

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JOSÉ ULISSES MANZZINI CALEGARO

**EFEITO CLÍNICO DA SINOVECTOMIA EM JOELHOS DE PACIENTES
HEMOFÍLICOS COM HIDROXIAPATITA MARCADA COM YTRIO-90
E SAMÁRIO-153**

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências da Saúde da Universidade de
Brasília, como requisito parcial para obtenção
do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Patrícia de Paula

Brasília
2014

Dedico este trabalho a minha esposa Nely Queiroz Manzzini Calegato.

AGRADECIMENTOS

À minha família, estímulo permanente na minha vida pessoal e profissional.

Aos pacientes hemofílicos que permitiram introduzir a sinovectomia com material radioativo no Distrito Federal.

Ao Núcleo de Medicina Nuclear do Hospital de Base do Distrito Federal da Secretaria de Estado de Saúde do Governo do DF, cuja infraestrutura permitiu a realização deste trabalho.

À Prof^a. Dra.. Ana Patrícia de Paula, cuja orientação tornou uma ideia virtual em real.

ABREVIATURAS

Por ordem alfabética:

AMB – Associação Médica Brasileira

^{198}Au – 198 ouro

CSSL – contribuição social sobre lucro

COFINS - contribuição para financiamento da seguridade social

DNA – desoxiribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)

^{165}Dy – 165 disprósio

^{169}Er – 169 érbio

IPEN/CNEN – Instituto de Pesquisas Energéticas/Comissão Nacional de Energia Nuclear

IRRPJ - imposto de renda retido por pessoa jurídica

ISS – imposto sobre serviços

kev – quiloelétron volt

HA – hidroxiapatita

^{166}Ho – 166 holmio

Mbq - megabecquerel

Mev – megaeletron volt

mCi – milicurie

^{32}P – 32 fósforo

PIS - programa de integração social

SUS – sistema único de saúde

^{186}Re – 186 rênio

^{153}Sm – 153 samário

^{90}Y – 90 ytrio

RESUMO

Objetivo- Comparar o uso de 740 Mbq (20 mCi) de ^{153}Sm e 185 Mbq (5mCi) de ^{90}Y , ambos marcando hidroxiapatita (HA), na sinovectomia de pacientes hemofílicos.

Material e Métodos- Foram estudados 33 homens, alocados em dois grupos: a- tratamento com 740 Mbq de ^{153}Sm -HA : 20 joelhos de 18 pacientes, com a média de idade de $21,4\pm 13,3$ anos (variando de 7 a 56 anos) e escore médio de Pettersson de 5,3; b- tratamento com 185 Mbq de ^{90}Y -HA: 16 joelhos de 15 pacientes, com a média etária de $26,3\pm 10,3$ anos (variando de 7 a 51 anos) e escore médio de Pettersson de 6,3. Neste protocolo, foram usadas partículas de 2-12 μm , com estudos cintilográficos realizados após o procedimento. Não foi injetado corticosteróide simultaneamente e não foi recomendado a imobilidade articular após o procedimento. Os parâmetros avaliados após um ano foram frequência, de enartrose, dor por escala visual analógica e mobilidade articular. A ocorrência de efeitos adversos do tratamento também foi considerada. Foram utilizados os testes do qui ao quadrado, Wilcoxon e Mann-Whitney com $p \leq 0,05$ como significativo.

Resultados- A redução na ocorrência de hemartroses foi de 65,7% com o uso do ^{153}Sm -HA e 82,6% para o ^{90}Y -HA, sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,632$); a diminuição na dor foi 42,5% no grupo 1 e 30,7% no grupo 2 também sem diferença estatística entre esses grupos. Não houve alteração da mobilidade articular em ambos os grupos. Foram observados dois casos de discreta sinovite reacional no grupo a e um caso no grupo b, resolvidos sem intervenção médica. Os controles cintilográficos mostraram distribuição homogênea do material injetado, sem evidência de escape articular.

Conclusões- Embora a energia beta de 2,2 Mev do ^{90}Y seja considerada mais adequada para sinovectomia de joelhos, o uso de maiores atividades do ^{153}Sm (beta-0,8 Mev) mostrou efeito terapêutico equivalente nesta amostra de pacientes

hemofílicos. Isto é particularmente vantajoso e tem impacto econômico nos locais onde haja somente produção local do samário-153.

Palavras-chave. ¹⁵³Sm-hidroxiapatita; ⁹⁰Y-hidroxiapatita; sinovectomia; joelhos; hemofilia.

ABSTRACT

Aim- To compare the use of 740 Mbq (20 mCi) of ¹⁵³Sm and 185 Mbq (5mCi) of ⁹⁰Y, both labelling hydroxyapatite (HA), in the synovectomy of hemophilic patients.

Material and Methods- Thirty three patients were studied, all males, allocated in two groups: a- treatment with intra-articular dose of 740 Mbq of ¹⁵³Sm-HA: 20 knees of 18 patients, average age=21,4±13,3 years (range from 7 to 56 years old) and median score of Pettersson=5,3; b- treatment with 185 Mbq of ⁹⁰Y-HA: 16 knees of 15 patients, average age=26,3±10,3 years (range from 7 to 51 years old) with median score of Pettersson=6,3. Protocol used particle size from 2 to 12µm and scintigraphic studies were performed after the synoviorthesis. No corticosteroid was co-injected and further immobilization was not recommended. The following criteria on the evolution one year after the synovectomy was used: reduction of the number of haemarthrosis and of the pain by visual analogic scale and improvement in articular mobility. The occurrence of adverse effects was also considered. The tests of qui-square and Wilcoxon and Mann-Whitney with $p \leq 0,05$ as statistical significance were used.

Results-The reduction in the frequency of haemarthrosis was 65,7% for ¹⁵³Sm-HA and 82,6%% for ⁹⁰Y-HA, without statistical differences among the groups($p = 0,632$); the reduction of pain intensity was 42,5 % in group 1 and 30,7% in group 2.The improvement in articular motility was not significant in both groups. Two and one cases of mild synovitis were observed in the groups 1 and 2 respectively what were solved without medical intervention. The scintigraphic control after the procedure has

not shown articular escape and the homogenous distribution of the injected material was confirmed.

Conclusions- Although the 2,2Mev beta energy of ^{90}Y is considered more adequate for knee synovectomy, the use of higher activities of ^{153}Sm (beta=0,80 Mev) have similar therapeutic effect in this cohort of hemophilic patients. This may be particularly helpful and have economical impact in places which only have production of ^{153}Sm and would be constrained to import ^{90}Y .

Key words. *^{153}Sm -hydroxyapatite; ^{90}Y -hydroxyapatite; synovectomy; haemophilia; knees.*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Alterações que ocorrem na artrite reumatoide, de natureza reacional, similares àquelas da artrite hemofílica. Barboza MF, Casiglia MT, Souza AA, Herrerias R, Bambalas E, Santos C, Alves J, Osso Jr. JA, Calegaro JUM. ^{153}Sm -HA: radiopharmaceutical agent for synovectomy. *Quat J Nuclear Med and Mol Imaging* 2006; 50 (suppl 1):46-47 (16).....Pág. 12
- Figura 2- Cintilografias precoce e tardia com ^{153}Sm -HA..... Pág. 22
- Figura 3- Cintilografias precoces com ^{90}Y -HA e ^{153}Sm -HA.....Pág. 22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos radioisótopos utilizados em sinovectomiaPág. 14

Tabela 2 - Informações sobre dor, derrames e amplitude articulares nos pacientes tratados, antes e um ano após, com ^{153}Sm -HA (grupo 1).Pág. 23

Tabela 3 - Informações sobre dor, derrames e amplitude articulares nos pacientes tratados, antes e um ano após, com ^{90}Y -HA (grupo 2)Pág. 24

Tabela 4 -. Diminuição das hemartroses um ano depois da sinovetomia.....Pág. 25

Tabela 5 -. Avaliação da dor um ano depois da sinovectomia.....Pág. 25

Tabela 6 -. Estimativa de preço dos materiais utilizados.....Pág. 26

SUMÁRIO

RESUMO	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	6
1.1 – HEMOFILIA	6
1.2 – ARTROPATIA HEMOFÍLICA	8
1.3 – SINOVECTOMIA COM MATERIAL RADIOATIVO	9
2. OBJETIVOS	15
2.1 – GERAL	15
2.2 – ESPECÍFICOS.....	15
3. MÉTODOS	16
3.1 – TIPO DE ESTUDO.....	16
3.2 – AMOSTRA.....	16
3.3 – GRUPOS DE ESTUDO	17
3.4 – MATERIAIS RADIOATIVOS	17
3.5 – TRATAMENTO	18
3.6 – AVALIAÇÕES DO TRATAMENTO	19
3.7 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS	20
3.8 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	20
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO	25
6. CONCLUSÕES	31
7. REFERÊNCIAS	32
8. ANEXOS	38

1- INTRODUÇÃO

1.1 - HEMOFILIA

A hemofilia é uma doença hemorrágica congênita ligada ao cromossomo X, com prevalência média de um em cada 10.000 nascimentos nos Estados Unidos da América (1); valor menor é encontrado no Brasil que apresenta prevalência de um em cada 20.000 nascimentos (2); na África e Ásia essa ocorrência parece ser menor embora não haja dados específicos. Há o cadastro de 9214 hemofílicos no Brasil, embora a estimativa atual seja de 10.000 a 12.000 pacientes (3).

A hemofilia é classificada em dois tipos de acordo com a deficiência apresentada, ou seja a hemofilia A (tipo clássico), por deficiência do fator VIII, a mais frequente e corresponde a 80-90% dos pacientes; a hemofilia B, por deficiência do fator de coagulação IX. De acordo com as concentrações plasmáticas do fator VIII, a hemofilia A pode ser considerada (2,4):

- a) grave: concentração plasmática inferior a 1% ou 1 U/dL, com quadro clínico de sangramentos espontâneos e frequentes;
- b) moderada: fator VIII entre 1 e 5% ou 1 a 5 U/dL, com sangramentos menos frequentes;
- c) leve: fator VIII entre 5 e 40% ou 5 a 25 U/dL, com sangramentos pouco frequentes, desencadeados habitualmente por traumas.

A hemofilia B, associada com a deficiência do fator IX, apresenta incidência dez vezes menor do que aquela que ocorre na hemofilia A, mas apresenta hereditariedade, quadro clínico e classificação idêntica ao da hemofilia A (2,4).

As alterações genéticas que determinam as hemofilias A e B são variáveis e podem estar associadas à deleções, inversões, mutações de ponte, entre outros eventos (2). 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 (2,4).

As manifestações clínicas da hemofilia começam na infância. A intensidade dos sangramentos relaciona-se com a gravidade da doença, e nos casos mais graves, que correspondem a 50% dos pacientes com hemofilia A, o aparecimento das manifestações se inicia no primeiro ano de vida. Os casos menos graves podem ter evidências um pouco mais retardadas, mas em geral se acentuam quando a criança começa a andar. Correspondem aos sangramentos articulares, musculares, subcutâneos, epistaxe, melena, sangramento retroperitoneal, hematuria, entre outros. Algumas circunstâncias podem precipitar essas manifestações como injeções ou sangramento pós-circuncisão (2,4).

O diagnóstico é efetuado pela história clínica e pelos antecedentes hereditários. Na avaliação laboratorial encontra-se o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) prolongado no coagulograma, e dosagens séricas dos fatores de coagulação VIII ou IX diminuídas, o que determina seu diagnóstico definitivo (2,4).

O tratamento dos hemofílicos é realizado pelo fornecimento de hemoderivados de acordo com o tipo da hemofilia. Para os pacientes com diagnóstico de hemofilia A é fornecido concentrado de fator VIII obtido por fracionamento de plasma de vários doadores. Podem ser conseguidos por métodos de crioprecipitação e sofrem processo de inativação viral para fornecer maior segurança à aplicação do hemoderivado. No mercado, existem também 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 (2,4).

O concentrado de fator IX, para hemofilia B, é também obtido por fracionamento de plasmas de vários doadores e submetido a processo que o torna virtualmente livre de pró-trombina, fator VII e X. Também são submetidos à inativação viral. Já existe no mercado produto derivado de DNA recombinante. 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 contém os fatores II, VII, IX e X (2).

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 musculoesqueléticas: artropatia hemofílica crônica (sinovite crônica, artropatia deformante), contraturas, formação de pseudotumor (tecido mole e osso) e fraturas (5), que constituem fator importante e limitante para uma qualidade de vida do paciente.

1.2 – ARTROPATIA HEMOFÍLICA

A hemofilia é a doença que mais causa sangramento articular ocasionando hemartroses. Com sua associação ao sangramento em músculos, é responsável por mais de 90% de todos os episódios de sangramento em indivíduos hemofílicos (6), mas isoladamente as hemartroses correspondem à faixa percentual de 70 a 80% dos sangramentos. A ocorrência de sangramentos nas articulações é de 80% nos joelhos, cotovelos e tornozelos (7). 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 reumatoide. A sinóvia hiperplasiada produz proteases e outras enzimas que destroem a cartilagem e o osso e culmina com a ausência de cartilagem articular, desorganização e fibrose da articulação (6). A dor devida à hemartrose ocasiona limitação dos movimentos da articulação e posterior atrofia muscular. Além disso, as lesões intra-articulares podem provocar novos sangramentos, o que perpetua a artropatia. Mais recentemente, foi caracterizado o dano provocado pela ação direta das hemácias na superfície de revestimento cartilaginosa das articulações comprometidas (8).

O tratamento do sangramento na articulação é inicialmente 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 por pressão (2).

No caso específico do tratamento da hemartrose aguda, pode-se usar em hemofílicos do tipo A: peso x 20% a 30%, dividido por 2 (10 a 15 UI/kg) do fator VIII, uma vez por dia, durante um a três dias; para os portadores da hemofilia B, pode-se usar: peso x 20% a 40% (20 a 30 UI/kg) do fator IX ou do complexo protrombínico, uma vez por dia, durante um a três dias (4).

Atualmente os esforços estão sendo dirigidos para a prevenção dos sangramentos fazendo uso sistemático do fator de coagulação, o que evitaria ou minimizaria tanto quanto possível esse tipo de ocorrência: o que constitui a chamada prevenção primária. Entretanto, independentemente dessa orientação, a artropatia hemofílica ainda ocorrerá no Brasil porque o perfil diagnóstico e de atenção para essa doença ainda é muito variado no país (9) e, mais ainda, varia nos países onde ela não for viável ou não estiver sendo adotada.

1.3 – SINOVECTOMIA COM MATERIAL RADIOATIVO

Sinovectomia é a extirpação de uma sinóvia, geralmente articular. Quando o termo foi introduzido, referia-se ao procedimento cirúrgico. Aqui é também utilizado para outros materiais com finalidade similar.

A sinovectomia com material radioativo é uma das opções usadas em tratamentos existentes para artropatia de várias causas e, em particular, àquela associada à artrite reumatoide, tais como: injeção de corticosteroide, sinovectomia química ou cirúrgica (10). As injeções intra-articulares com fármacos variados, como rifocina, ácido ósmico ou tiotepa têm propiciado resultados limitados (11). Particularmente perigosa é a aplicação de ácido ósmico como quimiosinovectomia em pacientes hemofílicos porque pode ocasionar hemorragia digna de nota (12).

As injeções com corticosteroides, utilizadas como tratamento local da artropatia reumática, apresentam efeitos adversos sistêmicos quando repetidas, em virtude da natureza crônica da doença, apresentam efeitos adversos sistêmicos. A intervenção artroscópica além de maior custo implica imobilização, reabilitação e risco de sangramento grave principalmente em doentes hemofílicos. Demanda internação hospitalar e, além disso, a repetição constitui outro fator limitante. Por esses motivos, a sinovectomia radioativa vem se impondo como conduta nos últimos anos (10-13).

As partículas betas causam lesão nas células da membrana sinovial, produzem excitação e ionização dos átomos e moléculas dentro desse meio e criam radicais livres que iniciam os efeitos bioquímicos e alterações metabólicas. Estes eventos culminam com a apoptose das células, destruição da membrana sinovial inflamada e sua substituição por tecido fibroso (10).

O tratamento de articulações com material radioativo começou na década de 1950, mais especificamente em 1952, com ^{32}P fosfato crômico (14). Visou, inicialmente, o envolvimento articular causado pela artrite reumatoide e, em menor escala, a sinovite vilonodular pigmentada, espondilite anquilosante, colagenoses e artrite psoriática nos anos que se seguiram (10,14). Na década de 1970, o procedimento foi estendido para a hemofilia por Ahlberg (15). Atualmente, com estudos de acompanhamento mais prolongados, tem mostrado beneficiar as artropatias reumáticas e hemofílicas que mostram sequência de eventos semelhantes, ou seja, hemorragias intra-articulares repetitivas causando dano na cartilagem e 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 (7). A figura 1 é representativa dessa ocorrência.

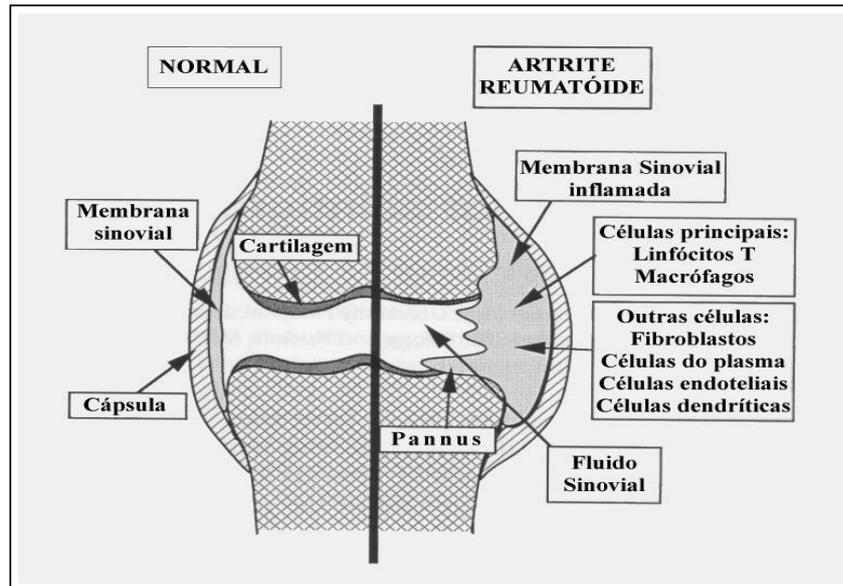


Figura1- Alterações que ocorrem na artrite reumatoide, de natureza reacional, similares àquelas da artrite hemofílica. Barboza MF, Casiglia MT, Souza AA, Herrerias R, Bambalas E, Santos C, Alves J, Osso Jr. JA, Calegaro JUM. 153Sm-HA: radiopharmaceutical agent for synovectomy. *Quat J Nuclear Med and Mol Imaging* 2006; 50 (suppl 1):46-47 (16).

Um material radioativo ideal para aplicação em articulações deve ter as seguintes características (10,16): 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 articulação não deverá ser menor do que a meia-vida física do radionuclídeo ligado e o material deverá ser biodegradável dentro da sinóvia. Por isso é agregado a uma molécula de maior dimensão, o carreador, que evita sua drenagem pelo sistema arteriovenoso da sinóvia ou linfático periarticular e promover sua fagocitose pelos macrófagos existentes no processo inflamatório. O grande objetivo é a maior permanência intra-articular, associada ao menor escape possível.

Devido a essas características ideais, existe a referência de que o ^{90}Y -citrato seria indicado para a articulação dos joelhos tendo em vista a maior penetração de sua radiação beta; ^{32}P -crômico, ^{186}Re -sulfito, ^{168}Ho -macroagregados, ^{169}Er -citrato,

^{153}Sm -hidroxiapatita seriam usados para articulações de tamanho médio, tais como quadril, ombro, cotovelo, pulso, tornozelo e subtalar por disporem de energia beta com média penetração; ^{169}Er para aquelas pequenas, ou seja, metacarpo-falangeanas, metatarso-falangeanas e interfalangeanas dos dedos (10).

Existem contraindicações absolutas para a utilização de radioisótopo no tratamento das artropatias, tais como: 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 significativa da cartilagem de revestimento e instabilidade da articulação com destruição óssea (10).

Existem alguns pré-requisitos técnicos para a aplicação do material radioativo (17). De maneira geral, deve-se utilizar sala equipada para injeções estéreis, seringas apropriadas na 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 reacional induzida pela radiação (10), mas linfedema, febre (18,19) e radionecrose (10) são raros. Apesar de poucos relatos de caso que mostra associação do uso da radiosinovectomia com malignidade (20-22), parece que esse risco não é verdadeiro (23,24).

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 (15). A partir dessa data, houve acúmulo de experiência com vários materiais: ^{198}Au coloidal, ^{32}P , ^{186}Re , ^{90}Y , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er . A tabela 1 alinha as características dos materiais que têm sido utilizados (25-31).

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 (Coloide)	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 (Coloide)	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
¹⁵³Sm (HA)	1,95	0,80	100	3,1	0,8	2-10	0,1

FHMA = macroagregados de hidróxido férrico (Ferric Hydroxide Macroaggregates)

O ⁹⁰Y-silicato/citrato, o ¹⁸⁶Re-sulfito e o ¹⁶⁹Er-citrato têm indicações para o tratamento da dor de articulações bem estabelecidas, como em artrite reumatoide, 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 endopróteses), osteoartrites caracterizadas por sinovites, sinovites vilonodular, hemartroses e sinovites associada com hemofilia (10,12,18, 32).

As hemartroses e sinovites associadas com a hemofilia têm sido tratadas com injeção intra-articular de ³²P-fosfato crômico (33-35) ou de ⁹⁰Y-silicato (36). Tem sido proposta a radiossinovectomia como primeira opção para o tratamento das articulações de pacientes com hemartrose e sinovite crônica com hemofilia (10,12).

O ytrio-90 é somente emissor beta de 2,2 Mev, com meia-vida física de 2,7 dias e penetração média em tecidos moles de 3,8mm (ver tabela 1). O citrato tem sido seu carreador mais comum, utilizando atividade média de 5 mCi. Por estes motivos tem sido o material mais empregado na sinovectomia de joelhos, sendo o padrão para essa articulação na Europa. Seu uso data da década de 1970, com mais de quarenta anos de experiência (10, 32, 36).

O samário-153, emissor de radiação beta de média energia (0,8 Mev), com componente gama (100 kev) tem sido usado experimentalmente em animais (37, 38) e seres humanos (39,40) para tratar sinovites. A hidroxiapatita é marcada com o material radioativo por ser constituinte natural da matriz óssea e ter prolongada estabilidade bioquímica *in vitro*, ocorrendo pouca dissociação entre o material radioativo e o carreador (37). Além disso, foi relatado que o samário-153 hidroxiapatita ($^{153}\text{Sm-HA}$) não causa anormalidades cromossômicas em linfócitos de pacientes submetidos à sinovectomia por artrite reumatoide, artrite por psoríase e artrite soronegativa indiferenciada sugerindo que seja seguro em relação à associação com câncer (40).

A irradiação é proporcionada pela permanência do material radioativo intra-articular. Nesse sentido, o ytrio-90 alcança maior penetração no tecido sinovial por emitir radiação beta com maior energia. Mas, é conveniente lembrar, que o material radioativo é agregado a partículas maiores - os carreadores- que serão fagocitados pelos macrófagos existentes no processo inflamatório o que favorece sua maior permanência no espaço articular. Esses macrófagos migram pelo interstício das camadas celulares da sinóvia resultando em efeito terapêutico mais homogêneo da radiação ionizante. Esse aspecto foi enfatizado por Chinol (37), com estudos de autorradiografia, que evidencia a localização do samário-153 particulado em várias profundidades do tecido sinovial, de maneira mais acentuada que outros materiais utilizados. É possível afirmar, portanto, que o efeito biológico da energia beta=2,2 Mev do ^{90}Y pode ser compensado pelo uso de maiores atividades do ^{153}Sm (energia beta-0,8 Mev), com uso de somente material radioativo.

Nossa experiência inicial com samário-153 marcando hidroxiapatita mostrou boa eficácia para médias articulações, estimulando a continuidade de sua aplicação clínica (16,41,42). O objetivo principal é promover fibrose da sinóvia e interromper assim a sequência de sangramentos que ocorre a partir desse tecido de revestimento articular, cuja função é produzir o líquido sinovial. O uso de maiores atividades do $^{153}\text{Sm-HA}$ (20 mCi) resultou em maior eficácia em joelhos de pacientes hemofílicos (43), o que não tinha ocorrido com as menores atividades (5 mCi) utilizadas nos estudos anteriores nas médias e grandes articulações. Portanto, essa maior atividade foi definida como apropriada para a sinovectomia do joelho.

2- OBJETIVOS

2.1 – GERAL

Avaliar e comparar o efeito clínico após um ano da sinovectomia com ^{90}Y -hidroxiapatita e ^{153}Sm -hidroxiapatita em pacientes hemofílicos com artropatia de joelhos.

2.2 – ESPECÍFICOS

Avaliar e comparar a ocorrência de hemartroses nos grupos de tratamento com ^{90}Y -hidroxiapatita e ^{153}Sm -hidroxiapatita.

Avaliar e comparar a amplitude de movimento articular.

Avaliar e comparar a intensidade da dor.

3-MÉTODOS

3.1 – TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo prospectivo, analítico, de intervenção, tipo estudo de casos, que envolvem pacientes com artropatia hemofílica em joelhos, acompanhados nos ambulatórios de Hematologia do Hospital de Apoio e do Núcleo de Medicina Nuclear do Hospital de Base do Distrito Federal, no período de 2009 a 2011.

3.2 – AMOSTRA

A amostra deste estudo foi de conveniência, de acordo com a disponibilidade do material existente. Foram estudados 33 pacientes (36 joelhos), todos do sexo masculino, com idades de 7 a 56 anos (média de $23,5 \pm 12,5$ anos) que receberam tratamento em regime ambulatorial com um ou outro material radioativo e preencheram os critérios para admissão no estudo.

Todos os pacientes tinham, pelo menos, um episódio de hemartrose articular por mês (com variação de um a quinze por mês) e não dispunham de inibidores séricos contra os fatores de coagulação. A distribuição da hemofilia: tipo A grave dezesseis casos, tipo A moderada sete casos; tipo B grave e moderada, oito e dois casos respectivamente.

Todos os joelhos haviam sido tratados anteriormente com injeção intra-articular de outros materiais como colagenase, rifocina e, em menor escala, com corticosteroide na amostra deste trabalho.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- 1) pacientes hemofílicos com sinovite crônica causada por hemartroses de repetição;
- 2) ausência de outras artropatias de joelhos como as reumáticas;
- 3) ausência de processo infeccioso articular ou da pele periarticular.

A avaliação dos critérios de inclusão foi feita inicialmente por hematologista e confirmada por ortopedista.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

- 1) ruptura de cisto de Baker;
- 2) presença de acentuada limitação de mobilidade ou deformidade do joelho;
- 3) hemartrose volumosa com sinais de irritação aguda da articulação.

Os critérios de exclusão foram definidos pelas informações disponíveis pelo ortopedista e ratificados pelo especialista em medicina nuclear por ocasião da sinovectomia.

3.3 GRUPOS DE ESTUDO

A amostra foi alocada em dois grupos conforme o material utilizado: a- ^{153}Sm -hidroxiapatita: dezoito pacientes com vinte joelhos tratados, tendo média de idade igual a $21,4 \pm 13,3$ anos e escore radiológico médio de Pettersson de 5,3; b- ^{90}Y -hidroxiapatita: quinze pacientes com dezesseis joelhos tratados, tendo média de idade igual a $26,3 \pm 10,3$ anos e escore médio de Pettersson de 6,3 (45).

3.4 – MATERIAIS RADIOATIVOS

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 em 2 a 10 μm , com pureza radioquímica superior a 95% em 24 horas e percentual de marcação maior que 90%. É emissor gama (0,10 Mev) e beta de 0,8 Mev que propicia penetração máxima de 3,1 mm e média de 0,8 mm em tecidos moles; sua

meia-vida é de 1,95 dias. A estabilidade do composto foi de 96% após 1440 minutos da marcação (16).

O yttrio-90, material importado, foi combinado com partículas de hidroxiapatita pelo IPEN-CNEN-SP, com diâmetro médio de 3 a 12 μm , com pureza radioquímica superior a 97% em 24 horas e percentual de marcação superior a 90%. É somente emissor de radiação beta de 2,3 Mev, com meia-vida de 2,7 dias, tendo penetração máxima de 10,8 mm e média de 3,8 mm em tecidos moles. A estabilidade do composto *in-vitro* alcançou 95% após três dias a temperatura ambiente (46).

3.5 – TRATAMENTO

Injeção intra-articular de 185 Mbq (5 mCi) de yttrio-90 ou 740 Mbq (20 mCi) de samário-153 ambos marcando a hidroxiapatita, procedimentos realizados no Núcleo de Medicina Nuclear do Hospital de Base do Distrito Federal.

Precedida pelo uso do fator de coagulação, a punção articular foi realizada sempre pelo mesmo ortopedista 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 ultrassonografia para guiar as punções. Estas foram confirmadas pela aspiração de líquido sinovial antes de aplicar o radiofármaco. Foi dispensado o uso de anestésico injetável para evitar repetição de trauma local, embora fosse usado anestésico tópico.

O material radioativo ocupou o volume de 0,5 mL. Foi efetuada lavagem do material aderido ao pertuito da punção com solução salina, em frações de 0,5 mL, não ultrapassando o volume final de 1,5 a 2,0 mL.

A seringa e agulha com resíduos, bem como o penso de algodão utilizado no local da punção foram medidos em calibrador de doses. A homogeneidade ou não do material intra-articular, bem como seu escape da cavidade, foi monitorada por varredura cintilográfica em gama-câmara Millenium da GE. Esta tem detector com

amplo campo de visão, colimador de baixa energia, sendo a aquisição efetuada em matriz de 128x128 pixels e janela do espectrômetro centrada em 100 keV, de uma a duas horas e de três a sete dias após a injeção do ^{153}Sm -HA e apenas uma a duas horas após quando utilizado o ^{90}Y -HA. Aproveita-se a radiação de frenamento (*bremsstrahlung*) das suas partículas beta visto não dispor de radiação gama.

Não foi recomendada imobilidade articular para o enfermo, senão a própria restrição funcional existente.

3.6 – AVALIAÇÕES DO TRATAMENTO

A avaliação foi clínica porque se torna reprodutível em quaisquer circunstâncias de atenção médica. A ênfase foi prestada às reduções nos derrames articulares, diminuição da dor por escala analógica de 1 a 10 (anexo 1) e mobilidade articular por goniometria. Esta foi efetuada sempre pelo mesmo profissional (fisioterapeuta da equipe).

As hemartroses e a dor foram analisadas antes e um ano depois da sinovectomia. Classificou-se a resposta como: 1- boa (redução completa ou quase completa das manifestações; 100% a 65%); 2- moderada (redução significativa; 65% a 30%); 3- ruim (com discreta redução ou não). A melhora da mobilidade articular foi analisada especialmente quanto à extensão dos joelhos.

O grau de envolvimento articular foi contemplado por escala radiológica de Pettersson para caracterizar adequadamente a amostra do trabalho, que se encontra como anexo 2 (45).

A ocorrência ou não de reações colaterais após injeção do radiofármaco foi avaliada em cada paciente. Foi classificada como discreta, moderada ou acentuada consoante a intensidade das manifestações apresentadas, sendo essencialmente constituída pela sinovite reacional.

Os pacientes foram tratados em grupo para minimizar o preço do procedimento. Como não consta de tabela da AMB ou SUS, ele foi calculado

levando-se em conta: a- o custo direto, que implica honorário médico, documentação e despesas operacionais – item 6A- acrescidos da unidade de radiofármaco; b- o custo adicional, dado pela punção intra-articular – item 2A. Esses critérios foram baseados na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, 2008 (47), e no trabalho de Assi, 2010 (48). A unidade de radiofármaco leva em conta o custo do material radioativo, seu transporte especializado e suas taxas, isto é, despesa administrativa, IRPJ, COFINS, PIS, CSSL e ISS.

3.7 – ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Foram utilizados os testes do qui ao quadrado, Wilcoxon e Mann-Whitney. Considerou-se $p < 0,05$ como significativo. Para comparar a evolução do quadro dos pacientes, antes e depois do tratamento, foi usado o teste de Wilcoxon para os grupos separadamente. Isso resultou em variável que permitiu comparar os grupos entre si mediante o teste de Mann-Whitney.

3.8 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

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 (anexo 3) e todos os pacientes foram adequadamente esclarecidos sobre os procedimentos, tendo o próprio paciente ou seu representante legal assinado o termo de consentimento.

4- RESULTADOS

Foram tratados vinte joelhos de 18 pacientes no grupo do $^{153}\text{Sm-HA}$ e dezesseis joelhos de 15 pacientes com $^{90}\text{Y-HA}$. O controle do extravasamento com monitor Geiger-Müller efetuado no material após injeção mostrou sistematicamente baixos níveis de contagens para todos os pacientes, evidenciando não haver refluxo do material radioativo durante o procedimento. As cintilografias, imediatas (1-2h após) para verificar a distribuição intra-articular e tardias (3-7 dias após) para controle do escape articular, resultaram em distribuição homogênea, sem escape nos vinte joelhos do grupo 1, sendo a figura 2 representativa desse registro. No grupo do $^{90}\text{Y-HA}$ só foi possível realizar o controle imediato, por suas características físicas, sendo a figura 3 um exemplo desse estudo cintilográfico.



Figura 2- Cintilografias precoce e tardia com $^{153}\text{Sm-HA}$.



Figura 3- Cintilografias precoces com $^{90}\text{Y-HA}$ e $^{153}\text{Sm-HA}$.

As variáveis avaliadas dos pacientes tratados com $^{153}\text{Sm-HA}$ e $^{90}\text{Y-HA}$, antes e um ano depois, encontram-se discriminadas abaixo nas tabelas 2 e 3 respectivamente e contemplam a redução na dor, a diminuição nos derrames articulares e a mobilidade na extensão dos joelhos avaliada por gonometria.. No grupo 1, havia dez casos de hemofilia A grave, dois de hemofilia A moderada, quatro de hemofilia B grave e dois de hemofilia B moderada No grupo 2, havia cinco casos de hemofilia A grave, cinco de hemofilia A moderada e cinco de hemofilia B grave.

A tabela 2 mostra a idade dos pacientes tratados com ^{153}Sm hidroxapatita, com média de idade igual a $21,4 \pm 13,3$ (variando de 7 a 56 anos), com escores da dor por escala analógica antes e após tratamento (um joelho não mostrou melhora na dor). Contempla, ainda, a ocorrência mensal de hemartroses e a extensão de joelhos em graus antes e um ano após tratamento.

Tabela 2- Informações sobre dor, derrames e amplitude articulares nos pacientes tratados, antes e um ano após, com $^{153}\text{Sm-HA}$ (grupo 1).

Demografia			Escala da Dor		Derrame Articular (frequência/ mês)		Amplitude (graus)	
Paciente	Idade(Anos)	Joelho	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	28	JD	5	5	2	0	90	100
2	15	JD	6	1	10	0	140	120
3	10	JE	8	2	3	1	140	140
4	16	JE	8	2	1	0	130	130
5	9	JD	6	2	1	0	140	140
6	18	JD	4	0	15	0	140	140
7	10	JD	8	2	2	0	140	140
8	8	JD	6	2	2	0	140	140
9	7	JD	4	6	4	0	140	140
10	12	JD	6	6	2	0,5	120	120
11	26	JD	8	8	4	4	110	110
		JE	8	8	4	4	100	90
12	14	JD	4	2	2	0	140	140
13	56	JD	5	0	1	0	50	50
14	26	JE	0	0	2	1	110	110
15	9	JD	0	0	2	1	110	110
16	47	JE	8	1	3	2	120	120
17	30	JD	8	7	2	1	120	90
		JE	10	7	2	1	120	90
18	31	JD	8	8	10	10	140	140

A tabela 3 mostra a idade dos pacientes tratados com ^{90}Y trio hidroxiapatita, com média de idade igual a $26,3 \pm 10,3$ anos (variando de 7 a 51 anos), com escores da dor por escala analógica antes e depois do tratamento (sendo que neste grupo três joelhos não mostraram melhora na dor). Destaca, ainda, a frequência mensal de hemartroses e a extensão de joelhos em graus antes e um ano após tratamento

Tabela3- Informações sobre dor, derrames e amplitude articulares nos pacientes tratados, antes e um ano após, com $^{90}\text{Y-HA}$ (grupo 2)

Paciente	Demografia		Escala da Dor		Derrame Articular (frequência/ mês)		Amplitude (graus)	
	Idade(anos)	Joelho	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	29	JE	7	7	2	2	110	110
2	32	JE	8	4	2	0	86	90
3	7	JD	0	0	1	0	140	140
4	29	JE	10	8	4	0	132	132
5	39	JD	6	2	2	0,5	140	140
6	51	JD	6	4	1	0	100	100
7	27	JD	5	0	2	0,5	100	100
8	29	JD	7	7	3	0	114	114
9	24	JE	4	1	5	0	140	120
10	11	JD	10	8	2	1	130	130
11	27	JE	8	6	2	1	120	120
12	20	JE	8	6	1	1	130	130
13	27	JD	8	4	3	0,5	100	100
		JE	8	4	6	1	88	88
14	15	JE	8	8	3	0	135	135
15	27	JE	8	8	4	0	90	90

Dois pacientes no grupo 1 e um no grupo 2 desenvolveram discreta sinovite reacional nas primeiras 48 horas pós-sinoviortese que foi controlada por medidas conservadoras como repouso articular e aplicação de gelo local. Eventualmente houve uso de analgésico oral que o paciente estivesse habituado dado o curso crônico da doença. Não houve reação colateral que implicasse em maior cuidado ou conduta intervencionista.

Tabela 4- Diminuição das hemartroses um ano depois da sinovetomia

	Antes	Depois	Redução%	Teste de Wilcoxon
Grupo do ¹⁵³ Sm-HA	3,70	1,27	65,7	p = 0,001
Grupo do ⁹⁰ Y-HA	2,68	0,468	82,6	p = 0,001

A diferença entre os grupos mostra p = 0,632 (Mann-Whitney)

Conforme apresentado na tabela 4, a diminuição no número de hemartroses após um ano da sinovectomia mostrou boa resposta para ambos os grupos, com melhor índice para o grupo do ytrio-90, mas sem diferença estatisticamente significativa entre um e outro.

Tabela 5- Avaliação da dor um ano depois da sinovectomia

	Antes	Depois	Redução%	Teste de Wilcoxon
Grupo do ¹⁵³ Sm-HA	6,0	3,45	42,5	p = 0,003
Grupo do ⁹⁰ Y-HA	6,94	4,81	30,7	p = 0,003

A diferença entre os grupos mostra p = 0,637 (Mann-Whitney)

Na tabela 5, pode ser apreciada a diminuição da dor, com diferença estatística significativa tanto para o ¹⁵³Sm-HA como para o ⁹⁰Y-HA, antes e depois de um ano da sinoviortese, mostrando-se o melhor índice para o primeiro. Entretanto, não houve diferença estatística entre os dois grupos.

A melhora na amplitude de movimento articular foi, em média, de 4° por articulação no grupo 1 e de 1° em média no grupo 2. Essa melhora não foi considerada expressiva e sem significado estatístico (49). A diferença entre os grupos mostrou p = 0,3 (Mann-Whitney).

A unidade de radiofármaco foi calculada com a consideração dos itens alinhados na tabela 6, para grupos de cinco joelhos: Foi especificado o custo de cada partida de material radioativo, com o transporte e a incidência dos impostos pertinentes a seguir com respectivas alíquotas. O valor encontrado foi dividido por cinco (estimativa média de pacientes tratados em cada grupo).

Tabela 6- Estimativa de preço dos materiais utilizados

Radioisótopo	⁹⁰ Ytrio	Alíquota	¹⁵³ Samário
Valor do frasco	3164,53		985,04
Transporte	250,00		250,00
Despesa administrativa	170,72	5%	61,50
IRRPJ	163,89	4,8%	58,04
COFINS	102,42	3%	36,90
PIS	22,19	0,65%	7,99
CSSL	36,87	1,08%	13,28
ISS	170,72	5%	61,50
	4081,35÷5		1740,25÷5
Subtotal	816,27		294,05
Honorários médicos e documentação	100,00		100,00
Punção intra-articular	30,00		30,00
Custo por articulação	946,27		324,05

O preço do tratamento com ¹⁵³Sm-hidroxiapatita foi bastante inferior ao de ⁹⁰Y-hidroxiapatita.

5 – DISCUSSÃO

Conforme nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho em que se compara a efetividade do ¹⁵³Sm-HA e do ⁹⁰Y-HA na sinovite crônica dos joelhos de pacientes hemofílicos.

Em estudo anterior pioneiro, mostramos que o ¹⁵³Sm-hidroxiapatita foi eficaz em tratar várias artropatias de doentes hemofílicos com dose fixa de 5 mCi (43). Pode-se assinalar que a redução das hemartroses foi 78% nos cotovelos, 82% nos tornozelos (articulações médias) e 30% nos joelhos (grandes articulações). Aumentamos a atividade utilizada até 20 mCi, com alcance da redução de 81,5% nos derrames de joelhos (44). Nessas circunstâncias decidimos comparar com os resultados obtidos com ⁹⁰Y que, nas associações com carreadores variados, tem

sido muito efetivos, razão pela qual se tornou o radionuclídeo de eleição para joelhos (10, 32, 36, 50, 51), principalmente na Europa.

As tentativas de uso do ^{153}Sm não ofereceram até então resultados consistentes por empregar menores atividades e ou estarem associadas ao corticosteróide (23,52). Entretanto, a efetividade agora encontrada foi similar na redução de derrames articulares para ambos os materiais, com o mesmo carreador (hidroxiapatita), mostrados nas tabelas 4 após um ano de tratamento. Ela é superponível aos 60%-80% encontrados na revisão de Schneider e colaboradores (10) quando contemplou o efeito de vários materiais radioativos e, adicionalmente, àqueles tratados com ^{32}P (35) cuja experiência data desde a década de 1950. Pelo critério adotado neste trabalho foi considerada como boa resposta.

A redução na dor foi menos pronunciada que a das hemartroses, mas com equivalência estatística para os dois materiais como pode ser observado na tabela 5. Isso é compreensível porque estudos de ressonância magnética em joelhos pós-sinovectomia com ^{153}Sm e outros materiais radioativos evidenciaram redução na espessura da sinóvia (53,54) mas sem nenhum efeito na artropatia instalada. Esses dois mecanismos estão envolvidos na dor articular (5). A diminuição em 42,4% no grupo 1 e em 30,7% no grupo 2 foi classificada como moderada

O fato de não ocorrer melhora significativa na extensão de mobilidade articular em nenhum dos grupos também está relacionada ao efeito do tratamento somente na estrutura sinovial, o que também foi constatado por pesquisadores brasileiros (55).

Este trabalho é um dos poucos que se avalia somente o efeito terapêutico do material radioativo intra-articular porque é frequente sua administração associada à corticosteroide. Isso cria um viés de análise dos resultados, visto que o último também é utilizado com o mesmo objetivo na terapia da artropatia hemofílica (56,57). Essa associação já havia sido questionada (58), sendo uma das razões pela qual não a utilizamos desde o início dos tratamentos (41), mesmo por falta de informações na literatura que caracterizem a natureza do seu efeito, ou seja, competitivo, aditivo ou sinérgico.

Os controles cintilográficos foram úteis para assegurar a boa distribuição e a permanência intra-articular do material terapêutico. Com o $^{153}\text{Sm-HA}$ foi possível fazê-lo até sete dias depois por dispor de emissão gama. Como o ^{90}Y só emite gama de energia variável pela radiação de frenamento, com eficiência de 1% da atividade existente e imagem de baixa resolução (58), só efetuamos imagens precoces. Não houve escape (linfático ou arteriovenoso) detectável com o samário-153 porque quando ocorre sua dissociação do carreador (hidroxiapatita) ele forma compostos insolúveis com o líquido sinovial precipitando-se na articulação (37). Essa permanência foi comprovada por estudos até o momento realizados. O yttrio-90, como assinalado na tabela 1, e por outras informações (50,51,59, 60) tem escape de 2% a 5%, isto é, dez a cinquenta vezes mais que o samário-153.

A maioria dos estudos recomenda imobilidade articular pós-sinovectomia para minimizar o escape (10,13), o que não foi efetuado pelos pacientes desta amostra porque entendemos ser o tamanho das partículas o fator fundamental para isso (41,43).

O número de reações adversas foi limitado, de intensidade discreta, com solução dada pelos próprios pacientes. Ocorreu em dois joelhos no grupo 1 e um no grupo 2. A orientação transmitida antes do tratamento foi suficiente para o adequado controle das reações, sem necessidade do uso sistemático da injeção simultânea de corticosteroide, como referido na literatura.

O custo dos hemoderivados empregados na hemofilia ainda é elevado (61,62). Por isso, a redução nas hemartroses e no uso do fator de coagulação tem impacto econômico significativo, aspecto apropriadamente analisado por Siegel e colaboradores (13) e já assinalado entre nós (43,54). Esse aspecto ocorreu com os dois materiais aqui utilizados. Mas há outros que favorecem o $^{153}\text{Sm-HA}$: um é o custo que, no tratamento em grupo, alcança um terço daquele do $^{90}\text{Y-HA}$. Outro é a disponibilidade do material no nosso meio, visto que o samário-153 é produzido no Brasil, enquanto o ítrio-90 é importado. Isso facilita o agendamento terapêutico dos pacientes. O comportamento metabólico confere perfil de segurança muito grande para o $^{153}\text{Sm-HA}$ porque mesmo dissociado do carreador precipita-se na articulação.

Isso permite tratar inclusive crianças, fato que já fora enfatizado anteriormente (37,41), sendo o único material radioativo empregado na sinoviortese com tal característica. A circulação sistêmica do material torna-se irrisória por causa dessa maior retenção articular, facultando utilizar o material com segurança na população infantil.

Essa modalidade de tratamento implica na colaboração interdisciplinar, seja na hemofilia, seja nas outras sinovites reacionais nas quais tenha aplicação, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite vilonodular pigmentada, artrite psoriática e outras osteoartrites, o que envolve profissionais de segmentos variados na atenção à saúde. Por isso, demanda infraestrutura mais complexa, sendo um serviço de medicina nuclear o possível local de convergência. Talvez essa seja a razão pela qual o trabalho pioneiro de Cruz Filho (63) em Belo Horizonte, na década de 1970, não tenha tido continuidade.

A experiência acumulada em sinovectomia da artropatia causada pela hemofilia data de dez anos: iniciou-se em janeiro de 2003. Isso permitiu melhorar o desdobramento do procedimento, com elaboração de variantes no protocolo adotado inicialmente.

O número de pacientes tratados foi 116, com injeções intra-articulares de material radioativo com a seguinte distribuição; 111 joelhos; 89 tornozelos; 94 cotovelos; 11 ombros e 2 quadris. Foi necessário um segundo tratamento em 32 joelhos, 21 tornozelos e 19 cotovelos. Houve um terceiro tratamento em 15 joelhos; 7 tornozelos e 5 cotovelos. Ainda ocorreu um quarto tratamento em 4 joelhos e 2 tornozelos. Esses dados permitem duas apreciações mais imediatas, a saber, uma sobre a eficácia do procedimento e outra sobre maior repetição que incidiu nas articulações de sustentação do corpo, isto é, joelhos e tornozelos. O total atual de sinovectomias na hemofilia é de 412.

Pelo protocolo inicial empregou-se dose fixa de 5 mCi (185 Mbq) de ^{153}Sm -HA para articulações de médio e grande portes, sendo o resultado bom para as primeiras e ruim para as outras, o que constituiu a primeira fase do trabalho (42). Os resultados ruins nos joelhos nos levaram a empregar atividades crescentes do material concluindo que a de 20 mCi (740 Mbq) seria mais apropriada, fato esse correspondente à segunda fase do trabalho (43) e que se encontra como anexo 4 por ter sido publicado mais recentemente na Haemophilia. Isso modificou o protocolo final, nos levando a comparar com ^{90}Y , material padrão para joelhos como utilizado na Europa, que se tornou a terceira fase do trabalho, objeto da presente tese de doutorado, O anexo 5 é o trabalho encaminhado e aceito para publicação no mesmo periódico.

Insistimos com o ^{153}Sm -HA por ser produzido no Brasil, com menor custo e por consequência com maior viabilidade financeira de uso rotineiro. Sua maior disponibilidade de fornecimento e distribuição para todo o País e o comportamento metabólico que permite maior retenção intra-articular que outros materiais radioativos disponíveis comercialmente para sinovectomia são outros aspectos de relevância. A partir disso, estamos desdobrando sua aplicação para outras artropatias mediadas por sinovite reacional, como as reumáticas, representadas principalmente pela artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

Ao que nos consta esta é a primeira tese de doutorado com aplicabilidade clínica da medicina nuclear no âmbito da Universidade de Brasília (UnB).

6- CONCLUSÕES

Houve melhora na redução dos derrames articulares nos dois grupos de joelhos submetidos à sinovectomia com $^{153}\text{Samário}$ hidroxiapatita e $^{90}\text{Ytrio}$ hidroxiapatita, com resultados equivalentes e comparáveis aos da literatura consultada.

A redução na dor articular teve menor intensidade porque se obtém controle da sinovite existente e não da artropatia instalada, que constitui um dos mecanismos responsáveis por sua perpetuação.

Não houve melhora na extensão articular porque o tratamento não modifica a lesão óssea existente.

Há outros aspectos que podem ser considerados, favorecendo o $^{153}\text{samário}$ hidroxiapatita, ou seja, seu perfil de segurança pela maior retenção intra-articular, menor custo por ser produzido no país e a maior disponibilidade de fornecimento no nosso meio facilitando o agendamento dos pacientes.

8- REFERÊNCIAS

- 1- Mosher DF. Disorders of blood coagulation. *In: Wyngarden JB, Smith Lahr, Bennett JL (eds.), Cecil Textbook of Medicine, 19thed. Philadelphia, WB Saunders, 1998; p 999-1017.*
- 2- Antunes SV. Coagulopatias hereditárias. *In: Borges DR, Rothschild HA (eds.), Atualização Terapêutica, 21^a ed. São Paulo, Artes Médicas, 2003.p. 788-79*
- 3- Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil. Departamento da Atenção Especializada, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde, 2007.
- 4- Verrastro T. Coagulopatias. *In: Verrastro T, Lorenzi TF, Wendel Neto S (eds.), Hematologia e Hemoterapia, 1^a ed. São Paulo, Atheneu 2005;p 211-224.*
- 5- Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *Haemophilia* 2010; 16:37-42.
- 6- Luck JV Jr, Kasper CKL. General orthopedics: a tribute to J Vernon Luck Symposium: Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*, 1989; 242:60-82.
- 7- Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, Lung R, Querol F, Santagostino F, Valentino LA, Caffarini A. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17 (suppl 2):1-23.
- 8- Jansen NW, Roosendaal G, Bijlisma VV, DeGroot J, Theobald M, Lafeber FP. Degenerated and healthy cartilage are equally vulnerable to blood-induced damage. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1468-73.
- 9- Carapeba RAP. Características epidemiológicas dos portadores de hemofilia do Estado de Mato Grosso. Dissertação de Mestrado, Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal de Mato Grosso, 2006.

- 10- Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Orthopedics and Hemophilia. *J Nucl Med*, 2005; 46(Suppl 1):48s-54s.
- 11- Dahmen G. Possibilities and dangers of chemical synovectomy. *Hippocrates*, 1971; 42:251-52.
- 12- Siegel HJ, Luch VJ Jr., Siegel ME. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*, 2004;12:55-64.
- 13- Siegel ME, Siegel HJ, Luck JY. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Sem Nucl Med*, 1997; 27:364-371.
- 14- Fellingner K, Schmid J. Die lokale Behandlung der Erkrankungen. *Wien Inn Med* 1952;33:351-354.
- 15- 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.
- 16- Barboza MF, Casiglia MT, Souza AA, Herrerias R, Bambalas E, Santos C, Alves J, Osso Jr. JA, Calegario JUM. ¹⁵³Sm-HA: radiopharmaceutical agent for synovectomy. *Quat J Nuclear Med and Mol Imaging*, 2006; 50(suppl 1):46-47.
- 17- Clunie G, Fisher M. EANM procedure guidelines for synovectomy. *Eur J Nucl Med*, 2003;30:BP12-BP16.
- 18- Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards JCN, Eil PJ. Samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med*, 1995;36:51-57.
- 19- Noble J, Jones AG, Davies MA, Sledge CB, Kramer RI, 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.
- 20- 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
- 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- Menkes CJ. Is there a place for chemical and radiation synovectomy in rheumatic diseases? *Rheumatol Rehabil*, 1979; 18:65-66.

- 23- O'Duffy E.R, Clunie GPR, Lui D, Edwards JCN, Ell PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis*, 1999;58:554-558.
- 24- 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.
- 25- Neves M, Waerenborgh P. Patrício L. Palladium-109 and Holmium-161. Potential radionuclides for synoviotherapy: radiation absorbed doses calculations. *Int J Rad Appl Instrum(A)*, 1987;38:745-749.
- 26- Winston MA, Bluestone R, Ceacholo A, Bland WJ. Radioisotope synovectomy with ³²P-chromic phosphate – kinetic studies. *J Nucl Med*, 1973;14:886-889.
- 27- 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.
- 28- Klett R, Duille M, Matter HP, Steiner D, Sturz H, Bauer R. Activity leakage and radiation exposure in radiation synovectomy. *Z Rheumatol*, 1999;56:207-212.
- 29- Manil L, Voisin P, Aubert B, Guerreau D, Verrier P, Lebegue L. Physical and biological dosimetry in patients undergoing radiosynoviorthesis with erbium-169 and rhenium-186. *Nucl Med Commun*, 2001; 22:207-212.
- 30- Ogluogo S, Schwameis E, Zenetgruber H, Havlik E, Wanivenhous A. Schweeger I. Radiation synovectomy with ¹⁶⁸Ho-ferric hydroxide: a first experience. *J Nucl Med*, 2002; 43:1489-1494.
- 31- Friso M, van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, van der Zee W, Jacobs JW. Radiation synovectomy of the ankle with 75 MBq colloidal 186-rhenium-sulfides: effect, leakage and radiation considerations. *J Rheumatol*, 2004; 31:896-901.
- 32- Farahati J, Reiners C, Fischer M. Leitlinien für die radiosynoviorthese. *Nuklearmedizin* 1999,38:254-255.
- 33- Herrick J, Siegel BA, James VL, Siegel ME, Cristobel Q, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology*, 1994; 190:257-261.
- 34- Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia. *Clin Orthop Rel Res*, 2001; 392:409-417.

- 35- Silva M, Luck JV Jr, Siegel ME, Kasper CKL. ³²P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic hemophilic synovitis. *Haemophilia*, 2001; 7:40-49.
- 36- 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.
- 37- Chinol M, Vallbhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MJ, Deutsch KF, Chinen LK, Brodack JW, Deutsch EA, Watson BA, Tofe AJ. Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. *J Nucl Med*, 1993; 34:1536-1542d.
- 38- Yarbrough TB, Lee MR, Hornof WJ, Schumacher HR Jr, O'Brien TR. Evaluation of samarium-153 for synovectomy in an osteochondral fragment-induced model of synovitis in horses. *Vet Surg*, 2000; 29:252-263.
- 39- 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.
- 40- O'Duffy EK, Oliver FJ, Chatters SJ, Walker H, Lloyd DC, Edwards JCW. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes of patients before and after radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Rheumatology*, 1999; 38:316-320.
- 41- Calegario JUM, Paula JC, Machado J, Almeida JSC. Efficacy of synovectomy in haemophilic patients with ¹⁵³Sm-hydroxyapatite. *J Nucl Med*, 2006;47(suppl 1): p 346P.
- 42- Siegel HJ, Luch VJ Jr., Siegel ME. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*, 2004;12:55-64.
- 43- Calegario JUM, Machado J, Paula JC, Almeida JSC, Casulari LA. Clinical evaluation after one year of samarium-153 hydroxyapatite sinovectomy in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 2009; 15:240-246.
- 44- Calegario JUM, Sayago M, Paula JC, Almeida JSC, Furtado RG, Barboza M. The use of 185 and 740 MBq of ¹⁵³samarium hydroxyapatite in hemophilic knees. *J Nucl Med*, 2009;50(suppl 1): p263P.
- 45- Jansen NWD, Vincken HL, Marijnissen ACA, Lundin B, Eijnen L, Roosendaal G, Pettersson H, Lafeber FPJG Digital scoring of haemophilic arthropathy using radiographs is feasible. *Haemophilia* 2008; 14:999-1006.

- 46- Couto RM, Casiglia HT, Souza AA, Mengatti J, Barboza MF. Preparation of hydroxyapatite-⁹⁰Y (⁹⁰Y-HA) for synovectomy. *Radiol Bras*, 2006;39(sup 2):p95.
- 47- Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Associação Médica Brasileira, São Paulo, 2008.
- 48- Assi PE. Sinovectomia radioisotópica: proposta de honorários. Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular, São Paulo, 2011.
- 49- Soucie JM, Wang C, Forsyth A, Funk S, Denny M, Roach KE, Boone D. Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies. *Haemophilia*, 2011; 17:500-507.
- 50- Gumpel JM, Hasp R, Loewi G. Comparison of ⁹⁰Y ferric hydroxide colloid with the citrate and resin colloids. *Ann Rheum Dis*, 1973;32:511-512.
- 51- Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium (⁹⁰Y) colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology*, 2007;46:16-24
- 52- dos Santos MF, Furtado RNV, Konai MS, Castiglioni MLV, Marchetti RS, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled randomized double-blind trial. *Clinics (São Paulo)*, 2009; 64:1187-1193.
- 53- Clunie GPR, Wilkinson LD, Lui D, Hall-Craggs MA, Paley MN, Edwards JCW, Ell PJ. Changes in articular synovial lining volume measured by magnetic resonance in a randomized, double-blind, controlled trial of intra-articular samarium-153 particulate hydroxyapatite for chronic knee synovitis. *Rheumatology*, 1999; 38:113-117.
- 54- Pirich C, Schwameis E, Bernecker P, Friedl M, Lang S, Kritz H, Wanivenhaus A. Influence of radiation synovectomy on articular cartilage, synovial thickness and enhancement as evidenced by MRI in patients with chronic synovitis. *J Nucl Med*.1999; 40:1277-1284.
- 55- Thomas S, Gabriel MC, de Souza SA, Gomes SC, Assi PE, Pinheiro ML, Liberato W. Matsuhita CS, Gutilen B, da Fonseca LM. ⁹⁰Ytrium-hydroxyapatite: a new therapeutic option for radioactive synovectomy in haemophilic synovitis. *Haemophilia*,2011;17:985-989
- 56- Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropaty. *Am H Hematol*, 1988, 23:26-29.

- 57- Fernandez-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia, *Clin Orthop Relat Res*, 1997; 343:25-29.
- 58- Gedih GK, Ugur O, Atilla B, Dundar S. Is corticosteroid coinjection necessary in radiosynovectomy of patients with hemophilia? *Clin Nucl Med*, 2004;29:538-542.
- 59- Mullan BP, Sutveyor I. Imaging yttrium-90 sinovectomy studies. *Australian Radiol*, 1989; 33:379-381.
- 60- Davis MA, Chinol M. Radiopharmaceuticals for radiation synovectomy: evaluation of two yttrium-90 particulate agents. *J Nucl Med*, 1989; 30:1047-1055.
- 61- Khleif AA, Rodriguez N, Brown D, Escobar MA. Utilization patterns and associated costs of factor assistance programmes among persons with haemophilia: a single institution review. *Haemophilia* 2011, 17:1-6.
- 62- Escobar MA. Health economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. *Haemophilia* 2010; 16(suppl 3):29-34.
- 63- Cruz Filho A, Vaz JEL. Efeitos terapêuticos do ouro radioativo (Au^{198}) em infiltrações intra-articulares. *Rev Ass Med Bras*, 1972; 19: 45-48.

9. ANEXOS

Anexo 1



Anexo 2

EscaLa Radiológica de Petterson

ALTERAÇÃO	CARACTERÍSTICAS	PONTUAÇÃO
OSTEOPOROSE	Ausente	0
	Presente	1
ALARGAMENTO EPIFISÁRIO	Ausente	0
	Presente	1
IRREGULARIDADE DA SUPERFÍCIE ARTICULAR	Ausente	0
	Discreto	1
	Acentuado	2
ALARGAMENTO ARTICULAR	Ausente	0
	Espaço > 1cm	1
	Espaço < 1cm	2
FORMAÇÃO DE CISTOS SUBCONDRAIS	Ausente	0
	Um cisto	1
	Mais de um cisto	2
EROSÃO DE MARGENS ARTICULARES	Ausente	0
	Presente	1
INCONGRUÊNCIA ARTICULAR	Ausente	0
	Discreta	1
	Acentuada	2
DEFORMIDADE ARTICULAR	Ausente	0
	Discreta	1
	Acentuada	2

Anexo 3



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



PARECER Nº 210/2007

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 231/07 – Sinovectomia de joelhos com 90Y e 153Sm marcando hidroxiapatia: avaliação um ano após.

Instituição Pesquisada: HBDF/SES-DF

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

Validade do Parecer: 06/12/2009

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, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

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

Brasília, 06 de dezembro de 2007.

Atenciosamente.

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

Anexo 4

Haemophilia

The Official Journal of the World Federation of Hemophilia,
European Association for Haemophilia and Allied Disorders and
the Hemostasis & Thrombosis Research Society



Haemophilia (2014), 20, 421–425

DOI: 10.1111/hae.12319

ORIGINAL ARTICLE *Musculoskeletal*

The use of 185 MBq and 740 MBq of ¹⁵³samarium hydroxyapatite for knee synovectomy in haemophilia

J. U. M. CALEGARO,* J. MACHADO,† R. G. FURTADO,* J. S. C. DE ALMEIDA,‡
A. V. P. DE VASCONCELOS,† M. F. DE BARBOZA§ and A. P. DE PAULA¶

*Grupo Núcleos of Nuclear Medicine; †Orthopedic Service Hospital de Base; ‡International Hemophilia Training Center, Brasília, DF; §Radiopharmaceutical Center - IPEN/CNEN, São Paulo, SP; and ¶Secretaria de Estado de Saúde do DF, Brasília, DF, Brazil

Summary. The penetration of beta energy of ¹⁵³samarium (¹⁵³Sm) (0.8 MeV) is not only appropriate for synovectomy of median articulations but is possible to improve the radiobiological effect using increased activities. The aim of this study was to assess the effectiveness of 185 MBq and 740 MBq of ¹⁵³samarium hydroxyapatite (¹⁵³Sm-HA) in knees of haemophilic patients. Thirty-one patients – 36 knees, 30 males, were divided into two groups without coinjection of corticosteroid: A – 14 patients (17 knees) treated with intra-articular dose of 185 MBq of ¹⁵³Sm-HA, average age 23 years; B – 17 patients (19 knees) with 740 MBq of ¹⁵³Sm-HA, average age 21.3 years. The evaluation before and after 1 year of synovectomy used the following criteria: reduction in the number of haemarthroses and use of the coagulation factor and improvement in articular motility. Adverse-effects occurrence was considered too. Early and late scintigraphic studies were

performed after synoviorthesis and no joint immobilization was recommended. The reduction in haemarthrosis and use of coagulation factor were: group 1 – 31.3% and 25%; group 2 – 81.5% and 79% with $P < 0.001$ respectively; no significant improvement in knees motility was noted for both groups. Four cases of mild reactional synovitis were observed in each group. The scintigraphic control showed homogenous distribution of the radiopharmaceuticals with no articular escape; the material was considered safe by its permanence in the articulation. We have significant improvement in the synovectomy of haemophilic knees with 740 MBq of ¹⁵³Sm-HA; the less penetration of its beta radiation was compensated by the increased biological effect with the higher used activity.

Keywords: comparison between different activities, haemophilia, knees arthropathy, samarium-153

Introduction

Haemophilia is a congenital bleeding disorder linked to the X chromosome of the human genome, represented mainly by two types: haemophilia A – deficiency of factor VIII (most frequent) and haemophilia B – deficiency of factor IX. Joint bleeding associated with muscle bleeding represents 90% of bleeding episodes in haemophilia patients, but alone, haemarthrosis corresponds to 70–80% of these episodes [1]. The haemarthrosis occurs in 80% of the time in knees, elbows and ankles [2]. These haemarthroses produce inflammatory changes in the synovial membrane; the

repetition of which over time promotes a chain of events that will result in joint ankylosis, including the direct damage of blood on the articular cartilage [3].

In cases of arthropathy mediated by reactive synovitis, synovectomy with radioactive material is an alternative to intra-articular injection of glucocorticoids, and other chemical agents (osmic acid, collagenase, rifocin and thiotepa) or surgery. Moreover, radiosynovectomy was introduced by Ahlberg in the 1970s and has been proposed as the first option for the treatment of haemophilic arthropathy [1,4,5] and since then, various materials such as ³²P, ¹⁸⁶Re, ⁹⁰Y, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁹Er have been used, with variable beta energy and half-lives.

In other research, we used ¹⁵³samarium (¹⁵³Sm) labelling the hydroxyapatite (HA) to control synovitis caused by haemophilic arthropathy, with fixed activity of 185 MBq and good results were obtained for intermediate-sized joints such as elbows and ankles, but

Correspondence: José U. M. Calegari, AOS 06 - Bloco D – Ap. 604, 70660-064 Brasília, Brazil.
Tel.: +55 61 81528444; fax: +55 61 33644252;
e-mail: jcalegari@uol.com.br

Accepted after revision 16 October 2013

© 2013 The Authors. *Haemophilia* published by John Wiley & Sons Ltd.

421

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

poor results for knees [6]. This was attributed to the beta energy of 0.8 MeV of the material that has penetration in average range of 0.8 mm and maximum of 3.1 mm in soft tissues. However, in another study we showed that the use of ^{153}Sm with higher activities provide better results [7]. The aim of this study was to compare the effect of 185 and 740 MBq of ^{153}Sm -HA in the knees of haemophilic patients.

Patients and methods

This prospective study evaluated haemophilic patients with chronic knee synovitis, followed by the Department of Hematology – Hospital de Apoio, Federal District and by the Orthopedics and Nuclear Medicine Services, Hospital de Base, Federal District, between 2004 and 2008.

Inclusion criteria were: activity in haemophilic arthropathy characterized by recurrent joint bleeding (at least one per month). Exclusion criteria were: haemophilic patients without knee arthropathy, other osteoarticular diseases, articular or periarticular infectious process or ruptured Baker's cyst.

Thirty-one patients (30 men) and 36 knees were treated as outpatients and divided into two groups: A – 14 patients (17 knees) received activity of 185 MBq of ^{153}Sm -HA, mean age of 23 ± 7.9 (range: 9–42) year, arthropathy evolution of 10.4 years and radiological Pettersson score = 5.9, B – 17 patients (19 knees) with activity of 740 MBq of ^{153}Sm -HA, mean age of 21.3 ± 7.2 (range: 6–31) years, arthropathy evolution of 10 years and Pettersson score = 5.2. No patient had inhibitors to coagulation factors. In the first group, 12 patients had haemophilia A (six severe and six moderate) and 2 type B (one severe and one moderate); in the second group, 13 patients had haemophilia A (five severe and eight moderate) and 4 type B (one severe and three moderate).

^{153}Sm was obtained in research reactor (IEA-R1, from IPEN-CNEN, São Paulo, Brazil) by neutron irradiation of $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ (99.4%) in the nitrate form, $^{152}\text{Sm}(n,p)^{153}\text{Sm}$, for 30–36 h. The labelling process was performed with 40 mg of HA, using particles of appropriate size (20 μm), according to Couto *et al.* [8]. The percentage of bound activity or labelled efficiency was determined by centrifugation, by measuring the activity of the precipitate (^{153}Sm -HA) and supernatant (^{153}Sm -free) using a dose calibrator, was always >80%. Radiochemical purity was determined by Whatman 3MM paper chromatography (from GE, Milwaukee, WI, USA) in saline 0.9%, being higher than 98%, with stability of 24 h after. The particle size was measured by laser scattering and by filtration in a filter system of known sizes (1–15 μm). The mean obtained was 10 μm (range: 3–12 μm). Microbiological tests for sterility and pyrogen were always negative in all samples.

The articular puncture, preceded by the use of the coagulation factor, was performed by an orthopaedist according to principles of invasive procedures, with 21 g needle, and was confirmed through aspiration of at least 2 mL of synovial fluid, followed by injection of 0.5 mL of ^{153}Sm -HA (185 MBq or 740 MBq). The system was washed with fractions of 0.5 mL of saline solution, not exceeding the final volume of 2.0 mL, without coinjection of corticosteroids. If the joint had larger effusion a proper aspiration was performed. No injection for anaesthesia was made to minimize trauma to the patient: only topical anaesthetic was used. The material of the puncture was monitored by Geiger-Müller monitor (SE International, Summer-town, TN, USA). No subsequent joint immobilization was recommended and the movement was limited by existing functional restriction.

Whole-body scintigraphy was performed immediately (1–2 h after) and later (3–7 days after) to ensure that the puncture was performed properly and to evaluate the homogeneity of the intra-articular distribution and systemic escape of the material. A gamma camera with detector of large field of view (Millennium, GE), low-energy collimator, high resolution, with a photo peak centred at 100 keV and 15% window was used. Whole-body images were obtained with a matrix of 128×128 pixels.

Clinical evaluation of joints was performed before and 1 year after synovectomy according to the following criteria: decreased number of joint bleedings and use of the clotting factor and improvement in joint mobility, as measured by goniometry. One year, despite the revisions made each 3 months was chosen to compare some data with the initial work published [6]. The response was classified as: (i) good (full or partial reduction in manifestations: 100–70%), (ii) moderate (significant reduction: 69–40%) and (iii) poor (no reduction or discrete reduction: 39–0%). The occurrence of side effects was another aspect considered.

The statistical analysis considered significance of 95% ($P \geq 0.05$), using the chi-squared bi-causal or Fisher tests. This study was approved by the Ethics Committee of the Department of Health, Federal District, and participants or their legal guardians signed the consent form.

Results

Thirty-six knees were treated and divided into two groups: A – 17 knees received intra-articular activity of 185 MBq (5 mCi), B – 19 knees received 740 MBq (20 mCi) of ^{153}Sm -HA. The number of haemarthroses per month before and 1 year after the synovectomy was respectively: A = 2.7 ± 2.3 (range: 1–10) and 1.85 ± 0.5 (range: 0–10); B = 2.8 ± 2.2 (range: 1–15) and 0.52 ± 0.4 (range: 0–10).

The use of the clotting factor had the same frequency of haemarthrosis before the synovectomy: A - 2.7 ± 2.3 (range: 1-10); B - 2.8 ± 2.2 but 1 year later decreased by 25% in the group A and by 79% in the group B.

The improvement in joint mobility measured by goniometry was little without statistical significance for both groups.

Group A showed poor response to treatment in all evaluated parameters and group B showed a good response in reducing haemarthrosis and the use of clotting factor.

There were four cases of mild reactive synovitis in each group that evolved well, without intervention measures, improving with joint rest, local application of ice and use of non-steroid anti-inflammatory drug. It should be remembered that no immobilization was performed in any joint.

The analysis of the residual radioactivity in the puncture material with Geiger-Müller counter showed low levels of radiation in all cases, ensuring good quality of the procedure. The early and late scintigraphic controls showed material always in the joint space, confirming that joint escape did not occur and ratifying synovial irradiation without detectable systemic circulation of $^{153}\text{Sm-HA}$. Figure 1 illustrates this type of control.

Discussion

It is known by radiobiology principles concerning other materials with therapeutic purposes such as ^{131}I or even those usually employed in radioisotope synovectomy that higher activities provide more pronounced biological effects [9]. In this context, the results of this study show a significant difference using higher activities (740 MBq or 20 mCi) in knees with $^{153}\text{Sm-HA}$ than the lower doses (185 MBq or 5 mCi). The reduction in joint effusions using higher activities, shown in Table 1 after 1 year of treatment, can be superimposed to the 60-80% in the revision of Schneider when the effect of various radioactive materials were analysed [10] or to the 78-84% in the haemophilic arthropathy of knees treated with ^{32}P [11]. And this value (81.5%)

Table 1. Synovectomy results 1 year after the use of 185 MBq and 740 MBq of $^{153}\text{Sm-HA}$.

	Haemarthrosis reduction (%)	↓ Use of coagulation factor (%)
185 MBq $^{153}\text{Sm-HA}$ (17 knees)	31.3	25
740 MBq $^{153}\text{Sm-HA}$ (19 knees)	81.5	79

All results have $P > 0.001$ by Fisher test.
 $^{153}\text{Sm-HA}$, 153 -samarium hydroxyapatite.

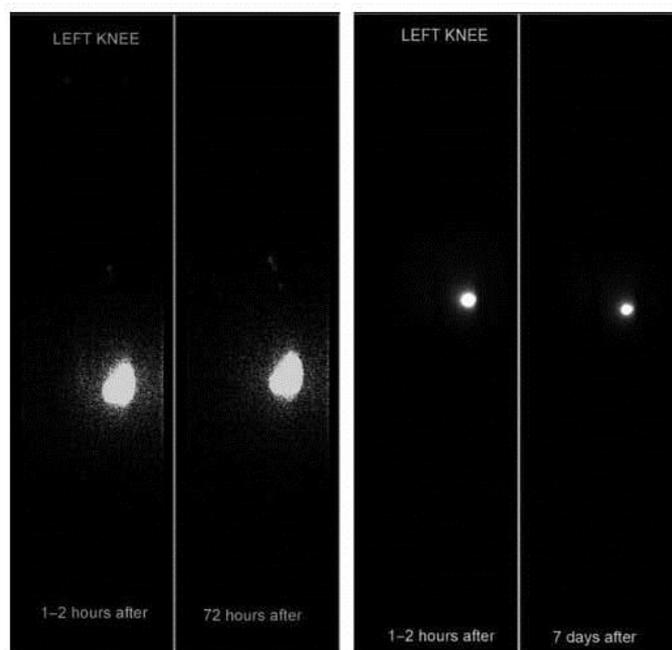


Fig. 1. Examples of immediate and late scintigraphic controls utilized.

is similar to those obtained for elbows (78%) and ankles (82%) using lower doses (185 MBq) [6].

The decreased use of the clotting factor showed similar proportion and is another important aspect because it means lower costs in the treatment of haemophilic patients [12]. The values were not the same compared to haemarthrosis because bleeding may occur in other sites of the patient: its reduction is slightly less.

The improvement in the joint mobility was the same for both groups (3–4 degrees by goniometry, Saehan, São Paulo, Brazil), i.e. small range without statistical significance. This is reasonable because studies with nuclear magnetic resonance have shown a reduction in synovial thickness either with ^{153}Sm or other materials [13,14], but not in bone arthropathy already present. It should be noted that the patients of this study have arthropathy evolution of at least 10 years.

The scintigraphic control with images obtained after early and late injection showed appropriate intra-articular distribution, as well as absence of escape to regional lymph nodes, other organs or urinary elimination. The possibility of performing good quality scintigraphic images is one advantage of ^{153}Sm by having gamma emission in the energy amplitude of 100 keV. Another possible advantage is the mild degree of reactive synovitis observed in both groups, solved without invasive medical intervention, possibly related to low penetration of its beta energy. According to Clunie [15], co-administration of corticosteroids is used in 60% of European services, and published works that do not use it are scarce [16], claiming that it has a washing effect on the injection orifice to prevent joint escape or reactive synovitis installed after the use of radioactive material [10–12]. We do not use this procedure because the washing effect on the injection site is made with saline flushing during puncture; the number of reactive synovitis is small and of low intensity, usually resolved with conservative measures. Corticosteroids could be used later if there is any case to justify this procedure. We agree with Gedik [17] that this procedure may not be necessary because this material has been used to treat haemophilic arthropathy [18,19] and constitutes a bias in the evaluation of results. There are works with corticosteroids for other reactive arthropathy [20,21], especially in rheumatoid arthritis, in groups of patient with and without ^{153}Sm -HA: this limits the analysis of results from our point of view because they are drugs with similar objectives and used variable activities of the radioactive material (between

185 and 740 MBq). Moreover, these works have no information if corticosteroid coinjection made competitive, additive or synergic effect in the synovectomy.

The joint escape depends mainly on the size of the particles added to the radioactive material to prevent them from being drained by the synovial or lymphatic bloodstream of the periarticular region. These particles facilitate phagocytosis by macrophages present in the inflammatory process, constituting one of the main mechanisms of radiation; the other is the very permanence of the radioactive material within the joint. All works referenced in this article recommend joint immobilization as a key measure for limiting the escape. This process was not recommended in this study and the late scintigraphy (3–7 days) show intra-articular retention in all knees. We agree with Chinol [22], who reported that the biological behaviour of ^{153}Sm plays a key role: while aggregating with the carrier (HA), there is no escape due to the size of the particles, after its dissociation, it forms compounds that are insoluble with the synovial fluid, which is facilitated by the acid pH resulting from the inflammatory process, precipitating in the joint. In clinical terms, this has been already reported by Clunie [23]. Possibly, it is the only radionuclide with this behaviour, giving the material an excellent retention profile.

There is no concern about possible carcinogenic effects of this procedure. Systemic irradiation can result from articular escape or from the gamma component of the ^{153}Sm : studies on chromosomal abnormalities in circulating lymphocytes related to samarium [24] or to other radioactive materials [25] have not shown definitive changes, but transient and reversible ones. It should be observed that this irradiation is less than a diagnostic procedure of conventional bone scintigraphy or whole-body study with ^{67}Ga . If the local effect is considered at the joint level, there are several studies with long follow-up times showing no occurrence of tumour [10,26–28]. Therefore, this possibility has not yet been characterized.

It could be inferred that the biological effect of ^{153}Sm -hydroxyapatite in the activity of 740 MBq (20 mCi) is significantly higher than that of 185 MBq (5 mCi), considering only the action of the radioactive material. The material distribution is diffuse through the synovial membrane, as assessed by histological studies [20]; thus, the effect of this beta emitter with little penetration in soft tissues may be effective in larger joints such as knees.

References

- 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.
- Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA *et al.* Joint protection in haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17(Suppl. 2): 1–23.
- Jansen NW, Roosendaal G, Bijlisma JW *et al.* Degenerated and healthy cartilage are equally vulnerable to blood-induced damage. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1468–73.
- Ahlberg A. Radioactive gold in the treatment of chronic synovial effusion on

153-SM HYDROXYAPATITE FOR KNEE SYNOVECTOMY 425

- hemophilia. In: Ana F, Denson KWE eds. Proc VII Congress World Federation of Hemophilia. Amsterdam, Holland: Teherat Excerpta Medica, 1971: 212–5.
- 5 Ahlberg A, Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand* 1979; 50: 513–27.
 - 6 Calegario JUM, Machado J, de Paula JC, de Almeida JSC, Casulari LA. Clinical evaluation after one year of samarium-153 hydroxyapatite synovectomy in patients with hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009; 15: 240–6.
 - 7 Calegario JUM, Sayago M, Landa DC *et al.* Sinovectomia com crescentes atividades de 153-samário hidroxapatita em joelhos de pacientes hemofílicos. *Radiol Bras* 2008; 41(Suppl. 1): 102–3.
 - 8 Couto RM, Araújo EB, Souza AA, Mengatti J, Barboza MF. Preparation of hydroxyapatite (^{90}Y -HA) for synovectomy. *Radiol Bras* 2006; 39(Suppl. 1): 95.
 - 9 Kassis AL, Adelstein SJ. Radiobiological principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl. 1): 4s–12s.
 - 10 Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl. 1): 48s–54s.
 - 11 Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chronic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology* 1994; 190: 257–61.
 - 12 Siegel ME, Siegel HJ, Luck JV Jr. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 364–71.
 - 13 Clunie GPR, Wilkinson LD, Lui D *et al.* Changes in articular synovial lining volume measured by magnetic resonance in a randomized, double-blind, controlled trial of intra-articular samarium-153 particulate hydroxyapatite for chronic knee synovitis. *Rheumatology* 1999; 38: 113–7.
 - 14 Pirich C, Schwameis E, Bernecker P *et al.* Influence of radiation synovectomy on articular cartilage, synovial thickness and enhancement as evidenced by MRI in patients with chronic synovitis. *J Nucl Med* 1999; 40: 1277–84.
 - 15 Clunie G, Ell PJ. A survey of radiation synovectomy in Europe, 1991–1993. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 970–6.
 - 16 Kavakli K, Aydogdu S, Taner M *et al.* Radioisotope synovectomy with rhenium-186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008; 14: 518–23.
 - 17 Gedik GK, Ugur O, Atilla B, Dundar S. Is corticosteroid coinjection necessary in radiosynovectomy of patients with hemophilia? *Clin Nucl Med* 2004; 29: 538–41.
 - 18 Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. *Am J Hematol* 1988; 23: 26–9.
 - 19 Fernandez-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343: 25–9.
 - 20 O'Duffy EK, Clunie GPR, Lui D, Edwards JCW, Ell PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 554–8.
 - 21 Dos Santos MF, Furtado RNV, Konai MS, Castiglioni MLV, Marchetti RS, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled randomized double-blind trial. *Clinics (São Paulo)* 2009; 64: 1187–93.
 - 22 Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ *et al.* Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. *J Nucl Med* 1993; 34: 1536–42.
 - 23 Clunie G, Lui D, Callum I, Edwards JCW, Ell PJ. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med* 1995; 36: 51–7.
 - 24 O'Duffy EK, Oliver FJ, Chatters SJ *et al.* Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes of patients before and after radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Rheumatology* 1999; 38: 316–20.
 - 25 Klett R, Lange U, Haas H, Voth M, Pinkert J. Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature. *Rheumatology* 2007; 46: 1531–7.
 - 26 Teigland JC, Tjonnford GE, Evensen SA, Charania B. Synovectomy for hemophilic arthropathy: 6–21 years of follow-up in 16 patients. *J Intern Med* 1994; 235:139–243.
 - 27 Heim M, Tiktinski R, Amit Y, Martinowitz U. Yttrium synoviorthesis of the elbow in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 590–2.
 - 28 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: 251–3.

Anexo 5

COMPARISON OF THE EFFECT OF KNEE SYNOVECTOMY IN HEMOPHILIC PATIENTS WITH ¹⁵³Sm AND ⁹⁰Y –LABELLED HYDROXYPATITE ONE YEAR AFTER

AUTHORS

Calegari, José; Hospital de Base, Nuclear Medicine Service
Silveira, Carlos; Hospital de Base, Haematology Service
Hage, Davi; Hospital de Base. Orthopedic Service
Sayago, Mariana; IHTC Brasília, Physiotherapy
De Landa, Danielle; Hospital de Base, Nuclear Medicine Service
Mengatti, Jair; IPEN-CNEN, Radiopharmacy Center
De Paula, Ana Patrícia; Secretaria de Estado de Saúde

Corresponding author:

José UM Calegari
AOS 06 – Bloco D – Ap.604
70660-064 Brasília, Brasil
Jum.calegari@gmail.com
Jcalegari@uol.com.br

This full manuscript has 3618 words

ABSTRACT

Objective - To compare the use of 740 Mbq (20 mCi) of ¹⁵³Sm and 185 Mbq (5mCi) of ⁹⁰Y, both labeling hydroxyapatite (HA), for knee synovectomy in hemophilic patients, one year after the intervention.

Material and Methods- 33 men (36 knees) were studied, divided into two groups: 1 – treatment using 740 Mbq of ¹⁵³Sm-HA: 20 knees of 18 patients, with mean age of 21.4±13.3 years (ranging from 7 to 56 years) and mean Pettersson score of 5.3; 2- treatment using 185 Mbq of ⁹⁰Y-HA: 16 knees of 15 patients, with mean age of 26.3±10.3 (ranging from 7 to 51 years) and mean Pettersson score of 6.3. The following criteria were adopted for the evaluation before and one year after synovectomy: reduction in haemarthrosis episodes and pain using a visual analogue scale, as well as improved joint mobility. The occurrence of adverse events in the

treatment was also considered. The chi-square, Wilcoxon and Mann-Whitney tests were used with $p \leq 0.05$ set as significant.

Results- The occurrence of haemarthrosis declined by 65.7% with the use of ^{153}Sm -HA and 82.6% for ^{90}Y -HA, with no statistical difference between the groups ($p=0.632$); pain reduction was 42.5% in group 1 and 30.7% in group 2, once again with no statistical difference ($p=0.637$). Improvement in joint mobility was not significant for both groups. Two cases of mild reactive synovitis were observed in group 1 and one in group 2, which cleared up without medical intervention.

Conclusions – Although the beta energy from ^{90}Y is the gold standard for knee synovectomy, higher activities of ^{153}Sm may be used in places which have only production of this material.

Keywords – ^{153}Sm -hydroxyapatite; ^{90}Y -hydroxyapatite; synovectomy of hemophilic knees.

INTRODUCTION

Haemarthrosis are painful and disabling manifestations of haemophilia A and B (congenital deficiency of factors VIII and IX, respectively), accounting for 70-80% of bleeding episodes in these patients (1). The main joints affected are the knees, elbows and ankles (80% of occurrences) (2). Repeated episodes of these events lead to chronic alterations known as hemophilic arthropathy; in developing countries, the access to replacement and prophylactic treatment is particularly difficult (3).

The ideal treatment for hemophilia is primary prophylaxis, which is not feasible for most regions due to its high cost and variable availability (4,5). Under these circumstances, the occurrence of hemophilic arthropathy will continue to be a prevailing reality for patients. Many options are available for the treatment of synovitis to prevent bleeding and further joint destruction when conservative therapy fails (6,7). Synovectomy is a possible treatment modality for selected patients and can be achieved through an open procedure, arthroscopically, or by injection of a radioactive material into the joint (4). A number of radioactive materials have been used with good results in the review by Schneider and Rampersad (8,9). The use of ^{153}Sm -hydroxyapatite has produced good results for medium-sized joints such as elbows and ankles, but poor results for the knees (10). However, employing greater activities of this material evidenced better performance in the knees (11), which sparked

interest in a comparative study with ^{90}Y , considered the standard material for this joint in Europe.

Irradiation is provided by the intra-articular retention of the radioactive material. In this respect, yttrium-90 achieves deeper penetration of the synovial tissue because it gives off beta radiation with higher energy. However, it should be noted that the radioactive material is aggregated to larger particles – the carriers – which will undergo phagocytosis by the existing macrophages in the inflammatory process, favoring greater retention in the joint space. These macrophages migrate through the interstice of synovial cell layers, resulting in more homogeneous action by the ionizing radiation. This aspect was highlighted by Chinol (12) in auto-radiographic studies, showing the location of the particulate samarium-153 at different depths of the synovial tissue more clearly than the other materials used, like ^{186}Re . Thus, it can be said that the biological effect of beta energy = 2.2 Mev from ^{90}Y can be offset by using higher activities of ^{153}Sm (beta energy – 0.8 Mev), employing radioactive material alone.

The present study aims to compare the results of synovectomy with samarium-153 and yttrium-90 in a hemophilic population with chronic knee arthropathy. Its relevance lies in the possibility of obtaining equivalent therapeutic results from both materials.

MATERIAL AND METHODS

Study design and patients

This is a prospective, analytical study conducted on patients with moderate or severe hemophilia A and B, who were treated with knee synovectomy using ^{90}Y or ^{153}Sm , both labeling hydroxyapatite. The patients were randomized aleatory and the radioactive material used was the available in the service schedule. The study was performed in cooperation with the Hematology Service at Hospital de Apoio and the Nuclear Medicine Service Hospital de Base, Federal District Health Department (Brasilia, Brazil), from January 2009 to December 2011.

A total of 33 male patients were included (36 knees), aged between 7 and 56 years, presenting with chronic synovitis and the following hemophilia profiles: A, severe - 16 cases, moderate - 7 cases; B, 8 severe cases and 2 moderate cases. No patient had serum inhibitors against clotting factors and an intra-articular injection of other materials, such as rifocina, collagenase or corticosteroid, had already been administered to some knees.

Inclusion criteria were: chronic synovitis characterized by repetitive hemorrhages (at least one per month), pain on knee palpation, absence of an articular or periarticular infectious process and absence of other arthropathies, such as those of a rheumatologic nature. Exclusion criteria were ruptured Baker's cyst, major haemarthrosis or signs of acute synovitis.

Data were obtained by reviewing patient records and from evaluation by a hematologist and orthopedist. Patients were assigned to two groups according to the material employed for synovectomy.

Radioactive Material

The samarium-153 used was produced by the Institute of Energy Studies, an agency belonging to the National Nuclear Energy Commission, located in Sao Paulo, Brazil (IPEN-CNEN-SP). It was combined with hydroxyapatite particles, whose mean diameter ranged from 2 to 10 μm , showing radiochemical purity above 95% within 24 h and a labeling rate higher than 90%. It emits gamma (0.10 Mev) and beta (0.8 Mev), enabling maximum and mean penetration into soft tissues of 3.1 mm and 0.8 mm, respectively, with a half life of 1.95 days. Stability of the compound was 96% 1440 min after labeling (13).

Yttrium-90, an imported material, was combined with hydroxyapatite particles with a mean diameter of 3-12 μm by the IPEN-CNEN-SP, showing radiochemical purity above 97% and a labeling rate higher than 90%. The material emits only beta radiation of 2.3 Mev, with a half-life of 2.7 days and maximum and mean penetration into soft tissues of 10.8 mm and 3.8 mm, respectively. Stability of the in vitro compound reached 95% after 3 days at room temperature (14).

Procedure

Intraarticular injection of the radioactive material was performed by an orthopedist and preceded by the use of the deficient clotting factor, using topical

anesthesia in accordance with the asepsis and antisepsis standards adopted for invasive intra-articular orthopedic procedures. The use of ultrasound to guide the punctures was not necessary, since these were confirmed by the aspiration of synovial fluid before administration of the material. The activity used consisted of fixed doses of 5mCi (185Mbq) of ^{90}Y -hydroxyapatite or 20mCi (740Mbq) of ^{153}Sm -hydroxyapatite: only one injection per patient. The radioactive material occupied the maximum volume of 0.5 ml; material adhered to the puncture orifice was washed away with saline, at fractions of 0.5 ml, without exceeding the final volume of 1.5 – 2.0 ml.

The reflux and homogeneity of the intra-articular material or lack thereof, as well as its leakage from the cavity, were monitored by scintigraphy in a GE Millenium gamma camera, with wide FOV detector and low-energy collimator. Imaging was performed using a 128x128-pixel matrix, and the spectrometer window was centered at 100 keV, between 1 and 2 h and 3 to 7 days after the injection of ^{153}Sm -HA, but only 1-2 h after administration of ^{90}Y -HA, using the bremsstrahlung radiation from its beta particles, since it does not emit gamma radiation.

Evaluation

The results were evaluated using three parameters, before treatment and one year after synovectomy, although assessments were carried out every three months. The parameters used were: 1) frequency of joint effusion; 2) pain, rated through the analogue scale from 1 to 10; 3) extension of knee mobility, assessed by goniometry. For analysis of effusion frequency behavior and pain before and after one year treatment, the response was rated as: 1 – good (reduction of 65-100% in manifestations); 2 – moderate (reduction of 30-65%); 3 – poor (reduction of less than 30%). The degree of joint compromise was analyzed by Pettersson's radiological scale (15).

The occurrence or not of side effects after radionuclide injection was evaluated for each patient. These were rated as mild, moderate or severe in accordance with the clinical intensity.

Statistical and Ethical Considerations

The chi-square, Wilcoxon and Mann-Whitney tests were applied, with p-value ≤ 0.05 considered significant. The Wilcoxon test was employed to separately compare

patient progress before and after treatment and the Mann-Whitney test was used to compare the results between the two groups.

The study was approved by the Federal District Department Ethics Committee. All patients were informed about the procedures, and they or their legal representative signed a consent form.

RESULTS

A total of 36 knees of 33 patients were treated, divided into two groups according to the radionuclide used in synovectomy (table 1).

The patients treated with ^{90}Y -HA showed before synovectomy mean haemarthrosis frequency of 2.69 (ranging from 1 to 10/month), that is, 43 events in a group of 16 knees, and at one year after synovectomy there were 0.47 haemarthrosis/month (ranging from 0 to 2/month) or 13 events in 16 knees, resulting in: an 82.6% reduction. In the ^{153}Sm -HA group, frequency was 3.70 (ranging from 1 to 15/month), corresponding to 74 events in a total of 20 knees, resulting in 1.27 (ranging from 0 to 10/month) or 31 events after therapy; a 65.7% decline. Both results were rated as good according to the rating system adopted (table 2). There was no statistical difference between the groups ($p=0.632$), although there was a trend towards a greater reduction with yttrium-90.

The patients treated with ^{90}Y -HA reported mean joint pain intensity of 6.94 (ranging from 4 to 10 on the analogue scale), and after synovectomy mean pain intensity was 4.81 (ranging from 0 to 8), there was a reduction of 30.7%. In the ^{153}Sm -HA group, mean joint pain intensity was initially 6.0 (ranging from 0 to 10) and after synovectomy decreased to 3.45 (ranging from 0 to 8), corresponding to a 42.5% reduction. The results were considered moderate. No statistical difference was recorded between the two groups ($p=0.637$), though a trend towards a better result was observed for the samarium-153 group.

The average improvement in joint range of motion was 4° for group 1 and 1° in group 2, with no statistical significance (16). There was no statistical difference between the groups: $p= .300$ (Mann-Whitney).

Immediate (1-2h after) and late (3-7 days after) scintigraphy showed no reflux of the material, resulting in even intra-articular distribution without leakage in the 20 knees of group 1, as per figure 1. Due to the physical characteristics of ^{90}Y , only an immediate control was possible in the ^{90}Y -HA group, illustrated in figure 2.

Two knees in group 1 and one knee in group 2 developed mild reactive synovitis within the first 48 hours after synoviorthesis. This was controlled through conservative measures such as joint rest, local application of ice; and oral anti-inflammatory usually taken by the patient due to the chronic course of the disease. There were no side effects requiring greater care or intervention.

DISCUSSION

In an earlier pioneering study, we showed that ^{153}Sm -HA was effective in treating synovitis in hemophilic patients at the fixed dose of 5 mCi(5), with a 78% reduction in elbow haemarthrosis, 82% in the ankles and 30% in the knees. A 20 mCi dose produced an 81.5% reduction in knee haemarthrosis (10). As a result, we decided to compare the ^{153}Sm results with those obtained for ^{90}Y . The latter has proved effective in association with various carriers and, as such, it has become the radionuclide of choice for the knees (8,9,17-20), particularly in Europe.

Previous attempts to use ^{53}Sm had not provided consistent results because lower activities had been administered and/or combined with corticosteroids (21,22). However, similar effectiveness in reducing joint effusion was recorded here for both materials using the same carrier (hydroxyapatite), as shown in table 2 after one year of treatment. This overlaps the 60-80% rate found in the review by Schneider et al. (8), who analyzed the effect of several radioactive materials, as well as those treated with ^{32}P (23), a technique which dates back to the 1950's. According to the criterion adopted, the response in effusion reduction was rated as good (table 2) with a single

dose, although more injections may be required to control synovitis as pointed by De la Corte-Rodriguez et al (24).

Pain reduction was lower than haemarthrosis reduction, but statistical equivalence was observed for both materials, as per table 2. This is understandable given that magnetic resonance studies on post-synovectomy knees using ^{153}Sm and other radioactive materials showed a reduction in synovial membrane thickness (25, 26), but no effect on the existing arthropathy; and both these mechanisms are involved in joint pain (27). The decline of 42.4% in group 1 and 30.7% in group 2 was rated as moderate.

The fact that neither group showed significant improvement in joint range of motion is also related to the effect of the treatment on the synovial structure alone, which was also recorded by Brazilian investigators (28).

This paper is one of the few that evaluates only the therapeutic effect of the intra-articular radioactive material, because it is frequently administered in conjunction with corticosteroids: This creates a bias analysis for the results, since the latter is also used with the same purpose in the treatment of hemophilic arthropathy (29, 30). This combination has been called into question (31) and is one of the reasons why we chose not to use when beginning the treatments (32), in addition to lack of information in the literature characterizing the nature of its effect: competitive, additive or synergistic.

Most studies recommend joint immobility after synovectomy to minimize leakage (4, 8, 21), that was not performed by the patients in this sample, as we understood that particle size was the key factor in this regard (10,11,32).The scintigraphic studies were useful to ensure good distribution and intra-articular retention of the therapeutic material. Since ^{153}Sm -HA gives off gamma rays, the test could be performed up to seven days later. However, because ^{90}Y emits only variable gamma energy due to bremsstrahlung radiation, with 1% efficiency of the existing activity and low-resolution imaging (33), only immediate images were acquired. No leakage (lymphatic or vascular) was detected with samarium-153 because, when it separates from the carrier (hydroxyapatite), it forms insoluble compounds with the synovial fluid that precipitate in the joint (34): this retention was confirmed by studies conducted prior to our experiment. Yttrium-90, as pointed out in other studies (34-35), shows a leakage rate of 2-5%, that is, 10-50 times greater than samarium-153.

CONCLUSIONS

We found equivalent results for both materials in knee synovectomy of hemophilic patients, especially when considering the reduction in effusion, with results comparable to those in the literature.

The reduction in joint pain was less pronounced because whereas the synovitis was controlled, the existing arthropathy was not, constituting one of the mechanisms responsible for its perpetuation.

Joint mobility did not improve because treatment cannot change the existing osteoarticular alterations.

^{90}Y is the gold standard for knee synovectomy but ^{153}Sm may be used according material availability.

STATEMENT

The authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

REFERENCES

- 1- Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, Lung R, Querol F, Santagostino F, Valentino LA, Caffarini A. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia* (2011), 17(suppl 2), 1-23
- 2- Roosendaal G, van der Berg HM, Lafeber FP, Bjjilisma J. Blood induced joint damage: an overview of musculoskeletal research in haemophilia. In Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA eds. *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science, 2000, 18.
- 3- Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus reality. *Br J Haematol* (2006), 32(6), 671-682.
- 4- Siegel ME, Siegel HJ, Luck JY. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Sem Nucl Med* (1997), 27, 364-371.
- 5- Escobar MA. Health economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. *Haemophilia* (2010), 16(suppl 3), 29-34.
- 6- Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* (2007), 136(6), 777-787.
- 7- Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol* (2008), 143(5), 632-640.
- 8- Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Orthopedics and Hemophilia. *J Nucl Med* (2005), 46(Suppl 1), 48s-54s.
- 9- Rampersad AG, Shapiro AD, Rodriguez-Merchan EC, Maahs JA, Akins S, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy: review of the literature and report of two haemophilia treatment centers. *Blood Coag Fibrinolysis* (2013), 24(5), 465-470.
- 10- Calegari JUM, Machado J, Paula JC, Almeida JSC, Casulari LA. Clinical evaluation after one year of samarium-153 hydroxyapatite sinovectomy in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* (2009), 15, 240-246.

- 11- Calegario JUM, Sayago M, Paula JC, Almeida JSC, Furtado RG, Barboza M. The use of 185 and 740 MBq of 153-samarium hydroxyapatite in hemophilic knees. *J Nucl Med* (2009), 50(suppl 1), p263P.
- 12- Chinol M, Vallbhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MJ, Deutsch KF, Chinen LK. Brodack JW, Deutsch EA, Watson BA, Tofe AJ. Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. *J Nucl Med* (1993), 34, 1536-1542.
- 13- Barboza MF, Casiglia MT, Souza AA, Herrerias R, Bambalas E, Santos C, Alves J, Osso Jr. JA, Calegario JUM. 153Sm-HA: radiopharmaceutical agent for synovectomy. *Quat J Nuclear Med and Mol Imaging* (2006), 50(suppl 1), 46-47.
- 14- Couto RM, Casiglia HT, Souza AA, Mengatti J, Barboza MF. Preparation of hydroxyapatite-⁹⁰Y (⁹⁰Y-HA) for synovectomy. *Radiol Bras* (2006), 39(sup 2), p95.
- 15- Jansen NWD, Vincken HL, Marijnissen ACA, Lundin B, Eijnen L, Roosendaal G, Pettersson H, Lafeber FPJG Digital scoring of haemophilic arthropathy using radiographs is feasible. *Haemophilia* (2008), 14, 999-1006.
- 16- Soucie JM, Wang C, Forsyth A, Funk S, Denny M, Roach KE, Boone D. Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies. *Haemophilia* (2011), 17, 500-507
- 17- Farahati J, Reiners C, Fischer M. Leitlinien für die radiosynoviorthese. *Nuklearmedizin* (1999), 38, 254-255.
- 18- 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.
- 19- Gumpel JM, Hasp R, Loewi G. Comparison of ⁹⁰Y ferric hydroxide colloid with the citrate and resin colloids. *Ann Rheum Dis* (1973), 32, 511-512.
- 20- Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium (⁹⁰Y) colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology* (2007), 46, 16-24.
- 21- O'Duffy E.R, Clunie GPR, Lui D, Edwards JCN, Eil PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite

- radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis* (1999), 58, 554-558.
- 22- dos Santos MF, Furtado RNV, Konai MS, Castiglioni MLV, Marchetti RS, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled randomized double-blind trial. *Clinics (São Paulo)* (2009), 64, 1187-1193.
- 23- Silva M, Luck JV Jr, Siegel ME, Kasper CKL. ^{32}P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic hemophilic synovitis. *Haemophilia* (2001), 7, 40-49.
- 24- 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), 990-998.
- 25- Clunie GPR, Wilkinson LD, Lui D, Hall-Craggs MA, Paley MN, Edwards JCW, Ell PJ. Changes in articular synovial lining volume measured by magnetic resonance in a randomized, double-blind, controlled trial of intra-articular samarium-153 particulate hydroxyapatite for chronic knee synovitis. *Rheumatology* (1999), 38, 113-117.
- 26- Pirich C, Schwameis E, Bernecker P, Friedl M, Lang S, Kritz H, Wanivenhaus A. Influence of radiation synovectomy on articular cartilage, synovial thickness and enhancement as evidenced by MRI in patients with chronic synovitis. *J Nucl Med* (1999), 40, 1277-1284.
- 27- Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *Haemophilia* (2010), 16, 37-42.
- 28- Thomas S, Gabriel MC, de Souza SA, Gomes SC, Assi PE, Pinheiro ML, Liberato W, Matsuhita CS, Gutilen B, da Fonseca LM. ^{90}Y trium-hydroxyapatite: a new therapeutic option for radioactive synovectomy in haemophilic synovitis. *Haemophilia* (2011)), 17, 985-989.
- 29- Shupak R, Teitel J, Garvey MB, Freedman J. Intraarticular methylprednisolone therapy in hemophilic arthropathy. *Am H Hematol* (1988), 23, 26-29.

- 30- Fernandez-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, López J, Aoun R. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia, *Clin Orthop Relat Res* (1997), 343, 25-29.
- 31- Gedih GK, Ugur O, Atilla B, Dundar S. Is corticosteroid coinjection necessary in radiosynovectomy of patients with hemophilia? *Clin Nucl Med* (2004), 29, 538-542.
- 32- Calegaro JUM, Paula JC, Machado J, Almeida JSC. Efficacy of synovectomy in haemophilic patients with ¹⁵³Sm-hydroxyapatite. *J Nucl Med* (2006), 47(suppl 1), p 346P.
- 33- Mullan BP, Sutveyor I. Imaging yttrium-90 sinovectomy studies. *Australian Radiol* (1989), 33, 379-381.
- 34- Davis MA, Chinol M. Radiopharmaceuticals for radiation synovectomy: evaluation of two yttrium-90 particulate agents. *J Nucl Med* (1989), 30, 1047-1055.
- 35- Klett R, Duille M, Matter HP, Steiner D, Sturz H, Bauer R. Activity leakage and radiation exposure in radiation synovectomy. *Z Rheumatol* (1999), 56, 207-212.
- 36- 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.

Table 1 – Patients characteristics

	Group 1 – ¹⁵³Sm-HA	Group 2 – ⁹⁰Y-HA
N° patients	18	15
N° knees treated	20	16
Material activity	740 MBq	175 MBq
Age in years (mean ± SD)	21,4 ±13,3	26,3 ±10,3
Pettersson score	5,3	6,3
Number of patients with		
Haemophilia A severe	10	6
Haemophilia A moderate	2	5
Haemophilia B severe	4	0
Haemophilia B moderate	2	4

Table 2- Analysis of haemarthrosis frequency, pain intensity and knee extension in the two groups before and 1 year after synovectomy

	¹⁵³Sm Group	⁹⁰Y Group
N° Hemarthrosis /month		
Before synovectomy	3.7	2.69
After synovectomy	1.27	0.47
Wilcoxon	p=0.001	p=0.001
Pain Intensity		
Before synovectomy	6.0	6.94
After synovectomy	3.45	4.81
Wilcoxon	p=0.003	p=0.003
Knee Extension(in degrees)		
Before synovectomy	118.0	114.94
After synovectomy	122.0	115.94
Wilcoxon	p=0.655	p=0.102



Figure 1 – Scintigraphic study early and late with ^{153}Sm -HA.

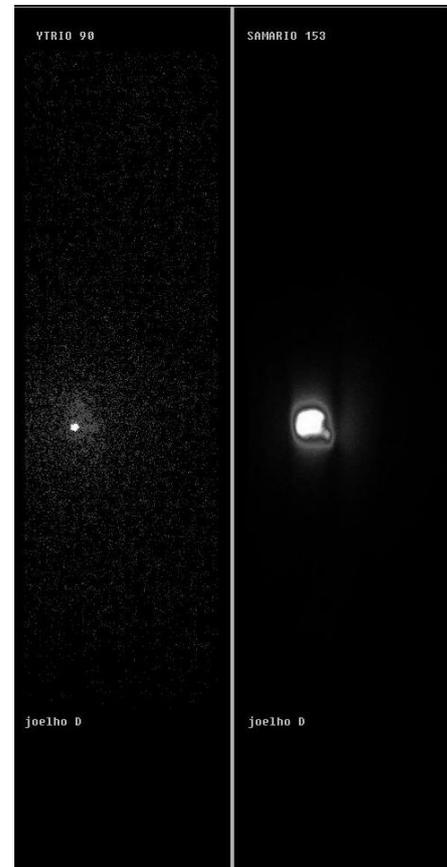


Figure 2 - Early scintigraphic study with ^{90}Y -HA e ^{153}Sm -HA.