



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

SYLVIA THOMAS

**SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA SINOVITE CRÔNICA EM HEMOFILIA E EM
DOENÇA DE VON WILLEBRAND**

Rio de Janeiro

2009

Sylvia Thomas

**Título: SINOECTOMIA RADIOATIVA NA
SINOVITE CRÔNICA NA HEMOFILIA E NA
DOENÇA DE VON WILLEBRAND**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Orientadores:

Elaine Sobral Costa

Marcelo Gerardin Poirot Land

Rio de Janeiro

2009

**SINOECTOMIA RADIOATIVA NA SINOVITE CRÔNICA EM
HEMOFILIA E EM DOENÇA DE VON WILLEBRAND**

Sylvia Thomas

Orientadores: Elaine Sobral Costa
Marcelo Gerardin Poirot Land

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Aprovada em 30 de outubro de 2009.

Banca examinadora:

Profa. Mônica Hermida Cerqueira Fernandes de Oliveira, doutora pela UFRJ

Prof Antonio José Ledo Alves da Cunha, doutor pela *University of North Carolina*.

Prof Clemax Couto Sant`Anna, doutor pela UFRJ.

Dedico este trabalho a minha família: meus filhos Mariana, Juliana e Eduardo, e Alexandre meu marido, pelo apoio e amor incondicionais.

Aos pacientes que participaram do estudo. Durante sua curta permanência em Cuiabá, movidos pela esperança de melhora, foram a minha motivação para desenvolver esta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Elaine S. Costa e Marcelo G. P. Land por orientarem meus primeiros passos. A Constancia P. Silva, Jair Mengatti, e Marycel Barboza, do Departamento de Radiofarmácia do IPEN, pela viabilização da sinoviotese radioativa no Brasil. A Eliana R. Lisboa e Carla Campos diretoras do MT Hemocentro, por terem possibilitado que este estudo fosse conduzido no Mato Grosso. A Suely M. Rezende, consultora do M.S. pelo apoio ao projeto. A Tânia Pietrobelli, presidente da FBH, pelo apoio á continuação da SR no país. Aos colegas do MT Hemocentro, pela avaliação, coleta de dados e acompanhamento dos pacientes: Maria Lucia P. Perri, Marcos Gabriel, Viviane Brito, Ana M. Pereira, Delma Barros, Marlene Lopes, Rosangela Perón. A Rejane S. Pinheiro e Leonardo Macrinni do Dep. Estatística da UFRJ, pela ajuda nas análises estatísticas. Ao *staff* do IMN, Paulo E. Assi, Denis A. Costa, Waldyr Liberato Jr. e Humberto O. Celestino, pelo desenvolvimento do estudo e suporte da medicina nuclear. Aos colegas dos 20 Hemocentros, pela inclusão dos pacientes e coleta dos dados: Alessandra Prezotti e Jussara David, do Hemoes, ES; Adriana Luz, Giovana C. Gonçalves e Liane Dauldt, do Hemors, RS; Anelisa Schettini, do Hemoba, BA; Mônica H.C.F.Oliveira e Marília S. Renni, do Hemorio, RJ; Marcelo T. Veiga, do Hemepar, PR; Ana M. Cerqueira, da Hemominas, MG; Denise Gerent e Audria Beretta, Hemosc, SC; Janaina Bosso e Márcia Picolotto, Unicamp, SP; Andréa Garcia e Carolina Pintao, Vitória R. Pinheiro e Carmem C. Rodrigues, C. Infantil Boldrini, Campinas, SP; Hemocentro de Ribeirão Preto, SP; Nivea Foschi, do Hospital Brigadeiro, SP; Rosa Arcuri, Hemope, PE; Dimas Carvalho, Hemopi, PI; Rosangela R. Holanda, Hemoce, CE; Lidia Gonçalves, Hemomar, MA; Andrea Garcia, Hemocentro Ribeirão Preto, SP; Rosania Basegio, Hemosul, MS; Eudes O. Silveira e Ana Kedma Pacheco, Hemoam, AM; Sandra Lobato, Hemoiba, PB. Aos três membros da banca examinadora, pelas correções no meu trabalho. Agradeço a Kátia Simões da Biblioteca do HEMORIO, pela ajuda na formatação do texto e das referências e a Mônica Hermida C. F. de Oliveira, do HEMORIO, pelos comentários, sugestões e revisão desta dissertação.

Thomas, Sylvia

Sinovectomia radioativa na sinovite crônica em hemofilia e doença de von Willebrand. / Sylvia Thomas. – Rio de Janeiro, 2009.

88 fl. il. tab.

Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, 2009.

Orientadores: Elaine Sobral Costa e Marcelo Gerardin Poirot Land.

1. Hemofilia. 2. Doença de Von Willebrand. 3. Hemartrose. 4. Sinovite. 5. Sinovectomia radioativa. 6. Ítrio. I. Universidade Federal do Rio de Janeiro. II. Título.

CDD 616.1572

RESUMO

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária decorrente de mutações no cromossomo X, causando a deficiência na atividade do Fator VIII ou IX da coagulação. Em sua forma grave leva a sangramentos freqüentes, espontâneos. As hemartroses respondem por cerca de 80% de todos os episódios hemorrágicos na hemofilia e, quando recorrentes levam a sinovite crônica e a artropatia terminal. A sinovectomia radioativa é considerada o tratamento de eleição da sinovite hemofílica. O objetivo deste estudo é o de avaliar a resposta da sinovectomia radioativa com Ítrio⁹⁰ nas articulações dos pacientes com hemofilia ou com Doença de von Willebrand e sinovite. De 2003 a 2007, 245 articulações de 190 pacientes, foram submetidas a sinovectomia radioativa no Hemocentro de Cuiabá. O número médio de hemartroses reduziu de 19,8 para 2,6 nas articulações tratadas (cotovelos, joelhos, tornozelos e ombros), no 1º ano e se manteve em 2,2 no 2º ano pós-tratamento. O procedimento foi seguro e efetivo na diminuição da dor relacionada a sinovite e obteve pouca modificação na amplitude dos movimentos articulares.

ABSTRACT

Hemophilia is an inherited bleeding disorder due to mutations in the X chromosome, leading to a deficient production of the coagulation factors VIII or IX. Its main clinical manifestations are the hemarthroses, responsible for near 80% of all bleeding episodes. Recurrent hemarthroses can lead to chronic synovitis and ultimately to end stage arthropathy. Radioactive synovectomy is considered the treatment of choice for hemophilic synovitis. The aim of this study was to evaluate safety and efficacy of radioactive synovectomy in the joints of patients with hemophilia or von Willebrand Disease and synovitis. From 2003 to 2007, 190 patients and 245 joints were submitted to radioactive synovectomy with Yttrium⁹⁰ at Hemocentro de Mato Grosso. In the present study we demonstrated the reduction of the mean number of bleeds in the treated joints (elbows, knees, ankles and shoulders) from 19.8 to 2.6, during the 1st year, and the improvement was maintained in 2.2 at the 2nd year post procedure. Furthermore, the procedure was safe and effective in decreasing pain related to synovitis, while having low effect in the range of motion.

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 Joelho de uma criança com sinovite crônica..... | 40 |
| Figura 2 Seringas com líquido sinovial aspirado de um joelho com sinovite crônica..... | 40 |
| Figura 3 Procedimento de sinovectomia radioativa em um cotovelo, utilizando o dispositivo <i>three-way</i> | 40 |
| Figura 4 Monitorização de uma gaze com o contador Geiger-Müller | 40 |
| Figura 5 Projeções de <i>box plot</i> representando a distribuição do número de hemartroses por ano, antes versus depois da sinovectomia radioativa..... | 47 |
| Figura 6 Frequência de hemartroses antes e 1 ano após o tratamento em todas as articulações e nas articulações com escore de Pettersson acima de 8..... | 52 |

TABELAS E QUADROS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 Descrição Clínica dos pacientes submetidos a sinovectomia radioativa | 44 |
| Tabela 2 Volume médio de líquido sinovial aspirado de cada articulação e respectiva faixa de valores..... | 45 |
| Tabela 3 Distribuição de pacientes de acordo com o escore de dor, antes, 1 e 2 anos após a sinovectomia radioativa..... | 49 |
| Tabela 4 Amplitude de movimentos imediatamente antes e 1 ano após a sinovectomia radioativa de acordo com a articulação tratada..... | 50 |
| Quadro 1 Características dos radiofármacos usados para sinovectomia radioativa..... | 28 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------------|--|
| ADM | Amplitude de Movimentos |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AR | Artrite reumatóide |
| AVD | Atividades da Vida Diária |
| β | Radiação beta |
| CCPa | Concentrado do Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado |
| C- ⁹⁰ Y | Citrato de Ítrio ⁹⁰ |
| ¹⁶⁵ Dy | Disprósio ¹⁶⁵ |
| DvW | Doença de von Willebrand |
| EANM | European Association of Nuclear Medicine |
| ¹⁶⁹ Er | Érbio ¹⁶⁹ |
| FVIII | Fator VIII |
| FIX | Fator IX |
| γ | Radiação Gama |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IMN | Instituto de Medicina Nuclear de Cuiabá |
| IPEN | Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares |
| mCi | Milicuries |
| mBq | Mega Becquerel |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OA | Osteoartrite |
| ³² P | Fósforo ³² |
| ¹⁸⁶ Re | Rênio ¹⁸⁶ |
| rFVIIa | Fator VII ativado Recombinante |
| ¹⁵³ Sm | Samário ¹⁵³ |
| SR | Sinovectomia Radioativa |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| U.I. | Unidades Internacionais |
| WFH | World Federation of Hemophilia |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 17 |
| 2.1 HEMOFILIA..... | 17 |
| 2.2 DOENÇA VON WILLEBRAND | 18 |
| 2.3 TRATAMENTO COM REPOSIÇÃO DE FATORES DA COAGULAÇÃO | 19 |
| 2.3.1 Modalidades de reposição dos fatores de coagulação | 20 |
| Profilaxia primária | 20 |
| Profilaxia secundária | 21 |
| 2.4 FISIOPATOLOGIA DA SINOVITE E ARTROPATIA HEMOFÍLICA. | 22 |
| 2.6 SINOVECTOMIA RADIOATIVA | 26 |
| 2.6.1 Radiofármacos e radionuclídeos utilizados na sinovectomia radioativa | 26 |
| 2.6.2 Riscos da sinovectomia radioativa | 28 |
| 2.6.3 Resultados da sinovectomia radioativa no tratamento da sinovite hemofílica | 30 |
| Diminuição da dor articular..... | 31 |
| Efeito na amplitude de movimentos | 31 |
| Efeitos da sinovectomia radioativa em estágios mais avançados de artropatia | 32 |
| 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 33 |
| 4. PACIENTES E MÉTODOS | 34 |
| 4.1 PACIENTES | 34 |
| 4.1.2 Critérios de exclusão..... | 35 |
| 4.1.3 Definições utilizadas para a seleção dos pacientes | 35 |
| 4.2 MÉTODOS..... | 37 |
| 4.2.1 Preparo para a sinovectomia radioativa (pré-procedimento) | 38 |
| 4.2.2 O procedimento de sinovectomia radioativa | 38 |
| 4.2.4 Variáveis analisadas..... | 41 |
| 4.2.5 Acompanhamento dos pacientes e coleta de dados | 41 |
| 4.2.7 Análise estatística..... | 42 |
| 5. RESULTADOS..... | 43 |

| | |
|---|-----------|
| 5.1 EFEITO DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA FREQUÊNCIA DE HEMARTROSES..... | 43 |
| 5.2 EFEITO DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA DOR ARTICULAR | 48 |
| 5.3 EFEITO DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA AMPLITUDE DE MOVIMENTOS | 49 |
| 5.4 EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS A SINOVECTOMIA RADIOATIVA | 50 |
| 5.5 EFEITOS DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA EM PACIENTES COM ESCORES RADIOLÓGICOS DE PETERSSON ELEVADOS | 51 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 55 |
| 7. CONCLUSÕES..... | 61 |
| 8. RECOMENDAÇÕES | 62 |
| 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 63 |
| REFERÊNCIAS..... | 64 |
| ANEXOS..... | 72 |

1. INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica congênita caracterizada pela deficiência na atividade coagulante dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação. As manifestações clínicas mais características, representando cerca de 80% das hemorragias na hemofilia, são as hemartroses, sangramentos intra-articulares. As hemartroses recorrentes ocasionam hiperplasia sinovial e sinovite crônica, levando a artropatia hemofílica. (ROOSENDAAL, 2003). Este processo cursa com dor e incapacidade física tendo um impacto negativo na qualidade de vida do paciente (LLINAS, 2008).

A doença de von Willebrand (DvW) é uma coagulopatia congênita resultante do defeito quantitativo e/ou qualitativo do fator von Willebrand (FvW). É classificada em 3 tipos: 1, 2 e 3, sendo que o tipo 2 tem 4 subtipos: 2A, 2B, 2M e 2N (SADLER, 1994). Os tipos graves (3 e 2N) de DvW apresentam manifestações hemorrágicas semelhantes às da hemofilia grave, por exemplo, hemartroses (SALIS, 1998).

O aspecto central do tratamento da hemofilia e da doença de von Willebrand é a administração intravenosa de produtos que contém o fator da coagulação deficiente, sendo usado o concentrado do fator VIII (FVIII) na hemofilia A, o concentrado do fator IX (FIX) na hemofilia B e o concentrado do fator VIII rico em fator von Willebrand (FVIII/FvW) na DvW (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). O tratamento com reposição dos fatores pode ser feito após um episódio hemorrágico, em demanda, ou antes, a profilaxia primária ou a secundária (HOOTS, 2007). A

profilaxia primária demonstrou ser capaz de prevenir a artropatia hemofílica (MANCO-JOHNSON, 2007).

Nos casos de sinovites sem resposta ao tratamento conservador, realizado com profilaxia secundária, medidas fisioterápicas e administração de antiinflamatórios orais, está indicada a remoção da sinóvia hipertrofiada, denominada sinovectomia (LLINAS, 2008). Atualmente, a sinovectomia por cirurgia aberta foi substituída pela sinovectomia artroscópica (SILVA, 2004). Entretanto, esta técnica possui algumas desvantagens, a utilização de grande quantidade de concentrado de fator da coagulação e a necessidade de intenso tratamento fisioterápico (SILVA, 2004). As sinovectomias não cirúrgicas (químicas ou radioativas) são mais indicadas para os pacientes com hemofilia, por serem menos agressivas, tendo os mesmos benefícios das cirúrgicas (DUNN, 2002; SILVA, 2004; LLINAS, 2008). A sinovectomia radioativa (SR), injeção de fármaco radioativo intra-articular, é considerada o tratamento de eleição da sinovite hemofílica. (FERNANDEZ-PALAZZI, 1996; SILVA, 2004; SCHNEIDER, 2005; WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2005; LLINAS, 2008).

No Brasil estão cadastrados no Ministério da Saúde (MS) 8.172 pacientes com hemofilia e 2.333 pacientes com DvW. Segundo o censo da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), este número corresponde a terceira maior população mundial de pacientes com hemofilia (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2008; REZENDE, 2009). Esses pacientes são tratados em regime de demanda (REZENDE, 2009),

podendo evoluir com sinovite em algumas de suas articulações ao longo da vida.

Até 2003, o Brasil dispunha apenas da sinovectomia artroscópica ou da cirurgia aberta, restrita a poucos centros. O objetivo do presente estudo foi o de avaliar os efeitos da SR em pacientes com sinovite hemofílica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HEMOFILIA

A hemofilia é uma doença genética com herança recessiva ligada ao sexo resultado de mutações nos genes que codificam os fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação, ambos localizados no braço longo do cromossoma X. Em aproximadamente 30% dos casos de hemofilia não há relato de casos semelhantes na família, sendo estes resultantes de novas mutações que podem ocorrer tanto em mulheres quanto em homens (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). As hemofilias A e B apresentam as mesmas manifestações clínicas e causam as mesmas alterações nas provas laboratoriais de triagem (coagulograma), sendo o diagnóstico diferencial realizado através da dosagem dos FVIII e FIX da coagulação.

A prevalência da hemofilia A é de cerca de 1:10.000 nascidos vivos, e da hemofilia B, 1:25.000. Segundo o último censo da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), no mundo estão cadastrados 142.597 pacientes com hemofilia, sendo 105.018 com hemofilia A e 21.384 com hemofilia B (WORLD FEDERATION OF HAEMOPHILIA, 2007). No Brasil, estão registrados no Ministério da Saúde 8.172 pacientes com hemofilia. Esta população é menor apenas do que a dos Estados Unidos da América, que tem 15.904 casos e a da Índia, 13.448 casos (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2008). O tratamento destes pacientes geralmente é realizado nos Hemocentros públicos, existentes em todos os Estados, e na maioria por equipes multidisciplinares especializadas.

A classificação da hemofilia A e da hemofilia B varia de acordo com o nível de atividade coagulante do fator VIII ou IX, respectivamente, sendo o nível normal definido como 1 UI/ml de F VIII:C ou F IX (100%). Os pacientes são classificados em: a) graves os que apresentam atividade do fator inferior a 1% do normal; b) moderados aqueles que possuem fator entre 1%-5% do normal e c) leves aqueles que possuem o fator > 5%-<40% do normal. Os pacientes com a forma grave apresentam sangramentos freqüentes, em média quatro vezes por mês, por vezes de forma espontânea; os que têm a forma moderada podem ter hemorragias espontâneas ou após pequenos traumas e os que apresentam a forma leve, geralmente só têm hemorragias em decorrência de cirurgias ou traumatismos graves (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

As hemorragias na hemofilia podem se manifestar como episódios de hematúria, epistaxe, melena, hematêmese, hematomas subcutâneos ou musculares, além de hemorragias intra-articulares (hemartroses). Podem ainda ocorrer hemorragias retroperitoneais e intracranianas. As hemartroses são as manifestações mais características das formas graves da hemofilia e representam cerca de 80% de todos os episódios hemorrágicos na hemofilia. Quando não tratadas adequadamente, podem evoluir com inflamação da membrana sinovial (sinovite) e artropatia grave (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

2.2 DOENÇA VON WILLEBRAND

A doença de von Willebrand (DvW) é uma doença hemorrágica congênita, herdada como caráter autossômico, resultante de mutações no gene que codifica o FvW, localizado no cromossomo 12. O FvW possui 2 funções principais: ligar-se ao colágeno presente no sub-endotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário e ligar-se ao FVIII protegendo-o da degradação proteolítica no plasma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Embora, seja a mais comum das coagulopatias hereditárias a DvW é freqüentemente sub diagnosticada, em parte por que o tipo 1, o mais freqüente, tem manifestações mais discretas, em mucosas. O subtipo 2N e o tipo 3 são formas raras de DvW. Apresentam manifestações hemorrágicas graves, inclusive hemartroses, semelhantes às da hemofilia (SALIS, 1998). Segundo o ultimo censo da WFH, estão registrados no mundo 52.545 pacientes com diagnóstico de DvW (WORLD FEDERATION OF HAEMOPHILIA, 2007). No Brasil, estão cadastrados 2.333 pacientes com DvW (REZENDE, 2008).

2.3 TRATAMENTO COM REPOSIÇÃO DE FATORES DA COAGULAÇÃO

A base do tratamento da hemofilia e da doença de von Willebrand é a reposição com os fatores da coagulação deficientes. O ideal é que os pacientes sejam atendidos integralmente por uma equipe especializada, em um centro de referência para doenças hemorrágicas. A equipe multidisciplinar deve ser composta no mínimo por um

hematologista, enfermeiro, fisioterapeuta e assistente social (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2005).

2.3.1 Modalidades de reposição dos fatores de coagulação

O tratamento de reposição dos fatores de coagulação pode ser feito de 2 formas episódica (“em demanda”), na vigência de um sangramento ou profilática, antes do surgimento das hemorragias. A forma profilática pode ser primária ou secundária (OTA, 2007; HOOTS, 2007).

Profilaxia primária

A profilaxia primária foi primeiramente utilizada em 1958 em Malmö, na Suécia baseada no princípio de que ao se converter os pacientes com fenótipos graves em moderados, ao se elevar o seu fator VIII acima de 1%, as hemartroses espontâneas seriam eliminadas (NILSSON, 1976). Esta forma de tratamento consiste na administração regular do concentrado de fator da coagulação deficiente logo após a primeira hemartrose, ou em torno dos dois anos de idade. As doses de fatores e a frequência de infusões dependem do protocolo de profilaxia adotado (NILSSON, 1976; FELDMAN, 2006).

O estudo de Manco-Johnson (2007) demonstrou o benefício da profilaxia quando comparada ao tratamento em demanda na prevenção da artropatia hemofílica. Algumas das conclusões do estudo foram que 93% dos pacientes em profilaxia apresentavam exames de ressonância nuclear magnética das articulações normais aos 6 anos de idade,

versus apenas 55% dos pacientes incluídos no grupo tratado em demanda (MANCO-JOHNSON, 2007).

Profilaxia secundária

Define-se profilaxia secundária de longa duração a administração regular do concentrado de fator da coagulação deficiente iniciada acima dos 2 anos de idade, após 2 ou mais hemartroses e profilaxia secundária de curta duração, aquela realizada em decorrência de sangramentos freqüentes, por pequenos períodos de tempo (LJUNG, 1999).

O objetivo da profilaxia secundária é diminuir a freqüência das hemartroses e reduzir a progressão da destruição articular (VALENTINO, 2004). Entretanto, observou-se que não é sempre possível evitar a progressão das lesões articulares nos pacientes que estão em profilaxia secundária (VALENTINO, 2004). Vários estudos sugerem que uma vez iniciado o processo de sinovite crônica e de artropatia a progressão independe da reposição com fatores de coagulação. (SOKOLOFF, 1975; ALENDORT, 1994; DI MICHELE, 1998; FUNK, 1998; DUNN, 2002; RODRIGUEZ-MERCHAN, 1997, 2001; MANCO-JOHNSON, 1994, 2002, 2007). Não obstante, a profilaxia possibilita que os pacientes se submetam a um tratamento fisioterápico mais intenso e tenham uma menor restrição das suas atividades diárias com conseqüente melhora da qualidade de vida (SCHRAMM, 2003).

2.3.2 Inibidores: uma complicação do tratamento

Cerca de 5% a 30% dos pacientes com hemofilia A apresentam como complicação do tratamento, o desenvolvimento de anticorpos da classe IgG, chamados inibidores. Estes inibidores têm a capacidade de inativar o Fator VIII administrado como tratamento. Na hemofilia B a incidência de inibidores é de cerca de 3%. Clinicamente a presença de inibidores manifesta-se pela falta de resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da frequência dos episódios hemorrágicos. A resposta terapêutica nesse grupo de pacientes nem sempre é satisfatória (AUERSWALD, 2004).

2.4 FISIOPATOLOGIA DA SINOVITE E ARTROPATIA HEMOFÍLICA

O círculo vicioso constituído por hemartroses, sinovite, hemartroses leva a artropatia crônica (ROOSEDAAL, 2003; LLINAS, 2008). As hemartroses desencadeiam uma série de alterações complexas na membrana sinovial e na cartilagem articular. Esse processo é mediado por enzimas e citocinas que levam a dano tissular (JANSEN et al, 2008). Os sangramentos articulares repetidos em um mesmo local, caracterizando o estado de “junta-alvo” geram grandes depósitos de hemossiderina e ferro. A presença de sangue intra-articular leva a angiogênese, induz a proliferação celular em decorrência da expressão de proto-oncogenes e estimulação de citocinas pró-inflamatórias. Todos esses mecanismos são reconhecidamente deletérios à cartilagem, ossos e ligamentos e sua

co-existência pode resultar na hiperplasia sinovial e a subsequente artropatia (ROOSENDAAL, 1998; VALENTINO, 2007).

Após os episódios de hemartroses, a sinóvia se prolifera e há um contínuo extravasamento de hemácias, sobrecarregando com ferro as células sinoviais (siderossomos) e os condrócitos com subsequente acúmulo de macrófagos, desenvolvimento de “panus” (formação vilosa) por hiperplasia de sinoviócitos. Esse tecido hipertrofiado é muito friável, ficando suscetível a rompimentos e a novas hemorragias (ROOSENDAAL, 2003). Além de haver lesões diretas na cartilagem, ocasionadas pelo sangue, o dano pode ser induzido concomitantemente pela sinóvia inflamada. Por esses motivos, a abordagem das hemartroses e da sinovite crônica deve contemplar ambas as vias fisiopatológicas (JANSEN, 2008) e o tratamento deve ser instituído o mais precocemente (ROOSENDAAL, 2008).

Como um fator agravante, segundo estudos realizados em animais, há evidências de que a cartilagem dos cães mais jovens é mais suscetível às alterações causadas pela presença de sangue intra-articular do que a dos cães adultos, sugerindo haver uma maior morbidade causada pelas hemartroses nas crianças e nos pacientes jovens (HOOIVELD, 2003).

Comparando amostras de cartilagem e tecido sinovial de pacientes que apresentavam artropatia hemofílica, artrite reumatóide (AR) ou osteoartrite (OA) Roosendaal (1999) demonstrou que como resultado da exposição anormal ao sangue a cartilagem dos pacientes

com hemofilia tinham características semelhantes às dos indivíduos com OA, ou seja, apresentavam alterações degenerativas. O tecido sinovial, entretanto apresentava características inflamatórias, como as da AR. Esses achados têm importância tanto na compreensão da artropatia hemofílica como nas formas de tratamento dessa patologia (ROOSENDAAL 1999).

2.5 SINOVECTOMIA

A remoção da sinóvia (sinovectomia) está indicada sempre que o tratamento com reposição do concentrado do fator da coagulação, aliado ao tratamento fisioterápico não forem eficazes na interrupção das hemartroses recorrentes. A sinovectomia pode se realizada por meios cirúrgicos ou não cirúrgicos.

A sinovectomia cirúrgica pode ser feita mediante intervenção aberta ou artroscópica. A cirurgia aberta foi praticamente abandonada, tendo sido substituída pela via artroscópica, em decorrência principalmente da perda acentuada da amplitude de movimentos pós-cirúrgica (SILVA, 2004). A abordagem artroscópica é menos agressiva que a cirurgia aberta e reduz a frequência de hemartroses (WIEDEL, 1984). No entanto, esta técnica apresenta algumas desvantagens como a hospitalização, a grande quantidade de fator utilizada e a necessidade de uma fisioterapia intensiva (SILVA, 2004).

As sinovectomias não cirúrgicas podem ser químicas ou radioativas, definidas pela injeção intra-articular de substâncias que

possuem a capacidade de diminuir o volume e a atividade do tecido sinovial (SILVA, 2004). Pelo fato de serem pouco invasivas, as técnicas não cirúrgicas são as mais indicadas para os pacientes com hemofilia (DUNN, 2002; SILVA, 2004; LLINAS, 2008). A sinovectomia química com Rifampicina (Rifocina®) foi extensamente utilizada, com resultados satisfatórios no tratamento da sinovite hemofílica (BATTISTELLA, 1996, CAVIGLIA, 1998 e FERNANDEZ-PALAZZI, 2000). Quando comparada a sinovectomia radioativa (SR), a sinovectomia química é menos eficaz na redução da freqüência de hemartroses, necessita de aplicações intra-articulares repetidas e está associada a dor intensa (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2001; LLINÁS, 2006; SILVA, 2008). Desde 2003 a Rifampicina injetável deixou de ser distribuída em diversos países, incluindo o Brasil.

Llinás (2006) observou que os pacientes com hemofilia que desenvolvem sinovite crônica são um grupo heterogêneo. Existem indivíduos que desenvolvem sinovite mesmo em profilaxia e os que nunca tiveram acesso ao tratamento profilático. Segundo esse autor, o tratamento da sinovite deve ser realizado de acordo com níveis de complexidade. No primeiro nível, o paciente é submetido a sinovectomia química ou radioativa. Não havendo resposta, procede-se a sinovectomia artroscópica e se necessário, a sinovectomia aberta. (LLINÁS, 2006).

2.6 SINOVECTOMIA RADIOATIVA

A sinovectomia radioativa (SR), também chamada sinoviortese radioativa, ou ainda radiossinoviortese, consiste na injeção de fármacos radioativos intra-articulares; é considerada com o tratamento de eleição da sinovite hemofílica quando esta não responde ao tratamento conservador (FERNANDEZ-PALAZZI, 1996; SILVA, 2004; SCHNEIDER, 2005; WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2005; LLINAS, 2008). Inicialmente utilizada na artrite reumatóide, A sinovectomia radioativa (SR) tem uma longa história de segurança e eficácia (KRESNIK, 2002). O primeiro relato em língua inglesa foi feito por Ansell (1963), que utilizou o ouro (Au^{198}) em um estudo piloto em quatro e, em seguida em 24 pacientes.

2.6.1 Radiofármacos e radionuclídeos utilizados na sinovectomia radioativa

Radiofármacos são compostos radioativos para uso *in vivo*, no diagnóstico e terapia de enfermidades. Os radiofármacos incorporam dois componentes, um radionuclídeo que é sua parte radioativa e um vetor fisiológico, molécula orgânica com fixação preferencial em um tecido ou órgão (CLUNIE, 2003).

Os radiofármacos mais usados atualmente para a SR são o Ítrio (Y^{90}), Disprósio (Dy^{165}), o Fósforo (P^{32}), o Rênio (Re^{186}) e Érbio (Er^{169}) (CLUNIE, 2003). O Ítrio Y^{90} é um emissor Beta puro, ou seja, não possui radiação gama. É considerado um dos radiofármacos mais úteis,

principalmente para aplicação em joelhos. Além desses, o Samário Hidroxiapatita (Sm^{153}) foi utilizado por alguns autores para SR; sua eficácia em joelhos não está ainda bem estabelecida, parecendo ser inferior ao Ítrio nessa articulação (O'DUFFY, 1999). Recentemente utilizado em pacientes com artropatia hemofílica, o Samário demonstrou benefícios em articulações de médio porte (CALEGARO, 2009). As características destes radiofármacos estão descritas no Quadro 1.

De acordo com a *European Association of Nuclear Medicine*, a escolha do radiofármaco para uso na SR deve ser determinada pelo seu nível de penetração tecidual e pela espessura do tecido a ser tratado, devendo ser preferencialmente um colóide marcado com isótopos que emitem radiação Beta (CLUNIE, 2003). Além disso, como pontua Schneider (2005), o ideal é que o radionuclídeo utilizado preencha os seguintes requisitos: 1) estar ligado a uma partícula que seja suficientemente pequena para ser fagocitada (medindo de 2 a 10 μm), sem que seja, entretanto tão pequena que extravase da articulação antes de ser fagocitada; 2) a ligação entre o radionuclídeo e a partícula carreadora deve manter-se estável e irreversível ao longo do curso do tratamento, sendo isso determinado pela sua meia vida; 3) as partículas devem se distribuir de forma homogênea dentro do espaço intra-articular, sem causar uma resposta inflamatória; 4) o radiofármaco deve ser biodegradável para evitar a formação de tecido granulomatoso e seu produto de degradação deve ser rapidamente eliminado do organismo.

Quadro 1. Características dos radiofármacos usados para sinovectomia radioativa

| Radiofármaco | Meia vida (dias) | Tipo de Radiação | Energia (MeV) | Tamanho da partícula (μm)* | Penetração média e máxima (mm) |
|-------------------|------------------|------------------|---------------|---|--------------------------------|
| ^{153}Sm | 1,95 | $\beta - \gamma$ | 0,70 a 0,08 | 0,8 mm | 0,8/ 2,5 |
| ^{186}Re | 3,75 | $\beta - \gamma$ | 1,07 a 0,14 | 5 a 10 | 3,7 |
| ^{32}P | 14,3 | β | 1,70 | 6 a 20 | 7,9 |
| ^{165}Dy | 1,36 | $\beta - \gamma$ | 1,30 a 0,09 | 3 a 5 | 5,7 |
| ^{90}Y | 2,7 | β | 2,28 | 10 a 20 | 4 a 10/ 11,0 |

DEUTSCH, 1993

^{153}Sm =samário; ^{186}Re = Rênio; ^{32}P = Fósforo; ^{165}Dy = Disprósio; ^{90}Y = Ítrio

β = Radiação beta; γ =Radiação Gama; μm = nanômetro

2.6.2 Riscos da sinovectomia radioativa

Existem relatos de captação dos radiofármacos para os linfonodos regionais, sistema retículo-endotelial, medula óssea e fígado, embora nenhum efeito adverso tenha sido relacionado a esse fato (DUNN, 2002; KRESNIK, 2002).

Foi descrito por alguns autores, embora raro o extravasamento acidental de radiofármacos para a pele e para o tecido subcutâneo, resultando em necrose desses tecidos (KAVAKLI, 2006; RODRIGUEZ-MERCHAN, 1993). Essa complicação foi descrita por Bickels, (2008) no tratamento da sinovite vilonodular pigmentada em três de uma série de sete pacientes previamente submetidos a sinovectomia cirúrgica nos

tornozelos. Todos os casos haviam sido tratados com doses de Ítrio cinco vezes maiores (15 mCi) do que as habituais, justificadas pela maior agressividade desse tipo de sinovite. Considerando a gravidade das lesões o autor recomendou não utilizar essa forma de tratamento nos tornozelos.

Depois de quase 60 anos de utilização e mais de 5.000 sinovectomias radioativas realizadas no mundo, até o momento há poucos relatos de casos de pacientes que apresentaram neoplasias malignas após o procedimento; quatro deles utilizaram ouro radioativo e um utilizou ítrio em indivíduos com artrite reumatóide (DUNN, 2005). Deve-se levar em consideração, a reconhecida associação da artrite reumatóide com neoplasias hematológicas (DUNN, MANCO-JOHNSON, 2005). Mais recentemente, nos Estados Unidos, dois casos de Leucemia Linfóide Aguda ocorreram em duas crianças com hemofilia submetidas a SR com P^{32} , uma em 1991 e a segunda, em 2004, ambas atualmente em remissão. Após esses relatos, foi feita uma extensa revisão nos centros de Hemofilia dos Estados Unidos, onde estão cadastradas 1017 aplicações de P^{32} em 563 pacientes desde 1988; não foram detectados outros casos de neoplasias nesses pacientes. Os dois casos foram considerados como não relacionados ao procedimento de SR. (DUNN, 2005; MANCO-JOHNSON, 2005). Em relação a possibilidade de alterações cromossômicas ocasionadas pela SR, os estudos realizados em uma série de pacientes submetidos ao procedimento com rênio e ítrio confirmaram que essas alterações eram

transitórias e inespecíficas, reforçando a opinião sobre a segurança do método. (FALCON, 2000).

A ocorrência de cefaléia, febre e mialgia após a SR são eventos raros (ERKEN, 1991). O processo conhecido como *sinovite actínica* (inflamação aguda da sinóvia causada pela irradiação), pode ocorrer ao redor do final da 1ª semana da SR, devendo ser tratada com repouso, fisioterapia, analgésicos e antiinflamatórios orais, havendo melhora na maioria dos casos. (ERKEN, 1991; RIVARD, 1985, 1990 e 1999; VAN KASTEN, 1993).

2.6.3 Resultados da sinovectomia radioativa no tratamento da sinovite hemofílica

Embora os efeitos da SR sejam estudados há longo tempo, as diferenças de desenhos de estudos, de critérios de inclusão e de avaliação de resultados e a utilização de diversos tipos de radiofármacos em diversas etiologias de sinovites, dificultam a comparação entre os estudos (VAN DER ZANT, 2009). Ademais, não existe um método validado para a avaliação do efeito clínico para uso nas diversas etiologias da sinovite (VAN DER ZANT, 2009). São dignas de destaque algumas revisões sistemáticas e metanálises da eficácia da SR em várias etiologias de sinovite, como as realizadas por Kresnik (2002), van der Zant (2009) e Dunn (2002). Esta última autora propõe um protocolo detalhado de SR com Fósforo radioativo coloidal na hemofilia.

Diminuição da frequência de hemartroses

Os estudos feitos com a técnica de radioautografia mostram que as partículas carregadas com radionuclídeos são fagocitadas pelos sinoviócitos “macrófago-like” da sinóvia inflamada, causando irradiação local (SCHNEIDER, 2005; VAN DER ZANT, 2009). Na hemofilia isso se traduz clinicamente pela diminuição das hemartroses. (MULLER, 1975; RIVARD, 1982; FERNANDEZ-PALAZZI, 1984, 1996; LUCK, 1989; HEIM, 1990; ERKEN, 1991; GILBERT, 2001; RODRIGUEZ-MERCHAN, 2001; KAMPEN, 2001; DUNN, 2002; KRESNIK, 2002; SCHNEIDER, 2005).

Diminuição da dor articular

Vários autores descreveram a diminuição da dor após a SR (DAWSON, 1994; GILBERT, 2001; LLINAS, 2008). Este sintoma tem um alto impacto na qualidade de vida dos pacientes (VAN GENDEREN, 2006).

Efeito na amplitude de movimentos

A amplitude de movimentos (ADM) é o parâmetro clínico com menor resposta à SR, exceto se o tratamento for realizado muito precocemente (ERKEN, 1991; RIVARD, 1985, 1994; MANCO-JOHNSON, 2002). Heim (2004), analisando os efeitos da SR com Ítrio, relatou a diminuição de ADM nos cotovelos de pacientes submetidos a esse tratamento.

Efeitos da sinovectomia radioativa em estágios mais avançados de artropatia

Os pacientes que apresentam um grau mais avançado de artropatia têm sido excluídos de alguns estudos de SR, baseado na suposição de que não obteriam benefício com o tratamento, ou que teriam piores resultados (FERNANDEZ-PALAZZI, 1984; RODRIGUEZ-MERCHAN, 1997; DUNN, 2002; KAVAKLI, 2006; SCHNEIDER, 2005). Conseqüentemente, esse grupo de pacientes é geralmente tratado com opções mais agressivas, cirúrgicas, ou apenas recebe tratamento paliativo.

3. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi de avaliar os efeitos e a segurança da SR com Citrato de Y^{90} nas articulações de pacientes com hemofilia ou com doença de von Willebrand e sinovite crônica.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar no período de 1 e 2 anos após a SR:

- Frequência de hemartroses;
- Intensidade da dor articular;
- Modificações na ADM;

Determinar a incidência de efeitos adversos imediatos e tardios (em até 1 ano) em pacientes submetidos à SR;

Comparar os resultados da SR em pacientes com diferentes escores radiológicos.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

No período de abril de 2003 a junho de 2007, foram realizados no Instituto de Medicina Nuclear de Cuiabá, com o acompanhamento da equipe do Hemocentro de Mato Grosso, sinovectomias radioativas com Citrato de Itrio⁹⁰ em 245 articulações de 190 pacientes com hemofilia (n=185) ou DvW (n=5) que preencheram os critérios de inclusão do estudo.

Os pacientes foram encaminhados de 20 Hemocentros de 17 Estados, além de Mato Grosso. Por razões éticas não foi possível realizar um estudo com controles não submetidos a SR, já que o benefício do tratamento era já conhecido no início do estudo, não havendo outra opção terapêutica disponível.

O recrutamento dos pacientes para o estudo foi feito por meio de correio eletrônico dirigido à equipe do estudo. O TCLE (ANEXO3) foi explicado e as dúvidas esclarecidas ao paciente ou ao seu responsável por um dos membros da equipe, de forma a facultar a desistência de sua participação, a qualquer momento que antecedeu ao procedimento.

Os pacientes foram avaliados pelos membros da equipe multidisciplinar do Hemocentro de Mato Grosso (ANEXO1), quanto ao diagnóstico da coagulopatia, exames de dosagem de inibidores, número de hemartroses, ADM e radiografia simples, além um dos métodos de imagem para a complementação do diagnóstico de sinovite: ultrasonografia articular, ressonância nuclear magnética e cintilografia óssea trifásica.

4.1.1 Critérios de Inclusão

- Idade a partir de 2 anos de idade;
- Diagnóstico de hemofilia ou de doença de von Willebrand;
- Diagnóstico clínico de sinovite crônica, em que o tratamento conservador não foi efetivo no controle das hemartroses;
- Diagnóstico de sinovite por exames de imagem;
- Assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” pelo paciente ou seu responsável, quando menor.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Doença articular avançada e com indicação para correção cirúrgica, como a remoção de osteófitos, a remodelação de ruptura de meniscos, e as correções de deformidades em flexão (LLINÁS, 2008).
- História de doenças que apresentam maior sensibilidade à radiação, como neoplasias malignas (DUNN, 2002).
- História de quimioterapia ou radioterapia (DUNN, 2002).
- Gravidez ou lactação (SCHNEIDER, 2005).
- Sinais de infecção no local da punção articular (SCHNEIDER, 2005).

As pacientes do sexo feminino foram orientadas a evitar gestação pelo menos 4 meses após a SR (SCHNEIDER, 2005).

4.1.3 Definições utilizadas para a seleção dos pacientes

- **Sinovite crônica:** o diagnóstico foi considerado quando o paciente apresentava 3 ou mais hemartroses no período de 6 meses

(OTA, 2007), além de ter sinais clínicos de sinovite, como aumento de volume articular, diminuição de ADM e calor local.

- **Tratamento conservador da sinovite crônica:** Definido neste estudo como a reposição de fator em profilaxia secundária, associado à fisioterapia.
- **Diagnóstico de sinovite por exames de imagem:** Foram considerados os seguintes exames de imagens: a ultra-sonografia articular com *doppler* colorido; cintilografia óssea trifásica, com foco na atividade inflamatória localizada na sinóvia descrita no Anexo 5 e, ressonância nuclear magnética, segundo protocolo validado para evidenciar as lesões características da artropatia hemofílica, desenvolvido por Lundin e colaboradores (2005).
- **Classificação radiológica da artropatia hemofílica:** Foi utilizada a classificação de Pettersson, descrita no Anexo 2.
- **Classificação de dor:** Foi utilizado o sistema de escores de dor descrito por Gilbert (1993). Os escores variam de 0 a 3, sendo 0=sem dor; 1=dor de leve intensidade e que não interfere nas atividades de vida diária (AVD) e que requer ocasionalmente uso de analgésicos não opiáceos; 2=dor de moderada intensidade, que interfere nas AVD e requer uso ocasional de analgésicos inclusive opiáceos e 3= dor de grave intensidade, que interfere freqüentemente nas AVD e requer uso freqüente de analgésicos opiáceos e não opiáceos.
- **Amplitude de Movimentos (ADM):** é a distância máxima da articulação em um determinado movimento. As ADMs avaliadas

neste estudo são medidas com um goniômetro por um fisioterapeuta capacitado e os valores de referência estão descritos no Anexo 4.

4.2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional de uma coorte com 190 pacientes e 245 articulações submetidas a SR.

Em todas as articulações tratadas com SR foi utilizado o Citrato de Ítrio coloidal $C\text{-}^{90}\text{Y}$ (*CIS BIO International-Centre D'Etudes Nucleaires de Marcoule, Bagnols/Seze, Cedex, 30203, France*).

O $C\text{-}^{90}\text{Y}$ foi adquirido pelo IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo) e enviado ao IMN (Instituto de Medicina Nuclear, Cuiabá) para uso nos pacientes deste estudo, através um convênio de cooperação técnica entre estas instituições.

As doses de citrato de Ítrio administradas na SR foram:

- Joelhos: 5 mCi (milicuries) em adultos e 2 a 3 mCi em joelhos de crianças com peso abaixo de 20 kg.
- Tornozelos e cotovelos: 3 mCi (milicuries) em adultos e 1 a 2 mCi em crianças com peso abaixo de 20 kg.
- Ombros: 4 mCi (milicuries) em adultos.

Um mCi equivale a 37 Mega Becquerel (mBq).

O número de aplicações permitidas em cada articulação foi de no máximo 3, com intervalo de no mínimo 6 meses. Havendo indicação, alguns pacientes tiveram mais de uma articulação tratada, simultaneamente ou em diferente momento.

O período mínimo considerado para uma eventual punção articular após a SR foi de duas semanas (SCHNEIDER, 2005).

4.2.1 Preparo para a sinovectomia radioativa (pré-procedimento)

Imediatamente antes da SR, foi administrado o fator de coagulação conforme o tipo de coagulopatia, sendo aplicado para hemofilia A, o concentrado de fator VIII; hemofilia B, o concentrado de fator IX e doença de Von Willebrand, o concentrado de fator VIII/ FvW. Os pacientes que tinham inibidor de alto título foram tratados com CCPa ou rFVIIa, de acordo com a resposta individual do paciente.

4.2.2 O procedimento de sinovectomia radioativa

- Foi feita anti-sepsia da região com álcool e clorexidine gluconato tópico ou com iodo-povidine (PVP-I).
- O cirurgião ortopédico inseriu uma agulha de calibre 23 na articulação, anestesiando o local da pele até o espaço articular, utilizando um dispositivo descartável do tipo *three-way* (dispositivo de três vias para a inserção de seringas). Em alguns joelhos de grande volume foi utilizada agulha de calibre 20.
- Ao ser atingido o espaço articular o líquido sinovial, quando presente foi aspirado.
- Utilizando-se a outra saída do *three-way*, foi injetado o Citrato de Ítrio e em seguida, o corticóide (*triamcinolona hexacetonida*

(Triancil, Apsen do Brasil Ltda., 20mg/ml). O objetivo desta etapa foi o de evitar ou diminuir o risco de sinovite aguda pós SR. As doses de triamcinolona utilizadas foram de 20 mg para joelhos e 10 mg para as demais articulações.

- Foi feita compressão do local da punção com gaze estéril, que em seguida foi medida com o *contador Geiger-Muller*, que é capaz de detectar quantidades mínimas de radiação. Caso a gaze que estava comprimindo o local da punção contivesse qualquer traço de radiação, a pele era descontaminada de resíduo radioativo, com gaze embebida com solução salina estéril. Essa nova gaze era checada com *contador Geiger-Muller*, até que a contagem fosse “zero”. Esse processo de segurança foi feito para prevenir extravasamentos para a pele.
- Foi feita mobilização da articulação respeitando sua amplitude de movimento, de forma a dispersar o material radioativo dentro do espaço articular.
- A articulação foi em seguida imobilizada com atadura elástica e algodão ortopédico durante 48 horas.
- Foi feita cintilografia na gama câmara com o objetivo de averiguar a distribuição do material radioativo.

4.2.3 Período após a sinovectomia radioativa

- Os pacientes utilizaram um antiinflamatório não esteróide por 5 a 7 dias a partir da SR.

- Dois dias após a SR, os pacientes retornaram ao Hemocentro para retirar a imobilização e foram avaliados quanto à presença de efeitos adversos imediatos (até 48 horas do procedimento) ou posteriores.
- Os pacientes foram orientados no sentido de evitar a colocação de carga na articulação tratada, durante a primeira semana após a SR. Não obstante, todos foram orientados a iniciar Fisioterapia sob orientação especializada, depois de retirada a imobilização.

Não foi necessária internação hospitalar.

Figuras 1 a 4



Fig. 1 . Joelho com sinovite crônica.



Fig. 2. Seringas com líquido sinovial aspirado de joelho com sinovite crônica.



Fig. 3 SR em cotovelo utilizando o dispositivo *three-way*.



Fig. 4. Monitorização de gaze com contador *Geiger-Müller*.

4.2.4 Variáveis analisadas

- **Número de Hemartroses** 1 ano antes, 1 e 2 anos após a SR.
- **Escore de dor** imediatamente antes, 1 e 2 anos após a SR.
- **ADM** medida imediatamente antes, 1 e 2 anos após a SR.

4.2.5 Acompanhamento dos pacientes e coleta de dados

Os pacientes foram acompanhados durante 3 anos após SR. Anualmente, foi avaliada a ocorrência ou não de hemartrose, presença de dor e ADM na articulação tratada, para cada paciente. No caso dos pacientes do Hemocentro de Cuiabá, os dados foram obtidos de prontuários médicos ou diários dos pacientes. Os pacientes encaminhados de outros centros estes dados foram enviados pelos médicos assistentes através de fax ou e-mail.

4.2.6 Aspectos Éticos

Este estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do IPEN, em 07 de fevereiro de 2003, antes de ser iniciado. Todos os pacientes submetidos a SR assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo3). O sigilo e privacidade do sujeito na coleta dos dados e na publicação dos resultados foram e serão garantidos neste estudo.

Os registros do estudo, como planilhas, prontuários, documentação de exames complementares e fichas de avaliação

ficarão no Hemocentro de Mato Grosso em arquivo especificamente resguardado para esse fim.

Nenhum paciente recebeu remuneração ou pagou pelos custos do tratamento realizado neste estudo. Nenhum dos profissionais dos hemocentros participantes, incluindo o de Mato Grosso, recebeu remuneração específica pelas atividades desenvolvidas durante este estudo.

4.2.7 Análise estatística

Foi utilizado o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 13, para a entrada de dados e análise estatística.

A distribuição de probabilidades dos dados foi, em sua maioria, não paramétrica; por este motivo, foi utilizado para a análise dos desfechos, um teste não paramétrico de duas variáveis pareadas, antes e depois do tratamento, o teste de Wilcoxon.

Como houve algumas perdas de informações no seguimento dos pacientes, realizamos um estudo da distribuição destas perdas no primeiro, no segundo e terceiro anos de acompanhamento, para saber se houve algum viés de seleção com as perdas, com conseqüente comprometimento da validade do estudo. Para a análise estatística utilizamos o teste Qui quadrado para cálculo das probabilidades (p-valores).

5. RESULTADOS

De abril de 2003 a junho de 2007, 245 articulações de 190 pacientes foram submetidos a SR

Três pacientes foram excluídos do tratamento, antes de se reunir a coorte de 245 articulações, sendo uma exclusão por doença oncológica prévia (granuloma eosinofílico) e 2 por infecção bacteriana aguda no dia do procedimento. As informações de acompanhamento de 8 articulações (3,3%) de 6 pacientes tratados, foram perdidas, sendo 3 joelhos, 2 cotovelos e 3 tornozelos.

A tabela 1 descreve a distribuição dos pacientes incluídos no estudo.

| Tabela 1. Descrição clínica dos pacientes submetidos a sinovectomia radioativa | | |
|---|------------|----------|
| Gênero | N | % |
| Masculino | 188 | 98,5 |
| Feminino | 2 | 1,5 |
| Idade (anos) | | |
| 0-5 | 7 | 3,7 |
| 6-10 | 55 | 28,9 |
| 11-15 | 55 | 28,9 |
| 16-20 | 39 | 20,5 |
| 21-25 | 20 | 10,2 |
| 26-30 | 7 | 4,1 |
| ≥31 | 7 | 3,7 |
| Número de Articulações Tratadas | | |
| Joelhos | 118 | 48,2 |
| Cotovelos | 76 | 31,0 |
| Tornozelos | 49 | 20,0 |
| Ombros | 2 | 0,8 |
| Tipo de Coagulopatia | | |
| Hemofilia A Grave | 132 | 69,5 |
| Hemofilia A Moderada | 36 | 19,0 |
| Hemofilia B Grave | 9 | 4,7 |
| Hemofilia B Moderada | 8 | 4,2 |
| Doença de von Willebrand tipo 2N | 1 | 0,52 |
| Doença de von Willebrand tipo 3 | 4 | 2,8 |
| Presença de Inibidor | 24 | 12,6 |
| Escore de Pettersson no momento da SR | | |
| 0 | 17 | 6,9 |
| 1-3 | 58 | 23,7 |
| 4-7 | 122 | 49,8 |
| 8-13 | 40 | 16,3 |
| Número Total de Articulações Tratadas | 245 | |
| Número Total de Pacientes Tratados | 190 | |

SR= Sinovectomia Radioativa

A maioria dos pacientes (98,4%) era do sexo masculino. A idade variou de 3 a 45 anos com uma mediana de 14,9 anos (desvio padrão 7,19) e a maioria (82%) tinha idade abaixo dos 20 anos. Quarenta procedimentos foram realizados em pacientes com inibidores contra o FVIII (n= 24). Dentre as articulações tratadas, 118 eram joelhos, 76 cotovelos, 49 tornozelos e dois ombros. Em relação ao tipo de

coagulopatia, foram tratados com hemofilia A, 168; com hemofilia B, 17 e com DvW, 5, sendo 1 do tipo 2N e 4 do tipo 3. Onze pacientes (7 joelhos, 2 cotovelos e 2 tornozelos) foram submetidos a sinovectomia química com rifampicina em média 2 anos antes da SR.

Os escores de Pettersson variaram de 0 a 10. Apenas 17 articulações (6.9%) tiveram escore zero; 58 tiveram escores de 1 a 3; 122 de 4 a 7. Quarenta articulações (16.2%) tinham escore acima de 8.

No momento da punção articular, não foi possível drenar conteúdo líquido da maioria dos cotovelos e tornozelos (respectivamente 8,2% e 89,8%). Nos joelhos, drenou-se em média 16,7 ml de líquido, geralmente sanguinolento, que variou de 0 a 225 ml (Tabela 2). Em relação aos ombros tratados, não foi obtido líquido.

Tabela 2. Volume médio de sangue aspirado das articulações

| Articulação | Volume aspirado antes da SR (ml) |
|-------------|----------------------------------|
| | Media/ Faixa |
| Joelho | 16,7 / (0-225) |
| Cotovelo | 0,5 / (0 – 14) |
| Tornozelo | 0,24 / (0 – 5) |
| Ombro | 0/(0) |

SR= Sinovectomia Radioativa

5.1 EFEITO DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA FREQUÊNCIA DE HEMARTROSES

Antes de serem submetidos a SR, os pacientes apresentavam uma frequência média de 19.8 hemartroses por ano (variando de 2 a 60), que foi reduzida para 2,6 hemartroses em média no 1º ano (variando de 0-12) e 2,2 hemartroses em média no 2º ano (variando de

0 a 4). Essa redução foi estatisticamente significativa ($p=0.001$). Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparamos o 1º e o 2º anos, mostrando que essa diminuição se sustentou pelo 2º ano. Esses resultados estão representados na Figura 5A.

Observou-se que a frequência média de hemartroses por ano nos joelhos (figura 5B), diminuiu de 20,96 para 3,33 no 1º ano ($p=0,000$) e se manteve em 2,74 no 2º ano ($p>0,05$). Nos tornozelos (figura 5C), também houve redução significativa da frequência média de hemartroses por ano, que passou de 19,32 para 2,25 no 1º ano ($p=0,000$) e se manteve em 2,64 no 2º ano ($p>0,05$). Nos cotovelos (figura 5D) obteve-se resultados semelhantes, com diminuição significativa da frequência média de hemartroses por ano, reduzindo de 19.32 para 1,85 no 1º ano ($p=0,000$) e se mantendo em 1,38 no 2º ano ($p>0,05$).

Quanto aos dois ombros tratados, não foi possível realizar análise estatística pelo reduzido número. O primeiro paciente tinha uma frequência anual de 30 hemartroses e passou a nenhuma hemartrose no 1º e 2º anos pós-SR. O segundo tinha uma frequência anual de 24 hemartroses antes da SR e não apresentou hemartroses no 1º e 2º anos após o tratamento.

Figura 5

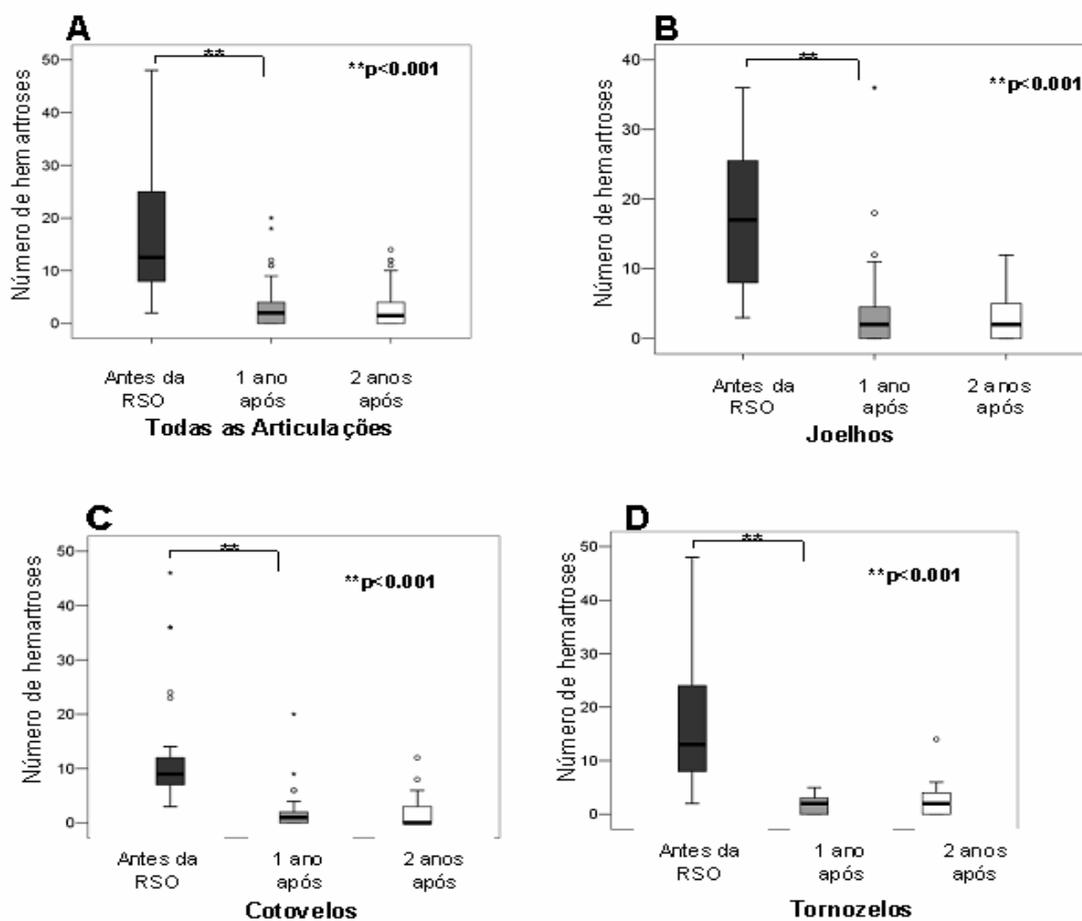


Figura 5. As projeções de *box plot* representam a distribuição do numero de hemartroses por ano, antes versus depois dos pacientes terem sido submetidos a SR (1 e 2 anos de

Em relação às onze articulações (4.5%) de pacientes que haviam sido anteriormente submetidas a sinovectomia química com Rifampicina, com falha na resposta a esse tratamento, houve melhora do numero de hemartroses após a SR, no primeiro ano ($p=0,003$), mantendo-se no 2º ano ($p>0,05$).

5.2 EFEITO DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA DOR ARTICULAR

Conforme ilustrado na tabela 3, houve uma melhora geral dos escores de dor após a SR. Antes da realização do procedimento, apenas 25,2% dos pacientes relataram não sentir dor na articulação acometida, ou seja escore zero, de acordo com Gilbert (1993). Após o primeiro ano da realização da SR, o grupo que apresentava escore de dor zero para passou a representar 72% do total de pacientes ($p=0,001$). O grupo de pacientes que tinha o pior escore de dor, escore 3 de acordo com Gilbert (1993) representava 26,5% do total de pacientes antes do tratamento.

No primeiro ano após o procedimento, apenas 1,8% dos pacientes ainda mantinham esses níveis elevados de dor ($p=0,001$). No segundo ano após o procedimento, o percentual de pacientes com escore de dor equivalente a 3 diminuiu de 1,8% para 0,9%, porém não houve significância estatística ($p=0,868$). Da mesma forma, o grupo que correspondia ao escore de dor igual a zero aumentou de 72% para 74% dos pacientes submetidos a SR, no 2º ano pós-tratamento também sem significância estatística ($p=0,868$), ou seja, a diminuição acentuada da dor observada após o 1º ano do tratamento sustentou-se no 2º ano de observação dessa coorte.

Tabela 3. Distribuição dos escores de dor* em todas as articulações e nas articulações com escores radiológicos acima de 8, antes, 1 e 2 anos após a sinovectomia radioativa**

| Escore dor* | Antes da SR (%) | | 1 ano (%) | | p-valor | | 2 anos (%) | | p-valor | |
|---------------------|-----------------|--------|-----------|--------|---------|--------|------------|--------|---------|--------|
| | Total | Rad >8 | Total | Rad >8 | Total | Rad >8 | Total | Rad >8 | Total | Rad >8 |
| 0 | 25,2 | 15 | 72 | 65,2 | <0,001 | <0,001 | 74 | 64,7 | 0,868 | 0,317 |
| 1 | 20,7 | 17,5 | 19,6 | 26,1 | | | 16,7 | 17,6 | | |
| 2 | 27,7 | 20 | 6,5 | 4,3 | | | 8,3 | 11,8 | | |
| 3 | 26,4 | 47,5 | 1,8 | 4,3 | | | 0,9 | 5,9 | | |
| N. respostas | 242 | 40 | 168 | 24 | | | 108 | 18 | | |
| N. faltas | 3 | 0 | 77 | 16 | | | 137 | 22 | | |

*Gilbert, 1993

**Pettersson, 1980

SR= Sinovectomia radioativa; Total= todas as articulações tratadas; Rad >8= somente as articulações com escores radiológicos acima de 8; N. respostas= Número de questões respondidas pelos pacientes; N. faltas= Número de questões não respondidas pelos pacientes.

5.3 EFEITO DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA NA AMPLITUDE DE MOVIMENTOS

Como se pode observar na tabela 4, houve um aumento estatisticamente significativo na mediana das amplitudes de movimentos (ADM) nos joelhos e cotovelos, após o 1º ano do tratamento. Nos tornozelos não houve melhora significativa da mediana de ADMs nesse período.

Dentre os cotovelos tratados, 16% das articulações (8/50) apresentaram piora da ADM. Neste subgrupo a ADM diminuiu em média 14 graus no 1º ano pós-tratamento.

Considerando-se os tornozelos tratados, 12,5% dos casos (4/32) apresentaram piora da ADM no 1º ano pós-tratamento, sendo essa diminuição em média de 16 graus.

No grupo dos joelhos 18% (13/73) apresentaram piora da ADM nas quais se perdeu, em média, 17 graus.

Tabela 4. Amplitude de movimentos imediatamente antes e 1 ano após a SR de acordo com a articulação tratada.

| Articulação | ADM antes da SR Mediana / DP | ADM após SR Mediana / DP | p-valor |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------|---------|
| Joelho | 107° / (27°) | 116° / (23°) | 0,001 |
| Cotovelo | 106° / (24°) | 114° / (20°) | 0,003 |
| Tornozelo | 36° / (13,2°) | 40° / (13°) | 0,06 |

SR= Sinovectomia Radioativa; DP= Desvio padrão; ADM=- Amplitude de Movimentos.

5.4 EFEITOS COLATERAIS ASSOCIADOS A SINOVECTOMIA RADIOATIVA

Efeitos Colaterais imediatos: em nenhuma das 245 articulações tratadas houve qualquer lesão causada pelo material radioativo nas estruturas extra-articulares. Além disso, não ocorreu nenhum caso de sangramento articular agudo, imediato à punção articular.

Três pacientes apresentaram sintomas de sinovite aguda, atribuíveis a SR, que ocorreram em torno do quinto dia pós-procedimento. Esse efeito adverso foi revertido em um período de uma

a três semanas com o uso de fatores de coagulação, medicamentos antiinflamatórios orais e repouso articular.

Até o momento, nenhum dos pacientes submetidos a SR nesse estudo desenvolveu neoplasia maligna.

5.5 EFEITOS DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA EM PACIENTES COM ESCORES RADIOLÓGICOS DE PETERSSON ELEVADOS

Como se ilustra na figura 6A, não houve diferenças estatisticamente significativas quando comparamos a frequência anual de sangramentos dentre os diferentes grupos de escores radiológicos, antes e 1 ano após a SR, ou seja, a presença de alterações radiológicas que conferem um elevado escore radiológico (acima de 8) não influenciou negativamente na redução da frequência das hemartroses.

Figura 6

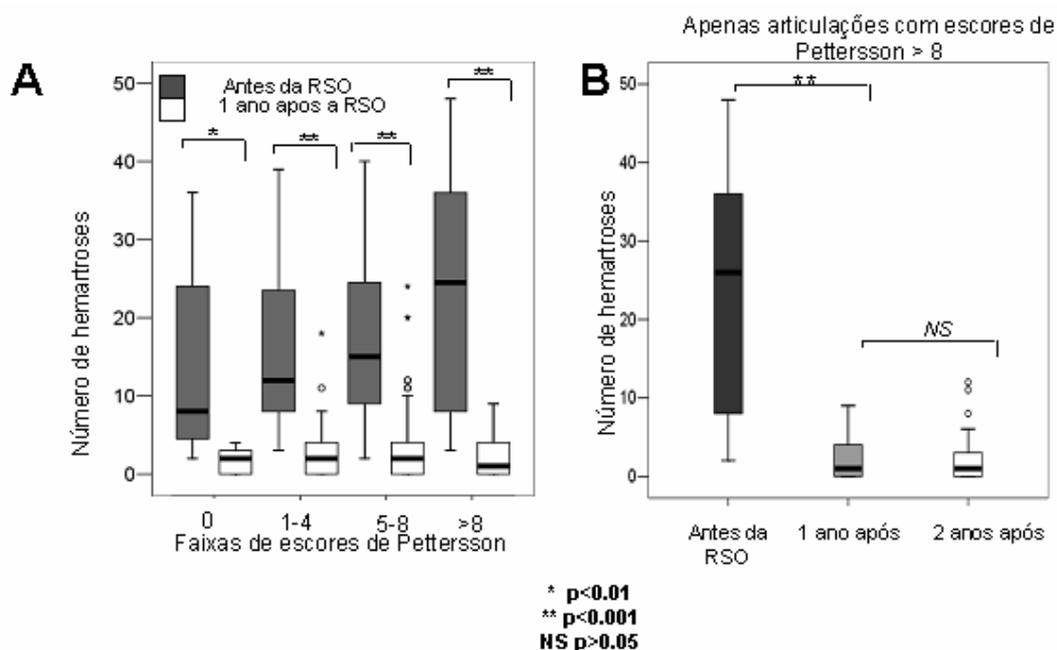


Figura 6.A. Os gráficos de box plot representam a freqüência de hemartroses antes e 1 ano após o tratamento, comparando-se as quatro faixas de escores radiológicos de Pettersson em todas as articulações tratadas – joelhos, tornozelos e cotovelos. Os intervalos de escores considerados foram de 0, 1 a 4, 5 a 8 e acima de 8. **Figura 6.B.** Os gráficos de box plot representam a freqüência de hemartroses antes e 1 ano após o tratamento, somente na faixa com escores radiológicos de Pettersson acima de 8, em todas as articulações tratadas.

Como se pode observar na tabela 3, a maioria dos pacientes com escore de Pettersson acima de 8 apresentava uma proporção alta de dor articular moderada a intensa. Apenas 15% dessas 40 articulações, apresentavam-se sem dor antes da execução do procedimento, ou seja, com escore de dor igual a zero, enquanto no conjunto de todos os pacientes havia 25,2% de pacientes sem dor articular. Após o 1º ano de tratamento com SR, o número de pacientes sem dor no subgrupo dos pacientes com altos escores radiológicos aumentou de 15%, para

65,2% no 1º ano ($p=0,0001$) e se manteve em 64,7% no 2º ano de tratamento ($p=0,317$).

O escore de Pettersson não teve impacto negativo na amplitude de movimentos. Nos pacientes com altos escores radiológicos, a amplitude média do arco de movimento em tornozelos, era 21,5 graus antes do tratamento e aumentou para 37,5 após o 1º ano de SR. Nos cotovelos, a ADM média nesse grupo aumentou de 105 para 110 e em joelhos, de 96 para 108 graus.

Não houve efeitos colaterais significativos no subgrupo de 40 pacientes com altos escores radiológicos. Apenas um paciente teve sinovite aguda transitória, que melhorou com tratamento clínico, como nos demais pacientes de melhores escores.

Conforme demonstrado na Tabela 1, na avaliação pré-procedimento, apenas 17 (6.9%) de todas as 245 articulações avaliadas, obtiveram escore zero. Devido ao fato de encontrarmos um número considerável de articulações apresentando escores radiológicos altos (16.2% $n= 40$), decidimos verificar a influência desse parâmetro nos desfechos. Não encontramos diferenças significativas estatisticamente quando comparamos os escores radiológicos e o impacto na frequência de sangramentos, em todas as articulações, nos intervalos de 1 ano antes e 1 ano após a SR (Figura 5).

Conforme demonstrado na Tabela 3, houve uma melhora geral dos escores de dor. De apenas 25,2% de todos os pacientes que

relataram escore de dor zero (sem dor relacionada à sinovite) antes do tratamento esse grupo subiu para 72% após o primeiro ano e se manteve estável durante o segundo ano (74%) de tratamento. Dos pacientes que relataram um escore de dor de 3 (a pior dor possível) antes do tratamento (26.5%) apenas 1,8% mantiveram esse escore após o primeiro ano.

6. DISCUSSÃO

A artropatia hemofílica continua sendo o maior problema da hemofilia, para a maioria dos pacientes, apesar dos avanços terapêuticos atingido. Menos de 10% da população mundial tem acesso regular aos fatores de coagulação e ao tratamento profilático. Dessa forma, ao redor da terceira década de vida, frequentemente o paciente com hemofilia apresenta no mínimo uma articulação com artropatia grave, duas outras moderadamente afetadas, e de duas ou mais articulações com potencial leve de deterioração (HOOTS, 2007).

Embora a questão das modalidades de tratamento com fatores de coagulação não seja objeto do presente estudo optou-se por abordá-la porque provavelmente foi a falta do tratamento profilático no Brasil que gerou a possibilidade de ter uma casuística tão grande de pacientes com sinovite crônica com indicação de SR. Quando comparamos a incidência média anual de 30 a 35 episódios de hemartroses que ocorriam nos pacientes do Reino Unido quando eram tratados em demanda (LEE, 2008) com a nossa coorte, com 19.8 hemartroses/ano, apenas analisando a articulação-alvo *tratada*, podemos ter uma perspectiva da situação que teríamos no país caso o tratamento profilático fosse instituído. Ainda que haja o viés de ser formada por pacientes com sinovite crônica, com indicação de SR, esta coorte se refere a pacientes provenientes de todo o Brasil, tratados em demanda.

O número de articulações de pacientes com hemofilia com acompanhamento em longo prazo relatado neste estudo é o maior já

publicado (n=245). Heim (2001), utilizando ítrio em hemofilia relatou os resultados em 163 articulações; Rodriguez-Merchan (2001), relatou 66 casos com ítrio; Siegel (1994), usando P³² relatou 126 casos e Kavakli (2006) utilizando ítrio publicou os resultados de 105 casos.

O presente estudo encontrou resultados semelhantes aos de outros autores quanto à significativa redução da freqüência de hemartroses após o tratamento (DAWSON, 1994; FERNANDEZ-PALAZZI, 1984; HEIM, 2001; KAMPEN, 2001; KAVAKLI, 2006; SCHNEIDER, 2005; SILVA, 2008; VAN KASTEREN, 1981). Esse resultado se manteve até o 2º ano, o que sugere um efeito duradouro.

Houve redução do número de hemartroses nos pacientes que antes falharam em responder ao tratamento com sinovectomia química com rifampicina. Cabe menção o caso de um dos pacientes que foi anteriormente submetido a 10 aplicações de rifampicina no joelho direito, mantendo sangramentos com freqüência semanal e, após um lapso de um ano, submetido a apenas uma aplicação de SR nessa articulação, manteve-se livre de sintomas por três anos.

Em relação à dor articular, demonstrou-se a diminuição significativa na proporção de pacientes que tinham dor moderada à intensa depois da SR.

Na ADM, não ocorreram benefícios. A melhora foi em média de 9,3 graus nos joelhos, 4 nos tornozelos e 9 nos cotovelos. Embora a melhora seja estatisticamente significativa nos cotovelos (p=0,003) e joelhos (p=0,001), a amplitude aumentou muito pouco. Nossos resultados estão de acordo com os relatados por outros autores, já que

esse é o parâmetro clínico que apresenta benefício menos evidente após a SR (ERKEN, 1991; RIVARD, 1985, 1994; MANCO-JOHNSON, 2002). Alguns pacientes apresentaram piora da ADM, sendo 16% dos cotovelos, 12,5% dos tornozelos e 18% dos joelhos. Este efeito adverso foi também relatado por Heim (2004) em relação aos cotovelos dos pacientes submetidos a SR com Ítrio. Notamos que 9% dos nossos pacientes que sofreram restrição de movimentos manifestaram o desejo de serem tratados com SR na articulação contralateral, justificando que a melhora da dor articular e a diminuição das hemartroses trariam um benefício maior do que o risco.

O fato de não haver líquido sinovial aspirado na grande maioria das articulações não interferiu na segurança da SR, uma vez que não houve nenhum caso de má localização do material radioativo, informação confirmada pela cintilografia pós-procedimento realizada em todos os pacientes.

A proporção de pacientes com efeitos colaterais subagudos, manifestando-se como sinovite actínica, após o 5º dia do procedimento, foi bastante pequena (1,22%), semelhante às encontradas em outros estudos que utilizaram o mesmo radiofármaco em hemofilia (DAWSON, 1994; FERNANDEZ-PALAZZI, 1984; HEIM, 2001; KAMPEN, 2001; KAVAKLI, 2006; RODRIGUEZ-MERCHAN, 2001; SCHNEIDER, 2005; SILVA, 2008; VAN KASTEREN, 1981).

Não observamos a ocorrência de neoplasias malignas, em nenhum dos pacientes, no período em que os acompanhamos. Digno de nota é o conhecimento que se acumulou sobre a segurança do uso da

radiação beta, quanto ao surgimento de neoplasias pós SR em sinovites de outras etiologias, além da hemofilia, como a que ocorre na artrite reumatóide (CLUNIE, 2003; KAMPEN, 2001; KRESNIK, 2002; SCHNEIDER, 2005).

Foi relatado por outros autores que apesar da SR ser o tratamento de escolha para a sinovite crônica, com frequência há um retardo na sua realização (LLINAS, 2008) e os pacientes já chegam aos Serviços em estágios avançados de artropatia (MORTAZAVI, 2007). No presente estudo, foram tratadas 40 articulações (16.2%) com escores radiológicos acima de 8 de acordo com a classificação de Pettersson, e que apresentavam sinais clínicos e de imagem de sinovite. Nesses estágios, alguns autores consideram que a SR pode não ser efetiva (RODRIGUEZ-MERCHAN, 1997; KAVAKLI, 2006), ou que apresenta maiores dificuldades técnicas e um menor benefício (DUNN, 2002). Schneider (2005) considera que a perda de cartilagem e a instabilidade articular são contra-indicações relativas à SR. Foi demonstrado no presente estudo que a maioria dos casos com escore radiológico alto não apresentou diferença de resposta a SR, em comparação aos demais pacientes (figura 7). Ao contrário do que publicaram Kavakli, Rodriguez-Merchan e Dunn, os resultados obtidos sugerem que a SR está indicada mesmo em pacientes com escores radiológicos altos, desde que haja sinais clínicos e radiológicos de sinovite crônica. Os relatos de alguns autores vêm ao encontro dos nossos no sentido de que a decisão de tratamento da sinovite deve ser baseada na análise

integral do caso e não somente nas classificações radiológicas (MORTAZAVI, 2007; LLINÁS, 2008).

Assim, como no presente estudo, outros autores concluíram não haver correlação entre o resultado clínico e o grau de acometimento radiológico anterior a SR. Entretanto a correlação direta dos nossos resultados com os encontrados por esses autores não é possível, devido às diferenças de materiais e métodos usados e do número de articulações tratadas. Türkmen (2005) empregou Ítrio em apenas 11 joelhos e Rênio (R^{186}) nas demais 21 articulações e Mortazavi utilizou Fósforo Crômico (P^{32}) nas 55 articulações tratadas (2007).

A mais importante limitação que encontrada no estabelecimento desta coorte foi a dificuldade na obtenção das informações pós-tratamento, principalmente dos pacientes encaminhados de outros Serviços, visto que cerca de 60% os pacientes incluídos no estudo eram procedentes de outros Estados. A perda de informações se acentuou do segundo ano em diante e por esse motivo foi necessário avaliar eventuais perdas seletivas. No primeiro ano a distribuição foi equivalente, o que torna os resultados válidos para este período de acompanhamento. Ocorreram, entretanto perdas menores no grupo de pacientes com inibidores, que mantiveram maior contato com os Hemocentros, sendo que 97,6% e 85,8% dos pacientes pertencentes a este grupo permaneceram no estudo no primeiro e segundo anos de acompanhamento, respectivamente. Dos pacientes sem inibidor, permaneceram no estudo 85,8% e 60,3% no primeiro e segundo anos de acompanhamento, respectivamente. Da mesma forma, houve uma

concentração maior de pacientes com escores radiológicos acima de 8 em acompanhamento no primeiro e segundo anos, 95% e 80% respectivamente. Isso sugere que nossos resultados poderiam ser ainda melhores se os pacientes de melhor prognóstico não tivessem saído em proporção maior do estudo.

Houve prejuízo significativo na obtenção das informações de acompanhamento no terceiro ano, fato que levou à decisão de exclusão desses dados, a fim de evitar conclusões não válidas neste período.

7. CONCLUSÕES

A Sinovectomia Radioativa:

- Diminuiu significativamente a freqüência de hemartroses e a dor nas articulações tratadas, inclusive nos pacientes que não tinham previamente respondido a sinovectomia química com rifampicina e naqueles com artropatia avançada.
- Melhorou a ADM na maioria das articulações, embora essa melhora não tenha sido relevante; reduziu discretamente a ADM em 18% dos joelhos, 12,5% dos tornozelos e 16% dos cotovelos.
- É um procedimento seguro quando realizado por profissionais capacitados. Em nenhuma das 245 punções articulares realizadas houve sangramento pós-punção nem lesões cutâneas de radionecrose.

8. RECOMENDAÇÕES

A sinovectomia radioativa deve ser conduzida sob protocolos controlados e seguindo o conceito de atenção integral, realizado por uma equipe multidisciplinar.

As punções articulares (artrocenteses) para a SR devem ser realizadas por um médico experiente. Não se recomenda que o profissional inicie sua prática em artrocentese pela SR.

Todos os membros da equipe, envolvidos no procedimento de SR devem obedecer às medidas de radioproteção disponíveis na medicina nuclear, a fim de prevenir efeitos adversos ao paciente, aos operadores e ao meio ambiente.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal desdobramento deste estudo foi a sua ampliação para outros centros de tratamento no Brasil. Atualmente, pelo menos quatro Hemocentros no país utilizam a SR como tratamento da sinovite crônica hemofílica e outros se encontram em processo de aprovação do tratamento. Estudos clínicos utilizando outros radiofármacos para uso intra-articular estão sendo conduzidos pela equipe envolvida neste estudo bem como por outros centros.

REFERÊNCIAS

ALEDORT, L. M. HASCHMEYER, R. H.; PETTERSSON, H. A. Longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII in deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. **J. Intern. Med.** v. 236, n. 4, p. 391-399, 1994.

ANSELL, B. M. et al. Evaluation of intra articular colloidal gold 198 Au in the treatment of persistent knee effusions. **Ann. Rheum. Dis.** v. 22, p. 435-439, 1963.

ARAÚJO, E. B. et al. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Rev. Brás. Cienc. Farm.** v. 44, n. 1, p. 1-10, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n1/a02v44n1.pdf>> Acesso em: 15 nov. 2008.

ASTERMARK, J. et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. **Haemophilia**. v. 13, n. 1, p. 38-45, 2007.

AUERSWALD, G. et al. Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. **Haemophilia**. v. 10, n. 5, p. 499-508, 2004.

BATTISTELLA, L. M.; SOUZA, N. Synoviorthesis with rifocin: a good choice. **Haemophilia**. v. 2, p. 29, 1996.

BICKELS, J. Unacceptable complications following intra-articular injection of Yttrium 90 in the ankle joint for diffuse pigmented villonodular synovitis. **J. Bone Joint Surg. Am.** v. 90, n. 2, p. 326-328, 2008.

BRANDT, K. D. Osteoarthritis. In: FAUCI, A.S. et al. (Ed.). **Harrison's principles of internal medicine**. New York: MacGraw-Hill, 1998. p.1935.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**. Brasília: MS, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand**. Brasília: MS, 2006.

CALEGARO, J. U. Clinical evaluation after 1 year of 153-samarium hydroxyapatite synovectomy in patients with haemophilic arthropathy. **Haemophilia**. v. 15, n. 1, p. 240-246, 2009.

- CAVIGLIA, H.; GALATRO, G. Haemophilic synovitis: is rifampicin an alternative? **Haemophilia**. v. 4, n. 4, p. 514-517, 1998.
- CLUNIE, G. P.; FISCHER, M. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. **Eur. J. Nucl. Med.** v. 30, n. 3, BP12-16, 2003.
- DAWSON, T. M. et al. Yttrium synovectomy in haemophilic arthropathy. **Br. J. Rheumatol.** v. 33, p. 351-356, 1994.
- DEUTSCH, E.; BRODACK, J. W.; DEUTSCH, K. F. Radiation synovectomy revisited. **Eur. J. Nucl. Med.** v. 20, n. 11, p. 113-27, 1993.
- DI MICHELE, D.; NEUFELD, E. J. Hemophilia. A new approach of an old disease. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.** v. 12, n. 6, p. 1315-1344, 1998.
- DORIA, A. et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. **Haemophilia**. v. 14, p. 303-314, 2008.
- DUNN, A. L. et al. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. **Thromb Haemost.** v. 87, n. 3, p. 383-393, 2002.
- DUNN, A. L. et al. Leukemia and P32 radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy. **J. Thromb. Haemost.** v. 3, n. 7, p. 1541-1542, 2005.
- ERKEN, E. H. W. Radiocolloids in the management of hemarthroses in children and adolescents. **Clin. Orthop. Rel. Res.** v. 264, p. 129-135, 1991.
- EVATT, B. L. et al. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. **Haemophilia**. v. 6, p. 131-134, 2000.
- FALCON, V. A.; FERNANDEZ-PALAZZI, F. Cytogenetic studies in patients with hemophilic hemarthrosis treated by ¹⁹⁸Au, ¹⁸⁶Rh, and ⁹⁰Y radioactive synoviorthesis. **J. Pediatr. Orthop. B.** v. 9, n. 1, p. 52, 2000.
- FELDMAN, B. M. et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. **J. Thromb. Haemost.** v. 4, n. 6, p. 1228-1236, 2006.
- FERNANDES, J. L.; VIANA, S. L. **Diagnóstico por imagem em reumatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

FERNANDEZ-PALAZZI, F.; BOSCH, N. B.; VARGAS, A. F. Radioactive synovectomy in haemophilic haemarthrosis: follow up of fifty cases. **Scand. J. Haematol. Suppl.** v. 40, p. 291-300, 1984.

FERNANDEZ-PALAZZI, F. et al. Radioactive synoviorthesis in hemophilic hemartroses. **Clin. Orthop. Rel. Res.** v. 328, p. 14-18, 1996.

FERNANDEZ-PALAZZI, F. et al. Treatment of acute and chronic synovitis by non surgical means. **Haemophilia.** v. 4, p. 518-23, 1998.

FERNANDEZ-PALAZZI, F.; RIVAS, S. Synovectomy with rifampicin in haemophilic haemarthrosis. **Haemophilia.** v. 6, p. 562-565, 2000.

FONTES, E. M. A. et al. Hemophilia care in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Panam. Salud. Publica = Pan. Am. J. Public Health.** v. 13, n. 2/3, p. 124-128, 2003.

FUNK, M. et al. Radiological and orthopaedic score in pediatric hemophilic patients with early and late prophylaxis. **Ann. Hematol.** v. 77, n. 4, p. 171-174, 1998.

GILBERT, M. S. Prophylaxis and musculoskeletal evaluation. **Semin. Hematol.** v. 30, 3 supl. 2, p. 3-6, 1993.

GILBERT, M. S. The history of synoviorthesis in haemophilia. **Haemophilia**, v. 7, supl 2, p. 3-5, 2001.

GILLILAND, B. C. Relapsing polychondritis and other arthritides. In: FAUCI, A. S. et al. (Ed.). **Harrison's principles of internal medicine.** New York: MacGraw-Hill, 1998. p. 1962

HEIM, M. et al. Methods and results of radionucleotide synovectomies. **Ort. Traum. Oggi.** v. 10, p. 30-32, 1990.

HEIM, M. et al. Synoviorthesis with Yttrium in haemophilia: Israel experience. **Haemophilia.** v. 7, supl. 2, p. 36-39, 2001.

HEIM, M. et al. Yttrium synoviorthesis of the elbow joints in persons with haemophilia. **Haemophilia.** v. 10, n. 5, p. 590-592, 2004.

HOOIVELD, M. J. J. et al. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage. **Arthritis. Rheum.** v. 48, n. 2, p. 396-403, 2003.

HOOTS, W. K. et al. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. **Haemophilia.** v. 13, supl. 3, p. 4-9, 2007.

ISOMÄKI, A. M.; INOUE, H.; OKA, M. Uptake of ⁹⁰Y resin colloid by synovial fluid cells and synovial membrane in rheumatoid arthritis. **Scand. J. Rheumatology**. v. 1, p. 53-60, 1972.

JANSEN, N. W. D.; ROOSENDAAL, G.; LAFEBER, F. P.J. G. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. **Br. J. Haematol**. v. 143, n. 5, p. 632-640, 2008.

KAMPEN, W. U. et al. Long term results of radiation synovectomy. A clinical follow up study. **Nucl. Med. Commun**. v. 22, n. 2, p. 239-246, 2001.

KAVAKLI, K. et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic sinovite in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. **Haemophilia**. v. 12, n.1, p. 28-35, 2006.

KRESNIK, E. et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. **Nucl. Med. Commun**. v. 23, n. 7, p. 683-688, 2002.

LEE, C. A. Prevention of arthropathy in haemophilia—intensive on-demand treatment, UK perspective. **Haemophilia**. v. 14, suppl. 6, p. 11-15, 2008.

LJUNG, R. Second Workshop of the European Paediatric Network for Haemophilia Management, 17-19 september 1998, Vitznau/Switzerland. **Haemophilia**. v. 5, n. 4, p. 286-291, 1999.

LIPSKY, P. E. Rheumatoid arthritis. In: FAUCI, A. S. et al. (Ed.). **Harrison's principles of internal medicine**. New York: MacGraw-Hill, 1998. p. 1880.

LLINAS, A. The role of synovectomy in the management of a target joint. **Haemophilia**. v. 14, suppl. 3, p.177-180, 2008.

LUNDIN, B. et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. **Haemophilia**. v. 11, n. 2, p. 109-115, 2005.

LUCK, J. V. Jr.; KASPER, C. K. Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. An overview of 20 years' experience. **Clin. Orthop. Relat Res**. v. 242, p. 60-82, 1989.

MANCO-JOHNSON, M. J. et al. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. **Am. J. Hematol**. v. 47, n. 2, p. 113-117, 1994.

MANCO-JOHNSON, M. J. et al. P32 radiosynoviorthesis in children with hemophilia. **J. Ped. Hematol. Oncol**. v. 24. n. 7, p.534-9, 2002.

MANCO-JOHNSON, M. J. et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. **N. Engl. J. Med.** v. 357. n. 6, p. 535-544, 2007.

MINERS, A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. **Haemophilia.** v. 15, n. 4, p. 881-887, 2009.

MORTAZAVI, J. S. M. et al. ³²P colloid radiosynovectomy in treatment of chronic haemophilic synovitis: iran experience. **Haemophilia.** v.13, n. 2, p.182-188, 2007.

MULLER, W. et al. Treatment of chronic arthritic effusions with Y90. **Scand. J. Rheum.** v. 4, p. 216-220, 1975.

NILSSON, I. M., HEDNER, U., AHLBERG, A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. **Acta Paediatr. Scand.** v. 65, p. 129-35, 1976.

O'DUFFY, E. K.; CLUNIE, G. P.; LUI, D. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. **Ann. Rheum. Dis.** v. 58, n. 9, p. 554-558, 1999.

OTA, S. et al. Definitions for haemophilia prophylaxis and its outcomes: The Canadian Consensus Study. **Haemophilia.** v.13. n. 1, p. 12-20, 2007.

PETTERSSON, H.; AHLBERG, A.; NILSSON, I.M. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. **Clin. Orthop.** v. 149, p.153-9, 1980.

PRABHAKAR, G. et al. Development of samarium phosphate colloid for radiosynoviorthesis applications: preparation, biological and preliminary clinical studies experience. **Appl. Radiat. Isot.** v. 65, n. 12, p. 1309-1313, 2007.

QUEROL, F et al. Post-synoviorthesis rehabilitation in haemophilia. **Haemophilia.** v. 7, suppl. 2, p. 54-58, 2001.

REZENDE, S. M. et al. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. **Haemophilia.** v. 15, p. 142-149, 2009.

RIVARD, G. E. et al. Synoviorthesis with colloidal ³²P chromic phosphate for haemophilic arthropathy. **Arch. Phy. Med. Rehabil.** v. 66, p. 753-756, 1985.

RIVARD, G. E. et al. Synoviorthesis with colloidal ³²P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. **J. Bone Joint Surg.** v. 76, p. 482-488, 1994.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. et al. Long term follow up of haemophilic arthropathy treated by Au 198 Radiation Synovectomy. **Int. Orthop.** v. 17, p. 120-124, 1993.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. **Haemophilia**. v. 7, p. 1-5, 2001.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. Pathogenesis, early diagnosis and prophylaxis for chronic hemophilic Synovitis. **Clin. Orthop. Rel. Research.** v. 343, p. 6-11, 1997.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C.; WIEDEL, J. D. General principals and indications of synoviorthesis in haemophilia. **Haemophilia**. v. 7, supl. 2, p. 6-10, 2001.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. et al. Yttrium-90 synoviorthesis for chronic haemophilic synovitis: Madrid experience. **Haemophilia**. v. 7, supl. 2, p. 34-35, 2001.

ROOSENDAAL, G. et al. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. **Histopathology**. v. 34, p.144-153, 1999.

ROOSENDAAL, G.; LAFEBER, F. P. Blood-induced joint damage in hemophilia. **Semin. Thromb. Hemost.** v. 29, n. 1, p. 37-42, 2003.

ROOSENDAAL, G. et al. Iron deposits and catabolic properties of sinovial tissue from patients with hemophilia. **J. Bone Joint Surg. Br.** v. 80, n. 3, p. 540-545, 1998.

ROOSENDAAL, G. et al. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. **Haemophilia**. v. 4, supl. 6, p. 4-10, 2008.

SADLER JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. **Thromb Haemost.** v. 71, n. 4, p. 520-525, 1994.

SANTAGOSTINO, E.; MANCUSO, M. E. Prevention of arthropathy in haemophilia: prophylaxis. **Haemophilia**. v.14, supl. 6, p. 16-19, 2008.

SALIS, G. et al. Nonsurgical synovectomy in the treatment of arthropathy in von Willebrand's disease. **Rev Rhum Engl.** v. 65, n. 4, p. 232-237, 1998.

SCHNEIDER, P.; FARAHATI, J.; REINERS, C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. **J. Nucl. Med.** v. 46, supl. 1, p. 58-54, 2005.

SCHRAMM, W.; BERGER, K. Economics of prophylactic treatment. **Haemophilia.** v. 9, supl. 1, p. 111-116, 2003.

SIEGEL, H. J. et al. Radiosynovectomy in patients with hemophilia. **Am. Acad. Orthop. Surg.** v. 12, p. 55-64, 2004.

SILVA, M.; J. V. LUCK Jr., J. V.; LLINÁS, A. Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. Disponível em: <http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Musculoskeletal_Physiotherapy/TOH-33_English_Synovectomy.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2008.

SILVA, M.; LUCK, J. V.; SIEGEL, M. E. 32P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. **Haemophilia.** 7 supl. 2, p. 40-49, 2001.

SOKOLOFF, L. et al. Biochemical and physiological aspects of degenerative joint diseases with special references to hemophilic arthropathy. **Annals NY Acad. Sc.** v. 240, p. 285-90, 1975.

SOUCIE, J. M. et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. **Blood.** v. 103, n. 7, p. 2467-2473, 2004.

THOMAS, S. et al. Synoviorthesis with Yttrium 90 in 47 hemophilic joints in Brazil. **Haemophilia.** v. 10, supl. 3, p. 81, 16 OC 19, 2004.

TÜRKMEN, C. et al. Radiosynovectomy in hemophilic synovitis: correlation of therapeutic response and blood-pool changes. **Cancer Biotherapy Radiopharmaceuticals.** v. 20, n. 3, p. 363-370, 2005.

VALENTINO, L. A. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? **Haemophilia.** .v. 10, n. 2, p. 147-57, 2004.

VALENTINO, L. A. et al. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. **Haemophilia.** v. 13, supl.3, p. 10-13, 2007.

VAN DEN BERG, H. M. et al. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. **Haemophilia.** v. 12, supl. 3, p. 159-168, 2006.

VAN DER ZANT, F. M. et al. Radiation synovectomy with 90Yttrium, 186Rhenium and 169 Erbium: a systematic literature review with meta-analyses. **Clin. Exp. Rheumatol.** v. 27,n. 1, p. 130-139, 2009.

VAN GENDEREN, F. R. et al. Pain and functional 2009limitations in patients with severe haemophilia. **Haemophilia**. v. 12, p. 147-153, 2006.

VAN KASTEREN, I. R. et al. Long term follow up of radiosynoviorthesis with Y90 silicate in haemophilia hemartroses. **Ann. Rheum. Dis**. v. 52, p. 548-50, 1993.

WHITE, G. C. et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the Scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis an Haemostasis. **Thromb. Haemost.** v. 85, p. 560, 2001.

WIEDEL, J. D. Arthroscopic synovectomy in hemophilic arthropathy of the knee. **Scand. J. Haematol.** v. 40, p. 263-70, 1984.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Guidelines for the treatment of hemophilia 2005. Montreal, 2005. Disponível em: <<http://www.wfh.org/index.asp?lang=EN>> Acesso em: 10 set. 2008.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Guide to national tenders for the purchase of clotting factor concentrates 2006. Montreal, 2006. Disponível em: <http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Treatment_Products/Tenders_Guide.pdf> Acesso em: 10 set. 2008.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. WFH report on the annual global survey 2007. Montreal, 2008. Disponível em: <<http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2007-Survey-Report.pdf>> Acesso em: 10 set. 2008.

QUEROL, F et al. Post-synoviorthesis rehabilitation in haemophilia. **Haemophilia**. v. 7, supl. 2, p. 54-58, 2001.

ANEXO 2 - ESCORE RADIOLOGICO DE PETERSSON**1 – Osteoporose**

- (0) ausente
- (1) presente

2 – Alargamento das Epífises

- (0) ausente
- (1) presente

3 - Irregularidade do osso subcondral

- (0) ausente
- (1) parcial
- (2) total

4 - Diminuição do espaço articular

- (0) ausente
- (1) espaço articular mede > 1mm
- (2) espaço articular mede < 1mm

5 – Formação de cisto sub-condral

- (0) ausente
- (1) 1 cisto
- (2) > de 1 cisto

6 – Erosão das margens articulares

- (0) ausente
- (1) presente

7 - Incongruência de superfícies articulares

- (0) ausente
- (1) leve
- (2) acentuada

8– Deformidade da articulação (angulação e/ou desnivelamento entre as terminações ósseas da articulação)

- (0) ausente
- (1) leve
- (2) acentuada

Escore máximo para cada articulação = 13

ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. INTRODUÇÃO

Cerca de 80% das pessoas com hemofilia podem desenvolver hemartroses (sangramentos dentro das juntas). Quando as hemartroses se repetem na mesma junta, o sangue acumulado vai danificando (corroendo) seu revestimento interno, chamado de sinóvia. A sinóvia vai ficando engrossada (hipertrofiada), cheia de dobras por dentro, causando sangramentos repetidos e inflamação. A inflamação crônica (sinovite crônica) leva ao sangramento. Forma-se então um círculo vicioso: hemartroses – sinovite - hemartroses. Nesse ponto, cerca de 80% das hemorragias que a pessoa tem ocorrem no mesmo lugar, como se fossem um “alvo”. Por isso esse estágio chama-se de “junta-alvo”. Se não for feito tratamento da sinovite, a degeneração prossegue e a pessoa acaba ficando em geral desde muito jovem, com dor crônica e vai perdendo o movimento da junta. No último estágio os ossos ficam “grudados” uns nos outros. Depois de que a destruição articular começa (o primeiro passo para isso, em geral é a sinovite), mesmo que a pessoa tomasse Fator todo dia, o processo de destruição continuaria.

A injeção de materiais radioativos (Sinovectomia Radioativa) é uma técnica pouco dolorosa, não cirúrgica e que tem o objetivo de destruir por dentro a sinóvia inflamada. Fazendo isso, espera-se a diminuição do número de hemartroses. Esse procedimento é feito já há muitos anos, desde 1963, em vários países da América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia. Há registro de mais de 5.000 pessoas com hemofilia já tratadas dessa forma. É o procedimento recomendado

pelo MASAC – Conselho Médico da Fundação Nacional de Hemofilia dos Estados Unidos, desde 1997 e também pela Federação Mundial de Hemofilia.

2. MODO DE AÇÃO DA SINOVECTOMIA RADIOATIVA

O material radioativo, Ítrio é levado para dentro das células da sinóvia inflamada, que vai “secando” e com isso há a diminuição do número de hemartroses na junta que foi tratada.

3. JUSTIFICATIVA PARA O USO DO ÍTRIO

O Ítrio é um dos mais úteis materiais radioativos para Sinovectomia. É produzido em alguns países da Europa e recentemente também pelo Brasil, no IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, que fica localizado em São Paulo. O IPEN iniciou a aquisição do Citrato de Ítrio (Citrato-⁹⁰Y), da empresa Nordion ou da CIS-BIO, na França, em parceria de Mútua Cooperação Técnica com o MT Hemocentro e o IMN – Instituto de Medicina Nuclear de Cuiabá. O IPEN é também responsável pela preparação, envasamento, rotulagem e controle de qualidade do produto final enviado para Cuiabá. Desde 2003 está sendo utilizado o Citrato-⁹⁰Y no Brasil, para tratamento da Sinovite Hemofílica, sendo o primeiro grupo de pacientes no país a utilizarem a Sinovectomia Radioativa.

4. QUEM PODE RECEBER A SINOVECTOMIA RADIOATIVA?

4.1 - Pessoas acima de 2 anos de idade com Hemofilia ou com Doença de von Willebrand que tenham diagnóstico de sinovite crônica e que

estejam em acompanhamento regular em um Centro de Referência para Hemofilia, que tenha seus exames de rotina em dia (dosagem de fator, inibidor, sorologias). Precisa ter também uma “Radiografia Simples” (“Raios X”) recente de pelo menos 1 mês. O ideal é ter também uma “Ultra-Sonografia articular” (“Ultra Som”) e em alguns casos pode ser necessário também fazer outros exames, para ajudar no diagnóstico da sinovite, como a “Ressonância Nuclear Magnética” e a “Cintilografia Óssea Trifásica”. A Ressonância é um exame que permite que se visualize por dentro, em detalhes todas as estruturas dentro do corpo, como a sinóvia, os detalhes dos ossos, músculos etc. Desde que seja feita com técnica voltada para que se localize as lesões freqüentes na hemofilia ajuda em diagnósticos mais detalhados. A Cintilografia serve no caso da hemofilia, para perceber se há inflamação atual (sinovite) ou se a articulação já está em um nível mais avançado da lesão ou mesmo se não há inflamação no momento, sendo que nesse momento, não estaria indicada a Sinovectomia.

4.2 A pessoa deve ter disponibilidade de ficar em Cuiabá durante o tempo necessário, geralmente 5 dias, de uma 5ª feira até a próxima 2ª feira. O paciente geralmente chega na 5ª feira e é liberado na 2ª feira pela manhã. O procedimento é feito em geral nos sábados de manhã. Não é necessária internação.

4.3 A pessoa deve se comprometer a comparecer ao Centro de Tratamento de Hemofilia de seu Estado para as consultas e

acompanhamento após o procedimento e em alguns casos em Cuiabá, para a avaliação dos resultados. Isso além de suas consultas normais.

4.4 O candidato ou o seu responsável só deverá assinar este Termo de Consentimento após lê-lo com atenção e esclarecer todas as dúvidas.

5. QUEM NÃO PODE RECEBER A SINOVECTOMIA?

Verifique com seu médico se você se enquadra em algum desses impedimentos.

5.1 Pessoas com estágio muito avançado de comprometimento da articulação e que já tenham indicação para cirurgias.

5.2 Pessoas com história de câncer ou de tratamento com quimioterapia ou radioterapia ou com história de doenças hereditárias raras que favoreçam a tendência ao câncer.

5.3 Febre ou sinais de infecção no dia do procedimento.

5.4 - Sinais de infecção no local destinado à injeção articular.

6 RESULTADOS ESPERADOS COM A SINOVECTOMIA

6.1 Diminuição das hemartroses e da dor na junta tratada

Nos casos em que o estágio da doença articular esteja muito avançado e em casos de dor ocasionada pela própria degeneração articular, a dor tende a piorar com o tempo, independente de se fazer esse tratamento.

7. RISCOS POSSÍVEIS DA SINOVECTOMIA

O procedimento é bem tolerado e a maioria dos pacientes não tem efeito colateral. É muito raro acontecer dor no dia da aplicação e em geral ela pode ser controlada. É possível que ocorra inchaço e dor, que são sintomas de piora da sinovite, alguns dias (5 a 7 dias) ou poucas semanas depois da aplicação. Você deve consultar o seu médico, para avaliar a necessidade de Fator e/ou de antiinflamatórios.

Houve relatos de piora dos movimentos (diminuição da amplitude de movimentos) em cotovelos e tornozelos em alguns casos. Em geral essa piora foi controlada e na maioria dos casos corrigida com Fisioterapia intensiva em local especializado em Hemofilia.

Foram relatados alguns casos de neoplasias (câncer) em indivíduos tratados com Sinovectomia com ouro radioativo (esse tipo de material não é mais utilizado). Nos Estados Unidos houve duas crianças com hemofilia que fizeram Sinovectomia com Fósforo Radioativo e que apresentaram leucemia; depois de amplo levantamento de dados em todo o país, esses eventos não foram correlacionados a Sinovectomia.

8. OUTRAS OPÇÕES DE TRATAMENTO

8.1 Profilaxia Primária e Secundária

O tratamento que visa evitar as hemartroses desde o início da infância (antes dos 2 anos) – a profilaxia primária pode prevenir a

destruição das juntas e é o ideal para evitar as seqüelas da hemofilia. Alguns dos impedimentos da profilaxia são as dificuldades de acesso de veias e a dificuldade de implantação pelos custos dos Fatores. No nosso país essa opção ainda não é uma realidade para todas as pessoas.

A profilaxia secundária – infusões regulares de Fator após ter sido identificada uma “junta-alvo”, pode limitar as hemorragias e a lesão articular em alguns raros casos. Em outros casos, mesmo com profilaxia, o paciente continua tendo “junta-alvo”.

8.2 Sinovectomia Cirúrgica

A retirada da sinóvia por meio cirúrgico é chamada “sinovectomia cirúrgica” e pode ser feita por via aberta ou por via artroscópica (artroscopia). A sinovectomia aberta quase não tem sido mais utilizada, pois apresenta muitas desvantagens em relação a artroscopia. A artroscopia, que é a introdução de dois pequenos “canos”, um em cada lado da junta, em que um deles tem uma câmera que filma o que o médico está fazendo e onde ele está entrando; o outro cano serve para dar entrada a uma série de pequenos instrumentos cirúrgicos, como pinças, bisturis e brocas, que vão retirando e sugando as partes inflamadas e desvitalizadas de dentro da junta afetada. A artroscopia tem sido realizada com sucesso em termos de diminuição de hemartroses em cerca de 80% dos casos. Entretanto é freqüente a diminuição de amplitude de movimentos após a cirurgia. Além disso, os procedimentos cirúrgicos não são os ideais na

hemofilia, principalmente em crianças. Nos pacientes com inibidores há um risco extra de sangramento e um consumo maior de fatores no pré e pós operatório. Além disso, o sucesso das cirurgias depende de uma fisioterapia pós-operatória intensiva e por vezes dolorosa, além de uma maior restrição das atividades cotidianas durante semanas ou meses após a cirurgia. Há também desvantagens da hospitalização, da dor e custos mais elevados, inclusive com maior gasto com fator durante e após a cirurgia.

8.3 Sinovectomia Química

Em alguns países na América Latina, inclusive o Brasil, onde é difícil o acesso aos materiais radioativos, usou-se um medicamento chamado Rifampicina, ou Rifocina, com resultados semelhantes aos da Sinovectomia Radioativa, pelo menos nos joelhos. A vantagem da Rifampicina é seu baixo custo. Seu inconveniente é a dor na aplicação e freqüentemente após, além da necessidade de repetição semanal, em geral 5 a 10 vezes, sendo que todas as vezes há necessidade de aplicação de fatores antes do procedimento. A Rifampicina não tem sido comercializada no Brasil desde 2003.

9. PROCEDIMENTO DE SINOVECTOMIA RADIOATIVA

- O paciente chega ao Hemocentro onde é avaliado pela equipe multidisciplinar: hematologista e ortopedista, fisioterapeuta, enfermeira e assistente social, onde são conferidos exames e fichas. O paciente é examinado e este Termo de Consentimento é explicado e suas dúvidas esclarecidas.

- O paciente é levado ao IMN – Instituto de Medicina Nuclear de Cuiabá para a realização da Cintilografia Óssea Trifásica, caso o paciente não tenha esse exame feito. O exame é minimamente doloroso, implicando em uma injeção na veia para a infusão do contraste.
- No dia do procedimento, o paciente é levado ao IMN – Instituto de Medicina Nuclear de Cuiabá para a realização da Sinovectomia, onde é administrada a quantidade de Fator prescrita.
- É feita a anti-sepsia (limpeza) da região com álcool e uma substância anti-séptica.
- A pele é anestesiada e a agulha é inserida dentro da articulação.
- O material radioativo (Ítrio) é injetado, utilizando-se um dispositivo chamado “three-way”, para dar maior segurança na hora de aplicar esses materiais.
- É trocada a seringa por outra com corticóide.
- É feita a compressão do local da punção com gaze estéril, que depois é medida com um aparelho chamado Contador Geiger-Muller, que detecta qualquer radiação, mesmo invisível ao olho humano; caso a gaze que estava comprimindo o local da injeção esteja com material radioativo, a pele é novamente limpa e a nova gaze checada com o Geiger, até que a contagem seja “zero”. Esse processo de segurança extra é feito para prevenir que qualquer extravasamento fora da junta venha a ocasionar lesões na pele.
- A articulação é imobilizada com atadura.

- Após 24 horas do procedimento, faz-se o Fator conforme prescrito. Não é necessária internação hospitalar.
- Dois dias após o procedimento o paciente retorna ao Hemocentro para retirar a imobilização e ter orientações escritas da Equipe.
- Durante 1 semana, o paciente deve repousar ao máximo para que o efeito da Sinovectomia seja o melhor possível. O ideal é não usar carga (peso) na articulação por 1 semana.
- Iniciar Fisioterapia depois de retirada a imobilização.

Este Estudo não implica em ressarcimento de despesas do paciente, excetuando-se assistência social, como o TFD – Tratamento Fora de Domicílio e transporte para as Casas de Apoio e não implica em pagamento extra aos profissionais envolvidos.

DECLARAÇÃO

Declaro ter compreendido este Termo de Consentimento e que estou completamente informado dos riscos e benefícios deste tratamento, e que tive minhas dúvidas esclarecidas a esse respeito. Compreendo que se não desejar participar deste estudo não sofrerei consequência sobre meu tratamento de rotina. Caso decida sair do estudo, também não sofrerei nenhuma pena por parte da equipe.

Nome do Paciente e RG:

Nome e RG do Responsável legal, em caso de menor de 18 anos.

Assinatura:

Data:

ANEXO 4 - REABILITAÇÃO PÓS-SINOVECTOMIA RADIOATIVA E AVALIAÇÃO FISIOTERÁPICA (QUEROL, 2001)

São avaliados antes e após a SR: Edema; deformidade de eixo; ADM; contraturas; crepitação; atrofia muscular, instabilidade e necessidade de órteses (muletas, bengala ou cadeira de rodas).

A ADM é a distancia máxima da articulação em um determinado movimento. O movimento ativo é o que é realizado pelo próprio paciente e passivo quando realizado no paciente, pelo examinador. As ADMs avaliadas neste Estudo são medidas com um goniômetro comum e os valores de referencia normais são:

Joelho:

Flexão :140° + ou – 5

Extensão: 0° + ou – 3

Cotovelo

Flexão: 140° + ou - 5

Extensão: 0° + ou - 2

Tornozelo:

Dorsi flexão: 15° + ou – 5

Flexão plantar: 40° + ou 10

Ombro:

Flexão: 170° + ou – 5

Extensão: 60° + ou - 10

Abdução: 180° + ou – 7

Adução: 0°

1. Primeiras 48 horas após a sinovectomia radioativa

Quando a SR é realizada nos membros inferiores, a deambulação deve ser feita com o uso de muletas, de forma a diminuir a carga. É imprescindível o repouso articular nesta fase.

2. Primeira semana

Objetivos: Prevenir sangramentos e atrofia muscular devido à imobilização prolongada e desuso

Procedimentos

- Manter reposição do Fator nos primeiros 3 dias pós SR.
- Após 48 horas a imobilização é retirada, avaliado eventual desconforto e o perímetro e ADM são medidos.
- São iniciados exercícios isométricos com 10 contrações musculares mantendo as contrações entre 8 a 12 segundos, com pausa de 13 a 15 segundos entre cada contração. As series são realizadas 3 vezes por dia.
- Avaliação do uso de órteses durante os primeiros 7 dias, dependendo do nível de imobilização recomendada em cada caso. Os pacientes com inibidores devem receber atenção redobrada devido ao risco de sangramento tardio.
- Cinesioterapia com exercícios ativos não assistidos e aumento gradual de resistência no final da 1ª semana, aplicando-se crioterapia após cada seção. Deambulação assistida com muletas nos casos em que a Sinovectomia foi feita em joelhos ou tornozelos

3. Primeiros 6 meses

Objetivos: Reduzir a inflamação; prevenir os sangramentos durante os exercícios, as atividades do dia a dia e durante os esportes; manter ou melhorar a ADM, dando maior estabilidade; manter ou melhorar o trofismo muscular e a força; no caso de membros inferiores, para melhorar a marcha.

Procedimentos utilizados pela Fisioterapia

1 - Crioterapia (aplicação de gelo na área afetada): O gelo atua no metabolismo das células provocando vaso constrição, o que auxilia na diminuição da inflamação. Pode ser usado gelo comum, triturado, com proteção da pele com substância oleosa ou gelo reutilizável, disponível comercialmente com material hidrocolóide, adaptável a articulação.

2- Eletrotermoterapia: Ultra-som; Estimulação Transcutânea Neuro-Elétrica (TENS); Turbilhão; Correntes diadinâmicas e Eletro estimulação funcional (FES).

Profílatia de sangramentos nas atividades físicas e esportes

O uso de órteses é recomendado no sentido de proteger a articulação tratada dos traumatismos e aumentar a consciência do paciente nos movimentos daquela articulação. Feitas de material tubular, reforçadas com enchimento de silicone, para o ombro, cotovelo, joelho e tornozelo. As órteses de joelho podem também ser equipadas com suportes laterais e com centralização da patela para

que haja aumento da estabilidade e a redução do movimento de rotação durante a deambulação. As órteses de tornozelo devem reduzir ou impedir o movimento de eversão-inversão, mas não o de flexo-extensão.

- Cinesioterapia – continuação do programa, com aumento gradual da carga.
- Fisioterapia Estática (RPG – Reeducação Postural Global)
- Fisioterapia Dinâmica (movimentação integral).
- Reabilitação da Marcha

Objetivo: reabilitação da marcha quando as articulações tratadas forem joelhos ou tornozelos.

Procedimentos: medidas corretivas para a recuperação da marcha normal, evitando-se carga excessiva nas articulações.

ANEXO 5 - PROTOCOLO PARA CINTILOGRAFIAS ÓSSEAS

1. Cintilografia Óssea Trifásica - é feita em pacientes com artropatias inflamatórias com o objetivo de se diagnosticar a presença ou ausência de sinóvia inflamada e também para monitorar a resposta ao tratamento com radiofármacos intra-articulares. O procedimento deve ser realizado em uma Gama-Câmara acoplada a um computador que permita a análise qualitativa e quantitativa das imagens.

Protocolo de aquisição: As imagens são adquiridas com colimador de baixa energia e alta resolução, posicionado sobre a articulação a ser avaliada. É realizado uma injeção "em bolus" de uma dose de 370-1110 MBq de MDP-99mTc, com imagens do fluxo sanguíneo a cada 2 segundos em matriz 128x128 durante dois minutos. Uma imagem da fase de permeabilidade capilar é obtida na mesma posição por um tempo de 2 minutos. Ao término destas imagens faz-se uma aquisição de corpo inteiro na projeção anterior ("scan de equilíbrio") com velocidade entre 40-50 cm/min. Imagens adicionais de equilíbrio de outras articulações podem ser adquiridas após o término da varredura. O paciente retorna 3 a 4 horas para a realização das imagens tardias ("spots+ scan").

2. Cintilografia pós SR: tem o objetivo de confirmar a presença e a distribuição do fármaco dentro da articulação e de investigar eventuais extravasamentos extra-articulares.

Protocolo de aquisição: As imagens são adquiridas, 20 a 30 min. após o procedimento, com colimador posicionado sobre a articulação a ser avaliada. Ao término destas imagens faz-se uma aquisição de corpo inteiro na projeção anterior. A escolha do tipo de colimador e o tempo de aquisição dependem do radiofármaco utilizado na SR.