

## **Eficácia da infiltração intra-articular de acetato de metilprednisolona versus triancinolona acetona ou triancinolona hexacetona na artrite inflamatória ou osteoartrite de joelho.**

Silvinato A, Bernardo WM

### **INTRODUÇÃO**

Vários estudos sugerem uma boa eficácia e segurança das injeções intra-articulares (IA) de corticosteroides (CE) em crianças e adultos, no tratamento de doenças como: artrite inflamatória, osteoartrite (OA), síndrome do manguito rotador, epicondilite e síndrome do túnel do carpo<sup>1-3</sup>.

A osteoartrite é a doença articular crônica mais comum em todo o mundo<sup>4</sup>. É uma doença articular degenerativa que afeta a cartilagem articular levando a dor nas articulações, rigidez, inchaço e disfunção. Ela tem uma etiologia multifatorial (idade, obesidade, trauma, mau alinhamento e genética)<sup>5</sup>. A articulação mais comumente afetada pela osteoartrite é o joelho, e a literatura mostra que mais de 10% dos homens e mais de 13% das mulheres sofrem desta doença articular degenerativa<sup>6</sup>. Os esteroides intra-articulares são uma boa alternativa para os pacientes com osteoartrite.

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que envolve principalmente articulações diartroidais. A injeção intra-articular de glicocorticoide (GC) tem sido utilizada há mais de meio século no tratamento da sinovite refratária em pacientes com AR. Existem dados limitados sobre a eficácia da injeção intra-articular de várias preparações de GCs na articulação inflamada<sup>7</sup>.

### **OBJETIVO**

O objetivo desta avaliação é de, considerando os estudos primários, fornecer a melhor evidência disponível na atualidade sobre a eficácia e segurança da infiltração intra-articular de acetato de metilprednisolona, triancinolona acetona e triancinolona hexacetona, no tratamento da artrite inflamatória e osteoartrite de joelho.

### **MÉTODO**

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da eficácia e dano do uso de acetato de metilprednisolona, triancinolona acetona e triancinolona hexacetona, no tratamento da artrite inflamatória e osteoartrite de joelho seguiu os seguintes passos: elaboração da questão clínica,

# Revisão

## SISTEMÁTICA



estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência.

### QUESTÃO CLÍNICA

Qual a eficácia e dano do acetato de metilprednisolona na comparação com triancinolona acetonida ou triancinolona hexacetona, no tratamento da artrite inflamatória e osteoartrite de joelho?

### PERGUNTA ESTRUTURADA (PICO)

**Paciente** – Pacientes adultos com artrite inflamatória ou osteoartrite de joelho

**Intervenção** – Única infiltração com acetato de metilprednisolona

**Comparação** – Triancinolona acetonida ou triancinolona hexacetona

**Outcome** – Dor, função e eventos adversos

### CRITÉRIOS INICIAIS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

- Componentes do PICO
- Estudos comparativos experimentais (ensaio clínico controlado randomizado)
- Sem limite de período consultado
- Sem limite de idiomas considerados
- Texto completo disponível obrigatório

### FONTES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

Medline (via PubMed), Central (Cochrane), Lilacs (via BVS), busca manual.

### ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS

Buscas realizadas até 18 de junho de 2017.

Medline

**Busca 1:** (Methylprednisolone AND Triamcinolone) AND Injections, Intra-Articular = 54 (estudos recuperados)

**Busca 2:** (Methylprednisolone OR Triamcinolone OR Glucocorticoid) AND Injections, Intra-Articular AND (Shoulder Joint OR Shoulder OR Knee Joint OR Knee) = 637

**Busca 3:** 1 OR 2 = 669

# Revisão

## SISTEMÁTICA

**Busca 4:** (1 OR 2) AND Random\* = 228

Demais bases informatizadas – ‘Methylprednisolone AND Triamcinolone’

Busca manual – referência das referências, revisões sistemáticas.

### SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo e, por fim por meio de seu texto completo, sendo este último submetido à avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

Medline

- Selecionados pelo título: 20
  - Selecionados pelo resumo: 6
  - Selecionados por meio de texto completo e avaliação crítica: 5
- Central (Cochrane)
- Selecionado um (excluído por falta de texto completo)

Lilacs (via BVS)

- Selecionados: 0

Busca manual – referência das referências, revisões sistemáticas.

- Selecionados: 0

### AVALIAÇÃO CRÍTICA E FORÇA DA EVIDÊNCIA

A força da evidência dos estudos experimentais foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)<sup>8,9</sup>.

### EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os resultados obtidos dos estudos incluídos foram relativos às médias e desvios padrão dos escores (dor, função), e ao número de pacientes que apresentaram recidiva (‘flare’) com a terapia IA, comparando acetato de metilprednisolona com triancinolona acetonida ou triancinolona hexacetona, no tratamento da artrite inflamatória e osteoartrite de joelho. Quando os resultados estavam expressos de forma gráfica estes, sempre que possível, foram estimados a partir das respectivas figuras.

Os desfechos dos estudos, por não poderem ser agrupados, utilizaram-se das mesmas medidas para expressar os seus resultados individuais. Todos os resultados estarão disponíveis em tabelas nos anexos.

### DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho
- Será por desenho de estudo (ensaio clínico randomizado)

### SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

- A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita;
- Terá a sua força estimada (Oxford/GRADE)<sup>5,6</sup> em 1b e 1c (graus A) ou forte, e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca;
- Será considerada a evidência de maior força.

### RESULTADOS

Recuperou-se 229 trabalhos. Desses foram selecionados pelo título 21 e depois pelo resumo 7, tendo sido acessado os textos completos de 5 estudos.

Após a análise dos textos completos foram incluídos nesta avaliação 5 estudos<sup>10-14</sup>.

O principal motivo de exclusão foi a não resposta ao PICO. Dois trabalhos foram excluídos por indisponibilidade de texto completo (Referências excluídas)

No final dos resultados será elaborada a síntese global da evidência.

Dois ensaios clínicos randomizados (ECRs)<sup>10,11</sup> avaliam o uso do acetato de metilprednisolona (AM) em pacientes com artrite reumatoide, comparando-o com triancinolona acetonida (TA) e triancinolona hexacetona (TH).

O primeiro ECR (Kumar A et al. [2017])<sup>10</sup> randomizou 100 pacientes, com idade variando entre 18 e 65 anos, portadores de artrite reumatoide (n = 89) ou espondiloartrose (n = 11) e que apresentavam uma articulação do joelho agudamente inchada (definida como duração  $\geq 1$  semana e  $< 24$  semanas). Foram excluídos aquele que tinham recebido infiltração de esteroide na mesma articulação nos últimos 3

meses. Uso adicional intramuscular ou IA (outra articulação) de corticosteroide ou escalonamento de esteroides orais não foi permitida (prednisolona  $\geq 7,5$  mg/dia), durante 4 semanas. Não houve uso de anestésico local ou diluído ao corticosteroide. Os pacientes receberam infiltração única com AM ou TA (80 mg, 2 ml para ambos). Os follow-ups foram em 4, 12 e 24 semanas ou sempre que apresentassem suspeita de recidiva (retorno da dor ou inchaço a um estado semelhante ou superior à visita basal para na semana  $\geq 1$ ). Os pacientes classificaram a dor e o inchaço na articulação alvo usando uma escala numérica (NRS) variando de 0 a 10. O desfecho primário avaliado foi o tempo de recidiva ('flare') em 24 semanas e os secundários a alteração na dor e inchaço relatados pelo paciente em 4, 12 e 24 semanas; amplitude de movimento em 24 semanas e eventos adversos. Não houve diferença entre os grupos em relação ao número de pacientes que apresentaram recidiva em até 24 semanas (RRA = 0%, IC95% 0,15 a 0,15; NNH = NS). O tempo médio para recidiva não foi significativamente diferente entre os grupos AM e TA (20.8 [IC95% 18.8–22.7] semanas e 20.9 [IC95% 19.0–22.8] semanas, respectivamente;  $p = 0.9$ ; hazard ratio = 1.0 [IC95% 0.4–2.5]). Em ambos os grupos, houve redução significativa na dor e no inchaço em todas as visitas na comparação com a visita basal ( $p = 0,001$ , para todas comparações). Entretanto, não houve diferenças intergrupais (AM vs TA) significativas em 4, 12 e 24 semanas ( $p > 0,05$  para todas comparações). Na análise por ITT, em 24 semanas, os resultados (média  $\pm$  SD) para dor e inchaço (AM vs TA) foram 2.5(2.3) vs 3.4 (3.1),  $p = 0.33$  e 2.4(2.8) vs 2.9 (3.0),  $p = 0.16$ , respectivamente. Houve melhora no número de pacientes com flexão normal do joelho em ambos os grupos, porém, sem diferença entre eles em até 24 semanas (NNT = NS). Não houve síncope vasovagal, hematoma, infecção ou hipopigmentação em qualquer paciente. Portanto, não foram encontradas diferenças significativas na eficácia entre infiltrações de joelho com AM e TA, em pacientes com artrite inflamatória crônica, ao longo de um período de 24 semanas.

Um segundo ECR (Bird HA, et al [1979])<sup>11</sup> randomizou 30 pacientes adultos, ambulatoriais ou internados, com artrite reumatoide clássica ou definida (critérios da American Rheumatism Association) com ambos joelhos afetados simetricamente pela doença, em três grupos com infiltração única de: AM (40 mg em 1 ml;  $n = 10$ ), TH (20 mg em 1 ml;  $n = 10$ ) e acetato t-butil de prednisolona 20 mg em 1 ml;  $n = 10$ ). Pacientes que receberam esteroides IA ou sistêmicos nos 3 meses anteriores ao início do estudo foram excluídos. A terapia com drogas permaneceu constante ao longo do estudo. Os pacientes foram acompanhados por 6 semanas e os desfechos avaliados foram: dor pela escala

visual analógica (EVA), duração da rigidez matinal, força de preensão, índice articular de Ritchie e índice termográfico. A melhora no escore médio da dor foi maior com TH do que com AM na semana 1 ( $p < 0,05$ ), porém, esta diferença não foi significativa em 2 semanas, sugerindo um início de ação mais rápido com TH em comparação com MP. A eficácia global foi semelhante, sem melhora no índice articular, rigidez matinal ou força de apreensão com nenhum dos corticosteroides na comparação com a visita basal ( $p > 0,5$  para todas comparações), em até 6 semanas.

Três ECRs avaliaram o uso do AM em pacientes com osteoartrite, comparando-o a TH ou TA.

O primeiro ECR, triplo cego, (Lomonte AB, et al [2015])<sup>12</sup> incluiu 100 pacientes, em uma análise por intenção de tratamento, portadores de OA do joelho, classificação radiológica Kellgren-Lawrence grau II e III, EVA de dor no joelho  $\geq 40$  mm (máximo 100 mm), idade  $\geq 40$  anos e falha no controle dos sintomas com analgésicos e/ou AINEs prévios ou atuais. Foram excluídos pacientes com infiltração de corticosteroide ou ácido hialurônico nos 6 meses anteriores ao início do estudo, em uso de anticoagulantes, IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes com doença grave foram excluídos e o estudo controlou a analgesia, AINEs e agentes condroprotetores. Não foram permitidas novas terapias farmacológicas ou não farmacológicas para OA de joelho durante o estudo. Houve randomização em dois grupos (50 pacientes em cada grupo), com infiltração única: THA (40 mg [2 ml de 20 mg / ml]) e AM (40 mg [1 ml de 40 mg / ml mais 1 ml de lidocaína para dar volumes de injeção equivalentes]). O tempo de seguimento foi de 24 semanas, com visitas em 4, 12 e 24 semanas. A avaliação da dor pelo paciente por meio da EVA (0 - 100 mm) na semana 4 foi considerado o desfecho primário, ficando a avaliação da dor pelo paciente nas semanas 12 e 24 como um dos desfechos secundários. Os outros desfechos secundários foram: avaliação global da doença pelo paciente (EVA), avaliação global da doença pelo médico (EVA), avaliação global da doença pelo paciente (escala de Likert), questionário de OA WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis), índice algofuncional de Lequesne, critérios de resposta OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International) para melhora significativa e eventos adversos; todos avaliados nas semanas 4, 12 e 24. Ambos os grupos mostraram benefícios significativos para dor (EVA) em quatro semanas, o que foi mantido em menor grau em 24 semanas. Houve também melhorias sustentadas nas medidas dos desfechos secundários, incluindo o escore WOMAC (medida composta de dor, função e rigidez relacionadas à atividade). Entretanto, não houve diferença (média  $\pm$  SD) significativa entre os grupos AM (48.1  $\pm$  28.7) e TH (46.4  $\pm$  31.8) na avaliação

da dor pela EVA na semana 4 ( $p = 0,352$ ), assim como nos follow-ups 12 e 24 semanas. Todos os desfechos secundários avaliados em 4, 12 e 24 semanas não mostraram diferença, com significância estatística, entre AM e TH ( $p > 0,05$  para todas as comparações). Houve 1 evento adverso no grupo AM (artrite pós infiltração [dor, inchaço, vermelhidão e derrame articular]) no dia seguinte ao procedimento e nenhum no grupo TH. Este estudo forneceu forte evidência de que as injeções de TH e MA IA são igualmente eficazes na redução da dor e melhora da função em pacientes com OA de joelho, que não conseguiram controlar os sintomas com analgésicos ou AINEs.

Outro ECR (Yavuz U, et al. [2012])<sup>13</sup> randomizou 120 pacientes (55 – 75 anos) com queixa de dor no joelho, que preencheram os critérios clínicos de classificação pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para osteoartrite de joelho, com a gravidade da dor  $\leq 5$  pela EVA (0–10 cm), e grau  $\geq 2$  na escala de classificação radiológica de Kellgren e Lawrence (doença moderada a grave [grau IV]). Pacientes que receberam esteroide intra-articular nos últimos 3 meses, foram excluídos. Este estudo de 12 semanas (30 pacientes em cada grupo), controlado por placebo (soro fisiológico IA [NaCl 0,09%, 1 ml]), comparou infiltração única de três diferentes corticosteroides (AM 40 mg [1 ml], TA 40 mg [1 ml] e fosfato dissódico de betametasona 3 mg, 1 ml). Os desfechos analisados até 12 semanas foram: dor pela escala visual analógica (0–10 cm [EVA]), função pelo índice de Lequesne (IL) e eventos adversos. Os três corticosteroides promoveram melhora sintomática e funcional até 12 semanas, porém, o AM foi mais eficaz no alívio da dor em relação aos outros agentes (TA, fosfato dissódico de betametasona e soro fisiológico), até a 6ª semana;  $p < 0,05$  para todas as comparações. Não houve diferença com significância estatística entre os grupos AM e TA quanto à melhora no estado funcional (IL) até 12 semanas (análise na 1ª, 3ª, 6ª e 12ª semanas). Não foram observadas complicações locais ou sistêmicas associadas às infiltrações.

Um terceiro ECR (Pyne D et al. [2004])<sup>14</sup> incluiu 57 pacientes (idade média de 62,5 anos) com OA de joelho, derrame presente, que preencheram os critérios do ACR (clínico e radiográfico) para AO de joelho, apresentando alterações radiográficas de OA de pelo menos grau II, de acordo com o sistema de classificação de Kellgren–Lawrence. Pacientes com infiltração nos últimos 3 meses foram excluídos, assim como aqueles com OA grave (obliteração completa do espaço articular no raio-X). Os pacientes foram randomizados para receber IA única de AM 40 mg, 1ml ( $n = 28$ ) ou TH 20 mg, 1 ml ( $n = 29$ ). O tempo de seguimento foi de 8 semanas (análise em 0, 3 e 8 semanas) e os desfechos avaliados foram a intensidade da dor pela EVA (0 – 100 mm), estado funcional pelo índice

de Lequesne (IL) e o tempo para subir e descer escada (TDSE) com corrimão. Houve melhora significativa na dor com IA de AM e TH em comparação com a visita basal, porém, o TH foi mais eficaz do que o AM na redução da dor (EVA) na semana 3 (32.9 mm, IC95% 23.4–42.4 mm vs 13.7 mm, IC95% 2.8–24.8 mm;  $p < 0,01$ ). Isso sugere um início mais rápido de alívio da dor com TH comparado ao MP. Somente o AM manteve esse benefício (redução da dor) significativo na semana 8 em comparação com a visita basal ( $p < 0,05$ ), mas não houve diferença entre TH e AM neste follow-up ( $p = 0,17$ ). Comparado com a visita basal, ambos corticosteroides IA deram uma melhora significativa no índice de Lequesne (IL) na semana 3, mas somente AM manteve um benefício significativo na semana 8 ( $p < 0,05$ ). Entretanto, não houve diferença significativa entre os dois fármacos na avaliação da função (IL e TDSE) em 3 e 8 semanas ( $p > 0.05$  para todas comparações).

### DISCUSSÃO

Um pequeno número de ECRs de boa qualidade avaliando a eficácia da infiltração intra-articular de corticosteroides na artrite reumatoide ou osteoartrite de joelho, pequenos tamanhos amostrais na maioria dos estudos, qualidade metodológica variável, heterogeneidade das medidas de resultados, diferentes e curtos períodos de seguimento e doses diferentes de corticosteroides avaliadas dificultam o estabelecimento de conclusões firmes para orientar o tratamento.

### SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

- AM e TA são igualmente eficazes em infiltrações de joelho para tratamento da artrite reumatoide. (GRADE: 1A)
- A infiltração com AM é mais eficaz no alívio da dor em relação a TA em pacientes com OA de joelho, até a 6ª semana e igualmente eficazes na melhora da função até 12 semanas. (GRADE: 1B)
- O uso de TH pode ser favorecido sobre AM para a artrite do joelho (AR ou AO; análise de 1 e 3 semanas, respectivamente) com base no início de ação mais rápido para alívio da dor. (GRADE: 1B)
- Não existe diferença entre infiltração com AM e TH, no alívio da dor para AR de joelho entre 2 e 6 semanas. (GRADE: 1B)
- Não existe diferença entre infiltração com AM e TH no alívio da dor para OA de joelho entre



4 e 24 semanas. (GRADE: 1A)

- Não existe diferença entre infiltração de joelho com AM e TH quando é avaliada a melhora funcional, até 6 semanas, em pacientes com AR. (GRADE: 1B)
- Não existe diferença entre infiltração de joelho com AM e TH quando é avaliada a melhora funcional, até 24 semanas, em pacientes com OA. (GRADE: 1A)

GRADE 1A = Recomendação forte, evidência de alta qualidade, GRADE 1B = Recomendação forte, evidência de qualidade moderada.

### Referências incluídas

1. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;(2):CD005328. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD005328. PMID: 16625636
2. Gaujoux-Viala C, Dougados M, Gossec L. Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendinitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1843-9. PMID: 19054817
3. Centeno LM, Moore ME. Preferred intraarticular corticosteroids and associated practice: a survey of members of the American College of Rheumatology. *Arthritis Care Res* 1994;7:151-5. PMID: 7727555
4. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58:26-35. PMID: 18163497
5. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010;26:371-86. PMID: 20699160
6. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010 ;26:355-69. PMID: 20699159
7. Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Valaee L, Kolahi S, Rashtchizadeh N, Amirkhiz MB, et al. 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 ;35:2887-2891. PMID: 27572327
8. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence disponível em <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
9. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174-81. PMID: 16424429
10. Kumar A, Dhir V, Sharma S, Sharma A, Singh S. Efficacy of Methylprednisolone Acetate Versus Triamcinolone Acetonide Intra-articular Knee Injection in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis: A 24-Week Randomized Controlled Trial. *Clin Ther* 2017;39:150-158. PMID: 28012569
11. Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38:36-9. PMID: 373651

# Revisão SISTEMÁTICA

## Referências incluídas

12. Lomonte AB, de Moraes MG, de Carvalho LO, Zerbini CA. Efficacy of Triamcinolone Hexacetonide versus Methylprednisolone Acetate Intraarticular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-week Study. *J Rheumatol* 2015;42:1677-84. PMID: 26136485.
13. Yavuz U, Sökücü S, Albayrak A, Oztürk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:3391-6. PMID: 22057944
14. Pyne D, Ioannou Y, Mootoo R, Bhanji A. Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatol* 2004;23:116-20. PMID: 15045624

## Referências excluídas

Estudos excluídos por falta de texto completo

1. Thorpe P (1985) Intra-articular triamcinolone acetonide and methylprednisolone acetate in arthritis. *Curr Ther Res Clin Exp* 38(3):513-518.
2. Bain LS, Balch HW, Wetherly JM, Yeadon A. Intraarticular triamcinolone hexacetonide: double-blind comparison with methylprednisolone. *Br J Clin Pract.* 1972 Dec;26(12):559-61. PMID: 4567862

**TABELA 1**

**TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DO ESTUDO**

<b>Estudo</b>	<b>População (N)</b>	<b>Intervenção (N)</b>	<b>Comparação (N)</b>	<b>Outcome</b>	<b>Tempo Seguimento</b>
Kumar A, et al (2017)	Foram incluídos 170 pacientes (18 a 65 anos) com artrite reumatoide (n = 89) ou espondiloartrose (n = 11) e uma articulação do joelho agudamente inchada (definida como duração $\geq 1$ semana e $< 24$ semanas). Foram excluídos pacientes que receberam infiltração de esteroide na mesma articulação nos últimos 3 meses.	N = 50 Infiltração intra-articular de AM (80 mg, 2 mL) na articulação do joelho. Nenhum anestésico local foi injetado na pele ou misturado com esteroides Uso adicional intramuscular ou intra-articular (outra articulação) de corticosteroide ou escalonamento de esteroides orais não foi permitida (prednisona $\geq 7,5$ mg / d), durante 4 semanas.	N = 50 Infiltração intra-articular de TA (80 mg, 2 mL) na articulação do joelho.	O desfecho primário foi o tempo para recidiva em 24 semanas. Os desfechos secundários incluíram al- teração na dor relatada pelo paciente e in- chaço em 4, 12 e 24 semanas; amplitude dos movimentos (normal, leve, moderada ou severamente restrita) em 24 semanas e eventos adver- sos. Os pacientes classificaram a dor e o inchaço na articulação alvo usando uma escala numérica (NRS) variando de 0 a 10.	4, 12 e 24 semanas ou sempre que apresentas- sem suspeita de recidiva.

AM = acetato de metilprednisona, TA = triancinolona acetona, NRS = escala numérica.

# Revisão SISTEMÁTICA

**TABELA 2**

<b>TABELA DESCRITIVA DOS VIESES NO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - (KUMAR A ET AL. 2016)</b>							
Questão focal?	Randomização apropriada?	Alocação vendada?	Cegamento?	Perdas descritas? < 20% ?	Características prognósticas semelhantes nos grupos?	Desfechos apropriados? Medidos de forma apropriada? No tempo apropriado?	AIT
Sim	Sim	Sim	Cegamento do paciente	descritas e < 20%	Sim	Sim	Sim

AIT = análise por intenção de tratamento      CÁLCULO AMOSTRAL: PRESENTE

**TABELA 3**

ESTUDO	OUTCOME	RESULTADOS
<p>Kumar A, et al (2016) Artrite reumatoide e espondiloartrite.</p>	<p>Desfecho primário: tempo para recidiva em 24 semanas; Desfechos secundários (4, 12 e 24 semanas); Mudança relatada pelo paciente (NRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dor</li> <li>• inchaço</li> </ul> <p>Amplitude de movimentos em 24 semanas; Eventos adversos.</p>	<p>Nove pacientes recidivaram em cada grupo ao longo de 24 semanas (RRA = 0%, IC95% 0,15 a 0,15; NNH = NS). O tempo médio para recidiva não foi significativamente diferente entre os grupos AM e TA (20.8[IC95% 18.8–22.7] semanas e 20.9 [IC95% 19.0–22.8] semanas, respectivamente; p = 0.9; hazard ratio = 1.0 [IC95% 0.4–2.5]).</p> <p>Em ambos os grupos, houve redução significativa na dor e no inchaço em todas as visitas na comparação com a visita basal (p = 0,001). Entretanto, não houve diferenças intergrupais (AM vs TA) significativas (4,12 e 24 semanas).</p> <p>Na análise por ITT, em 24 semanas, os resultados para dor e inchaço (AM vs TA) foram 2.5(2.3)* vs 3.4 (3.1), p = 0.33 e 2.4(2.8) vs 2.9 (3.0), p = 0.16, respectivamente.</p> <p>Não houve diferenças intergrupais significativas na amplitude dos movimentos em até 24 semanas. A flexão normal da articulação do joelho esteve presente em 28 e 25 pacientes (p = 0,17) na linha de base e em 38 e 37 pacientes, em 24 semanas (NNT = NS).</p> <p>Não houve infecção, hematoma ou hipopigmentação em nenhum paciente.</p>

\* média e SD, IC = intervalo de confiança, AM = acetato de metilprednisolona, TA = triancinolona acetonida, NRS = escala numérica, NNH = número necessário para dano, NS = não significante, NNT = número necessário para tratar.

**TABELA 4**

TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DO ESTUDO					
Estudo	População (N)	Intervenção (N)	Comparação (N)	Outcome	Tempo Seguimento
Bird HA, et al (1979).	Trinta pacientes ambulatoriais ou internados com artrite reumatoide clássica ou definida (critérios da ARA), com ambos joelhos afetados pela doença simetricamente. Pacientes que receberam esteroides intra-articulares ou sistêmicos nos 3 meses anteriores foram excluídos. A terapia com drogas permaneceu constante ao longo do estudo.	N = 10 Infiltração única em um joelho com AM(40mg em 1 ml).	N = 10 Infiltração única em um joelho com TH (20 mg em 1 ml). N = 10 acetato t-butil de prednisolona (20 mg em 1 ml). (COMPARAÇÃO NÃO INCLUIDA NESTA REVISÃO).	Dor pela EVA. Duração da rigidez matinal Força de preensão. Índice Articular de Ritchie Índice termográfico.	6 semanas.

ARA = American Rheumatism Association, AM = acetato de metilprednisolona, TH = triancinolona hexacetonida, EVA = escala visual analógica

# Revisão SISTEMÁTICA

**TABELA 5**

TABELA DESCRITIVA DOS VIESES NO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - (BIRD HA, ET AL. 1979)							
Questão Focal?	Randomização apropriada?	Alocação vendada?	Cegamento?	Perdas descritas? < 20%?	Características Prognósticas semelhantes nos grupos?	Desfechos apropriados? Medidos de forma apropriada? No tempo apropriado?	AIT
Sim	não descrita	não descrita	duplo cego Não descrito	não descreve perdas	sim	Desfechos são apropriados, porém, os valores para dor (eva) e amplitude de movimentos (rom) não foram relatados.	Não faz referência

AIT = análise por intenção de tratamento

CÁLCULO AMOSTRAL: PRESENTE

ESTUDO	OUTCOME	RESULTADOS
Bird HA, et al (1979) Artrite reumatoide.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimento de 6 semanas;</li> <li>• Dor pela EVA;</li> <li>• Duração da rigidez matinal;</li> <li>• Força de apreensão;</li> <li>• Índice Articular de Ritchie;</li> </ul>	<p>Melhora da dor: TH &gt; AM em 1 semana (<math>p &lt; 0.05</math>) diferença não mantida em 2 semanas (<math>p &gt; 0.1</math>).</p> <p>Na comparação com a visita basal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A rigidez matinal não mostrou melhora significativa em nenhum grupo, <math>p &gt; 0,5</math>.</li> <li>• A força de apreensão não mostrou mudanças significativas em nenhum grupo, <math>p &gt; 0,5</math>.</li> <li>• O índice articular não apresentou melhora significativa em nenhum grupo, <math>p &gt; 0,5</math>.</li> </ul> <p>As diferenças entre os grupos AM e TH não foram significantes para esses desfechos (duração da rigidez matinal, força de apreensão, índice Articular de Ritchie) em nenhum follow up, até 6 semanas.</p>

AM = acetato de metilprednisolona, TH = triancinolona hexacetonida, EVA = escala visual analógica.



TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DO ESTUDO

ESTUDO	POPULAÇÃO (N)	INTERVENÇÃO (N)	COMPARAÇÃO (N)	OUTCOME	TEMPO SEGUIMENTO
Lomonte AB, et al (2015).	<p>Analizados por AIT 100 pacientes.</p> <p>Pacientes OA do joelho, classificação radiológica Kellgren-Lawrence grau II e III, EVA de dor no joelho <math>\geq 40</math> mm (máximo 100 mm), idade <math>\geq 40</math> anos e falha no controle dos sintomas com analgésicos e/ou AINEs prévios ou atuais.</p> <p>Foram excluídos: pacientes com doença grave; infiltração de corticosteroide ou ácido hialurônico nos 6 meses anteriores; uso de anticoagulantes.</p>	<p>N = 50</p> <p>Única infiltração IA com AM 40 mg no joelho mais sintomático.</p> <p>Não foram permitidas novas terapias farmacológicas ou não farmacológicas para OA de joelho durante o estudo.</p>	<p>N = 50</p> <p>Única infiltração IA com TH 40 mg no joelho mais sintomático.</p>	<p>Desfecho primário: Avaliação da dor pelo paciente por meio da EVA (0 - 100mm) na semana 4.</p> <p>Desfechos secundários: Avaliação da dor pelo paciente nas semanas 12 e 24.</p> <p>Avaliação global da doença pelo paciente (EVA) nas sem. 4, 12 e 24.</p> <p>Avaliação global da doença pelo médico (EVA) nas sem. 4, 12 e 24.</p> <p>Avaliação global da doença pelo paciente (escala de Likert) nas sem. 4, 12 e 24.</p> <p>Questionário de OA WOMAC (dor, função e rigidez relacionada à atividade) - 4, 12 e 24 sem.</p> <p>Índice algofuncional de Lequesne - 4, 12 e 24 sem.</p> <p>Critérios de resposta OMERACT-OARSI - 4, 12 e 24 sem.</p> <p>Eventos adversos.</p>	<p>Avaliação em 4, 12 e 24 semanas.</p>

OA = osteoartrite, AM = acetato de metilprednisolona, TH = triancinolona hexacetonida, AINES = anti-inflamatório não esteroide, EVA = escala visual analógica, WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities, OMERACT-OARSI = Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International.

**TABELA 8**

<b>TABELA DESCRITIVA DOS VIESES NO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO (Lomonte AB, et al. 2015)</b>							
Questão focal?	Randomização apropriada?	Alocação vendada?	Cegamento?	Perdas descritas? < 20%?	Características prognósticas semelhantes nos grupos?	Desfechos apropriados? Medidos de forma apropriada? No tempo apropriado?	Ait
Sim	Sim	Sim	Triplo cego (paciente, intervenção e avaliação).	Sim e < 20% (perda = 10%).	Sim	Sim	Sim

AIT = análise por intenção de tratamento

CÁLCULO AMOSTRAL: PRESENTE

**TABELA 9**

ESTUDO	OUTCOME	RESULTADOS
Lomonte AB, et al (2015) Osteoartrite.	Dor pela escala visual analógica (EVA, 0 - 100 mm) nas semanas 4, 12 e 24. Avaliação global da doença pelos pacientes (EVA e escala Likert [LS]). Avaliação global da doença pelo médico (EVA). Questionário WOMAC Índice de Lequesne (IL) Critérios de resposta OMERACT-OARSI Eventos adversos.	<p>Não houve diferença significativa entre os grupos AM (<math>48.1 \pm 28.7</math>)* e TH (<math>46.4 \pm 31.8</math>)* na avaliação da dor pela EVA na semana 4 (<math>p = 0,352</math>), assim como, nos follow-ups 12 e 24 semanas.</p> <p>Nos follow-ups 4, 12 e 24 semanas:</p> <p>Não houve diferença entre os grupos durante o estudo (<math>p = 0,94</math> pela VAS e <math>p = 0,86</math> pela [LS]).</p> <p>Não houve diferença entre os grupos durante o estudo (<math>p = 0,54</math>).</p> <p>Não houve diferença significativa entre os tratamentos no escore total do questionário WOMAC durante o estudo (<math>p = 0,23</math>).</p> <p>A melhora no IL foi semelhante entre os grupos AM e TH (<math>p = 0,69</math>).</p> <p>Não houve diferença significativa entre os grupos AM e TH nas respostas ao tratamento de acordo com o critério OMERACT-OARSI (<math>p = 0,54</math>).</p> <p>1 evento adverso no grupo AM - artrite pós infiltração (dor, inchaço, vermelhidão e derrame articular no dia seguinte ao procedimento e nenhum no grupo TH).</p>

\* média  $\pm$ SD, OA = osteoartrite, AM = acetato de metilprednisolona, TH = triancinolona hexacetonida, EVA = escala visual analógica, WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities, OMERACT-OARSI = Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International, IL = Índice de Lequesne

**TABELA 10**

<b>TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DO ESTUDO E</b>					
<b>Estudo</b>	<b>População (n)</b>	<b>Intervenção (n)</b>	<b>Comparação (n)</b>	<b>Outcome</b>	<b>Tempo Seguimento</b>
Yavuz U, et al (2012).	N = 120 Pacientes com queixa de dor no joelho, que preencheram os critérios clínicos de classificação pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para osteoartrite do joelho, com a gravidade da dor $\leq 5$ pela EVA (0-10 cm), e grau $\geq 2$ na escala de classificação radiológica de Kellgren e Lawrence (doença moderada a grave). Pacientes que receberam esteroide intra-articular nos últimos 3 meses, foram excluídos.	N = 30 Infiltração articular única com AM 40 mg (1 ml).	N = 30 Infiltração intra-articular única com TA 40 mg (1 ml). N = 30 IA fosfato dissódico de betametasona (Grupo 3). N = 30 IA soro fisiológico (placebo - Grupo 4).	Dor pela Escala visual analógica (0-10 cm [EVA]). Função pelo índice de Lequesne (LFI) Eventos adversos.	1 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup> , 6 <sup>a</sup> e 12 <sup>a</sup> semanas.

IA = intra-articular, LFI = Lequesne Functional Index.

**TABELA 11**

TABELA DESCRITIVA DOS VIESES NO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - (YAVUZ U ET AL. [2012])							
Questão focal?	Randomização apropriada?	Alocação vendada?	Cegamento?	Perdas descritas? < 20%?	Características prognósticas semelhantes nos grupos?	Desfechos apropriados? Medidos de forma apropriada? No tempo apropriado?	AIT
Sim	Estratégia não relatada	Não descreve	Estratégia não relatada	Não descreve	Sim	Sim	Não relatada

AIT = análise por intenção de tratamento

CÁLCULO AMOSTRAL: AUSENTE

**TABELA 12**

ESTUDO	OUTCOME	RESULTADOS
Yavuz U, et al (2012) Osteoartrite.	Análise em 1, 3, 6 e 12 semanas. Intensidade da dor pela Escala visual analógica (0-10 cm [EVA]) Estado funcional pelo Índice de Lequesne Eventos adversos.	Os três corticosteroides promoveram melhora sintomática e funcional até 12 semanas, porém, o acetato de metilprednisolona foi mais eficaz no alívio da dor em relação aos outros agentes (triancinolona acetona, fosfato dissódico de beta-metasona e soro fisiológico), até a 6ª semana; $p < 0,05$ para todas as comparações.  Não houve diferença com significância estatística entre os grupos AM e TA quanto à melhora no estado funcional até 12 semanas.  Não foram observadas complicações locais ou sistêmicas associadas às infiltrações

AM = acetato de metilprednisolona, TA = triancinolona acetona, EVA = escala visual analógica.

TABELA 13

## TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DO ESTUDO

ESTUDO	POPULAÇÃO (N)	INTERVENÇÃO (N)	COMPARAÇÃO (N)	OUTCOME	TEMPO SEGUIMENTO
Pyne D, et al (2004).	Pacientes com OA do joelho, derrame presente e que preencheram os critérios do ACR (clínico e radiográfico) para AO do joelho, apresentando alterações radiográficas de OA de pelo menos grau II, de acordo com o sistema de classificação de Kellgren-Lawrence. Pacientes com infiltração nos últimos 3 meses foram excluídos, assim como aqueles com OA grave.	N = 28 Infiltração IA de AM 40 mg (1 ml).	N = 29 Infiltração IA de TH 20 mg (1 ml).	Intensidade da dor pela EVA (0-100 mm) Estado funcional pelo Índice de Lequesne Tempo para subir e descer escada com corrimão.	0, 3 e 8 semanas.

ACR = American College of Rheumatology, AM = acetato de metilprednisolona, TH = triancinolona hexacetonida, EVA = escala visual analógica.

**TABELA 14**

**TABELA DESCRITIVA DOS VIESES NO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - (Pyne et al. [2004])**

QUESTÃO FOCAL?	RANDOMIZAÇÃO APROPRIADA?	ALOCAÇÃO VENDADA?	CEGAMENTO?	PERDAS DESCRITAS? < 20% ?	CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS SEMELHANTES NOS GRUPOS?	DESFECHOS APROPRIADOS? MEDIDOS DE FORMA APROPRIADA? NO TEMPO APROPRIADO?	AIT
Sim	Estratégia não relatada	Estratégia não relatada	Duplo cego (paciente e avaliador)	Não descreve	Sim	Sim	Não

AIT = análise por intenção de tratamento

CÁLCULO AMOSTRAL: PRESENTE

**TABELA 15**

ESTUDO	OUTCOME	RESULTADOS
Pyne, et al (2004) Osteoartrite.	<p>Seguimento 3 e 8 semanas Intensidade da dor pela EVA (0-100 mm).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estado funcional pelo índice de Lequesne (IL).</li> <li>Tempo para subir e descer escada com corrimão (TDSE).</li> </ul>	<p>O TH foi mais eficaz do que o AM na redução da dor na semana 3 (32.9 mm, IC95% 23.4-42.4 mm vs 13.7 mm, IC95% 2.8-24.8 mm; p &lt;0,01) ; essa diferença foi perdida na semana 8 (p = 0,17).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não houve diferença significativa entre os dois fármacos (AM vs TH) na avaliação da função (IL e TDSE) em 3 e 8 semanas (p &gt; 0.05 para todas comparações).</li> </ul>

IL – índice de Lequesne

