



Dra. Rita Nely Vilar Furtado

CRM: 80434-SP

- Médica Reumatologista e fisiatra.
- Mestrado e doutorado pela UNIFESP.
- Professora Afiliada da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

TRIANCINOLONA



BETAMETASONA

IMPORTÂNCIA DAS INJEÇÕES INTRA-ARTICULARES COM CORTICOSTEROIDES

A injeção intra-articular (IIA) com corticosteroide (CE) é uma intervenção terapêutica para o controle rápido dos sintomas de uma articulação inflamada e refratária ao tratamento sistêmico. Em pacientes com doença articular inflamatória crônica, a indicação de IIA é principalmente o controle da sinovite (inflamação da membrana sinovial) refratária, habitualmente em uma ou poucas articulações a despeito do tratamento clínico. Esse procedimento é ideal para alívio rápido da dor, rigidez e incapacidade articulares.¹ É uma modalidade de tratamento local que pode ser utilizada tanto em doenças articulares de causa autoimune, como são os casos da artrite reumatoide (AR) e da artrite idiopática juvenil (AIJ), quanto naquelas de causa degenerativa, como a osteoartrite (OA). A dor é o principal sintoma que se beneficia da IIA com CE², que, aliada à melhora funcional, pode diminuir por dias a meses após o procedimento. Os efeitos adversos são raros e os riscos estão relacionados, na maioria das vezes, ao desconforto do procedimento, mas também, muito mais raramente, ao flare articular após a intervenção.³

CORTICOSTEROIDES UTILIZADOS NAS INJEÇÕES INTRA-ARTICULARES

Existem várias preparações de CEs no mercado e algumas delas são utilizadas no momento de uma IIA. Podemos citar aqui a prednisolona (PNS), metilprednisolona (MTP), dexametasona (DXM), betametasona (BTS), triancinolona acetona (TA), hidrocortisona (HC) e triancinolona hexacetona (TH). No presente material, trataremos da comparação entre a TA, a TH e a BTS quando utilizadas pela via intra-articular. Esses dois CEs são muito frequentemente utilizados nesse tipo de procedimento. No entanto, têm formulações diferentes e devido a isso têm efeito farmacodinâmico diferentes. A triancinolona é um CE altamente ramificado cujas preparações mais comuns são a TA (figura 1) e a TH (figura 2). A TH é uma molécula maior que a TA e 1 mg de TH é equivalente a 2 mg de TA em termos de atividade biológica. É um sal bem mais potente (pela adição de um átomo de flúor) e bem menos solúvel (por ser um éster), o que contribui para que permaneça no ambiente intra-articular por mais tempo.⁴

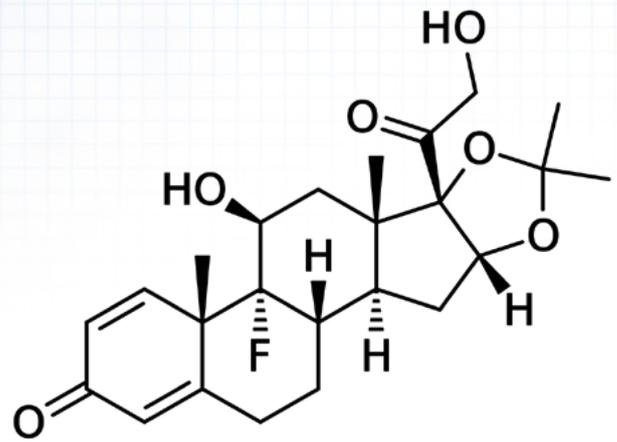


Figura 1: estrutura da triancinolona acetona.

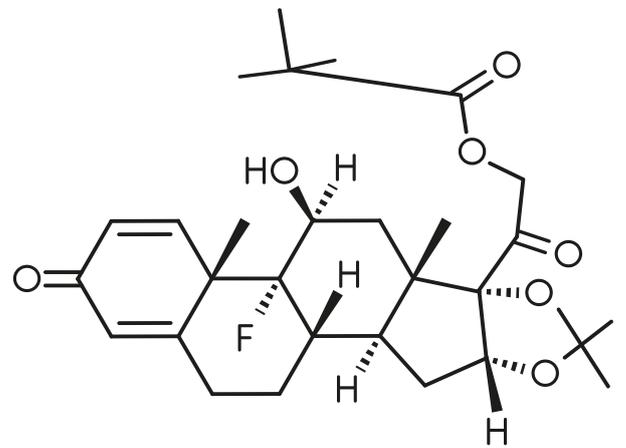


Figura 2: estrutura da triancinolona hexacetona.

A betametasona é um CE que possui 6 carbonos assimétricos, 3 grupos funcionais de cetona, 2 grupos funcionais de álcool e 6 átomos de carbono com hibridização (figura 3).

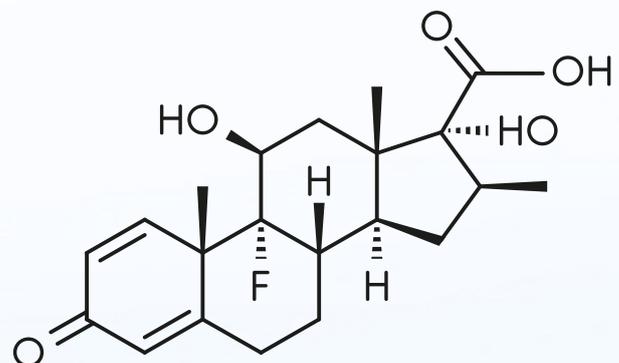


Figura 3: estrutura da betametasona.

SOLUBILIDADE DE ALGUNS DOS CORTICOSTEROIDES UTILIZADOS EM INJEÇÕES INTRA-ARTICULARES

Quando comparamos as solubilidades de vários dos CEs utilizados nas IIAs, como se vê na tabela 1, observa-se que a TH tem uma solubilidade muito menor em relação aos outros. Além de essa característica contribuir para sua maior permanência no ambiente intra-articular, sua formulação em microcristais e sua grande potência colaboram para uma maior ação anti-inflamatória e atrofiante na membrana sinovial.⁵

CORTICOSTEROIDE	SOLUBILIDADE*	
● hidrocortisona	0,0018	
● prednisolona	<0,0010	↓
● 6 metilprednisolona	0,0014	↓
● triancinolona acetona	0,0040	↓
● triancinolona hexacetona	0,0004	↓

Tabela 1: modificado de Bird HA, 1994.

*Porcentagem W/v em H2O a 25° C

FARMACODINÂMICA INTRA-ARTICULAR DOS CORTICOSTEROIDES

A impressão que se tem é que quanto maior a solubilidade do CE, mais rapidamente ele é absorvido sistemicamente e quanto menos solúvel, mais tempo o CE permanece no meio intra-articular, sendo muito mais lentamente absorvido. Portanto, como a solubilidade da TH é menor do que a dos outros CE, alguns autores acreditam que esse fármaco pode permanecer no ambiente intra-articular por 2 a 3 semanas.⁴ Em estudo de farmacodinâmica a TH, a TA e a BTS foram administradas pela via intra-articular em doses diferentes.⁶ Os níveis plasmáticos dos 3 CEs foram medidos após a IIA e os parâmetros farmacocinéticos foram calculados como média de tempo de permanência intra-articular. Após 3 dias, 35 a 40% da dose do TH foi absorvida do ambiente intra-articular, comparados a 58 a 67% da dose do TA e 78% da dose da BTS. O tempo médio de permanência intra-articular da TH foi de 6 dias, comparado ao de 3,2 a 4,3 dias para a TA e a 2,8 dias para BTS. Ou seja, a TH, pela pouca solubilidade, foi o CE que permaneceu mais tempo no meio intra-articular, enquanto a BTS, provavelmente pela maior solubilidade, foi o CE que mais rapidamente sofreu clearance do ambiente intra-articular para a circulação sistêmica.⁶

ABSORÇÃO SISTÊMICA DOS CORTICOSTEROIDES UTILIZADOS NAS INFILTRAÇÕES

Médicos e pacientes se preocupam, com razão, com a absorção sistêmica dos CE utilizados após uma IIA. Esse é um dado muito importante acerca dos efeitos colaterais sistêmicos indesejados do CE. O racional de se fazer uma IIA seria manter uma concentração de CE suficientemente alta nos fluidos sinoviais enquanto seus

níveis plasmáticos, após o procedimento, deveriam ser tão baixos quanto possível para evitar a supressão da córtex adrenal e os efeitos colaterais provocados pelos CEs. Já se sabe⁷ que a concentração plasmática de BTS atinge seu máximo (entre 10 e 17 mg/dl) em 30 minutos após o seu uso intra-articular, caindo para a metade após 2 horas e praticamente a zero a partir do oitavo dia pós IIA, sendo maior em pacientes com derrame articular e sinovite (joelhos com OA infiltrados com BTS). Ou seja, aparentemente a concentração plasmática de BTS e o seu efeito supressor no córtex adrenal após uma IIA é semelhante àqueles após o uso intramuscular desse CE. Esse achado é importante quando precisamos fazer IIAs em pacientes que têm enfermidades que podem piorar potencialmente com o uso de CEs com efeito sistêmico, como é o caso de hipertensos e diabéticos. No caso de pacientes diabéticos, particularmente, o uso de CE por qualquer via de administração pode implicar em um aumento sérico da glicemia. Esse aumento é sempre indesejado, devendo-se sempre evitá-lo. Deseja-se que, pela via intra-articular, a influência na glicemia após uma IIA com CE seja a menor possível. Alguns autores⁸ sugeriram que em pacientes diabéticos submetidos a uma IIA com BTS observava-se um aumento rápido dos níveis de glicose no sangue logo na primeira hora, que se mantiveram significativamente elevados durante 2-3 dias. Em dois estudos^{8,9} esse evento foi testado, observando-se que após uma IIA com BTS o nível médio de glicemia variou de 187 a 218 mg% e o nível máximo de 310 a 322 mg%, sendo que esse aumento foi testado entre 1 e 45 horas após o procedimento. Não se testou até quanto tempo a glicemia permaneceria aumentada. Quanto à TA e à TH, testadas nesse mesmo modelo de estudo¹⁰, também se observaram níveis séricos aumentados de glicose após uma IIA, com níveis iniciais respectivamente de 227,5 e 201 mg% notados entre 8,5 e 13 horas após a IIA e níveis máximos de 288 e 239,5 mg% notados entre 24,5 e 32,5 horas após a injeção IIA. Os níveis voltaram ao normal já em 2,5 a 4 dias após o procedimento. Ou seja, o que esses estudos sugerem é que tanto a IIA com a BTS como a com as triancinolonas estão associadas ao aumento da glicemia em diabéticos, mas que esse efeito começa mais rapidamente com o uso da BTS.

COMPARAÇÃO ENTRE USO INTRA-ARTICULAR E SISTÊMICO DE CORTICOSTEROIDES

Como já citado, a IIA com CE habitualmente é utilizada em 1 ou poucas articulações de pacientes com artrites ou OA. Nas artrites, o tecido sinovial se transforma em um tecido hiperproliferado que pode destruir a articulação se a doença não for tratada a tempo. Existem alguns estudos que avaliaram a comparação entre o efeito da IIA com TH versus o efeito sistêmico de CE similar (TA pela via intra-muscular) exatamente para identificar qual seria a via de uso do CE mais vantajosa e segura. Isto é: a via intra-articular ou a sistêmica? No caso da mono IIA de joelhos de pacientes com AR, observou-se que o uso da TH intra-articular foi superior ao uso da TA pela via intra-muscular quanto a dor, edema e rigidez articulares, assim como para a percepção de melhora segundo médico e paciente.¹¹ Já quanto à poli-IIA com TH versus o uso intra-muscular do TA, em estudo de 6 meses, pacientes com AR submetidos ao grupo da poli-IIA evoluíram melhor para resposta ao tratamento, atividade de doença, número de articulações dolorosas, supressão adrenocortical e efeitos colaterais.¹² Um componente inflamatório sinovial pode estar presente também na OA, doença crônica degenerativa cada vez mais prevalente com o envelhecimento da população e um aumento da incidência em obesos. A IIA é um tratamento frequente em OA, principalmente de joelhos, e resulta em melhora dos sintomas da doença, com efeitos benéficos bem estabelecidos, sobretudo em curto prazo.¹³ Também já foi publicado estudo que mostrou a superioridade da poli-IIA com TH em relação ao CE sistêmico (TA pela via intramuscular) em pacientes com OA de articulações interfacetárias lombares para as variáveis qualidade de vida, avaliação funcional, percepção de melhora e necessidade de antiinflamatório.¹⁴ A poli-IIA com a BTS em todas as articulações com sinovite também já foi utilizada em associação com terapia antirreumática sistêmica em pacientes com AR inicial, resultando em boa resposta clínica e controle da doença em 2 anos de seguimento, com pouca progressão erosiva radiográfica.¹⁵ No entanto, o uso intra-articular com BTS ainda não foi comparado ao seu uso sistêmico. Essas evidências falam a favor do uso do TH pela via intra-articular quando comparado ao uso sistêmico de CE similar e da segurança da IIA poli-articular.

TEMPO DE DURAÇÃO DE EFEITO DA IIA COM CORTICOSTEROIDES

O tempo de duração de efeito da IIA com CE sempre foi objeto de dúvida entre médicos e pacientes. Os médicos que realizam esse procedimento sempre escutam dos seus pacientes a seguinte pergunta: “Quanto tem-

po essa infiltração vai durar?” A dificuldade de identificar o tempo preciso de efeito da IIA com CE se dá pela falta de estudos prospectivos bem desenhados sobre o assunto. Em 2019, foi publicado estudo¹⁶ com 158 pacientes com doenças reumáticas (incluindo AR e OA) que tiveram 262 articulações submetidas à IIA com TH avaliadas prospectiva e mensalmente por 12 meses. Identificou-se uma média de 8 meses e uma mediana de 9 meses para o tempo de duração da IIA com TH. Observou-se um efeito mais prolongado quando são infiltradas articulações menores, em mulheres, com artrite reumatoide em uso de leflunomida (droga antirreumática) com menores escores de dor e edema articulares, quando mais de uma articulação é infiltrada e na ausência de hipertensão, diabetes e terapia biológica. Quanto à BTS, em estudo¹⁵ de 2 anos em pacientes com AR inicial, articulações receberam 1, 2 ou 3 IIA durante um período de 2 anos. Após esse tempo de acompanhamento, a volta da sinovite aconteceu em respectivamente 56,6%, 43,4% e 31,3% das articulações que receberam 1, 2 e 3 IIAs, sugerindo-se que as articulações que precisam de uma IIA subsequente com a BTS são aquelas cuja sinovite mais rapidamente retorna.

EFEITO DA INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR COM CORTICOSTEROIDE SOBRE A CARTILAGEM ARTICULAR

Muito se especula sobre o efeito deletério das IIAs com CE sobre a cartilagem articular. Esse é um temor tanto de médicos quanto de pacientes. Em pacientes com sinovite refratária, principalmente causada por doenças autoimunes agressivas, como é o caso da AR, a própria membrana sinovial hipertrofiada e secretora de citocinas (conhecida por “pannus”) é uma grande causadora da destruição articular. O uso intra-articular de um CE pouco solúvel, potente e atrofiante de sinóvia, como é o caso da TH, promove uma “sinovectomia química”, o que pode conter a progressão da doença localmente, com pouco risco de efeitos colaterais sistêmicos.¹² Apesar de menos exuberante que na AR, não se pode subestimar a proliferação sinovial na OA¹³, que pode implicar em maior derrame articular, dor e disfunção nesses pacientes. Muito já foi publicado sobre a condrotoxicidade da IIA com CE e existem estudos de ciência básica e clínica sobre o assunto, mas muitos deles com resultados conflitantes. Essa é uma questão importante, pois pode nortear os médicos no sentido de saber qual é o intervalo seguro entre as IIAs e quais são os CEs que implicam em maior risco para a cartilagem quando usados nesse procedimento. Em estudo que avaliou os efeitos de IIAs repetidas de BTS na concentração de proteoglicanos na cartilagem articular de joelhos saudáveis de coelhos¹⁷, os animais que receberam 1, 2 e 4 IIAs de BTS não apresentaram diferença quando comparados aos controles. No entanto, animais que receberam 6 e 8 IIAs com BTS apresentaram uma diminuição significativa na concentração de proteoglicanos na cartilagem, sugerindo que quanto mais frequentes as IIAs com esse CE, mais dano cartilagíneo. Não encontramos estudos de ciência básica com TH, apenas 2 estudos clínicos em hu-

manos com a TA, bem delineados e avaliando o assunto com desenho muito parecido. Em ambos, que tiveram seguimento de 2 anos, nos 2 grupos comparados os joelhos dos pacientes recebiam TA ou solução salina a cada 3 meses. No primeiro estudo, houve efetividade e segurança maiores no grupo CE e não houve diferença entre os grupos na evolução radiográfica.¹⁸ No outro estudo, mais recente, não houve diferença de efetividade entre os grupos e observou-se maior perda do volume da cartilagem articular no grupo do CE.¹⁹ Deve-se lembrar que, em ambos os estudos, não houve nenhuma avaliação na primeira semana nem no primeiro mês de seguimento, o que pode ter prejudicado o grupo da IIA com CE, já que sabemos que é a curto prazo que mais se identifica a efetividade desse procedimento contra a dor. Em revisão sistemática muito interessante comparando a toxicidade sobre a cartilagem de vários CEs usados pela via intra-articular, tanto em animais como em humanos²⁰ foi observado que MTP, DXM, HC, BTS, PNS e triancinolona podem apresentar efeitos deletérios na morfologia, histologia e viabilidade da cartilagem articular em modelos in vitro e in vivo. No entanto, esses efeitos são totalmente dependentes da dose. Ao contrário do que se imagina, observam-se efeitos positivos in vivo sobre a cartilagem articular de alguns desses CEs. Por exemplo, MTP, HC e triancinolona, em doses baixas (geralmente < 2-3 mg/dose ou 8-12 mg/dose total cumulativa in vivo), apresentam efeitos benéficos na cartilagem de animais, como aumento do crescimento celular e reparação. Contudo, em doses mais elevadas (> 3 mg/dose ou 18-24 mg/dose total cumulativa in vivo), os CEs são associados a danos significativos na cartilagem e toxicidade de condrócitos. A BTS também causou efeitos deletérios dependentes do tempo e da dose na cartilagem articular e nos condrócitos. Em doses baixas (< 2,1 mg), a administração de BTS não causou danos significativos na cartilagem ou morte celular, mas em doses mais altas (> 2,1 mg) foram observados condrotoxicidade, perda de proteínas da cartilagem e dano progressivo. Dependendo do conservante utilizado na apresentação da BTS, a condrotoxicidade pode ser maior ainda.²⁰ Além do CE, existe uma preocupação crescente de que a IIA de anestésico local possa causar morbidade, incluindo toxicidade potencial a condrócitos e sinoviócitos, mesmo após uma única exposição. Habitualmente se utilizam anestésicos locais no momento de uma IIA, ou seja, além da preocupação com o efeito deletério que os CEs poderiam causar à cartilagem, cada vez mais existe uma preocupação com o efeito que os anestésicos locais possam provocar nesse tecido. Sobre a viabilidade de condrócito e membrana sinovial, encontramos outro estudo muito interessante em cartilagem de caninos²¹, no qual condrócitos e sinoviócitos foram expostos a várias concentrações dos anestésicos lidocaína e bupivacaína, aos CEs, BTS, MTP e triancinolona ou apenas a meio de cultura (controle). Veja que resultados interessantes: nesse modelo, lidocaína a 0,5% e 1%, bupivacaína a 0,125% e 0,25%, acetato de BTS e acetato de MTP foram agressivamente condrotóxicos e sinoviotóxicos após uma única exposição. Por outro lado, condrócitos e sinoviócitos expostos a bupivacaína a uma concentração menor, de 0,0625%, e a triancinolona permaneceram viáveis após o tratamento. Portanto, esse estudo sugere que anestésicos quando utilizados em

baixas concentrações e o CE triancinolona são menos tóxicos para a articulação.²¹ De forma geral, segundo a literatura vigente, a condrotoxicidade dos CEs é relacionada à dose e ao tempo de exposição, sendo que, em baixas doses, alguns CEs podem, inclusive, ter efeitos benéficos sobre a cartilagem articular.

EFEITOS COLATERAIS LOCAIS NO MOMENTO DE UMA INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR

Muito se fala sobre possíveis efeitos colaterais locais dos CEs utilizados em um momento de uma IIA ou do uso periarticular desses CEs. No caso da IIA, os efeitos colaterais locais mais observados são o *flare* articular pós-IIA e a hipotrofia de tecidos periarticulares no caso de escape extra-articular do CE. Aqui, o efeito desejado de atrofia provocada pelo CE na sinóvia no momento da IIA passa a ser totalmente indesejável se extra-articular. Por causa da sua maior potência e ação atrofiante, a TH tem uma grande indicação para o uso intra-articular, mas não deve ser usada pela via periarticular. No caso da BTS, ela pode ser usada pela via intra e periarticular. No entanto, mesmo quando se usam CEs mais solúveis pela via periarticular podem se observar efeitos colaterais indesejados. Isso pode ser observado em meta-análise que avaliou efeitos colaterais sistêmicos e locais após injeções periarticulares com vários CE em 87 estudos.²² Nessa compilação, tanto a TA quanto a BTS foram associados a hipocromia e atrofia cutâneas. Ou seja, sabe-se que pela alta potência a TH não deve ser utilizada pela via periarticular, enquanto a TA e principalmente a BTS podem ser utilizadas por essa via. Contudo, não se pode esquecer do possível efeito atrofiante periarticular, ainda que menor, de CEs de depósito mais solúveis. Esse é um ponto a se levar em consideração quando se avalia a chance de escape do CE da articulação no momento de uma IIA.

COMPARAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS CORTICOSTEROIDES UTILIZADOS NAS INJEÇÕES INTRA-ARTICULARES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

Muito se pergunta qual é o CE mais efetivo para o uso intra-articular. Essa é uma questão muito importante para otimizar a indicação de uma IIA, mas também para avaliar o custo-benefício desse procedimento. Por exemplo, vários são os estudos comparativos analisando o efeito da IIA com TH em doenças autoimunes. Nos estudos que compararam a efetividade da TH versus outro CE em pacientes com AR, a TH foi comparada a MTP, PNS, HC e TA, como se pode observar na tabela 2. Exceto no último desses estudos, a efetividade da TH foi superior ao outro CE em questão quanto a poucas ou muitas variáveis.

COMPARAÇÃO ENTRE A EFETIVIDADE DA TH COM A DE OUTROS CORTICOSTEROIDES UTILIZADOS NAS INJEÇÕES INTRA-ARTICULARES DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

AUTORES, ANO	NÚMERO DE PACIENTES	ARTICULAÇÕES	CORTICOSTEROIDE	SUPERIORIDADE
▶ Bain et al, 1972 ²³	32	Joelhos	TH X MTP	TH
▶ Bird et al, 1979 ²⁴	30	Joelhos	TH X MTP X PNS	TH
▶ Jalava, Saario, 1983 ²⁵	24	MCFs (120)	TH X MTP	TH
▶ Blyth et al, 1994 ²⁶	300	Joelhos	THX TA X HC	TH
▶ Zulian et al, 2003 ²⁷	85	Joelhos e Tornozelos	TH X TA	TH
▶ Hajjalilo et al, 2016 ²⁸	70	Joelhos	TH X DXM	Sem diferença

Tabela 2:

TH: triancinolona hexacetona; MTP: metilprednisolona; PNS: prednisona; TA: triancinolona acetona; HC: hidrocortisona; DXM: dexametasona; MCF: metacarpofalângica.

Quando se fala da comparação entre a efetividade da IIA com TH versus a da IIA com BTS, existem muito poucos estudos comparativos. Em estudo em ratos²⁹ no qual se injetou CE's PNS, BMS e TH contra inflamação induzida por cristal de monourado de sódio (MSU), a preparação de BTS, mais solúvel, teve um efeito anti-inflamatório mais rápido, mas bem mais suave. Em comparação, as preparações de PNS e TH suprimiram drasticamente em 7 dias a inflamação induzida por MSU e produziram uma diminuição muito importante da hipervascularização local. Em humanos, continuamos com poucos estudos comparando a IIA da TH versus BTS, principalmente quando somente os dois CE's são comparados. No primeiro estudo³⁰, comparou-se uma IIA com 30 mg de TH versus 9 mg de BTS versus 60 mg de MTP em 60 joelhos de pacientes com AR. Avaliaram-se por 6 meses de seguimento sintomas articulares no joelho infiltrado, além dos dias até a volta da sinovite. Como se observa na tabela 3, a IIA com TH mostrou a maior duração de efeito, diferindo significativamente da MTP e da BTS. A duração média de efeito da IIA com a TH foi de 176 dias ou quase 6 meses. A IIA com a MTP mostrou uma duração de efeito de 125 dias, também significativamente maior que a da BTS. A duração de efeito da IIA com a BTS foi de 79 dias. A circunferência articular diminuiu nos 3 grupos entre 1 e 4 semanas após a IIA, mas os grupos TH e MTP mostraram uma redução significativamente maior em comparação com o BTS na semana 4. O TH também

foi significativamente melhor na redução do número de casos de volta do derrame articular (recaída) em comparação com a MTP e a BTS na semana 4, não havendo diferença entre a MTP e a BTS. Uma redução significativa na intensidade da dor, tanto na semana 1 quanto na 4, foi demonstrada apenas no grupo TH. Esse efeito foi observado para a BTS apenas na semana 1 e para a MTP apenas na 4. A goniometria melhorou nos grupos TH e MTP após 1 e 4 semanas da IIA. Chamou a atenção nesse estudo que o efeito da BTS aparentou ter um início de ação muito rápido, mas inferior ao da TH ou da MTP após uma semana da IIA. Os autores finalizam o estudo sugerindo que, para sinovite de joelhos de pacientes com AR, a TH é uma preparação mais efetiva, com boa tolerância e de duração de efeito mais longa. No outro estudo³¹ em humanos, agora com pacientes com AIJ, 23 pacientes foram randomizados para receber IIA com TH ou com BTS. Os pacientes foram avaliados antes da IIA e subsequentemente nos dias 1, 3, 7 e 42 segundo circunferência e flexão articulares e quanto à efetividade da IIA medida através de escala de melhora de 4 pontos. Como pode ser observado na tabela 3, o grupo TH foi superior ao grupo BTS tanto no dia 7 quanto no 42 para todas as variáveis estudadas. Obviamente, é um estudo com seguimento muito pequeno, mas sugere, pelo menos a curto prazo, a superioridade da TH em relação a BTS na IIA de pacientes com AIJ.

ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE TRIANCINOLONA HEXACETONIDE VERSUS BETAMETASONA

AUTORES, ANO	DOENÇA ARTICULAÇÃO	CORTICOIDES	TEMPO DE SEG	VARIÁVEIS AVALIADAS	DESFECHOS COM MELHORA	GRUPO SUPERIOR
▶ Jalava, Virsiheimo, 1982 ³⁰	Artrite reumatoide Joelhos	TH versus BTS versus MTP	1 2 4 12 24 (semanas)	▶ Circunferência ▶ Dor ▶ Goniometria ▶ Recaída ▶ Duração de efeito	▶ Circunferência ▶ Dor ▶ Goniometria ▶ Recaída	TH/MTP sem 4 TH sem 1 / 4 TH/MTP sem 1 / 4 TH sem 4 TH 76 dias MTP 125 dias BTS 79 dias
▶ Balogh, Ruzsanyi, 1988 ³¹	Artrite idiopática juvenil Joelhos	TH versus BTS	1 3 7 42 (dias)	▶ Circunferência ▶ Flexão ▶ Escala de melhora	▶ Circunferência. ▶ Flexão ▶ Escala de melhora	TH TH TH

Tabela 3: triancinolona hexacetona; MTP: metilprednisolona; BTS: betametasona; sem: semanas.

Contextualizando, vários são os CE's que podem ser utilizados para uma IIA em doenças autoimunes e degenerativas. A escolha do CE pelo médico acaba se baseando em diversos aspectos que são influenciados por muitas variáveis, como a habilidade do profissional a realizar o procedimento, características locais e sistêmicas do CE, custo e comorbidades do paciente. Sabemos que não

existe a comparação na literatura de todos os CE's que existem no mercado quanto a todas essas variáveis, mas quanto aos 2 CE's comentados no presente material pode-se utilizar da tabela 4 para um resumo mais prático das características de cada um no momento de escolha para a realização de uma IIA.

RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA TRIANCINOLONA HEXACETONIDA E DA BETAMETASONA A SEREM CONSIDERADAS NO MOMENTO DE UMA INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR

CORTICOSTEROIDE	TRIANCINOLONA HEXACETONIDA	BETAMETASONA
Tempo de permanência intra-articular	>	<
Solubilidade	<	>
Reabsorção sistêmica pós-IIA	Mais lenta	Mais rápida
Potência	>	<
Início do aumento da glicemia pós-IIA	Mais lento	Mais rápido
Condrotoxicidade	Menor em doses baixas	Menor em doses baixas
Uso extra-articular	Não	Sim
Uso intra-articular	Sim	Sim
Efetividade em artrites	>	<
Risco de lesão se escape extra-articular	>	<
Custo	>	<

Tabela 4: IIA: injeção intra-articular; >: maior; <: menor.

A IIA com CE's é só um dos capítulos da terapia local dos pacientes com doenças articulares, sejam de causa autoimune ou degenerativa. Devemos lembrar que, no momento de uma IIA, os CE's são as drogas de uso menos complexo e de menor custo. Portanto, acreditamos que o treinamento dos médicos que tratam das

doenças do aparelho locomotor, sejam de subespecialidades clínicas ou cirúrgicas, deve ser realizado sistematicamente na formação da respectiva especialidade. Com isso, a resolubilidade no momento de uma IIA e o interesse na produção científica nessa área só aumentarão, o que só trará benefício para os nossos pacientes.

BIBLIOGRAFIA: 1. Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. Clin Orthop Relat Res. 1983;(177):235-63. 2. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. Clin Rheumatol. 2010;29(4):347-56. 3. Cheng OT, Souzdanitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-Based Knee Injections for the Management of Arthritis. Pain Med (United States). 2012;13(6):740-53. 4. Caldwell JR. Intra-articular corticosteroids. Drugs. 1996;52:507Y514. 5. 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. 6. 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. 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 GS1, Miar 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. 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. 12. 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. 13. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. Semin Arthritis Rheum. 2014;43(6):701-12. 14. 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. 15. Hetland ML1, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Hansen I, Andersen LS, Tarp U, Svendsen A, Pedersen JK, Skjødt H, Lauridsen UB, Ellingsen T, Hansen GV, Lindegaard H, Vestergaard A, Jurik AG, Østergaard M, Hørslev-Petersen K; CIMESTRA study group. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. Ann Rheum Dis. 2008 Jun;67(6):815-22. Epub 2007 Sep 18. 16. Rocha RH1, Natour J, Dos Santos RM, Furtado RNV. Time Effect of Intra-articular Injection With Triamcinolone Hexacetonide and Its Correlations: A Case-Control Prospective 12-Month Study. Am J Phys Med Rehabil. 2019 Oct;98(10):872-878. 17. Albano MB, Skroch GP, Loshii SO, Grahels XS, de Alencar PG, Matias JE. Computerized photocolometric analysis of the effects of intraarticular betamethasone on the proteoglycan concentration of leporine knee cartilage matrix: influence of the number of intraarticular injections. Rev Col Bras Cir. 2009 Jul;36(3):256-60. 18. Raynaud JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haroufi 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. 19. 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. 20. 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. 21. Sherman SL1, Khazai RS2, James CH1, Stoker AM3, Flood DL1, Cook JL4. In Vitro Toxicity of Local Anesthetics and Corticosteroids on Chondrocyte and Synovial Cell Viability and Metabolism. Cartilage. 2015 Oct;6(4):233-40. 22. 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. 23. Bain LS, Balch HW, Wetherly JM, Yeadon A. Intraarticular triamcinolone hexacetonide: double-blind comparison with methylprednisolone. Br J Clin Pract. 1972; 26(12):559-61. 24. Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A demographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1979; 38(1):36-9. 25. Jalava S, Saario R. Treatment of finger joints with local steroids. A double-blind study. Scand J Rheumatology 1983; 12: 12-4. 26. 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 hexacetonide. Br J Rheumatol. 1994; 33: 461-3. 27. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zaccarello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(10):1254-9. 28. Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Valaee L, Kolahi S, Rashtchizadeh N, Amirkhiz MB, Malekmahdavi I, Khabbazi A. A double-blind randomized comparative study of triamcinolone hexacetonide and dexamethasone intra-articular injection for the treatment of knee joint arthritis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2016 Dec;35(12):2887-2891. 29. Rull MI, Clayburn G, Sieck M, Schumacher HR. Intra-articular corticosteroid preparations: different characteristics and their effect during inflammation induced by monosodium urate crystals in the rat subcutaneous air pouch. Rheumatology (Oxford). 2003 Sep;42(9):1093-100. Epub 2003 May 30. 30. Jalava S, Virshoimo B. Triamcinolone hexacetonide in the treatment of therapy-refractory gonitis. J Int Med Res. 1982;10(1):53-8. 31. Balogh Z, Ruzsonyi E. Triamcinolone hexacetonide 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.

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

É proibida a reprodução ou a transmissão parcial ou total do conteúdo deste material por qualquer meio sem autorização prévia da Apsen Farmacêutica. Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados para prescrever ou dispensar medicamentos.

Triancil

triancinolona hexacetonida

TRAJETO ÚNICO PARA UM TRATAMENTO EFICAZ

ESPECÍFICO PARA INFILTRAÇÃO INTRA-ARTICULAR.

MENOR INCIDÊNCIA DE EFEITOS COLATERAIS.^{2,6}

PODE SER ASSOCIADO À VISCOSUPLEMENTAÇÃO⁵

A adição de 1 mL de triancinolona hexacetonida **melhorou os resultados** precoces de dor e de função.⁷

QUANDO COMPARADA COM A BETAMETASONA E A METILPREDNISOLONA, A TRIANCINOLONA HEXACETONIDA É MAIS EFETIVA.²

DOSES INDIVIDUALIZADAS⁶
Mais praticidade e segurança



APRESENTAÇÕES: 1 frasco-ampola de 5 mL 5 frascos-ampola de 1 mL

TRIANCIL® (triancinolona hexacetonida) **FORMA FARMACÉUTICA, 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, epicondrite, osteoartrite pós-traumática, artrite reumatoide, artrite aguda por gota e tenosinovite não específica. **CONTRAINDICAÇÕES:** **TRIANCIL®** é contraindicado em casos de hipersensibilidade à triancinolona hexacetonida ou a qualquer um dos excipientes da formulação. **TRIANCIL®** é contraindicado em pacientes com tuberculose em atividade, caratite 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 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 evantemáticas, 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 aumentam 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 hexacetonida 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 hiperglicêmica intrínseca; hormônios tireoideanos: a depuração dos glicocorticoides está diminuída em pacientes com hipotireoidismo e aumentada em pacientes com hipertireoidismo; contraceptivos orais que contêm hormônios estrogênicos: 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 digitais: os glicocorticoides podem aumentar a possibilidade de arritmias ou de toxicidade digital; 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 torção de pontos: não se recomenda a administração concomitante de **TRIANCIL®** e agentes anti-arrítmicos classe Ia (disopirâmida, quinidina e procainamida) ou classe II (amiodarona e sotalolol); 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 com o 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 anti-doping. **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 hipocalcêmica, 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 psiquiátricos pré-existentes, 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 anafilatóides. **POSOLÓGIA:** 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 hexacetonida) 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. **APSEN FARMACÉUTICA S.A.** Triancil_V03.

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. Lambert RGW, Hutchings EJ, Grace MGA, et al. Steroid injection for Osteoarthritis of the Hip Arthritis & Rheumatism 2007 56(7): 2278-87. 2. Valtonen EJ Clinical comparison of triancinolone hexacetonide and betamethasone in the treatment of osteoarthritis of the knee-joint. Scand J Rheumatol Suppl 1981 4: 1-7. 3. Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. Clin Pharmacol Ther. 39(3):313-7, 1986. 4. McAlindon et al. OARSI guidelines. 2014. Hochberg et al. ACR 2012 recommendations. 2012. Jordan et al. EULAR recommendations. 2003. 5. De Campos GC, Rezende MJ, Palo AF, et al. Adding triancinolone improves viscosupplementation: A Randomized clinical trial Clin Orthop Relat Res 2013 471: 613-20. 6. Bula do produto Triancil®.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS,
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.
Material científico destinado exclusivamente à Classe Médica

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 16 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
informe@apsen.com.br
www.apsen.com.br

facebook.com/ApsenFarmaceutica
twitter.com/ApsenFarma
youtube.com/ApsenFarma

APSEN