

JOSÉ ULISSES MANZZINI CALEGARO

**AVALIAÇÃO CLÍNICA APÓS UM ANO DA SINOVECTOMIA POR SAMÁRIO-
153 HIDROXIAPATITA EM PACIENTES COM ARTROPATIA HEMOFÍLICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de
Brasília, como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Brasília

2007

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Nely, estímulo constante da minha vida.

Aos meus filhos Cristina e Marcelo, a certeza de que a vida vale a pena.

Aos pacientes hemofílicos que permitiram introduzir a sinovectomia com material radioativo.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta, cuja confiança viabilizou esta dissertação.

À UNB e, particularmente, à Faculdade de Medicina que albergaram esta realização.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMO | 01 |
| ABSTRACT | 03 |
| 1. INTRODUÇÃO | 05 |
| 1.1. Hemofilia | 05 |
| 1.2. Artropatia hemofílica | 07 |
| 1.3. Sinovectomia com material radioativo | 08 |
| 2. OBJETIVOS | 14 |
| 3. MÉTODOS | 15 |
| 3.1. TIPO DE ESTUDO | 15 |
| 3.2. PACIENTES | 15 |
| 3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 15 |
| 3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 16 |
| 3.5. MATERIAL RADIOATIVO | 16 |
| 3.6. TRATAMENTO | 17 |
| 3.7. AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO | 18 |
| 3.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA | 19 |
| 3.9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 19 |
| 4. RESULTADOS | 20 |
| 5. DISCUSSÃO | 24 |
| 6. CONCLUSÕES | 29 |
| 7. REFERÊNCIAS | 30 |
| 8. ANEXOS | 37 |

ABREVIATURAS

Por ordem de aparecimento no texto

^{153}Sm - 153 Samário

MBq - mega Becquerel

mCi – mili Curie

HA – hidroxiapatita

h – hora

US\$ - dólar americano

U/dl – unidade /decilitro

DNA – desoxirribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)

Ui/kg – unidade internacional /quilograma

^{32}P – 32 Fósforo

^{186}Re – 186 Rênio

^{90}Y – 90 Ítrio

^{169}Er – 169 Érbio

^{198}Au – 198 Ouro

^{165}Dy – 165 Disprósio

^{166}Ho – 166 Hólmio

MeV – mega elétron wolt

KeV – quilo elétron wolt

mm – milímetro

nm – nano metro

ml – mililitro

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E IMAGENS

FIGURA 1- está listada na página 10.

FIGURA 2- está listada na página 23..

TABELA 1- está listada na página 12.

TABELA 2- está listada na página 23.

TABELA 3- está listada na página 24.

TABELA 4- está listada na página 24.

IMAGEM DA ESCALA DA DOR- está listada na página 38.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia do tratamento com samário-153 hidroxapatita ($^{153}\text{Sm-HA}$) na artropatia hemofílica.

Métodos: foram estudados 31 pacientes, 30 do sexo masculino, com idades entre 8 e 34 anos (média = 20,6 anos), com injeção intraarticular fixa de 185 MBq (5 mCi) de $^{153}\text{Sm-HA}$ e divididos em dois grupos: 1- infante-juvenil: 13 pacientes com até 18 anos, idade média de 12,7 anos e evolução da artropatia de 7,8 anos; 2- adulto: 18 pacientes com mais de 18 anos, idade média de 24 anos e evolução da artropatia de 18,7 anos. A avaliação clínica, antes e após um ano da sinovectomia, utilizou critérios subjetivos (dor por escala visual, inspeção da articulação) e objetivos (movimento articular pelo grau de flexão, sensibilidade à palpação e derrame pela sua circunferência), além da redução no uso do fator de coagulação, no número de hemartroses e a ocorrência de efeitos colaterais. Os resultados foram classificados em: 1- bom (remissão de 70% a 100% das manifestações); 2- moderado (remissão de 40% a 69%); 3- ruim (remissão de 0% a 39%). Foram tratadas 78 juntas: 15 joelhos; 36 cotovelos; 24 tornozelos; 1 ombro e 2 quadris. Foi realizado estudo cintilográfico precoce (1 a 2 h) e tardio (24 a 72 h) após a sinoviortese. Foi também estimado o custo do procedimento por articulação.

Resultados: não houve diferença significativa no resultado da sinovectomia entre os grupos infante-juvenil e adulto. O resultado foi bom em 75% para cotovelos, 87,5% para tornozelos e 40% para joelhos. A redução de hemartroses e o uso do fator de coagulação foi, respectivamente, 78% e 60% para cotovelos, 82% e 85% para tornozelos e 30% e 35% para joelhos. Em quatro dos 31 pacientes ocorreu sinovites reacionais. O controle

cintilográfico mostrou distribuição homogênea do material, sem escape articular. O custo por articulação foi de R\$180,00, aproximadamente.

Conclusão: o uso da $^{153}\text{Sm-HA}$ no tratamento da artropatia hemofílica é eficaz para médias articulações (cotovelos e tornozelos), mas é menos eficaz para joelhos. Além disso, tem excelente perfil de segurança e custo acessível.

Palavras-Chave. Hemofilia; artropatia hemofílica; sinovectomia radioativa; ^{153}Sm -hidroxiapatita.

Abstract

Clinical evaluation after one year of the samarium-153 particulate hydroxyapatite synovectomy in patients with hemophilic arthropathy

Objective: To evaluate the efficiency of the treatment with ¹⁵³Sm-HA in the hemophilic arthropathy.

Methods: Thirty-one patients (30 male) with ages ranging from 8 to 34 years (average age = 20.6 years) were treated with fixed intraarticular dose of 185 MBq (5 mCi) and divided into two groups: 1- infantile-juvenile: 13 patients with up to 18 years of age, average age of 12.7 years and arthropathy evolution of 7.8 years; 2- adult: 18 patients older than 18 years, average age of 24 years and arthropathy evolution of 18.7 years. The clinical evaluation before and after one year of synovectomy used subjective (pain through visual scale, articulation inspection) and objective criteria (articular movement through flexion level, sensitivity to palpation and leakage through joint circumference), besides the reduction on the use of the coagulation factor, the number of hemarthrosis and the occurrence of adverse effects. The results were classified as: 1-good (remission from 70% to 100% of manifestations); 2-moderate (remission from 40% to 69%) and 3-poor (remission from 0% to 39%). Seventy-eight joints were tested: 15 knees; 36 elbows; 24 ankles; 1 shoulder and 2 hips. Early scintilographic (1 to 2 h) and late scintilographic (24 to 72 h) studies were performed after synoviorthesis. The cost of the procedure per joint was also estimated.

Results: no significant difference in the synoviorthesis result between groups was observed. The results were good for 75% of elbows, 87.5% of ankles and 40% of knees: the reduction on the hemarthrosis and use of the coagulation factor was respectively: 78% and 80% for elbows; 82% and 85% for ankles and 30% and 35% for knees. Four reactional synovitis

were observed in the 31 patients. The scintilographic control showed homogeneous distribution of the material with no articular escape. The cost by joint was approximately US\$ 100,00.

Conclusion: The use of ^{153}Sm -HA in the treatment of the hemophilic arthropathy is effective for intermediate-size joints (elbows and ankles), but less effective for knees. Moreover, this treatment presents excellent safety profile and accessible cost.

Key words. Hemophilia; hemophilic arthropathy; radioactive synovectomy; ^{153}Sm -hydroxyapatite.

I- INTRODUÇÃO

1.1 - Hemofilia

A hemofilia é uma desordem hemorrágica congênita ligada ao cromossomo X, com frequência de 1 em cada 10.000 nascimentos, nos Estados Unidos (MOSHER, 1988), ou 1 em cada 20.000, no Brasil (ANTUNES, 2003). Há o cadastro de 7626 hemofílicos no Brasil, embora a estimativa atual seja de 10.000 a 12.000 pacientes (Relatório Estatístico do Cadastro de Coagulopatias Hereditárias, 2002).

A hemofilia é dividida em dois tipos de acordo com a deficiência apresentada: a hemofilia A é aquela devido à deficiência do fator VIII e é a mais frequente, correspondendo a 80-85% dos pacientes; a hemofilia B deve-se à deficiência do fator IX (ANTUNES, 2003; MOSHER, 1988).

De acordo com o nível plasmático de deficiência do fator VIII, a hemofilia A pode ser considerada (ANTUNES, 2003; MOSHER, 1988):

- a) grave: inferior a 1% ou 1 U/dl, com quadro clínico de sangramentos espontâneos e frequentes;
- b) moderada: fator entre 1 e 5% ou 1 a 5 U/dl, com sangramentos menos frequentes;
- c) leve: fator entre 5 e 25% ou 5 a 25 U/dl, com sangramentos pouco frequentes, desencadeados por traumas.

A hemofilia B está associada com a deficiência do fator IX; sua incidência é dez vezes menor do que aquela da hemofilia A, mas apresenta hereditariedade, quadro clínico e classificação idêntica ao da hemofilia A (ANTUNES, 2003; MOSHER, 1988).

As alterações genéticas que determinam as hemofilias A e B são variáveis e podem estar associadas à deleções, inversões, mutações de ponte, entre outras (ANTUNES, 2003). A hemofilia é transmitida quase exclusivamente a indivíduos do sexo masculino, por gene localizado na porção 2.8 do braço longo do cromossomo X da mãe portadora, aparentemente normal. Raramente a mulher apresenta a doença (ANTUNES, 2003; MOSHER, 1988).

O tratamento dos hemofílicos é realizado pelo fornecimento de hemoderivados de acordo com o tipo da hemofilia (ANTUNES, 2003; MOSHER, 1988). Para os portadores da hemofilia A é fornecido concentrado de fator VIII que é obtido por fracionamento de plasma de vários doadores. Podem ser obtidos por métodos de crioprecipitação e sofrem processo de inativação viral para fornecer maior segurança à aplicação do hemoderivado. Existem também no mercado concentrados de fator VIII recombinante produzidos em culturas de células de hamsters alteradas pela introdução de genes de fator humano por técnica de DNA recombinante (ANTUNES, 2003).

O concentrado de fator IX, para hemofilia B, é também obtido por fracionamento de plasmas de vários doadores e é submetido a processo que o torna virtualmente livre de protrombina, fator VII e X. Também são submetidos à inativação viral. Já existe no mercado produto derivado de DNA recombinante (ANTUNES, 2003).

Em pacientes hemofílicos do tipo B que não apresentam risco de trombose ou em hemofílicos do tipo A que desenvolveram anticorpos específicos contra o fator VIII, em

baixos títulos, pode-se usar o complexo protrombínico que contem os fatores II, VII, IX e X (ANTUNES, 2003).

A expectativa de vida do hemofílico, com as medidas terapêuticas atuais, é similar à da pessoa normal. É uma doença de evolução crônica, cujas maiores complicações são as músculo-esqueléticas: artropatia hemofílica crônica (sinovite crônica, artropatia deformante), contraturas, formação de pseudotumor (tecido mole e osso) e fraturas. Outros sintomas associados à hemofilia são epistaxe, melena, hematomas subcutâneo ou intramuscular, sangramento retroperitoneal, hematúria, entre outros (ANTUNES, 2003; MOSHER, 1988).

1.2 – ARTROPATIA HEMOFÍLICA

A hemofilia é a doença que mais causa sangramento articular ocasionando hemartrose e que, associado ao sangramento em músculos, é responsável por mais de 90% de todos episódios de sangramento em pacientes hemofílicos (LUCK & KASPER, 1989), mas isoladamente as hemartroses correspondem à 70-80% dos sangramentos. A prevalência de sangramentos nas juntas é a seguinte: joelho de 45%, cotovelo de 30%, tornozelo de 15%, ombro de 3%, punho de 3%, quadril de 2% e outras de 2% (ASSOCIATION OF HEMOPHILIA CLINIC DIRECTORS OF CANADA, 1999). O sangramento agudo provoca rigidez ou desconforto, seguido por dor, edema e hiperemia. Em cerca da metade dos pacientes hemofílicos, a hemartrose de repetição ocasiona deformidade e incapacidade funcional. As alterações nas articulações provocadas pelo sangramento intra-articular se assemelham àquelas da artrite reumatóide. A sinóvia hiperplasiada produz proteases e outras enzimas que destroem a cartilagem e o osso, culminando com a ausência de

cartilagem articular, desorganização e fibrose da articulação (LUCK & KASPER, 1989). A dor devido a hemartrose ocasiona limitação do movimento da articulação e posterior atrofia muscular. Além disso, as lesões intra-articulares podem provocar novos sangramentos perpetuando a artropatia.

O tratamento do sangramento na articulação é inicialmente a imobilização do membro afetado e aplicação de gelo para diminuir o edema e o desconforto. A hemartrose não deverá ser aspirada a não ser que a dor aguda e a tensão intra-articular sejam tantas que possam ocasionar necrose de pressão (MOSHER, 1988).

No caso específico do tratamento da hemartrose aguda, pode-se usar para os hemofílicos do tipo A 20 a 30% (10 a 15 UI/kg) do fator VIII, uma vez ao dia, por 1 a 3 dias; para os portadores da hemofilia B, pode-se usar 20 a 40% (20 a 30 UI/kg) do fator IX ou do complexo protrombínico, uma vez ao dia, por 1 a 3 dias (ANTUNES, 2003).

1.3 – SINOVECTOMIA COM MATERIAL RADIOATIVO

A sinovectomia com material radioativo é uma das alternativas para os tratamentos existentes para artropatia de várias etiologias e, em particular, àquela associada à artrite reumatóide, tais como: injeção de glicocorticóide, sinovectomia química ou cirúrgica (SCHNEIDER et al., 2005). As injeções intra-articulares com fármacos variados, como rifocina, ácido ósmico ou tiotepa tem proporcionado resultados limitados (DAHMEN, 1971). Particularmente perigosa é a aplicação de ácido ósmico como quimiosinovectomia em pacientes hemofílicos porque pode ocasionar hemorragia importante (SIEGEL et al., 2004).

As injeções com glicocorticóides, utilizadas como tratamento local da artropatia reumática, quando repetidas pela natureza crônica da doença, têm manifestações sistêmicas de caráter tóxico. A intervenção artroscópica além de maior custo, implica em imobilização, reabilitação e o risco de sangramento grave principalmente em pacientes hemofílicos (SILVA et al.,2001); demanda internamento hospitalar; além disso, a repetição constitui outro fator limitante. Por esses motivos, a sinoviortese radioativa vem se impondo nos últimos anos (SIEGEL et al., 1997; SCHNEIDER et al.,2005).

As partículas beta causam lesão nas células da membrana sinovial, iniciando com excitação e ionização dos átomos e moléculas dentro desse meio, criando radicais livres que iniciam os efeitos bioquímicos que culminam com a apoptose das células (AILLAND et al.,2003) e destruição da membrana sinovial inflamada (SCHNEIDER et al.,2005).

O tratamento de articulações com material radioativo começou na década de 1950, mais especificamente em 1952, com ^{32}P fosfato crômico (FELLINGER & SCHMID, 1952). Visou, inicialmente, o envolvimento articular causado pela artrite reumatóide e, em menor escala, a sinovite vilonodular pigmentada, espondilite anquilosante, colagenoses e artrite psoriática nos anos que se seguiram (AHLBERG, 1971; SIEGEL et al., 1997). Atualmente, com estudos de acompanhamento mais prolongados, tem mostrado beneficiar as artropatias reumáticas e hemofílicas que mostram seqüência de eventos semelhante: hemorragias intra-articulares repetitivas causando reação inflamatória da sinóvia, com dor articular, limitação de mobilidade e atrofia muscular posterior. A sinovite repetitiva resulta na destruição da cartilagem de revestimento, perda progressiva do movimento, deformidade articular, destruição óssea até a anquilose definitiva (ASSOCIATION OF HEMOPHILIA CLINIC DIRECTORS OF CANADA, 1999). A fig. 1 é representativa dessa ocorrência.

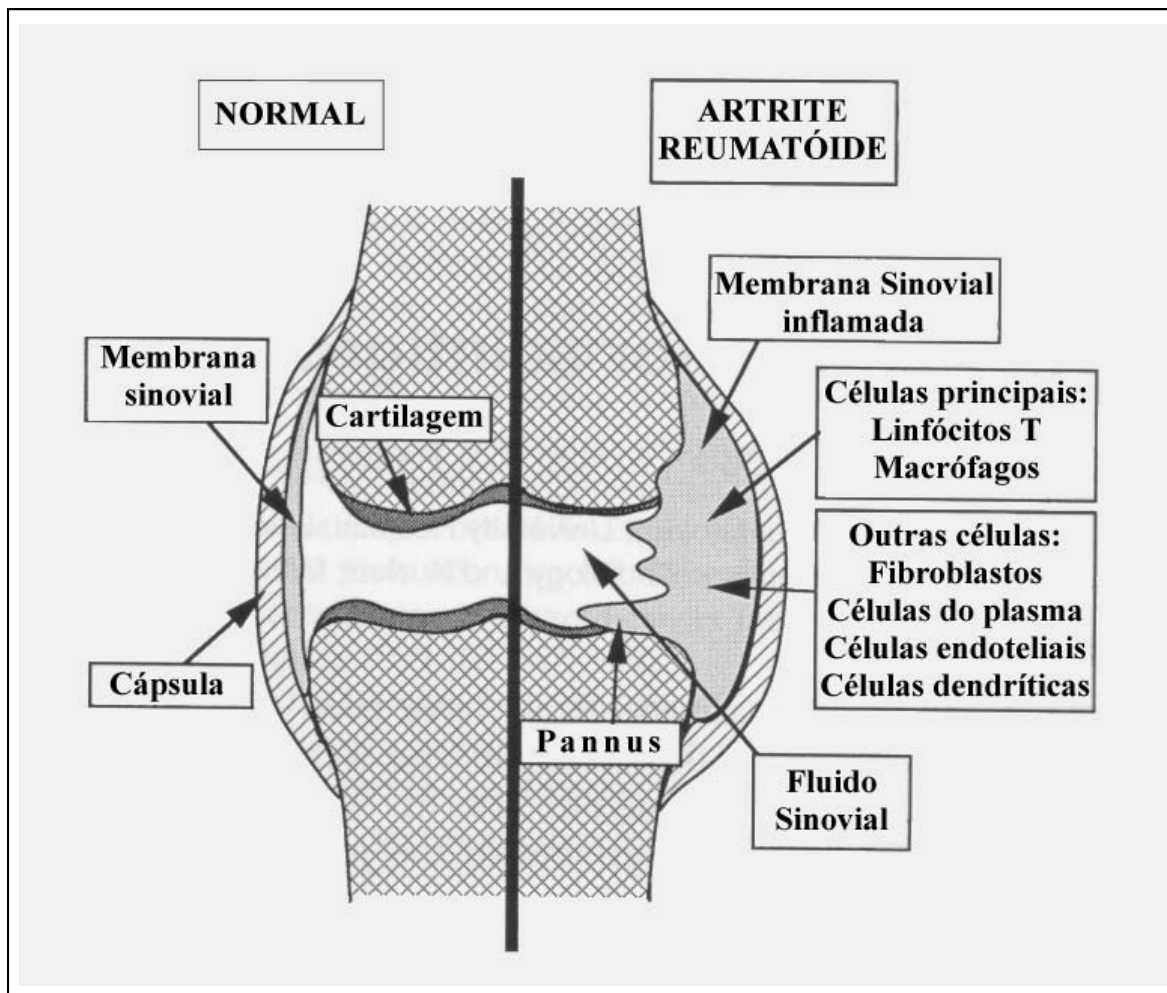


Figura1- Alterações que ocorrem na artrite reumatóide, de natureza reacional, similares àquelas da artrite hemofílica.

Barboza M.F., Casiglia M.T., Souza A.A., Herrerias R., Bambalas E., Santos C., Alves J., Osso Jr. J.A. et Calegaro J.U.M. 153Sm-HA: radiopharmaceutical agent for synovectomy. *Quat J Nuclear Med and Mol Imaging* 2006;50(suppl 1):46-47.

Um material radioativo ideal para aplicação em articulações deveria ter as seguintes características (CLUNIE et al.,1995; SCHNEIDER et al.,2005): ligação de alta afinidade a um apropriado emissor beta *in vitro* e *in vivo*, distribuição uniforme intra-articular após a injeção e captação pela sinóvia sem provocar processo inflamatório. Além disso, a meia vida biológica dentro da junta deverá ser não menor do que a meia-vida física do radionuclídeo ligado e deverá ser biodegradável dentro da sinóvia.

Devido a essas características ideais, existe a indicação de que o ^{90}Y -colóide seria utilizado para os joelhos, o ^{186}Re -colóide seria usado para articulações de tamanho médios, tais como quadril, ombro, cotovelo, pulso, tornozelo e subtalar, e o ^{169}Er para aquelas pequenas: metacarpofalangeana, metatarsofalangeana e interfalangeanas dos dedos (SCHNEIDER et al.,2005).

Existem contra-indicações absolutas para a utilização de radioisótopo no tratamento das artropatias: gravidez, amamentação, cisto de Baker rompido (joelho), infecção de pele local e grande hemartrose. Aquelas relativas são a idade menor do que 20 anos, perda de cartilagem significativa e instabilidade da articulação com destruição óssea (SCHNEIDER et al.,2005).

Existem alguns pré-requisitos técnicos para a aplicação do material radioativo (CLUNIE & FISCHER, 2003). De maneira geral, deve-se utilizar sala equipada para injeções estéreis, seringas apropriadas para manipulação do material radioativo, pessoal treinado para manipular substâncias radioativas e capacitação para aplicação dentro da articulação.

Os efeitos colaterais da aplicação do material radioativo intra-articular são poucos. Pode ocorrer dor local devido à sinovite induzida pela radiação (SCHNEIDER et al.,2005), mas linfedema ou febre (NOBLE et al.,1983) e radionecrose (SCHNEIDER et al.,2005) são

raros. Apesar de poucos relatos de caso mostrando associação do uso da radiosinovectomia com malignidade (LIPTON et al.,1991; GOH et al.,1980; MENKES et al.,1979), parece que esse risco não é verdadeiro (O'DUFFY et al.,1999; VUORELA et al.,2003).

Vários materiais radioativos têm sido utilizados com a finalidade de erradicar a sinovite instalada: alguns são emissores somente de radiação beta e outros emissores de radiação beta e gama. A sinovectomia na hemofilia com material radioativo foi iniciada em 1971 (AHLBERG, 1971). De lá para cá, houve acúmulo de experiência com vários materiais: ^{32}P , ^{198}Au coloidal, ^{186}Re , ^{90}Y , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er . A tabela 1 alinha as características dos materiais que têm sido utilizados (NEVES et al.,1987; WINSTON et al., 1973; GEDIK et al., 2006; KLETT et al., 1999; MANIL et al., 2001; OFLUOGO et al.,2002; FRISO et al.,2004).

Tabela 1- Características dos radioisótopos utilizados em sinovectomia

| Radioisótopos | Meia vida (dias) | Max. energia beta (MeV) | Energia gama (KeV) | Penetração (mm) | | Tamanho partículas (μm) | Escape (%) |
|---|------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|------------|--------------------------------------|------------|
| | | | | Max. | Med. | | |
| ^{198}Au (Colóide) | 2,7 | 0,96 | 110 | 3,6 | 1,2 | 0,02-0,04 | 20-35 |
| ^{32}P (Crômico) | 14,0 | 1,7 | - | 7,9 | 2,6 | 0,05-0,1 | 2-4 |
| ^{186}Re (Sulfito) | 3,75 | 1,07 | 140 | 3,6 | 1,2 | 0,05-01 | 2 |
| ^{90}Y (Colóide) | 2,7 | 2,2 | - | 10,8 | 3,8 | 1,5-3,5 | 3 |
| ^{166}Ho (FHMA) | 1,2 | 1,85 | 81 | 8,7 | 2,2 | 1,2-12 | 1 |
| ^{165}Dy (FHMA) | 0,095 | 1,3 | 95 | 5,6 | 1,4 | 0,8-12 | 1 |
| ^{169}Er (Citrato) | 9,4 | 0,34 | - | 1,0 | 0,3 | 0,1-10 | 1 |
| ^{153}Sm (HA) | 1,95 | 0,80 | 100 | 3,1 | 0,8 | 1-10 | 0,1 |
| FHMA = macroagregados de hidróxido férrico (Ferric Hydroxide Macroaggregates) | | | | | | | |

O ^{90}Y -silicato/citrato, o ^{186}Re -sulfito e o ^{169}Er -citrato têm indicações para o tratamento da dor de juntas bem estabelecidas para artrite reumatóide, artrites indiferenciadas caracterizadas por sinovites, doenças inflamatórias de outras origens (borreliose de Lyme, artrite psoriática, espondilite anquilosante), efusão sinovial persistente (como ocorre na colocação de endoproteses), osteoartrites caracterizadas por sinovites, sinovites vilonodular e hemartroses e sinovites associada com hemofilia (SCHNEIDER et al.,2005; SIEGEL et al.,2004; CLUNIE et al.,2003; FARAHATI et al.,1999).

A hemartrose e sinovites associadas com a hemofilia tem sido tratadas com injeção intra-articular de ^{32}P -crômico fosfato (HERRICK et al.,1994; SILVA et al.,2001; SIEGEL et al.,2001) ou de ^{90}Y -silicato (VAN KASTEREN et al., 1993). Tem sido proposto a radiosinovectomia como primeira opção para o tratamento de pacientes com hemartrose e sinovite crônica em pacientes com hemofilia (SIEGEL et al. 2004; SCHNEIDER et al.,2005).

O samário-153, emissor de radiação beta de média energia (0,8 MeV), com componente gama (100 KeV) tem sido usado em animais experimentais (CHINOL et al., 1993; YARBROUGH et a., 2000) e humanos (CLUNIE et al., 1995; O'DUFFY et al.,1999 a e b) para tratar sinovites. A hidroxiapatita é marcada com o material radioativo porque é constituinte natural da matriz óssea e possui prolongada estabilidade bioquímica *in vitro*, ocorrendo pouca dissociação entre o material radioativo e o carreador (CHINOL et al.,1993). Além disso, foi relatado que o samário-153 hidroxiapatita (^{153}Sm -HA) não causa anormalidades cromossômicas em linfócitos de pacientes submetidos à sinovectomia por artrite reumatóide, artrite por psoríase e artrite soronegativa indiferenciada sugerindo que seja seguro em relação à associação com câncer (O'DUFFY et al., 1999a).

A experiência inicial com samário-153 marcando hidroxiapatita mostrou boa eficácia, estimulando a continuidade de sua aplicação clínica (BARBOZA et al., 2006; CALEGARO et al., 2006). O objetivo principal é promover fibrose da sinóvia, interrompendo assim a seqüência de sangramentos que ocorre a partir desse tecido de revestimento articular, cuja função é produzir o líquido sinovial.

II - OBJETIVOS

GERAIS:

Avaliar o uso do samário-153 ligado à hidroxiapatita no tratamento da artropatia que ocorre nos pacientes hemofílicos, com atividade fixa de 185 MBq (5 mCi).

SECUNDÁRIOS:

- 1- estudar a sua eficácia em diferentes articulações;
- 2- avaliar seu perfil de segurança em pacientes adultos e crianças, especialmente quanto ao escape articular que ocorra;
- 3- calcular o seu custo.

III - MÉTODOS

3.1 – TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo prospectivo, analítico, de intervenção, do tipo estudo de casos, envolvendo pacientes com artropatia hemofílica, acompanhados nos ambulatórios de Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Apoio e Medicina Nuclear do Hospital de Base do Distrito Federal, no período de 2005 a 2007.

3.2 - PACIENTES

Foram estudados 31 pacientes, 30 do sexo masculino, com idades entre 8 e 34 anos (média = $20,6 \pm 7,0$ anos) que receberam tratamento em regime ambulatorial.

Essa população foi dividida em dois grupos conforme a faixa etária: 1- infanto-juvenil: 13 pacientes com até 18 anos, com idade média de $12,7 \pm 2,8$ anos e evolução da artropatia de $7,6 \pm 2,7$ anos; 2- adulta: 18 pacientes acima de 18 anos, com idade média de $24 \pm 4,2$ anos e evolução da artropatia se $18,7 \pm 5,9$ anos.

3.3 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

1) pacientes hemofílicos com artropatia devido à sinovite crônica e à hemorragia de repetição em articulações;

2) ausência de outras doenças osteoarticulares, tais como artrite reumatóide, lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren;

3) ausência de processo infeccioso articular ou da pele peri-articular.

3.4 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

1) pacientes hemofílicos sem artropatia;

2) hemartrose muito grande;

3) pacientes gestantes ou em aleitamento,

4) presença de limitação de mobilidade e deformidade definitivas das articulações;

5) ruptura de cisto de Baker no caso do joelho.

3.5 – MATERIAL RADIOATIVO

O samário-153 foi produzido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas, órgão da Comissão Nacional de Energia Nuclear, localizado em São Paulo, Brasil. Foi combinado com partículas de hidroxiapatita, cujo diâmetro médio situou-se entre 1-10 μm , mostrando pureza radioquímica superior a 95% em 24h. É emissor gama (0,10 MeV) e beta de 0,8 MeV que proporciona a penetração máxima de 3,1 mm e média de 0,8 mm em tecidos moles. A estabilidade do composto foi de 96,6% 1.440 min. após marcação (BARBOZA et al,2006).

3.6 – TRATAMENTO

Utilizou-se injeção intra-articular fixa de 185 MBq (5 mCi) de samário-153 hidroxapatita e os procedimentos foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Base do Distrito Federal.

Precedida pelo uso do fator de coagulação, a punção articular foi realizada com agulha de 21 *gauche*, de acordo com os métodos de assepsia e antissepsia adotados para procedimentos ortopédicos invasivos intra-articulares, com lavagem local com solução de degermante e limpeza com solução alcoólica de polivinilpirrolina-iodo.

Não foi necessário o uso de ultrasonografia para guiar as punções, sendo as mesmas confirmadas pela aspiração de líquido sinovial antes de aplicar o radiofármaco. Foi dispensado o uso de anestésico para evitar repetição de trauma local, à exceção das articulações dos ombros.

O material radioativo ocupou o volume de 0,5 ml; foi efetuada lavagem do material aderido com solução salina, em frações de 0,5 ml, não ultrapassando o volume final de 1,5 a 2,0 ml.

A seringa com material residual e o penso de algodão utilizado do local da punção foram medidos em calibrador de doses. A homogeneidade ou não do material intra-articular, bem como seu escape da cavidade, foram monitoradas por varredura em gama-câmara Millenium da GE, detector com amplo campo de visão, colimador de baixa energia e janela do espectrômetro centrada em 100 KeV, entre 1 a 2 h e 24 a 72 h após a injeção do radiofármaco.

Não foi recomendada imobilidade articular do paciente, senão a própria restrição funcional existente.

3.7 – AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO

A ocorrência ou não de reações adversas, após aplicação do radiofármaco, foi avaliada para cada paciente, pelo autor.

A avaliação clínica das articulações foi efetuada antes e um ano após a sinovectomia. Utilizaram-se os seguintes critérios para a avaliação dos resultados da sinovectomia pelo samário-153 hidroxapatita, pelo mesmo ortopedista:

- 1) dor por escala numérica (anexo 02);
- 2) inspeção visual da articulação (para verificar deformidade, hiperemia, atrofia muscular);
- 3) palpação da articulação a procura da presença ou não da sinovite;
- 4) movimento articular pelo grau de flexão, medida por goniômetro;
- 5) medida da circunferência da articulação com uma fita métrica para definir a existência ou não de derrame

A redução no uso do fator de coagulação e no número de hemartroses foram os outros fatores de relevância considerados.

A resposta foi classificada como: 1- boa (redução completa ou quase das manifestações; 100% a 70%); 2- moderada (redução significativa; 69% a 40%); 3- ruim (sem ou com discreta redução; 39% a 0%).

A estimativa de custo por articulação levou em conta o preço do material radioativo, seu transporte, o procedimento de injeção intra-articular e os estudos cintilográficos realizados (precoce e tardio).

Dos trinta e dois pacientes arrolados inicialmente, somente um não foi reavaliado, configurando boa aderência ao tratamento.

3.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o teste do Qui quadrado (χ^2), empregando o grau de confiança de 95%.

3.9 – CONSIDERAÇÕES ÈTICAS

O estudo obedeceu às recomendações estabelecidas para pesquisa em seres humanos da Declaração de Helsinki (2000) e pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (1996).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal. Todos os pacientes foram adequadamente esclarecidos sobre os procedimentos, tendo assinado o termo de consentimento por si próprio ou pelo responsável.

IV - RESULTADOS

Foram tratadas 78 articulações assim distribuídas: 15 joelhos, 36 cotovelos, 24 tornozelos, um ombro e dois quadris. De acordo com os grupos, foram assim distribuídas: grupo 1 (infanto-juvenil)- 5 joelhos, 11 cotovelos, 9 tornozelos; grupo 2 (adulto)- 10 joelhos, 24 cotovelos, 16 tornozelos, dois quadris e um ombro.

A medida do extravasamento efetuada no material após injeção mostrou em todos pacientes baixos níveis de contagens, demonstrando que não houve refluxo significativo do material radioativo. A cintilografia 1 a 2 h após a sinoviortese mostrou distribuição intra-articular sempre homogênea do $^{153}\text{Sm-HA}$, sem deposição do material no trajeto de punção. Também não se evidenciou escape nas 78 articulações tratadas conforme o estudo cintilográfico de 24 a 72 h após a injeção. A figura 1 é ilustrativa do controle efetuado.



Figura 2 - Controle cintilográfico realizado em um dos pacientes mostrando homogeneidade na distribuição e ausência de escape do material radioativo.

Quatro dos 31 pacientes referiram dor local nos primeiros dias seguindo a aplicação do radiofármaco que foi resolvida por medidas conservadoras, tais como repouso articular, gelo local e uso de antiinflamatório não esteróide. Não houve reação adversa que necessitasse maior cuidado ou conduta intervencionista.

Conforme apresentado na tabela 2, o resultado do tratamento após um ano mostra boa resposta em 87,5% para tornozelos e 75% para cotovelos, mas essas respostas foram menores nos joelhos (40%). O número limitado de tratamento de quadris e ombros limita maior apreciação; de qualquer modo o resultado global foi de 79,1%.

Tabela 2 - Resultados da sinovectomia em 78 articulações (31 pacientes) um ano após tratamento com samário com critérios clínicos utilizados

| Resultados (%) | joelhos | cotovelos | tornozelos | ombros | quadris | GLOBAL |
|----------------|----------|-----------|------------|--------|---------|-----------|
| Ruim | 2 (13,3) | 1 (2,7) | 1 (4,1) | | | 4 (5,1) |
| Moderado | 7 (46,6) | 8 (22,2) | 2 (8,3) | | | 17 (21,8) |
| Bom | 6 (40) | 27 (75) | 21 (87,5) | 1 | 2 | 57 (79,1) |
| TOTAL | 15 | 36 | 24 | 1 | 2 | 78 |

Na tabela 3 mostramos diminuição importante na ocorrência de derrames (hemartroses) e no uso de fator de coagulação, respectivamente, para tornozelos 82% e 85%, para cotovelos 78% e 80%, mas com menor diminuição para joelhos 30% e 35%.

Tabela 3 – Percentual de redução de derrames e uso de fator de coagulação em 78 articulações tratadas, em 31 pacientes

| | Derrame articular | Uso de fator coagulação |
|------------|-------------------|-------------------------|
| Cotovelos | 78 % | 80 % |
| Tornozelos | 82 % | 85 % |
| Ombros | 50 % | 50 % |
| Quadris | 50 % | 55 % |
| Joelhos | 30 % | 35 % |

Como apresentado na tabela 4, não observamos diferença estatística significativa dos resultados obtidos entre as populações infanto-juvenil e adulta referente ao tempo de evolução da artropatia.

Tabela 4 - Resultados da sinovectomia em relação ao tempo de evolução da lesão articular, em 78 articulações

| Efeito sinovectomia | Tempo evolução da artropatia | |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| | <18 anos média = 7,7 anos | > 18 anos média = 24 anos |
| Ruim | 4 | 1 |
| Moderado | 5 | 9 |
| Bom | 11 | 43 |
| TOTAL | 25 | 53 |

O custo do procedimento por articulação situou-se em torno de R\$ 180,00, com a média de 2,5 articulações tratadas por paciente. Esse custo está assim distribuído: R\$ 80,00,00 pelo material radioativo; R\$ 10,00 pelo transporte especializado; R\$ 32,00 pela punção intra-articular; R\$ 60,00 pelos controles cintilográficos (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, 2005).

V - DISCUSSÃO

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho que avalia o ^{153}Sm -HA no tratamento de artropatia hemofílica. A eficiência de 185 MBq (5 mCi) do samário-153 ligado à hidroxiapatita foi boa para tornozelos e cotovelos (87,5% e 75%), mas não para joelhos (40%). Devido ao pequeno número das articulações de ombro e quadris, a análise dos resultados ficou comprometida.

Os resultados em relação aos tornozelos e cotovelos foram semelhantes a outros estudos realizados em pacientes hemofílicos utilizando outros tipos de materiais radioativos. Nove estudos publicados entre 1982 e 1991, descreveram resultados bons e excelentes para a radiosinovectomia em 60 a 80% dos pacientes hemofílicos (revisão, DEUTSCH et al., 1993).

Foi também descrita melhora clínica de 81% dos pacientes crianças e adolescentes tratados da hemartrose hemofílica com ítrio-90, apesar da melhora da imagem avaliada pela radiologia ter sido pequena em acompanhamento médio de sete anos (ERKEN, 1991). Contudo, tem sido postulado que o ítrio não deveria ser usado no tratamento da hemartrose ou sinovite de cotovelos em pacientes com hemofília. Isso porque, os autores encontraram alto percentual não aceitável de pacientes que perderam os movimentos dessas articulações tratadas (HEIM et al., 2004). Além disso, foi descrito em um de doze pacientes tratados com ítrio-90 para hemartrose hemofílica de joelho a drenagem de 70% da dose aplicada para os linfonodos pélvicos (GEDIK et al., 2004).

O uso de ^{198}Au foi a melhor escolha em relação à sinovectomia aberta cirúrgica ou artroscopia no tratamento de joelhos afetados por sinovite crônica hemofílica (RODRIGUEZ-MERCHAN et al., 1997). Também o uso do ^{32}P crômico fosfato foi efetivo

no tratamento de pacientes hemofílicos com sinovite crônica de joelhos e cotovelos, mas não para ombros e tornozelos (RIVARD et al., 1985).

Um outro aspecto importante que mostra a efetividade do tratamento com o samário-153 foi a diminuição significativa da ocorrência de hemartroses e o uso de fator de coagulação para cotovelos e tornozelos. Resultados semelhantes foram observados com o uso do ítrio-90 (VAN KASTEREN et al.,1993; HEIM et al.,2004; ERKEN, 1991), com P-32 crômico fosfato (RIVARD et al.,1985) e Au-198 (RODRIGUEZ-MERCHAN et al., 1997). Diminuição significativa da incidência de sangramento em 70 a 80% dos pacientes hemofílicos foi descrita (SIEGEL et al.,2004), resultado semelhante ao observado por nós. Isso diminui consideravelmente os custos de tratamento do paciente hemofílico.

Consideramos a eficácia baixa para joelhos (40%); uma das razões seria a menor penetração da sua energia beta em tecidos moles, razão pela qual materiais com maior energia seriam preferíveis, como o ^{90}Y (GUMPEL et al.,1975). Isso pode ser a explicação porque um estudo randomizado e duplo-cego, após um ano de tratamento para sinovite crônica de joelho, não mostrou benefício do uso combinado de injeção de 216 até 840 MBq (5,8 a 22.7 mCi) de $^{153}\text{Sm-HA}$ com triamcinolona em relação ao uso do glicocorticóide sozinho (O'DUFFY et al.,1999). Se por um lado a energia beta do ^{90}Y seja apropriada para joelho, maior articulação do corpo humano, com 3 mm de espessura na cartilagem de revestimento, talvez não seja conveniente para articulações médias (como cotovelos), cuja espessura cartilaginosa de 2 mm poderia ser lesada quando efetuado acompanhamento mais prolongado, como assinala Heim et al. (2004). De qualquer maneira, parte dos joelhos mostrou boa resposta: isso sugere que outros fatores devem estar envolvidos como radiosensibilidade e gravidade da lesão articular. Há, também, a alternativa do uso sistemático de maiores atividades do samário-153 na expectativa de se obter melhores

resultados dos que aqui apresentados, seguindo princípios de radiobiologia: maiores atividades do material radioativo podem resultar em maior efeito terapêutico (KASSIS & ADELSTEIN, 2005).

A sinóvia sofre irradiação diretamente pelo material distribuído no espaço intra-articular ou pelas partículas fagocitadas pelos macrófagos que se interpõem entre as células sinoviais. A sinovite que ocorre preferencialmente nos dias iniciais pela ação da radiação foi assinalada de forma mais pronunciada em quatro dos 31 pacientes. Parece-nos um número baixo, possivelmente relacionado à menor penetração da energia beta do ^{153}Sm e concordante com a experiência de outros autores na artrite reumatóide (CLUNIE et al.,1995). Não houve necessidade de conduta intervencionista na amostra e isso pode ser uma vantagem adicional do material empregado no presente estudo.

Um dos fatores que pode influenciar na ocorrência de escape do material radioativo da articulação é a imobilização articular, segundo alguns autores (MATHEW et al.,2000). No presente estudo não fizemos tal recomendação aos pacientes. Isso porque, um estudo multicêntrico envolvendo várias sinovites crônicas, excluindo a hemofílica, mostrou que a imobilização não influenciou o resultado do tratamento (RAU et al.,2004). Parece-nos que o escape articular via linfática esteja mais relacionado ao tamanho das partículas (ver tabela 1) empregadas na articulação e, por isso, o registro dessa ocorrência é muito baixo para o ^{153}Sm -HA (CLUNIE et al.,1996). Além disso, há boa estabilidade biológica na ligação entre o material radioativo (samário-153) e o carreador (hidroxiapatita); entretanto, quando dissociado o ^{153}Sm o faz na forma iônica trivalente, resultando na formação de compostos insolúveis com o líquido sinovial de pH mais baixo pelo processo inflamatório em curso, forçando sua permanência intra-articular (CHINOL et al.,1993). Isso não ocorre com os outros materiais utilizados, permitindo que suas moléculas radioativas dissociadas possam

ser drenadas pela rede vascular sinovial para a circulação sistêmica. A existência do componente gama no ^{153}Sm permitiu realizar esse controle: as cintilografias precoces mostraram a distribuição homogênea, sem deposição no local de punção; as tardias não evidenciaram escape articular. Esse perfil de segurança permite tratar crianças e, retratar se necessário, porque a irradiação de órgãos não-alvo torna-se mínima.

Uma análise multivariada mostrou que a efetividade da radiosinovectomia diminui com a idade e progressão da artropatia (FARAHATI et al.,2002). Os resultados aqui assinalados não confirmam essas observações: os dois grupos, infanto-juvenil e adulto, com maior tempo de evolução para o adulto, mostram números estatisticamente similares. Possivelmente o número reduzido de pacientes justifique essa discordância.

Siegel et al. (1997) sumarizaram os benefícios da radiosinovectomia: 1- eficácia, em torno de 75% na diminuição de sangramentos; 2- custo-efetividade, por ser menos dispendiosa que a sinovectomia cirúrgica; 3- efeitos colaterais mínimos; 4- qualidade de vida, melhorada em 75% dos casos.

Utilizamos critérios clínicos porque não dependem de maior infra-estrutura de assistência médica, o que se torna conveniente no Brasil por ter dimensões continentais e serviços com diferentes capacidades técnicas. Dentre os critérios objetivos, a palpação da articulação define a presença ou não da sinovite; a circunferência articular define existência ou não de derrame e é suficiente uma fita métrica; e um goniômetro mostra se houve melhora da amplitude articular. Dentre aqueles de natureza subjetiva, a dor é um dos mais representativos da qualidade de vida do paciente portador de doença crônica como a artropatia hemofílica; a inspeção permite avaliar a atrofia das estruturas musculares, presença ou não de hiperemia e o grau de deformidade que se instala no decorrer do tempo. A melhora global de 79,1% é considerada significativa (boa) com esses critérios.

O custo de R\$ 180,00 por articulação que encontramos é baixo, permitindo preconizar seu uso em outras artropatias no nosso meio médico.

A literatura frequentemente registra análise de várias artropatias mediadas por sinovite reacional; entendemos que isso deva ser efetuado para cada doença porque a história natural e o comportamento clínico guardam particularidades nem sempre passíveis de generalizações. É interessante assinalar que a maioria dos trabalhos consultados utiliza a injeção do material radioativo simultânea com glicocorticoide o que não foi feito no presente trabalho com o objetivo de podermos analisar somente o efeito do radionuclídeo.

VI - CONCLUSÕES

Este estudo do uso do ^{153}Sm -HA para a artropatia hemofílica permite concluir:

- 1- é muito eficaz para médias articulações (cotovelos e tornozelos);
- 2- seja possivelmente eficaz para outras articulações médias (como ombros);
- 3- tem excelente perfil de segurança, podendo ser usada em crianças;
- 4- tem custo bastante acessível.

VII - REFERÊNCIAS

1. Ailland J., Kampen W.U., Schünke M., Trentmann J. et Kurz B. Beta irradiation decreases collagen type II synthesis and increases nitric oxide production and cell death in articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1054-1060.
2. Ahlberg A. Radioactive gold in the treatment of chronic synovial effusion in hemophilia. In: Ana F. et Denson R. eds: *Hemophilia. Proc. VII Congress World Federation of Hemophilia*. Amsterdam, Kolland, Teherat Excerpta Medica, 1971, p 212-215.
3. Antunes S.V. Coagulopatias hereditárias. In Borges DR & Rothschild HÁ (eds.), *Atualização Terapêutica*, 21ª edição. São Paulo, Artes Médicas, 2003; p 788-97.
4. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Clinical practice guidelines; Hemophilia and von Willebrand's disease:2. Management. Edition2, Update2.1999.*
5. Barboza M.F., Casiglia M.T., Souza A.A., Herrerias R., Bambalas E., Santos C., Alves J., Osso Jr. J.A. et Calegario J.U.M. ¹⁵³Sm-HA: radiopharmaceutical agent for synovectomy. *Quat J Nuclear Med and Mol Imaging* 2006;50(suppl 1):46-47.
6. Calegario J.U., Cruz J., Machado J. et Paula J.C. Efficacy of synovectomy in hemophilic patients treated with ¹⁵³Sm-Hydroxyapatite. *J Nucl Med* 2006;47(suppl 1):346P.
7. Chinol M., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J., Klein M.J., Deutsck K.F., Chinen L.K., Brodack J.W., Deutsch E.A., Watson A, Tofe A.J. Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles:

- potential radiopharmaceuticals for radiation synovitis. *J Nucl Med* 1993;34:1536-1542.
8. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Associação Médica Brasileira. São Paulo, 4ª ed., 2005.
9. Clunie G, Fischer M. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med* 2003;30:BP12-BP16.
10. Clunie G., Lui D., Cullum I., Edwards J.C.N., Ell P.J. Samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med* 1995;36:51-57.
11. Clunie G., Lui D., Cullum I., Ell P.J., Edwards J.C. Clinical outcome after one year following samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Scan J Rheum* 1996;25:360-366.
12. Dahmen G. Possibilities and dangers of chemical synovectomy. *Hippokrates* 1971;42:251-252.
13. Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993;20:113-127.
14. Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1991;264:129-135.
15. Farahati J, Reiners C., Fischer M. Leitlinien für die Radiosynoviorthese. *Nuklearmedizin* 1999;38:254-255.
16. Farahati J., Schulz G., Wender J., Kürber C., Geling M., Kenn W. Multivariate analysis of factors influencing the effect of synovectomy. *Nuklearmedizin* 2002;41:114-119.

17. Fellingner K., Schmid J. Die lokale vehandlungder erkrankungen. Wien Inn Med 1952;33:351-354.
18. Friso M., Van der Zant F.M., Jahangier Z.N., Moolenburgh J.D., Van der Zee W.E., Jacobs J.W. Radiation synovectomy of the ankle with 75 MBq, colloidal 186-rhenium-sulfide: effect, leakage and radiation considerations. J Rheumatol 2004;31:896-901.
19. Gedik GK, Ugur O, Attila B, Dündar S. Is corticosteroid coinjection necessary for radiosynoviorthesis of patients with hemophilia? Clin Nucl Med 2004;29:538-541.
20. Gedik GK, Ugur O, Atilla B, Pekmezci M, Yildirim M, Seven B, Varoglu E. Comparison of extraarticular leakage values of radiopharmaceuticals used for radionuclide synovectomy. Ann Nucl Med 2006;20:183-188.
21. Goh K, Jacox RF, Anderson FW. Chromosomal abnormalities. Findings in a patient with lymphoma and rheumatoid arthritis treated with intra-articular Au-198. Arch Pathol Lab Med 1980;104:473-475.
22. Gumpel J.H., Beer T.C., Crawley J.C.W., Farran H.E.A. Yttrium-90 in persistent synovitis of the knee- the retention and extraarticular spread of four 90Y radiocolloids. Br J Radiol 1975;48:377-381.
23. Heim M, Tiktinski R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium sinoviorthesis of the elbow joints in persons with hemophilia. Hemophilia 2004;10:590-592.
24. Herrick J, Siegel BA, James VL, Siegel ME, Cristobel Q, Anderson E. Hemarthrosis and sinovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for treatment. Radiology 1994;190:257-261.

25. Kassis A.L., Adelstein S.J. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):4s-12s.
26. Klett R., Duille M., Matter H.P., Steiner D., Sturz H., Bauer R. Activity leakage and radiation exposure in radiation synovectomy of the knee. *Z Rheumatol* 1999; 58:207-212.
27. Lipton JH, Messner HA. Chronic myeloid leukemia in a woman with Still's disease treated with Au-198 synoviorthesis. *J Rheumatol* 1991;18:734-735.
28. Luck JV Jr., Kasper CKL. General orthopedics: a tribute to J. Vernon Luck. Symposium: Surgical management of advanced hemophilic arthropathy: an overview of 20 years' experience. *Clin Orthop* 1989;242:60-82.
29. Manil L., Voisin P., Aubert B., Guerreau D., Verrier P., Lebègue L., Wagnies J.P., Di Paola M., Barbier Y., Chossat F., Menkes C.J., Tébib J., Devaux J.Y., Kahan A. Physical and biological dosimetry in patients undergoing radiosynoviorthesis with erbium-169 and rhenium-186. *Nucl Med Commun* 2001;22:405-416.
30. Mathew P., Talbut D.C., Frogameni A., Singer D, Chrissos M., Khuder S., Ohler S., Farley D., Michael C., Robinson G. Isotopic synovectomy with ³²P in paediatric patients with hemophilia. *Haemophilia* 2000;6:547-555.
31. Menkes CJ. Is there a place for chemical and radiation synovectomy in rheumatic diseases? *Rheumatol Rehabil* 1979;18:65-66.
32. Mosher DF. Disorders of blood coagulation. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr., Bennett JL (eds.), *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998; p 999-1017.

33. Neves M., Waerenborgh P., Patrício L. Palladium-109 and holmium-161. Potential radionuclides for synoviotherapy: radiation absorbed dose calculations. *Int J Rad Appl Instrum (A)*, 1987;38:745-749.
34. Noble J., Jones A.G., Davies M.A., Sledge C.B., Kramer R.I., Livni E. Leakage of radioactive practice system from synovial joint studied with gamma camera: its application to radiation synovectomy. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65:381-389.
35. O'Duffy E.R., Clunie G.P.R., Lui D., Edwards J.C.N., Ell P.J. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:554-558.
36. Ofluogo S., Schwameis E., Zenetgruber H., Havlik E., Wanivenhous A., Schweeger I., Weiss K., Sinzinger H., Pirich C. Radiation synovectomy with ¹⁶⁶Ho-ferric hydroxide: a first experience. *J Nucl Med* 2002; 43:1489-1494.
37. Rau H., Lohmann H., Franke C., Goretzki G., Lemb M.A., Müller J., Panholzer P.J., Stelling E., Spitz J. Multicenter study of radiosynoviorthesis. *Nuklearmedizin* 2004;43:57-62.
38. Relatório Estatístico de Cadastro de Coagulopatias Hereditárias. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde, 2002.
39. Rivard G.E., Girard M., Lamarre C., Jutras M., Danais S., Guay J.P., Bélanger R.D.. Synoviothesis with colloidal ³²P chromic phosphate for hemophilic arthropathy: clinical follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:753-756.
40. Rodriguez-Merchán E.C., Magallón M., Galindo E., López-Cabarcos C. Hemophilic synovitis of the knee and the elbow. *Clin Orthop Relat Res* 1997;343:47-53.
41. Schneider P., Farahati J., Reiners C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Ortopedics and Hemophilia. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):48s-54s.

42. Siegel H.J., Luck V.J. Jr., Siegel M.E. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:55-64.
43. Siegel H.J., Luck J.V. Jr., Siegel M.E., Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia. *Clin Orthop Rel Res* 2001;392:409-417.
44. Siegel M.E., Siegel H.J., Luck J.V. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Sem Nucl Med* 1997;27:364-371.
45. Silva M., Luck J.V. Jr., Siegel M.E. ³²P chromic phosphate radiosynovectomy Kasper C.K.L for chronic hemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001;7:40-49.
46. -Van Kasteren M.E., Novakova I.R., Boerbomms A.M. et Lemmens J.A. Long-term follow-up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:548-550.
47. Vuorela J., Sokka T., Pukkala E., Hannonen P. Does yttrium radiosynovectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2003;62:251-253.
48. Winston M.A., Bluestone R., Crachiolo A.III, Bland W.H. Radioisotope synovectomy with ³²P-chromic phosphate- kinetic studies. *J Nucl Med* 1973; 14:886-889.
49. Yarbrough TB, Lee MR, Hornof WJ, Schumacher HR Jr, O'Brien TR. Evaluation of samarium-153 for synivectomy in an osteochondral fragment-induced model of synovitis in horses. *Vet Surg* 2000;29:252-263.

VIII – ANEXOS

Anexo 1



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 174/2005

Processo Nº: 037/05

Projeto de Pesquisa: Uso do 153-Sm hidroxiapatita no artropatita hemofílica

Data de Entrada: 1/4/2005

Pesquisador Responsável: José Ulisses Manzini Calegari

Instituição Pesquisada: HBDF/SES-DF


Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente a área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 30/5/2007.

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifestou-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa proposto.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar a este Comitê relatórios parciais e final, além de notificação de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 30 de maio de 2005.


Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Brasília – Patrimônio Cultural da Humanidade

*Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904*

Anexo 2



Anexo 3

COPIA DO TRABALHO ENCAMIADO PARA PUBLICAÇÃO

Clinical evaluation after one year of ¹⁵³samarium hydroxyapatite synovectomy in patients with hemophilic arthropathy

José Ulisses Calegari (1)

Julian Machado (2)

Julio César de Paula (3)

Jussara Santa Cruz de Almeida(4)

Luiz Augusto Casulari (5)

1 - Nuclear Medicine Service of the Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF)– Brasília –DF

2 – Orthopedic unit of HBDF

3 – Hematology and Hemotherapy Service - HBDF

4 – Hematology and Hemotherapy Service – HBDF

5 – Endocrinology Service – University Hospital of Brasilia – University of Brasilia

Study performed at the Nuclear Medicine Service of the Hospital de Base do Distrito Federal – Brasília – DF – Brazil

Corresponding author:

José Ulisses Calegari

AOS 06 – Bloco D – Ap. 604

70660-064 Brasília, Brasil

jcalegari@uol.com.br

Abstract

Objective: To evaluate the efficiency of the treatment with ¹⁵³-samarium hydroxyapatite (¹⁵³-Sm-HA) in the hemophilic arthropathy.

Methods: Thirty-one patients (30 male) with ages ranging from 8 to 34 years (average age = 20.6 years) were treated with fixed intra-articular dose of 185 MBq (5 mCi) and divided into two groups: infantile-juvenile (13 patients with up to 18 years of age, an average age of 12.7 years and arthropathy evolution of 7.8 years) and adult (18 patients older than 18 years, an average age of 24 years and arthropathy evolution of 18.7 years). The clinical evaluation before and after one year of synovectomy used subjective (pain through visual scale, articulation inspection) and objective criteria (articular movement through flexion level, sensitivity to palpation and leakage through joint circumference), besides the reduction on the use of the coagulation factor, the number of hemarthrosis and the occurrence of adverse effects. The results were classified as: 1 - good (remission from 70% to 100% of manifestations), 2 - moderate (remission from 40% to 69%) and 3 - poor (remission from 0% to 39%). Seventy-eight joints were tested: 15 knees, 36 elbows, 24 ankles, 1 shoulder and 2 hips. Early scintilographic (1 to 2 h) and late scintilographic (24 to 72 h) studies were performed after synoviorthesis. The cost of the procedure per joint was also estimated.

Results: no significant difference in the synoviorthesis result between groups was observed. The results were good for 75% of elbows, 87.5% of ankles and 40% of knees; the reduction on the hemarthrosis and use of the coagulation factor was respectively 78% and 80% for elbows, 82% and 85% for ankles and 30% and 35% for knees. Four cases of reactional synovitis were observed in the 31 patients. The scintilographic control showed

homogeneous distribution of the material with no articular escape. The cost by joint was approximately US\$ 100,00.

Conclusion: The use of 153 Sm-HA in the treatment of the hemophilic arthropathy is effective for intermediate-size joints (elbows and ankles), but less effective for knees. Moreover, this treatment presents an excellent safety profile and accessible (acceptable?) cost.

Key words: Hemophilia; Synovectomy; Samarium-153-hydroxyapatite; Arthropathy

INTRODUCTION

Hemophilia is a disease that causes articular bleeding, leading to hemarthrosis. When this is associated to bleeding in muscles, it is responsible for more than 90% of all bleeding episodes among hemophilic patients, but alone, hemarthroses corresponds to 70-80% of bleedings ¹. The occurrence of bleeding in the joints is the following: 45% for knees, 30% for elbows, 15% for ankles, 3% for wrists, 2% for hips and 2% for others ². The acute bleeding causes rigidity or discomfort followed by pain edema and hyperemia. In about half of the hemophilic patients, hemarthrosis of repetition causes deformities and functional incapacity. Alterations in joints caused by intra-articular bleeding are similar to those of the rheumatoid arthritis. The synovia with hyperplasia produces proteases and other enzymes that destroy the bone cartilage up to the full loss of the articular cartilage, disorganization and joint fibrosis ^{1,2}.

Intra-articular injections with different drugs such as rifocine, osmic acid or thiotepa have provided limited results ³. The application of osmic acid as chemosynovectomy in hemophilic patients is particularly dangerous because it may cause severe hemorrhage ⁴.

The arthroscopic intervention is considerably more expensive, demands hospital internment, and involves immobilization, rehabilitation and the risk of severe bleeding especially for hemophilic patients⁵. Therefore, synovectomy with radioactive material is an alternative for conventional treatments aimed at arthropathy of several etiologies and in particular for that associated to the rheumatoid arthritis^{6,7}. Its objective is to produce fibrosis in the synovial tissue so that it would no longer exhibit inflammatory reactions, interrupting the chain reaction that would lead to the progressive functional restriction of the joint⁶.

The ideal radioactive material to be applied in joints should present the following characteristics^{6,8}: high-affinity to adequate *in vitro* and *in vivo* beta emitter, uniform distribution within the joint cavity after injection and uptake through the synovia without causing an inflammatory process. Moreover, its biological half-life within the joint should not be shorter than the physical half-life of the radionuclide and should be biodegradable within the synovia.

Several other material have been employed in the last five decades for the treatment of several etiologies of arthropathy such as ¹⁹⁸Au, ³²P, ¹⁸⁶Re, ⁹⁰Y, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁹Er, which are beta emitters of variable energies with half-lives from a few hours to 14 days in the colloidal or particulate form^{6,7}. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia have been treated with an intra-articular injection of ³²P-chromic phosphate^{5,9,10} or ⁹⁰Y-silicate¹¹. Radiosynovectomy has been proposed as first option for the treatment of hemophilic patients with hemarthrosis and chronic synovitis^{4,6}.

This study used 153-samarium, beta radiation emitter of intermediate energy (0.8 Mev) with gamma component (100 Kev), which has been used in experimental animals^{12,13} and humans^{8,14,15} for the synovitis treatment. The hydroxyapatite was labeled with

radioactive material because it is a natural constituent of the bone matrix and presents prolonged *in vitro* biochemical stability, with low dissociation between the radioactive material and the binding material ⁸. Moreover, it has been reported that the 153-samarium hydroxyapatite (¹⁵³Sm-HA) causes no chromosomal abnormalities to lymphocytes of patients submitted to synovectomy due to rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and undifferentiated seronegative arthritis, suggesting that there is no association with cancer ¹⁴. In the review performed, this is the first work to evaluate ¹⁵³Sm-HA for the treatment of hemophilic arthropathy. The initial experience showed good efficiency, thus stimulating the continuity of its clinical application ^{16,17}.

The objective of this work was to evaluate the use of ¹⁵³Sm-HA in the treatment of hemophilic arthropathy in relation to its efficiency in different joints and the safety profile in adult and child patients.

METHODS

The evaluation looked at a case study with intervention, analytical and prospective characteristics involving patients with hemophilic arthropathy followed at the Hematology and Hemotherapy, Orthopedics and Nuclear Medicine Ambulatories of the Distrito Federal General Hospital from 2004 to 2006.

The inclusion criteria were: hemophilic patients with arthropathy due to chronic synovitis with hemorrhage of repetition in joints, an absence of other osteoarticular diseases such as rheumatoid arthritis, erythematous lupus, Sjögren syndrome and an absence of articular infectious process. The exclusion criteria were hemophilic patients without arthropathy, too extensive hemarthrosis, presence of other osteoarticular diseases, pregnant

or breast feeding patients, mobility or definitive deformity of joints, and rupture of the Baker's cyst in the case of knees.

Thirty-one patients (30 of them male) with ages ranging from 8 to 34 years (average = 20.6 ± 7.0 years) were prospectively studied and received treatment at ambulatory level. This population was divided into two samples according to age range as: infantile-juvenile (13 patients with up to 18 years of age, an average age of 12.7 ± 2.8 years [from 8 to 18 years] and an arthropathy evolution of 7.6 ± 2.7 years [from 2 to 10 years]); adult (18 patients older than 18 years, an average age of 24 ± 4.2 years [from 18 to 34] and arthropathy evolution of 18.7 ± 5.9 years [from 8 to 30 years]).

The presence or absence of immediate adverse reactions after the application of the radiopharmaceutical agent was evaluated for each patient by the same appraiser (JUC). The clinical evaluation of joints was performed before and one year after synovectomy, and the following criteria for the evaluation of results were used: pain through visual scale, joint inspection, palpation and search for the presence of synovitis, articular movement through the flexion level, and joint circumference measurement with measure tape in order to define the existence of leakage. Moreover, the reduction on the use of the coagulation factor and the occurrence of new hemarthroses were considered.

The response was classified as: 1 – good (full or almost full reduction of manifestations; 100% to 70%), 2 – moderate (significant reduction; 69% to 40%); 3 – poor (no reduction or discrete reduction; 39% to 0%).

The ^{153}Sm was produced by the Institute of Energetic Research, an agency of the National Nuclear Energy Commission, São Paulo, Brazil. It was combined with hydroxyapatite particles with an average diameter of 1-10 μm , showing radiochemical pureness above 95% in 24 h. The gamma (0.10 Mev) and beta (0.8 Mev) emitting provide

maximum penetration of 3.1 mm and average of 0.8 mm in soft tissues. The stability of the compound was 96.6% at 1440 min after labeling.

The injection procedures were performed by the Nuclear Medicine Service of the Distrito Federal General Hospital. Intra-articular injection of 185 MBq (5mCi) $^{153}\text{Sm-HA}$ was used for all joints. Preceded by the use of the coagulation factor, the articular puncture was performed with a needle of 21 gauge (do you mean gauge?), according to asepsis and anti-asepsis methods adopted for invasive intra-articular orthopedic procedures, with local washing with degermant (Do you mean detergent?) solution and cleanness with polyvinylpyrrolidone-iodine alcoholic solution.

The use of ultrasound to guide punctures was not necessary, and they were confirmed through aspiration of the synovial liquid before applying the radiopharmaceutical agent. The use of an anesthetic agent to avoid repetition of the local trauma was not required, except for shoulder joints. No other articular immobilization was recommended other than the existing functional restriction.

The volume of the radioactive material was 0.5 mL; the adhered material was washed off with saline solution in fractions of 0.5 mL, not exceeding the final volume of 1.5-2.0 mL. The syringe with residual material and cotton used in the puncture site was measured in a dose calibrator. The homogeneity or heterogeneity of the articular material and its escape from the cavity were monitored through scanning in a GE Millennium Gamma camera equipped with large vision detector, low-energy collimator and window centered at 100 Kev, between 1 and 2 h and 24 and 72 h after the injection of the radiopharmaceutical agent. The statistical analysis used the chi-squared test (χ^2) and considered $p < 0.05$ as significant.

All patients were previously cleared in relation to procedures to be adopted and the Ethics Research Committee of the District Federal Health Agency approved the research.

RESULTS

Seventy-eight joints were treated as follows: 15 knees, 36 elbows, 24 ankles, 1 shoulder and 2 hips. The groups were distributed as follows: group 1 (infantile-juvenile) – 15 knees, 11 elbows, 9 ankles; group 2 (adult) – 19 knees, 24 elbows, 16 ankles, 2 hips and 1 shoulder.

The leakage measurement performed after injection showed low counting levels for all patients, demonstrating the absence of significant reflux of the radioactive material. The scintigraphy performed 1 – 2 h after synoviorthesis showed homogeneous intra-articular distribution of $^{153}\text{Sm-HA}$, with no deposition of material along the puncture course. There was no escape in the 78 joints treated according to the scintilographic exam 24-72 h after injection. Figure 1 illustrates the control performed.

Four out of the 31 patients referred to local pain in the first days after the application of the radiopharmaceutical agent, which was eased through conservative measurements such as articular rest, local application of ice and use of non-steroid anti-inflammatory agent. No adverse reactions requiring special care or interventionist procedure was observed.

According to table 1, the result of treatment performed one year later shows good response in 87.5% for ankles and 75% for elbows, but the responses were not as good for

knees (40%). Only one shoulder and two hips were treated, but the results were considered as good in relation to this reduced number of joints.

Table 2 shows significant reduction on the occurrence of leakages (hemarthrosis) and on the use of the coagulation factor after treatment of ankles and elbows, but the results were not as good after the treatment of knees.

As observed in Table 3, no differences statistically different were observed between infantile-juvenile and adult populations in relation to the arthropathy evolution time.

DISCUSSION

The dose 185 MBq (5 mCi) of ^{153}Sm -HA was quite effective for ankles and elbows (87.5% and 75%), but not for knees (40%). Due to the small number of shoulder and hip joints, the analysis of results was impaired.

The results for ankles and elbows were similar to those of other studies in relation to hemophilic patients using other types of radioactive materials. Nine studies published between 1982 and 1991 described good and excellent results for radiosynovectomy in 60-80% of hemophilic patients ¹⁸.

Clinical improvement of 81% of children and adolescent patients treated from hemophilic hemarthrosis with ^{90}Y has also been described, although the improvement of the image evaluated through radiology was not so significant in a seven-year average follow up ¹⁹. However, it has been reported that yttrium-90 should not be used in the treatment of elbow hemarthrosis or synovitis of patients with hemophilia because some authors have found a non-acceptable percentage of patients who lost the movement of the

treated joints ²⁰. Moreover, one out of twelve patients treated with yttrium-90 for knee hemophilic hemarthrosis presented leakage of 70% of the activity applied for pelvic lymphonodes ²¹.

The use of ¹⁹⁸Au was the best choice in relation to surgical or arthroscopic open synovectomy in the treatment of knees affected by hemophilic chronic synovitis ²², although it is currently under disuse due to the excessive articular escape. Also, the use of ³²P-chromic phosphate was effective in the treatment of hemophilic patients with knees and chronic elbows synovitis, but not for shoulders and ankles ²³.

Another important aspect that shows the effectiveness of treatment with ¹⁵³Sm-HA was the significant reduction of the occurrence of hemarthroses and on the use of the coagulation factor for elbows and ankles. Similar results were obtained with the use of yttrium-90 ^{11,19,20} and ³²P-chromic phosphate and ¹⁹⁸Au ²². A significant reduction of the incidence of bleeding for 70-80% of hemophilic patients was described ⁴, and this result was similar to that observed here. This reduces the costs involved in the treatment of the hemophilic patient considerably.

The efficiency of the treatment with ¹⁵³Sm-HA for knees was low (40%). One of the reasons for this result would be the lower penetration of beta energy into soft tissues as that irradiated by 153-samarium. This was suggested by a double-blind randomized study after one year of treatment for chronic knee synovitis, showing no benefits on the combined use of injection of 216 up to 840 MBq (5.8 to 22.7 mCi) of ¹⁵³Sm-HA with triamcinolone in relation to the use of the glucocorticoid alone ¹⁵.

For this reason, materials with higher energy such as ⁹⁰Y ²⁴ would be preferable. If on the one hand, the beta energy obtained from ⁹⁰Y may be suitable for the knee, which is the largest joint of the human body with 3 mm of cartilage thickness, on the other, it could

not be suitable for intermediate-size joints (such as the elbow), which has a cartilage thickness of 2 mm and could be injured when followed by longer periods, as reported by Heim et al.²⁰. In any case, part of knees presented a good response: this means that other factors must be involved such radiosensitivity and articular lesion seriousness. In addition, there is the alternative of using higher activities of ¹⁵³Sm-HA in order to obtain better results for knees, since fixed and low doses were used for all joints.

The synovia receives irradiation directly from the material distributed in the intra-articular space or through particles phagocytosed by macrophages interposed between synovial cells²⁵. The synovitis preferentially observed at the initial days due to radiation action was more pronounced in only four of the 31 patients, who presented improvement with symptomatic treatment, with no need for interventionist procedures. This low frequency is in agreement with the experience of other authors who worked with synovectomy in the rheumatoid arthritis⁸. These results are possibly associated to the lower penetration of the beta energy of ¹⁵³Sm-HA, and a dose rate better distributed along time could be an additional advantage of the material used.

One of the undesirable complications in the application of radioactive material would be the escape of material, resulting in the irradiation of non-target organs. The objective of the articular immobilization is to avoid this²⁶; however, it is not recommended in the present study because a multicentric study involving several types of chronic synovitis, excluding the hemophilic type, showed that the immobilization did not influence the result of the treatment²⁷. The lymphatic articular escape is more related to the size of particles and the frequency is low for ¹⁵³Sm-HA²⁸. There is a good biological stability in the association between the radioactive material and the binding material, but when dissociated from hydroxyapatite, the ¹⁵³Sm does it in the trivalent ionic form, resulting in

the formation of insoluble compounds with the synovial liquid of lower pH due to the inflammatory process in course, forcing its intra-articular permanence ¹². This is not observed from other materials used, allowing their dissociated radioactive molecules to be drained by the vascular network into the systemic circulation. The existence of the gamma component in the ¹⁵³Sm allows the performance of this control: the early scintilographies showed homogeneous distribution, with no deposition at the puncture site; the late scintilographies did not evidence articular escape. This safety profile allows treating and retreating children, whenever necessary, because the irradiation of non-target organs is minimal.

It has been demonstrated through a multivariate analysis that the effectiveness of radiosynoviorthesis decreases with age and with the arthropathy progression ²⁹. The results presented here do not corroborate the following observations: both groups (infantile-juvenile and adult), with longer evolution time for adults, showed numbers statistically similar. The possible explanation for this discrepancy would be that the literature frequently reports the analysis of different secondary arthropathies and several other diseases referred to as reaction synovitis; and we consider that this procedure should be adopted for each disease, because the natural history and clinical behavior present particularities that can not always be generalized. Most authors adopt the simultaneous use of corticoid and the radioactive material; however, the same procedure was not adopted for the population of this study only to verify the radionuclide effect.

The results presented in this study are in agreement with those summarized by Siegel et al.⁴ on the benefits of the effective radiosynovectomy, around 75% in the bleeding reduction, minimum adverse effects and an improved quality of life in 75% of cases.

This study, on the use of ^{153}Sm -HA for hemophilic arthropathy concludes that this treatment is very effective for intermediate-size joints (elbows and ankles); possibly effective for other intermediate-size joints such shoulder and hips with which this study presented good results in relation to the reduced number of joints treated; and an excellent safety profile for the use among children.

REFERENCES

- 1- Luck JV Jr., Kasper CKL. General orthopedics: a tribute to J. Vernon Luck. Symposium: Surgical Management of Advanced Hemophilic Arthropathy: an overview of 20 years' experience. Clin Orthop 1989;242:60.
- 2- Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Clinical practice guidelines; Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Edition 2, Update2.1999.
- 3-Dahmen G. Possibilities and dangers of chemical synovectomy. Hippokrates 1971;42:251-252.
- 4- Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. J Am Acad Orthop Surg 2004;12:55-64.
- 5- Silva M, Luck JV Jr, Siegel ME. ^{32}P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic hemophilic synovitis. Haemophilia 2001;7:40-49.
- 6 - Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Orthopedics and Hemophilia. J Nucl Med 2005;46(Suppl 1):48s-54s.
- 7 - Siegel ME, Siegel HJ, Luck JV. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. Sem Nucl Med 1997;27:364-371.

- 8 - Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards JCN, Ell PJ. Samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med* 1995;36:51-57.
- 9 - Herrick J, Siegel BA, James VL, Siegel ME, Cristobel Q, Anderson E. Hemarthrosis and sinovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology* 1994;190:257-261.
- 10 - Siegel HJ, Luck JV Jr., Siegel ME, Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia. *Clin Orthop Rel Res* 2001;392:409-417.
- 11 - Van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbomms AM, Lemmens JA. Long-term follow-up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:548-550.
- 12 - Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MJ, Deutsck KF, Chinen LK et al. Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovitis. *J Nucl Med* 1993;34:1536-1542.
- 13 - Yarbrough TB, Lee MR, Hornof WJ, Schumacher HR Jr., O'Brien TR. Evaluation of samarium-153 for synivectomy in an osteochondral fragment-induced model of synovitis in horses. *Vet Surg* 2000;29:252-263.
- 14 - O'Duffy EK, Oliver FJ, Chatters SJ, Walker H, Lloyd DC, Edwards JCW, Ell PJ. Chomosomal analysis of peripheral lymphocytes of patients before and after radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Rheumatology* 1999;38:316-320.

- 15 - O'Duffy EK, Clunie GPR, Lui D, Edwards JCN, Ell PJ. Double blind glucorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:554-558.
- 16 - Barboza MF, Casiglia MT, Souza AA, Herrerias R, Bambalas E, Santos C, Alves J, Osso JA Jr., Calegari JUM. ¹⁵³Sm-HA: radiopharmaceutical agent for synovectomy. *Quat J Nuclear Med and Mol Imaging* 2006;50(Suppl 1):46-47.
- 17- Calegari JU, Cruz J, Machado J, Paula JC. Efficacy of synovectomy in hemophilic patients treated with ¹⁵³Sm-hydroxyapatite. *J Nucl Med* 2006;47(Suppl 1):346P.
- 18 - Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993;20:113-1127.
- 19 - Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1991;264:129-135.
- 20 - Heim M, Tikinski R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium sinoviorthesis of the elbow joints in persons with hemophilia. *Hemophilia* 2004;10:590-592.
- 21 - Gedik GK, Ugur O, Atilla B, Pekmezci M, Yildirim M, Seven B, Varoglu E. Comparison of extraarticular leakage values of radiopharmaceuticals used for radionuclide synovectomy. *Ann Nucl Med* 2006;20:183-188.
- 22 - Rodriguez-Merchán EC, Magallón M, Galindo E, López-Cabarcos C. Hemophilic synovitis of the knee and the elbow. *Clin Orthop Relat Res* 1997;343:47-53.
- 23 - Rivard GE, Girard M, Lamarre C, Jutras M, Danais S, Guay JP, Bélanger RD. Synoviorthesis with colloidal ³²P chromic phosphate for hemophilic arthropathy: clinical follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:753-756.

- 24 - Gumpel JH, Beer TC, Crawley JCW, Farran HEA. Yttrium-90 in persistent synovitis of the knee- the retention and extraarticular spread of four ^{90}Y radiocolloids. *Br J Radiol* 1975;48:377-381.
- 25 - Ailland J, Kampen WU, Schünke M, Trentmann J, Kurz B. Beta irradiation decreases collagen type II synthesis and increases nitric oxide production and cell death in articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1054-1060.
- 26 - Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S, Ohler S, Farley D, Michael C, Robinson G. Isotopic synovectomy with ^{32}P in paediatric patients with hemophilia. *Haemophilia* 2000;6:547-555.
- 27 - Rau H, Lohmann H, Franke C, Goretzki G, Lemb MA, Müller J, Panholzer PJ, Stelling E, Spitz J. Multicenter study of radiosynoviorthesis. *Nuklearmedizin* 2004;43:57-62.
- 28 - Clunie G, Lui D, Cullum I, Ell PJ, Edwards JC. Clinical outcome after one year following samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Scan J Rheum* 1996;25:360-366.
- 29 - Farahati J, Schulz G, Wender J, Kürber C, Geling M, Kenn W, et al. Multivariate analysis of factors influencing the effect of synovietomy. *Nuklearmedizin* 2002;41:114-119.

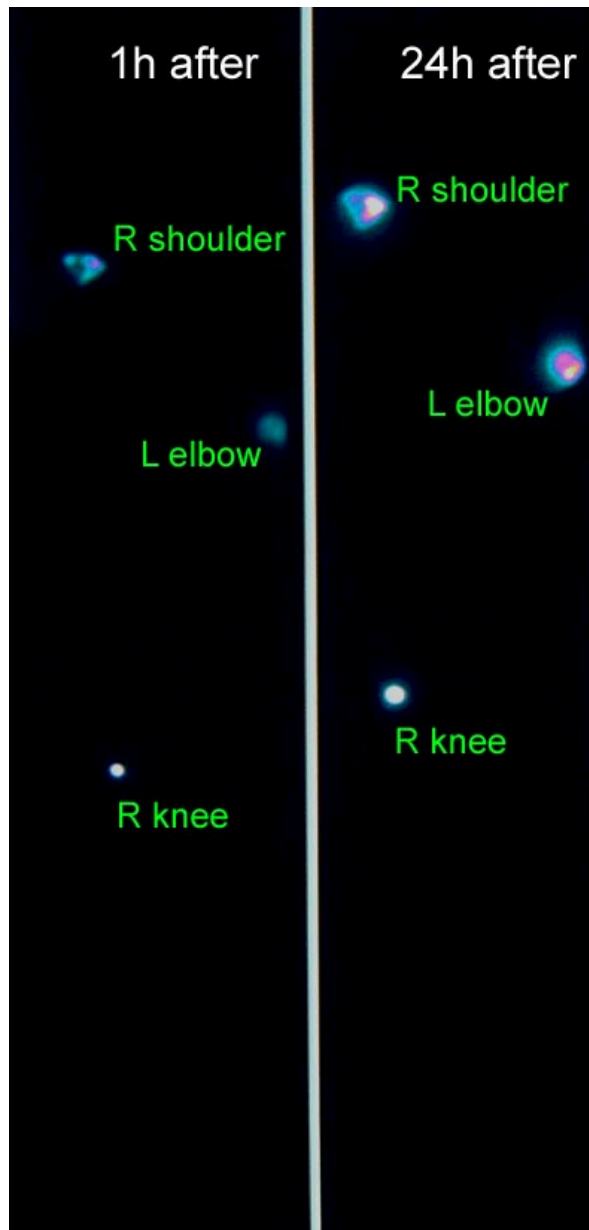


Figure 1 – Scintillographic control of one of the patients after 1–2 h and 24 h from synoviorthesis, showing homogeneous intra-articular distribution of $^{153}\text{Sm-HA}$, with no material escape from the articulation.

Table 1 – Synovectomy results for 78 joints (31 patients) one year after treatment using samarium.

| Results (%) | Knees | Elbows | Ankles | Shoulders | Hips |
|-------------|----------|----------|-----------|-----------|------|
| Poor | 2 (13.3) | 1 (2.7) | 1 (4.1) | | |
| Moderate | 7 (46.6) | 8 (22.2) | 2 (8.3) | | |
| Good | 6 (40) | 27 (75) | 21 (87.5) | 1 | 2 |
| TOTAL | 15 | 36 | 24 | 1 | 2 |

Table 2 – Percentage of leakage reduction and use of the coagulation factor in 78 joints treated from 31 patients.

| | Articular leakage | Use of the coagulation factor |
|-----------|----------------------|----------------------------------|
| Elbows | 78 | 80 |
| Ankles | 82 | 85 |
| Shoulders | 50 | 50 |
| Hips | 50 | 55 |
| Knees | 30 | 35 |

Table 3 – Synovectomy results in relation to the articular lesion evolution time in 78 joints.

| Synovectomy effect | Arthropathy evolution time (Average \pm SD) | |
|--------------------|---|----------------------|
| | <18 years | > 18 years |
| | 7.6 \pm 2.7 years | 18.7 \pm 5.9 years |
| Poor | 4 | 1 |
| Moderate | 5 | 9 |
| Good | 11 | 43 |
| TOTAL | 25 | 53 |