ANDREA BARRANJARD VANNUCCI LOMONTE

Eficácia da infiltração intra-articular de triancinolona hexacetonida *versus* acetato de metilprednisolona na osteoartrite de joelho: um estudo randomizado, duplo cego de 24 semanas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Augusto de Freitas Zerbini

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lomonte, Andrea Barranjard Vannucci
Eficácia da infiltração intra-articular de triancinolona hexacetonida *versus* acetato de metilprednisolona na osteoartrite de joelho: um estudo randomizado, duplo-cego de 24 semanas / Andrea Barranjard Vannucci Lomonte. -- São Paulo, 2015.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Processos Imunes e Infecciosos
Orientador: Cristiano Augusto de Freitas Zerbini.

Descritores: 1.Osteoartrite do joelho 2.Injeções intra-articulares 3.Corticosteroides 4.Triancinolona hexacetonida 5.Acetato de metilprednisolona 6.Questionários

USP/FM/DBD-081/15

Dedico esta tese ao meu marido, Emilio, e ao meu filho, Eduardo, que são minhas fontes de inspiração. Obrigada pelo amor, pela compreensão e pelo estímulo constantes.

Aos meus pais, Luiz Antonio e Vilma, que sempre investiram na minha educação, mesmo diante das adversidades, por acreditarem que este era o caminho para um futuro melhor.

À minha querida avó, Cecília, cuja trajetória de vida é um exemplo para mim.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cristiano Augusto de Freitas Zerbini, pelo incentivo na elaboração desta tese e por todas as oportunidades profissionais oferecidas, as quais fizeram aumentar ainda mais minha paixão pela Reumatologia.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Latorre, amigo querido e grande mestre, que me ajudou a trilhar os caminhos da especialidade.

Aos assistentes do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, Dra. Lenise Brandão Pieruccetti, Dra. Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Dr. Wagner Ikehara, Dra. Maria José Nunes e Dra. Andrea Pimentel Fonseca Golmia, pela amizade e pelo apoio constantes.

À minha amiga Dra. Raíssa Gomes da Silva, por ter ajudado e apoiado a realização deste trabalho.

Aos residentes da Clínica Médica e da Reumatologia do Hospital Heliópolis, especialmente, Dra. Marina Gonçalves Veras de Morais, Dra. Lina Oliveira de Carvalho, Dra. Bárbara Nascimento de Carvalho Klemz, Dra. Hérica Cristiani Barra de Souza, Dr. Guilherme Zager Monteiro e Dra. Andreia Bonato da Silva, por terem contribuído na coleta de dados.

Aos assistentes do Serviço de Reumatologia da Universidade de São Paulo, em especial, ao Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, pela oportunidade de aprendizado e pela ajuda na elaboração deste trabalho.

Um agradecimento a todos os pacientes que participaram deste trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE GRÁFICOS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT
1 INTRODUÇÃO 3
1.1 Osteoartrite 3
1.1.1 Patogênese 3
1.1.2 Fatores de risco e prevalência 4
1.1.3 Tratamento da osteoartrite de joelho 5
1.1.3.1 Infiltrações intra-articulares com corticosteroides 6
2 OBJETIVOS 11
2.1 Objetivo primário 11
2.2 Objetivos secundários 11
3 PACIENTES E MÉTODOS 15
3.1 Desenho do estudo 15
3.2 Critérios de elegibilidade 15
3.3 Intervenção 16
3.4 Avaliações clínicas 18
3.5 Análise estatística 19
4 RESULTADOS 23
4.1 Seleção, randomização e distribuição dos pacientes nos grupos do estudo 23
4.2 Características clínicas e demográficas da população estudada 24
4.3 Objetivo primário 25
4.4 Objetivos secundários 25
4.4.1 Avaliações globais da doença 25
4.4.2 Questionário WOMAC 29
4.4.3 Índice algofuncional de Lequesne 29
4.4.4 Critério de resposta ao tratamento OMERACT-OARSI 30

4.5 Segurança **31**
5 DISCUSSÃO **35**
6 CONCLUSÕES **41**
7 ANEXOS **45**
ANEXO A – Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis 45
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 46
ANEXO C – Termo de Ciência do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo..... 49
ANEXO D – Avaliação radiográfica de Kellgren-Lawrence da osteoartrite de joelho..... 50
ANEXO E – Escalas Visuais Analógicas..... 51
ANEXO F – Avaliação global da doença pela escala de Likert 52
ANEXO G – Questionário WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)..... 53
ANEXO H – Índice Algofuncional de Lequesne 57
8 REFERÊNCIAS **61**
9 APÊNDICES

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAMTS	*A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs*
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
AM	Acetato de Metilprednisolona
AR	Artrite Reumatoide
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
DP	Desvio Padrão
EEG	Equação de Estimativa Generalizada
EVA	Escala Visual Analógica
IA	Intra-Articular
IL	Interleucina(s)
IMC	Índice de Massa Corporal
ITT	Intenção de Tratar (*Intention to treat*)
MMP	Metaloproteinase(s)
OA	Osteoartrite
OARSI	*Osteoarthritis Research Society International*
OMERACT	*Outcome Measures in Rheumatology*
TH	Triancinolona Hexacetonida
WOMAC	*Western Ontario and McMaster Universities*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Infiltração intra-articular com a seringa vedada e acesso medial médio-patelar..... 17

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Fluxograma da disposição dos pacientes. 23

Gráfico 2 Avaliação da dor pelo paciente por EVA ao longo das 24 semanas (média e erro padrão plotados) 25

Gráfico 3 Avaliação global da doença pelo paciente por EVA ao longo das 24 semanas 26

Gráfico 4 Avaliação global da doença pelo médico por EVA ao longo das 24 semanas 27

Gráfico 5 Pontuação no questionário WOMAC ao longo das 24 semanas. 29

Gráfico 6 Percentual de pacientes que alcançaram o critério de resposta ao tratamento OMERACT-OARSI nas semanas 4, 12 e 24. 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características clínicas e demográficas basais 24

Tabela 2 Resumo da eficácia de TH e AM em comparação à avaliação basal na população ITT 28

RESUMO

Lomonte ABV. *Eficácia da infiltração intra-articular de triancinolona hexacetonida 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.

Introdução: Os corticosteroides intra-articulares (IA) são amplamente utilizados no tratamento da osteoartrite (OA) de joelho, porém é desconhecido qual dentre estes agentes é o mais eficaz. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia das infiltrações IA de triancinolona hexacetonida (TH) e de acetato de metilprednisolona (AM) na OA de joelho. **Pacientes e Métodos:** Pacientes com OA sintomática de joelho, graus II ou III de Kellgren-Lawrence, foram randomizados para receber uma única infiltração IA com 40mg de TH ou AM. As avaliações clínicas foram realizadas nas semanas 4, 12 e 24. O desfecho primário do estudo foi a melhora da dor do joelho pelo paciente por escala visual analógica (EVA) da visita basal à semana 4. Os desfechos secundários incluíram a avaliação global da doença pelo paciente e pelo médico, o questionário de osteoartrite *Western Ontario and McMaster Universities* (WOMAC), o índice de Lequesne e o critério de resposta *Outcome Measures in Rheumatology and Osteoarthritis Research Society International* (OMERACT-OARSI). Na análise estatística, foram empregadas equações de estimativa generalizada, com estatística de Wald para contrastes do tipo 3 e ajustes de Tukey-Kramer para comparações múltiplas. **Resultados:** Cem pacientes foram incluídos na população com intenção de tratar, 50 em cada braço do estudo. Uma melhora significativa na dor pela EVA foi observada na semana 4 para ambos os grupos (P<0,0001), não havendo diferença entre eles (P=0,352). Esta melhora foi sustentada até a semana 24. Uma melhora significativa em relação à avaliação basal foi observada na avaliação global da doença pelo paciente e pelo médico, no questionário WOMAC e no índice de Lequesne, não havendo diferença entre os grupos. A melhora nos desfechos secundários de avaliação foi sustentada durante o estudo, exceto para a avaliação global da doença pelo paciente. O critério de resposta OMERACT-OARSI foi alcançado por 74% e 72% dos pacientes dos grupos TH e AM, respectivamente. **Conclusão:** TH e AM são igualmente eficazes na OA de joelho, e a melhora na dor e na função física pode ser sustentada por até 24 semanas.

Descritores: osteoartrite do joelho; injeções intra-articulares; corticosteroides; triancinolona hexacetonida; acetato de metilprednisolona; questionários.

ABSTRACT

Lomonte ABV. *Efficacy of triamcinolone hexacetonide versus methylprednisolone acetate intra-articular injections in knee osteoarthritis: a randomized, double-blinded, 24-week study* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: Intra-articular (IA) corticosteroid injections are broadly used in the treatment of knee osteoarthritis (OA), but it is unknown which of these agents is the most effective. **Objective:** The aim of the present study was to compare the efficacy of triamcinolone hexacetonide (TH) and methylprednisolone acetate (MA) IA injections in knee OA. **Patients and Methods:** Patients with symptomatic knee OA, Kellgren-Lawrence grades II or III, were randomized to receive a single IA injection with 40mg of TH or MA. Evaluations were performed at 4, 12 and 24 weeks. The primary outcome of the study was to evaluate the improvement in the patient's knee pain by visual analogue scale (VAS) from baseline to week 4. Secondary outcomes included the global assessment of the disease by the patient and the physician, the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis questionnaire (WOMAC), the Lequesne index and the Outcome Measures in Rheumatology and Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) criteria of response. Generalized estimating equations with Wald statistics for type 3 contrasts and Tukey-Kramer multiple comparison adjustment were employed in statistical analysis. **Results:** The intention-to-treat population included one hundred patients; 50 in each study arm. A significant improvement in pain by VAS was observed at week 4 for both groups ($P<0.0001$), with no difference between them ($P=0.352$). This improvement was sustained up to week 24. A significant improvement from the baseline was observed for the patients' and the physicians' global assessments, WOMAC questionnaire, and Lequesne index, with no differences between the groups. Improvements in the secondary outcomes were sustained during the study, except for the patients' global assessment of disease. OMERACT-OARSI criteria of response was achieved by 74% and 72% of patients in the TH and the MA groups, respectively. **Conclusion:** TH and MA are equally effective in knee OA and improvement in pain and physical function can be sustained for up to 24 weeks.

Descriptors: osteoarthritis, knee; injections, intra-articular; adrenal cortex hormones; triamcinolone hexacetonide; methylprednisolone acetate; questionnaires.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Osteoartrite

A osteoartrite (OA) é a doença articular crônica mais comum em todo o mundo[1]. É caracterizada por uma falha no processo de reparação da cartilagem articular, resultante de uma complexa interação entre sobrecarga biomecânica, predisposição genética, e processos bioquímicos e celulares. Na OA, não apenas a cartilagem é acometida, mas, sim, toda a articulação, incluindo o osso subcondral, a membrana sinovial, a cápsula articular, os ligamentos e os músculos periarticulares[2].

1.1.1 Patogênese

Enquanto o estresse mecânico na articulação tem um papel central e bem descrito na patogênese da OA[3], nos últimos anos, a importância do sistema imune e dos mecanismos inflamatórios no desenvolvimento e na progressão desta doença vem sendo reconhecida [4].

Citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) 1β, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18 e o fator de necrose tumoral alfa, exercem seus efeitos na maioria das células presentes na articulação, sendo as maiores responsáveis pela perda da homeostase do tecido articular. Suas ações nos condrócitos promovem o bloqueio da síntese de proteínas estruturais, como o colágeno do tipo-II e o agrecano, e levam à estimulação da produção de metaloproteinases (MMP), como a colagenase intersticial (MMP-1), a estromelisina-1 (MMP-3) e a colagenase 3 (MMP-13), as quais exercem efeitos catabólicos na cartilagem. Além disso, influenciam a produção das metaloproteinases da família ADAMTS *(A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs)*, em especial, a ADAMTS-4, a qual é responsável pela proteólise das moléculas de agrecano[5]. Suas fontes podem ser locais, a partir das células articulares, ou

sistêmicas, como o tecido adiposo, o qual secreta citocinas chamadas adipocinas, que, por sua vez, alcançam a articulação por meio da vascularização do osso subcondral[4,6] e afetam diretamente a homeostase da cartilagem articular, contribuindo para o estado inflamatório de baixo grau observado nos pacientes obesos[6,7].

A inflamação do tecido sinovial apresenta papel importante nos sintomas e na progressão estrutural da OA. No líquido sinovial das articulações com OA, é observado um aumento na concentração de citocinas e quimiocinas[8], resultante de uma reação de corpo estranho das células sinoviais a produtos da cartilagem degradada ou, ainda, de um processo primário na patogênese desta doença[4,8,9]. Apesar de poder estar presente nos estágios iniciais, a prevalência da sinovite aumenta com o estágio avançado da OA[10,11]. Sendo assim, além do dano à cartilagem articular, a presença da sinovite é característica da patogênese da OA[12].

Diante dessas evidências, terapias capazes de controlar o processo inflamatório intra-articular são desejáveis.

1.1.2 Fatores de risco e prevalência

Vários fatores de risco para a OA têm sido identificados e incluem fatores locais modificáveis e fatores sistêmicos, modificáveis e não modificáveis:

- Fatores de risco locais modificáveis: força muscular, atividade física, ocupação, lesão articular, alinhamento articular e desigualdade no comprimento dos membros inferiores.
- Fatores de risco sistêmicos:
  - Modificáveis: obesidade, dieta e metabolismo ósseo;
  - Não modificáveis: idade, sexo, genética e etnia[13].

Com o crescente envelhecimento populacional e o aumento do número de indivíduos obesos, é esperado um grande aumento na prevalência da OA nos próximos anos[1].

A OA sintomática de joelho ocorre em, aproximadamente, 6% dos adultos com 30 anos ou mais de idade[14] e sua prevalência aumenta com a idade[15]. Essa condição é responsável por significativa morbidade, levando à dor e incapacidade funcional em mais de 3,6% da população global, o que torna o seu manejo um significativo desafio de saúde pública[16]. Cerca de 14% dos pacientes com OA de joelho necessitam de auxílio para a realização das atividades da vida diária, enquanto que 11% necessitam de ajuda para cuidados pessoais[17].

Dentre as patologias mais comuns que requerem reabilitação, a OA, juntamente com a artrite reumatoide (AR) e a lombalgia, são as que geram maior custo para o sistema de saúde, devido tanto à alta prevalência quanto ao grande impacto na capacidade funcional. Dessa forma, terapias eficazes para a OA podem resultar em significativa economia em saúde[18].

1.1.3 Tratamento da osteoartrite de joelho

Os principais objetivos do tratamento sintomático da OA de joelho são promover o alívio da dor e a melhora da capacidade funcional[19]. O tratamento não farmacológico da OA engloba a educação sobre a doença, exercícios de fortalecimento e aeróbios, alongamento, órteses, palmilhas antivaro e agentes físicos[20]. Já as opções de tratamento farmacológico, apesar de divergirem entre os diferentes consensos, englobam analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), agentes tópicos, como a capsaicina e AINEs, drogas sintomáticas de ação duradoura, como o sulfato de glicosamina, a diacereína, a cloroquina, e os extratos insaponificáveis da soja e abacate, além da duloxetina e das terapias intra-articulares com ácido hialurônico ou corticosteroides[20-22]. A terapia cirúrgica, por sua vez, está indicada para pacientes com comprometimento progressivo da função física e sem controle adequado dos sinais e sintomas da OA com a terapia conservadora[20].

1.1.3.1 Infiltrações intra-articulares com corticosteroides

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 metaloproteinases 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[23].

A infiltração intra-articular (IA) com corticosteroides é uma opção terapêutica eficaz para a OA de joelho, podendo ser utilizada na falha da terapia com agentes orais ou tópicos[20-22]. 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[24]. Seus benefícios são observados, principalmente, no curto prazo, em 4 semanas[25-27]. Entretanto, alguns estudos sugerem benefício até 26 semanas após o procedimento[28,29].

Apesar de alguns estudos terem demonstrado a possibilidade de lesão da cartilagem com o uso de corticosteroides intra-articulares[30,31], dados de estudos "*in vivo"* com animais não mostraram seu efeito nos marcadores de lesão de cartilagem[32]. 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[33]. 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 3 meses de triancinolona acetonida ou de solução salina, durante 2 anos, não mostrou progressão radiográfica da OA no grupo que recebeu as infiltrações com corticosteroides em comparação ao grupo

controle[34]. 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 ao grupo que recebeu infiltração IA somente com o ácido hialurônico[35].

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[36,37]. Uma maior severidade da doença de acordo com a graduação radiográfica da doença de Kellgren-Lawrence[38] parece estar associada a uma pior resposta à infiltração IA com corticosteroides[36], 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 hexacetonida, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, acetato de dexametasona e fosfato sódico de dexametasona[39].

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[40]. 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[41], foi observado que a triancinolona hexacetonida apresentava maior eficácia e efeito mais duradouro do que a betametasona.

Em estudo de Yavuz e colaboradores[42], foi feita a comparação da eficácia das infiltrações intra-articulares de acetato de metilprednisolona, fosfato dissódico de betametasona, triancinolona acetonida 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 hexacetonida (TH) e o acetato de metilprednisolona (AM) são os agentes mais comumente utilizados na prática clínica e mais frequentemente estudados[43,44]. 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[45]. Já a adição de um átomo de flúor para formar a triancinolona aumenta a potência do corticosteroide, enquanto que a adição da hexacetonida prolonga a sua ação. Entretanto, existe maior possibilidade de atrofia do tecido celular subcutâneo no caso de extravasamento ou de injeção extra-articular[45].

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 8 semanas de duração, de Pyne e colaboradores[46], no qual foi observado que a TH foi mais eficaz na semana 3 enquanto o AM 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, é necessário determinar qual desses dois agentes é o mais eficaz no tratamento da OA de joelho.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Comparar a eficácia das infiltrações intra-articulares de TH e AM em pacientes com OA de joelho na avaliação da dor na semana 4.

2.2 Objetivos secundários

Comparar a eficácia das infiltrações intra-articulares de TH e AM em pacientes com OA de joelho na:

- Avaliação da dor nas semanas 12 e 24;
- Avaliação global da doença pelo paciente nas semanas 4, 12 e 24;
- Avaliação global da doença pelo médico nas semanas 4, 12 e 24;
- Avaliação da função física nas semanas 4, 12 e 24;
- Taxa de resposta ao tratamento nas semanas 4, 12 e 24.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, para comparação da eficácia da infiltração IA de TH e de AM no tratamento da OA de joelho. Os pacientes foram avaliados nas semanas 4, 12 e 24 após uma única infiltração IA por um avaliador cego para os demais procedimentos do estudo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e conduzido de acordo com a emenda da Declaração de Helsinki e aderiu às boas práticas clínicas do manual tripartite da Conferência Internacional de Harmonização. Todos os pacientes forneceram o consentimento livre e esclarecido antes de qualquer procedimento do estudo ser realizado.

Este estudo clínico foi registrado no site http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15077843/ e seguiu a padronização do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).

3.2 Critérios de elegibilidade

Os pacientes foram recrutados do ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, localizado na cidade de São Paulo.

Para serem elegíveis, os pacientes precisavam preencher os seguintes critérios de inclusão:

a) Diagnóstico de OA de joelho de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia[47];
b) Classificação radiográfica de Kellgren-Lawrence grau II (osteófitos definidos, espaço articular preservado) ou III (osteófitos moderados múltiplos, estreitamento definido do espaço articular, certa esclerose e deformidade possível do contorno ósseo) do joelho[38];

c) Escala visual analógica (EVA) de dor do joelho de, pelo menos, 40mm (máximo de 100mm);
d) Idade ≥40 anos;
e) Falha no controle dos sintomas da OA com analgésicos e/ou AINEs prévios ou atuais.

Os critérios de exclusão foram:
a) Outra doença reumática ou inflamatória;
b) Doença sintomática dos membros inferiores que não a OA;
c) Condição médica concomitante séria e/ ou não controlada;
d) Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 35kg/m^2;
e) Infiltração IA com corticosteroide ou ácido hialurônico nos 6 meses anteriores;
f) Prótese de joelho na articulação-alvo;
g) Infecção sistêmica ou local;
h) Gravidez;
i) Lesões cutâneas no local da infiltração IA;
j) Fisioterapia para o joelho;
k) Hipersensibilidade conhecida a corticosteroides ou lidocaína;
l) Uso de anticoagulantes.

3.3 Intervenção

Pacientes consecutivos preenchendo os critérios de elegibilidade foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem uma única infiltração IA no joelho mais sintomático de TH (Triancil®, Apsen Farmacêutica S/A) 40mg ou AM (Predi-Medrol®, União Química Farmacêutica Nacional S/A) 40mg na visita basal. Uma lista de randomização gerada por computador foi usada para alocar os pacientes para um dos grupos do estudo. Envelopes opacos e selados foram usados para a randomização e eram disponíveis apenas a um avaliador independente, o qual preparava a injeção, mas não realizava o procedimento ou aplicava os questionários aos pacientes.

O mesmo reumatologista independente, com 10 anos de experiência e mais de mil infiltrações articulares, cego para todos os demais procedimentos do estudo, realizou todas as infiltrações nos joelhos. Foi empregada técnica asséptica. Anestesia local com lidocaína a 2% sem epinefrina foi realizada na pele e no tecido celular subcutâneo, até a cápsula articular, para todos os pacientes. Para as infiltrações, foi utilizada agulha de 22 Gauge 1 1/4” (0,7 x 30mm). Uma vez que a apresentação da TH apresenta diferente concentração do corticoide em comparação ao AM (20mg/mL *versus* 40mg/mL, respectivamente), os pacientes no grupo TH receberam um volume total de 2mL de TH e os pacientes no grupo AM receberam um volume de 2mL consistindo em 1mL de AM e 1mL de lidocaína. Com a finalidade de manter o caráter cego do estudo, fitas adesivas foram utilizadas para vedar as seringas para que médicos e pacientes não pudessem ver o aspecto do corticosteroide injetado. Foi utilizado o acesso medial médio-patelar em todas as infiltrações (Figura 1). Punção articular foi realizada para todos os pacientes e a presença ou ausência de derrame articular foi reportada. O líquido articular foi enviado para análise laboratorial.

Figura 1 - Infiltração intra-articular com a seringa vedada e acesso medial médio-patelar

3.4 Avaliações clínicas

Dados demográficos e clínicos foram coletados na visita basal e incluíam sexo, idade, duração da doença, altura, peso, o joelho mais sintomático e a avaliação radiográfica de Kellgren-Lawrence. O uso atual de analgésicos, AINEs, agentes condroprotetores e opioides foi reportado. Esses medicamentos precisavam se manter estáveis durante o estudo. Nenhuma nova terapia farmacológica ou não farmacológica para a OA de joelho era permitida durante o estudo.

Os pacientes foram instruídos a responder as avaliações considerando apenas o joelho infiltrado.

Os seguintes instrumentos de avaliação de eficácia foram aplicados:

1. Objetivo primário:

- Avaliação da dor no joelho-alvo pelo paciente por meio da EVA variando de zero (nenhuma dor) a 100 mm (dor insuportável) na semana 4[48]. A pergunta realizada era: “Nesta linha, onde você graduaria a sua dor hoje?”.

2. Objetivos secundários:

- Avaliação da dor pelo paciente por meio da EVA nas semanas 12 e 24;
- Avaliação global da doença pelo paciente por meio da EVA nas semanas 4, 12 e 24;
- Avaliação global da doença pelo médico por meio da EVA nas semanas 4, 12 e 24;
- Avaliação global da doença pelo paciente por meio de escala de Likert, com as seguintes categorias: 1) muito bem – nenhum sintoma e nenhuma limitação das atividades normais; 2) bem – sintomas leves e nenhuma limitação das atividades normais; 3) razoável – sintomas moderados e limitação de algumas atividades normais; 4) mal – sintomas graves e incapacidade de realizar a maioria das atividades normais; e 5) muito mal – sintomas muito graves que são intoleráveis e incapacidade de realizar todas as atividades normais, nas semanas 4, 12 e 24;

- Questionário de osteoartrite *Western Ontario and McMaster Universities* (WOMAC), com pontuação global variando de 0 a 96 pontos (maiores pontuações representam pior função)[49], nas semanas 4, 12 e 24;
- Índice algofuncional de Lequesne, com pontuação global variando de 0 a 24, categorizado da seguinte forma: 1) pouco acometimento (1-4 pontos); 2) moderada (5-7 pontos); 3) grave (8-10 pontos); 4) muito grave (11-13 pontos); e 5) extremamente grave (≥ 14 pontos)[50], nas semanas 4, 12 e 24;
- Critério de resposta *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International* (OMERACT-OARSI), nas semanas 4, 12 e 24, definida como:

a) Melhora ≥ 50% com uma mudança absoluta ≥ 20 mm na avaliação da dor pela EVA ou no domínio de função física do WOMAC; ou
b) Melhora ≥ 20% com uma mudança absoluta ≥ 10 mm em, pelo menos, duas das seguintes três medidas: avaliação da dor pela EVA, domínio de função física do WOMAC e avaliação global da doença pelo paciente por EVA[51,52].

Avaliações de segurança foram realizadas após a infiltração IA até a semana 24, durante todo o decorrer do estudo, com atenção especial à dor, a edema, a eritema e a derrame articular. Os eventos adversos foram relatados.

3.5 Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi determinado utilizando um teste t bilateral com nível de significância de 5%, poder de 90%, alocação na randomização de 1:1 e 20 mm de diferença detectável entre os tratamentos na mudança da avaliação de dor pelo paciente entre as visitas basal e semana 4. Foi considerado um desvio padrão (DP) de 27 mm[46] e permitida uma taxa de

perda de seguimento de 20% por grupo, resultando numa amostra de cem pacientes.

As análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar (ITT), definida como todos os pacientes randomizados que receberam tratamento com, pelo menos, uma visita pós-infiltração. A mudança na avaliação de dor pelo paciente em relação à basal foi usada na análise do objetivo primário, sendo empregado um modelo linear generalizado para medidas repetidas, com distribuição normal, função de ligação de identidade e os fatores fixos semana e tratamento, e suas interações.

As análises de equação de estimativa generalizada (EEG) foram realizadas por estatística de Wald do tipo 3[53]. As medidas de avaliação de cada grupo foram comparadas quando a interação entre elas era considerada não significativa. A diferença entre os dois grupos no modelo estimado de mudança da visita basal à semana 4 foi utilizada para a análise do desfecho primário. Medidas secundárias contínuas de avaliação de eficácia foram analisadas pelo mesmo modelo da análise primária. Variáveis binárias e categóricas também foram analisadas pelo modelo de regressão EEG, as primeiras com distribuição binomial e "*logit link*", e as últimas com distribuição multinomial e função de ligação logito cumulativa. Estatística de Wald para contrastes do tipo 3 foi usada para comparações entre as visitas. Ajuste para comparações múltiplas de Tukey-Kramer foi empregado. O efeito da semana, o qual representa a resposta ao tratamento ao longo das semanas para cada medida de avaliação, foi analisado pelo método EEG.

As análises estatísticas foram realizadas com o sistema SAS 9.3. O p-valor < 0,05 foi considerado significativo.

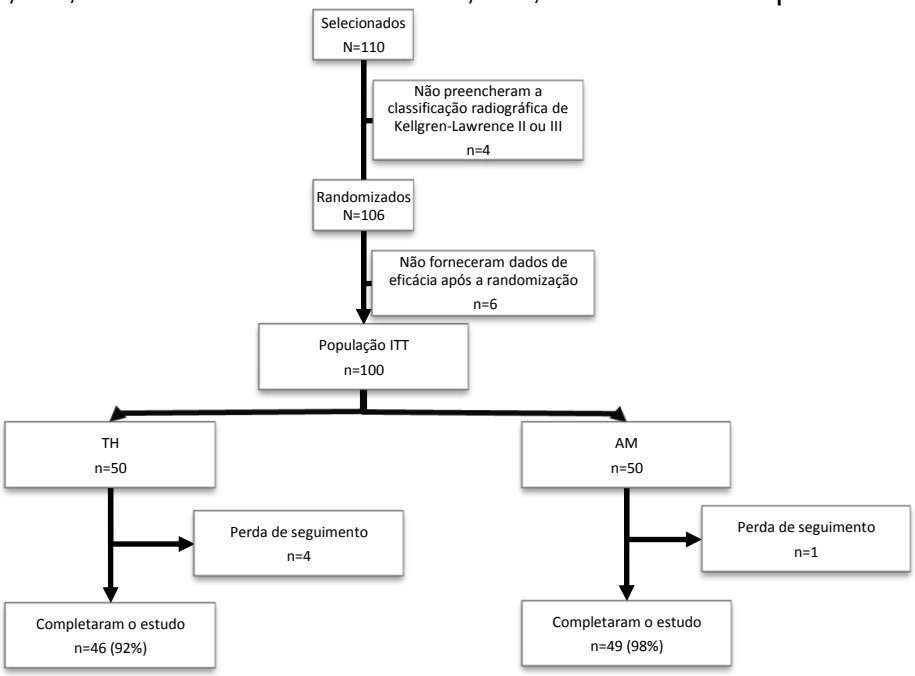
4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Seleção, randomização e distribuição dos pacientes nos grupos do estudo

O recrutamento teve início em dezembro de 2010 e a última avaliação foi realizada em maio de 2013. A seleção e a randomização foram realizadas no mesmo dia para cada paciente. No total, 110 pacientes foram selecionados para o estudo, mas 4 não preencheram a classificação radiográfica II ou III de Kellgren-Lawrence e foram excluídos, restando 106 pacientes, os quais foram randomizados no estudo. Seis pacientes não forneceram qualquer dado de eficácia e não foram incluídos na análise de eficácia do estudo. Cem pacientes foram incluídos na população com intenção de tratar, sendo 50 em cada grupo do estudo. Um paciente no grupo AM e 3 no grupo TH retornaram para avaliação somente na semana 4, enquanto que 1 paciente no grupo TH retornou para avaliações apenas nas semanas 4 e 12. Quarenta e seis pacientes no grupo TH e 49 no grupo AM completaram o estudo (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Fluxograma da disposição dos pacientes. ITT, intenção de tratamento; TH, triancinolona hexacetonida; AM, acetato de metilprednisolona.



4.2 Características clínicas e demográficas da população estudada

As características clínicas e demográficas foram comparáveis entre os grupos de tratamento (Tabela 1). A maioria dos pacientes era do sexo feminino, idosa, com sobrepeso, longa duração da doença e com classificação radiográfica de Kellgren-Lawrence III. Foi recuperado líquido articular pela artrocentese em 18 pacientes (36%) do grupo AM e em 19 pacientes (38%) do grupo TH. Nenhum cristal foi visualizado na análise do líquido sinovial em todas as amostras. As medicações concomitantes permaneceram estáveis durante o estudo e os AINEs foram os mais frequentemente utilizados.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas basais

Características	**TH (50)**	**AM (50)**	**p Valor**
Feminino, n (%)	49 (98)	45 (90)	0,204
Idade, média (DP), anos	64,80 (8.33)	66,24 (8.24)	0,387
Duração da doença, média (DP), anos	7,88 (5.99)	8,28 (7.44)	0,770
IMC, média (DP), kg/m^2	28,78 (2.67)	28,51 (2.8)	0,246
Graduação de Kellgren-Lawrence, n (%)			0,648
II	12 (24)	14 (28)	
III	38 (76)	36 (72)	
Derrame articular, n (%)*	19 (38)	18 (36)	1,0
Analgésico concomitante, n (%)	22 (44)	16 (32)	0,303
AINE concomitante, n (%)	25 (50)	28 (56)	0,689
Analgésico opioide concomitante, n (%)	1 (2)	1 (2)	1,0
Agente condroprotetor concomitante, n (%)†	2 (4)	2 (4)	1,0
Avaliação de dor do paciente, média (DP), EVA 0-100mm	82,72 (18.66)	78,48 (19.47)	0,269
Avaliação global do paciente, média (DP), EVA 0-100mm	83,12 (18.91)	75,78 (26.6)	0,115
Avaliação global do médico, média (DP), EVA 0-100m	74,40 (15.75)	72,06 (18.2)	0,493
Avaliação global do paciente, n (%), escala de Likert			0,772
Muito bem	0 (0)	0 (0)	
Bem	1 (2)	3 (6)	
Razoável	20 (40)	17 (34)	
Mal	25 (50)	25 (50)	
Muito mal	4 (8)	5 (10)	
WOMAC, pontos (DP), 0-96 pontos	53,10 (17.17)	49,78 (19.69)	0,371
Índice de Lequesne, n (%)			0,613
Pouco acometimento	0 (0)	1 (2)	
Moderada	1 (2)	4 (8)	
Grave	4 (8)	3 (6)	
Muito grave	22 (44)	20 (40)	
Extremamente grave	23 (46)	22 (44)	

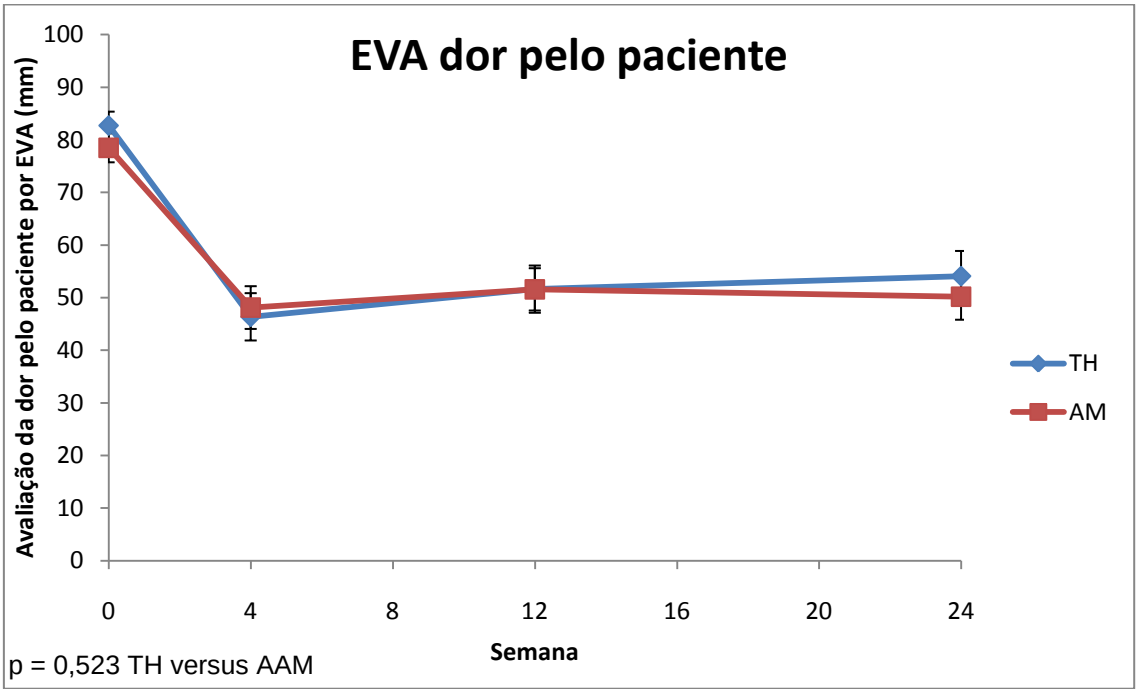
*Detectado por artrocentese; †sulfato de glicosamina e condroitina (2 AM), sulfato de glicosamina (1 TH) e diacereína (1 TH). AINE, anti-inflamatório não esteroidal; DP, desvio padrão; EVA, escala visual analógica; IMC, índice de massa corpórea; WOMAC, *Western Ontario and McMaster Universities questionnaire*.

4.3 Objetivo primário

Dor

Não houve diferença significativa entre os grupos TH e AM na avaliação da dor pela EVA na semana 4 (p=0,352). Foi observada melhora significativa na dor na semana 4 em comparação à visita basal em ambos os grupos (p<0,001). Essa melhora foi sustentada nas 20 semanas seguintes, não havendo diferenças entre os grupos (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Avaliação da dor pelo paciente por EVA ao longo das 24 semanas (média e erro padrão plotados).



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

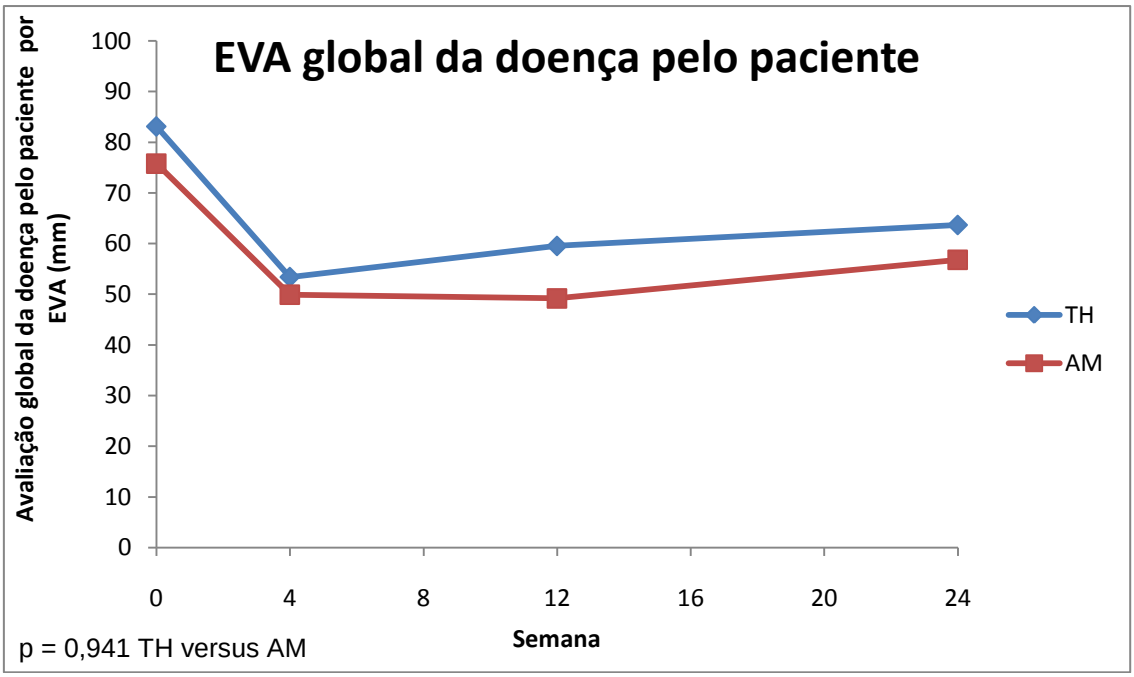
4.4 Objetivos secundários

4.4.1 Avaliações globais da doença

Não houve diferença significativa entre os grupos TH e AM nas avaliações globais da doença pela EVA do paciente e do médico durante o estudo (p=0,941 e p=0,541, respectivamente). Foi observada melhora nas avaliações

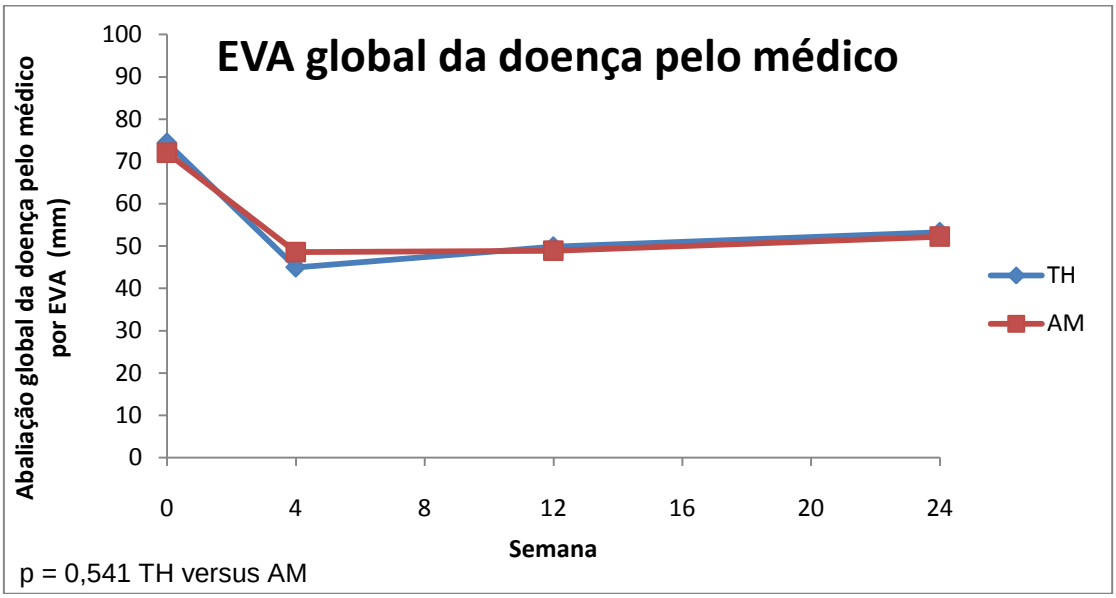
globais do paciente e do médico a partir da visita basal para ambos os grupos durante o estudo, porém houve diferença estatisticamente significativa na avaliação global do paciente na semana 24 em relação à semana 4 em ambos os grupos de tratamento (Gráfico 3). Não foram observadas diferenças significativas entre as semanas na avaliação global da doença pelo médico (Gráfico 4).

Gráfico 3 - Avaliação global da doença pelo paciente por EVA ao longo das 24 semanas.



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

Gráfico 4 - Avaliação global da doença pelo médico por EVA ao longo das 24 semanas.



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

Nenhuma diferença entre os grupos TH e AM foi observada na avaliação global da doença pelo paciente de acordo com a escala de Likert (p=0,86). Houve uma diferença significativa nas distribuições das respostas na escala de Likert na semana 4 em relação à visita basal (p<0.0001). Na visita basal, 50% dos pacientes de cada grupo responderam que estavam “mal” da OA, enquanto que, na semana 4, apenas 16% dos pacientes do grupo TH e 14% dos pacientes do grupo AM mantiveram essa resposta. Na semana 24, houve uma piora estatisticamente significativa na avaliação do paciente em comparação à semana 4 em ambos os grupos estudados (Tabela 2).

Tabela 2 - Resumo da eficácia de TH e AM em comparação à avaliação basal na população ITT

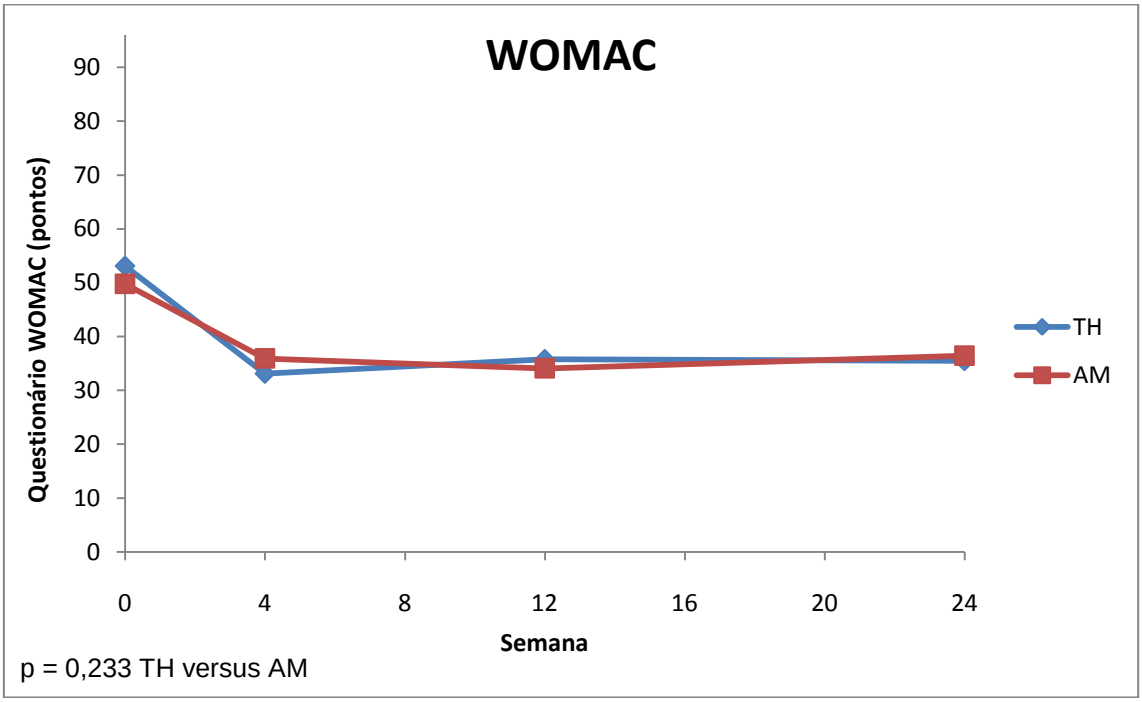
Desfecho	TH (n=50) Basal	Semana 4	Semana 12	Semana 24	*P* valor†	AM (n=50) Basal	Semana 4	Semana 12	Semana 24	*P* valor†
EVA, 0-100mm*										
Avaliação de dor do paciente	82.72 ± 18.66	46.36± 31.81*	51.62 ± 31.73*	54.10 ± 33.82*	0.272	78.48 ± 19.47	48.12 ± 28.71*	51.58 ± 28.42*	50.18 ± 30.91*	0.272
Avaliação global do paciente	83.12 ± 18.91	53.40 ± 33.09*	59.54 ± 33.09*	63.68 ± 30.46*	0.020	75.78 ± 26.6	49.92 ± 31.63*	49.18 ± 27.88*	56.80 ± 29.03*	0.013
Avaliação global do médico	74.40 ± 15.75	44.98 ± 27.36*	49.86 ± 26.88*	53.28 ± 27.15*	0.079	72.06 ± 18.2	48.56 ± 25.07*	48.9 ± 24.44*	52.24 ± 28.09*	0.079
Avaliação global do paciente pela escala de Likert, %					< 0.0001					< 0.0001
Muito bem	0	8	2	0		0	2	6	4	
Bem	2	26	26	16		6	22	20	16	
Razoável	40	50	46	54		34	60	56	48	
Mal	50	16	24	26		50	14	12	26	
Muito mal	8	0	2	4		10	2	6	6	
WOMAC, pontos (SD), 0-96 pontos*	53.10 ± 17.17	33.09 ± 21.05*	35.76 ± 22.41*	35.46 ± 22.32*	0.028	49.78 ± 19.69	35.93 ± 22.65*	34.09 ± 20.28*	36.42 ± 22.92*	0.028
Índice de Lequesne, %					< 0.001					< 0.001
Pouco acometimento	0	16	14	14		2	16	20	20	
Moderada	2	16	10	12		8	10	8	14	
Grave	14	20	28	20		18	26	32	16	
Muito grave	38	32	28	24		28	18	18	24	
Extremamente grave	46	16	20	30		44	30	22	26	
Respondedores OMERACT-OARSI, %	-	74	62	64	-	-	72	72	70	-

*p< 0.001 vs. basal. † *P* valor para o efeito da semana. Os valores são apresentados como números e médias (DP). ITT, intenção de tratar; TH, triancinolona hexacetonida; AM, acetato de metilprednisolona; EVA, escala visual analógica; DP, desvio padrão; WOMAC, *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*; OMERACT-OARSI, *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International*.

4.4.2 Questionário WOMAC

Não houve diferença significativa entre os tratamentos na pontuação total do questionário WOMAC durante o estudo (p=0,233). Na semana 4, ambos tratamentos resultaram numa significativa redução na pontuação total do questionário WOMAC em relação à visita basal (p<0,0001). Essa melhora foi sustentada durante as 20 semanas seguintes do estudo (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Pontuação no questionário WOMAC ao longo das 24 semanas.



WOMAC, *Western Ontario and McMaster Universities*; TH, triancinolona hexacetonida; AM, acetato de metilprednisolona.

4.4.3 Índice algofuncional de Lequesne

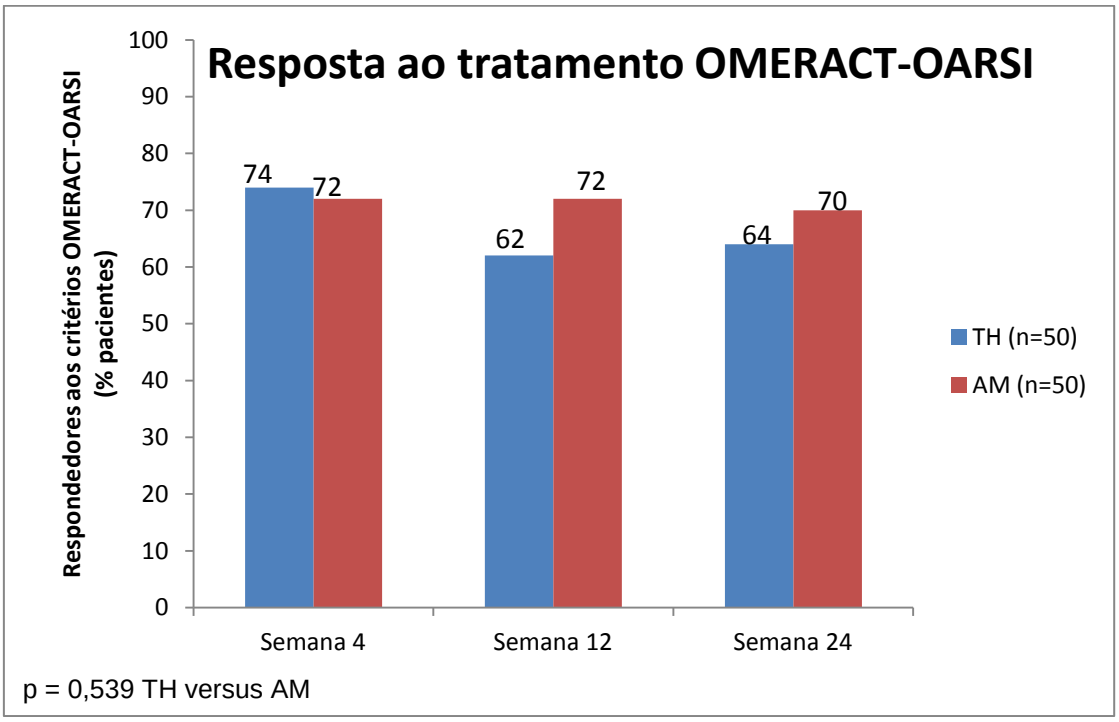
A melhora no índice de Lequesne foi semelhante entre os grupos TH e AM (p=0,686). Ambos os tratamentos promoveram uma diferença significativa na distribuição das categorias na semana 4 em relação à visita basal (p<0,0001). Nenhuma diferença significativa foi observada a partir da semana 4 para ambos os grupos, o que demonstra uma melhora sustentada. Na visita basal, 46% dos pacientes do grupo TH e 44% dos pacientes do grupo AM

apresentavam doença muito grave (categoria 5 do índice de Lequesne), sendo esse percentual reduzido para 16% e 30%, respectivamente, na semana 4. Por outro lado, na visita basal, nenhum paciente do grupo TH e apenas 2% dos pacientes do grupo AM apresentavam pouco acometimento pela doença (categoria 1 do índice de Lequesne), sendo observado um aumento nesse percentual para 16% em ambos os grupos na semana 4 (Tabela 2).

4.4.4 Critério de resposta ao tratamento OMERACT-OARSI

Não houve diferença significativa entre os grupos TH e AM nas respostas ao tratamento de acordo com o critério OMERACT-OARSI (p=0,539). A taxa de resposta na semana 4 foi de 74% no grupo TH e 72% no grupo AM, sendo essas taxas sustentadas até o término do estudo (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Percentual de pacientes que alcançaram o critério de resposta ao tratamento OMERACT-OARSI nas semanas 4, 12 e 24.



OMERACT-OARSI, *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International*; TH, triancinolona hexacetonida; AM, acetato de metilprednisolona.

As comparações de eficácia estão resumidas na Tabela 2.

4.5 Segurança

Houve um único evento adverso no grupo AM, o qual foi uma artrite pós-infiltração no dia seguinte ao procedimento, caracterizada por dor, edema, eritema e derrame articular. A análise do líquido sinovial mostrou vários cristais com diferentes formatos e fagocitose por neutrófilos. Houve resolução total após a realização de artrocentese, repouso e tratamento anti-inflamatório.

Nenhum evento adverso foi relatado no grupo TH.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Esse estudo forneceu forte evidência de que as infiltrações intra-articulares de TH e AM são igualmente eficazes na redução da dor e na promoção da melhora funcional em pacientes com OA de joelho cujos sintomas não foram adequadamente controlados com analgésicos ou AINEs.

Nesse estudo randomizado e duplo-cego, as comparações de eficácia foram realizadas numa grande população com OA de joelho ao longo de 24 semanas. Mais pacientes foram incluídos e o período de seguimento foi maior do que o período de 8 semanas do único estudo comparativo prévio[46]. Além disso, foi incluído o critério de resposta ao tratamento OMERACT-OARSI, bem como outros instrumentos de avaliação, como a avaliação de dor pelo paciente, a avaliação global da doença pelo paciente e pelo médico, o questionário WOMAC e o índice algofuncional de Lequesne. Apesar de, no estudo prévio, terem sido utilizados alguns desses instrumentos, apenas no presente estudo todos foram usados concomitantemente. Outra vantagem é que, diferentemente do estudo prévio, a mesma dose de TH e de AM foi avaliada. A dose de 40mg de TH e AM é equivalente a 50mg de prednisona, a qual tem sido associada a benefícios em longo prazo[28].

A maioria dos pacientes alcançou o critério de resposta ao tratamento OMERACT-OARSI. A melhora na dor e na função física foi observada no curto prazo com ambos corticosteroides, o que está de acordo com estudos prévios[25]. Esse benefício foi sustentado até o término do estudo. Poucos estudos avaliaram a eficácia em longo prazo das infiltrações IA de corticosteroides, mas uma metanálise revelou possível benefício até 24 semanas após o procedimento[28]. Apenas na avaliação global da doença pelo paciente, o benefício alcançado na semana 4 não foi sustentado até a semana 24.

Diferentemente do presente estudo, Pyne e colaboradores compararam TH e AM e observaram que a TH foi mais eficaz em comparação ao AM na redução da dor pela EVA na semana 3, mas apenas o AM manteve benefício

na semana 8[46]. Entretanto, nesse estudo, foram utilizadas diferentes doses dos corticosteroides (20mg de TH e 40mg de AM), o que pode ter influenciado os resultados.

Por outro lado, Yavuz e colaboradores realizaram um estudo de 12 semanas, controlado por placebo, no qual foram comparados três diferentes corticosteroides (acetonida de triancinolona, AM e fosfato dissódico de betametasona) e foi observado que a AM teve um melhor efeito analgésico até a sexta semana, enquanto que nenhuma diferença no índice de Lequesne foi observada entre os três grupos com corticosteroides durante o estudo[42]. Em contraste com nosso estudo, foi utilizada acetonida de triancinolona ao invés de TH. Além do mais, foram incluídos pacientes com grau radiográfico IV de Kellgren-Lawrence (doença grave) neste estudo, o que poderia explicar os diferentes resultados. No nosso estudo, apenas pacientes com OA com grau II e III de Kellgren-Lawrence foram incluídos na população estudada, uma vez que a doença mais grave parece ser menos responsiva aos corticosteroides IA, conforme observado previamente[54].

Recentemente, tem sido levantada a questão da possível toxicidade da lidocaína para os condrócitos. Em estudo experimental, foi observado aumento na apoptose de condrócitos em cultura *in vitro* com a combinação de corticosteroide e lidocaína[55]. Um estudo com coelhos confirmou o aumento da apoptose dos condrócitos, além de ter demonstrado alteração na expressão para genes do colágeno tipo II e do agrecano[56]. Por outro lado, em estudo de Ravnihar e colaboradores[57], foi demonstrado que uma única injeção IA com lidocaína usada para a artroscopia de joelho não influencia na morfologia, na viabilidade e no potencial para cultura dos condrócitos obtidos por biópsia da cartilagem articular, o que torna a toxicidade da lidocaína para a cartilagem uma questão ainda em debate.

A artrite por cristal de corticosteroide é uma das complicações das infiltrações intra-articulares. A análise do líquido sinovial mostra cristais pleiomórficos com intensa birrefringência positiva ou negativa, e fagocitose por neutrófilos e células mononucleares[58]. Parece ser mais comum com a TH do que com outros corticosteroides, pelo fato de apresentar menor solubilidade[59]. Entretanto, neste estudo, o caso observado ocorreu no grupo AM.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Uma delas foi a ausência de um grupo controle para as comparações. Porém, devido à eficácia previamente demonstrada dos corticosteroides intra-articulares na OA de joelho[25], um grupo controle não seria aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local. Outro ponto se refere ao longo período de recrutamento do estudo. Entretanto, os critérios de elegibilidade, o encaminhamento dos pacientes de um único Serviço de Reumatologia e a necessidade de selecionar e randomizar os pacientes no mesmo dia foram responsáveis por esse longo período de tempo. Outra limitação é a de que o grupo AM recebeu lidocaína IA, enquanto o grupo TH não recebeu. Isso foi feito para manter o caráter cego do estudo, devido às diferentes concentrações dos corticosteroides. Além disso, foi assumido que a lidocaína não interferiria nas análises do estudo devido à sua curta meia-vida. O pequeno número de pacientes com derrame articular é outro ponto. De fato, a agulha de 30 x 7 mm utilizada nas infiltrações não é a mais apropriada para a artrocentese. Uma vez que os procedimentos não foram guiados por ultrassom, pode ser inferido que a medicação não tenha sido corretamente injetada dentro da articulação em alguns pacientes. De fato, vários fatores podem afetar a acurácia das infiltrações intra-articulares e da artrocentese, como o posicionamento inadequado da agulha, a obesidade, a plica medial do joelho, o coxim adiposo, líquido sinovial muito viscoso e o baixo volume de líquido sinovial, sendo que a experiência do médico que realiza o procedimento pode melhorar essa acurácia[60]. Para minimizar esse problema, o mesmo reumatologista, com vários anos de experiência, realizou todas as infiltrações intra-articulares. Em relação à população estudada, os valores iniciais da EVA foram mais elevados em relação a outros estudos similares[42,46]. Entretanto, diferentemente dos outros estudos, apenas pacientes cujos sintomas da OA não estavam adequadamente controlados com analgésicos e/ ou AINEs foram elegíveis para o presente estudo.

Finalmente, nossos resultados diferem daqueles observados nos estudos de artrite reumatoide (AR), nos quais a superioridade da TH em comparação ao AM foi demonstrada[61,62]. Os mecanismos fisiopatológicos da OA e da AR são distintos, e estudos de histologia sinovial em que foram utilizadas pontuações para a classificação da sinovite mostram que a sinovite na OA é de baixo grau,

enquanto que, na AR, a sinovite é de alto grau, o que poderia explicar os diferentes resultados[63,64]. Adicionalmente, estudos de avaliação da sinovite por ultrassom e pelo exame físico na OA de joelho não demonstraram que a sinovite seja preditora de resposta aos corticosteroides intra-articulares[36,37].

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

As infiltrações intra-articulares de TH e AM são igualmente eficazes no controle da dor em pacientes com OA de joelho na quarta semana após o procedimento. Os benefícios observados podem ser mantidos por até 24 semanas, independentemente do corticosteroide utilizado.

Não há diferenças entre as infiltrações intra-articulares de TH e AM na melhora da avaliação global da doença pelo paciente e pelo médico, na avaliação da função física e na taxa de resposta ao tratamento na OA de joelho. Os benefícios podem ser mantidos por até 24 semanas, exceto para a avaliação global do paciente, cujo benefício foi observado somente até a semana 12.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis

UGA I – UNIDADE DE GESTÃO ASSISTENCIAL – HOSPITAL HELIOPÓLIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

São Paulo, 14 de Outubro de 2008.

A Prezada
Dra. Andréa Barranjard Vannucci Lomonte.

APROVAÇÃO

Referente: **"Estudo randomizado, duplo-cego, para avaliação da eficácia da infiltração intra-articular de metilprednisolona versus triancinolona hexacetonida em pacientes com osteoartrite de joelhos ".**
Registro CEP: 645.

Vimos por meio desta declarar que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis avaliou e aprovou, em reunião plenária ocorrida em 14/10/2008 o estudo supracitado, tendo como autora a Dra. Andréa Barranjard Vannucci Lomonte e como relator o Dr. Artur Timerman.

Lembramos que é obrigatório o envio de relatório anual e final do estudo para este Comitê de Ética em Pesquisa.

Estamos a disposição para quaisquer esclarecimentos.
Atenciosamente,

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HOSPITAL HELIÓPOLIS
Dr. Jozias de Andrade Sobrinho
Coordenador

Dr. Jozias de Andrade Sobrinho
COORDENADOR CEP

Rua Cônego Xavier, 276 – 10° Andar - Sacomã – São Paulo –CEP 04231-030.
Fone: 2215-1001 / 2274-7600 ramal 105 / Fax: 2062-6764
E-mail: cep_heliopolis@yahoo.com.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Participação no estudo: **"Estudo randomizado, duplo-cego, para avaliação da eficácia da infiltração intra-articular de metilprednisolona versus triancinolona hexacetonida em pacientes com osteoartrite de joelhos"**

IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do paciente:_____

Número: _____

NATUREZA E OBJETIVO DO ESTUDO

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo que estamos realizando no Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis. Segue abaixo a explicação do trabalho que será realizado. Seu médico estará à disposição para esclarecer todas as suas dúvidas. Só assine o termo quando estiver sem nenhuma dúvida, mas mesmo tendo assinado você pode mudar de idéia e não participar do estudo.

A osteoartrite (OA) é a forma mais comum de doença articular em todo o mundo, acometendo principalmente os joelhos, quadris, mãos, coluna e pés. É uma doença crônica que freqüentemente causa muita dor, podendo levar à perda da função da articulação. O principal alvo do tratamento da osteoartrite é o controle da dor e, para isso, são usadas medidas farmacológicas e não-farmacológicas. Uma das opções terapêuticas mais utilizadas é a infiltração intra-articular com corticóide, cujos benefícios já estão comprovados nesta doença. Entretanto, ainda não se sabe qual o melhor tipo de corticóide a ser utilizado para pacientes com OA de joelho.

O objetivo deste trabalho para o qual que você está sendo convidado a participar é comparar a eficácia do uso intra-articular de metilprednisolona e triancinolona hexacetonida em pacientes com OA de joelho.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

São previstas quatro visitas ao médico nesse estudo. No dia da primeira visita, você será solicitado a:

- Ler e assinar esse termo de consentimento
- Ser submetido à infiltração intra-articular do joelho
- Responder questionários sobre como você está se sentindo em relação à sua doença

A determinação sobre qual medicação será utilizada na infiltração articular será decidida por sorteio. Você terá 50% de chance de receber infiltração com metilprednisolona e 50% de chance de receber infiltração com triancinolona hexacetonida. Nem você nem o médico que realizará a infiltração saberão qual medicação foi utilizada até o final do estudo.

As próximas visitas ao médico ocorrerão após 1 mês, 3 meses e 6 meses da primeira visita. Nessas visitas, você deverá responder a questionários sobre como você está se sentindo em relação à sua doença.

Durante o estudo, será solicitado que você não modifique os medicamentos que já estiver utilizando para o tratamento da sua OA. Além disso, será necessário trazer a radiografia de seus joelhos que comprove a OA.

NÚMERO PREVISTO DE PARTICIPANTES E DURAÇÃO ESPERADA DO ESTUDO

É prevista a participação de cerca de 100 pacientes nesse estudo. A duração total do estudo será de 6 meses.

RISCOS E DESCONFORTOS

Você pode apresentar dor, sangramento, inchaço, hematoma ou outro desconforto devido à infiltração. Nesse estudo deverá ser realizada apenas uma infiltração intra-articular.

Não há outros riscos previstos com sua participação nesse estudo.

BENEFÍCIOS

Sua dor no joelho poderá melhorar com a infiltração de corticóide. Além disso, você ajudará a compreendermos qual a melhor medicação a ser utilizada nas futuras infiltrações.

CONFIDENCIALIDADE DOS REGISTROS

Nesse estudo somente suas iniciais e um número especial do estudo identificarão você. Caso os resultados do estudo sejam publicados ou apresentados em congresso médico sua identidade não será revelada.

COMPENSAÇÃO DO INVESTIGADOR

O investigador do estudo e a instituição não estão recebendo nenhum tipo de compensação financeira pela realização desse estudo.

PAGAMENTOS E DESPESAS

De acordo com as leis brasileiras, não é previsto nenhum tipo de compensação financeira por sua participação nesse estudo.

CONTATO COM O MÉDICO DO ESTUDO

Caso haja dúvidas em relação ao estudo, entre em contato com a Dra. Andrea B. V. Lomonte, responsável pelo estudo. O endereço de contato é: Hospital Heliópolis, Rua Cônego Xavier, 276, quarto andar, Serviço de Reumatologia - Telefone: (11) 2915-0572.

TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURA

Eu aceito participar do trabalho: **“Estudo randomizado, duplo-cego, para avaliação da eficácia da infiltração intra-articular de metilprednisolona versus triancinolona hexacetonida em pacientes com osteoartrite de joelhos”** e declaro que li e não tenho nenhuma dúvida sobre o escrito acima.

Autorizo também o uso das informações obtidas na pesquisa em publicações em revistas médicas e apresentação em congressos (desde que meus dados pessoais sejam mantidos em sigilo).

Compreendo que minha participação é voluntária e que poderei desistir de minha participação no estudo a qualquer momento, sem prejuízo à continuidade do meu tratamento na instituição.

_____
Nome completo do paciente

_____Data:_____
Assinatura do paciente

_____
Nome completo do representante legal, se aplicável

_____Data:_____
Assinatura do representante legal, se aplicável

_____
Nome completo do médico responsável

_____Data:_____
Assinatura do médico responsável

ANEXO C – Termo de Ciência do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **18.11.11** tomou ciência do Projeto nº **479/11** intitulado "**Estudo randomizado, duplo-cego, para avaliação da eficácia da infiltração intra-articular de metilprednisolona versus triancinolona hexacetonida em pacientes com osteoartrite de joelhos**", vinculado à pós-graduação do Departamento de Clínica Médica que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis, onde o projeto será executado.

Pesquisador(a) Responsável: Cristiano Augusto de Freitas Zerbini
Pesquisador(a) Executante : Andrea Barranjard Vannucci Lomonte

CEP-FMUSP, 18 de novembro de 2011.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador interino
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO D – Avaliação radiográfica de Kellgren-Lawrence da osteoartrite de joelho

GRAU	GRAVIDADE DA OA	ACHADOS RADIOLÓGICOS
0	Nenhuma	Nenhuma característica de OA
I	Duvidoso	Pequenos osteófitos, com significado duvidoso
II	Mínimo	Osteófitos definidos, espaço articular preservado
III	Moderado	Osteófitos múltiplos moderados, redução definida do espaço articular, alguma esclerose e possível deformidade do contorno ósseo
IV	Grave	Espaço articular muito reduzido, com esclerose do osso subcondral

ANEXO E - Escalas Visuais Analógicas

Avaliação da dor pelo paciente

Nesta linha, onde você graduaria a sua dor hoje?

Nenhuma _____ Insuportável

Avaliação global da doença pelo paciente

Nesta linha, onde você graduaria sua artrose e como ela lhe afeta hoje?

Nenhuma _____ Máximo

Avaliação global da doença pelo médico

Nesta linha, onde você graduaria a OA do paciente e como o/ a afeta hoje?

Nenhuma _____ Máxima

ANEXO F – Avaliação global da doença pela escala de Likert

Considerando todas as formas como a osteoartrite te afeta, como você está se sentindo hoje?

- ☐ Muito bem – nenhuma dor ou nenhuma limitação das atividades habituais
- ☐ Bem – sintomas leves, sem nenhuma limitação das atividades habituais
- ☐ Razoável – sintomas moderados e limitação de algumas atividades
- ☐ Mal – sintomas graves e limitação da maioria das atividades
- ☐ Muito mal – sintomas muito graves e incapacidade de fazer suas atividades

ANEXO G – Questionário WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*)

Nome: _____ Data: _____

Seção A

Instruções para o paciente:

As seguintes questões dizem respeito ao total de dor que você tem experimentado devido à osteoartrite segundo a observação da sua articulação. Para cada situação, por favor, indique o total de dor que você tem experimentado nas últimas 48 horas. Por favor, marque as respostas com um "X", de acordo com a seguinte legenda:

0 = sem dor

1 = dor leve

2 = dor moderada

3 = muita dor

4 = dor extremamente importante

Questão: Quanta dor você tem?

1. Caminhando em uma superfície plana

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

2. Subindo ou descendo escadas

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

3. À noite enquanto está na cama (se atrapalha o sono)

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

4. Sentando ou deitando

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

5. Ficando em pé

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

Seção B

Instruções para o paciente:

As seguintes questões dizem respeito ao total de rigidez (não dor) que você tem experimentado nas últimas 48 horas, segundo a observação de sua articulação. Rigidez é a sensação de restrição ou lentidão quando você movimenta sua articulação. Por favor, marque suas respostas com um “X”.

6. Quão **severa** é a sua rigidez depois de **acordar** pela manhã?
0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

7. Quão **severa** é a sura rigidez após sentar, deitar ou descansar **ao final do dia**?
0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

Seção C

Instruções para o paciente:

As questões seguintes dizem respeito à sua capacidade física. Por meio dessa, pretende-se analisar sua capacidade para mover-se e cuidar-se de si mesmo. Para cada uma das atividades seguintes, por favor, indique o grau de dificuldade que você tem experimentado nas últimas 48 horas devido à osteoartrite da sua articulação. Por favor, marque com um “X” cada resposta.

Questão: Qual o grau de dificuldade que você tem

8. Descendo escadas
0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )
9. Subindo escadas
0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

10. Levantando a partir de sentado

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

11. Em pé

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

12. Curvando-se para o chão

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

13. Caminhando numa superfície plana

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

14. Saindo ou entrando no carro ou ônibus

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

15. Fazendo compras

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

16. Colocando meia

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

17. Levantando-se da cama

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

18. Tirando a meia

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

19. Deitando-se na cama

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

20. Entrando ou saindo do banho

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

21. Sentando-se

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

22. Entrando ou saindo do banheiro

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

23. Realizando tarefas domésticas pesadas

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

24. Realizando tarefas domésticas leves

0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

Nome do avaliador: _____

ANEXO H – Índice Algofuncional de Lequesne

ITEM	**PONTOS**
1. Dor ou desconforto	
A – Durante o descanso noturno	
• Nenhum ou insignificante	0
• Só com o movimento ou em certas posições	1
• Mesmo sem movimento	2
B – Rigidez matinal ou dor que diminui após se levantar	
• 1 minuto ou menos	0
• Menor que 15 minutos	1
• 15 minutos ou mais	2
C – Depois de andar por 30 minutos	1
D – Enquanto anda	
• Nenhuma	0
• Só após andar alguma distância	1
• Logo após começar a andar e aumenta se continuar a andar	2
• Depois de começar a andar, não aumentando	3
E – Enquanto se levanta da cadeira, sem ajuda dos braços	Sim (1) Não (0)
2. Distância máxima caminhada	
• Sem limite	0
• Mais de 1Km, porém com alguma dificuldade	1
• Aproximadamente 1Km (em + ou - 15 minutos)	2
• De 500 e 900 metros (aproximadamente 8 a 15 minutos)	3
• De 300 e 500 metros	4
• De 100 e 300 metros	5

- Menos de 100 metros 6
- Com 1 bengala ou muleta 1
- Com 2 muletas ou 2 bengalas 2

3. Atividades da vida diária

- Consegue subir um andar de escadas? 0 a 2
- Consegue descer um andar de escadas? 0 a 2
- Agachar-se ou ajoelhar-se? 0 a 2
- Consegue andar em chão irregular/ esburacado? 0 a 2

Sendo:

Sem dificuldade: 0

Com pouca dificuldade: 0,5

Com dificuldade: 1

Com muita dificuldade: 1,5

Incapaz: 2

Soma da pontuação

Extremamente grave: ≥ 14 pontos

Muito grave: 11 a 13 pontos

Grave: 8 a 10 pontos

Moderada: 5 a 7 pontos

Pouco acometimento: 1 a 4 pontos

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26-35.

2. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377(9783):2115-26.

3. Felson DT. Osteoarthrits as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):10-5.

4. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21.

5. Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2014,2014:561459.

6. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1403-5.

7. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):471-8.

8. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-1707.

9. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(11):625-35.

10. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1263-7.

11. Krasnokutsky S, Belitskaya-Lévy I, Bencardino J, Samuels J, Attur M, Regatte R, Rosenthal P, Greenberg J, Schweitzer M, Abramson SB, Rybak L. Quantitative magnetic resonance imaging evidence of synovial proliferation is associated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2983-91.

12. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(2):351-84.

13. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(1):5-15.

14. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41(8):1343-55.

15. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WD, Luta G, Jordan JM. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1207-13.

16. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163-96.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Osteoarthritis. [cited 2015 Jan 31]. Available from: http://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm.

18. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):986-95.

19. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-62.

20. 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.

21. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh 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.

22. 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.

23. Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: a guide to treatment. *BioDrugs*. 1998;9(2):95-103.

24. Bannuru RR, Schimid 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ.* 2004;328(7444):869.

29. 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.

30. Gray RG, Gottiblieb NL. Intra-articular corticosteroids: an updated assessment. *Clin Orthopaedics Relat Res*. 1983;(177):235-63.

31. Balch HW, Gibson JM, El-Ghobarey AF, Bain LS, Lynch MP. Repeated corticosteroid injections into knee joints. *Rheumatol Rehabil.* 1977;16(3):137-40.

32. Pelletier JP, Mineau F, Raynauld JP, Woessner JF Jr, Gunia-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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. Gossec L, Dougados M. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(1):131-44.

45. 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.

46. 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.

47. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, Howell D, Kaplan D, Koopman W, Longley III S, Mankin H, McShane DJ, Medsger Jr T, Meenan R, Mikkelsen W, Moskowitz R, Murphy W, Rothschild B, Segal M, Sokoloff L,

Wolfe F. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49.

48. Bellamy N. Osteoarthritis clinical trials: candidate variables and clinimetric properties. *J Rheumatol.* 1997;24(4):768-78.

49. Fernandes MI. *Tradução e validação do questionário de vida específico para osteoartrose WOMAC (Western Ontario and McMaster University) para língua portuguesa* [Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003.

50. Marx FC, Oliveira LM, Bellini CG, Ribeiro MCC. Tradução e validação cultural do questionário algofuncional de Lequesne para osteoartrite de joelhos e quadris para a língua portuguesa. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(4):253-60.

51. Dougados M, Leclaire P, van der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip: a report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials response criteria initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(6):395-403.

52. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(5):389-99.

53. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73(1):13-22.

54. Smith MD, Wetherall M, Darby T, Esterman A, Slavotinek J, Roberts-Thomson P, Coleman M, Ahern MJ. A randomized placebo-controlled trial of arthroscopic lavage versus lavage plus intra-articular corticosteroids in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee. *Rheumatology*. 2003;42(12):1477-85.

55. Farkas B, Kvell K, Czömpöly T, Illés T, Bárdos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(11):3112-20.

56. Yazdi H, Nimavard BT, Shokrgozar M, Dehghan M, Moayedi RJ, Majidi M, Mokhtari T. An evaluation of the delayed effect of intra-articular injections of lidocaine (2%) on articular cartilage: an experimental study in rabbits. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;24(8):1557-61.

57. Ravnihar K, Barlič A, Drobnič M. Effect of intra-articular local anestesia on articular cartilage in the knee. *Arthroscopy.* 2014;30(5):607-12.

58. Selvi E, De Stefano R, Lorenzini S, Marcolongo R. Arthritis induced by corticosteroid crystals. *J Rheumatol*. 2004;31(3):622

59. Schumacher Jr HR, Chen LX. Other crystal-related arthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology.* 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011. Chap. 188, p.1900-1.

60. Maricar N, Parkes MK, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW. Where and how to inject the knee – a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):195-203.

61. Bird HA, Ring EFJ, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1979;38(1):36-9.

62. 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.

63. Slansky E, Jialiang L, Thomas H, Morawietz L, Krenn V, Pessler F. Quantitative determination of the diagnostic accuracy of the synovitis score and its components. *Histopathology.* 2010;57(3):436-43.

64. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, Kinne RW, Mueller-Ladner U, Muller B, Haupl T. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology.* 2006;49(4):358-64.

9 APÊNDICES

9 APÊNDICES

Apêndice A – Artigo referente à Tese submetido para publicação.

The Journal of Rheumatology

Efficacy of Triamcinolone Hexacetonide versus Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-Week Study

Journal:	*The Journal of Rheumatology*
Manuscript ID:	2015-0297
Manuscript Type:	Manuscript
Date Submitted by the Author:	13-Mar-2015
Complete List of Authors:	Lomonte, Andrea; Hospital Heliopolis, Rheumatology de Morais, Marina; Hospital Heliopolis, Rheumatology de Carvalho, Lina; Hospital Heliopolis, Rheumatology zerbini, cristiano; Hospital Heliopolis, Rheumatology
Keywords:	Osteoarthritis, Knee, Corticosteroids, Triamcinolone, Methylprednisolone

SCHOLARONE™
Manuscripts

Efficacy of Triamcinolone Hexacetonide versus Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-Week Study

Andrea Barranjard Vannucci Lomonte; Marina Gonçalves Veras de Morais; Lina Oliveira de Carvalho; Cristiano Augusto de Freitas Zerbini.

For Peer Review

ABSTRACT

Objective: Intra-articular (IA) corticosteroid injections are broadly used in knee osteoarthritis (OA); however, the best corticosteroid agent is not well defined. The aim of the present study was to compare the efficacy of triamcinolone hexacetonide (TH) and methylprednisolone acetate (MA) injections in knee OA.

Methods: Patients with symptomatic knee OA and Kellgren-Lawrence grade II or III were randomized to receive 40mg of IA TH or MA. Evaluations were performed at 4, 12, and 24 weeks. The primary outcome was a change in the patient's assessment of pain by VAS from baseline to week 4. Secondary outcomes included a global assessment of the disease by patients and physicians, WOMAC, Lequesne index, and OMERACT-OARSI criteria of response. Generalized estimating equations were employed in statistical analysis.

Results: The intention-to-treat population included 100 patients; 50 in each study arm. A significant improvement in pain was observed at week 4 for both groups ($P<0.0001$), with no difference between them ($P= 0.352$). This improvement was sustained up to week 24. A significant improvement from the baseline was observed for both the

patients' and the physicians' global assessments, WOMAC questionnaire, and Lequesne index, with no differences between the groups. Improvements in the secondary outcomes were sustained during the study, except for the patients' assessment of disease. OMERACT-OARSI criteria of response was achieved by 74% and 72% of patients in the TH and the MA groups, respectively.

Conclusion: Both IA therapies are equally effective and improvement in pain and function can be sustained for up to 24 weeks.

Key Indexing Terms: osteoarthritis, knee; injections, intra-articular; adrenal cortex hormones; triamcinolone hexacetonide; methylprednisolone acetate; questionnaires.

From Hospital Heliópolis, Department of Rheumatology, São Paulo, Brazil; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Division of Rheumatology, São Paulo, Brazil.

For Peer Review

Source of Support

There was no grant or industrial support for this study.

ABV Lomonte, MD, Rheumatologist; MGV de Morais, MD, Rheumatologist; LO de Carvalho, MD, Rheumatologist; CAF Zerbini, MD, PhD.

Corresponding author for requests and reprints

Dr. Andrea B. V. Lomonte, Departamento de Reumatologia do Hospital Heliópolis, Rua Cônego Xavier, 276, 4° andar - ZIP code: 04231-030 - São Paulo – S.P. – Brazil; Telephone: 55112067-0300; ceredo.reuma@gmail.com.

Running Title: Corticosteroids injections in knee OA

For Peer Review

INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disease in the world (1). Symptomatic knee OA occurs in approximately 6% of adults aged 30 years or older (2) and its prevalence increases with aging (3). Significant morbidity results from this condition, which leads to pain and disability in over 3.6% of the global population, posing knee OA management as a significant health care challenge (4).

The main goals of the symptomatic treatment of knee OA are to promote pain relief and functional improvement (5). In this regard, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may fail to achieve a clinical response, and intra-articular (IA) corticosteroid injections can be considered. In fact, there is a large body of evidence on the effectiveness of IA corticosteroid injections, particularly in the short term (6).

A large survey in the US revealed that more than 95% of rheumatologists use IA corticosteroid injections in knee OA treatment (7), but there is still controversy in choosing the most effective steroid preparation. IA triamcinolone hexacetonide (TH) and methylprednisolone acetate (MA) are the most commonly used and studied

preparations (8,9), but only one trial compared both agents and revealed that TH was more effective at week 3 while MA was better at week 8. Those findings preclude a conclusive definition about choosing one or the other (10).

Considering the health burden of knee OA and the broad utilization of IA corticosteroid injections, the present study aimed to compare the efficacy of IA TH and IA MA in patients with defined knee OA.

For Peer Review

PATIENTS AND METHODS

Study design

This was a double-blind, randomized, parallel-group study to compare IA TH to IA MA for the treatment of knee OA. Patients were evaluated on weeks 4, 12 and 24 after IA injection by a blinded assessor.

This study was approved by local ethics committee and conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki and adhered to the Good Clinical Practice ICH Tripartite Guideline. All patients gave written informed consent before any trial procedure.

This clinical trial was registered in http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15077843/

and this manuscript followed the CONSORT statement.

Eligibility Criteria

Patients were recruited from the outpatient clinic of the Department of Rheumatology of Hospital Heliópolis, localized in the state of São Paulo, Brazil. In order to be eligible to

participate in this study, patients had to fulfill the following inclusion criteria: diagnosis of knee OA according to the American College of Rheumatology criteria (11), Kellgren-Lawrence radiographic grade II (definite osteophytes, unimpaired joint space) or grade III (moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joint space, some sclerosis, and possible deformity of bone contour) of the knee (12); visual analogue scale (VAS) for knee pain of at least 40mm (maximum 100mm); age ≥40 years old; and failure to control OA symptoms with previous or current analgesics and/or NSAIDs. Exclusion criteria were: any other rheumatic or inflammatory condition; symptomatic disease of the lower limbs (other than knee OA); serious and/or uncontrolled concomitant medical illness; body mass index (BMI) ≥35kg/m^2; IA injection of corticosteroid or hyaluronic acid in the previous 6 months; knee replacement in the targeted joint; local or systemic infection; pregnancy; skin lesions in the IA injection site; physical therapy for the knee; known hypersensitivity to corticosteroids or lidocaine; and the use of anticoagulants.

Intervention

Consecutive patients fulfilling eligibility criteria were randomized 1:1 to receive a single joint injection in the most symptomatic knee of TH (Triancil®, Apsen Farmacêutica S/A) 40mg or MA (Predi-Medrol®, União Química Farmacêutica Nacional S/A) 40mg at the baseline visit. The allocation of patients to one of the study groups was determined by a computer-generated randomization list. Concealed randomization was done by opaque sealed envelopes, which were available only to an independent assessor. The independent assessor prepared the injection, but did not perform the procedure; neither did he apply questionnaires to the patients.

For Peer Review

An independent rheumatologist with 10 years´ experience, who had administered over 1,000 joint injections, was blinded for all other study procedures and performed all the knee injections. The aseptic technique was employed. For local anesthesia, the skin and subcutaneous tissue were infiltrated down to the capsule with 2% lidocaine without epinephrine. For joint injections, 22 Gauge 1 1/4" (0.7 x 30mm) needles were used. Since the available TH preparation had a different concentration than MA (20mg/mL versus 40mg/mL, respectively), patients in the TH group received a total volume of 2mL of TH. Patients in the MA group received a total volume of 2mL consisting of 1mL of MA and 1mL of lidocaine. In order to keep the blindness, adhesive tapes were applied to the syringes so both patients and physicians could not see the aspect of the injected corticosteroid. All knee injections were performed by medial midpatellar approach. Joint aspiration was attempted for all subjects and the presence or absence of effusion was reported. Joint fluids were sent for laboratory analysis.

Clinical evaluations

Demographic and clinical data were collected at the baseline visit and included gender, age, disease duration, height, weight, the most symptomatic knee, and Kellgren-Lawrence radiographic evaluation. Current use of analgesics, NSAIDs, chondroprotective agents, and opioids was reported. These drugs had to remain stable during the study. No new pharmacological or non-pharmacological therapies for knee OA were allowed during the study.

Patients were instructed to report evaluations considering only the injected knee.

The following outcome measures were applied:

For Peer Review

- Primary outcome:
  - Patient's assessment of pain in the targeted knee by VAS ranging from 0 (no pain) to 100m (unbearable pain) at week 4 (13). The asked question was "In this line, where do you grade your pain today?";
- Secondary outcomes:
  - Patient's assessment of pain by VAS at weeks 12 and 24;
  - Patient's and physician's global assessment of disease by VAS;
  - Patient's global assessment of disease by Likert scale (LS), with the following categories: 1) very well – no symptom and no limitation of normal daily living activities; 2) well – mild symptoms and no limitation of normal daily living activities; 3) fair – moderate symptoms and limitation of some daily living activities; 4) bad – severe symptoms and incapacity to perform most daily living activities; and 5) very bad – very severe symptoms that are unbearable and incapacity to perform all daily living activities;
  - Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) questionnaire, with overall score ranging from 0 to 96 points (higher scores are representative of worse function) (14). The pain, stiffness and function subsections were not evaluated separately;
  - Lequesne index (LI), with overall score ranging from 0 to 24 points. LI was categorized as follows: 1) mild (1-4 points); 2) moderate (5-7 points); 3) severe (8-10 points); 4) very severe (11-13 points); and 5) extremely severe (≥ 14 points) (15);

For Peer Review

- Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) response criteria, defined by improvements from the baseline in patient's assessment of pain (VAS) or in WOMAC physical function subscore ≥ 50% with absolute changes ≥ 20mm, or an improvement ≥ 20% with absolute changes ≥ 10mm in at least two of the following three measures: the patient's assessment of pain (VAS), the WOMAC physical function subscore, and the patient's global assessment of disease (16,17).

Safety evaluations were performed after the IA injections throughout week 24, with special attention to pain, swelling, redness, and effusion. Adverse events were recorded.

Statistical analysis

The sample size calculation of 100 patients was determined by a two-sided *t*-test with a 5% significance level, 90% power, 1:1 randomization allocation, 20mm detectable difference between treatments in VAS patients' pain assessment change from baseline at week 4 and standard deviation (SD) of 27mm (10), allowing a 20% dropout rate per group.

Efficacy analyses were performed in the intention-to-treat (ITT) population, defined as all randomized patients who received treatment with at least one post-injection visit. Change from the baseline in VAS patients' pain was used in the primary analysis, employing a generalized linear model for repeated measures, normal distribution, identity link function, and fixed factors week, treatment, and their interaction.

For Peer Review

Generalized estimating equation (GEE) analyses were performed with Wald statistics for type 3 (18). Treatment profiles were compared when interaction was deemed to be not significant. The difference between the two groups in the model-estimated change from the baseline at week 4 was the primary endpoint analysis. Secondary continuous efficacy outcome measures were analyzed with the same model as the primary one. Binary and categorical outcomes were also analyzed with the GEE regression model; the first with binomial distribution and logit link and the last with multinomial distribution and cumulative logit link function. Wald statistics for type 3 contrasts were used for comparisons between visits. Tukey-Kramer multiple comparison adjustment was employed. The week effect, which represents the response to the treatment over weeks for each outcome measure, was analyzed by the GEE method.

The SAS 9.3 system was used for statistical analyses. *P* less than 0.05 was considered significant.

For Peer Review

RESULTS

Recruiting started in December 2010 and the last evaluation was performed in May 2013. Screening and randomization were done on the same day for each patient. A total of 106 patients were randomized in the study. Six patients did not provide any efficacy data and were not included in the efficacy analysis. There were 100 patients included in the intention-to-treat population; 50 in each study group. One patient in the MA group and 3 in the TH group had only visit week 4 evaluation while 1 patient in the TH group had only visits week 4 and 12 assessments. There were 46 patients in the TH group and 49 in the MA group that completed the study (Figure 1).

Baseline demographic and clinical characteristics were comparable between treatment groups (Table 1). Most patients were elderly females who were overweight, with long-lasting disease, and Kellgren-Lawrence radiographic grade III. Joint effusion detected by arthrocentesis was present in 18 patients in the MA group and in 19 patients in the TH group, with a total of 37% of the studied population. No crystals were found in the joint fluid analyses. Concomitant medications remained stable during the study and NSAIDs were the most commonly used.

For Peer Review

Primary outcome

Pain

There was no significant difference between TH and MA groups in the assessment of pain by VAS at week 4 (P = 0.352). Improvement in pain from baseline was observed in both groups at week 4 (P less than 0.001) and sustained in the following 20 weeks, with no difference between groups (Figure 2).

Secondary outcomes

Global assessments

There were no significant differences between TH and MA groups in patients' and physicians' global assessments of disease by VAS in the study (P = 0.94 and P = 0.54, respectively). An improvement from baseline in patients' and physicians' global assessments was observed for both groups during the study, but a statistically

significant difference between week 4 and week 24 was observed in patients' global assessment of disease for both treatments (Figure 3A). No significant differences along the weeks were observed in physicians' global assessment of disease (Figure 3B).

No differences between TH and MA groups were observed in patients' global assessment of disease by LS (P = 0.86).There was a significant difference between baseline and week 4 distributions for both groups (P less than 0.0001). At baseline, 50% of patients of each group had severe disease, while at week 4, only 16% of patients of the TH group and 14% of patients of the MA group still had severe disease. At week 24 there was a statistically significant worsening of patients' evaluation for both treatment groups in comparison to week 4 assessments (Table 2).

For Peer Review

WOMAC questionnaire

There was no significant difference between treatments in the total WOMAC score during the study (*P* = 0.23). At week 4, both treatments resulted in a significant reduction in the WOMAC score in comparison to baseline (*P* less than 0.0001). This improvement was sustained in the following 20 weeks for both groups (Figure 3C).

Lequesne index

Improvements in LI were similar between the TH and the MA groups during the study (*P* = 0.69). Both treatments led to a significant difference between baseline and week 4 distributions (*P* less than 0.0001). No significant differences were observed from week 4 on for both groups, showing a sustained response. At baseline, 46% of the patients in the TH group and 44% of patients in the MA group had extremely severe disease; at week 4 this percentage dropped to 16% and 30%, respectively. On the other hand, at baseline, no patient in the TH group and only 2% of the patients in the MA group had mild disease, and this percentage increased to 16% at week 4 for both groups (Table 2).

OMERACT-OARSI criteria of response

There was no significant difference between TH and MA group responses according to OMERACT-OARSI criteria in the study (*P* = 0.54).The response rate at week 4 was 74% in the TH group and 72% in the MA group, which was sustained until the end of the study (Figure 3D).

For Peer Review

There were no differences between the groups in all efficacy outcomes regarding the presence or not of the aspirated joint fluid.

Efficacy comparisons are summarized in Table 2.

Safety

There was only one adverse event in the MA group, which was post-injection arthritis in the day following the procedure, characterized by pain, swelling, redness, and joint effusion. The patient completely recovered after arthrocentesis, rest, and NSAID treatment. No adverse events were reported in the TH group.

For Peer Review

DISCUSSION

The present study provided strong evidence that TH and MA IA injections are equally effective in reducing knee pain and promoting function improvement in patients with knee OA who failed to control symptoms with analgesics or NSAIDs.

In this randomized, double-blind study, efficacy comparisons were carried out in a large knee OA population during 24 weeks. In this study, more patients were included and the follow-up was longer than the 8-week period of the only other previous head-to-head trial (10). In addition, the present study included the OMERACT-OARSI criteria in the evaluation of response as well as other outcome measures, such as patients' assessment of pain, patients' and physicians' global assessment of disease, the WOMAC questionnaire, and the Lequesne index. Although the previous study used some of those evaluations, only in the present study were they used concomitantly. Another advantage of the present study is that the same dose of TH and MA was

evaluated. The 40mg dose of TH and MA is equivalent to 50mg of prednisone, which is suggested to be associated to longer-term benefits (19).

Most patients achieved OMERACT-OARSI criteria of response. An improvement in pain and function was observed herein in the short term with both corticosteroids, which is in accordance with previous studies (6). This beneficial effect was sustained until the end of the study at week 24. Few studies have addressed the long-term efficacy of IA corticosteroid injections, but a meta-analysis revealed a possible benefit of up to 24 weeks (19). Only for patients' global assessment of disease was the benefit achieved at week 4 not sustained at week 24.

In contrast to the present study, Pyne et al. (10) compared TH and MA and found that TH was more effective in reducing pain by VAS at week 3, but only MA maintained benefit at week 8. However, in this study, different doses of corticosteroids were employed (TH 20mg and MA 40mg), which may have influenced the results.

On the other hand, Yavuz et al. (20) performed a 12-week randomized, placebo-controlled trial that compared three IA corticosteroid preparations (triamcinolone acetonide, MA, and betamethasone disodium phosphate) and found that MA had a better analgesic effect until the sixth week, while no difference in the Lequesne index was observed among the active groups during the trial. In contrast to our study, triamcinolone acetonide was used instead of TH. Furthermore, patients with Kellgren-Lawrence grade IV (severe disease) were included in that trial population, which could explain the different findings. In our study, only OA patients with Kellgren-Lawrence grade II and III were included in the study population since a more severe disease would be less likely to respond to IA corticosteroids, as previously demonstrated (21).

For Peer Review

However, the present study has some limitations. No control group was used for comparisons. Due to the previously demonstrated efficacy of IA corticosteroids (6) in knee OA, a control group would not be approved by the local ethics committee. Another point refers to the long time to recruit study subjects. The eligibility criteria, the referral of patients from only one Department of Rheumatology, and the requirement to screen and randomize subjects in the same day, were responsible for this long period of time. Other limitation is that the MA group received IA lidocaine, while the TH group did not. This was used to keep the blindness, due to the different steroid concentrations. Also, it was assumed that lidocaine would not interfere in the study analyses, due to its short half-life. The small number of subjects with joint effusion is another point. In fact, the 22 Gauge 1 1/4" needle used for joint injection is not the most appropriated for arthrocentesis. Since the procedures were not performed under imaging guidance, it could be inferred that the medication was not injected intraarticularly for some subjects. To minimize this problem, the same experienced rheumatologist performed all the joint injections (22). Regarding the study population, the initial pain VAS score was higher than other similar studies (10,20). However, in contrast to those studies, only patients which OA symptoms were not adequately controlled by analgesics and/ or NSAIDs were eligible for the present study.

Finally, our results differ from those observed in rheumatoid arthritis (RA) studies, where the superiority of TH compared to MA was demonstrated (23,24). OA and RA have distinct pathophysiological mechanisms, and synovial histology studies with synovitis grading scores reveal that the synovitis of OA is low-grade while in RA it is high-grade, which could explain the different results (25,26). Additionally, sonographic and clinical

For Peer Review

synovitis were not found to be predictors of response to IA corticosteroids in knee OA (27,28).

In conclusion, this is the first head-to-head study to demonstrate that IA TH and MA are equally effective in the treatment of patients with symptomatic knee OA. Pain relief and functional improvement can be achieved after a single injection of both steroid preparations and be sustained as long as 24 weeks. Further research should focus on predictors of response to corticosteroid knee injections.

For Peer Review

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Barbara Klemz, Herica de Souza, Guilherme Monteiro, and Andreia da Silva for their contribution to data acquisition.

All technical assistance, financial, and material support were provided by the authors.

The authors declare there are no financial relationships that may involve a conflict of interest.

REFERENCES

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 2008;58:26–35.

2. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum 1998;41:1343-55.
3. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2008;59:1207-13.
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2163-96.
5. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:137-62.
6. 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;CD005328.
7. 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;9:170-6.
8. Centeno LM, Moore ME. Preferred intraarticular corticosteroids and associated practice: a survey of members of the American College of Rheumatology. Arthritis Care Res 1994;7:151-5.

For Peer Review

9. Gossec L, Dougados M. Do intra-articular therapies work and who will benefit most? Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:131-44.
10. 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;23:116-20.
11. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 1986;29:1039-49.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis 1957;16:494-502.
13. Bellamy N. Osteoarthritis clinical trials: candidate variables and clinimetric properties. J Rheumatol 1997;24:768-78.
14. Fernandes MI. Tradução e validação do questionário de vida específico para osteoartrose WOMAC (Western Ontario and McMaster University) para língua portuguesa [Dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2003.
15. Marx FC, Oliveira LM, Bellini CG, Ribeiro MCC. Tradução e validação cultural do questionário algofuncional de Lequesne para osteoatrite de joelhos e quadris para a língua portuguesa. Rev Bras Reumatol 2006;46:253-60.
16. Dougados M, Leclaire P, Van Der Heijde D, Bloch DA, Bellamy N, Altman RD. Response criteria for clinical trials on osteoarthritis of the knee and hip: a report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials response criteria initiative. Osteoarthritis Cartilage 2000;8:395-403.

For Peer Review

17. Pham T, Van Der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. Osteoarthritis Cartilage 2004;12:389-99.
18. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika 1986;73:13-22.
19. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. BMJ 2004;328:869.
20. Yavuz U, Sökücü S, Albayrak A, Oztürk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. Rheumatol Int 2012;32:3391-6.
21. Smith MD, WetheralL M, Darby T, Esterman A, Slavotinek J, Roberts-Thomson P, et al. A randomized placebo-controlled trial of arthroscopic lavage versus lavage plus intra-articular corticosteroids in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford) 2003;42:1477-85.
22. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW. Where and how to inject the knee – a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2013;43: 195-203.
23. Bird HA, Ring EFJ, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1979;38:36-9.
24. Bain LS, Balch HW, Wetherly JM, Yeadon A. Intraarticular triamcinolone hexacetonide: double-blind comparison with methylprednisolone. Br J Clin Pract 1972;26:559-61.

For Peer Review

25. Slansky E, Jialiang L, Thomas H, Morawietz L, Krenn V, Pessler F. Quantitative determination of the diagnostic accuracy of the synovitis score and its components. Histopathology 2010;57:436-43.
26. Krenn V, Morawietz L, Burmester GR, Kinne RW, Mueller-Ladner U, Muller B, Haupl T. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. Histopathology 2006;49:358-64.
27. Maricar N, Callaghan M, Felson DT, O'Neill TW. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis – a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2013;52:1022-32.
28. 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;42:451-73.

For Peer Review

LEGENDS

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics.

Table 2 Summary of efficacy of TH and MA compared to baseline in the ITT population.

Figure 1 Flowchart of patients' disposition. ITT, intention-to-treat; TH, triamcinolone hexacetonide; MA, methylprednisolone acetate.

Figure 2 Mean change from baseline in patient's pain assessment by VAS over 24 weeks. (mean and standard error plotted). p= 0.523 TH vs MA. VAS, visual analogue scale; TH, triamcinolone hexacetonide; MA, methylprednisolone acetate.

Figure 3 (A) Mean change from baseline in patient's global assessment of disease by VAS over 24 weeks. **(B)** Mean change from baseline in physician's global assessment of disease by VAS over 24 weeks. **(C)** Mean change from baseline in WOMAC questionnaire responses over 24 weeks. **(D)** Percentage of patients achieving OMERACT-OARSI criteria of response at weeks 4, 12 and 24.*p>0.05 for all TH vs MA comparisons. VAS, visual analogue scale; TH, triamcinolone hexacetonide; MA, methylprednisolone acetate; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities; OMERACT-OARSI, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International.

For Peer Review

Characteristic	TH (n=50)	MA (n=50)	p Value
Female, n (%)	49 (98)	45 (90)	0.204
Age, mean (SD), years	64.80 (8.33)	66.24 (8.24)	0.387
Disease duration, mean (SD), years	7.88 (5.99)	8.28 (7.44)	0.770
BMI, mean (SD), kg/m^2	28.78 (2.67)	28.51 (2.8)	0.246
Kellgren-Lawrence grade, n (%)			0.648
II	12 (24)	14 (28)	
III	38 (76)	36 (72)	
Joint effusion, n (%)*	19 (38)	18 (36)	1.0
Concomitant analgesic use, n (%)	22 (44)	16 (32)	0.303
Concomitant NSAID use, n (%)	25 (50)	28 (56)	0.689
Concomitant opioid analgesic use, n (%)	1 (2)	1 (2)	1.0
Concomitant chondroprotective agent use, n (%)†	2 (4)	2 (4)	1.0
Patient's pain assessment, mean (SD), 0-100mmVAS	82.72 (18.66)	78.48 (19.47)	0.269
Patient's global assessment, mean (SD), 0-100mmVAS	83.12 (18.91)	75.78 (26.6)	0.115
Physician's global assessment, mean (SD), 0-100mmVAS	74.40 (15.75)	72.06 (18.2)	0.493

For Peer Review

Patient's global assessment, n (%), Likert scale			0.772
Very mild	0 (0)	0 (0)	
Mild	1 (2)	3 (6)	
Moderate	20 (40)	17 (34)	
Severe	25 (50)	25 (50)	
Very severe	4 (8)	5 (10)	
WOMAC, points (SD), 0-96 points	53.10 (17.17)	49.78 (19.69)	0.371
Lequesne, n (%)			0.613
Mild	0 (0)	1 (2)	
Moderate	1 (2)	4 (8)	
Severe	4 (8)	3 (6)	
Very severe	22 (44)	20 (40)	
Extremely severe	23 (46)	22 (44)	

*detected by arthrocentesis; †glucosamine and chondroitin sulphate (2 MA), glucosamine sulphate (1 TH) and diacerein (1 TH). SD, standard deviation; BMI, body mass index; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug; VAS, visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities questionnaire.

For Peer Review

	TH (n=50)					MA (n=50)				
Outcome measure	**Baseline**	**Week 4**	**Week 12**	**Week 24**	***P value*†**	**Baseline**	**Week 4**	**Week 12**	**Week 24**	***P value*†**
VAS, 0-100mm*										
Patient's pain assessment	82.72 ± 18.66	46.36± 31.81*	51.62 ± 31.73*	54.10 ± 33.82*	0.272	78.48 ± 19.47	48.12 ± 28.71*	51.58 ± 28.42*	50.18 ± 30.91*	0.272
Patient's global assessment	83.12 ± 18.91	53.40 ± 33.09*	59.54 ± 33.09*	63.68 ± 30.46*	0.020	75.78 ± 26.6	49.92 ± 31.63*	49.18 ± 27.88*	56.80 ± 29.03*	0.013
Physician's global assessment	74.40 ± 15.75	44.98 ± 27.36*	49.86 ± 26.88*	53.28 ± 27.15*	0.079	72.06 ± 18.2	48.56 ± 25.07*	48.9 ± 24.44*	52.24 ± 28.09*	0.079
Patient's global assessment by LS, %					< 0.0001					< 0.0001
Very mild	0	8	2	0		0	2	6	4	
Mild	2	26	26	16		6	22	20	16	

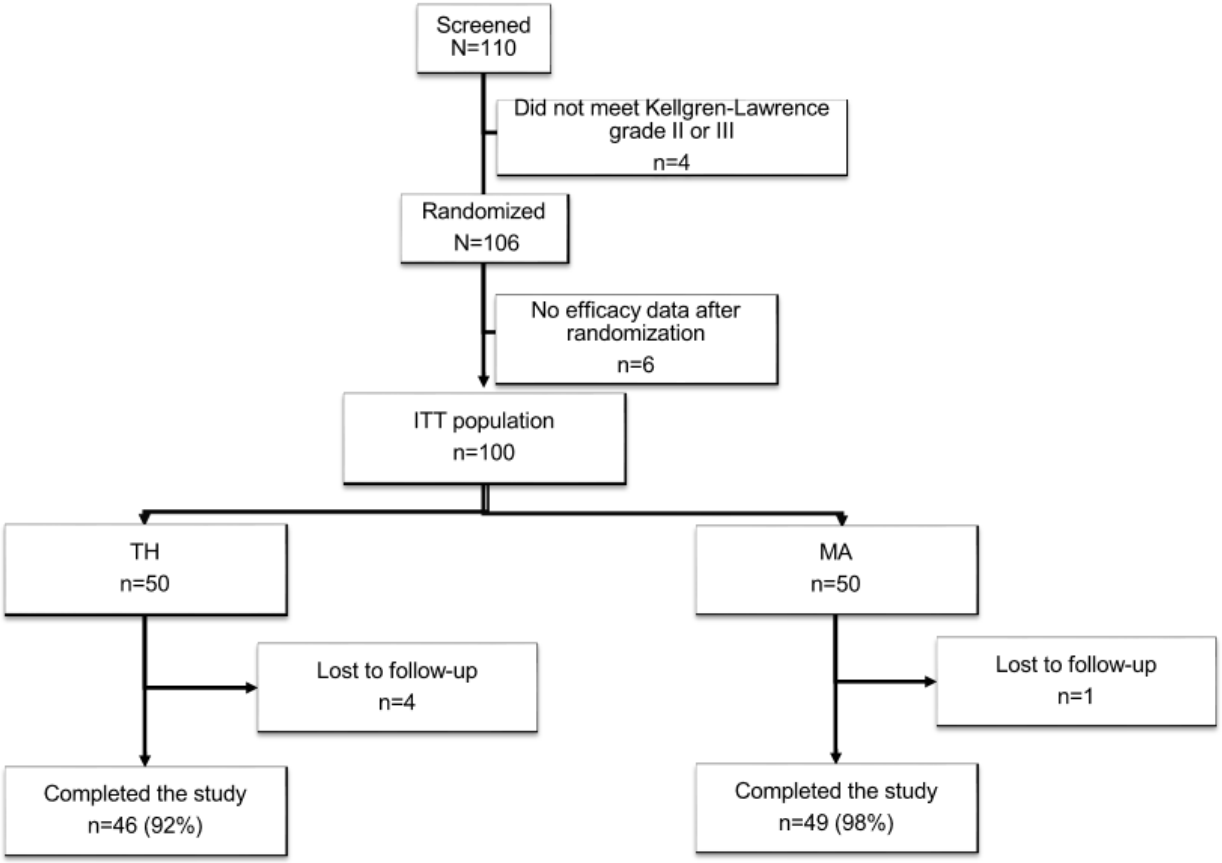
For Peer Review

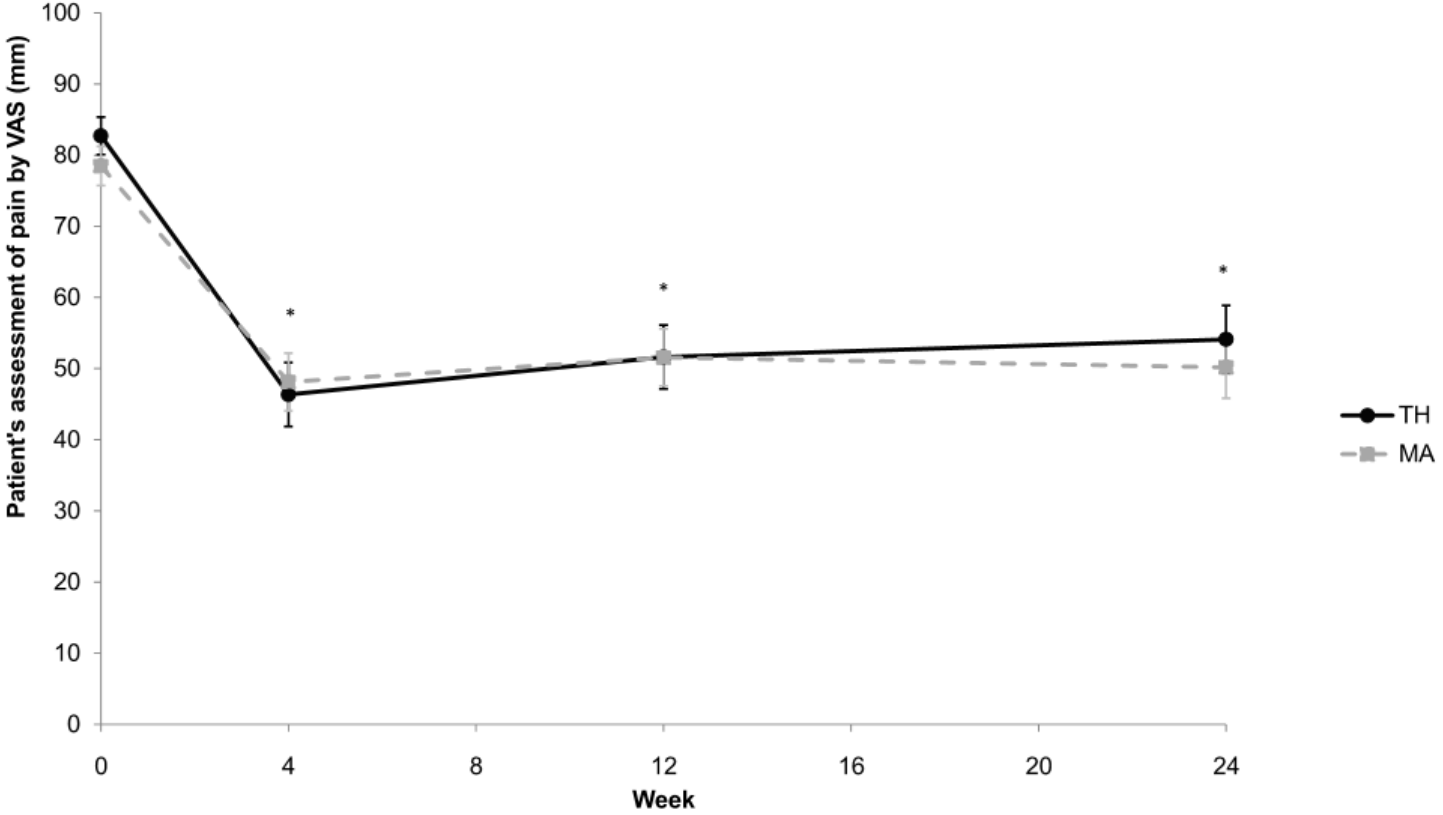
Moderate	40	50	46	54		34	60	56	48		
Severe	50	16	24	26		50	14	12	26		
Very severe	8	0	2	4		10	2	6	6		
WOMAC, points (SD), 0-96 points*	53.10 ± 17.17	33.09 ± 21.05*	35.76 ± 22.41*	35.46 ± 22.32*	0.028	49.78 ± 19.69	35.93 ± 22.65*	34.09 ± 20.28*	36.42 ± 22.92*	0.028	
Lequesne index, %					< 0.001						< 0.001
Mild	0	16	14	14		2	16		20	20	
Moderate	2	16	10	12		8	10		8	14	
Severe	14	20	28	20		18	26		32	16	
Very severe	38	32	28	24		28	18		18	24	
Extremely severe	46	16	20	30		44	30		22	26	
OMERACT-OARSI responders, %	-	74	62	64	-	-	72		72	70	-

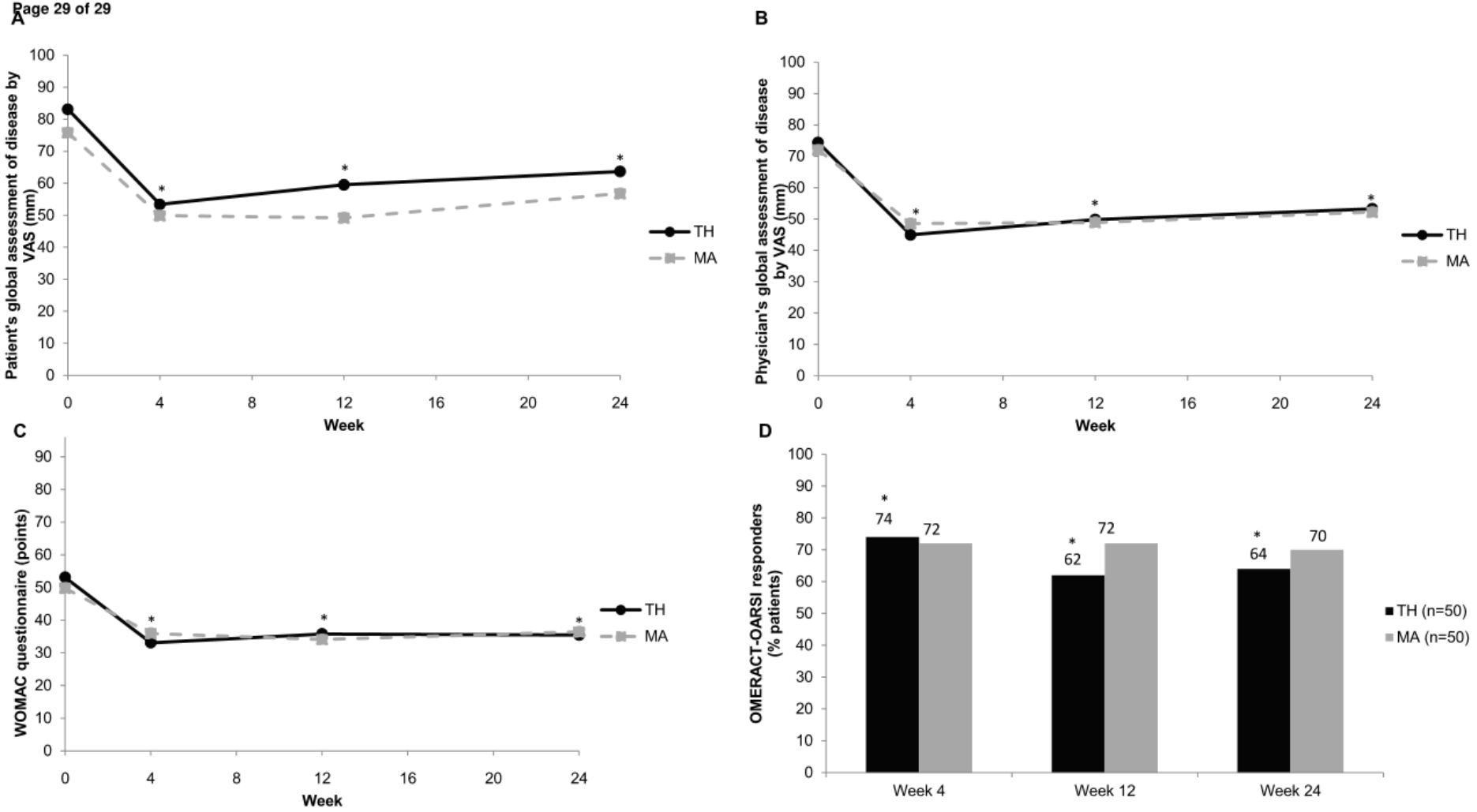
For Peer Review

*p< 0.001 vs. baseline. † *P value* for week effect .Values are presented as numbers and mean (SD). ITT, intention to treat; TH, triamcinolone hexacetonide; MA, methylprednisolone acetate; VAS, visual analogue scale; LS, Likert scale; SD, standard deviation; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; OMERACT-OARSI, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials - Osteoarthritis Research Society International.

For Peer Review


Screened
N=110
Did not meet Kellgren-Lawrence grade II or III
n=4
Randomized
N=106
No efficacy data after randomization
n=6
ITT population
n=100
TH
n=50
MA
n=50
Lost to follow-up
n=4
Lost to follow-up
n=1
Completed the study
n=46 (92%)
Completed the study
n=49 (98%)


Patient's assessment of pain by VAS (mm)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
4
8
12
16
20
24
Week
*
*
*
TH
MA


A
Patient's global assessment of disease by VAS (mm)
Week
TH
MA
B
Physician's global assessment of disease by VAS (mm)
Week
TH
MA
C
WOMAC questionnaire (points)
Week
TH
MA
D
OMERACT-OARSI responders (% patients)
74
72
62
72
64
70
Week 4
Week 12
Week 24
TH (n=50)
MA (n=50)

Apêndice B – Comprovante de submissão.

The Journal of Rheumatology - Manuscript ID 2015-0297

De:
manuscripts@jrheum.com
Para:
avannucci@bol.com.br
Cópia:
Cópia oculta:
Assunto:
The Journal of Rheumatology - Manuscript ID 2015-0297
Data:
13/03/2015 14:13

13-Mar-2015

Dear Dr. Lomonte:

Thank you for submitting your article "Efficacy of Triamcinolone Hexacetonide versus Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-Week Study", MS No. 2015-0297, which will receive careful consideration of our Editorial Committee. Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at https://mc.manuscriptcentral.com/jrheum and edit your user information as appropriate.

Manuscripts that do not meet the main requirements outlined in The Journal's Guide for Authors will be returned to the authors for remedy prior to review (http://www.jrheum.com/guideforauthors.html).

Compliance with authorship criteria and conflict of interest guidelines is a requirement of publication. For details see these instructions in our Guide for Authors Submitting Manuscripts (http://www.jrheum.com/guidelines.html).

As a rule manuscripts are presented for consideration at regularly scheduled meetings of the Editorial Committee. Therefore authors should allow up to 15 business days for assignment of their manuscript for review.

If accepted, your submission will be published both in print and in our full-text online edition at jrheum.org.

As you may know from our Guide for Authors, for publication, figures are printed in black and white unless color is necessary for proper interpretation. Please keep in mind that authors must bear all the costs of color printing. Likewise, if your report includes extensive supplementary content intended for publication, a flat fee of $150 for processing as an online-only supplement will apply.

As one of the measures in support of a full text online edition of The Journal, a charge of $75.00 per print edition page applies. This publication charge applies to all peer reviewed submissions* accepted for publication. A statement of charges accompanies page proofs. Charges do not apply to manuscripts submitted as part of a supplement.

If your submission includes colour illustrations, please note that optional colour reproduction is available at a reduced rate. Information regarding colour charges is forwarded on acceptance for publication.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to https://mc.manuscriptcentral.com/jrheum.

We look forward to considering your contribution for publication in The Journal of Rheumatology in print and online.

Sincerely,

Carlyle Rodrigo,
Manuscript Manager
The Journal of Rheumatology

*Correspondence exempted.

The Journal of Rheumatology - Manuscript No. 2015-0297.R1

De:
manuscripts@jrheum.com

Para:
avannucci@bol.com.br , **mgveras@yahoo.com.br** , **linaoc@bol.com.br** , **ceredo.reuma@gmail.com**

Cópia:

Cópia oculta:

Assunto:
The Journal of Rheumatology - Manuscript No. 2015-0297.R1

Data:
03/05/2015 17:01

03-May-2015

The revision of this manuscript "Efficacy of Triamcinolone Hexacetonide versus Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injections in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-blinded, 24-Week Study" (Manuscript No. 2015-0297.R1), has been successfully submitted to The Journal of Rheumatology. You have been listed as an author of this paper. If you were listed as an author in error, please let me know. Otherwise, no action is required.

Please note that only the submitting author, Dr. Andrea Lomonte, will be able to track the progress of this manuscript in Scholar One Manuscripts.

Compliance with authorship criteria and conflict of interest guidelines is a requirement of publication. For details see these instructions in our Guide for Authors Submitting Manuscripts (http://www.jrheum.com/guidelines.html).

If accepted, your submission will be published both in print and in our full-text online edition at jrheum.org.

We look forward to considering your contribution for publication in The Journal of Rheumatology in print and online.

Sincerely,

Carlyle Rodrigo,
Manuscript Manager
The Journal of Rheumatology