridade do primeiro para as variáveis dor articular e termografia.³³ A hexacetonida também foi superior à metilprednisolona para dor e edema articular em 120 metacarpofalângicas infiltradas, apesar de ter provocado um maior número de hipotrofia cutânea.³⁴ Houve um único

estudo em que a hexacetonida (40 mg) não foi superior ao grupo-controle (dexametasona, 8 mg) nesta enfermidade. Neste trabalho as duas drogas foram injetadas em joelhos e se mostraram de mesma efetividade para edema e dor articulares, tempo de recaída e efeitos colaterais.³⁵ Devemos observar que em alguns desses estudos a dose utilizada da hexacetonida de triancinolona foi extremamente baixa (20 mg) para uma articulação tão grande quanto o joelho. Isso, com certeza, pode ter comprometido os resultados do grupo hexacetonida.

Na osteoartrite temos três estudos controlados comparando a efetividade da hexacetonida a de outros corticosteroides (**Tabela 3**). No primeiro,³⁶ hexacetonida (20 mg) foi comparada a metilprednisolona (40 mg) em joelhos de 57 pacientes quanto a dor, teste da cadeira e questionário funcional Lequèsne em até oito semanas de seguimento. Em relação ao baseline a hexacetonida foi efetiva até a semana 3 e a metilprednisolona até a 8. Na comparação direta entre os dois a hexacetonida foi superior para a dor na semana 3.

No segundo estudo³⁷ não houve diferença entre joelhos de 100 pacientes infiltrados com 40 mg da hexacetonida ou 40 mg da metilprednisolona quanto a dor, avaliação global, questionários funcionais WOMAC e Lequèsne e critérios OMERACT-OARSI de melhora até a semana 24. O último estudo³⁸ teve um desenho muito peculiar: a hexacetonida foi injetada em um joelho e a metilprednisolona foi injetada no joelho

contra-lateral do mesmo paciente (126 pacientes ao todo) seguido até a semana 24 em relação à dor e ao WOMAC do baseline, mas também em relação à dor entre os dois joelhos. A melhora da dor e do WOMAC foi observada até a semana 24, mas sem diferença entre os dois joelhos. Continua chamando a atenção nesses três estudos a subdose do hexacetonida utilizada no joelho.

NO ÚLTIMO ESTUDO A SOLUBILIDADE DA METILPREDNISOLONA PODE TER CONTAMINADO A MELHORA GLOBAL DO PACIENTE, E A FALTA DE OUTROS INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO LOCAL PODE TER SUBESTIMADO O EFEITO DA HEXACETONIDA.

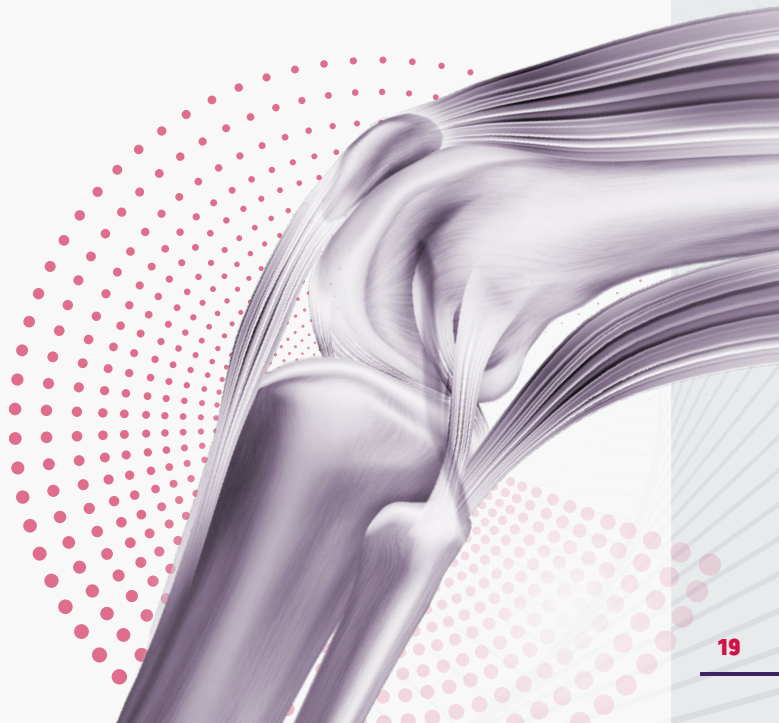


Tabela 3 | Comparação entre a efetividade da hexacetona de triancinolona com a de outros corticosteroides utilizados nas injeções intra-articulares de pacientes com artrite reumatoide e osteoartrite.

AUTORES, ANO	Nº	ARTICULAÇÃO	CORTICOSTEROIDES UTILIZADOS	CORTICOSTEROIDE SUPERIOR	DESFECHOS
ARTRITE REUMATOIDE					
BAIN ET AL, 1972⁽²⁸⁾	32	JOELHOS	TH X MTP	TH	TEMPO DE ALÍVIO DA DOR (DIAS) TH 43,1 X MTP 25,7
BIRD ET AL, 1979⁽²⁹⁾	30	JOELHOS	TH X MTP X PNS	TH	DOR E TERMOGRAFIA
JALAVA SAARIO, 1983⁽³⁰⁾	24	MCFs (120)	TH X MTP	TH	DOR E EDEMA
HAJIALILO ET AL, 2016⁽³¹⁾	70	JOELHOS	TH X DXM	SEM DIF.	DOR, EDEMA, RECAÍDA E EFEITOS COLATERAIS
OSTEOARTRITE					
PYNE ET AL, 2004⁽³²⁾	57	JOELHOS	TH X MTP	TH MTP	DOR, SEM 3 DOR, ENTRE SEM 0-8
LOMONTE ET AL, 2015⁽³³⁾	100	JOELHOS	TH X MTP	SEM DIF.	DOR, OMERACT LEQUÊSNE, WOMAC
BUYUK ET AL, 2017⁽³⁴⁾	126	JOELHOS DO MESMO PACIENTE	TH X MTP	SEM DIF. QUANTO AO JOELHO CONTRALATERAL	DOR, WOMAC

C E: Corticosteroide; TH: Hexacetona de triancinolona; MTP: Metilprednisolona; PNS: Prednisolona; DXM: Dexametasona; MCF: Metarpofalângica; WOMAC e Lequêsne: Questionários funcionais; OMERACT: Critério de melhora segundo o Outcome Measures in Rheumatology.

⊙ COMPARAÇÃO ENTRE A HEXACETONIDA E O ACETONIDO DE TRIANCINOLONA

Sabemos que a triancinolona é um éster altamente ramificado e que em suas preparações a hexacetonida de triancinolona é uma molécula maior que o acetono. Quanto à atividade biológica, 1 mg de hexacetonida é equivalente a 2 mg do acetono, sendo a insolubilidade e a potência do primeiro maiores que as do segundo.⁵ O acetono pode ser utilizado pela via periarticular, já a hexacetonida só deve ser usada pela via intra-articular.

Existem estudos comparando a efetividade desses dois corticosteroides em indivíduos com artrite, sejam eles adultos ou crianças (**Tabela 4**). No primeiro, 300 pacientes com artrite em joelhos receberam injeção intra-articular de hexacetonida de triancinolona (n=120), acetono de triancinolona (n=150) ou succinato de triancinolona (n=35). O endpoint primário

foi ausência de dor até e após 12 semanas. Os resultados demonstraram uma boa resposta apenas com as duas triancinolonas. A porcentagem de pacientes sem recaída no grupo hexacetonida foi maior que no acetono em até 12 semanas (18% versus 12%), e após 12 semanas o grupo hexacetonida continuou melhorando mais que o do acetono (59% versus 44%). Na opinião dos autores a hexacetonida de triancinolona foi a preparação preferível para este tipo de tratamento.³⁹

As duas triancinolonas também foram comparadas em pacientes com artrite idiopática juvenil em dois estudos (**Tabela 4**). No primeiro, a hexacetonida foi superior quanto a edema articular, dor articular, goniometria e temperatura articular de joelhos e tornozelos de 85 pacientes com artrite idiopática juvenil.⁴⁰

A hexacetonida também se mostrou superior ao acetonido em estudo com 227 articulações infiltradas quanto ao tempo sem recaída por 15 meses de seguimento. A hexacetonida se mostrou superior ao acetonido, tanto em relação à média total (10,14 versus 7,75 meses) quanto ao tempo sem sinovite relacionado à

primeira infiltração recebida (10,33 versus 8,45 meses) e quanto a à ausência de recaída em joelhos (11,11 versus 7,95 meses).⁴¹ Chama a atenção nestes três estudos a clara superioridade da hexacetonida sobre o acetonido em pacientes adultos ou crianças com artrite.

Tabela 4 | Comparação entre a efetividade da hexacetonida versus a do acetonido de triancinolona nas injeções intra-articulares de pacientes com artrites.

AUTORES, ANO	DOENÇA N°	ARTICULAÇÕES	CE	CE SUPERIOR	VARIÁVEIS
BLYTH ET AL, 1994⁽³⁵⁾	ARTRITES 300	JOELHOS	TH X TA X HC	TH	DOR
ZULIAN ET AL, 2003⁽³⁶⁾	AIJ 85	JOELHOS E TORNOZELOS	TH X TA	TH	DOR, EDEMA, GONIOMETRIA, TEMPERATURA
EBERHARD ET AL, 2004⁽³⁷⁾	AIJ 85 (227 IIAs)	VÁRIAS ARTICULAÇÕES	TH X TA	TH	TEMPO SEM RECAÍDA

AIJ: Artrite idiopática juvenil; IIAs: Injeção intra-articulares; TH: Hexacetonida de triancinolona;
TA: Acetonido de triancinolona; HC: Hidrocortisona.

⊙ COMPARAÇÃO ENTRE HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA E A BETAMETASONA

A betametasona é um corticosteroide que possui seis carbonos assimétricos, três grupos funcionais de cetona, dois grupos funcionais de álcool e seis átomos de carbono com hibridização. Ela é muito mais solúvel e permanece muito menos tempo no ambiente intra-articular que as triancinolonas.⁵ No entanto, tem um poder atrofante muito menor que pode ser usada no ambiente extra-articular.

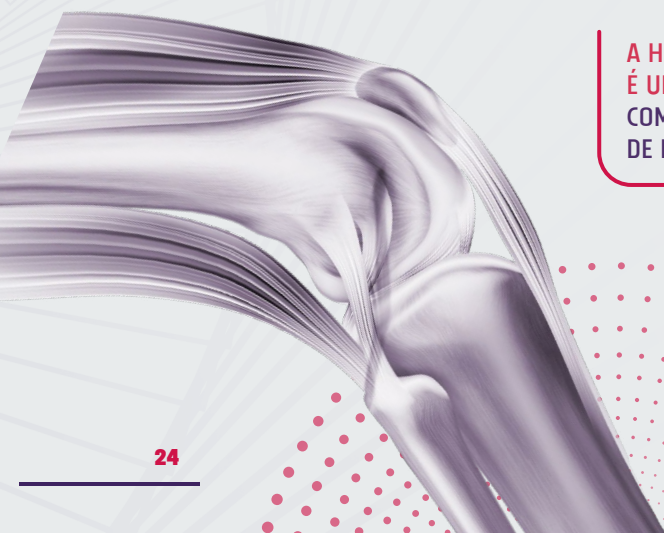
São poucos os estudos (**Tabela 5**) que compararam a efetividade da hexacetonida de triancinolona com a da betametasona no momento de uma injeção intra-articular de pacientes com artrite ou osteoartrite. No estudo de osteoartrite de joelhos 42 pacientes foram randomizados para receber uma injeção intra-articular de 20 mg da hexacetonida ou uma de 6 mg da betametasona. Eles foram avaliados durante seis meses segundo dor, goniometria, avaliação global e tempo de recaída. Em todas

essas variáveis o grupo da hexacetonida foi superior ao da betametasona, mesmo tendo sido utilizada dose tão pequena da hexacetonida.⁴² No segundo estudo⁴³ comparou-se uma injeção intra-articular com 30 mg de hexacetonida de triancinolona versus 9 mg de betametasona versus 60 mg de metilprednisolona em 60 joelhos de pacientes com artrite reumatoide por seis meses quanto a circunferência articular, dor, goniometria e recaída. O grupo da hexacetonida apresentou maior duração de efeito que a metilprednisolona e a betametasona (176 dias versus 125 dias versus 79 dias, respectivamente). A circunferência articular diminuiu menos no grupo betametasona (semana 4); o grupo da hexacetonida teve menos dor (semanas 1 e 4) e recaída (semana 4) do que os

O GRUPO DA HEXACETONIDA APRESENTOU MAIOR DURAÇÃO DE EFEITO, QUE A METILPREDNISOLONA E A BETAMETASONA (176 DIAS VERSUS 125 DIAS VERSUS 79 DIAS, RESPECTIVAMENTE)

outros. A goniometria melhorou menos no grupo da betametasona (semanas 1 e 4). O efeito da betametasona aparentou ser de um início de ação rápido, mas inferior ao dos outros após uma semana. Os autores sugeriram que a hexacetonida de triancinolona é uma preparação mais efetiva, com boa tolerância e de duração de efeito mais longo. No terceiro estudo⁴⁴ 23 pacientes com artrite idiopática juvenil receberam uma injeção intra-articular no joelho com hexacetonida de triancinolona

ou betametasona. Foram avaliados nos dias 1, 3, 7 e 42 segundo a circunferência e a flexão articulares, e quanto à efetividade (escala de melhora de 4 pontos). O grupo da hexacetonida foi superior ao grupo betametasona tanto no dia 7 quanto no dia 42 para todas as variáveis. Obviamente é um estudo de seguimento pequeno, mas que sugere, a curto prazo, a superioridade da hexacetonida em relação à betametasona na injeção intra-articular dessas crianças (**Tabela 5**).



**A HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA
É UMA PREPARAÇÃO MAIS EFETIVA,
COM BOA TOLERÂNCIA E DE DURAÇÃO
DE EFEITO MAIS LONGO.**

**O GRUPO DA HEXACETONIDA FOI
SUPERIOR AO GRUPO BETAMETASONA
TANTO NO DIA 7 QUANTO NO DIA
42 PARA TODAS AS VARIÁVEIS.**

Tabela 5 | Comparação entre a efetividade da hexacetonida de triancinolona com a da betametasona nas injeções intra-articulares de pacientes com artrites.

AUTORES, ANO	DOENÇA ARTICULAÇÃO N°	CORTICOIDE	TEMPO DE SEG	VARIÁVEIS AVALIADAS	DESFECHOS COM MELHORA	GRUPO SUPERIOR
VALTONEN ET AL, 1981⁽³⁸⁾	OSTEOARTRITE JOELHOS 42	TH X BTM	24 SEM	.DOR .GONIOMETRIA .AVAL GLOBAL .RECAÍDA	.DOR .GONIOMETRIA .AVAL GLOBAL .RECAÍDA	TH TH TH TH
JALAVA, VIRSIHEIMO, 1982⁽³⁹⁾	ARTRITE REUMATOIDE JOELHOS 60	TH X BTM X MTP	1 SEM 2 SEM 4 SEM 12 SEM 24 SEM	.CIRCUNFERÊNCIA .DOR .GONIOMETRIA .RECAÍDA .DURAÇÃO DE EFEITOS	CIRCUNF. DOR GONIOMETRIA RECAÍDA	TH/MTP SEM 4 TH SEM 1/4 TH/MTP SEM 1/4 TH SEM 4 TH 176 DIAS MTP 125 DIAS BTM 79 DIAS
BALOGH RUSZONYI, 1988⁽⁴⁰⁾	ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL JOELHOS 23	TH X BTM	1 DIA 3 DIAS 7 DIAS 42 DIAS	.CIRCUNF. .FLEXÃO .ESCALA DE MELHORA	.CIRCUNF. .FLEXÃO .ESCALA DE MELHORA	TH TH TH

TH: Triancinolona Hexacetonida; MTP: Metilprednisolona; BTM: Betametasona; Avl: Avaliação; SEM: Semanas.

Alguns são os possíveis efeitos colaterais locais dos corticosteroides utilizados em um momento de uma injeção intra-articular ou periarticular.⁴⁵ No caso da injeção intra-articular, os efeitos colaterais locais mais observados são o flare articular pós-injeção e a hipotrofia de tecidos periarticulares no caso de escape extra-articular do corticosteroide. Neste caso, o efeito desejado de atrofia provocada pelo corticosteroide na sinóvia no momento da injeção intra-articular passa a ser totalmente indesejável se extra-articular. Como já comentado, por causa da sua maior potência e ação atrofante, a hexa-

cetonida de triancinolona tem uma grande indicação para o uso intra-articular, mas não deve ser usado pela via periarticular. No caso da betametasona, ela pode ser usada pela via intra e periarticular.

Mesmo quando se usam corticosteroides mais solúveis pela via periarticular é possível observar efeitos colaterais indesejados. Isso pode ser observado em metanálise com vários corticosteroides em 87 estudos.⁴⁵ Nesta compilação, tanto o acetonido de triancinolona como a betametasona foram associados a hipocromia e atrofia cutâneas.

A escolha do corticosteroide no momento de uma injeção intra-articular acaba se baseando em vários aspectos que são influenciados por muitas variáveis, como habilidade do profissional, características locais e sistêmicas da droga, e comorbidades do paciente. Sabemos que não existe a comparação na literatura de todos os corticosteroides disponíveis no mercado. Mas quanto hexacetonida de triancinolona e betametasona pode-se utilizar da Tabela 6 para um resumo mais prático das características de cada um no momento de escolha para a realização de uma injeção intra-articular.

A ESCOLHA DO CORTICOSTEROIDE NO MOMENTO DE UMA INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR ACABA SE BASEANDO EM VÁRIOS ASPECTOS QUE SÃO INFLUENCIADOS POR MUITAS VARIÁVEIS, COMO HABILIDADE DO PROFISSIONAL, CARACTERÍSTICAS LOCAIS E SISTÊMICAS DA DROGA, E COMORBIDADES DO PACIENTE.

Tabela 6 | Características da hexacetono de triancinolona e da betametasona a ser consideradas no momento de uma injeção intra-articular.

CARACTERÍSTICAS	HEXACETONIDO DE TRIANCINOLONA	BETAMETASONA
SOLUBILIDADE	MENOR	MAIOR
TEMPO DE PERMANÊNCIA INTRA-ARTICULAR	MAIOR	MENOR
REABSORÇÃO SISTÊMICA PÓS-INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR	MAIS LENTA	MAIS RÁPIDA
POTÊNCIA	MAIOR	MENOR
INÍCIO DO AUMENTO DA GLICEMIA PÓS-INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR	MAIS LENTO	MAIS RÁPIDO
CONDROTOXICIDADE	MENOR EM DOSES BAIXAS	MENOR EM DOSES BAIXAS
USO EXTRA-ARTICULAR	NÃO	SIM
USO INTRA-ARTICULAR	SIM	SIM
EFETIVIDADE	MAIOR	MENOR
RISCO DE LESÃO DE ESCAPE EXTRA-ARTICULAR	MAIOR	MENOR

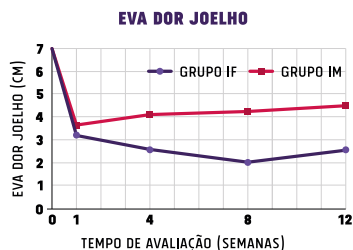
© COMPARAÇÃO ENTRE O USO INTRA-ARTICULAR E O SISTÊMICO

Como já citado, a injeção intra-articular com corticosteroide habitualmente é utilizada em uma ou poucas articulações de pacientes com osteoartrite ou artrites de causa autoimune.

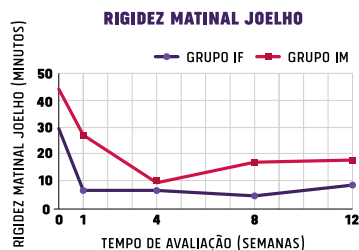
Existem alguns estudos que compararam a efetividade e a tolerância da injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona versus o efeito sistêmico de corticosteroide similar, o acetonido de triancinolona (pela via intramuscular). No caso de joelhos de pacientes com artrite reumatoide observou-se que o uso intra-articular da hexacetonida foi superior ao intramuscular do acetonido quanto a dor, edema e rigidez

articulares, assim como para a percepção de melhora segundo médico e paciente⁴⁶ (**Gráficos 4, 5 e 6**).

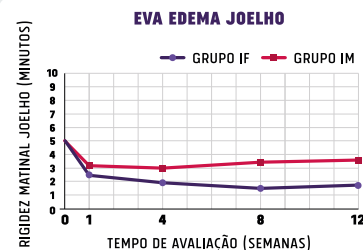
Já quanto à poli-injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona (seis a oito injeções no mesmo paciente) versus a mesma dose do acetonido pela via intramuscular, em estudo de seis meses, pacientes com artrite reumatoide submetidos ao grupo da hexacetonida evoluíram melhor para a resposta ao tratamento, atividade de doença, número de articulações dolorosas, supressão adrenocortical e efeitos colaterais⁴⁷ (**Gráficos 7, 8, 9, 10 e 11**).



Teste estatístico Mann-Whitney
p intergrupo = 0,007 (T4) / 0,036 (T8) / 0,002 (t12)

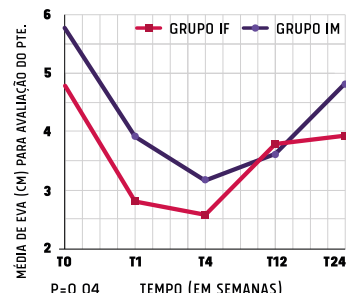
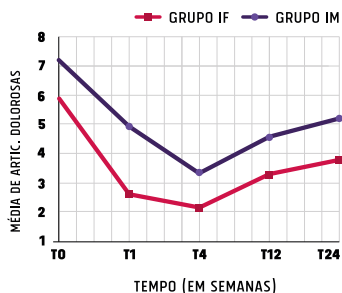
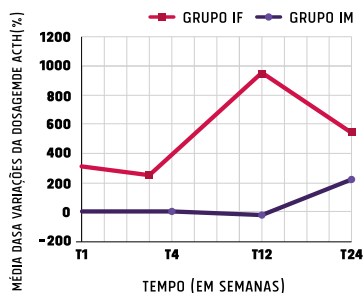


Teste estatístico Mann-Whitney
p intergrupo = 0,037 (T1)



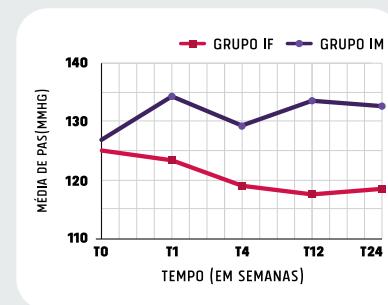
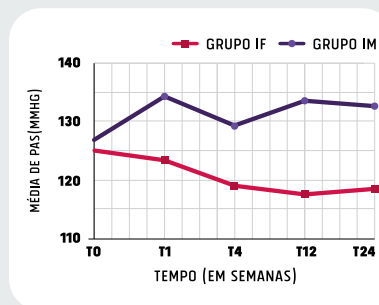
Teste estatístico ANOVA
p intergrupo = 0,010

Gráficos 4, 5 e 6 | Comparação entre a injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona em joelho (Grupo IF) e a mesma dose intramuscular do acetono de triancinolona (Grupo IM) para as variáveis dor articular (EVA: escala visual analógica 0-10 cm), rigidez matinal e edema articular (EVA 0-10 cm) em pacientes com artrite reumatoide.⁴⁶

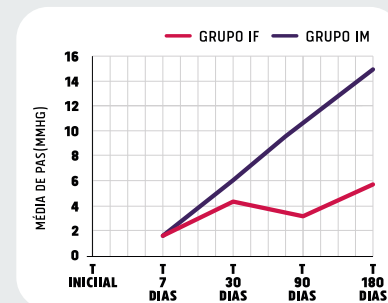
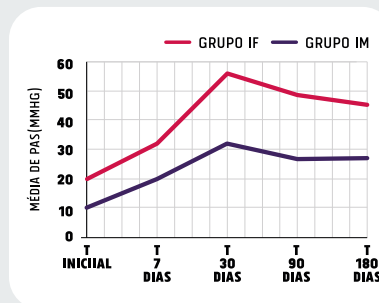


Gráficos 7, 8 e 9 | Comparação entre a poli-injeção intra-articular (seis a oito articulações) com hexacetonida de triancinolona (Grupo IF) e a mesma dose intramuscular do acetono de triancinolona (Grupo IM) para as variáveis supressão de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), número de articulações dolorosas e avaliação do paciente (EVA de 0-10 cm) em artrite reumatoide.⁴⁷

Em pacientes com osteoartrite também já foi publicado estudo semelhante onde se observou a superioridade da poli-injeção intra-articular com a hexacetona de triancinolona (seis articulações) versus a mesma dose intramuscular do acetono em pacientes com osteoartrite de articulações interfacetárias lombares para as variáveis qualidade de vida (questionário SF 36 – aspectos físicos, **Gráfico 12**), avaliação funcional, percepção de melhora e necessidade de anti-inflamatório (**Gráfico 13**). Estas evidências falam a favor do uso da hexacetona pela via intra-articular quando comparado ao uso sistêmico do acetono e à segurança da injeção intra-articular com hexacetona em mais de seis articulações simultaneamente.



Gráficos 10 e 11 | Comparação entre a poli-injeção intra-articular (seis a oito articulações) com hexacetona de triancinolona (Grupo IF) e a mesma dose intra-muscular do acetono de triancinolona (Grupo IM) para as variáveis pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em artrite reumatoide.⁴⁷



Gráficos 12 e 13 | Superioridade do grupo da poli-injeção intra-articular com hexacetona de triancinolona (IF) sobre o uso intramuscular do acetono de triancinolona (IM) em pacientes com osteoartrite das zigoapofisárias lombares segundo a qualidade de vida (aspectos físicos – SF 36) e consumo de anti-inflamatório.⁴⁸

◎ TEMPO DE DURAÇÃO DO EFEITO DA INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR COM HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA

O tempo de duração do efeito de uma injeção intra-articular com corticoesteróide é de muito interesse, tanto de médicos quanto de pacientes, sendo este assunto bastante pesquisado.

Quando se trata da hexacetonida de triancinolona, o tempo de duração de efeito da injeção intra-articular variou muito na literatura, de acordo com a doença estudada, a idade do paciente e as variáveis consideradas em cada publicação, como se descreveu nesta monografia nos tópicos anteriores. Faltava um estudo bem desenhado prospectivo em adultos contemplando as variáveis acima.

Em 2019 foi publicado estudo⁴⁹ prospectivo de caso-controle com 158 pacientes de 18 a 80 anos com doenças

reumáticas (incluindo artrite reumatoide e osteoartrite) que tiveram 262 articulações submetidas a injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona avaliadas “cegamente”, prospectivamente e mensalmente por 12 meses. O grupo-caso teve articulações que se mantinham sem recaída após seis meses; o grupo-controle teve articulações que recaíram antes. Inúmeras variáveis de baseline foram submetidas à análise de regressão logística multivariada para identificar as variáveis associadas a cada um dos dois grupos. Foram utilizadas as seguintes doses de hexacetonida de acordo com o porte da sinovite (pequena e grande, respectivamente) e articulação: 40 mg - 100 mg em joelhos; 40 mg - 60 mg em cotovelos e tornozelos; 20 mg - 40 mg em punhos; 10 mg - 20 mg em metacarpofalângicas; 2 mg - 6 mg em interfalângicas proximais; e 2 mg - 4 mg em interfalângicas distais.

A **Tabela 7** mostra o tempo de duração do efeito da injeção intra-articular com a hexacetonida em meses de acordo com a doença e o porte da articulação. A mediana de duração de efeito foi de nove meses na

amostra total de pacientes, sendo maior nos pacientes com artrite reumatoide do que com osteoartrite. As articulações de pequeno porte foram aquelas com maior tempo de duração de efeito, com mediana de 12 meses.

Tabela 7 | Associação entre o tempo de efeito (meses) após a injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona e: tipo de doença, porte da articulação e tamanho da dose utilizada no procedimento.

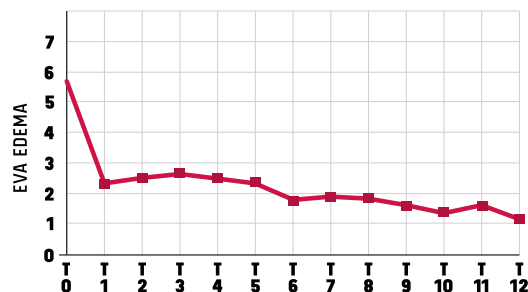
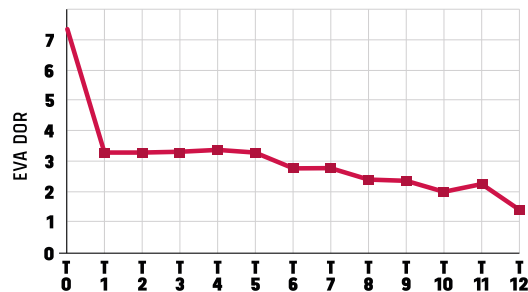
VARIÁVEL	TEMPO DE EFEITO EM MESES			P
	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO-PADRÃO	
AMOSTRA TOTAL	8	9	4	0,012
PACIENTES COM AR	8,4	9,5	3,9	
PACIENTES COM OA	6,9	7	4	
PORTA-ARTICULAÇÃO				
PEQUENO (MCF; IF)	10,4	12	2,7	<0,001*
MÉDIO (PU; COT)	7,7	8	4,1	<0,001**
GRANDE (JO; TZ)	6,8	7	4	0,321***

*Articulação pequena em relação à média/grande. **Articulação média em relação à pequena. ***Articulação grande em relação à média.

AR: Artrite reumatoide; COT: Cotovelo; IF: Interfalângica; JO: Joelho; MCF: Metacarpofalângica; N: Número; PU: Punho; TZ: Tornozelo.⁴⁹

A remissão (ausência concomitante de dor e edema articulares) em três, seis e 12 meses foi observada em 142 (54,19%), 111 (42,36%) e 105 (40,07%) das articulações infiltradas, respectivamente. A dor e o edema articulares diminuíram drasticamente no fim do primeiro mês, mas continuaram a diminuir até o fim do 12º mês (**Gráficos 14 e 15**).

A análise estatística identificou variáveis de baseline preditoras de maior e menor tempo de duração de efeito do procedimento (Tabela 8). As preditoras de maior tempo foram: quando são infiltradas articulações menores, em mulheres, com artrite reumatoide, em uso de leflunomida (droga anti-reumática), com menores escores de dor e edema articulares. As preditoras de menor tempo foram: quando apenas uma articulação é infiltrada, presença de hipertensão arterial e de diabetes, e uso de terapia imunobiológica. Ou seja, pacientes com artrite reumatoide com menos inflamação articular respondem por mais tempo enquanto pacientes com doença mais grave e síndrome metabólica respondem por menos. Estas informações são muito importantes quanto às expectativas em relação ao tempo de duração de uma injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona.



Gráficos 14 e 15 | Evolução da dor e do edema articulares (EVA: escala visual analógica de 0-10 cm) avaliada mensalmente de T0 a T12 meses após a injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona em pacientes com osteoartrite e artrite reumatoide.⁴⁹

Tabela 8 | Preditores de maior e menor tempo de duração de efeito de uma injeção intra-articular com hexacetonida de triancinolona em doenças reumáticas.⁴⁹

TEMPO DE DURAÇÃO DE EFEITO DE UMA INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR COM HEXACETONIDA DE TRIANCINOLONA	
PREDITORES DE MAIOR TEMPO	PREDITORES DE MENOR TEMPO
MULHERES	INFILTRAÇÃO EM APENAS UMA ARTICULAÇÃO
INFILTRAÇÃO EM ARTICULAÇÕES MENORES	HIPERTENSÃO ARTERIAL
ARTRITE REUMATOIDE	DIABETES MELLITUS
USO DE LEFLUNOMIDA	USO DE IMUNOBIOLÓGICOS
MENOR ESCORE DE DOR ARTICULAR	
MENOR ESCORE DE EDEMA ARTICULAR	

Finalmente, a hexacetonida de triancinolona é corticosteroide de grande potência e pouca solubilidade, o que a transforma na melhor opção para o uso intra-articular. A prática clínica e os inúmeros estudos controlados e prospectivos existentes sugerem a sua superioridade em relação aos outros corticosteroides para o uso intra-articular, principalmente em casos de artrite (reumatoide ou idiopática juvenil), superioridade do seu uso intra-articular em relação ao uso sistêmico de corticosteroide, uma absorção sistêmica mais lenta e uma duração de efeito na injeção intra-articular de nove meses.



3 VISCOSSUPLEMENTAÇÃO + TRIANCINOLONA

DR. DAVID SADIGUSKY – CRM-BA 17.295 | DR. FILIPE CEDRO SIMÕES – CRM-BA 23.848

A osteoartrite (OA) é uma das doenças que mais acometem a articulação do joelho e que comumente resultam em limitação funcional significativa.⁵⁰ O seu combate envolve as mais variadas modalidades de tratamento, desde alongamentos, perda de peso e fisioterapia, passando por analgésicos e anti-inflamatórios orais, até a aplicação de medicações intra-articulares, buscando a redução da dor e a melhora funcional do paciente.⁵¹ As injeções intra-articulares têm sido utilizadas há muitos anos no tratamento de patologias articulares. O uso intra-articular de corticosteroides, notadamente a triancinolona, é amplamente recomendado como tratamento adjunto no manejo da osteoartrite. Com a sua potente ação anti-inflamatória atuam com rápida resposta na dor articular ao reduzir a expressão de citocinas e metaloproteases. Porém a sua ação habitualmente tem efeito

limitado, sendo mais perceptível nas primeiras semanas pós-aplicação.^{50,52}

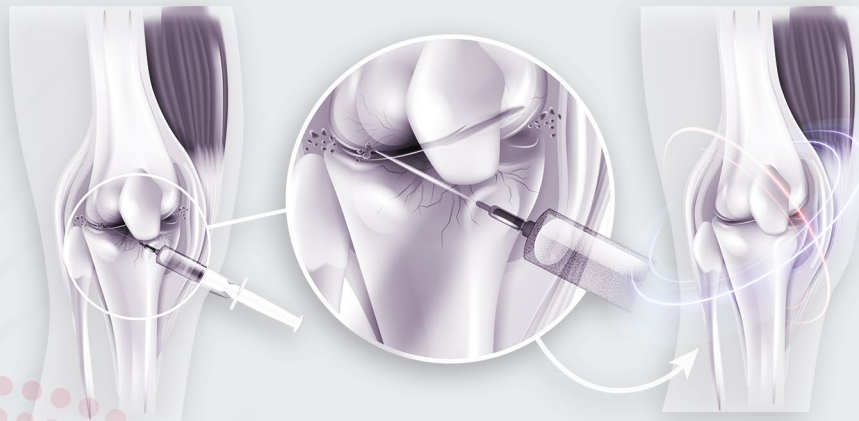
A viscosuplementação, com a aplicação intra-articular de ácido hialurônico exógeno, é uma intervenção relativamente nova, porém já amplamente utilizada como opção no tratamento da OA. Atua não apenas no alívio da dor mas também modifica o curso natural da doença. Produzido pelas citocinas tipo B da membrana sinovial, o ácido hialurônico natural trata-se de um polissacarídeo de alto peso molecular que compõe e estimula a produção de uma solução de alta viscosidade atuante na absorção de traumas e na lubrificação articular. A aplicação intra-articular de ácido hialurônico sintético atua na osteoartrite em duas frentes de ação. Na primeira, atua na questão mecânica ao repor o líquido

sinovial melhorando a lubrificação articular, auxiliando na absorção de impacto e fornecendo uma camada extra de proteção aos nociceptores, reduzindo a dor. Na segunda frente, atua na fisiologia da osteoartrite, agindo a longo prazo na modificação do curso natural da doença, ao induzir a síntese de moléculas de ácido hialurônico e da matriz extracelular e seus componentes pelo condrócito, além de reduzir a ação das células inflamatórias e a degradação articular.^{50,52} Esta ação modulatória do processo inflamatório que acomete a articulação na osteoartrite faz com que a sua utilização

tenha efeitos a longo prazo, com duração de seis meses até dois anos.⁵²

Estudos clínicos e meta-análises comparando a viscosuplementação com a infiltração de corticosteroides têm demonstrado melhor resposta à dor nas primeiras quatro semanas com o uso de corticosteroides, com uma diferença significativa durante a primeira semana pós-aplicação. Porém, a partir da oitava semana, os pacientes submetidos à viscosuplementação apresentam melhor manutenção de resposta à dor,

**EFEITOS A
LONGO PRAZO,
COM DURAÇÃO
DE SEIS MESES
ATÉ DOIS ANOS.**



apresentando benefícios a longo prazo.⁵² Diante disso, novos estudos têm buscado avaliar os possíveis benefícios da sinergia destas duas drogas no tratamento da osteoartrose do joelho, buscando uma melhora da dor mais rápida associada à manutenção desta melhora no longo prazo.

Campos *et al*,⁵² em seu ensaio clínico duplo-cego randomizado, comparou a combinação da triancinolona hexacetonida (Triancil®), corticosteroide amplamente utilizado nas infiltrações de joelho, com a viscosuplementação com ácido hialurônico (Hylan GL-20) avaliando dor e melhora funcional, presença de efeitos colaterais e manutenção dos resultados após 24 semanas de aplicação. Ao todo, 104 pacientes foram incluídos no estudo, foram randomizados e divididos em dois grupos. O grupo-controle recebeu uma única aplicação intra-articular de ácido hialurônico (Hylan GL-20 06 ml), enquanto o grupo de estudo recebeu uma única dose de injeção intra-articular contendo a combinação de 1 ml (20 mg) de triancinolona hexacetonida com 6 ml de Hylan GF-20.

Para a avaliação dos resultados foram utilizados os escores: WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), que é um questionário de qualidade de vida específico para pacientes com osteoartrose; o VAS Score (Escala Visual Análoga de Dor – EVA) e o Questionário de Lequesne.

Na primeira semana pós-aplicação, o grupo de estudo apresentou melhora tanto na Escala EVA quanto no WOMAC em comparação ao grupo-controle, além de não demonstrar diferença significativa de efeitos adversos (dor desproporcional e efusão articular) entre os grupos e em comparação com a literatura. Durante as demais semanas avaliadas (semanas 4, 12 e 24) a diferença entre os grupos diminuiu gradativamente, com ambos os grupos mantendo a melhora semelhante à 24ª semana em relação aos escores pré-aplicação. Concluindo que a associação da triancinolona hexacetonida à

viscossuplementação leva a uma melhora importante da dor nas primeiras semanas, sem aumento de efeitos adversos e sem interferir no efeito modulatório da viscossuplementação na OA a longo prazo, mantendo a melhora funcional e sintomática ao longo de seis meses.

Na revisão sistemática e na meta-análise realizadas por Bannuru *et al*⁵⁰ que envolveu estudos que avaliaram o efeito da aplicação intra-articular de ácido hialurônico com a aplicação intra-articular de corticosteroides no tratamento da osteoartrite do

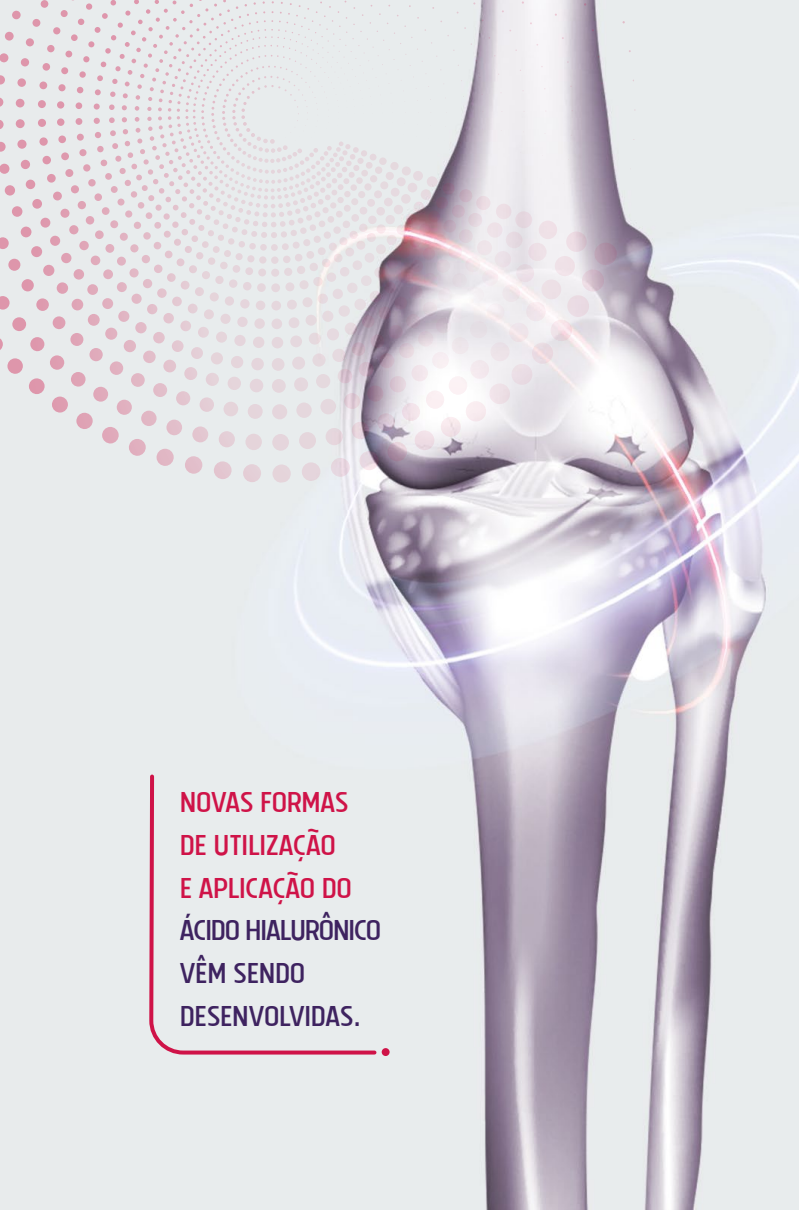
joelho, utilizando com base Cochrane, Medline, EMBASE, CINAHL e Biosis; conclui-se que no uso intra-articular de corticosteroides apresentou maior melhora da dor nas quatro primeiras semanas, com eficácia equivalente entre a quarta e oitava semana e com prevalência do

ácido hialurônico a partir da oitava semana. Deve-se salientar a falta de padronização entre os tipos de corticosteroides e ácidos hialurônicos utilizados nos diferentes estudos analisados.

No estudo duplo-cego randomizado de Tammachote *et al*⁵¹ a melhora superior do corticosteroide intra-articular nos escores funcionais e de dor nas primeiras semanas pós-aplicação também se confirmou, se mantendo equivalente durante as demais semanas. Neste estudo, diferentemente do estudo de Campos,⁵² foi avaliada a triancinolona acetonida, e não a hexacetônida, em comparação ao Hylan G-L 20.

Sendo assim, a infiltração intra-articular de Triancil® de forma isolada, previamente com intervalo de uma a duas semanas ou associado no mesmo momento da aplicação do ácido hialurônico, promove melhores resultados na melhora da dor e da inflamação, diminuindo a incidência de reações adversas provocadas nos primeiros dias após a viscossuplementação, mantendo um conforto mais duradouro ao paciente.

**A INFILTRAÇÃO
INTRA-ARTICULAR DE
TRIANCIL® DE FORMA
ISOLADA, PREVIAMENTE COM
INTERVALO DE UMA A DUAS
SEMANAS OU ASSOCIADO
NO MESMO MOMENTO
DA APLICAÇÃO DO ÁCIDO
HIALURÔNICO, PROMOVE
MELHORES RESULTADOS
NA MELHORA DA DOR
E DA INFLAMAÇÃO.**



**NOVAS FORMAS
DE UTILIZAÇÃO
E APLICAÇÃO DO
ÁCIDO HIALURÔNICO
VÊM SENDO
DESENVOLVIDAS.**

Por sua importância na manutenção da homeostase articular, novas formas de utilização e aplicação do ácido hialurônico vêm sendo desenvolvidas, entre elas a administração via oral, principalmente devido à sua comodidade e facilidade de uso pelo paciente e com resultados bastante satisfatórios de melhora funcional.

Matinez-Puig *et al*⁵³, em estudo duplo-cego randomizado comparando o consumo de iogurte suplementado com ácido hialurônico (80 mg de Mobillee®) com placebo por 90 dias, observou uma melhora na força e na função muscular no grupo de estudo comprovado por meio de testes isocinéticos. Sanchez *et al*,⁵⁴ em estudo semelhante, porém com quase o dobro de participantes (77 participantes), além de comprovar a evolução da força muscular no grupo de estudo, observou uma redução significativa na escala de dor visual (EVA) e maior expressão gênica de indicadores relacionados a força muscular e menor expressão de genes envolvidos na degradação celular.

Com um número ainda maior de participantes (148), Morina *et al*⁵⁵ avaliou não só a força muscular e a percepção de dor pela escala EVA mas também a ocorrência de derrame sinovial no joelho constatada por meio de avaliação ultrassonográfica do joelho. Na avaliação isocinética dos participantes observou-se uma melhora de 13% nos homens, mas sem mudanças significativas nas mulheres, porém elas apresentaram maior redução na ocorrência de derrame articular (15,9%); derrame articular este que foi 21,1% menor nos participantes com mais de 50 anos.

MORINA ET AL⁵⁵ AVALIOU NÃO SÓ A FORÇA MUSCULAR E A PERCEPÇÃO DE DOR PELA ESCALA EVA MAS TAMBÉM A OCORRÊNCIA DE DERRAME SINOVIAL NO JOELHO.

Os efeitos do ácido hialurônico (AH) via oral no estímulo da síntese de ácido hialurônico endógeno foram comprovados em estudo *in vitro* por Torrent *et al*,⁵⁶ que avaliou a sua ação comparada com AH-extraído e o HA-fermentado, ambas versões injetáveis, em culturas de sinoviócitos osteoartríticos humanos. Todos os três produtos, nas concentrações a partir de 100 µg/ml, promoveram aumento na síntese de AH endógeno em relação aos níveis basais, porém a versão para via oral (Mobilee®) produziu níveis significativamente maiores de AH endógeno em todos os pontos de medição em relação às demais apresentações.



Diante do exposto, o ácido hialurônico em sua formulação para via oral (Mobilee®) demonstrou eficácia na promoção da síntese de ácido hialurônico endógeno em níveis superiores a versões intra-articulares, além de promover maior ganho de força muscular, menor incidência de derrame articular e melhora na escala de dor (EVA), firmando-se como uma alternativa prática e eficaz no tratamento da osteoartrose do joelho, podendo ser uma alternativa viável e eficaz às infiltrações intrarticulares seriadas. **Tendo em vista o uso oral do ácido hialurônico ter menor morbidade e eficácia comprovada, é possível inferir que o seu uso pode ser prescrito de forma combinada, intercalada ou como alternativa às formulações por via interarticulares no longo prazo, com objetivo no tratamento da osteoartrite.**

MINIBULA

TRIANCIL® (triacinolona hexacetonida) **FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES:** Suspensão injetável 20 mg/ml Caixa com 5 frascos-ampola de 1 ml e caixa com 1 frasco-ampola de 1 ml e 5 ml. **USO INJETÁVEL INTRA-ARTICULAR USO ADULTO. INDICAÇÕES:** **TRIANCIL®** é indicado como terapia adjuvante de curto prazo em doenças inflamatórias articulares como sinovite, bursite aguda e subaguda, epicondilite, osteoartrite pós-traumática, artrite reumatoide, artrite aguda por gota e tenosinovite não específica. **CONTRAINDICAÇÕES:** **TRIANCIL®** é contraindicado em casos de hipersensibilidade à triacinolona hexacetonida ou a qualquer um dos excipientes da formulação. **TRIANCIL®** é contraindicado em pacientes com tuberculose em atividade, ceratite herpética, micoses sistêmicas, infestação por *Strongyloides stercoralis* e psicose aguda. **ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES:** Os eventos adversos dos glicocorticoides podem ser minimizados com o uso da menor dose efetiva pelo menor tempo possível. Se durante o tratamento o paciente desenvolver reações adversas sérias ou infecções agudas, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e tratamento apropriado deve ser instituído. Os pacientes não podem ser imunizados com vacinas contendo micro-organismos vivos enquanto estiverem em tratamento com doses moderadas e altas de glicocorticoides por mais de 2 semanas, pela possibilidade de falta de resposta imunológica e predisposição a complicações, principalmente neurológicas. Deve-se evitar o contato de pacientes tratados com **TRIANCIL®**, especialmente pacientes imunodeprimidos, com portadores de varicela, sarampo e outras doenças transmissíveis, pois o curso dessas viroses pode ser grave em pacientes tratados com glicocorticoides. Caso ocorra a exposição, tratamento profilático deve ser considerado (Imunoglobulinas específicas). O uso da suspensão injetável de **TRIANCIL®** na tuberculose ativa deve ser restringido aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, na qual o corticosteroide é utilizado em conjunto com o tratamento antituberculose apropriado. Pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina devem ser observados cuidadosamente, pois pode ocorrer reativação da doença. O uso prolongado de glicocorticoides exigirá quimioprofilaxia simultânea. A injeção de dosagem excessiva pode causar atrofia cutânea ou subcutânea na área tratada. **TRIANCIL®** contém um potente glicocorticoide e, por isso, deve ser utilizado com cautela nas seguintes situações: hipotireoidismo, cirrose, herpes ocular, colite ulcerativa, úlcera péptica, diverticulite e anastomoses intestinais recentes, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, insuficiência renal, tromboembolismo, hipertensão arterial, osteoporose, miastenia gravis, doenças exantemáticas, doenças psiquiátricas, diabetes mellitus e carcinoma metastático. A terapia prolongada com glicocorticoides causa inibição da secreção hipofisária de ACTH e atrofia da córtex adrenal que pode persistir por meses a anos após a interrupção do tratamento. Desta forma, a interrupção do tratamento deve ser feita de maneira gradual, ao longo de semanas a meses. Os glicocorticoides podem mascarar alguns sinais de infecção, e novas infecções podem aparecer durante seu uso. Poderá haver uma diminuição da resistência e incapacidade de localizar a infecção quando os glicocorticoides estiverem sendo utilizados. O uso prolongado de corticosteroides pode causar cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma com possível dano dos nervos óticos e pode aumentar a incidência de infecções oculares secundárias a fungos ou vírus. Todos os glicocorticoides au-

mentam a excreção de cálcio. Os glicocorticoides também podem alterar o ciclo menstrual. **TRIANCIL®** não deve ser usado na gestação e lactação. Gravidez: Categoria D. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Embora a absorção sistêmica da triancinolona hexacetona seja pequena, podem ocorrer interações medicamentosas potenciais, quando ela é empregada simultaneamente com os seguintes medicamentos: anfotericina B parenteral ou inibidores da anidrase carbônica: risco de hipocalcemia grave; anticolinérgicos: podem promover aumento adicional na pressão intra-ocular; anti-inflamatórios não esteroides: podem aumentar a incidência ou a gravidade de sangramentos e úlceras induzidas por esses medicamentos; hipoglicemiantes orais ou insulina: podem aumentar a glicemia devido à sua atividade hiperglicemiante intrínseca; hormônios tireoidianos: a depuração dos glicocorticoides está diminuída em pacientes com hipotireoidismo e aumentada em pacientes com hipertireoidismo; contraceptivos orais que contenham estrógenos: podem alterar o metabolismo e a ligação às proteínas de ligação aos glicocorticoides; anticoagulantes orais: os glicocorticoides podem potencializar ou diminuir o efeito anticoagulante; glicosídeos digitálicos: os glicocorticoides podem aumentar a possibilidade de arritmias ou de toxicidade digitálica; diuréticos: a ação retentora de sódio e água dos glicocorticoides pode diminuir os efeitos dos diuréticos; indutores das enzimas hepáticas (barbituratos, fenitoína, carbamazepina e rifampicina): podem diminuir o efeito dos glicocorticoides pelo aumento do seu metabolismo; isoniazida: os glicocorticoides podem diminuir suas concentrações plasmáticas; ciclosporina: o uso concomitante com glicocorticoides pode aumentar a atividade dos dois medicamentos; cetoconazol: pode diminuir a metabolização dos glicocorticoides, aumentando seus efeitos; medicamentos que prolongam o intervalo QT ou induzem torsade de pointes: não se recomenda a administração concomitante de **TRIANCIL®** e agentes antiarrítmicos classe Ia (disopirâmida, quinidina e procainamida) ou classe II (amiodarona e sotalol); ritodrina: o uso simultâneo de ritodrina, para inibir o parto prematuro, e glicocorticoides de ação prolongada, para acelerar a maturação do pulmão fetal, pode ocasionar edema pulmonar na mãe; medicamentos ou alimentos que contenham sódio: o emprego com doses farmacológicas de glicocorticoides pode provocar edema e aumentar a pressão arterial. Os glicocorticoides podem interferir no teste nitroblue tetrazólio para diagnóstico de infecção bacteriana, produzindo resultados falso-negativos. Resultados falso-negativos também podem ocorrer em testes alérgicos cutâneos. Atletas devem ser informados que **TRIANCIL®** pode produzir resultados positivos em testes antidoping. **REAÇÕES ADVERSAS:** Os seguintes efeitos adversos sistêmicos são mencionados em função de sua importância clínica: retenção de sódio, retenção hídrica, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipocalcemia, alcalose hipocalêmica, hipertensão arterial, fraqueza muscular, miopatia por esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas vertebrais, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, fratura patológica de ossos longos, úlcera péptica com possibilidade de perfuração e hemorragia, pancreatite, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, atrofia cutânea, petéquias, equimoses, eritema facial, aumento da sudorese, dificuldade de cicatrização, estrias, erupções acneiformes, hipo ou hiperpigmentação, convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral, vertigem, cefaleia, insônia,

exacerbação de sintomas psiquátricos preexistentes, depressão, euforia, oscilação de humor, irregularidades menstruais, hirsutismo, Síndrome de Cushing, insuficiência adrenal secundária, tolerância à glicose diminuída ou diabetes mellitus, piora do controle glicêmico em pacientes diabéticos, redução da velocidade de crescimento nas crianças, tolerância diminuída a carboidratos, falta de resposta adrenocortical e pituitária secundária, catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma, exoftalmia, balanço proteico negativo devido ao aumento no catabolismo de proteínas e reações anafilactoides. **POSOLOGIA:** A aplicação intra-articular de **TRIANCIL®** requer assepsia, com limpeza do sítio de aplicação pela utilização de um antisséptico local. A seringa deve ser agitada suavemente para se obter uma suspensão homogênea antes da aplicação. A dosagem inicial de suspensão **TRIANCIL®** (triancinolona hexacetona) pode variar de 2 a 48 mg por dia, dependendo da doença específica a ser tratada. Em situações de menor gravidade, doses menores geralmente são suficientes, mas alguns pacientes requerem doses iniciais de ataque mais elevadas. De modo geral, as doses parenterais variam entre 1/3 ou a metade da dose oral a cada 12 horas. Contudo, em algumas situações especiais em casos agudos e/ou muito graves, quando há risco de vida, a administração das doses deve ser ajustada e pode exceder as doses orais. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS nº 1.0118. 0140.

CONTRAINDICAÇÕES: **TRIANCIL®** É CONTRAINDICADO EM CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE À TRIANCINOLONA HEXACETONIDA, A QUAISQUER OUTROS COMPONENTES DA FÓRMULA, INFECÇÕES FÚNGICAS OU QUANDO HOUVER PROCESSO INFECCIOSO EM GERAL.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: ANFOTERICINA B PARENTERAL OU INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA - PODE PROVOCAR UMA HIPOCALCEMIA SEVERA, E DURANTE A ADMINISTRAÇÃO CONJUNTA DEVE-SE CONTROLAR AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE POTÁSSIO E A FUNÇÃO CARDÍACA.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hollander JL, Brown EM Jr, Jessar RA, Brown CY. Comparative effects of Compound F (17-hydroxycorticosterone) and cortisone injected locally into the rheumatoid arthritic joint. *Ann Rheum Dis.* 1951; 10:473-6.
2. Lopes RV, Furtado RN, Parmigiani L, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47:1792-4.
3. Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1986; 39:313-7.
4. Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop Relat Res.* 1983:235-63.
5. Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1986; 39(3):313-7.
6. Sergi Coll, Xavier Matabosch, Jone Llorente-Onaindia, Marcel Li Carbó, Clara Pérez-Mañá, Nuria Monfort, Jordi Monfort, Rosa Ventura. Elimination profile of triamcinolone Hexacetonida and its metabolites in human urine and plasma after a single intra-articular administration. *Drug Test Anal.* 2019 Nov;11(11-12):1589-1600.
7. Gless KH, Klee HR, Vecsei P, Weber M, Haack D, Lichtwald K. Plasma concentration and systemic effect of betamethasone after intra-articular injection. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981 May 29;106(22):704-7.
8. Habib G, Safia A. The effect of intra-articular injection of betamethasone acetate/betamethasone sodium phosphate on blood glucose levels in controlled diabetic patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol.* 2009 Jan;28(1):85-7.
9. Habib G, Khazin F, Sakas F, Hakim G, Artul S. The impact of intra-articular injection of diprosan at the knee joint on blood glucose levels in diabetic patients. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul;5(2):96-99.
10. Habib GS, Miari W. The effect of intra-articular triamcinolone preparations on blood glucose levels in diabetic patients: a controlled study. *J Clin Rheumatol.* 2011 Sep;17(6):302-5.
11. Chloe Wernecke, BS, Hillary J. Braun, BS, and Jason L. Dragoo, MD. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage. A Systematic Review. Investigation performed at The Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2015, 3(5), 2325967115581163.
12. Sherman SL, Khazai RS, James CH, Stoker AM, Flood DL, Cook JL. In Vitro Toxicity of Local Anesthetics and Corticosteroids on Chondrocyte and Synoviocyte Viability and Metabolism. *Cartilage.* 2015 Oct;6(4):233-40.
13. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):370-7.
14. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, Ward RJ. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 May 16;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
15. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. In vivo protective effects of prophylactic treatment with tiaprofenic acid or intraarticular corticosteroids on osteoarthritic lesions in the experimental dog model. *J Rheumatol Suppl.* 27:127-30, 1991.
16. Williams JM; Brandt KD. Triamcinolone Hexacetonida protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis Rheum.* 28(11):1267-74, 1985.
17. Hunneyball IM. Some further effects of prednisolone and triamcinolone Hexacetonida on experimental arthritis in rabbits. *Agents Actions.* 11

(5):490-8,1981. **18.** af Klint E, Grundtman C, Engström M, Catrina AI, Makrygiannakis D, Klareskog L, Andersson U, Ulfgren AK. Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3880-9. **19.** Makrygiannakis D, af Klint E, Catrina SB, Botusan IR, Klareskog E, Klareskog L, Ulfgren AK, Catrina AI. Intraarticular corticosteroids decrease synovial RANKL expression in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1463-72. **20.** Scherer J, Rainsford KD, Kean CA, Kean WFK. Pharmacology of intra-articular triamcinolone. *Inflammopharmacology.* 2014 Aug;22(4):201-17. **21.** Marti P, Molinari L, Bolt IB, Seger R, Saurenmann RK. Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2008 Apr;167(4):425-30. **22.** Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review. *Rheumatol Int.* 2011 Jun;31(6):749-56. **23.** Furtado RN, Machado FS, Luz KR, Santos MF, Konai MS, Lopes RV, Natour J. Intra-articular injection with triamcinolone Hexacetonida in patients with rheumatoid arthritis: prospective assessment of goniometry and joint inflammation parameters. *Rev Bras Reumatol.* 2016 Aug 18. pii: S0482-5004(16)30055-9. **24.** Furtado RNV, Machado FS, Luz KR, dos Santos MF, Konai MS, Lopes RV, Natour J. Intra-articular injections of triamcinolone Hexacetonida in rheumatoid arthritis: short and long-term improvement predictors. *Rev Bras Reumatology.* May-Jun 2015;55(3):216-22. **25.** Lopes RV, Furtado RN, Parmigiani L, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Dec;47(12):1792-4. Epub 2008 Sep 27. **26.** Cheng OT, Souzdałnitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med.* 2012 Jun;13(6):740-53. **27.** Silvinato A, Bernardo WM.. Inflammatory arthritis or osteoarthritis of the knee - Efficacy of intra-joint infiltration of methylprednisolone acetate versus triamcinolone acetonide or triamcinolone Hexacetonida. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017 Oct;63(10):827-836. **28.** Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC. Intra-articular corticosteroid therapy for juvenile idiopathic arthritis: report of an experiential cohort and literature review. *Rheumatol Int.* 2011 Jun;31(6):749-56. **29.** Paschoal NOS, Natour J, Machado FS, Oliveira HAV, Furtado RNV. Effectiveness of Triamcinolone Hexacetonida Intraarticular Injection in Interphalangeal Joints: A 12-week Randomized Controlled Trial in Patients with Hand Osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1869-77. **30.** Dernis E, Ruysse-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, Claudepierre P, Fautrel B, Gaudin P, Pham T, Schaevebeke T, Wendling D, Saraux A, Loët XL. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2010 Oct;77(5):451-7. **31.** Bird AH. Management of Rheumatic Diseases. -Pharmacological approaches- Intra-articular and intralesional therapy. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology.* London: Mosby; 1994. Section 8, p 16.1-16.6. **32.** Bain LS, Balch HW, Wetherly JM, Yeadon A. Intraarticular triamcinolone Hexacetonida: double-blind comparison with methylprednisolone. *Br J Clin Pract* 1972; 26(12):559-61. **33.** Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38(1):36-9. **34.** Jalava S, Saario R. Treatment of finger joints with local steroids. A double-blind study. *Scand J Rheumatology* 1983; 12: 12-4. **35.** Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Valaee L, Kolahi S, Rashtchizadeh N, Amirkhiz MB, Malekmahdavi I, Khabbazi A. A double-blind randomized comparative study of triamcinolone Hexacetonida and dexamethasone intra-articular injection for the treatment of knee joint arthritis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016 Dec;35(12):2887-2891. **36.** Pyve D, Ioannou Y, Mootoo R, Bhanj A. Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone Hexacetonida and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatol.* 2004 Apr;23(2):116-20. **37.** Lomonte ABV, Morais MG, Carvalho LO, Zerbini CAF. Efficacy of Triamcinolone Hexacetonida versus Methylprednisolone Acetate Intraar-

ticular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-week Study. *J Rheumatol.* 2015 Sep;42(9):1677-84. **38.** Buyuk AF, Kilinc E, Camurcu IY, Camur S, Ucpunar H, Kara A. Compared efficacy of intra-articular injection of methylprednisolone and triamcinolone. *Acta Ortop Bras.* Sep-Oct 2017;25(5):206-208. **39.** Blyth T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or Hexacetonida. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 461-3. **40.** Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone Hexacetonida and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(10):1254-9. **41.** Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone Hexacetonida and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004 Dec;31(12):2507-12. **42.** Valtonen EJ. Clinical comparison of triamcinolone Hexacetonida and betamethasone in the treatment of osteoarthritis of the knee-joint. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1981;41:1-7. **43.** Jalava S, Virsiheimo B. Triamcinolone Hexacetonida in the treatment of therapy-refractory gonitis. *J Int Med Res.* 1982;10(1):53-8. **44.** Balogh Z, Ruzsonyi E. Triamcinolone Hexacetonida versus betamethasone. A double-blind comparative study of the long-term effects of intra-articular steroids in patients with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;67:80-2. **45.** Brinks A, Koes BW, Volkers AC, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Adverse effects of extra-articular corticosteroid. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Sep 13;11:206. **46.** Konai MS, Vilar Furtado RN, Dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;27(2):214-21. **47.** Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1691-8. **48.** Ribeiro LH, Furtado RN, Konai MS, Andreo AB, Rosenfeld A, Natour J. Effect of facet joint injection versus systemic steroids in low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Nov 1;38(23):1995-2002. **49.** Rocha RH, Natour J, Dos Santos RM, Furtado RNV. Time Effect of Intra-articular Injection With Triamcinolone Hexacetonida and Its Correlations: A Case-Control Prospective 12-Month Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2019 Oct;98(10):872-8. **50.** Bannuru, R. R. et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 61, 1704-1711 (2009). **51.** Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T. & Panichkul, P. Intra-Articular, Single-Shot Hyaluron G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 98, 885-892 (2016). **52.** de Campos, G. C., Rezende, M. U., Pailo, A. F., Frucchi, R. & Camargo, O. P. Adding Triamcinolone Improves Viscosupplementation: A Randomized Clinical Trial. *Clin Orthop Relat Res* 471, 613-620 (2013). **53.** Martinez-Puig, D., Möller, I., Fernández, C. & Chetrit, C. Efficacy of oral administration of yoghurt supplemented with a preparation containing hyaluronic acid (MobileeTM) in adults with mild joint discomfort: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study. *Mediterr J Nutr Metab* 6, 63-68 (2013). **54.** Sánchez, J. et al. Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: effects of oral intake of a rooster combs extract rich in hyaluronic acid. *Genes Nutr* 9, 417 (2014). **55.** Moriña, D. et al. Effectiveness of a low-fat yoghurt supplemented with rooster comb extract on muscle strength in adults with mild knee pain and mechanisms of action on muscle regeneration. *Food Funct.* 9, 3244-3253 (2018). **56.** Torrent, A., Ruhí, R., Theodosakis, J. & Blanco, F. J. 520 COMPARATIVE EFFICACY OF IB0004, EXTRACTED HYALURONIC ACID (HA) AND FERMENTED HA ON THE SYNTHESIS OF ENDOGENOUS HA BY HUMAN SYNOVIOCYTES. *Osteoarthritis and Cartilage* 17, S278-S279 (2009).

O conteúdo é de responsabilidade do autor e não expressa necessariamente a opinião da Apsen Farmacêutica.

Todos os direitos reservados. Material destinado exclusivamente à classe médica.

