UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ANDRÉA FERNANDES MAGALHÃES

Avaliação quantitativa da membrana sinovial nos tornozelos e joelhos de pacientes com hemofilia submetidos à radiosinoviotese com ítrio

Ribeirão Preto
2019

ANDRÉA FERNANDES MAGALHÃES

Avaliação quantitativa da membrana sinovial nos tornozelos e joelhos de pacientes com hemofilia submetidos à radiosinoviotese com ítrio

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”

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

Orientador: Prof. Dr. Edgard Eduard Engel
Co-orientadora: Dra. Luciana Correa O. de
Oliveira

Ribeirão Preto
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Magalhães, Andréa Fernandes

Avaliação quantitativa da membrana sinovial nos tornozelos e joelhos de pacientes com hemofilia submetidos à radiosinoviotese com ítrio. Ribeirão Preto, 2019.

65 p. : 8 il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Engel, Edgard Eduard.

Co-orientadora: Oliveira, Luciana Correa O. de.

1. Hemartrose. 2. Artropatia hemofílica. 3. Sinovite. 4. Radiosinoviotese. 5. Ressonância magnética. 6. Processamento de imagens.

Folha de aprovação

Aluno: Andréa Fernandes Magalhães

Título: Avaliação quantitativa da membrana sinovial nos tornozelos e joelhos de pacientes com hemofilia submetidos à radiosinoviotese com ítrio

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

Aprovado em: 29/04/2019

Banca Examinadora

Prof. Dr. Edgard Eduard Engel.

Instituição: Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do
Aparelho Locomotor.

Julgamento: orientador.

Prof. Dr. Rodrigo Gonçalves Pagnano.

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Julgamento: aprovado.

Prof. Dr. Daniel Augusto Carvalho Maranhão.

Instituição Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Julgamento: aprovado.

Dr. Diego Villa Clé.

Instituição: Médico assistente da divisão de Hematologia do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -USP

Julgamento: aprovado.

Agradecimentos

Agradeço a todos que participaram do projeto, direta ou indiretamente, em especial ao professor Barbieri, essencial, e ao professor Edgard que aceitou continuar a minha orientação.

RESUMO

Magalhães AF. Avaliação quantitativa da membrana sinovial nos tornozelos e joelhos de pacientes com hemofilia submetidos à radiosinoviotese com ítrio. 2019. 65 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; 2019.

Introdução: A radiosinoviotese (RS) é uma opção de tratamento para a hemartrose recorrente em pacientes com hemofilia (PCH). **Objetivo:** Avaliar os efeitos da RS com ítrio-90 no volume da membrana sinovial nos tornozelos e joelhos de PCH e as características clínicas relacionadas ao desfecho da RS. **Métodos:** Um estudo de coorte prospectivo examinou as 25 articulações de 22 PCH que apresentavam articulações alvo (três ou mais hemartroses em seis meses) e foram submetidos à RS. Dois grupos foram comparados: aqueles que mantiveram as articulações alvo após a RS, e aqueles que não. Imagens de ressonância magnética (RM) de seis tornozelos e seis joelhos foram adquiridas antes e seis meses após a RS para avaliar o volume da membrana sinovial, graduar a escala de ressonância magnética da artropatia hemofílica e avaliar uma possível correlação com a dose de ítrio-90 injetada. Os grupos foram analisados por idade, tipo e gravidade da hemofilia, índice de massa corporal, (IMC), presença de inibidor e quanto ao Estado de Saúde Articular da Hemofilia (HJHS). **Resultados:** O volume da membrana sinovial mostrou redução significativa após a RS ($p = 0,03$), mas não houve correlação com a dose de ítrio empregada. Pacientes mais jovens e com menor HJHS ($p < 0,05$) mantiveram as hemartroses após a RS. Presença de inibidor, tipo de articulação, IMC, tipo e gravidade da doença não mostraram diferenças significativas entre os grupos que tiveram redução ou não das hemartroses. **Conclusão:** O volume da membrana sinovial apresenta redução após a RS, independentemente da dose efetiva do ítrio-90. Pacientes mais jovens e com estado articular mais saudável retiveram as articulações alvo após a RS, sugerindo a necessidade de uma supervisão mais rigorosa desses pacientes.

Palavras-chave: Hemartrose. Artropatia hemofílica. Sinovite. Radiosinoviotese. Ressonância magnética. Processamento de imagens.

ABSTRACT

Magalhães AF. Quantitative assessment of the synovial membrane in ankles and knees of patients with haemophilia subjected to radiosynoviorthesis with yttrium. Thesis (Doctorate) – School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo; 2019.

Introduction: Radiosynoviorthesis (RSO) is one treatment option to recurrent haemarthrosis in patients with haemophilia (PWH). **Aim:** To evaluate the effects of RSO with yttrium-90 on synovial membrane volume in the ankles and knees of PWH and patients characteristics' related to RSO outcome. **Methods:** A prospective cohort study examined the 25joints of 22 PWH who presented target joints and were subjected to RS. Two groups were compared: those who retained target joints (three or more haemarthrosis in six months follow-up) following RSO, and those who did not. Magnetic resonance images (MRI) of six ankles and six knees were acquired prior to, and 6 months after RSO, to assess synovial membrane volume, haemophilia arthropathy MRI scale, and correlations with the yttrium-90 dose injected. Groups were analysed by age, haemophilia type and severity, joint, body mass index (BMI), inhibitor and Haemophilia Joint Health Score (HJHS). **Results:** Synovial membrane volume showed significant reduction after RSO ($p = 0.03$), but no correlation with the yttrium dose. Younger patients with a lower HJHS ($p < .05$) retained target joints after RSO. Inhibitor, joint type, BMI, type and severity of disease showed no significant differences between groups that remained with haemarthrosis and those who did not. **Conclusion:** Synovial membrane volume is reduced after RS, regardless of the effective yttrium-90 dose. Younger patients with healthier articular status retained target joints after RSO, suggesting the need for a closer view of these patients.

Keywords: Haemarthrosis. Haemophilic arthropathy. Radiosynoviorthesis. Magnetic resonance imaging. Image processing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema do ciclo de hemartrose – sinovite – artropatia	13
Figura 2 -	Paciente com artropatia hemofílica no joelho, ilustrando a diferença de tamanho das articulações e a imagem de ressonância magnética do seu joelho esquerdo (seta) mostrando a artropatia hemofílica e hipertrofia sinovial (seta)	17
Figura 3 -	Imagens de RM do joelho e tornozelo de PCH no plano sagital T2 SPIR (setas indicam a hipertrofia sinovial)	18
Figura 4 -	Fotografia da tela do computador ilustrando o processamento de imagens DICOM durante a seleção da área de interesse e sua representação em clusters no histograma de voxels	24
Figura 5 -	Fotografia da tela do computador ilustrando o processamento de imagens DICOM na fase da seleção das bolhas (setas)	24
Figura 6 -	Fotografia da tela do computador ilustrando o processamento de imagens DICOM após a aquisição semi-automática e correção manual do volume da membrana sinovial	25
Figura 7 -	Imagens de cintilografia após RS no joelho	27
Figura 8 -	Imagens de PET- CT após RS no joelho	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Box-Plot: IMC do grupo com AA (articulação alvo) ausente pós-RS e do grupo com AA presente pós-RS	30
Gráfico 2 -	Box-Plot: idade do grupo AA (articulação alvo) ausente pós-RS e do grupo com AA presente pós-RS	30
Gráfico 3 -	Box-Plot: HJHS do grupo com AA (articulação alvo) ausente pós-RS e do grupo com AA presente pós-RS	31
Gráfico 4 -	Gráfico de barras: tipo de hemofilia x ausência ou presença de articulação alvo pós-RS	31
Gráfico 5 -	Gráfico de barras: presença de inibidor x ausência ou presença de articulação alvo pós-RS	32
Gráfico 6 -	Gráfico de barras: articulação x ausência ou presença de articulação alvo pós-RS	31
Gráfico 7 -	Box-Plot: volumes (ml) dos joelhos e tornozelos pré e pós RS	34
Gráfico 8 -	Coeficiente de correlação de Pearson entre Redução percentual de volume e a Dose de ^{90}Y nos tornozelos	35
Gráfico 9 -	Coeficiente de correlação de Pearson entre Redução percentual de volume e a Dose de ^{90}Y nos joelhos	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Análise do desfecho (Articulação Alvo Ausente = resultado satisfatório/Presente = não satisfatório) para as características clínicas, variáveis contínuas	29
Tabela 2 -	Análise do desfecho (Articulação Alvo, Ausente/Presente), em relação às características clínicas, variáveis categóricas	30
Tabela 3 -	Análise do volume sinovial (Vol.) pré e pós-RS, redução percentual de volume, dose ^{90}Y e escore da RM. Média e desvio padrão (dp)	33
Tabela 4 -	Teste t para amostras pareadas, dados obtidos antes e seis meses após a RS	33
Tabela 5 -	Relação entre a redução percentual de volume e a dose do ^{90}Y	34

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

α	alfa
~	aproximadamente
AA	articulação alvo
AR	artrite reumatoide
^{198}Au	Ouro-198
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
dp	desvio padrão
DvW	doença de Von Willebrand
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FMH	Federação Mundial de hemofilia
HC-FMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
^{166}Ho	Hômio-166
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
IC	Intervalo de confiança
Gray	Gy
>	maior
<	menor
Mbq	mega Becquerels
MeV	Mega elétron-volt
mm	milímetros
mCi	milli Curie
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MS	Ministério da Saúde
n°	número
PET	tomografia por emissão de pósitrons
%	porcentagem
T	Tesla
KeV	quilo elétron-volt
^{90}Y	Ítrio/ <i>Yttrium</i> -90
PCH	pacientes com hemofilia
RF	radiofármaco
RS	radiosinoviotese
^{198}Rh	Rhenium -198
^{153}SM	Samário-153
WHF	World Federation of Haemophilia
RF	radiofármacos
RM	ressonância magnética

SUMÁRIO

1- Introdução	12
2- Objetivos	20
3- Materiais e métodos	21
3.1 Pacientes	21
Avaliação clínica	22
3.2 Ressonância Magnética	23
Protocolo de aquisição de imagens	23
Interpretação das imagens de RM	23
3.3 Técnica da Radiosinoviotese	25
3.4 Análise estatística	28
4- Resultados	29
5- Discussão	36
6- Conclusões	40
Referências	42
Apêndices	47
Anexos	63

1- INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica congênita que cursa com deficiência dos fatores de coagulação (VIII na hemofilia A e IX na hemofilia B). Tem uma prevalência de 1:10.000 e 1:40.000 nascimentos do sexo masculino, respectivamente. No Brasil existem 10.065 pessoas com hemofilia, a terceira maior população do mundo, atrás da Índia e Estados Unidos, sendo que: 33,82% têm hemofilia A grave; 25% moderada; 25,77% leve, e 15,41% não informada (1).

A gravidade da hemofilia é classificada com base na atividade dos níveis plasmáticos de fator VIII (FVIII) na hemofilia A ou IX (FIX) na hemofilia B, podendo ser grave se a quantidade de fator circulante for $< 1\%$, moderada, entre 1 e 5%, e leve se for $> 5\%$. Há uma boa correlação dessa classificação com as manifestações clínicas da doença.

A principal comorbidades da hemofilia é o desenvolvimento da artropatia hemofílica. A degeneração articular é decorrente das hemartroses de repetição. O sangramento intra-articular leva à hipertrofia sinovial (sinovite hemofílica), a qual predispõe a novos episódios de hemartrose, um ciclo que cursa com a destruição da cartilagem articular e artrose secundária precoce (2,3).

As juntas mais afetadas são os joelhos, tornozelos e cotovelos, grandes articulações diartrodiais, que consistem no encontro de dois ossos cobertos por cartilagem hialina, unidos por uma cápsula. Essa cápsula é constituída por uma membrana sinovial interna responsável pela produção do líquido sinovial, sendo que a camada em contato com a cavidade contém dois tipos de células: sinoviócitos macrófagos “like” (tipo A) e sinoviócitos fibroblastos “like” (tipo B). As células tipo A removem o sangue e outros detritos articulares, os fibroblastos produzem a matriz extracelular e outros nutrientes para os condrócitos. A camada adjacente, de tecido adiposo e fibroso, é amplamente vascularizada levando oxigênio e fatores de crescimento para a sinóvia e cartilagem articular (4).

Embora o mecanismo exato da destruição articular induzida pelo sangue não esteja elucidado, acredita-se que o ferro derivado da hemoglobina seja o principal desencadeador do processo. O heme em grandes quantidades pode provocar um estresse oxidativo e inflamatório que ativa do sistema imune e estimula a angiogênese. O processo resulta em destruição da cartilagem articular e do osso epifisário. Inicia-se um processo de catabolismo induzido pelas

citocinas das famílias das interleucinas 1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e IL-8, além das metaloproteínas, que resultam na produção de óxido nítrico (NO) e proteases. Também há remodelação mediada pelos fatores de crescimento celular como o TGF- β (*transforming growth factor* beta), “*insulina like growing factor*” (IGF), “*fibroblastos growing fator*”(b-FGF) e membros da família das proteínas ósseas morfogenéticas (BMP). A expressão gênica também sofre alterações havendo um aumento nos c-myc, da família de genes reguladores e diminui a expressão dos mdm2, um regulador negativo, supressor (5).

Figura 1- Esquema do ciclo de hemartrose – sinovite – artropatia

Fonte: elaborado pelo autor.

Buscando padrões para documentação e comparação de resultados dos tratamentos nos PCH, o Subcomitê Científico de Normatizações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia introduziu o conceito de articulação-alvo, ou seja, aquela que apresentou três ou mais sangramentos num período de seis meses, baseados na observação de que articulações com três sangramentos já apresentam sinais iniciais de artropatia hemofílica, foi (6).

A artropatia hemofílica ainda é causa de grande incapacidade física nos pacientes com hemofilia (PCH), incidindo numa população jovem. O tratamento final da artrose hemofílica é cirúrgico, por meio da artrodese (fusão da articulação) e, mais recentemente, da artroplastia total (substituição da articulação) (7). Ambas são de difícil realização devido à coagulopatia, pois são procedimentos cirúrgicos amplos e traumatizantes com alta incidência de

complicações, como as infecções, pseudoartroses e solturas dos implantes. Em vista disso, o melhor manejo da artropatia hemofílica é a prevenção das hemartroses. A profilaxia consiste em administrar doses regulares de fatores de coagulação com o objetivo de evitar sangramentos repetidos (8). Os resultados de estudos com coortes, seguidas por décadas na Europa, mostraram que a profilaxia regular iniciada em uma idade precoce é capaz de reduzir as debilidades físicas em PCH (9).

Entretanto, uma parcela considerável dos pacientes que não tiveram acesso à profilaxia evoluiu com hipertrofia sinovial crônica e mantém hemartroses (10). Para esses casos, para os pacientes que desenvolvem o anticorpo inibidor, a opção terapêutica é a sinoviectomia (ablação da membrana sinovial espessada e hipertrofiada), a exemplo do que é feito para outras doenças que desenvolvem hipertrofia sinovial, como a artrite reumatoide.

A sinoviectomia pode ser medicamentosa (com o metotrexato, por exemplo), química (com a rifampicina), cirúrgica (aberta ou, preferentemente, artroscópica) e por meio de radiofármacos, a radiosinoviotese. A sinoviectomia radioisotópica, ou RS, consiste na aplicação de isótopos radioativos dentro da articulação, com a finalidade de reduzir a membrana sinovial hipertrofiada para que se torne um tecido cicatricial fibrosado.

A primeira publicação de sinoviortese usando radioisótopos que emitem radiação beta (β) foi em 1924. O fosfato crômico (P) começou a ser aplicado em 1952 para inibir o processo de destruição articular que acompanhava os processos reumáticos, como na artrite reumatoide. A introdução dos coloides com o ítrio-90 (^{90}Y) teve início em 1968. Ahlberg introduziu a RS com ouro-198 (^{198}Au) para o tratamento da artropatia hemofílica em 1971 (11).

A RS constitui um procedimento relativamente simples e seguro, de aplicação única, baixo custo, e com alta efetividade na prevenção da artropatia hemofílica, já tendo sido observada uma redução maior que 60% na frequência das hemartroses. Pode ser aplicada mais de uma vez na mesma articulação, com intervalo de seis meses, porém, se não houver resultado satisfatório após a terceira RS, está indicada a sinovectomia cirúrgica (12).

Comparando o consumo dos fatores de coagulação no ano anterior dos pacientes que se submeteram à RS, houve uma redução notável, em torno de 25.800 UI/ano (13). Em Madrid, o custo da RS foi estimado no valor de US\$ 30,00 usando Rhenium (^{186}Rh) e o ítrio na dose de 5 milli Curies (mCi) (14). Em Brasília, 2007, o valor da RS com o samário 153 com doses fixas de 5 mCi para cada aplicação, foi de R\$ 180,00 por articulação (15).

Todavia, a RS não é isenta de riscos, tais como a ocorrência de necrose cutânea e sinovite actínica (por radiação), possivelmente por superdosagem ou extravasamento. De fato,

a dose do radiofármacos (RF) usada para os pacientes com hemofilia é a mesma que foi calculada para pacientes com artrite reumatoide há mais de 50 anos, com o agravante de que a literatura pertinente não é clara quanto ao cálculo da dose (16).

O sucesso da terapia com radionucleotídeos ou radionuclídeos é dependente de uma absorção suficiente e retenção prolongada do RF no tecido alvo. O mecanismo de ação das terapias com baixas taxas de irradiação ainda não está bem esclarecido. Sabe-se que a radiação é levada seletivamente por meio do carreador apropriado, em geral, substâncias com partículas de pequeno tamanho (na ordem dos milímetros ou micrômetros) como o citrato e a hidroxiapatita. O montante do isótopo a ser destinado ao tecido ainda é um desafio porque sua distribuição não é uniforme (17).

Os RF são compostos sem ação farmacológica, que têm na sua composição um radionuclídeo, utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças. Os RF aplicados para terapia devem incluir o emissor de partículas ionizantes (α , β - ou elétrons Auger), pois a sua ação se baseia na destruição seletiva de tecidos (18).

Na composição do RF o agente particulado, ou carreador adequado, é aquele que não permite o vazamento de atividade fora da articulação. Para isso deve possuir alta afinidade para ligar-se ao radionuclídeo, ter uma distribuição uniforme, e ser absorvido pela sinóvia sem produzir reação inflamatória. Além disso, sua meia vida dentro da articulação não pode ser menor que a do emissor de radiação e ele também deve ser degradado pela sinóvia. O tamanho da partícula é um determinante dessas características. A hidroxiapatita que tem um tamanho médio de 16 micrômetros é uma das partículas mais empregadas (19).

As partículas marcadas com isótopos β -emissores (radionucleotídeos) injetadas dentro da articulação são fagocitadas pelos sinoviócitos macrófagos “like” e outras células inflamatórias sub-sinoviais. A radiação β impede a proliferação celular pela excitação e ionização dos átomos e moléculas, liberando elétrons e radicais livres (peroxidação lipídica e indução à apoptose); causando a necrose, esclerose e promovendo uma obstrução dos vasos anômalos do *pannus* (espessamento inflamatório com hiperplasia, hipertrofia e vilosidades da membrana sinovial), diminuindo o seu volume e progredindo para uma fibrose da membrana sinovial (20,21).

No Brasil, já foram comparados os resultados da RS com os RF citrato de ítrio-90, hidroxiapatita ítrio-90 e hidroxiapatita samário-153 em PCH e doença de Von Willebrand (DvW). Constatou-se que houve melhora na maioria dos tratamentos com os três RF. As

doses aplicadas foram: Citrato- ^{90}Y e hidroxiapatita- ^{90}Y : 4 a 8 mCi nos joelhos e 1 a 3 mCi nos tornozelos e cotovelos (22).

Radionucleotídeos emissores de raios β puros são muito usados devido o curto alcance da radiação interna, baixo risco de radiação externa, baixa energia, na ordem de 1 mega-elétron-volt (MeV), seu baixo número atômico efetivo (~ 7.9), meia-vida física de 2,7 dias e penetração média em tecidos moles de 3,8 mm. O ^{90}Y é esse elemento, com máxima energia, 2,27 MeV, além disso, produz o efeito de “*bremsstrahlung*” (radiação de frenamento da partícula), in vivo, suficiente para detecção externa e produção de imagens nas gama câmaras (23).

Amplamente utilizado, o ítrio é aplicado em todas as RS em Israel, com as seguintes doses: 5 mCi para joelhos e 2 mCi para tornozelos e cotovelos em adultos (24). Em Madrid, a dose preconizada é de 5 mCi de ^{90}Y nos joelhos para adultos e metade dessa dose para crianças, sendo que o Rênio (^{186}Re) é aplicado nos tornozelos e cotovelos (6).

A dose absorvida ou energia específica transmitida é expressa em Gray (Gy), unidade do Sistema Internacional de Unidades (SI), depende de vários fatores como a meia-vida, espectro de emissão β e a atividade injetada que é medida em Becquerels (Bq) ou milli Curie (mCi), sendo que 1 mCi equivale a 37 mega Becquerels (MBq), unidade que expressa a quantidade de matéria na qual um átomo decai por segundo (25).

A distribuição dessa radioatividade é dependente da forma e volume do local onde o RF foi introduzido, fatores que variam muito nos PCH, visto que dependem do tamanho da articulação, espessura do *pannus*, da maneira como a membrana está distribuída em camadas e da atividade inflamatória da doença. Por essas e outras dificuldades, as doses administradas em PCH têm sido empíricas (26).

Torres Berdeguez et al. combinaram alguns parâmetros radiológicos obtidos por meio do sequenciamento de imagens da ressonância tridimensional, como a espessura da membrana sinovial, com os resultados obtidos na simulação de Monte Carlo, método físico que permite estimar valores para o cálculo da atividade de radiação injetada na RS. A dose prescrita para seus pacientes foi de 5 mCi (185 MBq) ajustada, dependendo dos resultados de tratamentos prévios e exame físico. Pacientes com “joelhos muito grandes” receberam de 8 a 10 mCi (222 a 370 MBq) e os menores, 3 a 4 mCi (111 a 148 MBq). Dados dessa pesquisa podem influenciar a decisão clínica de qual radiofármaco e dose podem ser mais apropriados, considerando as diferenças entre as articulações de crianças e adultos com hemofilia (27).

Os pacientes, de maneira geral, são tratados com cautela porque não há relatos na literatura, da administração de doses superiores 11 mCi de ítrio. Sendo assim, é imprescindível uma metodologia para a otimização da atividade das doses aplicadas nas RS em PCH onde a dose de RF prescrita a ser irradiada possa ser coerente com a quantidade de membrana sinovial a ser irradiada (28).

Buscando aperfeiçoar o tratamento, a dose de RF nos PCH deveria ser mais individualizada. No entanto, pela carência de pesquisas nessa população, doses padronizadas extraídas de protocolos para artrite reumatoide realizados na década de sessenta ainda são usadas. Assim, a dose empregada não leva em consideração fatores como a idade do paciente e, principalmente, a espessura ou o volume da membrana sinovial hipertrofiada das suas articulações. Uma maneira de avaliar melhor essa população é estudando as peculiaridades das suas articulações e resposta ao tratamento.

Figura 2 – Paciente com artropatia hemofílica no joelho, ilustrando a diferença de tamanho das articulações e a imagem de ressonância magnética do seu joelho esquerdo (seta) mostrando a artropatia hemofílica e hipertrofia sinovial (seta).

Fonte: elaborado pelo autor.

A ressonância magnética (RM) é considerada o padrão-ouro para a identificação das lesões relacionadas à artropatia hemofílica. Permite a verificação das alterações iniciais da artropatia, como hemartrose, edema, hipertrofia sinovial, depósitos de hemossiderina e

alterações focais da cartilagem (29). Esse exame é mais sensível que o exame clínico e o exame radiográfico na identificação da hiperplasia sinovial e do derrame articular na avaliação dos PCH no segmento após a sinoviortese (30).

Há alguns anos, a RM com gadolínio já é utilizada para medir o volume sinovial na artropatia da artrite reumatoide (AR), havendo correlação do exame clínico e a presença de processo inflamatório com a medida do volume sinovial (31). A mensuração do volume sinovial nos punhos por meio de RM também é útil na avaliação quantitativa da resposta à terapia medicamentosa na AR. Muitos estudos já comprovaram a reprodutividade dessas medidas (32–34).

No PCH o contraste com gadolínio é recomendado, mas não é essencial porque o íon férrico impregna a sinóvia e resalta os seus limites nas sequências ponderadas. Em hemartroses subagudas ou crônicas (> 7 dias) a hemoglobina é degradada em meta-hemoglobina que manifesta um sinal de alta intensidade tanto em T1 quanto em T2. Após 15 dias, no final do processo de sua degradação, a hemossiderina resulta em um sinal de baixa intensidade nessas sequências, onde geralmente são delineados os limites para o cálculo do volume (29).

Figura 3 - Imagens de RM do joelho e tornozelo de PCH no plano sagital T2 SPIR (setas indicam o espessamento sinovial)

Fonte: elaborado pelo autor.

Além disso, o objetivo da RS no PCH é eliminar a membrana hipertrofiada, não necessariamente inflamada, que após vários episódios de hemartrose se apresenta alargada,

rugosa, de aspecto viloso que sangra com maior frequência e intensidade, diferente do objetivo principal do tratamento da doença articular na AR, que é inibir o processo inflamatório desencadeado por mecanismos autoimunes.

O método da segmentação para a quantificação da espessura da membrana sinovial da articulação do joelho já foi empregada no estudo da dose absorvida de RF na RS dos PCH no Rio de Janeiro (35), entretanto não há pesquisas empregando esse método para os tornozelos em PCH.

Assim, um estudo específico para avaliar os efeitos de diferentes doses do radiofármaco sobre o volume da membrana sinovial nas articulações do tornozelo e joelhos dos PCH, se impõe.

2- Objetivos

Principal

Avaliar, antes e após o procedimento, o volume da camada sinovial por meio do sequenciamento de imagens de RM das articulações dos tornozelos e joelhos dos pacientes submetidos à RS.

Estimar uma possível correlação entre a dose de RF utilizada na RS e a provável redução percentual do volume da camada sinovial.

Secundário

Estudar o perfil dos PCH que tiveram resultado satisfatório (ausência de articulação alvo) ou não (presença de articulação alvo) após a RS, em relação a outras variáveis que poderiam influenciar no resultado do procedimento: tipo e severidade da hemofilia, presença de inibidor, Escore Internacional de Saúde Articular na Hemofilia (Hemophilia Joint Health Score – HJHS), idade e o índice de massa corporal IMC.

3- Materiais e métodos

Realizou-se um estudo prospectivo de coorte, no qual foram avaliados os dados obtidos dos PCH submetidos à RS, juntamente com suas imagens de ressonância magnética, que fazem acompanhamento no ambulatório de coagulopatias hereditárias no Hemocentro do HC-FMRP.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de outubro de 2015 a novembro de 2017 sob o número: 1406/2015.

A natureza, o objetivo, os métodos, desconfortos, riscos e benefícios desta pesquisa foram previamente esclarecidos aos pacientes e/ou aos seus pais ou responsáveis, que autorizaram a participação por meio do termo de consentimento escrito.

3.1 Pacientes

A população amostral foi obtida por conveniência, dentre os pacientes que fazem seguimento ambulatorial no hemocentro do HCFMRP, envolvidos no Programa de Assistência Integral ao Hemofílico. A seleção dos pacientes foi realizada consecutivamente durante o seguimento clínico de rotina.

Na Hemorrede da região de Ribeirão Preto há cadastros de 169 pacientes com hemofilia A, 24 com hemofilia B e 86 com doença de Von Willebrand (1). Esses dados explicam o pequeno número de pacientes incluídos nessa pesquisa.

Entre os critérios de inclusão estiveram os PCH acima de dois anos de idade, nos quais o tratamento com profilaxia não foi eficiente para o controle das hemartroses, ou seja, para aqueles que mantêm articulações alvo, que por definição são as articulações que apresentaram mais de três episódios de hemartroses nos últimos seis meses (8), e para pacientes com inibidor que não fazem profilaxia e/ou não têm resposta clínica adequada aos fatores de

“bypass”, que são o Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado (CPPA) e os que contêm uma fração de fator VII ativado recombinante.

Os critérios de exclusão foram pacientes não cooperativos, com história pessoal de neoplasias malignas, sinais de infecção aguda sistêmica ou no local da punção articular ou com a presença de um cisto de Baker roto.

Após a seleção do paciente e consentimento dos pais, quando aplicado, foram solicitados exames de sangue para pesquisa de inibidor, avaliação esta, necessária para todo PCH que será submetido a qualquer procedimento invasivo.

Vinte e dois pacientes foram submetidos à RS, somando vinte e cinco articulações, sendo que doze articulações foram avaliadas por meio de RM antes e após a RS.

Avaliação clínica

Consistiu no exame físico da articulação e história clínica, realizados pelo hematologista e ortopedista, e na aplicação do Escore Internacional de Saúde Articular na Hemofilia, “*Haemophilia Joint Health Score*” (HJHS), versão 2.0, pelo mesmo fisioterapeuta. O HJHS foi desenvolvido pelo Grupo Internacional de Estudos de Profilaxia, “*Internacional Prophylaxis Study Group*” (IPSG), e tornou-se uma ferramenta de avaliação clínica para rastrear possíveis alterações articulares ao longo do tempo.

Projetado para os tornozelos, joelhos e cotovelos, que as articulações mais envolvidas na artropatia hemofílica, pode ser aplicado para cada junta individualmente ou para todas as articulações ao mesmo tempo. É um protocolo de avaliação que compreende uma pontuação numérica com seis índices, variando de zero a 120 (36).

Neste estudo, foi o usado o HJHS global para inferir indiretamente um status de mobilidade e funcionalidade para os nossos pacientes. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo fisioterapeuta.

O relato dos pacientes e a necessidade do consumo de fatores sob demanda (aplicados além dos fatores do regime de profilaxia) foi o critério utilizado a fim de contabilizar o número de hemartroses e a caracterização da articulação alvo para a consequente indicação da RS.

Exames de RM complementam a avaliação articular, mas são dispendiosos para a nossa população e sistema de saúde, por isso não foi possível ser obtido para todos os pacientes.

A consideração do desfecho, isto é, ausência ou presença da articulação alvo após a RS, foi avaliada clinicamente pelos mesmos critérios acima citados.

3.2 Ressonância magnética

Protocolo de aquisição de imagens

A ressonância nuclear magnética do joelho e tornozelo de alta resolução foi adquirida em sistema de 1,5 Tesla (T), (Achieva Medical System, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) no Setor de Ressonância Magnética da Divisão de Diagnóstico por Imagens do HCFMRP-USP.

Os exames foram realizados no máximo um ano antes e aproximadamente seis meses após o procedimento. O intervalo de seis meses após a RS é o período em que ocorrem os processos de inflamação, cicatrização, fibrose da camada sinovial e avaliação da resposta clínica, que é o desfecho da presente pesquisa: ausência ou presença de articulação alvo (AA) após a RS, sendo que a presença de AA é considerada uma falha no tratamento.

Interpretação das imagens de RM

Uma escala de pontuação aditiva de RM desenvolvida pelo Grupo Internacional de Estudos de Profilaxia, “*Internaticional Prophylaxis Study Group*” (IPSG) foi utilizada para uma avaliação preliminar do estado da articulação dos pacientes que foram submetidas à RS. Nessa escala, que inclui 20 pontos, a hiperplasia sinovial contribui com 1 a 3 pontos, o acúmulo de hemossiderina soma mais 1 ponto e as alterações osteocondrais somam 16 pontos para graduação (37).

O sequenciamento das imagens na RM foi feito por meio de um software aberto e gratuito de processamento de imagens o “*ITK snap*”. O método semiquantitativo foi empregado para determinação do volume da membrana sinovial nas imagens sagitais T2 SPIR seguindo os seguintes passos: a área de interesse é delimitada, os clusters com os diferentes

limiares de pixels são escolhidos, as bolhas são posicionadas sobre a área a ser delimitada na imagem 2D, o software reconhece e seleciona as áreas que contêm os clusters dos pixels delimitados nas bolhas em todos os cortes (Figuras 4, 5 e 6).

Figura 4 - Fotografia da tela do computador ilustrando o processamento de imagens DICOM durante a seleção da área de interesse e sua representação em clusters no histograma de voxels

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 5 - Fotografia da tela do computador ilustrando o processamento de imagens DICOM no delineamento semiautomático da membrana sinovial após a seleção das bolhas (setas)

Fonte: elaborado pelo autor.

Uma correção manual usando as ferramentas de “*Paint Effects*” e “*Erase Label*” é usada para excluir outras estruturas dentro da área de interesse que também são impregnadas com hemossiderina porque contêm voxels semelhantes aos da membrana sinovial, como por

exemplo, as lesões condrais, meniscos, peritendões e ligamentos. O volume em mm cúbicos e o desvio padrão é calculado no final do processo, pela somatória das áreas multiplicadas pela espessura dos cortes (38).

Figura 6 - Fotografia da tela do computador ilustrando o processamento de imagens DICOM após a aquisição semi-automático e correção manual do volume da membrana sinovial

Fonte: elaborado pelo autor.

As imagens foram avaliadas numa segunda ocasião, com um intervalo de aproximadamente um ano, pelo mesmo ortopedista para a avaliação da correlação intraobservador.

3.3 Técnica da Radiosinoviotese

As terapias nucleares são empregadas em grandes centros com Departamento de Medicina Nuclear equipado e com licença para o uso regulamentado dos RF pela legislação específica do país. No Brasil, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), vinculado à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência e Tecnologia do Estado de São Paulo, gerido técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), um órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) é o responsável pelas aplicações das técnicas nucleares, materiais, segurança radiológica, uso dos reatores nucleares e fontes alternativas de energia nas áreas da saúde e meio ambiente (39).

A RS foi realizada no Departamento de Medicina Nuclear do HCFMRP com a participação de ortopedista, radioterapeuta e físico. Para a aplicação é feita a reposição do fator com dose individualizada, prescrita pelo hematologista, trinta minutos antes da punção articular (14).

Para cada sessão, o hospital tem disponível aproximadamente 20 mCi de ítrio. Assim, para os procedimentos formaram-se grupos com cerca de cinco pacientes, a fim de otimizar os custos do RF, o uso dos equipamentos na Medicina Nuclear e de proteção radiológica.

Foi usado a hidroxiapatita- ^{90}Y , padrão para a sinoviectomia dos joelhos na Europa e no Brasil (26,40). As doses foram decididas de acordo com a literatura e com o volume de sinovite estimado na avaliação clínica e por imagens, sendo 5 a 10 mCi de hidroxiapatita- ^{90}Y nos joelhos e 1 a 3 mCi nos tornozelos. As doses foram preparadas pelo radioterapeuta e pelo físico na radio farmácia.

Precedida pela infusão do fator de coagulação e assepsia, utilizou-se de agulha de 21 “gauges” para anestesia local com injeção de um ml de xilocaína 2% sem vasoconstritor, punção articular com retirada do líquido sinovial hemorrágico ou inflamatório quando presente, colocação do “three way” e seringas, injeção do RF e por fim, a injeção da triancinolona a fim de impedir retorno do RF, diminuir a reação inflamatória e o risco de necrose do trajeto da injeção. A agulha é então retirada juntamente com o “three way” e seringas, compressão digital do local da punção com gaze estéril, que são sucessivamente trocadas até que a contagem atinja o valor de fundo, ou “background”. Curativo oclusivo e enfaixamento tipo Jones.

As gazes em contato com a pele e todo material da punção foram rastreadas com o contador Geiger-Müller, e enviadas à radiofarmácia para a medida do resíduo radioativo e despojo adequado.

Cerca de uma hora após a injeção, a homogeneidade do material intra-articular, bem como um possível escape foram monitorados por varredura em cintilografia de gama câmara Bright View XCT modelo 2012 (Phillips Medical Systems Inc., Cleveland, OH, USA), os dados são coletados por um colimador de alta energia, com janela de detecção centrada no pico de 165 KeV do efeito “bremsstrahlung” do ^{90}Y .

O radionucleotídeo ^{90}Y emite radiação β , não penetrante, porém por ser um material com maior energia β , na ordem de 1 MeV, emitido em órgãos com alto número atômico, que contém osso, por exemplo, produz uma radiação de frenamento da partícula “brake

radiation”, que também é chamada de “*bremsstrahlung*” (41). Assim, não há necessidade de usar isótopos com radiação gama, para o exame.

Figura 7 – Imagens de cintilografia após RS no joelho

Fonte: elaborado pelo autor.

Em alguns pacientes também foram produzidas imagens em tomografia por emissão de pósitrons, “*positron emission tomography*” (42) (PET – CT) durante o processo de transição do ítrio para zircônio (Figura 10).

Pacientes recebem alta logo após o exame, com orientação de repouso relativo, uso de muleta ou tipoia, analgésicos via oral e retorno para seguimento ambulatorial e fisioterapia.

Figura 8 – Imagens de PET- CT após RS no joelho

Fonte: elaborado pelo autor.

3.4 Análise estatística

Os cálculos estatísticos foram efetuados por meio de um software de linguagem para computação estatística, aberto e gratuito, o R Core Team (*A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

Para explorar o perfil dos pacientes que tiveram articulação alvo ausente (resultado satisfatório, isto é, menos que três hemartroses em 6 meses) ou presente (falha no tratamento, mais que três hemartroses em 6 meses), foram divididas as variáveis em dois grupos: contínuas e categóricas.

Nas variáveis contínuas são apresentadas medidas descritivas: o Intervalo de Confiança (IC) 95% da diferença estimada entre os grupos e o valor p do teste t de Student para amostras independentes.

Nas variáveis categóricas são apresentadas as tabelas de contingência e o valor p do teste exato de Fisher. Valores p menores do que o nível de significância adotado (0,05) trazem evidência de associação entre a variável e o desfecho.

Para a comparação entre o volume antes e o volume após a RS em cada articulação é apresentado o Intervalo de Confiança 95% da diferença antes e após, com o valor p do teste t de Student para amostras pareadas.

Para explorar a relação entre a redução percentual do volume sinovial e a dose do ^{90}Y aplicada para cada articulação é apresentado o coeficiente de correlação de Pearson com os respectivos Intervalos de Confiança (IC) 95% e gráficos de dispersão.

A reprodutibilidade da aferição de volume foi avaliada mensurando os 24 exames em duas ocasiões distintas, com um intervalo de aproximadamente um ano, por meio da confiabilidade absoluta intraobservador e pelo coeficiente de correlação de Pearson, IC 95%.

4- Resultados

Dezoito articulações (81,8%) foram de pacientes que apresentavam hemofilia A grave, 3 com hemofilia A moderada (13,6%) e 1 com hemofilia B moderada; em 4 articulações (16%) os pacientes tinham desenvolvido o anticorpo inibidor. A média de idade foi de 22,3 anos, o índice de massa corporal (IMC) teve média de 23,06, o HJHS, 26,94 (6 valores omissos).

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (presença de articulação alvo ou não) em relação à idade ($p = 0,001$) e HJHS ($p = 0,003$). Não houve evidência de diferença entre os grupos em relação ao IMC, tipo e gravidade da doença, presença de anticorpo inibidor e articulação (Tabelas 1 e 2, gráficos 1 a 6).

Tabela 1 – Análise do desfecho (Articulação Alvo, Ausente = resultado satisfatório/Presente = não satisfatório) em relação às características clínicas, variáveis contínuas.

Variável	N	Art. Alvo	Mín.	1º Quartil	Média	3º Quartil	Máx.	Dp	IC 95% (p valor)
IMC	21	Ausente	16,20	19,95	23,34	25,45	37,80	5,59	-4,35; 7,88
IMC	4	Presente	16	17,3	21,57	24,92	25,30	4,08	(0,556)
Idade	21	Ausente	11	21,25	24,23	29,50	39	7,35	6,51; 18,06
Idade	4	Presente	7	8,00	12,00	15,00	15	3,83	(0,001)
HJHS	16	Ausente	16	23	30,75	33,00	65	11,77	12,08;36,8
HJHS	3	Presente	3	3	6,67	8,50	14	6,35	(0,003)

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 2. Análise do desfecho (Articulação Alvo, Ausente/Presente), em relação às características clínicas, variáveis categóricas.

Variável	Articulação Alvo				P valor
	Ausente		presente		
	N=21		N=4		
	Número	%	Número	%	
Tipo de hemofilia					0,651
A grave	18	85,7	4	100	
A moderada	2	9,6	0	0	
B moderada	1	4,7	0	0	
Presença de Inibidor					0,6
Ausente	18	85,7	3	75	
Presente	3	14,3	1	25	
Articulação					0,528
Joelho	14	66,6	3	75	
Tornozelo	7	33,4	1	25	

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 1 - Box-Plot: IMC do grupo com AA (articulação alvo) ausente pós-RS e do grupo com AA presente pós-RS

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 2 – idade (anos) do grupo com AA (articulação alvo) ausente pós-RS e do grupo com AA presente pós-RS

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 3 - HJHS do grupo com AA (articulação alvo) ausente pós-RS e do grupo com AA presente pós-RS

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 4 - Gráfico de barras: tipo de hemofilia x ausência ou presença de articulação alvo pós-RS

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 5 - Gráfico de barras: presença de inibidor x ausência ou presença de articulação alvo pós-RS

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 6 – Gráfico de barras: articulação x ausência ou presença de articulação alvo pós-RS

Fonte: elaborado pelo autor.

Para o grupo dos 12 pacientes que foram submetidos aos exames de RM, o escore da escala aditiva de RM apresentou média de 7,84 para os joelhos, 9,83 para os tornozelos.

O volume medido nos tornozelos antes da RS teve média de 9,04 ml; nos joelhos, 105,9 ml. A redução do volume percentual nos joelhos foi de 26,16 %, em média, nos tornozelos de 26,09%. As médias das doses de ^{90}Y injetada foram de 6,05 mCi nos joelhos e 1,66 mCi nos tornozelos (Tabela 3).

Houve diferença estatisticamente significativa no volume da sinóvia pré-pós- nos tornozelos RS ($p = 0,031$) e joelhos ($p = 0,03$) (Tabela 4 e gráfico 7).

Não houve relação entre a redução de volume percentual e a dose ^{90}Y para os tornozelos (IC -2,08; 1,23; $r = -0,427$) e joelhos (IC -1,36; 1,421, $r = 0,022$) (Tabela 5 e gráficos 8).

Para a reprodutibilidade intraobservador da quantificação do volume, o coeficiente de correlação, intraclass absoluto IC95% para quantificação de volume anterior à RS foi de 0,968; após a RS, 0,901. O coeficiente de correlação de Pearson foi 0,966 e 0,893; pré e pós a RS, respectivamente.

Tabela 3- Análise do volume sinovial (Vol.) pré e pós-RS, redução percentual de volume, dose ^{90}Y e escore da RM. Média e desvio padrão (dp)

Articulação	Articulação	Média (dp)				
		Vol. Pré-RS (ml)	Vol. Pós-RS (ml)	Redução (%)	^{90}Y (MCi)	RM
Tornozelo	Ausência	8,86 (2,28)	6,79 (2,51)	31,33 (16,08)	1,60 (0,46)	9,83 (5,34)
		9,97 (-)	7,23 (-)	27,48 (-)	2,20 (-)	3 (-)
	Presença	9,04 (2,09)	6,04 (1,17)	26,16 (17,74)	6,03 (1,74)	9,83 (5,34)
	Total					
Joelho	Ausência	118,20 (42,77)	89,15 (34,84)	25,25 (7,91)	6,44 (1,59)	17,40 (5,81)
		44,27 (-)	30,89 (-)	30,2 (-)	4,00 (-)	3 (-)
	Presença	105,88 (48,72)	79,43 (39,20)	26,09 (7,34)	1,6 (0,47)	15 (7,84)
	Total					

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 4- Teste t para amostras pareadas, dados obtidos antes e seis meses após a RS

Articulação	Vol. (ml) Pré-RS	Vol. (ml) Pós-RS	Média (dp)	IC 95% (p valor)
Tornozelo	10,71	5,63	Vol. pré-RS 10,57 (5,86)	0,34; 4,9 (0,031)
Tornozelo	11,2	5,73		
Tornozelo	9,36	8,29		
Tornozelo	5,94	5,15	Vol. pós-RS 6,78 (2,50)	
Tornozelo	7,07	6,4		
Tornozelo	9,97	7,23		
Joelho	44,27	30,89	Vol. pré-RS 99,23 (32,73)	14,01; 38,86 (0,03)
Joelho	125,55	103,47		
Joelho	75,52	59,26		
Joelho	72,35	44,84	Vol. pós-RS 69,20 (18,13)	
Joelho	154,09	119,59		
Joelho	163,50	118,58		

IC da diferença entre as médias antes e depois

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 7 - Box-Plot: volumes (ml) dos joelhos e tornozelos pré e pós-RS

Joelhos

Tornozelos

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 5 - Relação entre a redução percentual de volume e a dose do ^{90}Y dose

Paciente	Articulação	Redução (%)	^{90}Y (mCi)	Coefficiente correlação (IC 95%)
9	Tornozelo	47,43	1,0	-2,08; 1,23 (-0,427)
12	Tornozelo	48,83	1,3	
8	Tornozelo	12,06	1,5	
11	Tornozelo	13,29	1,5	
10	Tornozelo	9,47	2,1	
7	Tornozelo	23,47	2,2	-1,36; 1,421 (0,022)
1	Joelho	30,22	4,0	
4	Joelho	17,58	4,7	
3	Joelho	21,53	5,3	
2	Joelho	44,93	6,0	
5	Joelho	22,38	7,9	
6	Joelho	27,47	8,3	

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 8 - Coeficiente de correlação de Pearson entre Redução percentual de volume (%) e a Dose ^{90}Y nos tornozelos

Fonte: elaborado pelo autor.

Gráfico 9 - Coeficiente de correlação de Pearson entre Redução percentual de volume (%) e a Dose ^{90}Y nos joelhos

5- Discussão

Nesse estudo buscamos uma avaliação quantitativa da membrana sinovial por meio da segmentação das imagens de RM mensurando o volume nos tornozelos e joelhos dos PCH e procuramos correlacionar essas medidas com a dose de RF efetivamente aplicada na articulação. Embora a melhora clínica seja um parâmetro avaliado na maioria dos estudos, é subjetiva, assim a RM permite estudar as alterações “*in situ*” com uma análise quantitativa permitindo o aprimoramento da técnica. Procuramos também analisar outras variáveis relacionadas ao paciente que pudessem estar associadas ao um desfecho do procedimento e interferir com os resultados.

A maioria das articulações alvo (81,8%) era de pacientes que apresentavam hemofilia A grave, resultado coerente com as características epidemiológicas e fenotípicas da doença. Em quatro articulações (16%), os pacientes tinham desenvolvido anticorpo inibidor. A prevalência de inibidores na população com hemofilia, em geral, é de 5 a 7%, O maior contingente encontrado em nosso grupo era esperado, pois os inibidores dificultam o tratamento com concentrados de fator de substituição (“*by-pass*”) desta forma, pacientes com inibidor geralmente apresentam mais complicações ortopédicas do que aqueles sem inibidores (43,44).

A média de idade encontrada foi de 22,3 anos, refletindo a prevalência de hemartroses de repetição e consequente hipertrofia sinovial numa população ainda jovem que não teve acesso à profilaxia primária que consiste na administração contínua e regular de concentrado de fator de coagulação sem que exista doença articular comprovada. A maioria dos nossos pacientes teve acesso somente à profilaxia terciária, ou seja, a administração contínua e regular de concentrado de fator de coagulação após a existência de doença articular comprovada pelo exame físico e por exames de imagem, pelo fato de que o regime de profilaxia primária para a hemofilia A grave foi recentemente aprovado no Brasil (45).

O IMC teve média de 23,06, valor considerado normal, portanto, o IMC, não constituiu uma variável que pudesse predispor a uma maior sobrecarga articular elevando o risco de hemartrose nesses pacientes.

O HJHS teve uma média de 26,94, esse alto valor representa a prevalência de uma saúde articular prejudicada nos pacientes estudados. Em contraste, nos países do norte da Europa e nos Estados Unidos, foi verificado que crianças (4 a 16 anos) tratadas precocemente

e intensivamente com regimes de profilaxia primária intensos apresentam uma “saúde articular” e habilidade funcional perto do ótimo (46).

Observamos uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (presença de articulação alvo ou não) em relação à idade e ao HJHS, ou seja, quanto mais novo e com menor HJHS, o paciente, maior foi a ocorrência de hemartroses após a RS, ou seja, uma menor eficácia do procedimento em pacientes mais jovens e com articulações mais preservadas. Esse achado pode estar relacionado ao fato de que meninos mais saudáveis têm atividade física mais intensa e estão mais expostos a traumas articulares do que os PCH mais velhos, com maior comprometimento articular e alguma debilidade funcional. Esses dados podem constituir um alerta para que seja instituído um seguimento mais rigoroso para os pacientes mais jovens e com articulações mais preservadas, na intenção de prevenir a artropatia.

Não houve evidência de diferença entre os grupos em relação ao IMC, em relação ao tipo e gravidade da doença, em relação à presença de anticorpo inibidor nem em relação ao tipo de articulação, joelho ou tornozelo.

Como já foi verificado, a RS é um método efetivo na redução da sinovite hemofílica e das hemartroses, em todos os grupos de pacientes, independente da presença de inibidor, tipo de articulação envolvida, da magnitude de hipertrofia sinovial, e da presença de sinais radiográficos de degeneração articular (47). Desta forma, outros fatores devem estar associados à resposta à RS como a presença de algum grau de atividade inflamatória na articulação (48). Processos inflamatórios por sobrecarga ou traumas podem estar envolvidos nesse processo, como sugerem nossos dados.

Para o grupo dos 12 pacientes que foram submetidos aos exames de RM, o escore da escala aditiva da RM nos joelhos foi 15; e nos tornozelos, 9,83, altos valores que evidenciam uma deterioração articular nessas articulações frequentemente acometidas nos PCH. Esses números demonstram, mais uma vez, a condição de uma população que não foi tratada com a profilaxia primária e que já evoluíram para uma artropatia considerada avançada na classificação pela RM (25).

O volume medido nos tornozelos antes da RS teve média de 9,04 ml. A aferição quantitativa por meio de sequenciamento de imagens dessa articulação não foi encontrada em outros estudos para comparações. Para sua determinação consideramos a membrana sinovial das articulações tibiotalar, talofibular e talocalcânea. Alguns estudos apontam a existência de comunicação entre a articulação do tornozelo e a subtalar em cerca de 14% dos casos (49,50).

Quando havia nítida comunicação da membrana e/ou a presença de hemartrose ou líquido sinovial comunicando a articulação tibiotalar com a talocalcânea, esta foi incluída na segmentação para o cálculo do volume final, tendo em vista o fato de que o RF distribui-se por todo o conteúdo intracapsular. Foi possível constatar nas imagens que a articulação subtalar está, na maioria dos casos, sem sinais de hipertrofia sinovial ou artropatia nos PCH estudados.

A medida de volume da membrana sinovial nos joelhos teve uma média de 105,9 ml. Medidas com sequenciamento de imagem em joelhos de pacientes com AR foram diferentes, tiveram uma média de 147 ml (33). O fato de haver crianças na nossa amostra pode explicar a menor magnitude de volume encontrada na nossa amostra reforçando a necessidade de estudos específicos para os PCH. Deve ser ressaltado, ainda, o fato de que a fisiopatologia autoimune e inflamatória da doença reumática e a população acometida pela AR, que é na maioria do sexo feminino e adulto, dificultam comparações entre os grupos desses pacientes e os PCH, os quais têm uma sinovite induzida pelo ferro, são do sexo masculino e jovens.

A redução percentual do volume após a RS nos joelhos teve uma média de 26,16 e nos tornozelos de 26,09. Este número nos permite verificar que o resultado, em termos de ablação sinovial, é bastante semelhante para as duas articulações.

Um fato relevante é que, embora a redução percentual do volume tenha sido semelhante nos joelhos e tornozelos, a dose média de ^{90}Y injetada foi proporcionalmente maior nos tornozelos. Se analisarmos relativamente ao volume das articulações, ou seja, 1mCi de ^{90}Y aplicado para cada 17,6 ml de membrana sinovial no joelho e 1 mCi para cada 5,6 ml no tornozelo, observamos que a dose injetada foi 68% maior nos tornozelos.

Durante o segmento clínico ambulatorial observamos uma ocorrência de necrose tecidual no tornozelo após três meses da RS, manifestada por uma úlcera actínica no exato local da punção articular. Essa lesão necessitou de intervenção cirúrgica para resolução. Há relatos de casos de complicações semelhantes após RS com ítrio em tornozelos para tratamento da sinovite reumática e vilonodular (51,52). Não houve complicação nas RS realizadas nos joelhos.

Houve diferença estatisticamente significativa no volume da sinóvia pré e pós-RS nos tornozelos e joelhos, o que pode sugerir que haja uma redução macroscópica do conteúdo sinovial mediada pelos efeitos da radiação β . Outras pesquisas com medidas quantitativas por meio de RM evidenciaram uma tendência à redução do volume na aferição após tratamento com ítrio e hênio-166 (^{166}Ho) nos joelhos em pacientes com AR (33,53).

Não houve correlação entre a redução percentual de volume e a dose de ^{90}Y aplicada para os tornozelos e joelhos. Avaliações mais precisas da membrana sinovial com RM combinadas com dosimetria pela simulação de Monte Carlo podem também ser usadas para alcançar uma melhor estratégia de planejamento da RS com os radionucleotídeos (54).

Nosso estudo apresentou vieses de aferição. O relato do paciente quanto ao número de hemartroses e o consumo maior dos fatores de coagulação foram os critérios utilizados para a caracterização da articulação alvo, indicação da RS e análise do desfecho. Entretanto, muitos pacientes e seus médicos assistentes não têm a certeza da ocorrência do evento. Como a maioria dos nossos pacientes já apresenta artropatia, muitos deles têm sinovite inflamatória, porém são diagnosticados e tratados como hemartrose. Exames de RM podem auxiliar nesse diagnóstico, mas não estão facilmente disponíveis e é dispendioso, o que inviabiliza o seu uso rotineiro. O ortopedista que realizou a RS foi quem fez o sequenciamento das imagens nas RM, o que pode levar a uma avaliação com parcialidade, configurando o outro viés de aferição.

O pequeno número de pacientes, a dificuldade na realização dos exames de RM, a curta duração do acompanhamento, além da falta de estudos para comparação na avaliação do volume sinovial nas articulações também foram fatores limitantes.

6 - CONCLUSÕES

Houve redução no volume da membrana sinovial após a RS, no entanto, não foi observado correlação com a dose efetiva de ^{90}Y aplicada. A dose administrada de ^{90}Y nos tornozelos, em proporção ao volume da membrana sinovial, foi maior que a dose injetada nos joelhos. Pacientes mais jovens e com estado articular mais saudável mantiveram articulações alvo após a RS, o que sugere a necessidade de uma supervisão mais rigorosa desses pacientes ao longo do tempo.

Declaração de Conflito de Interesse

Os autores não receberam qualquer bolsa de estudo ou patrocínio para a realização da pesquisa ou preparo deste estudo. Declaram ainda, que não receberam pagamento ou outros benefícios, ou obtiveram qualquer acordo para fornecer benefícios a entidades comerciais. Nenhuma entidade comercial pagou, direcionou, ou concordou em pagar ou direcionar qualquer benefício para fundo de pesquisa, fundação, instituição educacional ou organizações de caridade sem fins lucrativos, dos quais os autores são associados.

REFERÊNCIAS¹

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2015. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J.* 2010; 6(1):37-42.
3. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-18.
4. van Vulpen LFD, Mastbergen SC, Lafeber FPJG, Schutgens REG. Differential effects of bleeds on the development of arthropathy – basic and applied issues. *Haemophilia.* 2017;23(4):521–7.
5. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):1895-902.
6. Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2002;8(2):98–103.
7. Hoots WK, Rodriguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 3:4–9.
8. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935–9.
9. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17(Suppl. 2):1–23.
10. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C, Simpson ML, Kakodkar NC, Cong L. Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies. *Haemophilia.* 2012;18(3):310–8.
11. Rampersad AG, Shapiro AD, Rodriguez-Merchan EC, Maahs JA, Akins S, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5):465–70.
12. Fernandez-Palazzi F. Treatment of acute and chronic synovitis by non-surgical means.

¹ Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) [Internet]. 3a ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016 [citada 2018 dez]. Disponível em: <http://www.livrosabertos.sibi.usp.br/portaldelivrosUSP/catalog/view/115/98/495-1>

- Haemophilia. 1998;4(4):518–23.
13. Fettich J. Radio-synoviectomy in patients with haemophylic arthropathy: medical, dosimetric and economic aspects. Annual Congress of The European Association of Nuclear Medicine. Stanbul; 2005. p. 18–9.
 14. Corte-Rodriguez EC, Quintana M, De La Corte-Rodriguez H, Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. Haemophilia. 2007;13(3):32–7.
 15. Calegario JU. Avaliação clínica após um ano da sinovectomia por Samário- 153 hidroxapatita em pacientes com artropatia hemofílica [tese]. Brasília, DF: Universidade de Brasília; 2007.
 16. Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology. J Nucl Med. 2015;46 Suppl 1:48–55.
 17. Chatal J-F, Hoefnagel CA. Radionuclide therapy. Lancet. 1999;354(9182):931–5.
 18. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. Rev Bras Ciências Farm. 2006;42:151–65.
 19. Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards JC, Ell PJ. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. J Nucl Med. 1995;36(1):51–7.
 20. Rodriguez-Merchan EC. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. Haemophilia. 2001;7(1):1–5.
 21. Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ. The technique of synoviorthesis. Haemophilia. 2001;7 Suppl 2:11–5.
 22. Thomas S. Efetividade da radiossinoviortese na sinovite hemofílica comparando-se três radiofármacos: citrato de ítrio-90, hidroxapatita ítrio-90e hidroxapatita samário-153 [tese]. Rio de Janeiro, RJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2013.
 23. Zanzonico PB, Binkert BL, Goldsmith SJ. Bremsstrahlung radiation exposure from pure beta-ray emitters. J Nucl Med. 1999;40(6):1024–8.
 24. Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SMJ, Silva M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. Haemophilia. 2008;14 Suppl 3:170–6.
 25. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. O Sistema Internacional de Unidades: Suplemento 2014: Atualizações para a 1ª Edição Brasileira (2012) referente a 8ª Edição do BIPM (2006) da Brochura SI. Rio de Janeiro, RJ: Inmetro; 2014.
 26. Johnson LS, Yanch JC. Calculation of beta dosimetry in radiation synovectomy using Monte Carlo simulation (EGS4). Med Phys. 1993;20(3):747–54.
 27. Torres Berdeguez MB, Thomas S, Rafful P, Arruda Sanchez T, Medeiros Oliveira

- Ramos S, Souza Albernaz M, et al. A new approach for radiosynoviorthesis: A dose-optimized planning method based on Monte Carlo simulation and synovial measurement using 3D slicer and MRI. *A. Med Phys.* 2017;44(7):3821–9.
28. Stabin MG, Brill AB. State of the art in nuclear medicine dose assessment. *Semin Nucl Med.* 2008;38(5):308–20.
 29. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: Present and future. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:107–14.
 30. Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in hemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia.* 2000;6(6):658–63.
 31. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Lorenzen I. Quantitative assessment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist: an easily obtained MRI score reflects the synovial volume. *Br J Rheumatol.* 1996;35(10):965–71.
 32. Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis - Image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology.* 2008;47(1):13–21.
 33. Creamer P, Keen M, Zananiri F, Waterton JC, Maciewicz RA, Oliver C, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the knee: a method of measuring response to intra-articular treatments. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(6):378–81.
 34. Lange-brokaar BJE De, Ioan-facsinay A, Yusuf E, Visser AW, Kroon HM, Andersen SN, et al. Degree of synovitis on MRI by comprehensive whole knee semi-quantitative scoring method correlates with histologic and macroscopic features of synovial tissue in inflammation in knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22(10):1606–13.
 35. Thomas S. A new approach for radiosynoviorthesis: A dose-optimized planning method based on Monte Carlo simulation and synovial measurement using 3D slicer and MRI. *Med Phys.* 2017;44(7):3821–9.
 36. Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia.* 2008;14(3):162–9.
 37. Lundin B, Babyn P, Doria AS, Kilcoyne R, Ljung R, Miller S, et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2005;11(2):109–15.
 38. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett C, Smith G, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage.* 2006;31(3):1116–28.
 39. Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Resolução CNEN 164, de 07 de março de 2014. Dispõe sobre a alteração do item 5.4.3.1 da Norma CNEN NN 3.01 Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica, que

- define a otimização médica da proteção radiológica aplicável à área de medicina nuclear. Brasília, DF: CNEN; 2014.
40. Tandon P, Malpani BL, Venkatesh M, Bhatt BC. Estimation of radiation dose at various depths for commonly used radionuclides in radiosynoviorthesis in a tissue equivalent material. *Med Phys*. 2006;33(8):2744.
 41. Shen S, De Nardo GL, Yuan A, De Nardo DA, De Nardo SJ. Planar gamma camera imaging and quantitation of yttrium-90 bremsstrahlung. *J Nucl Med*. 1994;35(8):1381–9.
 42. Riera E, Collado A, Llinares E, Moragas G, Garcia JR, Lome F. Yttrium PET-CT images assessing radioisotopic knee synoviorthesis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(2):134–5.
 43. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B, et al. European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(5):606–12.
 44. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A : a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9:418–35.
 45. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 364, 6 de maio de 2014. Aprova o protocolo de uso de profilaxia primária para hemofilia grave. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
 46. Groen W, van der Net J, Bos K, Abad A, Feldman BM, Helders P, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. *Haemophilia*. 2011;17(5):783–90.
 47. De La Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. What patient, joint and isotope characteristics influence the response to radiosynovectomy in patients with haemophilia? *Haemophilia*. 2011;17(5):990–8.
 48. Gringeri A, Ewenstein B RA. The burden of bleeding in haemophilia : is one bleed too many ? *Haemophilia*. 2014;20:459–63.
 49. Carmont MR, Tomlinson JE, Blundell C, Davies MB, Moore DJ. Variability of joint communications in the foot and ankle demonstrated by contrast-enhanced diagnostic injections. *Foot Ankle Int*. 2009;30(5):439–42.
 50. Mandl P, Bong D, Balint P V, Hammer HB, Miguel M, Naredo E, et al. Sonographic and anatomic description of the subtalar joint. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(1):119–23.
 51. Bickels J, Isaakov J, Kollender Y, Meller I. Unacceptable complications following intra-articular injection of yttrium 90 in the ankle joint for diffuse pigmented villonodular synovitis. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2008;90(2):326–8.
 52. García-Colmenero L, Martín-Ezquerro G, Monfort J, Pujol RM. Persistent cutaneous

- ulcers after Yttrium-90 synovectomy, an unusual complication: two case reports and a review of the literature. *Int Wound J.* 2017;14(3):508–11.
53. Lee SH, Suh JS, Kim HS, Lee JD, Song J, Lee SK. MR evaluation of radiation synovectomy of the knee by means of intra-articular injection of holmium-166-chitosan complex in patients with rheumatoid arthritis: Results at 4-month follow-up. *Korean J Radiol.* 2003;4(3):170–8.
 54. Barbara M, Berdeguez T, Thomas S, Medeiros S, Sá LV De, Milian FM, et al. Dosimetry in radiosynovorthesis: 90 Y vs . 153 Sm. *Health Phys.* 2018;114(1):1–6.
 55. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK, Haemophilia R, States G. Pathogenesis of haemophilic synovitis : experimental studies on blood-induced joint damage. 2007;13:10–3.
 56. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC J-Y V. Radiosynovectomy in hemophilia : quantification of its effectiveness through the assessment of 10 articular parameters. 2011;90:928–35.
 57. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer ALW, Mawhinney S, States M, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. 2000;162–9.
 58. Groen W, van der Net J, Bos K, Abad A, Feldman BM, Helders P, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. 2011;783–90.

Apêndice A - Termo de consentimento

p. 1/2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Campus Universitário Monte Alegre – Fone: 3602-2329 – FAX: 3633-0336
Cep: 14048-900 Ribeirão Preto – São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

NOME DA PESQUISA: Avaliação quantitativa da membrana sinovial nos tornozelos e joelhos de pacientes com hemofilia submetidos à radiosinoviotese com ítrio

Pesquisador: Andréa Fernandes Magalhães
Orientador: Prof. Dr. Edgard Eduard Engel

O senhor ou seu filho, por serem portadores de hemofilia, são convidados a participar desta pesquisa que tem como objetivo usar o seu exame de ressonância magnética das articulações (juntas) a fim de encontrar a melhor dose de remédio para o tratamento da hemartrose (sangramento nas articulações).

Muitas pessoas com hemofilia têm sangramento dentro das articulações (hemartroses). O revestimento interno da junta, chamado membrana sinovial, que produz o líquido lubrificador da junta, fica engrossado e inflamado (o que é chamado de sinovite crônica). Isso causa mais sangramento e piora a doença. Com o passar do tempo a cartilagem fica danificada, ocorre dor, perda dos movimentos e os ossos podem ficar unidos uns aos outros.

A injeção de alguns remédios especiais dentro das articulações serve para melhorar a doença da junta que sangra. Em outros lugares do mundo, este procedimento é realizado desde 1971. No Brasil começou em 2003. Essa injeção pode ser feita com dois tipos de materiais radioativos, o samário-hidroxiapatita e o ítrio-hidroxiapatita. O tratamento se chama: sinovectomia radioativa ou radiosinoviotese.

O senhor (ou seu filho) já fez esse tratamento, e antes disso o senhor fez um exame, a ressonância magnética, que serve para ver a maioria das alterações que estão acontecendo dentro da sua articulação, seus ossos, o desgaste da cartilagem e os efeitos

dos sangramentos.

Os pesquisadores querem a permissão do senhor para avaliar as suas ressonâncias magnéticas da articulação, realizadas antes e depois de seis meses do tratamento.

O senhor poderá desistir de participar desta pesquisa a qualquer momento, isto não modificará o seu tratamento.

O seu nome e sua doença não serão divulgados na pesquisa.

O senhor não receberá dinheiro para pagar as suas despesas com transporte e alimentação.

Se acontecer algum dano decorrente da participação na pesquisa, o senhor tem direito a indenização conforme as leis vigentes no país.

Em caso de dúvidas sobre seu tratamento poderá entrar em contato com o hemocentro ou com a Dra. Andréa pelo telefone 16 981110752 ou e-mail magalhães@hcrp.usp.br.

Para qualquer pergunta sobre seus direitos como participante deste estudo, ou se pensa que de alguma forma foi prejudicado pela sua participação, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deste Hospital pelo telefone 16 3602-2228, com funcionamento das 8 h às 17 h, ou e-mail cep@hcrp.fmrp.usp.br.

Após ter lido, entendido e ter suas dúvidas esclarecidas sobre esse documento, caso concorde em participar, escreva seu nome inteiro, a data de hoje e assine.

Este documento é feito em duas vias e uma delas ficará com o senhor.

Data -----

Nome -----

Assinatura -----

Nome do pesquisador -----

Assinatura do pesquisador -----

Apêndice B – Manuscrito de submissão

1. Title page

Quantitative assessment of the synovial membrane in the knees and ankles of patients with haemophilia subjected to radiosynoviorthesis with yttrium

Andréa Fernandes Magalhães¹, Luciana Correa O. de Oliveira², Felipe Arriva Pitella³, Lauro Wichert Ana⁴, Edgard Eduard Engel⁴, Claudio Henrique Barbieri⁴

¹Department of Health Sciences Applied to the Locomotor System (Orthopaedics/Traumatology), Ribeirão Preto Medical School University Hospital, São Paulo University, Brazil.

²Department of Internal Medicine, Division of Haematology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

³Department of Internal Medicine, Division of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

⁴Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Addresses: Blood Centre of Ribeirão Preto, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil. Rua Tenente Catão Roxo, 2501, Zip Code 14051-140. Ribeirão Preto - São Paulo, Brazil.

Correspondence and proofs should be sent to: Andréa Fernandes Magalhães

E-mail: magalhaesandrea5@yahoo.com.br

[Running title: Haemophiliac synovium after radiosynoviorthesis](#)

Keywords: Haemarthrosis, haemophilic arthropathy, radiosynoviorthesis, synovitis, magnetic resonance imaging, image analysis

2. Abstract

Introduction: Radiosynoviorthesis (RSO) is one treatment option to recurrent haemarthrosis in patients with haemophilia (PWH). **Aim:** To evaluate the effects of RSO with yttrium-90 on synovial membrane volume in the ankles and knees of PWH and patients characteristics'

related to RSO outcome. **Methods:** A prospective cohort study examined the joints of 25 PWH who presented target joints and were subjected to RS. Two groups were compared: those who retained target joints following RSO, and those who did not. Magnetic resonance images (MRI) of six ankles and six knees were acquired prior to, and 6 months after RSO, to assess synovial membrane volume, haemophilia arthropathy MRI scale, and correlations with the yttrium-90 dose injected. Groups were analysed by age, haemophilia type and severity, joint, body mass index (BMI), inhibitor and Haemophilia Joint Health Score (HJHS). **Results:** Synovial membrane volume showed significant reduction after RSO ($p = 0.03$), but no correlation with the yttrium dose. In proportion to the synovial membrane volume, doses injected to the ankles were 68% larger than those injected to the knees. Furthermore, 16% of the complications were observed after ankle RSO. Younger patients with a lower HJHS ($p < .05$) retained target joints after RSO. Inhibitor, joint type, type and severity of disease showed no significant differences between groups. **Conclusion:** Synovial membrane volume is reduced after RS, regardless of the effective ^{90}Y dose. Younger patients with healthier articular status retained target joints after RSO, suggesting the need for a closer view of these patients.

3- Main body of text

Introduction

Haemarthrosis are common in patients with haemophilia (PWH), which is a deficiency in coagulation factors VIII or IX. The origin of intra-articular bleeding is the synovial membrane, more specifically, the sub-synovial vascular plexus. After several episodes of haemarthrosis, the synovium becomes highly hypertrophied, and in more advanced cases of haemophilic synovitis, the synovium appears villous and significantly enlarged [1]. The hypertrophied synovium becomes resistant to clinical treatment, and surgical excision may be necessary, despite the high degree of surgical difficulty and complications, such as postoperative bleeding, capsular adherence and joint rigidity.

Among other options of clinical therapy, radiosynovectomy, also known as radiosynoviorthesis (RSO) has been shown to be an effective treatment for chronic haemophilic synovitis [2, 3]. Thus, RSO constitutes an alternative treatment to surgery in patients with repetitive haemarthrosis, whenever prophylactic clotting factor replacement therapy fails, or when patients develop inhibitors.

Among other factors, the success of RSO depends on the therapeutic dose effectively delivered to the target tissue. Hypertrophy of the synovium should be considered when

calculating the proper volume injected and the radioactive dose, to achieve appropriate distribution and obtain the expected therapeutic response.

Several radioisotopes can be used for RSO. However, the ideal radioisotope should be a pure beta emitter, with a limited range of penetration through tissues and a moderate physical half-life. The most commonly applied radioisotopes are yttrium-90 (^{90}Y) citrate colloid and rhenium-186 (^{186}Re) sulphide colloid, as used in Europe, or yttrium-90 (^{90}Y) hydroxyapatite colloid and samarium-153 (^{153}Sm) particulate hydroxyapatite, as used in Brazil [4-6]. Improvements following RSO seem to be independent of patient and joint characteristics; however, to our knowledge, dose has not yet been the subject of any investigation [7].

Studies with 3D magnetic resonance images (MRI) have demonstrated that features such as the degree of reduction in synovial membrane volume and thickness in the knees of PWH could be considered as a guide to aid and select the most suitable radionuclide and respective dose [8]. However, there have been no similar studies for the ankle joint.

The present study was designed to analyse whether any correlation exists between changes in the volume of the synovial membrane and radiopharmaceutical dose injected in the knee and ankle of PWH. In addition, other variables, such as age, haemophilia type, affected joint, body mass index (BMI), inhibitor presence and Haemophilia Joint Health Score (HJHS) were explored.

Materials and methods

This was a cohort study, carried out with PWH at a major regional haemotherapy centre associated with a university hospital. The study was approved by the Ethics Committee of the hospital, and an informed consent form was signed by all patients prior to their enrolment. All procedures were performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

Patients who had at least three or four bleeding episodes over the previous 6-month period in the same joint, henceforth referred to as a target joint [9], were considered candidates for RSO.

The inclusion criteria included was the presence of a target joint, according to patient-provided information, despite prophylactic factor replacement. The exclusion criteria included previous occurrence of infection or prior neoplasm. A group of 22 PWH presenting with

target joints were subjected to RSO. A total of 25 joints were treated, including 18 knees and seven ankles.

Clinical evaluation

An expert physiotherapist performed clinical evaluations before RSO by applying a measurement and classification instrument known as the HJHS, which was developed by the International Prophylaxis Study Group (IPSG) and is recommended by the World Federation of Haemophilia (WFH) [10]. Twelve patients with a target joint (six knees and six ankles) also had MRI performed both before, and six months after RSO.

Isotope injection

The isotope available for the procedure was yttrium-90 (^{90}Y) hydroxyapatite colloid. The intra-articular injection was carried out on an outpatient basis, with the patient being admitted in the morning and discharged in the afternoon. In all cases, RS was administered under haemostatic replacement, with the clotting factors being administered 30 min prior to intra-articular injection of the radioisotope. The RSO was performed in a similar manner to that performed for joint fluid aspiration (arthrocentesis) [11](21), with a 21 gauge needle being introduced to the medial compartment of the knee, or lateral recess of the ankle. The procedure was consistently performed by the same orthopaedic surgeon.

The following clinical variables were recorded for patients at the time of RSO: age; haemophilia type and severity; presence of a circulating inhibitor and bone mass index. The isotope was supplied by the Nuclear Medicine Sector of the institution, where a specialist was responsible for preparing the correct radiopharmaceutical doses, as previously calculated, by taking into account hypertrophy of the joint and synovium. Other data concerning the isotope were also recorded, including the administered radioactive dose, and residues present in the syringe and three-way system immediately after injection.

The prescribed radiation protocol was established by Thomas et al. [8]. According to those authors, the activity of an administered radiopharmaceutical should be adjusted depending on the physical examination and joint evaluation by MRI. Patients with extremely large knees received from 5 to 10 mCi (milliCurie), or 222 to 370 MBq (mega Becquerel) of radioactivity, corresponding to 6 to 10 mCi patients with smaller knees received from 111 to 148 MBq of radioactivity, or 3 to 4 mCi. For the ankles, between 37 and 74 MBq of radioactivity, or 1 to 2 mCi (1 mCi = 37 MBq) was administered [12].

Magnetic Resonance Imaging Protocol:

Routine 2D MRI exams were obtained from 12 PWH, totalling six knees and six ankles. The remaining patients were not examined owing to a series of logistic difficulties. A 1.5-Tesla MRI system (Philips Achieva 1.5-T MRI System, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) was used and the images were obtained before RS, and 6 months after the procedure (Fig. 1).

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of a 33-year-old patient with haemophilic arthropathy of the knee. The T2-weighted SPIR (Spectral Presaturation with Inversion Recovery) image shows highly enhanced joint effusion. The hypertrophic synovium with black hemosiderin deposits is irregular with variable composition and different thicknesses along the articular surface (arrow). Adjacent soft tissues appear light grey (left).

Magnetic resonance imaging obtained six months after treatment shows that the size of the synovium (arrow) and extent of joint effusion have both been reduced (right).

The 20-step additive scale [13] developed by the IPSG, derived from the original progressive Denver [14] and additive European MRI scales [15] was applied. Synovial membrane volume was measured using free, open-source software (ITK SNAP) [16]. The synovial membrane of each sagittal T2-weighted SPIR (Spectral Presaturation with Inversion Recovery) slice was outlined, cluster values of the synovium were obtained from multiple regions of interest, enhanced pixels on a segmented image were counted, and the relevant areas were automatically calculated. The volume (measured in mL) of the synovial membrane was obtained by summing the values measured for each sliced area. The T2 sequence enhances the signals of joint effusion and tissues that contain water. Other tissues, like hyaline

cartilage, bone marrow lesions, synovial cysts and synovial membranes impregnated with hemosiderin, appear black. Consequently, a manual correction using the Paint Effects and Erase Label tools was required to eliminate blemishes. Segmentation was performed by the same senior orthopaedic surgeon, who performed the joint injections and who had previous training the use of the software.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the R software (2016), a language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Descriptive measures (clinical characteristics of patients) were presented as continuous variables. The 95% confidence intervals of the estimated differences between groups and the p -values based on the Student's t -test for independent samples were calculated. For categorical variables, contingency tables were constructed and p -values based on Fisher's exact test were calculated. A p -value of 0.05 was considered significant.

Descriptive measures of synovial membrane volume and MRI scores were presented for the 12 patients. The differences in synovium volume pre- and post-RSO were evaluated using p -values, Student's t -test paired samples, and 95% confidence intervals, according to the outcome (presence or absence of target joints post-RSO). Results of the data obtained are presented as mean and standard deviation.

The reproducibility of the quantification of volume was evaluated. Intra-observer variation was expressed as mean percentage, average absolute variation and Pearson's correlation coefficient.

Results

General results: The mean age of the whole group was 22.3 years. Eighteen patients presented severe haemophilia A (81.8%); three, moderate haemophilia A (13.6 %); and one patient presented moderate haemophilia B. Four patients (18.2%) developed neutralising antibodies (inhibitors). The mean BMI was 23.06, whereas the mean HJHS was 26.94, despite six missing values. Haemostatic treatment was administered on a prophylactic basis to patients without inhibitor antibodies, whereas those with inhibitors only received on-demand treatment.

The occurrence of new bleeding episodes after RSO was significantly higher ($p = 0.001$) in younger patients and those with a low HJHS score ($p = 0.0034$). The BMI ($p = 0.556$), haemophilia type and severity ($p = 0.63$), presence of inhibitor ($p = 0.527$) and

affected joint ($p = 0.618$) showed no significant differences between groups. These data are presented in Tables 1 and 2.

According to the clinical findings, all joints presented some reduction in swelling, accompanied by a reduction in pain and intra-articular bleeding episodes. No complications were noted in the knees examined. However, an actinic lesion occurred in one ankle, with an area of skin necrosis, which required surgical treatment.

MRI group: The mean overall MRI additive scale score was 12.4, with 15.2 being observed for the knee and 9.83 for the ankle. The mean joint volume before injection of the isotope was 105.9 mL for the knee and 9.04 mL for the ankle, decreasing to 69.2 mL and 6.78 mL, respectively, post-RSO. This represented a 26.16% and 26.09% reduction, respectively, at 6 months after injection. The mean ^{90}Y dose injected was 6.05 mCi for the knee and 1.66 mCi for the ankle. These data are presented in Table 3.

Differences between joint volume pre- and post-RSO were significant ($p = 0.03$ for the knee and $p = 0.031$ for the ankle). The data are presented in Table 4.

Correlations between percentage volume reduction and ^{90}Y dose were not observed for the knee ($r = 0.022$) or ankle ($r = -0.427$) (Table 5).

High intra-observer reproducibility was demonstrated. The absolute intra-class correlation coefficient for volume quantification prior to RS was 0.968, and post-RS was 0.901; the corresponding Pearson correlation coefficients were 0.966 and 0.893, respectively.

Discussion

In this study, we examined whether certain variables related to the patient and specific joints might have been correlated with a better or poorer response to RSO. The average age of the patients was 22.3 years, reflecting the prevalence of recurrent haemarthrosis in a relatively young population. Most of the target joints were observed in patients with severe haemophilia A, which is consistent with the epidemiological and phenotypical characteristics of the disease.

Inhibitory antibodies were observed in 16% of the patients. The overall prevalence of inhibitors in unselected haemophiliac populations is reportedly 5–7% [17]. The comparatively high prevalence found in our group was expected, because inhibitors render treatment with replacement factor concentrates difficult; thus, patients with inhibitors generally have more orthopaedic complications than those without [18].

The mean BMI was 23.06, which is considered normal. This means that this variable was not a predisposing factor for joint overload. The mean HJHS was 26.94. This relatively high value indicates the existence of joint damage in a population that did not have access to primary prophylaxis. As prophylactic treatment for severe haemophilia A was only recently established in Brazil [19], these patients only had access to tertiary prophylaxis (treatment initiated after articular disease). In contrast, boys with severe haemophilia A from two European and three North American treatment centres, who were treated intensively, showed near optimal joint health and functional ability [20].

Regarding the presence of target joints, statistically significant relationships were found among recurrent joint bleeding and mean patient age and HJHS. The recurrence of bleeding episodes after RSO was significantly higher in younger patients and patients with a lower HJHS score. This suggests that the more preserved joints were in fact more prone to those bleeding episodes, after treatment. As the current scale correlates well with overall global physical assessments of joint health, the bleeding episodes may be related to higher levels of physical activity and joint trauma to which younger, healthier boys are typically exposed. Thus, a more rigorous follow-up and intensive treatment is needed in this group, in order to prevent arthropathy. Controversially, following RSO, improvements were observed to be independent of patient age and HJHS, according to other findings in the literature [7].

The BMI, severity and haemophilia type, presence of inhibitor antibody and affected joint showed no significant differences between groups. According to Queirol-Giner et al. RSO provides effective treatment of chronic haemophilic synovitis, and is effective in all patient groups, independently of the presence of circulating inhibitory antibodies, type of joint involved, degree of synovial membrane hypertrophy and presence of radiographic findings of joint degeneration (arthropathy) [21]. Thus, other factors are likely associated with the response to RS, given the presence of some degree of secondary or traumatic inflammatory activity in the joint [22].

We also used MRI to quantitatively assess the synovial membrane volumes of ankles and knees to analyse whether changes in volume post-RSO were correlated with therapeutic RP doses delivered to joints.

No significant differences were noted between the percentage reduction in synovial membrane volume and radiopharmaceutical dose administered to knees and ankles. Quantification of synovial joint features using diagnostic imaging, such as MRI, combined

with a Monte Carlo simulation, can be used to develop a treatment plan strategy for RS with radioisotopes [23].

However, in the present study, synovial membrane volumes were significantly reduced following exposure to radiation. The MRI-based estimates of synovial membrane volume have been previously correlated with clinical, laboratory, imaging and histological measures of inflammation, and predict erosive progression and indicate rapid changes following various types of treatment in the patient with rheumatoid arthritis [24].

One relevant fact is that although the percentage volume reduction was similar in the knees and ankles, the mean dose of ^{90}Y injected was 68% larger in the ankles. One patient developed full-thickness skin necrosis around the injection site on the ankle three months after RSO, necessitating surgical debridement and secondary wound closure. Other authors have reported persistent cutaneous ulcers after RSO with ^{90}Y [25].

The present study has several limitations. First, patients are not always aware of the occurrence of haemarthrosis, and sometimes they may have arthritic joint infusions, but refer to them as haemarthrosis. This fact most likely leads to an overestimation of bleeding. Other limitations include the relatively small number of patients and short duration of follow-up. In addition, to our knowledge, there have been no previous studies with which comparisons of ankle assessments can be drawn.

Conclusion

Synovial membrane volume was reduced after RS; however, no correlation with the effective ^{90}Y dose was noted. The effective ^{90}Y dose administered to the ankles, in proportion to the volume of the synovial membrane, was higher than that injected to the knees. Younger patients and those with healthier articular status retained target joints after RSO, which suggests the need for a closer view of these patients over time.

Acknowledgements

This work had no financial support.

Disclosures

The authors state that they have no interests, which might be perceived as posing a conflict or bias.

Author contributions

MAF, CLOO and BCH conceived the study and were involved in study design, acquisition of data, analysis of data and manuscript preparation; MAF, CLOO, EEE, FAP, LWA and BCH were involved in the interpretation of data and revision of the manuscript. All authors read and approved the final version of the paper.

References

1. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK, Haemophilia R, States G. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. 2007;13:10–3.
2. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in hemophilia: quantification of its effectiveness through the assessment of 10 articular parameters. 2011;90:928–35.
3. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, et al. Joint protection in haemophilia. Haemophilia. 2011;17(Suppl. 2):1–23.
4. Rodriguez-Merchan EC. Radionuclide Synovectomy (Radiosynoviorthesis) in Hemophilia: A Very Efficient and Single Procedure. Semin Thromb Hemost. 2003;29(1):097-100.
5. Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards JC, Ell PJ. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. J Nucl Med. 1995;36(1):51–7.
6. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. Ann Rheum Dis. 1993;52(7):548–50.
7. De La Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. What patient, joint and isotope characteristics influence the response to radiosynovectomy in patients with haemophilia? Haemophilia. 2011;17(5):990–8.
8. Thomas S. A new approach for radiosynoviorthesis: A dose-optimized planning

- method based on Monte Carlo simulation and synovial measurement using 3D slicer and MRI. *Med Phys*. 2017;44(7):3821–9.
9. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935–9.
 10. Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia*. 2008;14(3):162–9.
 11. Roduiguez-Merchan EC, Goddard N. The technique of synoviorthesis. *Haemophilia*. 2001;7(2):11–5.
 12. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium 90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):211–6.
 13. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962–70.
 14. Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. 2004;383–9.
 15. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. 2000;162–9.
 16. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett C, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. 2006;31:1116–28.
 17. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A : a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9:418–35.

18. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(5):606–12.
19. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria n. 364, 6 de maio de 2014. Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. Mai 2014.
20. Groen W, van der Net J, Bos K, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. 2011;783–90.
21. Querol SBF. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients. 2017;(July):1–7.
22. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Lorenzen I. Quantitative assessment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist: an easily obtained MRI score reflects the synovial volume. *Br J Rheumatol*. 1996;35(10):965–71.
23. Barbara M, Berdeguez T, Thomas S, et al. Dosimetry in radiosynovorthesis: 90 Y vs . 153 Sm. *Health Phys*. 2018;114(1):1–6.
24. Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis - Image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology*. 2008;47(1):13–21.
25. García-Colmenero L, Martín-Ezquerro G, Monfort J, Pujol RM. Persistent cutaneous ulcers after Yttrium-90 synovectomy, an unusual complication: two case reports and a review of the literature. *Int Wound J*. 2017;14(3):508–11.

Tables

Table 1. Analysis of outcome with respect to continuous variables

Variable	N	T.J.	Min.	First quartile	Media	Third quartile	Max.	SD	95% CI (<i>p</i> -value)
BMI	21	Absent	16.20	19.95	23.34	25.45	37.80	5.59	-4.35; 7.88
BMI	4	Present	16.00	17.3	21.57	24.92	25.30	4.08	(0.556)
Age	21	Absent	11,00	21.25	24.23	29.50	39.00	7.35	6.51;18.06
Age	4	Present	7,00	8.00	12.00	15.00	15.00	3.83	(0.001)
HJHS	16	Absent	16	23	30.75	33	65	11.77	12.08;36.08
HJHS	3	Present	3.00	3.00	6.67	8.50	14.00	6.35	(0.0034)

N - number; T.J. - target joint; Min. - minimum; Max. - maximum; CI - confidence interval; HJHS - Haemophilia Joint Health Score, BMI – bone mass index.

Table 2. Analysis of outcome with respect to categorical variables

Variable	Target Joint				<i>p</i> -value
	Absent N = 21		Present N = 4		
	Number	%	Number	%	
Type of haemophilia					0.651
A severe	18	85.7	4	100	
A moderate	2	9.6	0	0	
B moderate	1	4.3	0	0	
Presence of inhibitor	18	85.7	3	75	0.6
Absence	3	14.3	1	25	
Joint					0.528
Knee	14	66.6	3	75	
Ankle	7	36.4	1	25	

Target joints - Present - 3-6 bleeds/6 months after RS; absent - less than 3-6 bleeds/6 months after RS.

Table 3. Paired sample *t*-test data obtained before, and 6 months after RS

ID	Joint	Volume Pre-RS	Volume Post-RS	Mean (SD)	95% CI (<i>p</i> -value)
9	Ankle	10.71	5.63	Volume pre-RS 10.57 (5.86)	0.34; 4.9 (0.031)
12	Ankle	11.2	5.73		
8	Ankle	9.36	8.29		
11	Ankle	5.94	5.15	Volume post-RS 6.78 (2.50)	
10	Ankle	7.07	6.4		
7	Ankle	9.97	7.23		
1	Knee	44.27	30.89	Volume pre-RS 99.23 (32.73)	14.01; 38.86 (0.03)
4	Knee	125.55	103.47		
3	Knee	75.52	59.26		
2	Knee	72.35	44.84	Volume post-RS 69.20 (18.13)	
5	Knee	154.09	119.59		
6	Knee	163.50	118.58		

ID - identification; SD - standard deviation; CI - confidence interval; RS radiosynovectomy.

Anexo A - Escala de classificação da artropatia hemofílica pro RM “Additive scale”

Effusion/haemarthrosis	
Small	N
Moderate	N
Large	N
Synovial Hypertrophy	
Small	(1)
Moderate	(2)
Large	(3)
Haemossiderin	(1)
Small	
Moderate	
Large	
Changes of subcondral bones or joint margins	
Any surface erosion	(1)
Any surface erosion in at least two bones	(1)
Half or more of the articular surface eroded in at least one bone	(1)
Half or more of the articular surface eroded in at least two bones	(1)
At least one subchondral cyst	(1)
More than one subchondral cyst	(1)
Subchondral cysts in at least two bones	(1)
Multiple subchondral cysts in each of at least two bones	(1)
Cartilage loss	
Any loss of joint cartilage height	(1)
Any loss of joint cartilage height in at least two bones	(1)
Any loss of joint cartilage height involving more than one third of the joint surface in at least one bone	(1)
Any loss of joint cartilage height involving more than one third of the joint surface in at least two bones	(1)
Full-thickness loss of joint cartilage in at least some area in at least one bone	(1)
Full-thickness loss of joint cartilage in at least some area in at least two bones	(1)
Full-thickness loss of joint cartilage involves at least one third of the joint surface in at least one bone	(1)
Full-thickness loss of joint cartilage involves at least one third of the joint surface in at least two bones	(1)
Scores Add numbers (max. value = 20)	(A)

Anexo B - Planilha de avaliação clínica do HJHS

Número de ID do indivíduo: _____

Nome do Fisioterapeuta: _____

Nº Avaliação: _____

Data: _____

Hora: _____

dd / mm / aaaa

Escore de Saúde Articular na Hemofilia 2.1 – Planilha de Resumo da Pontuação

	Cotovelo Esquerdo	Cotovelo Direito	Joelho Esquerdo	Joelho Direito	Tornozelo Esquerdo	Tornozelo Direito
Edema	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Duração (Edema)	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Atrofia do músculo	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Crepitações no movimento	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Perda da flexão	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Perda da extensão	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Dor nas articulações	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Força	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA	☐ NA
Total das articulações						

Soma dos totais das articulações

NA = Não avaliável

Pontuação da Marcha Global

(☐ NA incluído nos itens de Marcha)

Pontuação total do HJHS

Edema

- 0 = Nenhum edema
1 = Leve
2 = Moderado
3 = Grave

Duração:

- 0 = Sem edema
ou < 6 meses
1 = ≥ 6 meses

Atrofia muscular

- 0 = Nenhuma
1 = Leve
2 = Grave

Crepitação no movimento

- 0 = Nenhuma
1 = Leve
2 = Grave

Perda da flexão

- Lado Contralateral: Tabelas Normativas:
0 = < 5° 0 = Dentro dos intervalos
1 = 5° - 10° 1 = 1° - 4°
2 = 11° - 20° 2 = 5° - 10°
3 = > 20° 3 = > 10°

Perda da extensão

- (a partir da hiperextensão)
Lado Contralateral: Tabelas Normativas:
0 = < 5° 0 = Dentro dos intervalos
1 = 5° - 10° 1 = 1° - 4°
2 = 11° - 20° 2 = 5° - 10°
3 = > 20° 3 = > 10°

Dor nas articulações

- 0 = Nenhuma dor na movimentação ativa
1 = Nenhuma dor na movimentação ativa; dor somente com suave pressão ou na palpação
2 = Dor na movimentação ativa

Força (Usando a escala de Daniels & Worthingham)

Dentro do ADM disponível

- 0 = Sustenta a posição de teste contra a gravidade com resistência máxima (grau 5)
1 = Sustenta a posição de teste contra a gravidade com resistência moderada (porém flui com a resistência máxima) (grau 4)
2 = Sustenta a posição de teste com resistência mínima (grau 3+) ou sustenta a posição de teste contra a gravidade (grau 3)
3 = Capaz de completar parcialmente o arco de movimento contra a gravidade (grau 3-2+), ou é capaz de completar todo o arco de movimento com gravidade eliminada (grau 2) ou o arco de movimento parcial com gravidade eliminada (grau 2-)
4 = Traço (grau 1) ou nenhuma contração muscular (grau 0)
NA = Não avaliável

Marcha global (caminhar, subir/descer degraus, correr, pular com 1 perna)

- 0 = Todas as habilidades estão dentro dos limites normais
1 = Uma habilidade não está dentro dos limites normais
2 = Duas habilidades não estão dentro dos limites normais
3 = Três habilidades não estão dentro dos limites normais
4 = Nenhuma das habilidades está dentro dos limites normais
NA = Não avaliável

OBSERVAÇÃO: Existe um manual de instruções e fichas acompanhando, que são necessárias quando se administra o HJHS.

Observações gerais:

Anexo C - Ofício de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 17 de fevereiro de 2016

Ofício nº 552/2016
CRP/MQV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"DETERMINAÇÃO DA DOSE IDEAL DE RADIOFÁRMACO PARA O TRATAMENTO (RADIOSSINOVITE) DA SINOVITE SECUNDÁRIA À HERMARTROSE DE REPETIÇÃO EM PACIENTES COM HEMOFILIA" - versão 2, de dezembro de 2015**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em sua 421ª Reunião Ordinária, realizada em 15/02/2016 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - versão 2, de dezembro de 2015** e o **Termo de Assentimento - versão 2, de dezembro de 2015**, de acordo com o Processo HCRP nº 14046/2015.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/12 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.
Atenciosamente.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

ANDRÉA FERNANDES MAGALHÃES

PROF.DR.CLÁUDIO HENRIQUE BARBIERI(Orientador)

Depto. de Biomecânica, Medicina e Reabilitação do Aparelho Locomotor

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e Registro PB/CONEP nº 5440
(16)3602-2228/cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br