

Volume 14

Número 1

Janeiro/Março 2015

ISSN 1809-4635

DIREÇÃO EDITORIAL

Sandra Hiroko Watanabe

Revista Paulista de Reumatologia

TERAPIA INTRA-ARTICULAR:
MUITO ALÉM DO CORTICOIDE

EDITORA CONVIDADA

Rita N. Vilar Furtado



Uma publicação trimestral da
Sociedade Paulista de Reumatologia

www.reumatologiasp.com.br

**NÃO é
BIOLÓGICO**¹⁻⁴

Para pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais DMARDs¹

XELJANZ™ – UMA NOVA CLASSE DE TRATAMENTO PARA AR^{1,2}

 **É UMA NOVA TERAPIA¹⁻³**

É ORAL^{1,2}

- **O primeiro inibidor de JAK oral** aprovado para o tratamento da AR^{1,2}
- **Eficácia sustentada** em combinação com DMARDs não biológicos ou em monoterapia^{1,2}
- Perfil de **segurança** manejável^{1,2,5}
- **Meia-vida** aproximada de **3 horas¹**
- **Estudos em aproximadamente 4.800 pacientes com até 5 anos de exposição**, com 5% dos pacientes recrutados no Brasil^{6,7,8,9}

XELJANZ™
citrato de tofacitinibe

REFERÊNCIAS: 1. Bula do medicamento. 2. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013 Jun;73(8):857-74. doi: 10.1007/s40265-013-0065-8. Review. Erratum in: *Drugs*. 2013 Sep;73(14):1647. 3. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct;32(10):1415-24. [acesso em 2015 Jan 06]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3778229/pdf/10067.2013.Article.2329.pdf>. 4. Lundquist LM, Cole SW, Sikes ML. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014 Sep 18;5(4):504-11. 5. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein G, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;54(4):970-81. 6. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino J, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Kwok K, Valdez H, Benda Y, Zwillich SH, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. *J Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):2924-37. 7. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H, Komuro Y, Marcolino FMD, Brenol CV, Zerlini CAF, Arruda MS, Garcia EG, Rojo R. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: pooled Phase 2 and Phase 3 efficacy and safety data in Brazilian subpopulation. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(suppl):17. 8. Lomonte ABV, Radominski SC, Garcia E, Kwok K, Rojo R. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: an open label long-term extension study of efficacy and safety in a Brazilian subpopulation. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(suppl):178.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM COMBINAÇÃO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E IMUNOSSUPRESSORES POTENTES COMO AZATIOPRINA OU CICLOSPORINA. CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE AO XELJANZ™ OU A QUALQUER COMPONENTE DE SUA FORMULAÇÃO.

XELJANZ™ (citrato de tofacitinibe). Indicação: Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs. Contraindicações: Hipersensibilidade ao XELJANZ™ ou a qualquer componente da formulação. Advertências e Precauções: Não iniciar XELJANZ™ em pacientes com uma infecção ativa, incluindo infecções localizadas. Considerar os riscos e benefícios do tratamento em pacientes com infecções crônicas ou recorrentes, ou expostos a tuberculose, ou história de infecção grave ou oportunista. Monitorar o desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção, incluindo tuberculose, durante e após o tratamento com XELJANZ™. Interromper tratamento se paciente desenvolver infecção grave, infecção oportunista ou sepsis. Cautela ao tratar idosos e diabéticos devido à maior incidência de infecções. Considerar terapia antituberculose antes da administração de XELJANZ™ em pacientes com uma história de tuberculose latente ou ativa, e para pacientes com um teste negativo para tuberculose latente, mas que possuem fatores de risco para uma infecção por tuberculose. O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes japoneses tratados com XELJANZ™. Cautela nos pacientes com maior risco de perfuração gastrointestinal. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com contagem baixa de linfócitos (ou seja, menos de 500 células/mm³) devido a uma maior incidência de infecções. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com CAN menor do que 1000 células/mm³. Se CAN persistente de 500-1000 células/mm³, reduzir a dose ou interromper a administração até que CAN seja maior do que 1000 células/mm³. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com Hb<9 g/dL. Interromper o tratamento quando Hb< 8 g/dL ou quando Hb diminuir >2 g/dL durante o tratamento. O tratamento com XELJANZ™ foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos. Aumentos no colesterol total e LDL associados a XELJANZ™ podem ser reduzidos aos níveis pré-tratamento com uso de estatinas. O tratamento com XELJANZ™ foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas. A maioria destas anormalidades ocorreram em estudos com base na terapia DMARD. A monitorização hepática de rotina e pronta investigação das causas da elevação das enzimas são recomendadas. Se houver suspeita de lesão induzida por drogas, interromper a administração de XELJANZ™. Recomenda-se que vacinas vivas atenuadas não sejam administradas concomitantemente com XELJANZ™. O tratamento com XELJANZ™ não é recomendado no comprometimento hepático grave. A segurança e eficácia de XELJANZ™ em crianças desde neonatos até menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Gravidez: Categoria de Risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com XELJANZ™. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. Este medicamento contém lactose. Reações adversas: Muito comum: nasofaringite. Comuns: pneumonia, herpes zoster, bronquite, gripe, sinusite, cistite, faringite, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinase sérica, aumento de lipoproteína de baixa densidade, aumento de colesterol sérico, aumento de peso, dor abdominal, vômitos, gastrite, diarreia, náusea, dispepsia, hiperlipidemia, dislipidemia, dor musculoesquelética, artralgia, leucopenia, anemia, fadiga, edema periférico, cefaleia, insônia, hipertensão, dispnéia, tosse, erupção cutânea, distensão da articulação. Interações Medicamentosas: Evitar combinação com DMARDs biológicos e imunossupressores potentes tais como azatioprina e ciclosporina devido à possibilidade de imunossupressão aumentada e risco aumentado de infecção. Reduzir dose de XELJANZ™ para 5 mg uma vez ao dia quando em uso de inibidores potentes de CYP3A4 (ex: cetoconazol) e em pacientes que recebem uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C19 (ex: fluconazol). A coadministração com indutores potentes de CYP pode resultar em perda ou redução da resposta clínica (ex: rifampicina). Posologia: XELJANZ™ pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg, via oral, duas vezes ao dia. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais, em pacientes com comprometimento renal leve e em pacientes com comprometimento hepático leve. Reduzir dose para 5 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave e em pacientes com comprometimento hepático moderado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 1.0216.0235. Para informações completas, consulte a bula do produto (XELCOR-IT). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo - SP - CEP 04717-904 Tel.: 0800-7701575. www.pfizer.com.br.

Revista Paulista de Reumatologia

Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Fernanda Gomes Gonçalves Chaer, Hérica Cristiani Barra de Souza,
Nafice Costa Araújo, Sandra Hiroko Watanabe, Tatiana Molinas Hasegawa

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA EXECUTIVA 2014/2015

Presidente: Dawton Yukito Torigoe

Vice-Presidente: Eduardo Ferreira Borba Neto

Diretora Científica: Simone Appenzeller

1ª Secretária: Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretária: Nafice Costa Araújo

1º Tesoureiro: Cristiano Barbosa Campanholo

2ª Tesoureira: Andrea B. V. Lomonte

Presidente Eleito 2016/2017: Eduardo Ferreira Borba Neto

Conselho Fiscal e Consultivo

Manoel Barros Bértolo, Ari Stiel Radu Halpern, José Carlos Mansur Szajubok, Luiz Carlos Latorre, Paulo Louzada Junior

Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alexandre Wagner Silva de Souza, Carla Gonçalves Schahin Saad, Danieli Castro Oliveira Andrade, Elaine de Azevedo, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Rodrigo Luppino Assad, Silvana Brasília Sacchetti, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; 1º Secretário: Henrique Carriço da Silva; 2º Secretário: Plínio José do Amaral; Coordenadora Científica: Deborah Colucci Cavalcante de Souza

Comissão de Educação Médica

Cristiano Barbosa Campanholo, Fabíola Reis de Oliveira, Lucienir Maria da Silva, Rita Nely Vilar Furtado, Sérgio Couto Luna de Almeida, Wagner Felipe de Souza Weidebach

Representantes da Reumatologia Pediátrica

Clovis Artur Almeida da Silva, Eunice Mitiko Okuda, Maria Teresa S. L. R. Ascensão Terreri, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Virgínia Paes Leme Ferriani

Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes

Site

Herbert Klaus Mählmann, Rodrigo de Oliveira, Rodrigo Luppino Assad

Comissão do Interior

Araçatuba: Paulo de Tarso Nora Verdi; Bauru: Roberta de Almeida Pernambuco; Botucatu: Cláudia Saad Magalhães; Campinas: Ibsen Bellini Coimbra; Catanduva: Marianna Nuchar Marques; Marília: César Emile Baaklini; Ribeirão Preto: Fabíola Reis de Oliveira; Santos: João Perchiavalli Filho; São Carlos: Rogério Carvalho Vieira Chachá; São José do Rio Preto: Roberto Acayaba de Toledo; Sorocaba: José Eduardo Martinez; Vale do Paraíba: José Roberto Silva Miranda

Endereço

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 3284-0507
E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

Et Cetera Editora de Livros e Revistas

Direção: Kleber Kohn

Coordenação: Sílvia Souza

Jornalista: Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Rua Caraíbas, 176, Casa 8, Pompeia, CEP 05020-000, São Paulo, SP

Fones: (11) 3368-5095 / 3368-4545

www.etceteraeditora.com.br

SUMÁRIO

EDITORIAL

5 **Terapia intra-articular: muito além do corticoide**

Rita N. Vilar Furtado

ARTIGOS DE REVISÃO

6 **Infiltrações intra-articulares em artrite reumatoide**

Rita N. Vilar Furtado

12 **Infiltrações intra-articulares com corticosteroides na osteoartrite de joelho**

Andrea Barranjar Vannucci Lomonte

15 **Plasma rico em plaquetas (P.R.P.)**

José Carlos Nunes Tamashiro

Rita N. Vilar Furtado

20 **Uso intra-articular da toxina botulínica**

Jamille Godoy Mendes

Rita N. Vilar Furtado

26 **Sinovectomia radioisotópica**

Marla Francisca dos Santos

Rita N. Vilar Furtado

32 **Viscossuplementação**

Daniele Freitas Pereira

Rita N. Vilar Furtado

RHEUMA

36 **Consumo alimentar, perfil metabólico e estresse oxidativo**

Ana Beatriz Leite

37 **Noticiário**

38 **Agenda**

IMAGENS DA CAPA: Injeções intra-articulares com corticosteroide em pacientes com artrite reumatoide. Fonte: arquivo pessoal da editora convidada, Dra. Rita N. Vilar Furtado.

Terapia intra-articular: muito além do corticoide

A reumatologia é uma especialidade “plural”. E como não seria, já que trata de enfermidades tão heterogêneas e tangencia especialidades médicas tão diversas?

O clínico que decide pela reumatologia, normalmente o faz após se encantar pelas collagenoses. Então, quando entra verdadeiramente na especialidade, descobre que a reumatologia é muito mais diversa, e “diversidade” é “riqueza”. Mais que isso, é oportunidade de escolher entre várias subespecialidades médicas. O médico atraído pela autoimunidade das doenças características de reumatologia tem de se deparar, em sua formação, com muito mais que isso, já que a reumatologia não é apenas autoimunidade. Ele terá de lidar com alterações metabólicas, quadros degenerativos, alterações biomecânicas articulares, e, muito frequentemente, “dor”. Então, aquele médico jovem, enamorado do lúpus, percebe agora que terá de se redescobrir como um médico das articulações. Isso porque, apesar de ser a medicina interna a grande companheira do residente de reumatologia dos grandes hospitais escola, são as queixas articulares e periarticulares, inflamatórias ou não, e principalmente a “dor” articular, as novas companheiras do reumatologista do consultório.

É muito excitante constatar que nunca houve tantas opções terapêuticas para o tratamento do paciente reumático. E muito rapidamente o reumatologista em formação aprende todas as nuances do manejo das drogas imunobiológicas. É óbvio que isso é pertinente. Mas, além disso, ele terá de se familiarizar com drogas imunomoduladoras sintéticas e sintomáticas, terá de aprender conceitos de reabilitação e prescrição de exercício físico. E, finalmente, como médico clínico das articulações, pode lançar mão de uma gama de drogas a serem usadas por via intra-articular para otimizar o tratamento de seu doente, o que podemos chamar de “terapia intra-articular”.

A terapia intra-articular começou a ser utilizada na década de 1950 com a primeira injeção intra-articular de corticosteroide. Mas foi crescendo progressivamente com o surgimento de drogas com efeito anti-inflamatório, atrofiante de sinóvia, radioterápico, viscosuplementador.

Mais recentemente têm surgido drogas com potencial efeito analgésico neurogênico e outras com potencial efeito condroprotetor. Obviamente são necessários ainda estudos prospectivos controlados para que se defina a real aplicabilidade das novas drogas de uso intra-articular.

No entanto, já são estabelecidas a efetividade e a segurança do uso intra-articular dos corticosteroides atrofiantes no tratamento da artrite reumatoide e sua superioridade em relação a seu uso sistêmico. Mais ainda, a efetividade dessas drogas, mesmo que em curto prazo, é reconhecida em vários consensos de tratamento da osteoartrite, enfermidade que carece de tratamento efetivo e ao mesmo tempo seguro. Mesmo assim, tem-se a impressão de uma subutilização da terapia intra-articular como parte do tratamento do paciente reumático, além de uma heterogeneidade muito grande na formação do reumatologista nessa área.

Traremos nesta edição de conceitos já bem estabelecidos sobre o assunto, mas também de uma introdução do que podem vir a ser novas opções nas próximas décadas para a terapia intra-articular, essa que pode ser uma subárea muito excitante na prática da reumatologia.



RITA N. VILAR FURTADO

Reumatologista e fisiatra. Professora afiliada da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

E-mail: rvfurtado@hotmail.com

Infiltrações intra-articulares em artrite reumatoide

Rita N. Vilar Furtado

Reumatologista e Fisiatra. Professora afiliada da disciplina de Reumatologia
da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Endereço para correspondência:

Avenida Moema, n. 390, conj. 16, 17, 18, Moema
CEP 04077-022, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

rvmfurlado@hotmail.com

A artrite reumatoide (AR) é habitualmente a enfermidade reumática em que o tecido sinovial (*pannus*) se prolifera com maior exuberância e onde, através da produção de mediadores inflamatórios e invasão mecânica, esse tecido pode provocar lesão em qualquer dos componentes articulares⁽¹⁾.

Dessa forma, tecidos que antes do início da AR conviviam em harmonia, passam a sofrer dano constante e progressivo. Isso implica subluxações, inicialmente reversíveis, mas que, se não tratadas precoce e agressivamente, se tornarão deformidades estruturadas, o que implica disfunção seguida de incapacidade⁽¹⁾.

A erosão subcondral, um dos danos articulares mais característicos causados pelo *pannus* reumatoide, é variável que atualmente a reumatologia moderna tenta insistentemente evitar. Para isso, lança-se mão de uma gama de intervenções terapêuticas cada vez mais precoces e agressivas, onde quase sempre estarão presentes drogas sintéticas, que, quando falham, são seguidas de drogas imunobiológicas^(1,2). Muito precocemente, o reumatologista aprende os mecanismos de ação das drogas antirreumáticas, e segue fielmente as diretrizes de condutas nacionais ou internacionais para seu uso no manejo da doença.

É óbvio que isso é desejável, já que se trata de doença deformante e incapacitante. No entanto, outras intervenções terapêuticas, não consideradas sistêmicas, como a reabilitação e a terapia intra-articular, são muitas vezes subutilizadas e até mesmo subestimadas.

O *pannus* reumatoide é tratado por alguns autores como um tecido neoplásico – *like* – e deve ser combatido como tal, levando-se em conta todas as opções terapêuticas disponíveis^(1,2).

A sinovectomia química é uma opção de tratamento intra-articular que visa à destruição desse tecido invasor. Quando o reumatologista considera esse procedimento em um paciente com AR, ele visa não somente a “desinflamar” a articulação. Provavelmente já se falhou nessa tentativa, utilizando-se de anti-inflamatórios hormonais, não hormonais, antirreumáticos sintéticos ou imunobiológicos. A sinovectomia química, quando realizada adequadamente, não provoca apenas uma anti-inflamação intra-articular – provoca a “atrofia” do *pannus*. E é isso o que devemos ter em mente quando realizamos uma “injeção intra-articular (IIA) com corticosteroide” na articulação de um paciente com AR⁽³⁾.

O corticosteroide que domina a preferência para o uso intra-articular é o hexacetonide de triancinolona (HT), éster de nome farmacológico 9-fluoro-11-beta, 16 alfa, 17, 21, tetraidroxipregna-1, 4-diene, 3, 20-dione cíclico 16-17-acetal com acetona 21 – (3-3-dimetilbutirato) de solubilidade 0,0002% a 0,0004% em água a 25°C (o acetato de hidrocortisona tem um índice de solubilidade de 0,0018%), tem completo *clearance* da cavidade articular em período superior a duas semanas e dose de correspondência, quando comparado à prednisona, de 4:5, assim como o acetonide de triancinolona e a metilprednisolona^(4,5). No Quadro 1 constam sugestões de dose de HT nas mais frequentes IIAs de pacientes com AR.

A superioridade da IIA monoarticular com HT em relação ao uso sistêmico de corticosteroide similar foi confirmada quanto a promover melhora rápida e consistente de variáveis articulares locais (dor, edema e rigidez matinal no joelho), sem provocar efeitos colaterais locais ou comprometer variáveis sistêmicas⁽⁶⁾.

Quando se trata da poli-IIA (mais de quatro articulações) com corticosteroide, a sua superioridade sobre a administração sistêmica da droga já havia sido sugerida em pacientes com AR pelos trabalhos abertos realizados por McCarty *et al.* com HT^(7,8) e por Proudman *et al.*⁽⁹⁾ com metilprednisolona. Essa superioridade foi confirmada em estudo controlado e randomizado de Furtado *et al.*⁽¹⁰⁾, que concluiu que a poli-infiltração com HT em pacientes com AR foi superior ao uso sistêmico do acetone de triancinolona, em médio prazo (24 semanas), quanto à variação da dosagem sérica do ACTH, ao número de articulações dolorosas e de efeitos colaterais sistêmicos, à atividade da doença segundo o paciente, e em curto prazo, para os critérios de melhora da atividade da doença segundo o American College of Rheumatology – ACR (20%, 50% e 70%).

Na literatura, encontram-se poucos estudos controlados comparando a efetividade da IIA com HT com a de outra droga em pacientes com AR. Na grande maioria desses trabalhos, o grupo controle foi composto por IIA com outro corticosteroide solúvel, portanto, com efeito sistêmico potencialmente maior que o HT.

Nos estudos em que se comparou o HT a outro corticosteroide em IIA de joelhos de AR ou artrite idiopática juvenil (AIJ), com amostras de 24 a 300 pacientes, observou-se superioridade do hexacetone nas variáveis dor e edema articular, tempo de efeito da IIA, termografia e goniometria⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Em outros estudos com amostras de 30 a 87 pacientes com AR, avaliou-se a efetividade do HT intra-articular associado ou não ao ácido ósmico⁽¹⁶⁾, rifampicina^(17,18), metotrexato⁽¹⁸⁾ e morruato de sódio⁽¹⁹⁾. Observou-se novamente superioridade do hexacetone, quando usado isoladamente ou não, benefício na associação com outra droga.

A efetividade da IIA com HT em pacientes com doenças reumáticas tem sido de grande interesse para o Grupo de Reumatologia Intervencionista da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), onde são realizados estudos controlados e randomizados para a avaliação da efetividade de vários procedimentos invasivos osteoarticulares, além de atividades de ensino e assistência médica.

A pesquisa clínica utilizando o HT realizada por esse grupo pôde agregar várias evidências científicas à intervenção intra-articular em AR (Quadro 2).

Demonstrou-se que realizar IIA com HT nesses pacientes, seja monoarticular ou poliarticular, é mais efetivo e implica menos efeitos adversos que usar corticosteroide sistêmico^(6,10).

A IIA com HT isolado em joelho foi tão efetiva (para a grande maioria das variáveis estudadas) quanto a IIA de HT com adição de radioisótopos. Foram estudados pacientes com AR submetidos à IIA com HT isolado, associado ao radioisótopo Samarium¹⁵³ hidroxiapatita e associado ao Yttrium⁹⁰ em dois estudos prospectivos controlados e randomizados. A dor foi a única variável que evoluiu estatisticamente melhor no grupo onde o Yttrium⁹⁰ foi associado ao HT^(20,21).

Não houve diferença entre guiar ou não a IIA com HT em pacientes com AR e sinovite persistente de punho. Nesse estudo controlado, um grupo de pacientes recebeu

Quadro 1 – Vias de acesso, comprimento de agulha e doses de HT sugeridos para a realização de IIAs em AR.

Articulação	Via de acesso intra-articular	Agulha	Dose pequena de HT	Dose média de HT	Dose grande de HT
Cotovelo	Lateral	30 x 7 mm	20 mg (1 ml)	40 mg (2 ml)	60 mg (3 ml)
Punho	Dorsal	25 x 7 mm	20 mg (1 ml)	30 mg (1,5 ml)	40 mg (2 ml)
MCF	Ulnar	Subcutânea	6 mg (0,3 ml)	10 mg (0,5 ml)	20 mg (1 ml)
Joelho	Súpero-lateral	40 x 8 mm	40 mg (2 ml)	60 mg (3 ml)	100 mg (5 ml)
Tornozelo	Ântero-medial	40 x 8 mm	20 mg (1 ml)	40 mg (2 ml)	60 mg (3 ml)

IIAs: infiltrações intra-articulares; mm: milímetros; HT: hexacetone de triancinolona; mg: miligrama; ml: mililitro; MCF: metacarpofalângica.

IIA guiada por ultrassom em punho e o outro recebeu a mesma intervenção às cegas. Foram comparadas entre os grupos a acurácia do procedimento (através de artrografia), assim como a efetividade do mesmo de acordo com variáveis locais. O uso do ultrassom não adicionou efetividade ao procedimento às cegas⁽²²⁾.

A acurácia (comprovada por artrografia) da IIA às cegas com HT foi testada em 96 pacientes (232 articulações) com AR. Nesse estudo avaliou-se a acurácia do procedimento em articulações de pequeno, médio e grande porte. A melhor acurácia da IIA foi observada nas articulações do joelho e do cotovelo, e a pior, nas articulações do ombro (glenoumeral) e principalmente do tornozelo⁽²³⁾.

Em estudo com pacientes portadores de AR, mas também de osteoartrite (71 pacientes ao todo), a efetividade da IIA com HT guiada por ultrassom foi comparada com a da radioscopia, através de variáveis articulares locais⁽²⁴⁾. Não se observou diferença entre os dois métodos na subanálise de quadril (23 pacientes).

A efetividade da dose maior de HT usado na IIA de articulação de médio porte (punhos) de pacientes com AR também já foi avaliada em estudo prospectivo controlado. Não se observou benefício em usar dose maior de HT (40 mg) comparada à dose menor (20 mg), tanto para variáveis locais, como para variáveis funcionais⁽²⁵⁾.

Em pacientes com AIJ, foram avaliados os fatores preditivos de boa resposta à IIA com HT segundo variá-

veis relacionadas a pacientes e a articulações. Ter início de doença mais precoce, uveíte como manifestação da AIJ, menor escore de dor e de avaliação de doença no momento da IIA, e infiltrar joelhos, cotovelos e punhos, foram os preditores de boa resposta à IIA com HT nesses pacientes⁽²⁶⁾.

E, finalmente, em uma amostra de mais de 600 articulações de pacientes com AR estudados prospectivamente e “cegamente”, as variáveis preditoras de melhor resposta à IIA com HT em médio prazo (24 semanas) foram: fazer IIA em cotovelos e metacarpofalângicas, realizar poli-IIA, estar em uso de metotrexato e utilizar dose global “maior” de HT por paciente⁽²⁷⁾.

A intervenção osteoarticular não cirúrgica pode ser uma prática excitante no dia a dia do médico contemporâneo. No entanto, existem poucos estudos bem desenhados metodologicamente abordando o assunto, assim como uma heterogeneidade dos serviços formadores de médicos quanto ao ensinamento desses procedimentos.

As IIA com corticosteroide são a base da intervenção osteoarticular, que ajuda a diferenciar o médico do aparelho locomotor dos outros especialistas e que é extremamente útil no tratamento das sinovites crônicas, especialmente a da AR. É necessária, portanto, a sua desmistificação, para que haja o aprimoramento uniformizado de suas técnicas entre os reumatologistas, e para que, com isso, este procedimento passe a agregar valor à prática médica ambulatorial.

Quadro 2 – Principais estudos prospectivos utilizando HT para IIA em pacientes com AR do Grupo de Reumatologia Intervencionista da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

Autores	Revista	Doença (n) Articulações (n)	Intervenção	Desfechos (melhora)	Superioridade
Furtado <i>et al.</i>	<i>J Rheumatol</i> 2005	AR (70 pacientes) Cotovelos Punhos MCP Joelhos Tornozelos (253 IIAs)	Poli-IIA (6 a 8) <i>versus</i> AT IM	Dor Atividade de doença Efeitos colaterais ACR 20, 50, 70%	Poli – IIA
Luz <i>et al.</i>	<i>Ann Rheum</i> 2008	AR (60 pacientes) Punhos (60)	IIA às cegas <i>versus</i> IIA por US	Dor Edema Função	Sem diferença entre os grupos

continua >>

>> *continuação*

Quadro 2 – Principais estudos prospectivos utilizando HT para IIA em pacientes com AR do Grupo de Reumatologia Intervencionista da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

Autores	Revista	Doença (n) Articulações (n)	Intervenção	Desfechos (melhora)	Superioridade
Lopes <i>et al.</i>	<i>Rheumatol</i> 2008	AR (96 pacientes) Ombros Cotovelos Punhos MCP Joelhos Tornozelos (232 articulações)	IIA às cegas	Acurácia da IIA	Cotovelos (100%) Joelhos (100%)
Konai <i>et al.</i>	<i>Clin Exp Rheumatol</i> 2009	AR (60 pacientes) Joelhos (60)	Mono IIA <i>versus</i> AT IM	Dor Edema Rigidez matinal	IIA
Santos <i>et al.</i>	<i>Clinics</i> 2009	AR (60 pacientes) Joelhos (60)	IIA (HT isolado) <i>versus</i> IIA (HT+Sm153)	Dor Edema Goniometria Função	Sem diferença entre os grupos
Santos <i>et al.</i>	<i>Clin Rheum</i> 2011	AR (90 pacientes) Joelhos (90)	IIA(HT isolado) <i>versus</i> IIA(HT+Sm153) <i>versus</i> IIA (HT+Y90)	Dor	HT+Y90
Furtado <i>et al.</i>	<i>Rev Bras Reumatol</i> 2013	AR e OA (71 pacientes) Subanálise apenas com quadris (23)	IIA guiada por US <i>versus</i> IIA guiada Por ESC	Dor Goniometria	Sem diferença entre os grupos
Mioto & Silva <i>et al.</i>	<i>Ann Rheum</i> 2014 (suppl)	AIJ (88 pacientes) Ombros Cotovelos Punhos Interfalângicas Joelhos Tornozelos (165 IIAs)	Mono IIA	Preditores de boa resposta à IIA	Por paciente: – Início precoce, Uveíte Por articulação: – Menor escore de dor e de atividade de doença, IIA de joelhos, cotovelos e punhos
Pereira <i>et al.</i>	<i>Am J Phys Med Rehabil</i> 2015	AR (60 pacientes) Artic de médio porte (Punhos 60)	IIA com HT Baixa dose (20 mg) <i>versus</i> Alta dose (40 mg)	Dor Edema Goniometria Função	Sem diferença entre os grupos

continua >>

>> continuação

Quadro 2 – Principais estudos prospectivos utilizando HT para IIA em pacientes com AR do Grupo de Reumatologia Intervencionista da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

Autores	Revista	Doença (n) Articulações (n)	Intervenção	Desfechos (melhora)	Superioridade
Furtado <i>et al.</i>	<i>Rev Bras Reumatol</i> 2015	AR (289 pacientes) Ombros Cotovelos Punhos MCP Joelhos Tornozelos (635 IIAs)	Mono, pauci ou poli-IIA	Preditores de resposta à IIA	IIA em cotovelo IIA em MCF Poli-IIA IIA em paciente em uso de MTX Dose alta de HT

AR: artrite reumatoide; IIA: injeção intra-articular; Poli-IIA: IIA poliarticular (de 6 a 8 articulações simultaneamente); AT: acetone de triancinolona; IM: intramuscular; US: ultrassom; MCF: articulação metacarpofalângica; Sm153: radioisótopo Samarium Hidroxiapatita; OA: osteoartrite; Y90: radioisótopo Itrium; MTX: metotrexato.

REFERÊNCIAS

- Blüml S, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of tissue damage in arthritis. *Semin Immunopathol.* 2014 Sep;36(5): 531-40.
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Feb 17. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. [Epub ahead of print.]
- Furtado R, Natour J. Infiltrações do aparelho locomotor. *Porto Alegre: Artmed;* 2011. p. 1-180.
- Bird AH. Management of rheumatic diseases – pharmacological approaches – intra-articular and intralesional therapy. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology.* London: Mosby; 1994. Section 8, p. 16.1-16.6.
- 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.
- 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.
- McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2):157-73.
- McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Qian C. Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. *Rheumatol.* 1995;22: 1631-5.
- 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 intra-articular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1809-19.
- 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.
- 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.
- Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1979;38(1): 36-9.
- Jalava S, Saario R. Treatment of finger joints with local steroids. A double-blind study. *Scand J Rheumatology.* 1983; 12:12-4.
- 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.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zaccello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Oct;42(10):1254-9.

16. Anttinen J, Oka M. Intra-articular triamcinolone hexacetonide and osmic acid in persistent synovitis of the knee. *Scand J Rheumatology*. 1975;4:125-8.
17. Marchesoni A, Sinigaglia L, Ranza R, Varenna M, Battafarano N, Tosi S. Rifampicin SV versus triamcinolone in local treatment of rheumatoid synovitis. *Scand J Rheumatol*. 1993;22(4):194-8.
18. Blyth T, Stirling A, Coote J, Land D, Hunter JA. Injection of the rheumatoid knee: does intra-articular methotrexate or rifampicin add to the benefits of triamcinolone hexacetonide? *Br J Rheumatol*. 1998;37(7):770-2.
19. Menninger H, Reinhardt S, Sondgen W. Intra-articular treatment of rheumatoid knee-joint effusion with triamcinolone hexacetonide versus sodium morruate. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:249-54.
20. dos 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(12):1187-93.
21. dos Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Silva CP, Natour J. 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. *Clin Rheumatol*. 2011 Jan;30(1):77-85.
22. 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 Aug;67(8):1198-200.
23. Lopes RV, Furtado RN, Parmigiani L, Rosenfeld A, Fernandes AR, Natour J. Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Dec;47(12): 1792-4.
24. Furtado RN, Pereira DF, da Luz KR, dos Santos MF, Konai MS, Mitraud S de A, Rosenfeld A, Fernandes Ada R, Natour J. Effectiveness of imaging-guided intra-articular injection: a comparison study between fluoroscopy and ultrasound. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Nov-Dec;53(6):476-82.
25. Pereira DF, Natour J, Machado NP, Furtado RN. Effectiveness of intra-articular injection in wrist joints according to triamcinolone hexacetonide dose in rheumatoid arthritis: a randomized controlled double-blind study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015 Feb;94(2):131-8.
26. Miotto e Silva VB, Cunha ALG, Osaku F, Len C, Furtado R, Natour J, Terreri MT. Intra-articular injections with triamcinolone hexacetonide in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients: factors associated with a good response. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(suppl 2).
27. Furtado RN, Machado FS, da Luz KR, dos Santos MF, Konai MS, Lopes RV, Natour J. Intra-articular injections of triamcinolone hexacetonide in rheumatoid arthritis: short and long-term improvement predictors. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Nov 1. pii: S0482-5004(14)00219-8. doi: 10.1016/j.rbr.2014.08.017. [Epub ahead of print.]

Cite este artigo como: Furtado RNV. Infiltrações intra-articulares em artrite reumatoide. *Rev Paul Reumatol*. 2015;14(1):6-11.

Apoio financeiro: a autora conta, em seus estudos, com o apoio da Apsen Farmacêutica.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Infiltrações intra-articulares com corticosteroides na osteoartrite de joelho

Andrea Barranjar Vannucci Lomonte

Médica assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis.
Investigadora Clínica do Centro Paulista de Investigação Clínica (CEPIC)

Endereço para correspondência:

Rua Moreira e Costa, n. 342, Ipiranga
CEP 04266-010, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

andrea.lomonte@ceplic.com.br

A infiltração intra-articular (IA) com corticosteroides é uma opção terapêutica eficaz para a osteoartrite (OA) de joelho, podendo ser utilizada na falha da terapia com agentes orais ou tópicos⁽¹⁻³⁾. Uma revisão sistemática com metanálise mostrou sua superioridade em comparação aos AINEs no controle da dor na OA de joelho, a qual pode ser devida, em parte, ao efeito placebo relacionado ao procedimento⁽⁴⁾. Seus benefícios são observados, principalmente, no curto prazo, em quatro semanas⁽⁵⁻⁷⁾. Entretanto, alguns estudos sugerem benefício até 26 semanas após o procedimento^(8,9).

O mecanismo de ação dos corticosteroides intra-articulares é complexo. Os corticosteroides apresentam tanto efeito anti-inflamatório quanto imunossupressor, agindo diretamente nos receptores nucleares de esteroides, interrompendo a cascata inflamatória e imune em vários níveis. Promovem a redução da permeabilidade vascular e inibem o acúmulo de células inflamatórias, a fagocitose e a produção de metaloproteínas e de superóxido de neutrófilo, impedindo, dessa forma, a síntese e a secreção de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas e leucotrienos. Dessa forma, levam a uma redução nos sinais inflamatórios articulares e a um aumento na viscosidade do líquido sinovial devido a um aumento na concentração do ácido hialurônico⁽¹⁰⁾.

Apesar de alguns estudos terem demonstrado a possibilidade de lesão da cartilagem com o uso de corticosteroides intra-articulares^(11,12), dados de estudos "in vivo" com animais não mostraram seu efeito nos marcadores de lesão de cartilagem⁽¹³⁾. Em um estudo duplo-cego, controlado por

placebo, "in vivo", foi demonstrado que os corticosteroides intra-articulares não alteram a expressão de importantes marcadores de degradação da cartilagem⁽¹⁴⁾. A segurança dos corticosteroides intra-articulares para a cartilagem foi corroborada por dados de estudos clínicos. Um estudo controlado, no qual pacientes com OA de joelho foram randomizados para receberem infiltrações intra-articulares a cada três meses de triancinolona acetônida ou de solução salina, durante dois anos, não mostrou progressão radiográfica da OA no grupo que recebeu as infiltrações com corticosteroides em comparação ao grupo controle⁽¹⁵⁾. Em outro estudo, com avaliação por ressonância magnética, não foi observada progressão da lesão estrutural da OA, em nenhum sítio anatômico do joelho, no grupo de pacientes que recebeu uma infiltração única de corticosteroide e ácido hialurônico em comparação com o grupo que recebeu infiltração IA somente com o ácido hialurônico⁽¹⁶⁾.

Os fatores preditores para a resposta às infiltrações intra-articulares não são bem estabelecidos, o que torna difícil a seleção dos pacientes que poderiam apresentar maior benefício com a sua utilização. Duas revisões sistemáticas da literatura mostraram inconsistência entre a presença de sinovite e/ou derrame articular, tanto clínica quanto ultrassonográfica, e a resposta ao tratamento^(17,18). Uma maior severidade da doença de acordo com a graduação radiográfica da doença de Kellgren-Lawrence⁽¹⁹⁾ parece estar associada a uma pior resposta à infiltração IA com corticosteroides⁽¹⁷⁾, mas mais estudos são necessários para que se chegue a uma conclusão definitiva. O

pequeno número de pacientes avaliados na maioria dos estudos, o curto período de seguimento e a utilização de diferentes corticosteroides dificultam a análise dos preditores de resposta a esse procedimento.

Atualmente, os seguintes corticosteroides podem ser empregados na infiltração IA: acetato de metilprednisolona, acetato de triancinolona, triancinolona hexacetona, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, acetato de dexametasona e fosfato sódico de dexametasona⁽²⁰⁾.

De acordo com uma grande pesquisa realizada nos Estados Unidos da América do Norte, mais de 95% dos reumatologistas, membros do Colégio Americano de Reumatologia, utilizam infiltrações intra-articulares de corticosteroides no tratamento da OA de joelho⁽²¹⁾. Entretanto, apesar dessa ampla utilização, ainda é desconhecido qual corticosteroide é mais eficaz no tratamento dessa doença.

Poucos estudos compararam a eficácia de diferentes corticosteroides na OA de joelho. Em estudo de Valtonen realizado em 1981⁽²²⁾, foi observado que a triancinolona hexacetona apresentava maior eficácia e efeito mais duradouro do que a betametasona.

Em estudo de Yavuz *et al.*⁽²³⁾ foi feita a comparação da eficácia das infiltrações intra-articulares de acetato de metilprednisolona, fosfato dissódico de betametasona, triancinolona acetona e soro fisiológico na OA de joelho, ao longo de 12 semanas. Os três corticosteroides promoveram melhora sintomática e funcional dos pacientes com OA, porém o acetato de metilprednisolona foi mais eficaz no alívio da dor em relação aos outros agentes até a 6ª semana de avaliação.

Atualmente, a triancinolona hexacetona e o acetato de metilprednisolona são os agentes mais comumente utilizados na prática clínica e mais frequentemente estudados^(24,25). A prednisolona e a triancinolona são menos solúveis em relação aos outros corticosteroides utilizados para a infiltração IA. A adição dos grupos metil e acetato à prednisolona reduzem ainda mais a sua solubilidade e prolongam sua ação⁽²⁶⁾. Já a adição de um átomo de flúor para formar a triancinolona aumenta a potência do corticosteroide, enquanto a adição da hexacetona prolonga a sua ação. Entretanto, existe maior possibilidade de atrofia do tecido celular subcutâneo no caso de extravasamento ou de injeção extra-articular⁽²⁶⁾.

Apesar de serem os mais frequentemente utilizados, a comparação entre esses dois medicamentos para a OA de joelho foi realizada em um único estudo com oito se-

manas de duração, de Pyne *et al.*⁽²⁷⁾, no qual foi observado que a triancinolona hexacetona foi mais eficaz na semana 3 enquanto o acetato de metilprednisolona foi mais eficaz na semana 8, o que impede uma conclusão definitiva sobre qual o melhor agente a ser utilizado.

Dessa forma, considerando o impacto para a saúde da OA de joelho e a ampla utilização dos corticosteroides intra-articulares, tornou-se necessário determinar qual desses dois agentes é o mais eficaz no tratamento da OA de joelho.

Em trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis⁽²⁸⁾, foi comparada a eficácia da triancinolona hexacetona *versus* o acetato de metilprednisolona, em 100 pacientes com OA de joelho. Ambos os medicamentos foram eficazes na melhora da dor e da capacidade funcional, não sendo observadas diferenças entre os grupos. Os benefícios foram sustentados em longo prazo, por até 24 semanas após o procedimento.

Em resumo, as infiltrações intra-articulares com corticosteroides são eficazes na melhora dos sintomas da OA de joelho. Estudos recentes não mostraram efeitos deletérios dos corticosteroides para a cartilagem articular. A triancinolona hexacetona e o acetato de metilprednisolona parecem ser os agentes mais eficazes, e, diferentemente do que é observado na artrite reumatoide, seus perfis de eficácia são semelhantes na OA de joelho.

REFERÊNCIAS

1. Coimbra IB, Pastror EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS, Maciel FMB, Honda E. Osteoartrite (artrose): tratamento. Rev Bras Reumatol. 2004;44(6):450-3.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):363-88.
3. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. Arthritis Care Res. 2012;64(4):465-74.
4. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162(1):46-54.

5. 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;(2):CD005328.
6. Hepper CT, Halvorson JJ, Duncan ST, Gregory AJ, Dunn WR, Spindler KP. The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(10):638-46.
7. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1704-11.
8. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 2004;328(7444):869.
9. Arden NK, Reading IC, Jordan KM, Thomas L, Platten H, Hassan A, Ledingham J. A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(6):733-9.
10. Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: a guide to treatment. *BioDrugs*. 1998;9(2):95-103.
11. Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids: an updated assessment. *Clin Orthopaedics Relat Res*. 1983; (177):235-63.
12. Balch HW, Gibson JM, El-Ghobarey AF, Bain LS, Lynch MP. Repeated corticosteroid injections into knee joints. *Rheumatol Rehabil*. 1977;16(3):137-40.
13. Pelletier JP, Mineau F, Raynauld JP, Woessner JF Jr, Guina-Smith Z, Martel-Pelletier J. Intraarticular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritic lesions parallel with chondrocytes stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(3):414-23.
14. Young L, Katrib A, Cuello C, Vollmer-Conna Y, Bertouch JV, Roberts-Thomson PJ, Ahern MJ, Smith MD, Youssef PP. Effects of intraarticular glucocorticoids on macrophage infiltration and mediators of joint damage in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(2):343-50.
15. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intra-articular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):370-7.
16. Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, Argin M, Arkun R. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int*. 2006;26(4):314-9.
17. Maricar N, Callaghan M, Felson DT, O'Neill TW. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis – a systematic review. *Rheumatology*. 2013; 52(6):1022-32.
18. Hirsch G, Kitas G, Klocke R. Intra-articular corticosteroid injection in osteoarthritis of the knee and hip: factors predicting pain relief – a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(5):451-73.
19. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
20. Ayhan E, Hayrettin K, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):351-61.
21. Hochberg MC, Perlmutter DL, Hudson JI, Altman RD. Preferences in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community-based rheumatologists in the United States. *Arthritis Care Res*. 1996; 9(3):170-6.
22. Valtonen EJ. Clinical comparison of triamcinolonehexacetonide and betamethasone in the treatment of osteoarthrosis of the knee-joint. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1981; 41:1-7.
23. 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(11): 3391-6.
24. 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(3):151-5.
25. Gossec L, Dougados M. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):131-44.
26. Hawker GA, Grigoriadis E, Fam AG. Principles of joint and periarticular aspirations and injections. In: Lawry GV, Kreder HJ, Hawker GA, Jerome D, editors. *Fam's musculoskeletal examination and joint injection techniques*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. Chap. 10, p. 127-9.
27. Pyne D, Ioannou Y, Mootoo R, Bhanji A. Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone. *Clin Rheumatol*. 2004;23(2):116-20.
28. Lomonte ABV. Eficácia da infiltração intra-articular de triancinolona hexacetona versus acetato de metilprednisolona na osteoartrite de joelho: um estudo randomizado, duplo-cego de 24 semanas [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Cite este artigo como: Lomonte ABV. Infiltrações intra-articulares com corticosteroides na osteoartrite de joelho. *Rev Paul Reumatol*. 2015;14(1):12-4.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Plasma rico em plaquetas (P.R.P.)

José Carlos Nunes Tamashiro⁽¹⁾, Rita N. Vilar Furtado⁽²⁾

1. Médico ortopedista, MBA em Gestão de Saúde e mestrando em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia

2. Reumatologista e Fisiatra. Professora afiliada da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Endereço para correspondência:

Rua Napoleão de Barros, n. 771, 3º andar, Vila Clementino, CEP 04024-002, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

jcntamashiro@gmail.com

O uso do plasma rico em plaquetas (PRP) na bioengenharia é uma intervenção cada vez mais utilizada, com vários estudos clínicos sugerindo o seu uso em diversas áreas da medicina⁽¹⁻⁴⁾.

O PRP é uma concentração autóloga de plaquetas em um pequeno volume de plasma. As plaquetas possuem grânulos alfa plaquetários ricos em fatores de crescimento tecidual. Após a injeção do PRP em tecidos, haveria consequente liberação desses fatores de crescimento, além de proteínas bioativas que atraem células mesenquimais e que contribuiriam para regeneração tecidual⁵. Em adição a este efeito, os grânulos liberados pelas plaquetas liberam fatores de crescimento que estimulam a cascata inflamatória⁽⁶⁾.

As plaquetas são células anucleadas, de formato discoide e derivadas dos megacariócitos. São anucleadas e têm tamanho que varia de 1,5 a 3,0 micrômetros de diâmetro. Sua meia-vida ocorre em torno de 7 a 10 dias. Em condições fisiológicas, o revestimento endotelial, a síntese contínua de substâncias antitrombóticas e vasodilatadoras mantém as plaquetas em estado "de repouso". Entretanto, se ocorrer estímulo ou lesão endotelial, agentes trombogênicos são ativados para promover a adesão, ativação e agregação plaquetária, com o intuito de restabelecer a hemostasia^(7,8). Uma vez ativadas, as plaquetas tornam-se achatadas, emitem pseudópodes e se agregam, liberando os grânulos alfa plaquetários^(1-4,7,8).

As plaquetas possuem a habilidade de produzir inúmeros fatores de crescimento⁽⁹⁾ que, por sua vez, ocupam um papel central na regeneração tissular. Os principais fatores

de crescimento contidos nos grânulos alfa plaquetários são: fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento epitelial (EGF). Os grânulos também possuem vibronectina, uma molécula de adesão que facilita a integração e condução óssea. O TGF-beta é ativo durante a inflamação e regula a migração e proliferação celular, estimula a replicação celular e a fibronectina. O VEGF é um potente estimulador de angiogênese. O PDGF promove replicação de células mesenquimais, produção de osteoide, replicação de células endoteliais e síntese de colágeno⁽⁶⁾.

Por causa da liberação desses fatores de crescimento, as preparações com plasma rico em plaquetas vêm sendo utilizadas para tratar as lesões tendinosas, para regenerar a hemostasia tecidual e retardar a progressão da degeneração cartilaginosa⁽¹⁰⁾.

Segundo González Lagunas⁽¹¹⁾, a elaboração de produtos com os fatores de crescimento alfa plaquetários possui um elevado custo econômico e são necessárias doses repetidas de PRP para conseguir um efeito terapêutico clinicamente evidente. Portanto, utilizam-se atualmente produtos com maior concentração de plaquetas, pois os níveis de fator de crescimento aumentam em relação linear com o número de plaquetas. Para promover uma ação biológica adequada, esses produtos devem cumprir os seguintes requisitos: ser viáveis na prática ambulatorial, concentrar as plaquetas em 3 a 6 vezes seus níveis basais, reter e preservar plaquetas viáveis e liberar os fatores de crescimento durante 7 a 10 dias. Os estudos comparativos

de que dispomos na literatura, no entanto, não apresentam diferenças significativas de efetividade mesmo com os diferentes produtos⁽¹¹⁾.

Diversas são as modalidades para a preparação do PRP, mas essencialmente o processo tem como base a coleta do sangue do indivíduo (de 30-60 ml de sangue venoso na fossa antecubital), centrifugado por cerca de 10 minutos a 1.200 rotações por minuto (rpm). Após esse procedimento, o sangue estará separado em diversas camadas: hemácias (que se depositam na parte inferior), leucócitos (camada esbranquiçada logo acima das hemácias), plasma rico em plaquetas (camada logo acima dos leucócitos) e plasma pobre em plaquetas (camada mais superficial). Após a centrifugação, retira-se cuidadosamente o PRP. A preparação demora em média 45 minutos após a coleta do sangue^(5,6) (Figura 1).

Estudos têm demonstrado a eficácia clínica do PRP em produzir novo tecido se a quantidade de plaquetas no preparado tiver um aumento mínimo de 4 a 5 vezes o valor basal (4-5 x 200.000 plaquetas/ μ l). Habitualmente, os pacientes apresentam mínimo ou moderado desconforto após a aplicação tecidual do PRP, causado por resposta natural do organismo aos mediadores inflamatórios⁽¹⁻⁶⁾.

González Lagunas⁽¹¹⁾ sugere aplicabilidade do PRP em diversas áreas terapêuticas, devido ao efeito observado, como crescimento e maturação óssea, estabilização de enxertos, "selador" de feridas cirúrgicas, cicatrização de feridas (regeneração de tecidos moles), hemostasia (retenção do sangramento capilar e de potenciais hematomas), implantologia, nas doenças osteoarticulares (lesões ósseas e tecidos moles) e como transportador de fármacos⁽¹¹⁾. No entanto, refere que a efetividade do PRP em longo prazo ainda não é confirmada.

O PRP passou a ser bastante utilizado na última década no tratamento das tendinopatias crônicas. Mais recentemente, o PRP tem sido proposto como tratamento intra-articular no manejo da osteoartrite (OA) de joelho, plausível baseando-se em seus mecanismos de ação. Estudos *in vitro* mostram que o PRP pode promover aumento da viabilidade do condrócito, proliferação e aumento de sua capacidade de síntese e um efeito inibitório na cascata inflamatória. Estudos *in vivo* mostram que o PRP melhora a rigidez e o aspecto histológico da cartilagem, com aumento específico de proteoglicanos e colágeno tipo II⁽¹²⁾.

Vários estudos abertos apontam para um possível benefício do uso do PRP quando utilizado pela via intra-articular em OA de joelho, principalmente no que diz respeito à melhora de dor e função^(8,9,14,15,16).

Jang *et al.*⁽¹⁷⁾ publicaram um estudo no qual avaliaram a efetividade da injeção de PRP no tratamento da OA precoce de joelho. Foram incluídos 65 pacientes portadores de OA tratados com injeção intra-articular de PRP. Os pacientes foram avaliados prospectivamente em: 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o procedimento, utilizando-se a pontuação da escala visual analógica de dor (EVA) e uma pontuação do Internacional Knee Documentation Committee (IKDC). Observou-se melhora ($p < 0,05$) da EVA de dor e do IKDC. A reincidência de dor aconteceu em média em 8,8 meses após o procedimento. Houve uma correlação estatística negativa entre a idade do paciente e a melhora na EVA ($slope = 0,1667$) e do escore de IKDC ($slope = 1,3333$) pós-PRP. Os pacientes com pior degeneração na articulação patelo-femoral apresentaram menor efetividade do PRP ($P < 0,05$)⁽¹⁷⁾.



Figura 1 – Processo de preparação do plasma rico em plaquetas (P.R.P.).

Fonte: imagens gentilmente cedidas por Fernando Ramuth.

Em 2012, Torrero *et al.*⁽¹⁸⁾ realizaram um estudo com 30 pacientes adultos que apresentavam condropatia de joelhos, dor por mais de três meses após o tratamento conservador e sem alteração óssea axial. Os pacientes foram tratados apenas com uma dose de PRP intra-articular e avaliados através da EVA de dor e do questionário KOOS antes da injeção de PRP até seis meses após o procedimento. Os pacientes apresentaram melhora estatística para as duas variáveis em todos os tempos de avaliação em relação ao T0⁽¹⁸⁾.

Cinquenta pacientes com OA de joelhos foram estudados por Gobbi *et al.*⁽¹⁰⁾ por um período de 12 meses. Todos os indivíduos foram tratados com duas injeções intra-articulares consecutivas de PRP autólogo. Vinte e cinco pacientes tinham sido submetidos a uma intervenção cirúrgica prévia devido à condropatia, enquanto 25 não tinham. Vários instrumentos de avaliação relacionados à dor e à função foram aplicados pré-injeções, aos 6 e aos 12 meses pós-tratamento. Todos os pacientes apresentaram melhora significativa para todas as variáveis estudadas em 6 e 12 meses ($p < 0,01$) em relação ao T0 e retornaram às atividades prévias. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os subgrupos avaliados (operados e não operados previamente)⁽¹⁰⁾.

Sánchez *et al.*⁽¹⁹⁾ publicaram um estudo, no qual avaliaram a injeção de PRP, guiada por ultrassom, para o tratamento da OA de quadril. Quarenta pacientes com OA grave monolateral do quadril foram incluídos. Cada articulação recebeu três injeções intra-articulares consecutivas de PRP, administradas uma vez por semana. O desfecho primário foi o alívio de 30% na dor segundo o questionário funcional Womac – quadril em seis meses após o tratamento. A dor também foi avaliada pela EVA e pela escala de Harris. Os desfechos secundários incluíram mudanças no nível de incapacidade de pelo menos 30% e percentual de respondedores positivos, ou seja, o número de pacientes que alcançaram uma redução maior do que 30% na dor e incapacidade. Foram observadas reduções significativas nas EVA, Womac e Harris para quadril, em sete semanas e seis meses ($p < 0,05$). Vinte e três (57,5%) pacientes relataram uma redução estatisticamente relevante (Womac-dor, média de 45%). Dezesesseis (40%) destes doentes foram classificados como excelentes respondedores e mantiveram a boa resposta por até seis meses. Os efeitos colaterais (desconforto local) foram insignificantes⁽¹⁹⁾.

Ainda são poucos os trabalhos controlados e randomizados prospectivos que suportam o uso intra-articular do PRP⁽³⁾. Os estudos randomizados existentes apontam para um efeito benéfico para o paciente com OA leve a moderada tratados com PRP em até aproximadamente seis meses⁽¹²⁾. No entanto, a grande maioria deles comparou o PRP ao uso intra-articular do ácido hialurônico (AH) em seguimentos de 6 a 12 meses. Esses estudos avaliaram OA de joelhos, mas também de quadril. Na maioria desses trabalhos, a efetividade do PRP foi superior ao do ácido hialurônico na melhora da dor e da função do joelho de pacientes com OA^(8,9,14-16). A função do joelho nesses estudos foi avaliada tanto por meio de testes funcionais, como através do questionário funcional Womac. Em apenas um estudo com pacientes com OA de joelho, o PRP foi comparado com a solução salina. Nesse trabalho, o PRP foi novamente mais efetivo na melhora da dor, função e rigidez articular⁽²⁰⁾.

O mais recente estudo controlado randomizado publicado avaliando o uso intra-articular do PRP foi o conduzido por Raeissadat *et al.*⁽²¹⁾. Foram recrutados 160 pacientes com OA de joelhos (escala de Kellgren-Lawrence de 1 a 4). No grupo PRP ($n = 87$), duas injeções consecutivas intra-articulares foram aplicadas, porém, com um intervalo de quatro semanas. No segundo grupo foi usado ácido hialurônico ($n = 73$) intra-articular em três doses com intervalo de uma semana. No *follow-up* de 12 meses, para as variáveis Womac-dor e EVA de dor corporal, houve melhora nos dois grupos, porém os resultados foram melhores no grupo PRP ($p < 0,001$). Nos outros parâmetros do Womac e no questionário de qualidade de vida SF-36, houve melhora somente no grupo PRP⁽²¹⁾.

Algumas revisões sistemáticas foram realizadas com o intuito de avaliar a efetividade do PRP utilizado pela via intra-articular para o tratamento da OA⁽²²⁾.

Laudy *et al.*⁽²³⁾ realizaram uma revisão sistemática e metanálise em pacientes com OA de joelhos sobre a efetividade da injeção intra-articular de PRP em promover melhora da dor, função, avaliação global e em relação à imagem articular. Dez estudos foram incluídos. Observou-se redução estatística da dor ($p < 0,00001$) para aplicações únicas ou duplas de PRP em comparação com placebo em até seis meses após a injeção. Mas a evidência comparada ao placebo foi considerada limitada. Em comparação com o uso intra-articular do ácido hialurônico, observou-se maior efetividade do PRP quanto à melhora da dor avaliada por

EVA e escala numérica ($p < 0,00001$) em até seis meses pós-injeção. Nesse caso, a evidência foi considerada moderada. Quando a variável avaliada foi a função, também se observou superioridade estatística do PRP quando comparado com o controle (evidência considerada limitada a moderada)⁽²³⁾.

Na mais recente revisão sistemática sobre o assunto⁽¹⁸⁾, os autores encontraram, em diversas bases científicas, um total de 319 *abstracts* relacionados ao uso intra-articular de PRP em publicações de 2010 a 2013. No entanto, dentre esses estudos, somente oito foram considerados relevantes. Metade deles, estudos prospectivos observacionais que incluíram somente o tratamento com PRP, sem um grupo controle. A outra metade, composta de estudos prospectivos e comparativos com AH ou solução salina. Embora a maior parte desses estudos tenha sido realizada com amostras pequenas e resultados pouco conclusivos, os autores sugerem que o PRP poderia ter melhores resultados em pacientes mais jovens e com menor grau de degeneração cartilaginosa⁽²⁴⁾.

O tratamento da OA é um desafio para médicos do aparelho locomotor. A escassez de drogas condroprotetoras efetivas, a toxicidade das drogas sintomáticas disponíveis e a variabilidade de ação das drogas de uso intra-articular fazem o cenário do paciente com OA difícil de manejar.

Não existem ainda drogas de ação anabólica de condrocitos para o tratamento desses pacientes, sendo a grande maioria das medicações disponíveis, seja para uso sistêmico, seja para uso intra-articular, de ação apenas sintomática. Por outro lado, com o envelhecimento da população, será cada vez mais frequente a convivência com pacientes com doença degenerativa articular.

Novas drogas de ação sistêmica ou intra-articular são necessárias para otimizar o tratamento da OA e o PRP poderá se tornar mais uma opção sintomática, talvez também condroprotetora para esses pacientes. No entanto, muito ainda se precisa elucidar, através de estudos controlados e randomizados, sobre as ações intra-articulares do PRP, sua forma de preparo, a necessidade de repetições, seus efeitos adversos, seu tempo de ação e principalmente sua efetividade quando comparada a procedimentos simples e já consagrados como a terapia intra-articular com corticosteroides.

REFERÊNCIAS

1. Lana JF, Santana MH, Belangero WD, Luzo AC. Platelet-Rich Plasma. Regenerative Medicine: Sports Medicine, Orthopedic and Recovery of Musculoskeletal Injuries. Springer Science & Business Media; 2013.
2. Manual de Hematologia: Programa Integrado de Hematologia e Transplante de Medula Óssea. Nélson Hamerschlak. São Paulo: Manole; 2010.
3. Guia de Hematologia. Maria Stella Figueiredo, José Kerbaui e Dayse Maria Lourenço. Série: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp/EPM. São Paulo: Manole; 2011.
4. The Book on PRP. Nathan Wei. Arthritis Treatment Center. USA. Zebra Communications 2010. Disponível em: (www.arthritistreatmentcenter.com).
5. Vendramin FS, Franco D, Nogueira CM, Pereira MS, Franco TR. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: Técnica de preparo e utilização em cirurgia plástica. Rev Col Bras Cir. 2006 jan-fev; 33(1):24-8.
6. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. Curr Rev Musculoskelet Med. 2008 July;2(1):165-74.
7. Park YG, Han SB, Song SJ, Kim TJ, Ha CW. Platelet-rich plasma therapy for knee joint problems: review of the literature, current practice and illegal perspective in Korea. Knee Surg Relat Res. 2012;24(2):70-8.
8. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, Giannini S. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. Orthopedics. 2013 Dec;36(12):1501-8.
9. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. Arthroscopy. 2011 nov; 27(11):1490-501.
10. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. Sports health. 2012 Mar;4(2):162-72.
11. González Lagunas J. Platelet-rich plasma. Rev Esp Cirurg Oral y Maxilofac. [online] 2006;28(2):89-99.
12. Khoshbin A, Leroux T, Wasswestein D, Marks P, Theodoropoulos J, Oqilvie-Harris D, Ghandi R, Takhar K, Lum G, Chahal J. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 2013 Dec; 29:2037-48.

13. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012 May;91(5):411-7.
14. Cerza F, Carni S, Carnangiu A, Di Vavo I, Schiacilla V, Pecora A, De Biasi G, Ciuffreda M. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012 Dec;40(12):2822-7.
15. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cennacchi A, Fornasari PM, Marcassi M. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Nov 23;13:229.
16. Say F, Gürlér D, Yener K, Bülbül M, Malkoc M. Platelet-rich plasma injections is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2013;80(4):278-83.
17. Jang SJ, Kim JD, Cha SS. Platelet-rich plasma (PRP) injection as an effective treatment for early osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 Jul;23(5):573-80. doi: 10.1007/s00590-012-1037-5. Epub 2012 Jul 7.
18. Torrero JI, Aroles F, Ferrer D. Treatment of knee chondropathy with platelet rich plasma. Preliminary results at 6 months of follow-up with only one injection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012 Apr-Jun;26(2 Suppl 1):715-78S.
19. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jan; 51(1):144-50.
20. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(2):356-64.
21. Raeissadat AS, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, Azma K. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015 Jan 7;8:1-8. Doi: 10.4137/CMAMD.S17894. eCollection 2015.
22. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 23;12: CD010071.
23. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2014 Nov 21. pii: bjsports-2014-094036. doi: 10.1136/bjsports-2014-094036.
24. Lai LP, Stitik TP, Foye PM, Georgy JS, Patibanda V, Chen B. Use of platelet rich plasma intra-articular knee injections for osteoarthritis: a systematic review. *PM R.* 2015 Feb 13. pii: S1934-1482(15)00074-X. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.02.003.

Cite este artigo como: Tamashiro JCN, Furtado RNV. Plasma rico em plaquetas (P.R.P.). *Rev Paul Reumatol.* 2015; 14(1):15-9.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Uso intra-articular da toxina botulínica

Jamille Godoy Mendes⁽¹⁾, Rita N. Vilar Furtado⁽²⁾

1. Reumatologista, Mestranda em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)
2. Reumatologista e fisiatra, Professora afiliada da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Endereço para correspondência:

Rua Borges Lagoa, n. 1.209, Vila Clementino
CEP 04038-034, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

jamillegmendes@gmail.com

A toxina botulínica (TXB) é uma neurotoxina sintetizada por uma bactéria, o *Clostridium botulinum*. O *Clostridium botulinum* é uma bactéria anaeróbia que, em condições apropriadas à sua reprodução (10°C, sem oxigênio e certo nível de acidez), cresce e produz sete sorotipos diferentes de toxina – conhecidos como A, B, C, D, E, F e G, dentre os quais até hoje apenas os tipos A e B estão comercialmente disponíveis⁽¹⁾.

HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO

No final da década de 1960, o oftalmologista americano Alan B. Scott, que buscava alternativas para o tratamento não cirúrgico do estrabismo, obteve do Dr. Edward J. Schantz, amostras da toxina botulínica tipo A para testá-la em músculos extraoculares de macacos. A experiência foi bem sucedida e Scott publicou seu primeiro trabalho sobre o assunto em 1973, que confirmou a toxina botulínica tipo A como uma alternativa eficaz para o tratamento não cirúrgico do estrabismo⁽²⁾.

Ainda na década de 1970, Scott recebeu autorização do FDA (Food and Drug Administration) para utilizar a toxina em seres humanos, conduzindo estudos durante os anos de 1977 e 1978. Ele descobriu que o produto, quando injetado, relaxava os músculos. Deduziu então que uma aplicação local – em determinados músculos – interrompia momentaneamente o movimento muscular anormal e, dessa forma, corrigia o problema⁽³⁾.

Em dezembro de 1989, quando a TXB já era utilizada para tratar estrabismo, blefarospasmo, espasmo hemifa-

cial e distonia cervical, o FDA autorizou o funcionamento das unidades de fabricação e aprovou um lote de TXB-A. A FDA designou este produto, chamado Oculinum®, como único fármaco para o tratamento do estrabismo, espasmo facial e blefaroespasmo. No final de 1991, a fabricação e a licença foram transferidas para a Allergan e o produto passou a ser conhecido como Botox®.

As aplicações da toxina botulínica continuaram a crescer, sendo hoje aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento do estrabismo e blefarospasmo associado à distonia, distonia cervical, espasmo hemifacial, espasticidade muscular, linhas faciais hiperkinéticas, hiperhidrose focal, palmar e axilar, incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga não tratada adequadamente com anticolinérgicos ou em pacientes intolerantes a esta medicação e profilaxia em adultos com migraña crônica⁽⁴⁾.

O uso não aprovado (*off-label*) é amplamente difundido em face da facilidade de aplicação e escassos efeitos colaterais. Diariamente, aparecem mais indicações incluindo os vários distúrbios dolorosos de grande interesse para os profissionais que atuam na área da medicina física e reabilitação.

MECANISMO DE AÇÃO

A neurotoxina botulínica consiste de uma cadeia pesada de aminoácidos com peso molecular de 100 kDa e uma cadeia leve de aminoácidos com peso molecular de 50 kDa,

interligadas por uma ponte dissulfídica simples. Embora todos os sorotipos atuem sobre a união neuromuscular, o sorotipo A (TXB-A) atua especificamente sobre a proteína SNAP-25 (proteína de membrana associada ao sinaptossoma) e o B (TXB-B) sobre a VAMP (proteína de membrana associada à vesícula/sinaptobrevina)⁽¹⁾.

Atualmente, as preparações terapêuticas disponíveis de toxina botulínica tipo A incluem Botox® (Allergan Inc., Irvine, CA, EUA), Dysport® (Ipsen Ltd., Slough, Berks, RU), Xeomin® (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt/M, Alemanha) e Hengli® (Lanzhou Institute of Biological Products, Lanzhou, Província de Gansu, China), distribuída em alguns países da América do Sul como Prosigne® (comercializada pela Cristália). A única toxina botulínica tipo B comercialmente disponível é representada pelo Neurobloc/Myobloc® (Solstice Neurosciences Inc., Malvern, PA, EUA).

A TXB possui alta afinidade pelas sinapses colinérgicas, ocasionando um bloqueio na liberação de acetilcolina. Quando injetada no tecido-alvo, a TXB liga-se aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor de maneira irreversível. Esses receptores pré-sinápticos são responsáveis pela endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso motor. Após a interiorização da molécula, ela é separada em duas cadeias polipeptídicas por proteases presentes no terminal nervoso motor. Essa clivagem é considerada processo decisivo para sua ativação, uma vez que, enquanto cadeia única, a TXB apresenta pouca atividade farmacológica⁽⁵⁾. O sorotipo A é o que tem maior percentagem de clivagem, frequentemente de 90% a 95%, enquanto o sorotipo B apresenta-se clivado em menor percentagem (aproximadamente 70%)^(3,4). Após a clivagem, a cadeia leve da neurotoxina botulínica (NTB) é interiorizada e, também, cliva diferentes proteínas da cascata proteica da acetilcolina (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), conhecidas como proteínas do complexo Sinare, o que previne a ancoragem da vesícula sináptica da acetilcolina na superfície interna da membrana celular, efeito este que impede a liberação de acetilcolina na fenda sináptica (deservação química)⁽⁶⁾. Reitere-se, os diferentes tipos de TXB atuam em diferentes proteínas Sinare; enquanto a TXB-A atua na SNAP 25, a TXB-B tem como alvo a Vamp, o que faz com que suas características de ação e suas potências variem substancialmente⁽⁶⁾.

Os efeitos da TXB podem ser detectados em 2-5 dias, alcançam seu efeito máximo após duas semanas e co-

meçam a declinar gradativamente em 2 a 5 meses (em média em 3 a 4 meses). O crescimento de novos axônios terminais, iniciado dias após o bloqueio, até a reconstituição de novas sinapses, que termina entre a 5ª e a 10ª semana, o chamado "processo de brotamento" permite a recuperação da transmissão colinérgica e justifica a temporalidade da resposta clínica. Outro mecanismo responsável pela reversão do quadro seria a regeneração das proteínas do complexo Sinare, cuja função é restabelecida entre 1 e 4 meses⁽⁷⁾.

Dependendo do tecido-alvo, a TXB pode bloquear não apenas a transmissão neuromuscular colinérgica, mas também a inervação autonômica colinérgica das glândulas e da musculatura lisa. As injeções de TXB nos tecidos glandulares podem produzir efeitos mais prolongados, por até 6-9 meses. Além disso, a TXB pode atuar no órgão do fuso muscular e reduzir nele a condução centrípeta dos estímulos⁽⁸⁾.

SEGURANÇA, EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÕES

A quantidade de TXB aplicada em cada injeção é determinada pelo grau de atividade biológica necessária para produzir o efeito terapêutico desejado. A relação entre potência biológica e quantidade de neurotoxina é conhecida como atividade biológica específica e serve como parâmetro para a qualidade imunológica de uma preparação terapêutica de TXB. Quando a qualidade imunológica é alta, a quantidade de TXB inativada é pequena, o que representa um protetor para a falência terapêutica induzida por anticorpos. Assim, o potencial de formação de anticorpos neutralizantes pode ser minimizado pela injeção da menor dose efetiva com o intervalo mais longo possível entre as injeções. Quando ocorre a formação de anticorpos, estes são, geralmente, entre o primeiro e o quarto ano do início do tratamento, reduzindo a probabilidade após esse período^(9,10).

Os efeitos adversos da TXB ocorrem tipicamente após uma semana da aplicação e persistem por uma ou duas semanas. A gravidade e a duração dos efeitos adversos também dependem da dose aplicada de TXB. Dentre os efeitos adversos mais frequentes, tem-se fraqueza muscular, ptose palpebral, diplopia, visão borrada, flacidez facial, desordens da deglutição e fala, constipação, aspiração e dificuldade respiratória⁽³⁾.

Apesar da ligação praticamente limitada às terminações nervosas colinérgicas, quantidades diminutas da

TXB podem ser distribuídas para a circulação sanguínea. A disseminação sistêmica da TXB-A é mínima e só pode ser detectada clinicamente em doses extremamente elevadas. Por sua vez, a disseminação sistêmica da TXB-B é expressivamente maior e os efeitos adversos autonômicos (exemplo, ressecamento da boca, irritação da córnea, dificuldades de acomodação e irritação das mucosas nasal ou genital) ocorrem comumente mesmo quando são aplicadas doses pequenas ou intermediárias. Até hoje não foram descritos efeitos adversos referidos ao sistema nervoso central (SNC), uma vez que o transporte de TXB através da barreira hematoencefálica não é possível em razão de seu peso molecular⁽¹¹⁾.

A TXB é contraindicada para os pacientes com história de hipersensibilidade prévia a qualquer componente da preparação. O uso durante a gestação também é contraindicado como medida de precaução (categoria C). Não existem dados disponíveis sobre a excreção da TXB pelo leite humano, sendo o seu uso não recomendado durante a amamentação. Deve-se evitar o uso da TXB em indivíduos portadores de doenças neurológicas que envolvam o neurônio motor periférico ou em patologias da junção neuromuscular, como miastenia *gravis* e esclerose lateral amiotrófica. O efeito da TXB pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos ou quaisquer outras drogas que interfiram na transmissão neuromuscular⁽³⁾.

TOXINA BOTULÍNICA E DOR

Comprovadamente, a TXB pode enfraquecer a musculatura dolorosa seletivamente e interromper o ciclo espasmo-dor, o que permite o alívio sustentado desse sintoma⁽¹²⁾. Atualmente, as evidências sugerem que a TXB seja responsável por um mecanismo de analgesia mais complexo, que vai além do relaxamento muscular e inclui a inibição da liberação de vários outros neurotransmissores envolvidos na percepção, na transmissão e no processamento de estímulos dolorosos⁽¹³⁾.

A TXB-A foi associada à inibição da liberação de substância P em cultura de neurônios de gânglios da raiz dorsal de embriões de ratos, bem como à redução da liberação estimulada do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) em culturas de neurônios do gânglio trigeminal^(14,15). Da mesma forma, a aplicação de TXB-A na pata de ratos atenuou significativamente a resposta à dor inflamatória induzida por formalina, além de reduzir a liberação de glutamato pelo axônio periférico do

nociceptor. Atividade reduzida nos neurônios do corno dorsal da medula espinhal foi também constatada após o uso da TXB-A⁽¹⁶⁾.

Assim, acredita-se atualmente que a TXB tenha diferentes modos de atuar na interrupção dos sinais dolorosos (Figura 1)⁽¹⁶⁾:

- normalização da hiperatividade muscular (mecanismo ligado à inibição da liberação de acetilcolina do neurônio motor alfa, responsável pela estimulação das fibras musculares propriamente ditas);
- normalização da excessiva atividade do fuso muscular (inibição da liberação de acetilcolina nos neurônios motores gama), que resulta em diminuição do tônus muscular devido à consequente diminuição de *feed-back* aferente sobre o neurônio motor alfa;
- fluxo neuronal retrógrado para o SNC (diminuição de substância P e encefalina);
- inibição da liberação dos neuropeptídeos pelo nociceptor, tanto no tecido periférico, como no SNC.

Reitere-se, a partir de meados da década de 1990, a TXB começou a ser recomendada para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos. O uso para estes distúrbios ainda não foi aprovado pelo FDA e deve ser considerado experimental.

Dor intra-articular

O dano do tecido articular e periarticular, seja por trauma, degeneração, inflamação ou infecção, produz uma variedade de substâncias que ativam diretamente as terminações nervosas das fibras aferentes C e A-delta⁽¹⁷⁾. As fibras A-delta são encontradas na cavidade intra-articular e ligamentos periarticulares, enquanto as fibras C estão distribuídas de forma difusa na sinóvia e cápsula articular⁽¹⁸⁾. A ativação destas fibras nervosas resulta em ativação do corno posterior da medula e, consequente, liberação periférica de neurotransmissores como, por exemplo, substância P, CGRP e glutamato, o que produz uma inflamação chamada de “neurogênica”, com consequente vasodilatação e extravasamento de plasma no tecido sinovial e cavidade articular (Figura 2). Em face de uma articulação inflamada, os neurônios aferentes tornam-se mais reativos aos estímulos dolorosos (sensibilização periférica) e os neurônios do corno posterior também ficam mais sensibilizados ao impulso aferente contínuo proveniente da articulação afetada (sensibilização central)⁽¹³⁾.

Desta forma, acredita-se que a injeção intra-articular de TXB possa inibir a liberação de mediadores inflamatórios e neuropeptídeos a partir dos nociceptores, reduzindo a dor e inflamação neurogênica.

O tratamento da dor articular constitui um desafio para os médicos que tratam das doenças do sistema locomotor. As doenças degenerativas articulares, por sua vez, têm aumentado progressivamente sua prevalência com o envelhecimento da população. O estudo de diferentes

formas terapêuticas pode vir a ajudar tanto no manejo da dor quanto na prevenção da incapacidade causada pelo dano articular. A TXB representa uma promessa neste sentido, e mostrou, nos primeiros estudos abertos, ser capaz de reduzir em mais de 50% a dor articular de dois terços dos pacientes tratados⁽¹⁹⁾.

Em uma série de casos tratados com o uso intra-articular da TXB, observou-se alívio significativo da dor, tanto em distúrbios articulares inflamatórios, quanto não

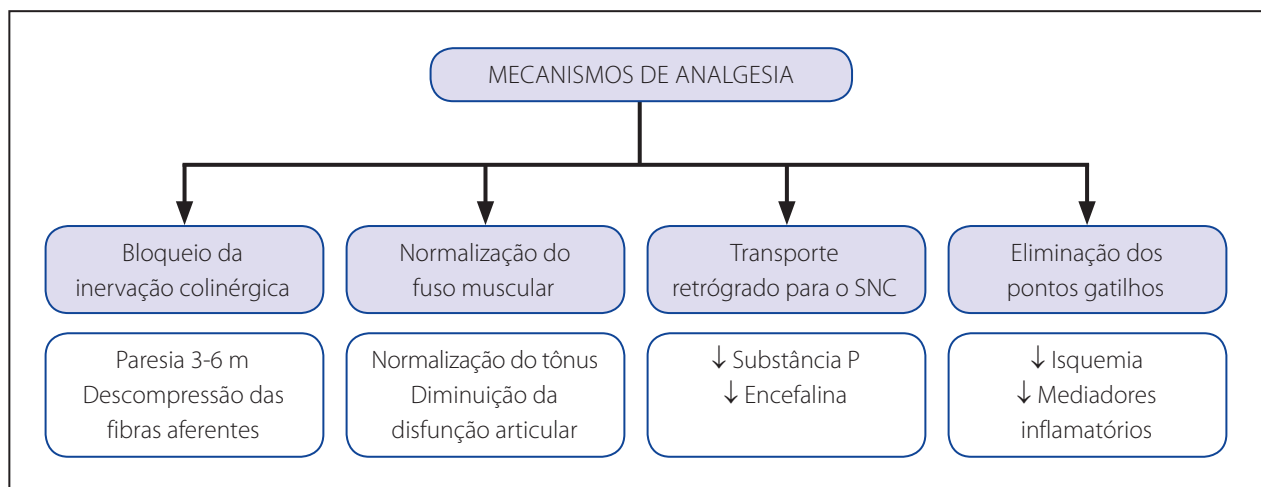


Figura 1 – Mecanismos de analgesia da toxina botulínica.

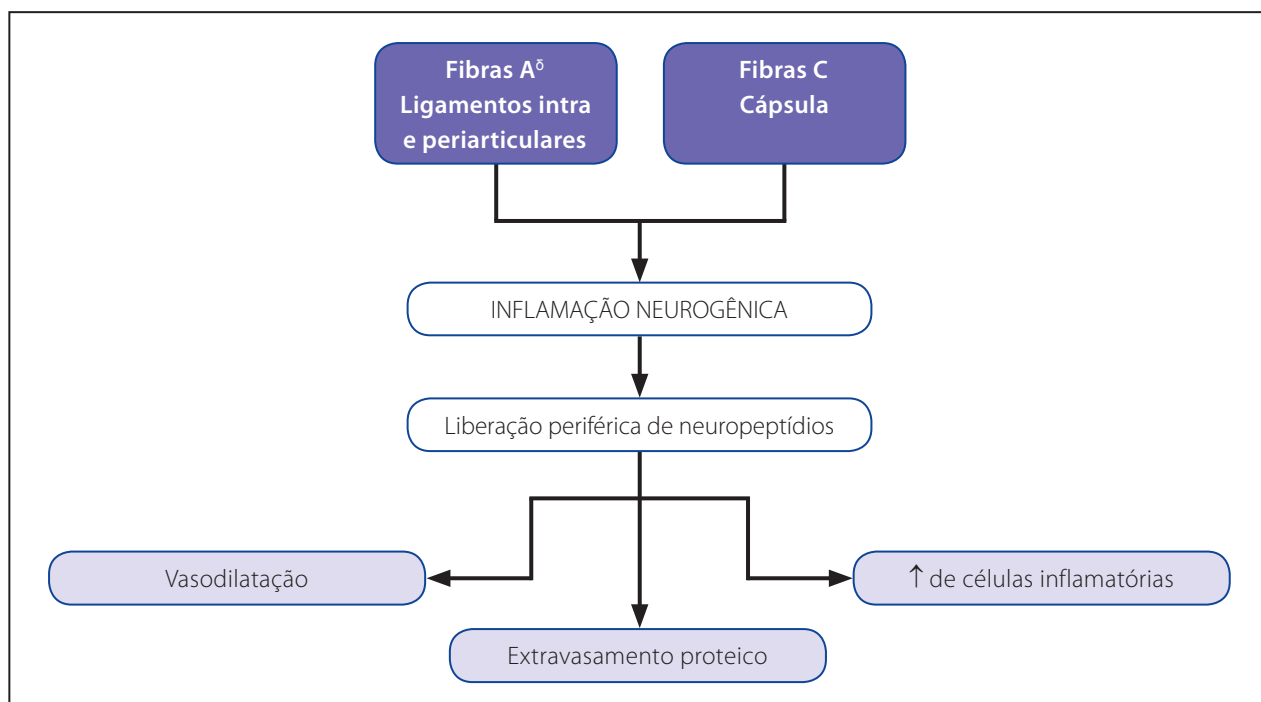


Figura 2 – Fisiopatologia da inflamação neurogênica articular.

inflamatórias⁽¹⁹⁾. O mesmo grupo de pesquisadores conduziu um estudo aberto para avaliar o efeito analgésico intra-articular da TXB em nove ombros, três joelhos e três tornozelos e observou redução da dor articular a partir de 2 a 14 dias, efeito analgésico máximo com 4 a 12 semanas e duração média de efeito de 3 a 13 meses. A média de diminuição da dor foi de 71% para ombros e 55% para articulações de membros inferiores, ambas significativas em relação ao tempo inicial do estudo. Além da melhora da dor, observou-se melhora da função articular nesses pacientes⁽²⁰⁾. Outro estudo piloto consistiu na avaliação de seis articulações que tiveram injeções intra-articulares repetidas de TXB. Os autores observaram que repetir a aplicação de TXB reduziu a dor articular em 42-100% com duração de efeito analgésico de até 12 meses, sem aumento de efeitos adversos⁽²¹⁾.

Em outro estudo, articulações do esqueleto axial (sacroilíacas, facetas, articulação esternoclavicular e disco lombar) foram estudadas em 11 pacientes com dor articular refratária. Desses pacientes, oito tiveram melhora com média de redução de três pontos na escala visual analógica (EVA) de 0-10; e com maior duração do efeito da TXB em relação à infiltração prévia de corticosteroides (diferença de 1,6 mês)⁽²²⁾.

Também já foi conduzido um estudo aberto para tratamento de pacientes submetidos à prótese de joelho e que evoluíram com dor articular refratária. Nesse trabalho, observou-se melhora significativa (50% ou dois pontos na escala EVA) na gravidade da dor após o uso repetido intra-articular da TXB, com melhora também na função avaliada pelo *Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index* (Womac)⁽²³⁾.

Obviamente todos esses estudos, por serem abertos, têm muito pouco poder metodológico para suportar a indicação do uso intra-articular da TXB no tratamento da dor articular crônica. Poucos são os estudos controlados e randomizados avaliando a efetividade da ação intra-articular da TXB. Em 2009, Singh *et al.* avaliaram 43 articulações glenoumerais com dor refratária que não haviam respondido previamente à analgesia oral ou ao uso intra-articular de corticosteroide e/ou viscosuplementação. Os pacientes foram randomizados para receber injeção intra-articular de TXB + lidocaína ou de solução salina + lidocaína. Em um mês de seguimento, observou-se superioridade do grupo TXB na melhora da dor (redução significativa da dor em 2,4 pontos no grupo TXB e 1,6 so-

bre o grupo controle). Nesse mesmo estudo, uma subanálise mostrou que os pacientes com doença mais grave respondem melhor à TXB⁽²⁴⁾.

Quarenta e dois pacientes com dor moderada em joelho e refratária a analgésico, anti-inflamatório e corticosteroide intra-articular e/ou viscosuplementação foram randomizados para receber 100U TXB ou solução salina pela via intra-articular. Foram avaliados segundo dor e função por três meses de seguimento. Houve melhora significativa a favor do grupo TXB para o questionário de avaliação de dor de McGill e o questionário funcional Womac após três meses⁽²⁵⁾.

Um estudo piloto com 60 pacientes com dor moderada secundária a osteoartrite de joelho avaliou o uso de TXB em duas diferentes doses (100U e 200U) e mostrou redução significativa da dor avaliada pela EVA, em oito semanas, somente no grupo de 100U, mas com melhora significativa do Womac nos dois grupos⁽²⁶⁾.

Pacientes com OA de joelhos de maior gravidade radiológica foram selecionados em um estudo para receber TBA intra-articular. Trinta e oito joelhos com classificação radiográfica de Kellgren-Lawrence III e IV (moderada e grave) foram avaliados após receber 100U de TXB em duas injeções intra-articulares com intervalo de três meses. Os autores observaram melhora na dor, significativamente maior no grupo de pacientes com classificação Kellgren-Lawrence III⁽²⁷⁾, sugerindo pior resposta da TBA em pacientes mais graves.

Em 2010, um estudo controlado e randomizado em pacientes com dor refratária após artroplastia de joelho comparou o uso de 100 UI de TXB tipo A *versus* salina. Observou-se superioridade a favor do grupo TXB para porcentagem de melhora, dor, função e qualidade de vida após dois meses de seguimento, sem evidência de efeitos adversos. Esses achados sugerem benefício do uso intra-articular da TXB em situação onde havia limitação de recursos para tratamento clínico⁽²⁸⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TXB tornou-se um importante aliado no tratamento das condições musculoesqueléticas, pois além de aliviar o espasmo muscular, dados controlados sugerem efeito antinociceptivo promissor no tratamento de dores articulares crônicas sem impor riscos sistêmicos intrínsecos aos tratamentos convencionais. Contudo, poucas são as condições com nível A de evidência, o que mostra a necessidade de

novos estudos prospectivos que avaliem sua efetividade, tempo de duração de ação, dosagem efetiva e possíveis complicações.

As doenças osteoarticulares degenerativas são cada vez mais frequentes com o envelhecimento da população, e tem a dor articular como sintoma preponderante. Se estudos controlados randomizados, principalmente comparativos a fármacos efetivos para o uso intra-articular, comprovarem a utilidade do uso da TXB, essa poderá ser uma intervenção a mais em um cenário de escassez terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Cobo EP, et al. Toxina botulínica na prática clínica: atlas de pontos musculares. Porto Alegre: Artmed; 2009.
2. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakin of extraocular muscles. Invest Ophthalmol. 1973;12(12): 924-7.
3. Truong D, Dressler D, Hallett M. Toxina botulínica: manual de tratamento. Rio de Janeiro: DiLivros; 2012.
4. Botox. [bula]. Allergan. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
5. Colhado OCG, Boeing M, Ortega LC. Toxina botulínica no tratamento da dor. Rev Bras Anestesiol. 2009;59(3):366-81.
6. Wenzel RG. Pharmacology of botulinum neurotoxina serotype A. Am J Health-Syst Pharm. 2004;61(6):s5-10.
7. Setler PE. Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. Clin J Pain. 2002;18(6):s119-24.
8. Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutics uses. Philos Trans R Soc Lond Biol Sci. 1999; 354:259-68.
9. Freund B, Schwartz M. Temporal relationship of muscle weakness and pain reduction in subjects treated with botulinum toxin A. J Pain. 2003;4:159-65.
10. Dressler D, Rothwell JC. Electromyographic quantification of the paralyzing effect of botulinum toxin. Eur Neurol. 2000;43:13-6.
11. Mejia NI, Young KD, Jonkovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. Mov Disord. 2005; 20:592-7.
12. Dressler D, Chaná Cuevas P. La toxina botulínica tipo B: ¿Dónde estamos? Rev Chil Neuro-psiquiatr. 2002;40:3-10.
13. Mahowald ML, Dykstra D, Singh JA, Krug HE. Intra-articular botulinum toxin type A: a new approach to treat arthritis joint pain. Toxicon. 2009;658-67.
14. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. Toxicon. 2000;38:245-58.
15. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. Headache. 2004;44:35-42.
16. Aoki KR. Review of a proposed mechanism of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. Neurotoxicology. 2005;26:785-93.
17. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. Pain. 1993;55:5-54.
18. Mapp P, Kidd BL. The role of substance P in rheumatic disease. Semin Arthritis Rheum. 1994;23:3-9.
19. Mahowald M, Singh JA, Kushnaryov A, Goelz E, Dykstra D. Repeat injections of intra-articular botulinum toxin for the treatment of chronic arthritis joint pain – a case series review. J Clin Rheumatol. 2009;15(1):35-8.
20. Mahowald M, Singh J, Dykstra D. Long term effects of intra-articular botulinum toxin type A on refractory joint pain. Neurotoxicity Research. 2006;9(1):79-88.
21. Singh JA, Mahowald ML. Intra-articular botulinum toxin A as an adjunctive therapy for refractory joint pain in patients with rheumatoid arthritis receiving biologics: a report of two cases. Joint Bone Spine. 2009;76(2):190-4.
22. Dykstra D, et al. The effects of intra-articular botulinum toxin on sacroiliac, cervical/lumbar facet and sterno-clavicular joint pain and C-2 root and lumbar disc pain: a case series of 11 patients. The Pain Clinic. 2007;19:27-32.
23. Singh JA. Efficacy of long-term effect and repeat intraarticular botulinum toxin in patients with painful total joint arthroplasty: a retrospective study. Br J Med Res. 2014; 4(1):1-11.
24. Singh JA, Noorbaloochi S, Mahowald ML. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Translational Research. 2009;153(5):205-16.
25. Singh JA, Mahowald ML, Hollis E. Intra-articular botulinum toxin for osteoarticular pain. Toxicon. 2008;51(49).
26. Boon AJ, Singh MD, et al. Efficacy of intra-articular botulinum toxin type A in painful knee osteoarthritis: a pilot study. Am J Phys Med Rehab. 2010;2:268-76.
27. Chou CL, Lai HC. Therapeutic effects of intra-articular botulinum neurotoxin in advanced knee osteoarthritis. J Clin Med Assoc. 2010; 73(11):573-80.
28. Singh JA, Noorbaloochi S, et al. Intraarticular botulinum toxin A for refractory painful total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2010;37(11):2377-86.

Cite este artigo como: Mendes JG, Furtado RNV. Uso intra-articular da toxina botulínica. Rev Paul Reumatol. 2015; 14(1):20-5.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Sinovectomia radioisotópica

Marla Francisca dos Santos⁽¹⁾, Rita N. Vilar Furtado⁽²⁾

1. Mestre e doutora em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM). Professora doutora da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo. Fellowship no Hospital Cochin, Paris, e Universidade de Alberta, Canadá
2. Reumatologista e fisiatra. Professora afiliada da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Endereço para correspondência:

Rua Pedro de Toledo, n. 980, conj. 135, Vila Clementino, CEP 04349-002, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

marla.reumato@gmail.com

A sinovectomia radioisotópica, ou radiossinovectomia ou ainda radiossinoviotomia, consiste em um procedimento de infiltração intra-articular (IIA), no qual a droga injetada é um radiofármaco com emissão principalmente de radiação beta (β). Esse procedimento tem a capacidade de realizar radiação direta altamente seletiva, penetrando nas camadas sinoviais levando à fibrose da sinóvia e, conseqüentemente, à sua atrofia⁽¹⁾.

Fellinger e Schmid⁽²⁾ foram os primeiros a descrever essa técnica, e Delbarre, o seu maior difundidor⁽¹⁾. Em 1963, Ansell *et al.* publicaram bons resultados das IIA com Ouro-198 coloidal (^{198}Au) em artrite crônica de joelho. No entanto, observaram posteriormente grande incidência de escape extra-articular do radiofármaco, o que motivou o seu desuso.




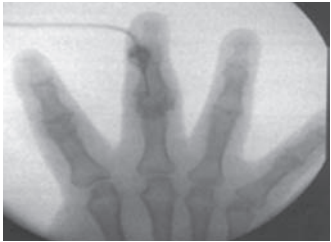
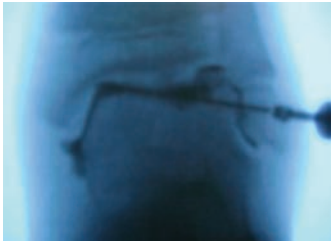
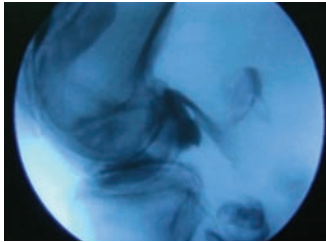
Com a descoberta de novos radioisótopos, como Ítrio-90 (^{90}Y), Érbio-169 (^{169}Er) e Rênio-186 (^{186}Re) com baixa de radiação gama (γ), menor exposição de radiação ao paciente, emissão principalmente de radiação β , maior penetração tecidual e baixo escape extra-articular, esse procedimento passou a ser largamente difundido por toda a Europa e, posteriormente, por países como Austrália e Canadá⁽³⁾. Esses três radioisótopos são os mais utilizados e podem ser ministrados isoladamente ou em conjunto com corticosteroide. O produto radioativo é escolhido de acordo com a articulação tratada.

Quanto maior a energia emitida pelo radioisótopo, maior será sua penetração tecidual⁽³⁾ (Figura 1). O ^{90}Y , muito penetrante e energético, é utilizado exclusivamente

no joelho, onde a hipertrofia sinovial é particularmente maior (penetração média e máxima tecidual de 3,6 mm e 11 mm respectivamente; emissão máxima de energia β de 2,27 MeV). Já o ^{169}Er é pouco energético e pouco penetrante, o que permite ser utilizado em pequenas articulações, como interfalângicas e metacarpofalângicas (penetração média e máxima tecidual de 0,3 mm e 1,0 mm; emissão máxima de energia β de 0,099 MeV). O ^{186}Re tem características intermediárias, sendo utilizado em articulações como punho e cotovelo, tornozelo, ombro e quadril (penetração média e máxima tecidual de 1,2 mm e 3,7 mm, respectivamente; emissão máxima de energia β de 0,349 MeV e pouca emissão gama)^(2,4) (Quadro 1).

A sinovectomia radioisotópica é indicada nos pacientes que tiveram falência de pelo menos uma IIA com corticosteroide⁽³⁾. Pode ser empregada como tratamento de qualquer sinovite refratária, mas é utilizada principalmente na artrite reumatoide (AR), devido ao *pannus* exuberante característico da doença, mas também na artrite hemofílica (com melhores resultados e diminuindo o número de sangramentos), artropatia por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, sinovite vilonodular pigmentar. É interessante ressaltar que os radiofármacos podem ser utilizados na sinovite persistente após colocação de prótese, situação em que não se pode realizar IIA com corticosteroide, devido ao risco de infecção. Em casos de sinovectomia artroscópica incompleta, esse procedimento também pode ser indicado com o intuito de tratar a sinovite residual^(1,3,5,6).

Quadro 1 – Características dos três radiofármacos mais utilizados em sinovectomias radioisotópicas.

Radioisótopos	Érbio-169	Rênio-186	Ítrio-90
Visão externa da injeção intra-articular			
Fluoroscopia			
Articulação	Pequena	Média	Grande
Energia (MeV)	0,34	1,07	2,25
Penetração tecidual	1,0 mm	3,7 mm	10,9 mm
Meia-vida	9,4 dias	3,7 dias	2,7 dias

As contraindicações absolutas para a radiossinovectomia são as seguintes: gravidez, amamentação, infecção local e ruptura de cisto poplíteo. Como contraindicações relativas têm-se a instabilidade articular, degeneração importante da articulação e idade precoce. Recomenda-se que o intervalo entre a sinovectomia radioisotópica e procedimentos como artroscopia ou cirurgia articular seja de duas a seis semanas, e para punção articular, de duas semanas. O intervalo mínimo entre duas sinovectomias radioisotópicas na mesma articulação deve ser de seis meses⁽³⁾.

Após a injeção intra-articular do radioisótopo, há fagocitose de suas partículas por células sinoviais. No primeiro dia, ocorre necrose dos sinoviócitos com subsequente necrose das camadas superficiais, levando à diminuição do tamanho e do número dessas camadas. Após alguns meses, há esclerose, desaparecimento do infiltrado inflamatório e fibrose da sinóvia⁽³⁾. Isso deve ocorrer com pouco prejuízo da cartilagem articular, pois ela é naturalmente pouco vascularizada e, por conseguinte, radorresistente⁽¹⁾.

Por se tratar de procedimento envolvendo material radioativo, há risco de acidente no ambiente de trabalho e lesão actínica. Esse tipo de lesão pode ocorrer em casos de injeção realizada inadequadamente ou devido ao refluxo do material radioativo pelo orifício da agulha. Portanto, ao se realizar uma radiossinovectomia, são adotadas regras de biossegurança. O procedimento deve ser realizado em local e com pessoal de acordo com regras de biossegurança para uso de material radioativo. Articulações que não o joelho devem ser submetidas ao procedimento sob fluoroscopia, sendo recomendado o uso conjunto de CE (metilprednisolona ou triancinolona) para evitar sinovite reativa e prolongar o tempo do fármaco na articulação. Deve ser mantido repouso absoluto do paciente no leito e da articulação com órtese em ambiente hospitalar ou domiciliar por 48 horas⁽⁸⁻¹²⁾. Já se demonstrou que o repouso foi capaz de reduzir o escape extra-articular do radiofármaco para o sistema linfático⁽¹³⁾. A aspiração do material radioativo para seringa com rosca deve ser realizada por um profissional apto para o manuseio desses materiais do setor de Setor de

Medicina Nuclear, sobre uma mesa de aço inoxidável com profundidade adequada e através de proteção de vidro plumbífero. Aspira-se também soro fisiológico a 0,9% para diluição do radioisótopo. As seringas devem ser protegidas por agulhas tampadas, com protetor metálico e colocadas em maleta blindada, especial para o transporte desses materiais, para então serem transportadas para a sala de procedimentos. Devem ser utilizadas seringas com rosca, conectadas em torneira de três vias para evitar o refluxo dos medicamentos injetados^(12;14). Quando o procedimento for realizado no joelho e se obtenha a aspiração de líquido sinovial, confirmando o posicionamento intra-articular da agulha, pode ser dispensado o uso da fluoroscopia (Figura 1).

Para a realização desse procedimento, os pacientes devem ser informados sobre o tratamento, incluindo o tempo provável de resposta, possibilidade de sinovite temporária após a infiltração intra-articular (IIA) e sobre riscos associados ao procedimento, como hemorragia local, infecções (muito raras), lesões actínicas como necrose de partes moles (rara), hipopigmentação secundário ao uso do HT e risco de associação com neoplasias (apesar da não evidência pela literatura), fraturas, reações alérgicas (muito raras) ou febre⁽³⁾.

Os radiofármacos são excretados na urina, principalmente durante os primeiros dois dias após a sinovectomia radioisotópica. Dessa forma, recomenda-se aos pacientes realizar rigorosa higienização, separando as roupas na primeira semana, sobretudo as roupas íntimas, e efetuando

lavagem rigorosa das mãos após o uso do toalete. Os pacientes com incontinência urinária devem ser cateterizados previamente ao uso do radiofármaco, devendo permanecer três a quatro dias com sonda vesical⁽³⁾.

Existe uma grande quantidade de estudos que abordam o uso da sinovectomia radioisotópica no manejo do tratamento de sinovites crônicas, principalmente se refratárias ao uso intra-articular de corticosteroide.

São vários os trabalhos que mostram a efetividade dos principais radioisótopos ^{90}Y , ^{169}Er e ^{186}Re para o tratamento de sinovite crônica⁽¹⁵⁻²⁵⁾. Em relação à sinovectomia radioisotópica realizada com ^{90}Y , muitos estudos avaliaram sua efetividade, porém, em sua maioria, são trabalhos antigos com baixa qualidade metodológica⁽¹⁵⁻²⁵⁾.

A rigorosa seleção dos estudos não traduz a grande experiência positiva do ^{90}Y na prática clínica, principalmente de reumatologistas europeus. Em estudos de revisão sistemática e metanálise, as taxas de sucesso da radiossinovectomia são elevadas, mas a superioridade em relação ao uso intra-articular dos corticosteroides são menores^(26,27,28). O estudo de Jones *et al.*⁽²⁷⁾ concluiu que o Ítrio-90 foi superior ao placebo, mas não ao hexacetone de triancinolona (HT). Heuft Dorenbosch *et al.*⁽²⁸⁾ concluíram que não há nenhuma evidência para a superioridade do ^{90}Y sobre a IIA com corticosteroide para o tratamento de sinovites crônicas. Assim, apesar do uso consagrado do ^{90}Y na prática clínica, ainda não há consenso sobre sua eventual superioridade em relação à IIA com corticosteroide.



Figura 1 – Procedimento de radiossinovectomia realizado em joelho de paciente com artrite reumatoide submetido à imobilização com órtese após o procedimento^(12,14).

Existem estudos controlados randomizados com o ^{186}Re (utilizado em articulações como cotovelo, tornozelo e quadril) de pacientes com sinovite que já demonstraram sua superioridade em relação à IIA com hexacetone de triancinolona⁽²⁹⁾ ou cortivazol⁽³⁰⁾ em seguimento de três e dois anos, respectivamente. Em estudo retrospectivo também se observaram resultados satisfatórios da radiosinovectomia com o ^{186}Re em tornozelos após falência da IIA com corticosteroide⁽³¹⁾. Estudos não controlados de duração de 6 a 26 meses também demonstraram resultados satisfatórios dessa intervenção⁽³²⁻³⁴⁾.

Em relação ao ^{169}Er , a maioria dos estudos demonstrou bons resultados após sinovectomias radioisotópicas em pequenas articulações. Dos quatro trabalhos controlados randomizados *versus* IIA com corticosteroide, três mostraram superioridade do radiofármaco⁽³⁵⁻³⁷⁾. Em estudo recente controlado randomizado duplo-cego em pacientes com falência à IIA com corticosteroide, compararam-se sinovectomias radioisotópicas com ^{186}Re e ^{169}Er (associadas à acetone de triancinolona) à IIA com acetone de triancinolona isolada em articulações com sinovite de extremidades superiores. Demonstrou-se superioridade das radiosinovectomias em período de um ano⁽³⁶⁾.

Novos radiofármacos estão sendo empregados para sinovectomias radioisotópicas como o disprósio-165 hidróxido férrico macroagregado (^{165}Dy), o hólmio-166 hidróxido férrico macroagregado (^{166}Ho) e o $^{153}\text{SmPHYP}$ (Samário-153 hidroxapatita)⁽³⁹⁾.

A sinovectomia radioisotópica tem futuro promissor no Brasil devido à produção de alguns radioisótopos como $^{153}\text{SmPHYP}$ e ^{90}Y hidroxapatita pelo Ipen (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). Assim, o Samário-153 hidroxapatita e o Ítrio-90 foram tema de dois estudos controlados randomizados desenvolvidos pelo Grupo de Reumatologia Intervencionista da Unifesp^(12,14).

O $^{153}\text{SmPHYP}$ é um radioisótopo ligado à hidroxapatita, com emissão principalmente de radiação β (penetração tecidual média de 0,7 mm e máxima de 3,1 mm)⁽³⁸⁾. Também possui radiação gama, permitindo avaliar sua distribuição em equipamento convencional de gama câmara⁽⁸⁾. As partículas de hidroxapatita possuem tamanho que permite serem fagocitadas pelos sinoviócitos⁽⁸⁾. As análises histológicas do estudo de Chinol *et al.* (1993) mostraram que essas partículas são distribuídas profundamente na sinóvia, sugerindo que alta energia β não seria necessária para uso em articulações como

joelho⁽³⁹⁾. Isso gerou o interesse para a realização de estudos abertos⁽⁹⁾ e controlados^(10,12,14) para o tratamento de sinovite de joelhos com esse fármaco. No entanto, esses estudos não observaram superioridade do $^{153}\text{SmPHYP}$ na dose de 30mCi associado ao hexacetone de triancinolona em relação ao uso intra-articular isolado do mesmo corticosteroide^(10,12,14). O trabalho controlado randomizado com $^{153}\text{SmPHYP}$, realizado pela Unifesp por Dos Santos *et al.*⁽¹²⁾, utilizou amostra homogênea envolvendo somente pacientes com AR com sinovite crônica de joelho (60 pacientes). Utilizou instrumentos de avaliação referentes à inflamação articular, função e qualidade de vida. Não encontrou, porém, diferença entre os grupos Samário-153 hidroxapatita associado ao hexacetone de triancinolona *versus* o corticosteroide isolado nesses pacientes em um seguimento de um ano.

Outro estudo realizado pelo mesmo grupo avaliou a efetividade e tolerância da sinovectomia radioisotópica realizada pelo ^{90}Y e pelo $^{153}\text{SmPHYP}$ associados ao hexacetone de triancinolona (HT) no tratamento de sinovite crônica de joelhos em pacientes com AR. Esse estudo verificou diferença estatisticamente significativa em relação à variável dor a favor do $^{90}\text{Y}+\text{HT}$ em relação ao Samário-153 hidroxapatita + HT em uma semana após a IIA e a favor do $^{90}\text{Y}+\text{HT}$ em relação ao HT isolado um ano após o procedimento⁽¹⁴⁾. Para as demais variáveis, não houve diferença estatística entre os três grupos. A sinovectomia radioisotópica do $^{153}\text{SmPHYP} + \text{HT}$ apresentou mais efeitos adversos⁽¹⁴⁾. O $^{153}\text{SmPHYP}$, com penetração máxima de 3,1 mm, pode não ter sido efetivo para sinovectomia do joelho ou a dose utilizada pode ter sido pequena para essa articulação.

O $^{153}\text{SmPHYP}$ poderia ser útil em articulações de médio porte como punhos, cotovelos e tornozelos, já que possui penetração tecidual semelhante ao ^{186}Re , também utilizado nessas articulações⁽⁴⁰⁾. Em estudo recente realizado no Brasil, observaram-se melhores resultados com a utilização de maior dose de $^{153}\text{SmPHYP}$ (20mCi) em joelhos de pacientes hemofílicos comparado com dose de 5 mCi⁽⁴¹⁾.

Vivemos em uma época na qual os pacientes com sinovite erosiva refratária são tratados de forma agressiva com medicações de ação sistêmica. Acreditamos que esse mesmo conceito deveria ser levado em conta para a terapia intra-articular nesses pacientes. A radiosinovectomia é conceitualmente uma terapia intra-articular mais

agressiva do que a sinovectomia química provocada pelo corticosteroide, no entanto, vários são os estudos controlados que contradizem esse princípio.

Apesar de a sinovectomia radioisotópica ser um procedimento largamente utilizado na Europa, ainda são necessários novos estudos controlados randomizados duplos-cegos comparando esse procedimento com a IIA com corticosteroide. Trabalhos com maior número de pacientes, maior tempo de acompanhamento, com doses maiores de ^{90}Y e ^{153}Sm PHYP ou com a utilização do ^{153}Sm -PHYP em articulações de médio porte, podem ajudar a evidenciar a real efetividade e custo-benefício da radiosinovectomia em pacientes reumáticos.

REFERÊNCIAS

- Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics and hemophilia. *J Nucl Med*. 2005;46(suppl 1):48S-54S.
- Fellinger K, Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. *Wien Z Inn Med*. 1952;33:351-63.
- Clunie G, Fischer M. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med*. 2003;30(3):BP12-6.
- Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology*. 2007;46:16-24.
- Franssen MJ, Boerbooms AM, Karthaus RP, Buijs WC, van de Putte LB. Treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee with Yttrium-90 silicate: prospective evaluations by arthroscopy, histology and ^{99}mTc perchnetate uptake measurements. *Ann Rheum Dis*. 1989;48:1007-13.
- Kerschbaumer F, Herresthal J. Arthroscopic synovectomy and radiosynoviorthesis. *Z Rheumatol*. 1996 Nov-Dec; 55(6):388-93.
- Khalid M, Mushtaq A. Preparation and in vitro stability of (n, gamma) yttrium-90 hydroxyapatite. *Appl Radiat*. 2005; 62(4):587-90.
- Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards Jo CW, Ell PJ. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med*. 1995;36:51-7.
- Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards Jo CW, Ell PJ. Clinical outcome after one year following Samarium-153 Particulate Hydroxyapatite radiation synovectomy. *Scan J Rheumatol*. 1996;25:360-6.
- O'Duffy EK, Clunie GPR, Wilkinson ID, Lui D, Hall-Craggs MA, Paley MN, Edwards JCW, Ell PJ. Changes in articular synovial lining volume measured by magnetic resonance in a randomized, double-blind, controlled trial of intra-articular samarium-153 particulate hydroxyapatite for chronic knee synovitis. *Rheumatology*. 1999;38:113-7.
- Edmonds J, Smart R, Laurent R, Butler P, Brooks P, Hoschl R, et al. A comparative study of the safety and efficacy of Dysprosium-165 hydroxide macro-aggregate and Yttrium-90 silicate colloid in radiation synovectomy- a multicentre double blind clinical trial. *Br J Rheumatol*. 1994;33:947-53.
- dos Santos MF, Furtado RNV, Konai MS, Castiglioni MLV, 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*. 2009;64(12): 1187-93.
- de la Chapelle A, Oka M, Rekonen A, Ruotsi A. Chromosome damage after intra-articular injections of radioactive yttrium. Effect of immobilization on the biological dose. *Ann Rheum Dis*. 1972;31:508-12.
- dos Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Silva CP, Natour J. 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. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jan;30(1):77-85. PMID:21120562.
- Bridgman JF, Bruckner F, Bleehen NM. Radioactive yttrium in the treatment of rheumatoid knee effusions. *Ann Rheum Dis*. 1971;30:180-2.
- Bridgman JF, Bruckner F, Eisen V, Tucker A, Bleehen NM. Irradiation of the Synovium in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Q J Med, New Series, XLII* 1973;166:357-67.
- Delbarre MF, Alice Le Gô M, Menkes MMC, Aignan M. Preuve, par etude statistique "en double aveugle", de l'effet thérapeutique d'un colloïde chargé d'yttrium radioactif (^{90}Y) dans l'arthrite rhumatoïde du genou. *C R Hebd Seances Acad Sci D* 1974;279:1051-4.
- Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Delbarre F. A controlled trial of intra-articular yttrium-90, osmic acid and triamcinolone hexacetonide in rheumatoid arthritis [abstract]. XIV Congress Rheumatology San Francisco, Maryland, USA: Lippincott Williams and Wilkins 1977a:614.
- Szanto E. Long-term follow-up of yttrium-treated knee-joint arthritis. *Scan J Rheumatol*. 1977;6:209-12.
- Yates DB, Scott JT, Ramsey N. Double-blind trial of ^{90}Y for chronic inflammatory synovitis of the knee. *Rheumatol Rehabil*. 1979;suppl:46-7.
- Sheppard H, Aldin A, Ward DJ. Osmic acid versus Yttrium-90 in rheumatoid synovitis of the knee. *Scan J Rheumatol*. 1981;10:234-6.
- Arthritis and Rheumatism Council Multicentre Radiosynoviorthesis Trial Group (ARC). Intra-articular radioactive yttrium and triamcinolone hexacetonide: an inconclusive trial. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:620-3.

23. Grant EN, Bellamy N, Fryday-Field K, Disney T, Driedger A, Hobby K. Double-blind randomized controlled trial and six-year open follow-up of yttrium-90 radiosynovectomy versus triamcinolone hexacetonide in persistent rheumatoid knee synovitis. *Inflammopharmacology*. 1992;1:231-8.
24. Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FJG, Moolenburgh JD, Swen WAA, Bruyn GAW, et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intra-articular treatment with glucocorticoids? *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3391-402.
25. Nissila M, Anttila P, Hämäläinen M, Jalava S. Comparison of chemical, radiation and surgical synovectomy for knee joint synovitis. *Scand J Rheumatol*. 1978;7:225-8.
26. van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Swen WAA, Boer RO, Jacobs JW. Clinical effect of radiation synovectomy of the upper extremity joints: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(2):212-8.
27. Jones G. Yttrium synovectomy: a meta-analysis of the literature. *Aust N Z J Med*. 1993;23(3):272-5.
28. Heuft-Dorenbosch LLJ, Vet HCW, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:583-6.
29. Göbel D, Gratz S, von Rothkirch, Becker W, Willert H-G. Radiosynoviorthesis with Rhenium-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens. *Rheumatolint*. 1997;17:105-8.
30. Tebib JG, Manil LM, Mödder G, Verrier P, de Rycke Y, Bonmartin A, et al. Better results with rhenium-186 radiosynoviorthesis than with cortivazol in rheumatoid arthritis (RA): a two-year follow-up randomized controlled multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:609-16.
31. van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, van der Zee W, Boer RO, Jacobs JW, et al. Radiation synovectomy of the ankle with 75 MBq colloidal 186 Rhenium – sulfide: effect leakage, and radiation considerations. *J Rheumatol*. 2004;31(5):896-901.
32. Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Jacobs JW, Serdijn H, Bijlsma JW. The effect of radiation synovectomy in patients with persistent arthritis: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:417-24.
33. Gratz S, Göbel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol*. 1999; 26: 1242-9.
34. Farahati J, Schulz G, Wendler J, et al. Multivariate analysis of factors influencing the effect of radiosynovectomy. *Nuklearmedizin*. 2002;41:114-9.
35. Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Aignan M, Delbarre F. Double-blind study of erbium 169 injection (synoviorthesis) in rheumatoid digital joints. *Ann Rheum Dis*. 1977b;36: 254-6.
36. van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Swen WAA, Boer RO, Jacobs JW. Clinical effect of radiation synovectomy of the upper extremity joints: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(2):212-8.
37. Ruotsi A, Hypen M, Rekonen A, Oka M. Erbium-169 versus triamcinolone hexacetonide in the treatment of rheumatoid fingerjoints. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:45-7.
38. Johnson LS, Yanch JC, Shortkroff S, Sledge CB. Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(9):977-88.
39. Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MJ, Deutsch KF, Chinen LK, et al. Chemistry and biological behaviour of Samarium-153 and Rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. *J Nucl Med*. 1993;34:1536-42.
40. Boerbooms AM, Buijs WC, Danen M, van de Putte LB, Vandenbroucke JP. Radio-synovectomy in chronic synovitis of the knee joint in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med*. 1985;10:446-9.
41. Calegari JU, Machado J, Furtado RG, de Almeida JS, de Vasconcelos AV, de Barboza MF, de Paula AP. The use of 185 MBq and 740 MBq of 153-samarium hydroxyapatite for knee synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2014 May;20(3):421-5.

Cite este artigo como: dos Santos MF, Furtado RNV. Sinovectomia radioisotópica. *Rev Paul Reumatol*. 2015;14(1): 26-31.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Viscossuplementação

Daniele Freitas Pereira⁽¹⁾, Rita N. Vilar Furtado⁽²⁾

1. Reumatologista, mestre e doutoranda em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)
2. Reumatologista e Fisiatra. Professora afiliada da disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

Endereço para correspondência:

R. Dr. Diogo de Faria, n. 1.087, conj. 702
CEP 04037-003, São Paulo-SP, Brasil

E-mail para contato:

danisfreitas22@yahoo.com.br

Viscossuplementação é a utilização intra-articular do ácido hialurônico (AH) ou seus derivados. É utilizada desde 1993, principalmente em pacientes com osteoartrite (OA). Tem como finalidade melhorar a concentração intra-articular de AH e, conseqüentemente, restaurar a viscoelasticidade do líquido sinovial. No entanto, percebeu-se, com o uso da viscossuplementação, que o AH também contém propriedades analgésicas e anti-inflamatórias quando injetado por essa via⁽¹⁾.

Em pacientes com OA, há diminuição da concentração e do peso molecular do AH do líquido sinovial, o que pode contribuir para alterações mecânicas nas articulações acometidas. Sendo assim, uma das indicações da viscossuplementação seria influenciar na melhora na biomecânica desses pacientes⁽²⁾.

O hialuronato de sódio é um polissacarídeo natural, formado pela repetição de duas unidades de dissacarídeos (ácido glicurônico e n-acetilglicosamina, ligados por pontes glicosídicas), que atuam como lubrificantes e como suporte viscoelástico⁽²⁾ (Figura 1).

Apesar de o objetivo inicial do uso intra-articular do AH ter sido o de melhorar a viscoelasticidade do líquido sinovial, foram observadas propriedades anti-inflamatórias. Ele atua inibindo a liberação de ácido araquidônico, diminui o metabolismo das proteoglicanas e a produção de prostaglandinas E2 pelo estímulo da interleucina-1, assim como modula a proliferação, migração e fagocitose de leucócitos^(1,3-6).

Devido à pequena meia-vida intra-articular desse produto, entendeu-se que ele promoveria resposta lubri-

ficante e biomecânica fugaz e passou-se a acreditar que seus efeitos em longo prazo seriam decorrentes muito mais de sua ação anti-inflamatória, da inibição da atividade de neurorreceptores, da alteração do metabolismo da cartilagem e do comportamento do sinoviócito^(1,6).

Existem estudos demonstrando ação dos derivados do AH na promoção de antinocicepção, condroproteção, inibição celular e de citocinas, aumento de síntese do próprio ácido hialurônico e de proteoglicanas^(3,7).

Nas articulações de grande e médio porte utiliza-se a dose de 2 a 2,5 ml, e nas de pequeno porte, como as interfalângicas, a dose recomendada é de 0,3 a 0,5 ml. São disponíveis ainda apresentações de dose única de 3 e 6 ml. Existem formulações de alto peso molecular ($6,0 \times 10^6$) e de baixo peso molecular ($0,5-0,7 \times 10^6$). Existem na literatura vários trabalhos sugerindo o uso de ambos os pesos moleculares, e no mercado, várias apresentações desse fármaco (Quadro 1)⁽⁸⁾. No entanto, especula-se que o AH de alto peso molecular possa atuar também na diferenciação de condrócitos, promovendo condrorregulação⁽¹⁶⁾.

Injeções intra-articulares (IIA) com AH podem ser realizadas semanalmente, variando de 3 a 5 aplicações consecutivas⁽¹⁰⁾. No entanto, desde 2009, foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) produto de alto peso molecular, com uma concentração maior de AH e de aplicação única⁽¹¹⁾.

O tratamento pode ser repetido com intervalos regulares ou de acordo com a volta dos sintomas articulares. Habitualmente, utilizam-se intervalos de seis meses. A

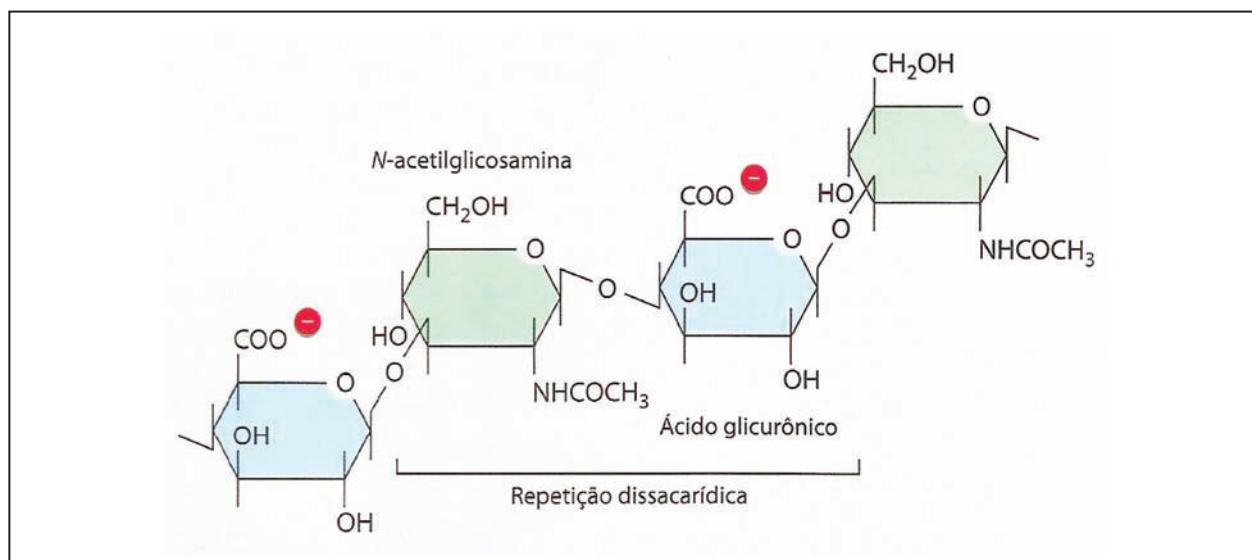


Figura 1 – Estrutura molecular do hialuronato de sódio.

duração do efeito benéfico da viscossuplementação ainda não foi definida, mas estudos mostram melhora da dor e da função por 6 a 12 meses^(10,12).

A viscossuplementação pode ser utilizada em casos de OA de joelhos (articulação mais submetida ao procedimento), quadril, glenoumeral, tibiotalar e rizoartrose. Teoricamente, o melhor candidato seria o paciente ativo, com osteoartrite sintomática, com pouca condrólise e pouca sinovite⁽¹³⁾.

Na maioria dos estudos, esse procedimento é bem tolerado e as reações adversas sistêmicas são raras (exantema cutâneo, prurido ou urticária). Existem relatos de “flare” articular após a infiltração (sinovite reativa em menos de 5% dos casos), que pode ser minimizado com o uso combinado de corticosteroide na primeira aplicação⁽¹⁴⁾.

Estudos controlados que avaliam a efetividade em curto e longo prazos em pacientes com OA de joelho mostram superioridade da viscossuplementação em relação ao placebo (habitualmente solução salina) para os seguintes parâmetros: dor no repouso e ao movimento, capacidade para subir degraus, tempo de caminhada, amplitude de movimento e escores funcionais⁽¹⁵⁾. Esses resultados são suportados por metanálises com trabalhos que enfatizam a efetividade da viscossuplementação por um período de 5 a 13 semanas na melhora da dor, função e avaliação do paciente⁽¹⁰⁾.

De uma forma resumida, as metanálises sugerem que o AH intra-articular é mais efetivo que o placebo, que os derivados de maior peso molecular são mais efetivos, porém, com maior incidência de sinovite reativa pós-IIA e

que cursos repetidos de AH intra-articular são seguros⁽¹⁰⁾. No entanto, algumas exceções, como uma metanálise de 2012, demonstram benefícios clinicamente irrelevantes pós-IIA com AH na dor e função, associado a um aumento dos efeitos colaterais e eventos adversos locais pós-procedimento⁽¹⁶⁾.

A falta de eficácia das drogas modificadoras do curso da OA, principalmente para os quadros iniciais, justifica o uso de AH intra-articular, na tentativa de diminuir a dor e retardar a progressão da doença. Isso se apoiaria nas propriedades do AH em estimular o crescimento de condrócitos e de componentes da matriz cartilaginosa, como colágeno, e diminuir a apoptose dos condrócitos, além de inibir enzimas com atividade condrodegenerativa e processos inflamatórios destrutivos de matriz⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

O uso intra-articular do AH pode ser isolado ou associado a corticosteroides. O racional de se associar essas duas drogas seria, principalmente, se beneficiar da ação potente e de curto prazo do corticosteroide, comparada à ação mais lenta e persistente de médio e longo prazos do AH. Os vários estudos comparando a efetividade dos derivados do AH a de corticosteroides demonstram similar efeito superior do corticosteroide na melhora da dor em curto prazo e efeito superior do AH na melhora da dor e função em longo prazo. Quando se compara a efetividade intra-articular do derivado do AH à do hexacetonide de triancinolona (HT), um corticoide atrofiante e de longa duração, não existem ainda estudos comparando essas

duas drogas em que o HT tenha sido usado em uma dose suficiente para promover sinovectomia química na articulação estudada⁽²⁰⁾. A adição intra-articular do acetonide de triancinolona (AT) ao AH foi superior ao uso isolado do AH (dor articular) para o tratamento da osteoartrite de joelho⁽²¹⁾. Esse achado reforça a prática clínica, onde habitualmente se associa corticosteroide à primeira de uma série de 3-5 IIA de AH.

Cada vez mais se produz evidência de eficácia intra-articular de novos fármacos na promoção do alívio da dor. Esses fármacos já começaram a ser comparados ao corticosteroide e ao AH. A literatura ainda não é conclusiva quando se compara o AH com o uso intra-articular

do plasma rico em plaquetas (PRP), produto com suposta ação anabólica. A maioria dos estudos demonstra melhora semelhante em curto e longo prazos de ambos os tratamentos utilizados para OA de joelho, em relação a dor, edema e função, com exceção dos pacientes mais jovens e com lesão condral inicial que apresentam melhor resposta com o uso intra-articular do PRP⁽²²⁾.

O tratamento de enfermidades articulares e principalmente da OA continua sendo um desafio. Sabemos que ele é mais efetivo quando multi-intervencional. Faz parte desse tratamento o uso intra-articular de drogas com efeitos analgésico, anti-inflamatório e condroprotetor. Aparentemente, o uso do AH pode contribuir nesse cenário de

Quadro 1 – Apresentações disponíveis de derivados do AH.

Produtos Disponíveis	Laboratório	Indicação	Apresentação	Número de infiltrações	Melhora da dor	País
SYNVISC® (hylan G-F 20)	Genzyme	Joelho e quadril	16 mg/2 ml	3	6 a 12 meses	Todos
			48 mg/6 ml	Única		
Suplasyn® (hialuronato de sódio)	INMUNOSYN	Joelho	20 mg/2 ml	3 a 5	Até 6 meses	Colômbia
	Grunebthal	OA				México
	EMS	Joelho				Brasil
Suprahyal® (hialuronato de sódio)	Zodiac	Joelho	25 mg/2,5 ml	3 a 5	3 a 6 meses	Brasil
	Asofarma	Joelho e ombro				México
Polireumin® (hialuronato de sódio)	TRB Pharma	Joelho	20 mg/2 ml	5	Até 6 meses	Brasil
Fermathron® (hialuronato de sódio)	Merck Serono	Joelho	20 mg/2 ml	3 a 5	Até 6 meses	Brasil
Osteonil® (hialuronato de sódio)	TRB Pharma	Todas	20 mg/2 ml	3 a 5	6 meses	Brasil
Orthovisc® (hialuronato de sódio)	Depuy Synthes	Joelho	30 mg/2 ml	3 a 4	Até 6 meses	EUA
		Trapezometacarpal, e outras pequenas articulações	15 mg/1 ml			
Monovisc® (hialuronato de sódio)	Depuy Synthes		80 mg/4 ml	Única	Até 6 meses	EUA
Rhizarthrum® (hialuronato de sódio)	LCA Pharma	Interfalângicas, trapezometacarpal, temporomandíbula, metarsofalangeal	20 mg/1 ml	3	Não disponível	Todos
Arthrum® (hialuronato de sódio) 2% e 2,5%	LCA Pharma	Joelho	2% = 40 mg/2 ml	3	3 meses	Todos
			2,5% = 75mg/3 ml	Única		

poucas opções efetivas. No entanto, mais estudos controlados são necessários, inclusive com associação de AH e corticosteroides e mesmo em outras enfermidades osteoarticulares, para se comprovar o real papel da viscossuplementação na melhora clínica dos pacientes reumáticos.

REFERÊNCIAS

1. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52: 817-22.
2. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:3-9.
3. Frean SP, Abraham LA, Lees P. In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res Vet Sci*. 1999;67(2):183-90.
4. Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, et al. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta(IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(2):182-90.
5. Nonaka T, Kikuchi H, Ikeda T, et al. Hyaluronic acid inhibits the expression of u-PA, PAI-1, and u-PAR in human synovial fibroblasts of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(4):997-1004.
6. Aihara S, Murakami N, Ishii R, et al. Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1992;100(4):359-65.
7. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int*. 1987;7(3):113-22.
8. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(3):216-24.
9. Sato E, Ando T, Ichikawa J, et al. High molecular weight hyaluronic acid increases the differentiation potential of the murine chondrocytic ATDC5 cell line. *J Orthop Res*. 2014;32(12):1619-27.
10. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18:476-99.
11. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):113-9.
12. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD005321.
13. Bellamy N. Hyaluronic acid and knee osteoarthritis. *J Fam Pract*. 2006;55(11):967-8.
14. Maillefert JF, Tavernier C. Pyrophosphate arthritis after intraarticular injection of hyaluronan: comment on the article by Luzar and Altawil. *Arthritis Rheum*. 1999;42(3):594.
15. Gomis A, Pawlak M, Balazs EA, et al. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(1):314-26.
16. Rutjes AWS, Jiini P, Costa BR, et al. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:180-91.
17. Tiel JV, Reijman M, Bos PK, et al. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) shows no change in cartilage structural composition after viscossupplementation in patients with early-stage knee osteoarthritis. *Plos one*. 2013;8(11):e79785.
18. Huang GS, Lee HS, Chou MC, et al. Quantitative MRT2 measurement of articular cartilage to assess the treatment effect of intra-articular hyaluronic acid injection on experimental osteoarthritis induced by ACLX. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:54-60.
19. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(3):216-24.
20. Wang F, HE X. Intra-articular hyaluroic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Experimental and Therapeutics Medicine*. 2015; 9:493-500.
21. Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, et al. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int*. 2006;26(4):314-9.
22. Filardo G, Kon E, Martino AD, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012; 13: 229-36.

Cite este artigo como: Pereira DF, Furtado RNV. Viscossuplementação. *Rev Paul Reumatol*. 2015;14(1):32-5.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Consumo alimentar, perfil metabólico e estresse oxidativo

Nome: **Ana Beatriz Leite**

Orientador: **Marcelo de Medeiros Pinheiro**

Dissertação apresentada em 4 de fevereiro de 2015

na Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

para a obtenção de título de mestre em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia

INTRODUÇÃO

A artrite psoriásica (APs) está associada com maior risco de síndrome metabólica (SMet) e doenças cardiovasculares, o que pode ser explicado pelo estado pró-inflamatório.

OBJETIVO

Avaliar o consumo alimentar, perfil metabólico, estresse oxidativo e composição corporal de pacientes com APs.

MÉTODOS

Neste estudo transversal foram incluídos 97 pacientes com APs e avaliados os fatores de risco para SMet, consumo alimentar, dados antropométricos, composição corporal e dosagem bioquímica, que incluiu marcadores do metabolismo lipídico, glicídico e de estresse oxidativo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram usados média e desvio-padrão, teste Kolmogorov-Smirnov, t-student, qui-quadrado e exato de Fisher, Tukey, correlação de Pearson, bem como Anova e modelos de regressão multivariada. O valor de significância foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Pacientes com APs tiveram elevada prevalência de sobrepeso/obesidade, excesso de gordura corporal

e de SMet. O consumo alimentar foi considerado inadequado em mais de 90% dos pacientes, com padrão pró-inflamatório. A atividade articular da doença se correlacionou positivamente com a gordura corporal e circunferência de cintura e negativamente com a massa magra. Pacientes com SMet tinham maior gravidade articular e a atividade cutânea foi mais grave nos pacientes com maior consumo de gordura trans, sódio e menor consumo de ômega 6.

CONCLUSÃO

Pacientes com APs apresentam inadequações no consumo alimentar, sobretudo com padrão pró-inflamatório, resistência periférica à insulina, maior estresse oxidativo e excesso de gordura corporal, que, por sua vez, desempenharam papel negativo sobre a atividade da doença.

PALAVRAS-CHAVE

Artrite psoriásica, consumo alimentar, síndrome metabólica, estresse oxidativo.

FINANCIADOR

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). Processo: 2012/18701-2.

Noticiário

XXI ENCONTRO RIO/SÃO PAULO DE REUMATOLOGIA E IX CURSO DE REVISÃO PARA REUMATOLOGISTAS

Foi realizado entre os dias 6 e 8 de abril, no Hotel Renaissance – São Paulo, o XXI Encontro Rio/São Paulo de Reumatologia e o IX Curso de Revisão para Reumatologistas. O evento superou as expectativas, contando com a presença de cerca de 500 participantes de todo o Brasil. O Dr. César E. Baaklini, presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia, e o Dr. Paulo Louzada Jr., diretor científico, prestigiaram a abertura deste encontro. Foram debatidos diversos temas relevantes pelos mais importantes colegas paulistas e cariocas, além dos convidados internacionais, Dra. Roberta Gonçalves Marangoni (EUA) e Dr. Patrice Cacoub (França). Parabenizamos o trabalho do presidente e da diretora científica da Sociedade Paulista de Reumatologia, Dr. Dawton Y. Torigoe e Dra; Simone Appenzeller, e o presidente e a diretora científica da Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro, Dr. José Fernando Vertzman e Dra. Adriana Danowski.



XXI Encontro Rio/São Paulo de Reumatologia e IX Curso de Revisão para Reumatologistas: (1) da esquerda para a direita: Dr. Dawton Torigoe, Dra. Adriana Danowski, Dra. Simone Appenzeller e Dr. José Vertzman; (2) da esquerda para a direita: Dr. Paulo Louzada, Dr. José Vertzman, Dr. Dawton Torigoe, Dr. César Emile Baaklini, Dra. Simone Appenzeller e Dra. Adriana Danowski; (3) da esquerda para a direita: Dr. Alexandre Wagner Silva de Souza, Dr. Patrice Cacoub e Dra. Simone Appenzeller; (4) Dra. Roberta Gonçalves Marangoni; (5) da esquerda para a direita: Dr. Evandro Mendes Klumb, Dra. Eloisa S. Dutra de Oliveira Bonfá, Dra. Francinne Machado Ribeiro e Dr. Luiz Carlos Latorre; (6) visão geral da plateia.

Agenda 2015

12 DE OUTUBRO
DIA MUNDIAL DA ARTRITE

NACIONAIS

- ▶ **6º Bradoo – Congresso Brasileiro de Densitometria, Osteoporose e Osteometabolismo**
Local: Expo Curitiba. Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, n. 5.300. Campo Comprido, Curitiba-PR
Data: 18 a 20 de abril
Contato: www.6bradoo.com.br
- ▶ **Jornada Centro-Oeste de Reumatologia**
Local: Associação dos Magistrados de Goiás (Asmego). Rua 72, n. 192, esquina com BR 153. Jardim Goiás, Goiânia-GO
Data: 23 a 25 de abril
Contato: reumatocentrooeste2015.com.br/site/principal.asp
- ▶ **XXI Encontro de Reumatologia Avançada**
Local: Hotel Tivoli Mofarrej, São Paulo-SP
Data: 30 de abril a 2 de maio
Contato: eventus.com.br/era2015
- ▶ **XXXII Congresso Brasileiro de Reumatologia**
Local: ExpoUnimed, Curitiba-PR
Data: 7 a 10 de outubro
Contato: <http://www.sbr2015.com.br>

INTERNACIONAIS

- ▶ **Primeiro Curso de Revisão em Reumatologia Panlar**
Local: Centro de Convenções Jumbo – Barranquilla, Colômbia
Data: 15 a 17 de abril
Contato: <http://pt.slideshare.net/carvica/pnalr-review-course>
- ▶ **OARSI World Congress on Osteoarthritis**
Local: Seattle, Washington, USA
Data: 30 de abril a 3 de maio
Contato: www.2015.oarsi.org
- ▶ **EULAR Annual European Congress of Rheumatology**
Local: Fiera Roma - Via Portuense 1645/1647 – 00148 Roma, Itália
Data: 10 a 13 de junho
Contato: <http://www.congress.eular.org>
- ▶ **5th Latin American Congress on Autoimmunity**
Local: Salvador, Bahia, Brasil
Data: 3 a 5 de julho
Contato: www.laca.kenes.com
- ▶ **Lupus 2015**
Local: Hofburg Vienna Congress Center – Heldenplatz, Viena, Áustria
Data: 2 a 6 de setembro
Contato: <http://lupus2015.org/web>
- ▶ **17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress In conjunction with IRA Annual Congress (IRACON 2015)**
Local: ITC Grand Chola, Chennai, Índia
Data: 6 a 9 de setembro
Contato: www.aplar2015.com
- ▶ **2015 ACR/ARHP Annual Meeting**
Local: São Francisco, Califórnia, EUA
Data: 6 de novembro
Contato: www.acrannualmeeting.org

Fórum de Debates **2015** em **Reumatologia**

Sempre às terças-feiras, às 20 horas

Local: Associação Médica Brasileira – Auditório Nobre “Prof. Dr. Adib Jatene” – Rua São Carlos do Pinhal, 324 – Bela Vista (próximo ao Maksoud Plaza Hotel) – São Paulo – SP.

Estacionamento conveniado: Feller Estacionamentos – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Local da confraternização: Avenida Paulista Hotel – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Participe e incentive a participação de seus colegas reumatologistas. Após os debates, você é nosso convidado para degustar um ótimo jantar no restaurante do hotel.

PRÓXIMOS ENCONTROS:

- 2 DE JUNHO – UNIFESP
- 4 DE AGOSTO – UNICAMP
- 1 DE SETEMBRO – HSPE
- 27 DE OUTUBRO – FMUSP





**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**