



ELSEVIER

# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

[www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)
SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE REUMATOLOGIA

## Artigo original

# Infiltrações intra-articulares de triancinolona hexacetonida na artrite reumatóide: preditores de melhora a curto e longo prazo



Rita Nely Vilar Furtado, Flavia Soares Machado, Karine Rodrigues da Luz,  
Marla Francisca dos Santos, Monique Sayuri Konai,  
Roberta Vilela Lopes e Jamil Natour\*

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 9 de janeiro de 2014

Aceito em 8 de agosto de 2014

On-line em 1 de novembro de 2014

#### Palavras-chave:

Infiltração

Triancinolona hexacetonida

Artrite reumatoide

Prognósticos

### R E S U M O

**Objetivos:** Identificar fatores preditivos de resposta à infiltração intra-articular (IIA) com triancinolona hexacetonida (TH).

**Métodos:** Este estudo foi realizado em pacientes de artrite reumatóide (AR) (segundo critérios do *American College of Rheumatology*) submetidos à IIA (infiltração mono, pauci ou poliarticular).

**Avaliação:** Um observador “cego” avaliou prospectivamente as articulações uma semana (T1), quatro semanas (T4), 12 semanas (T12) e 24 semanas (T24) após IIA. As medidas de desfecho foram Escala Visual Analógica (0-10 cm) em repouso, em movimento e para articulações edemaciadas. As variáveis clínicas e demográficas e aquelas relacionadas à infiltração no início do estudo foram analisadas de acordo com a resposta à IIA.

**Resultados:** Foram estudados 289 pacientes com AR (635 articulações) com média de idade de 48,7 ( $\pm$  10,68) anos; 48,5% eram caucasianos, EVA para dor global = 6,52 ( $\pm$  1,73). Na análise univariada, as variáveis relativas às melhores respostas em seguida à IIA (melhora >70%) foram: “IIA no cotovelo e metacarpofalangeanas (MCF)” e “classe funcional II”. Na análise multivariada, “homens” e “não brancos” foram os preditores com melhor resposta à IIA na T4, enquanto “IIA no cotovelo e MCF”, “infiltração poliarticular”, “uso de metotrexato” e “dose total maior de TH” obtiveram a melhor resposta na T24.

**Conclusão:** Foram identificados diversos fatores preditivos de boa resposta à IIA em pacientes com AR. Os preditores de melhor resposta para IIA de TH em longo prazo foram “aplicar IIA no cotovelo e MCF” e “aplicar infiltração poliarticular”.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [jnatour@unifesp.br](mailto:jnatour@unifesp.br) (J. Natour).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.08.017>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Intra-articular injections of triamcinolone hexacetonide in rheumatoid arthritis: short and long-term improvement predictors

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Injection

Triamcinolone hexacetonide

Arthritis rheumatoid

Predictions

**Objectives:** Identify good response predictors to intra-articular injection (IAI) with triamcinolone hexacetonide (TH).

**Methods:** This study was carried out in rheumatoid arthritis (RA) patients (American College of Rheumatology criteria) submitted to IAI (mono, pauci or polyarticular injection).

**Assessment:** A “blinded” observer prospectively evaluated joints at one week (T1), four weeks (T4), twelve weeks (T12) and 24 weeks (T24) after IAI. Outcome measurements included Visual Analogue Scale (0-10 cm) at rest, in movement and for swollen joints. Clinical, demographic and variables related to injection at baseline were analyzed according to IAI response.

**Results:** We studied 289 patients with RA (635 joints) with a mean age of 48.7 years ( $\pm 10.68$ ), 48.5% of them Caucasians, VAS for global pain = 6.52 ( $\pm 1.73$ ). Under univariate analysis, the variables relating the best responses following IAI (improvement > 70%) were: “elbow and metacarpophalangeal (MCP) IAI, and functional class II”. Under multivariate analysis, “males” and “non-whites” were the predictors with the best response to IAI at T4, while “elbow and MCP IAI”, “polyarticular injection”, “use of methotrexate” and “higher total dose of TH” obtained the best response at T24.

**Conclusion:** Several predictors of good response to IAI in patients with RA were identified. The best-response predictors for TH IAI of long term were “apply elbow and MCP IAI” and “apply polyarticular injection”.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

Embora a infiltração intra-articular de corticosteróides (IIAC) venha sendo um procedimento comumente utilizado há mais de meio século entre os reumatologistas,<sup>1</sup> são poucos os estudos realizados para demonstrar seus benefícios, de acordo com a metodologia científica.

A artrite reumatóide (AR) é a condição reumática que afeta mais gravemente as articulações. Pannus, formação de membrana sinovial hipertrófica e hiperplásica, é um tecido agressivo que causa danos às estruturas articulares e periarticulares, seja através da liberação de metaloproteinases, seja por sua invasão mecânica do espaço articular circundante.<sup>2-4</sup>

Embora o tratamento da AR tenha evoluído nas últimas décadas com o advento da terapia imunobiológica aliada a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs),<sup>5</sup> pode haver persistência de pacientes com sinovite mono ou oligoarticular. Nestes casos, IIAC pode se revelar como instrumento terapêutico útil.

Sabe-se que triamcinolona hexacetonida (TH) é a medicação de escolha para o tratamento intra-articular da AR, dadas as suas propriedades de atrofia sinovial e absorção lenta a partir do local da infiltração.<sup>6-13</sup> Por outro lado, se TH for injetada fora da articulação, poderá causar graves efeitos adversos locais.<sup>14</sup>

Embora já tenham sido estabelecidos alguns conceitos relativos à IIAC, poucos estudos foram publicados com o objetivo de avaliar preditores de resposta em pacientes adultos com AR.<sup>15</sup> Além disso, até onde vai nosso conhecimento, nenhum deles avaliou preditores de resposta ao tratamento com TH IIAC em pacientes com AR estabelecida.

O objetivo deste estudo foi identificar variáveis (clínicas, demográficas e relacionadas à infiltração) que funcionem como os melhores preditores da resposta ao tratamento com TH IIAC no curto (4 semanas) e longo (24 semanas) prazos em pacientes com AR estabelecida.

## Materiais e métodos

Realizamos um estudo prospectivo não controlado em uma coorte de pacientes com RA estabelecida, em tratamento na Unidade de Reumatologia Intervencionista da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* – ACR,<sup>16</sup> tendo sido encaminhados para IIAC (mono, pauci ou poliarticular).

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 65 anos; classe funcional II ou III;<sup>17</sup> estável com DMARD nos últimos 3 meses; estável com corticosteróides orais no último mês; indicação para infiltração IIAC (sinovite persistente com edema e dor articular), e obrigação de assinar o termo de consentimento informado.

Os critérios de exclusão foram: IIAC em qualquer articulação dentro dos últimos 6 meses; qualquer sintoma de infecção sistêmica ou articular; qualquer tipo de distúrbio da coagulação; diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica; alergia conhecida a contrastes ou radioisótopos; e suspeita de gravidez.

Em sua maioria, as infiltrações articulares não foram guiadas. Para as infiltrações guiadas, foram utilizadas fluoroscopia e ultrassonografia, conforme o necessário. IIAC guiada por

imagem foi recomendada em casos de acesso difícil ou às cegas, ou onde fosse recomendável o uso de radioisótopos.

### Intervenção

Os pacientes receberam IIAC em uma ou mais dos seguintes articulações: ombro (glenoumeral [GU]), cotovelo, punho, metacarpofalangeana (MCF), joelho e tornozelo. O procedimento foi realizado apenas no início do estudo pelo mesmo reumatologista, com mais de dez anos de experiência em reumatologia intervencionista (RNV Furtado). A IIAC aplicada foi mono, pauci (até três infiltrações de uma só vez) ou poliarticular (4-8 IIACs simultâneas), dependendo do número de articulações indicando dor e edema.

O único corticosteroide usado foi triancinolona hexacetona (20 mg/mL). Dependendo das dimensões do espaço articular, a dose de corticosteroide foi considerada de baixo (1), médio (2) e alto (3) volume. A dose de TH utilizada para cada articulação estudada foi: ombro, 80 mg (3); cotovelo, 40 mg (2) ou 60 mg (3); punho, 30 mg (2) ou 40 mg (3); metacarpofalangeana, 10 mg (2) ou 20 mg (3); joelho, 40 mg (1), 60 mg (2) ou 80 mg (3); e tornozelo, 40 mg (2) ou 60 mg (3).

Os pacientes foram submetidos ao procedimento de IIAC em decúbito dorsal depois que o local da infiltração tinha sido higienizado com povidona tópica. Apenas foram utilizadas agulhas e seringas estéreis. Como anestesia, foi aplicado cloridrato de xilocaína a 2% sem vasoconstritor. TH foi administrada imediatamente depois do posicionamento correto da agulha no interior do espaço articular.

Nos pacientes medicados com IIAC no joelho com radioisótopos, foram seguidas todas as normas de segurança para manuseio de material radioativo. A dose aplicada foi de 5 mCi de ítrio-90 + 40 mg de TH, ou 15 mCi de hidroxapatita samário-153 + 40 mg de TH, dependendo da disponibilidade. Estes agentes foram utilizados apenas em casos de sinovite refratária e apenas no joelho.

Todos os pacientes foram orientados para que repousassem por um período de 48 horas após a infiltração, tendo permissão de se locomover apenas para satisfazer suas necessidades fisiológicas. Os pacientes tratados com IIA com radioisótopos receberam uma órtese imobilizadora.

### Avaliação

Depois da infiltração, foram realizados exames “cegos” em T0 (basal), T1, T4, T12 e T24 semanas. As medidas de resultado foram: escala visual analógica (0-10 cm) para dor articular em repouso (EVAR); escala visual analógica (0-10 cm) para dor articular em movimento (EVAmv) e escala visual analógica para articulações edemaciadas (EVAe).

A resposta à IIAC foi avaliada em relação à articulação infiltrada (em vez de o paciente como um todo); essa variável foi medida em percentual (%) de melhora nas escalas EVAR, EVAmv e EVAe para cada articulação nos tempos T1, T4, T12 e T24. Uma melhora entre 50 e 70% foi considerada moderada; e melhora acima de 70% foi considerada significativa. A associação entre os percentuais de melhora para EVAR, EVAmv e EVAe foi estabelecida de forma isolada (50-70% e >70%) e simultânea (melhora >50% em todas as três EVAs de

uma só vez) e as diversas variáveis basais foram levadas em consideração.

As variáveis basais consideradas nesta análise foram: aspectos demográficos (gênero, idade e cor da pele – branca ou não branca); relacionadas com a doença (duração, classe funcional II ou III, presença de fator reumatóide, DMARDs em uso, uso de corticosteroide oral e presença de doença extra-articular) e relacionadas com a infiltração (articulação infiltrada, aplicação anterior de IIA, número de articulações infiltradas, dose de TH, dose total de TH por paciente, IIA guiada por imagem e uso de radioisótopos ou de agente de contraste).

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão (DP); e as variáveis categóricas por frequências e percentuais.

A comparação entre variáveis basais contínuas e categóricas foi feita por uma análise univariada de Kruskal-Wallis, enquanto que a comparação entre as variáveis basais categóricas foi realizada com o uso do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher.

Apenas as articulações que revelaram percentuais de melhora superiores a 50% concomitantemente para todas as três EVAs (EVAR, EVAmv e EVAe) foram tratadas por análise de regressão logística multivariada, com a possibilidade de melhora medida em razão de chances (Odds Ratio [OR]) (IC 95%). Consideramos 5% como um valor de P significativo.

### Ética

Obtivemos consentimento informado de todos os participantes, e o Comitê de Ética da Universidade aprovou o estudo. <sup>153</sup>SmPHYP foi fornecida pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares do Brasil (IPEN). <sup>90</sup>Y foi importado pelo IPEN, de Cis Bio Schering Internacional (França). Todos os procedimentos que utilizaram radioisótopos foram realizados sob as regras de biossegurança no Setor de Medicina Nuclear.

### Resultados

Foram estudados 289 pacientes com AR, com idade média de 47,6 anos ± 10,81 e com duração média da doença de 11,2 anos ± 8,23; 48,5% eram brancos e a proporção entre mulheres/homens era 9:1; e EVA para dor global era de 6,52 ± 1,73. Infiltração monoarticular foi aplicada em 175 pacientes (60,55%), infiltração pauciarticular em 68 pacientes (23,53%) e infiltração poliarticular em 46 pacientes (15,92%). 635 articulações foram infiltradas e prospectivamente estudadas até T4; 403, até T12; e 313 até T24. A [tabela 1](#) apresenta os dados demográficos, e dados relacionados à doença e à infiltração para os pacientes da amostra.

As variáveis basais que não se correlacionaram estatisticamente com melhora na EVA em qualquer um dos momentos de avaliação foram: IIAC guiada por imagem, uso de radioisótopos e uso de contraste na IIAC.

**Tabela 1 – Dados demográficos relacionados à doença e aos dados de infiltração da amostra basal**

Variáveis	
Idade em anos, média (+ DP)	47,6 (±10,81)
Duração da doença em anos, média (+ DP)	11,2 (±8,23)
Proporção mulheres:homens	9:1
Dor Global, EVA média (+ DP)	6,52 (±1,73)
Cor branca, n (%)	308 (48,5)
Classe funcional II, n (%) / III, n (%)	368 (58,0)/267 (42,0)
Usando metotrexato, n (%)	469 (73,9)
Usando leflunomida, n (%)	103 (1,2)
Usando cloroquina, n (%)	164 (25,8)
Usando imunobiológicos, n (%)	1 (0,2)
Usando corticosteroide oral, n (%)	467 (73,5)
Positividade para fator reumatoide, n (%)	411 (64,7)
Doença extra-articular, n (%)	71 (11,2)
IIAC prévio, n (%)	300 (47,2)
Infiltração poliarticular, n (%)	312 (49,1)
IIAC guiada por imagem, n (%)	90 (14,2)
Radioisótopos em IIAC, n (%)	30 (4,7)
Número de articulações infiltradas:	
Ombro, n (%)	35 (5,5%)
Cotovelo, n (%)	48 (7,6%)
Punho, n (%)	160 (25,2%)
MCF, n (%)	142 (22,4%)
Joelho, n (%)	152 (23,9%)
Tornozelo, n (%)	98 (15,4%)
Pacientes e articulações avaliadas a partir de T0 até:	
T4	289/635 joints
T12	185/403 joints
T24	35/313 joints
n (%), frequência (percentagem); DP, desvio-padrão; IIAC, infiltração intra-articular com corticosteroide; MCF, articulações metacarpofalangeanas; EVA, Escala Visual Analógica.	

A análise univariada (Kruskal-Wallis) entre as melhoras na EVA e variáveis basais revelou vários preditores de resposta à IIAC.

Em termos de melhora moderada (50-70%) no pós-IIAC, as variáveis basais estatisticamente associadas foram ( $P < 0.05$ ): **EVA<sub>mu</sub>**, em T4 – menor uso de AINEs no início do estudo; em T24 – IIAC no joelho; **EVA<sub>r</sub>**, em T4 – dose maior de MTX; em T12 – IIAC no joelho, dose total maior de TH por paciente; em T24 – IIAC no punho, maior tempo de doença, maior uso inicial de AINEs; **EVA<sub>e</sub>**, em T12 – IIAC no joelho, dose média de TH por IIAC, gênero masculino ([tabela 2](#)).

Os melhores indicadores de resultado para melhora significativa pós-IIAC (>70%) foram ( $P < 0.05$ ): **EVA<sub>mu</sub>**, em T4 – IIAC

no cotovelo e joelho, maior tempo de doença; em T12 – IIAC na MCF, dose maior de TH por IIAC, infiltração poliarticular, dose total maior de TH por paciente, menor média de idade, classe funcional II, uso de cloroquina, não uso de leflunomida, não uso prévio de IIAC; em T24 – IIAC na MCF, dose maior de TH por IIAC, dose total maior de TH por paciente, infiltração poliarticular, menor média de idade, cor não branca da pele, classe funcional II, mais doença extra-articular, não uso de leflunomida; **EVA<sub>r</sub>**, em T4 – IIAC no punho e joelho, dose maior de TH por IIAC, uso de metotrexato; em T12 – IIAC na MCF, dose maior de TH por IIAC, dose maior de TH por paciente, cor não branca da pele, classe funcional II, não uso de leflunomida; em T24 – IIAC na MCF, dose maior de TH por IIAC, infiltração poliarticular, dose total maior de TH por paciente, cor não branca da pele, classe funcional II, não uso da leflunomida, menor uso de corticosteroides orais; **EVA<sub>e</sub>**, em T4 – IIAC no cotovelo e MCF, dose maior de TH por IIAC, infiltração poliarticular, dose total maior de TH por paciente, não uso de leflunomida, menor número de DMARDs, uso de AINEs; em T12 – IIAC na MCF, infiltração poliarticular, dose total maior de TH por paciente, sem infiltração prévia, menor dose de corticosteroides orais; em T24 – IIAC no cotovelo, MCF e joelho, dose maior de TH por IIAC, infiltração poliarticular, dose total maior de TH por paciente, classe funcional II, não uso de leflunomida ([tabela 2](#)).

A regressão logística multivariada também demonstrou que algumas das variáveis apresentadas no início do estudo eram consideradas como preditores de resposta à IIAC ([tabela 3](#)).

No curto prazo (T4), as únicas variáveis que foram preditores de **melhor** resposta à IIAC foram: “gênero masculino” e “cor não branca da pele”. Por outro lado, “IIAC no punho, MCF e tornozelo”, “aplicar infiltração poliarticular”, “estar em uso de cloroquina” e “dose total maior de TH por paciente” foram os fatores preditores de **pioir** resposta à IIAC no curto prazo.

No longo prazo (T24), diversas variáveis basais foram preditores de **melhor** resposta à IIAC, e a mais importante delas foi “aplicar IIAC no cotovelo” (com uma chance de sucesso 4,4 vezes maior), seguida por “aplicar IIAC na MCF”, “aplicar infiltração poliarticular”, “estar usando MTX” e “dose total maior de TH por paciente” ([tabela 3](#)). As variáveis basais associadas à **pioir** resposta à IIAC no longo prazo foram: “cor não branca da pele”, “positividade para fator reumatóide”, “classe funcional III” e “estar usando cloroquina e corticosteroide oral”. A regressão logística multivariada não revelou qualquer preditor de melhora em médio prazo (T12).

Foram observados apenas efeitos adversos locais leves e temporários. Exacerbação inflamatória pós-IIAC foi observada em 37,82% dos pacientes (ocorrências relatadas pelos pacientes, mas não observadas pelo observador “cego” em T1). Atrofia da pele, hipocromia cutânea e instabilidade articular foram observadas em 1,9%, 15,3% e 2,0% dos pacientes, respectivamente.

## Discussão

Este foi um estudo prospectivo, não controlado, realizado em uma coorte de pacientes com AR estabelecida e medicados com infiltração IIAC de TH, sendo uma descrição de uma grande experiência do nosso grupo. Embora conhecido como o corticosteroide mais eficaz para uso intra-articular,<sup>6-8,10-12</sup>

**Tabela 2 – Associação entre melhora de 50-70% e >70% nas avaliações por EVAmv, EVAr e EVAe após IIAC e presença de preditores basais**

	EVAmv Improvement (%)				EVAr Improvement (%)				EVAe Improvement (%)						
	T4		T24		T4		T24		T4		T24				
	50-70	>70	50-70	>70	50-70	>70	50-70	>70	50-70	>70	50-70	>70			
Preditores basais															
IIAC no cotovelo	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+			
IIAC no punho	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-			
IIAC nas MCF	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+			
IIAC no joelho	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+			
Volume da dose de TH por IIAC (1/2/3)	-	-	-	+	(3)	-	+	(3)	-	+	(3)	+	(3)		
Infiltração poliarticular	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+			
Dose total de TH por paciente (↑/↓)	-	-	-	+	(↑)	-	-	-	+	(↑)	-	+	(↑)		
Idade (↑/↓)	-	-	-	+	(↓)	-	-	-	-	-	-	-	-		
Gênero (fem/masculino)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Cor da pele (B/NB)	-	-	-	+	(NB)	-	-	-	+	(NB)	-	-	-		
Classe funcional (2/3)	-	-	-	+	(2)	-	-	-	+	(2)	-	-	+	(2)	
Doença extra-articular (S/N)	-	-	-	+	(S)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Duração da doença (↑/↓)	-	+	(↑)	-	-	-	-	+	(↓)	-	-	-	-	-	
Utilização de cloroquina (S/N)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MTX (dose ↑/↓)	-	-	-	-	+	(↑)	+	(↑)	-	-	-	-	-	-	
Utilização de LFU (S/N)	-	-	-	+	(S)	-	-	-	+	(S)	-	+	(N)	+	(N)
Número total de DMARDs (↑/↓)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	(↑)	-	-	-
IIAC prévia (S/N)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uso de AINEs (S/N)	+	(N)	-	-	-	-	-	-	-	+	(S)	-	-	-	-
Dose de OC (↑/↓)	-	-	-	-	-	-	+	(↑)	+	(↓)	-	-	-	-	-

IIAC, infiltração intra-articular com corticosteróide; EVAmv, Escala Visual Analógica para dor em movimento; EVAr, Escala Visual Analógica para dor em repouso; EVAe, Escala Visual Analógica para articulações edemaciadas; TH, triancinolona hexacetona; MCF, articulações metacarpofalangeanas; Volume da dose de TH 1- baixo, 2-médio, 3-alto; RF: fator reumatóide; MTX, metotrexato; LFU, leflunomida; DMARD, medicamento anti-reumático modificador da doença; ↑, superior; ↓, inferior; S, sim; N, não; B, Branco; NB, não branco; Fem, gênero feminino; CO, corticosteróide por via oral; Teste estatístico, Kruskal Wallis. +, P < 0,05; -, P > 0,05.

não temos conhecimento de outros estudos semelhantes em que TH tenha sido utilizada como medicação para IIAC.

Nosso grupo já publicou alguns estudos em que pacientes com AR foram tratados com infiltração IIAC de TH. As eficácias monoarticular e poliarticular da IIAC foram consideradas superiores ao uso sistêmico de corticosteróides;<sup>10,11</sup> o tornozelo foi considerado a articulação com menor precisão para IIAC às cegas;<sup>6</sup> o uso do ultra-som para guiar a infiltração de TH não aumentou a sua eficácia na articulação do punho,<sup>12</sup> e a utilização de radioisótopos (ítrio-90 e hidroxapatita particulada de samário-153) não melhorou a eficácia da IIAC de TH, quando comparado com o uso simples da IIAC de TH.<sup>7,8</sup>

Doses de TH pouco frequentes, por exemplo, 20 mg para a articulação MCF ou 80 mg para a articulação do joelho, foram utilizadas em nosso estudo. Ainda não foram estabelecidas as doses ideais de TH para IIAC, mas as mais comumente utilizadas são 40 mg para grandes articulações e 10-20 mg para pequenas e médias articulações.<sup>6,11,14,18,19</sup> Entretanto, alguns autores usaram doses otimizadas de TH semelhantes às nossas,<sup>6,11,14</sup> sem que viessem a ocorrer quaisquer efeitos adversos significativos.

Em nosso estudo, o uso de radioisótopos não foi relacionado a nenhuma melhora articular em qualquer dos tempos de avaliação pós-IIAC. O aumento da eficácia da IIAC, quando o procedimento foi associado ao uso de ítrio-90 e hidroxapatita samário-153, foi questionado por estudos precedentes.<sup>7,8,20,21</sup>

**Tabela 3 – Associação entre >50% de melhora concomitante em EVAmv, EVAr e EVAe pós-IIAC e presença de variáveis basais**

Variáveis	T4		T24	
	OR	P	OR	P
1. Cotovelo				
2. Punho	NS	NS	4,4	0,008
3. MCF	0,59	0,03	NS	NS
4. Ombro	0,46	0,002	2,75	< 0,001
5. Tornozelo	NS	NS	NS	NS
Poli-infiltração (sim/não)	0,55	0,03	NS	NS
Gênero (masculino/feminino)	0,26	< 0,001	2,37	0,02
Cor da pele (não branco/branco)	2,19	0,008	NS	NS
Fator reumatóide (sim/não)	2,47	< 0,001	0,55	0,04
Classe funcional (3/2)	NS	NS	0,34	< 0,001
Cloroquina (sim/não)	NS	NS	0,42	0,003
MTX (sim/não)	0,61	0,03	0,52	0,03
Uso de corticosteróide oral	NS	NS	1,90	0,013
Dose total de TH	NS	NS	0,95	0,02
Variáveis	0,99	< 0,001	1,00	0,02

IIAC, infiltração intra-articular com corticosteróide; EVAmv, Escala Visual Analógica para dor em movimento; EVAr, Escala Visual Analógica para dor em repouso; EVAs, Escala Visual Analógica para articulações edemaciadas; OR, razão de chances; TH, triancinolona hexacetona; MTX, metotrexato; MCF, articulações metacarpofalangeanas; NS, sem significância estatística (P > 0,05); Teste estatístico, regressão logística multivariada.

A análise univariada constatou que variáveis basais como “doses maiores de TH aplicadas via IIAC e por paciente”, “infiltração poliarticular” e “estar usando leflunomida” foram associadas com as piores respostas à IIAC. Talvez uma dose mais agressiva de TH administrada via IIAC e um maior número de articulações infiltradas estejam associados a maior exacerbação articular pós-IIAC e, por conseguinte, com uma percepção mais clara de agravamento no curto prazo.

Por outro lado, as variáveis “administrar IIAC na MCF” e “administrar IIAC no cotovelo”, classe funcional II” e “doses maiores de TH por articulação e por paciente” foram repetidamente associadas com melhores respostas à IIAC, especialmente em longo prazo. Já foi demonstrado que algumas destas variáveis são melhores preditores de resposta para IIAC com o uso de TH, mais notavelmente “administrar IIAC no cotovelo” e “administrar IIAC na MCF”.<sup>6,11</sup> No entanto, “classe funcional III”, “dose oral maior de corticosteroide” e “dose maior de TH por paciente” não foram identificadas como bons preditores de resposta à IIAC em longo prazo. Dose maior de TH corretamente introduzida no espaço articular poderia se revelar mais eficaz do que uma dose mais baixa, embora esta conclusão dependa de confirmação com estudos prospectivos.

Já foram publicados outros estudos avaliando preditores de resposta à IIAC,<sup>15,22-25</sup> mas poucos deles usaram TH como o corticosteroide escolhido.<sup>22,24</sup>

No estudo realizado por Green et al.,<sup>15</sup> 51 pacientes com  $\leq 5$  articulações com sinovite foram tratados por IIAC de metilprednisolona. Os preditores de resposta foram estudados e o desfecho primário foi “resposta completa em 12 semanas”. Vinte e nove pacientes (57%) obtiveram uma resposta completa em duas semanas. O melhor preditor de resposta em 12 e 26 semanas foi “resposta completa em duas semanas”.<sup>15</sup> O presente estudo utilizou TH em vez de metilprednisolona, avaliou um número maior de pacientes e não estudou a relação entre as respostas à IIAC obtidas no primeiro momento de avaliação e as respostas obtidas durante os períodos de avaliação subsequentes.

Eder et al.<sup>25</sup> avaliaram as respostas à IIAC em 220 pacientes com artrite psoriática submetidos a 245 IIAC. Os fatores clínicos associados com boa resposta foram: duração da psoríase [Odds Ratio (OR)=1,03] e utilização de MTX ou agentes anti-TNF no momento da infiltração (OR=2,68). Infiltração em grandes articulações (OR=4,58), velocidade de hemossedimentação elevada (OR=15,0) e polimorfismo de MIF (OR=3,2) foram fatores associados à recidiva, enquanto ausência de danos clínicos e/ou radiográficos (OR=0,23) e tempo de doença (OR=0,92) reduziram o risco de recidiva.<sup>25</sup> Da mesma forma que no nosso estudo, Eder et al.<sup>25</sup> também estudaram um número maior de pacientes; esses autores descobriram que uso de MTX foi um fator preditivo de resposta à IIAC. No entanto, as doenças estudadas foram diferentes, o que torna difícil a comparação entre os dois conjuntos de resultados.

Hetland et al.<sup>23</sup> avaliaram a resposta à IIAC de betametasona em 160 pacientes com AR precoce. 1373 articulações (tornozelos, cotovelos, joelhos, MCF, metatarsalangeanas, interfalangeana proximal (IFP), ombros, punhos) foram infiltradas (uma vez, ou em infiltrações repetidas) durante dois anos. Todas as áreas articulares tiveram boa sobrevida da infiltração intra-articular após dois anos, e a mais longa

sobrevida foi detectada em articulações IFP: 73,7%. Escore IRM para sinovite mais alto nas articulações MCF e negatividade para anti-CCP foram associados com pior sobrevida da infiltração intra-articular, enquanto IgM-RF e proteína C-reativa não foram. Como ocorreu em nosso estudo, infiltração IIAC em pequena articulação da mão foi bom preditor para resposta à IIAC. No entanto, a presença de fator reumatóide positivo foi associada com piores respostas à IIAC em T24 e, além disso, não foram aplicadas infiltrações repetidas no mesmo espaço articular. O momento de início da AR e a medicação injetada foram importantes diferenças entre os estudos.

De acordo com nossa análise de regressão logística multivariada, a associação com melhor resposta à IIAC foi observada em apenas sete variáveis basais. “Ser do gênero masculino” e “cor não branca da pele” foram associados com melhores respostas à IIAC no curto prazo. No entanto, foram observadas associações mais robustas com melhor resposta à IIAC em longo prazo (24 semanas) para as variáveis “aplicar IIAC no cotovelo e MCF”, “aplicar infiltração poliarticular”, “estar usando metotrexato” e “dose total maior de TH por paciente”. Como demonstrado inicialmente pela análise univariada, “aplicar IIAC no cotovelo” e “aplicar IIAC na MCF” permaneceram sendo as variáveis basais preditivas de melhor resposta à IIAC. O benefício da infiltração poliarticular, implicando utilização de uma dose total maior de corticosteroide por paciente, foi comprovado por estudos controlados anteriormente publicados que usaram metilprednisolona e TH.<sup>11,26</sup> Como já tinha sido sugerido por Eder et al.,<sup>25</sup> “estar tomando metotrexato”, dada sua ação modificadora da doença em casos de sinovite, favorece uma resposta positiva à IIAC, em comparação com os casos em que esta medicação não foi usada em pacientes com artrite psoriática.

No presente estudo, “aplicar IIAC na MCF”, “aplicar infiltração poliarticular” e “dose total maior de TH por paciente” foram preditores tanto de pior como de melhor resposta a curto e longo prazo, respectivamente. Isso sugere que a exacerbação articular pós-IIAC pode ser causa das piores respostas em curto prazo.

Os piores preditores de resposta em longo prazo – “ter fator reumatóide positivo e classe funcional III” e “estar usando corticosteroide oral no momento da IIAC” – sugerem uma resposta pior à IIAC em pacientes padecendo de uma doença mais grave. No entanto, “estar usando cloroquina” está associado a uma pior resposta à IIAC, quer em curto prazo, quer em longo prazo. É possível que o mecanismo de ação da cloroquina interfira com TH, um corticosteroide microcristalino administrado por via intra-articular. Mas esta associação nunca foi estudada, havendo necessidade de um estudo prospectivo específico para esclarecimento dessa dúvida.

Uma das limitações deste estudo é que os anticorpos anticitrulina não foram medidos em nossos pacientes da amostra. Como apenas 0,2% dos pacientes estudados estavam sendo tratados com agentes imunobiológicos, as variáveis preditivas para melhor resposta à IIAC identificados neste estudo não podem ser extrapoladas para os pacientes tratados com tal medicação.

Finalmente, este é o primeiro estudo a identificar, em pacientes com AR, preditores basais para piores e melhores respostas para IIAC com TH, o corticosteroide com maior capacidade

atrofiante para uso intra-articular. Definir os fatores preditivos de resposta à IIAC pode se revelar algo extremamente útil na obtenção de recomendações mais adequadas para IIAC e, portanto, em melhor conduta terapêutica para pacientes com AR.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

- 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.
- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358:903-11.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;423:356-61.
- Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev [Review].* 2010;233:233-55.
- Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:976-86.
- 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.
- Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled randomized double-blind trial. *Clinics (São Paulo).* 2009;64:1187-93.
- Dos Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Silva CP, et al. Effectiveness of radiation synovectomy with Yttrium-90 and Samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled, randomized, double-blinded trial. *Clinical Rheumatol.* 2011;30:77-85.
- Parmigiani L, Furtado RN, Lopes RV, Ribeiro LH, Natour J. Joint lavage associated with triamcinolone hexacetonide injection in knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled study. *Clinical Rheumatol.* 2010;29:1311-5.
- 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;27:214-21.
- 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;32:1691-8.
- Luz KR, Furtado RN, Nunes CC, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Ultrasound-guided intra-articular injections in the wrist in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1198-200.
- 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.
- Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;235-63.
- Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Astin P, Proudman S, Conaghan PG, et al. Predictors of outcome in patients with oligoarthritis: results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1177-83.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
- Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:498-502.
- Canoso JJ. Aspiration and injection of joints and periarticular tissues (including intra-articular and intralesional therapy). 4th ed. In: Hochberg MC SA, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors, editor: Mosby; Elsevier; 2007.
- Canoso JJ. Therapeutic Injections of Joints and Soft Tissues. 13th ed. In: Klippel JH SH, Crofford LJ, White PH, editor: Springer; 2008.
- Intra-articular radioactive yttrium and triamcinolone hexacetonide: an inconclusive, trial, Arthritis and Rheumatism Council Multicentre Radiosynoviorthesis Trial, Group, *Ann Rheum Dis.* 1984;43:620-3.
- Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FP, Moolenburgh JD, Swen WA, Bruyn GA, et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? Results of an eighteen-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3391-402.
- Lanni S, Bertamino M, Consolaro A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Galasso R, et al. Outcome and predicting factors of single and multiple intra-articular corticosteroid injections in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1627-34.
- Hetland ML, Ostergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:851-6.
- Ravelli A, Manzoni SM, Viola S, Pistorio A, Ruperto N, Martini A. Factors affecting the efficacy of intraarticular corticosteroid injection of knees in juvenile idiopathic arthritis. *The J Rheumatol.* 2001;28:2100-2.
- Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1367-73.
- Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, McGonagle D, et al. Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1809-19.