

Sinovectomia com samário-hidroxiapatita nos tornozelos e cotovelos de hemofílicos

Synovectomy by ^{153}Sm -hydroxyapatite in ankles and elbows in patients with hemophilic arthropathy

Davi de Podestá Haje¹, José Ulisses Manzini Calegari², Julian Machado³, Jussara Santa Cruz de Almeida⁴, Júlio César de Paula⁵, Mariana Sayago⁶, Eduardo Henrique Chiovato Abdala⁷, Filipe Barbosa Cavalcanti⁷, Raphael Cândido Brandão⁷

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos da sinoviortese com ^{153}Sm -hidroxiapatita (^{153}Sm -HA) nos cotovelos e tornozelos de pacientes com artropatia hemofílica. **Métodos:** Foi realizada sinovectomia com ^{153}Sm -HA na dose de 185 MBq em 166 articulações de 82 pacientes hemofílicos, com média de idade de 24,4 anos (5 a 56) e tempo de seguimento médio de 39,8 meses (6 a 76), sendo avaliado o número de episódios de hemartrose, o uso do fator de coagulação pré e pós-procedimento, a escala da dor e o grau de satisfação dos pacientes com o tratamento. **Resultados:** A infiltração de uma dose de ^{153}Sm -HA foi efetiva em 76,5% dos pacientes para resolução dos sangramentos de repetição e/ou sinovite em cotovelos e tornozelos. Outros 16,8% obtiveram melhora com dois procedimentos e 6,7% necessitaram de 3 ou 4 infiltrações ou não obtiveram resposta favorável com o método. Houve diminuição significativa de 72% ($p < 0,05$) no uso de fator de coagulação nos pacientes em estudo. O grau de melhora da dor, segundo avaliação de escala visual, foi superior nos tornozelos (61% de melhora) em comparação aos cotovelos (37%). Quanto ao grau de satisfação do paciente após o procedimento, em 70% foi relatada satisfação após a infiltração nos cotovelos e 80% nos tornozelos. **Conclusão:** O uso do ^{153}Sm -HA no tratamento da artropatia hemofílica nos cotovelos e tornozelos foi um procedimento seguro, pouco invasivo e eficaz no controle dos sangramentos e da dor.

Descritores: Hemartrose; Hemofilia A; Membrana sinovial/efeitos da radiação; Durapatita/administração & dosagem

Abstract

Objective: To evaluate the effects of synoviorthesis with ^{153}Sm -hydroxyapatite (^{153}Sm -HA) on elbows and ankles in patients with hemophilic arthropathy. **Methods:** Synovectomy was performed with ^{153}Sm -HA (doses of 185 MBq) in 166 joints of 82 hemophilic patients with a mean age of 24.48 years (5 to 56) and mean follow-up of 39.82 months (6 to 76). The number of episodes of hemarthrosis, the use of clotting

Correspondência

Davi de Podestá Haje
Centro Clínico Orthopectus
SMHN QD 02 BI A, Edifício de Clínicas, salas 804/5 -
Asa Norte
CEP: 70710-904 - Brasília (DF), Brasil
e-mail: davihaje@yahoo.com.br

Data de recebimento

18/2/11

Data de aceite

30/3/11

Trabalho realizado no Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília (DF), Brasil; Hospital de Apoio do Distrito Federal - Centro de Treinamento Internacional em Hemofilia - Brasília (DF), Brasil.

¹ Doutor em Ortopedia; Ortopedista do Hospital de Base do Distrito Federal e Clínica Orthopectus - Brasília (DF), Brasil.

² Radiologista do Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília (DF), Brasil.

³ Ortopedista do Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília (DF), Brasil.

⁴ Hematologista do Centro de Tratamento de Coagulopatias do Hospital de Apoio - Brasília (DF), Brasil.

⁵ Enfermeiro do Centro de Tratamento de Coagulopatias do Hospital de Apoio - Brasília (DF), Brasil.

⁶ Fisioterapeuta do Centro de Tratamento de Coagulopatias do Hospital de Apoio - Brasília (DF), Brasil.

⁷ Médico Residente do Hospital de Base do Distrito Federal - Brasília (DF), Brasil.

Conflitos de interesse: não há

factor before and after the procedure, the scale of pain and the degree of patient satisfaction after treatment were evaluated. **Results:** Infiltration of only one ^{153}Sm -HA dose was effective in 76.5% of patients to resolve the recurrent bleeding and/or synovitis in elbows and ankles. Others 16.8% had improvement after two procedures, 6.7% required three or four doses or had a bad response with the method. A significant reduction of 72% ($p < 0.05$) in the use coagulation factor in patients in the study and the degree of improvement in pain, according to an evaluation of a visual scale, were higher in the ankles (61% improvement) compared to the elbows (37%). **Conclusion:** The use of ^{153}Sm -HA in the treatment of hemophilic arthropathy in elbows and ankles was safe, minimally invasive and effective in controlling bleeding and pain.

Keywords: Hemarthrosis; Hemophilia A; Synovial membrane/radiation effects; Durapatite/administration & dosage

INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, que predispõe a sangramentos. No Brasil, foi estimado que 1 em cada 20.000 nascidos seja hemofílico. As alterações genéticas podem ser causadas por deleções, inversões ou mutações em ponte. Por estar ligada ao cromossomo sexual X e ser recessiva, é transmitida pelas mães, e a doença é manifestada quase que exclusivamente nos homens¹.

De acordo com a deficiência, ela é dividida em duas formas: tipo A causada pela disfunção do fator VIII e tipo B devido à disfunção do fator IX, a mais rara. Cada uma das formas pode ainda ser subdividida em graus de acordo com a atividade plasmática do fator de coagulação: leve, função de 5 a 25% da atividade normal, podendo ocorrer sangramentos após traumas; moderado, função de 1 a 5%; grave, função menor que 1% e possibilidade de sangramentos espontâneos. As hemartroses representam 80% dos sangramentos dos pacientes hemofílicos, sendo que metade deles apresenta deformidades e limitação funcional articular ao longo da vida². As articulações mais acometidas em ordem decrescente são: joelhos 45%; cotovelos 30%; tornozelos 15%; ombros 3%; punhos 3% e quadris 2%³.

O derrame articular de repetição leva a uma resposta inflamatória local, com a formação de células hiperplásicas e hipertróficas com depósito de hemossiderina. Os fibroblastos proliferam e produzem colagenases e proteínases que agem sobre sinóvia, cartilagem e osso. O acúmulo de ferro leva à destruição condral que, associada a outros fatores, promove a diminuição do espaço articular, com consequente remodelação óssea. A limitação de movimento leva à atrofia muscular. Os episódios agudos são comumente tratados com uso do fator de coagulação, imobilização do membro e gelo, sendo a aspiração reservada para casos com dor lancinante e pressão que possa gerar necrose cutânea².

Medidas profiláticas devem ser buscadas para evitar o surgimento ou o agravamento da artropatia hemofílica, com a administração de fator de coagulação preventivamente em hemofílicos severos³. Quando instalado, o tratamento envolve medidas paliativas, como analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais, órteses e fisioterapia. Sinovectomias químicas, radioativas ou cirúrgicas são úteis quando há hipertrofia sinovial, evitando novos sangramentos. As contraturas articulares podem ser manejadas com trações ou imobilizações gessadas seriadas. As artroplastias são consideradas medidas de salvamento⁴.

Radiossinovectomia ou radiossinoviotese são termos comumente utilizados para descrever a fibrose sinovial obtida mediante injeção intra-articular de radioisótopos. A radiossinoviotese ou sinovectomia radioativa foi iniciada em 1952 com o fosfato crômico (^{32}P), como alternativa de tratamento para artrite reumatoide sendo posteriormente estendida para sinovite vilonodular, espondilite anquilosante, colagenoses e artrite psoriática^{5,6}. A sinovectomia na hemofilia com material radioativo começou em 1971. Desde então, tem havido um acúmulo de experiências com vários materiais: fosfato crômico (^{32}P), rênio (^{186}Re), ítrio (^{90}Y), érbio (^{169}Er), disprósio (^{165}Dy), hólmio (^{166}Ho) e ^{153}Sm -samário-hidroxiapatita (^{153}Sm -HA), sendo procedimentos mais seguros e menos invasivos que a sinovectomia artroscópica⁷.

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta da artropatia hemofílica de pequenas articulações – cotovelo e tornozelo – à radiossinoviotese com ^{153}Sm -HA.

MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da Secretaria de Saúde do governo local. Os pacientes ou seus responsáveis legais foram esclarecidos quanto aos riscos e benefícios do procedimento e assinaram o termo de consentimento.

Um estudo prospectivo foi realizado de Fevereiro 2003 até Julho de 2009, avaliando um total de 82 hemofílicos submetidos à radiosinoviotese com ^{153}Sm associado à hidroxiapatita, incluindo um total de 166 articulações, das quais 84 cotovelos (48% acometidos no lado direito e 52% à esquerda) e 82 tornozelos (50% para cada lado). A idade média dos pacientes foi de 24,48 anos (variação de 5 a 56 anos) e o tempo de seguimento médio destes foi de 39,82 meses (variação 6 a 76 meses). Os pacientes foram selecionados para o tratamento quando apresentavam sinovite crônica ou hemartroses recorrentes (mais de uma por mês) que não foram responsivas ao tratamento convencional, que incluiu terapia com fator de coagulação, órteses, fisioterapia, analgésicos e anti-inflamatórios. Uma nova aplicação foi indicada nos casos de recidiva da hemartrose recorrente, no máximo 3, com intervalo mínimo de 6 meses, conforme recomendado por literatura^{8,9}.

Foram estabelecidas como contraindicações: infecções cutâneas locais, outras sinovites concomitantes e gravidez ou amamentação.

Foram realizadas radiografias das articulações, com determinação do escore de Petterson¹⁰ previamente à punção (Quadro 1).

O ^{153}Sm -HA foi fornecido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo (SP), órgão da Comissão Nacional de Energia Nuclear. No IPEN, o ^{153}Sm foi combinado com partículas de hidroxiapatita, que tinham diâmetro entre 1 e $10\mu\text{m}$, com pureza radioquímica de mais de 95% em 24 horas. O ^{153}Sm emite partículas beta com energia de 808 KeV, cuja interação no meio biológico produz o efeito terapêutico, permitindo uma penetração máxima de 3,1mm (média de 0,8mm)

Quadro 1 - Escore de Petterson para avaliação radiológica

	Ausente	Presente	Acentuada
Osteoporose	0	1	-
Alargamento da epífise	0	1	-
Irregularidade do osso subcondral	0	1	2
Diminuição do espaço articular	0	1 (<50%)	2 (>50%)
Formação de cisto subcondral	0	1 (1 cisto)	2 (>1 cisto)
Erosão da margem articular	0	1	-
Incongruência articular	0	1	2
Deformidades	0	1	2

nas tecidos moles do organismo. Entre as emissões gama, é destacada a de 103KeV que, por ser penetrante, permite sua caracterização cintilográfica. A estabilidade bioquímica do composto é de 96,6% (1.440 minutos após seu processamento, em condições habituais de temperatura e pressão). A meia-vida física que caracteriza o decaimento radioativo do nuclídeo ^{153}Sm é de 46,3 horas, entretanto sua eliminação do organismo ocorre com meia-vida biológica de 50,6 dias¹¹.

Antes da sinoviotese, o fator de coagulação foi administrado a todos os pacientes (1 a 6 horas antes da infiltração). A punção intra-articular foi seguida da administração de 0,5 mL da solução radioativa (dose de 185 MBq ou 5 mCi), com lavagem subsequente da luz da agulha (calibre 23) com solução salina, sem ultrapassar o volume final de 2,0 mL. Na presença de derrame articular clinicamente evidente, a articulação foi puncionada sob anestesia local e o radiofármaco injetado pelo mesmo trajeto, sem traumatismos adicionais. Nenhuma imobilização foi realizada após o procedimento.

Restos de material radioativo, porventura deixados no interior da seringa, assim como no penso de algodão aplicado no local da punção, foram medidos em calibrador de doses. As aplicações foram realizadas por equipe de ortopedistas, com método de assepsia, em sala de procedimento apropriada para injeções estéreis e manipulação de material radioativo.

Em todos os pacientes, visando avaliar o escape e a homogeneidade do material injetado, após 2 e 24 a 72 horas da punção, foram adquiridas imagens em gama-câmara Millenium GE®, com amplo campo de visão e com janela centrada no fotóptico de 100KeV.

Foram excluídos da avaliação final dos resultados os pacientes com tempo de seguimento mínimo inferior a 6 meses e aqueles que apresentaram escape do material (visto na imagem da câmara-gama com 2 horas).

Em todas as consultas antes e pós-procedimento foram registrados o nível de dor (por escala visual de 1 a 10), frequência de hemartroses e do uso do fator de coagulação por mês. Ao final, um questionário avaliou o grau de satisfação do paciente com o tratamento, quantificado em: 1 – pior; 2 – ruim; 3 – média; 4 – boa; 5 – excelente.

Para testar as hipóteses de interesse, dada a natureza do estudo, as articulações foram avaliadas no pré e pós-radiosinoviotese com estudos das variáveis qualitativas e quantitativas de maneira univariada, bem como a correlação das variáveis com seus respectivos valores de significância, todos os valores menores que 5% ($p < 0,05$). O teste utilizado para as análises estatísticas das variáveis qualitativas foi o teste *t* de Student.

RESULTADOS

A avaliação do escore de Petterson evidenciou pontuação média dos tornozelos de 3,78 e dos cotovelos de 5,5 (Tabela 1).

Na amostra estudada, o grau de melhora da dor segundo avaliação de escala visual foi superior nos tornozelos (61% de melhora) em comparação aos cotovelos (37%) e, em ambos, houve melhora significativa da dor após a radiossinoviortese ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Quanto ao grau de satisfação do paciente após o procedimento, em cerca de 70% foi relatada satisfação média a excelente após a infiltração nos cotovelos e em 80% nos tornozelos (Tabela 3).

Na análise total dos dados, a utilização de apenas uma dose $^{153}\text{Sm-HA}$ foi efetiva para 76,5% dos pacientes na resolução dos sangramentos de repetição e/ou sinovite nos cotovelos e tornozelos e 16,8%, com dois procedimentos, demonstrando que 6,7% dos pacientes avaliados

necessitaram de mais de três injeções ou não obtiveram resposta favorável com o método (Gráfico 1).

O decréscimo nos episódios de hemartrose foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$) após a radiossinoviortese com $^{153}\text{Sm-HA}$, tendo ocorrido redução parcial ou total do número de sangramentos em 72% dos tornozelos e 68% dos cotovelos.

Houve diminuição significativa de 72% no uso de fator de coagulação nos pacientes em estudo, considerando, ainda, que 57,3% desses pacientes também apresentavam sangramento e/ou sinovite nos joelhos, o que prejudicou uma avaliação mais adequada do real decréscimo.

Não houve nenhum caso de infecção (artrite séptica) durante todo o período de execução da pesquisa.

Ocorreu 1 caso (1,2%) de síndrome compartimental nos cotovelo 2 dias após aplicação do material, sendo realizada fasciotomia de urgência, sem sequelas, porém com piora do quadro de dor articular. Em um caso ocorreu sinovite reacional do tornozelo.

Tabela 1 - Avaliação do escore de Petterson

Escore de Petterson	Tornozelo		Cotovelo	
	n	%	n	%
0	15	18,3	07	8,3
1	09	11	04	4,8
2	06	7,3	02	2,4
3	10	12,2	07	8,3
4	11	13,4	09	10,7
5	08	9,7	14	16,7
6	09	11	12	14,3
7	05	6,1	10	11,9
8	03	3,7	06	7,1
9	02	2,4	03	3,6
10	02	2,4	04	4,8
11	01	1,2	03	3,6
12	00	0	02	2,4
13	01	1,2	01	1,2
Media	3,78		5,5	

Tabela 2 - Média do grau de escala da dor após radiossinoviortese $^{153}\text{Sm-HA}$ (1 a 10)

Articulação	Pré-procedimento	Pós-procedimento	% de melhora
Tornozelos	5,5	2,15	61% ($p < 0,05$)
Cotovelos	4,75	3	37% ($p < 0,05$)
Ambas	5,12	2,58	50%

Tabela 3 - Grau de satisfação do paciente após o tratamento com ¹⁵³Sm-HA

	Cotovelo		Tornozelo	
	n	%	n	%
Pior	1*	1,2*	0	0
Ruim	8	9,5	5	6,1
Médio	17	20,3	12	14,6
Bom	21	25	18	22
Excelente	37	44	47	57,3

* Paciente que apresentou síndrome compartimental após punção.

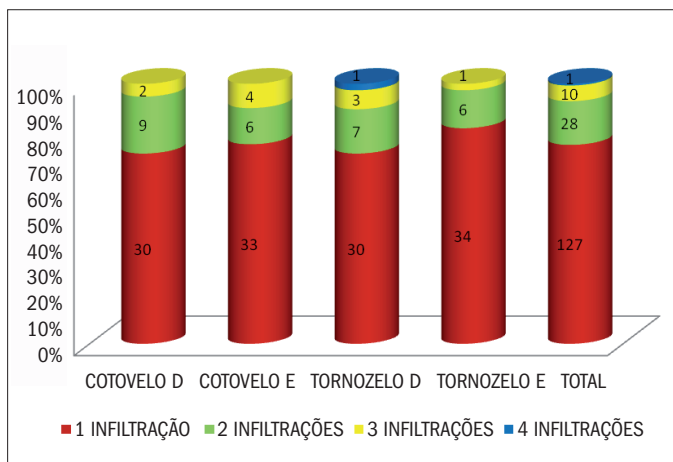


Gráfico 1 - Número de infiltrações realizadas para cada articulação.

DISCUSSÃO

No processo de prevenção da artropatia hemofílica, o ideal é realizar a profilaxia primária, iniciada antes ou imediatamente após o primeiro episódio hemorrágico da vida dos pacientes. Estes recebem regularmente suficiente dose de concentrado de fator de coagulação específico, de modo a mantê-lo acima de 1% durante todo o tempo, a fim de prevenir hemartroses espontâneas e o aparecimento da artropatia. O primeiro centro a realizar a profilaxia primária de forma rotineira no hemisfério sul foi o de Centro de Coagulopatias do Hospital de Apoio do Distrito Federal^{3,12}.

A profilaxia secundária tem o objeto de evitar dano adicional a uma articulação que tenha sofrido hemorragias anteriormente, com a administração regular do fator de coagulação em intervalos seriados⁴. Contudo, uma vez que as hemartroses de repetição e a sinovite crônica já estejam instaladas, o uso profilático de fator de coagulação proporciona resultados piores que da profilaxia primária^{3,4}.

Em estudo prévio com pacientes hemofílicos com sinovite instalada, somente 40% obtiveram controle adequado

das hemartroses com um protocolo profilático de fator de coagulação cuidadosamente supervisionado, mesmo utilizando doses maiores que as recomendadas para profilaxia primária, durante um período de acompanhamento de 9 meses¹³. Além da limitada vantagem terapêutica, outras desvantagens com esse tipo de tratamento incluem o alto custo que ele representa e os riscos inerentes a uma prolongada exposição a produtos de plasma, especialmente se não forem utilizados com a técnica de inativação viral. Nesse contexto de sinovite crônica instalada, mostramos, neste estudo, que o uso da sinovectomia radioativa pode ser considerado um importante método para inibir novos sangramentos e a provável piora da artropatia.

A excisão cirúrgica de uma membrana sinovial hipertrofiada pode ser realizada mediante intervenções abertas ou artroscópicas, devendo, em nossa opinião, ser utilizada após falha da radiossinoviotese, caso ainda existir indicação de sinovectomia.

Nas sinovioteses químicas, são utilizadas substâncias com capacidade fibrosante da membrana sinovial, como os antibióticos de amplo espectro tipo rifampicina ou o cloridrato de oxitetraciclina. A sinoviotese química com antibióticos é procedimento de baixo custo, mas, em geral, tem a desvantagem de ser dolorosa, devendo ser realizadas várias intervenções semanais para obtenção de um resultado satisfatório^{9,14}.

Na realização da radiossinoviotese, podem ser utilizados múltiplos isótopos, sendo que o ideal teria uma vida média apropriada e emissão beta com alcance limitado. Assim, tendo o efeito centrado na membrana sinovial, seria evitado o risco de radiação aos tecidos vizinhos com potencial degradação da cartilagem articular e evolução precoce para artrose¹⁵. Atualmente, o mais utilizado nos Estados Unidos e Canadá é o ³²P⁶; na Europa e América Latina, incluindo o Brasil, está sendo utilizado o ⁹⁰Y e o ¹⁵³Sm-HA¹⁶⁻¹⁹.

A escolha do ¹⁵³Sm ligado à hidroxiapatita apresenta algumas vantagens. A primeira é que se trata de uma

sustância produzida no Brasil, o que reduz os custos e nos traz certa independência de matéria-prima importada. Outro ponto é que a emissão de raios gama de baixa energia permite o acompanhamento cintilográfico de sua distribuição biológica. A meia-vida radioativa e a emissão beta de baixa energia resultam em material que não agride o tecido extra-articular (baixa penetração). O uso de ^{90}Y em articulações com menor espessura de revestimento cartilaginoso articular, como a do cotovelo, que possui em média 2 mm de espessura, tem mostrado um alto percentual de rigidez por levar à lesão condral, já que apresenta maior penetração que o ^{153}Sm ¹⁹⁻²².

Quanto ao escape, há uma relação inversa com o tamanho da partícula. A partícula de ^{153}Sm tem 10 μm e, agregado à hidroxiapatita, o ^{153}Sm -HA fica com o tamanho apropriado para ser incorporado pelos macrófagos existentes na sinóvia inflamada, com menor possibilidade de escapar da articulação, aumentando a segurança de uso desse composto. Além disso, há grande estabilidade na ligação ^{153}Sm -HA e, quando há dissociação, o ^{153}Sm apresenta-se na forma trivalente, resultando na formação de compostos insolúveis no líquido sinovial, precipitando na articulação. Essas propriedades diferenciam o ^{153}Sm dos outros materiais por sua maior deposição na articulação e menor circulação sistêmica²³. Nesse estudo, o escape foi medido pela emissão de radiação gama registrada nas cintilografias realizadas com 2 e 24 a 72 horas após, que também demonstraram a distribuição homogênea na articulação. Em nosso paciente, o escape que ocorreu foi devido provavelmente a erro técnico na punção.

Após quase 40 anos de uso da radiossinoviotese, nenhum dano foi relatado com relação à segurança dos materiais radioativos⁹. Uma das desvantagens que foram levantadas quanto ao uso da radiossinoviotese é o risco de carcinogênese, que não foi confirmado após análise de aberrações cromossômicas²⁴. De qualquer forma, em nosso estudo, nos casos em que foi indicada uma segunda aplicação, foi instituído um intervalo de segurança de 6 meses entre os procedimentos.

Houve diminuição média de 72% na quantidade de fator de coagulação utilizado, o que é estatisticamente significativo e similar aos estudos previamente publicados, que mostram melhora de 76 a 80%^{7,9,25-30}. Entretanto, considerando que 57,3% dos pacientes do estudo também apresentavam artropatia hemofílica nos joelhos e

que essa articulação é a mais frequentemente envolvida nas hemartroses recorrentes, a porcentagem de redução na quantidade de fator de coagulação poderia ter sido bem maior, avaliando apenas as pequenas articulações. Os pacientes com sinovite no joelho com indicação de sinovectomia radioativa tiveram procedimento realizado, com resultados analisados parcialmente em outro estudo, no qual são relatados resultados piores do que para articulações menores como cotovelo e tornozelo¹⁷. Por conta desses resultados, têm sido realizadas nas artropatias de joelho em nosso centro doses mais altas de ^{153}Sm -HA, e testado o ^{90}Y .

A avaliação do escore de Peterson evidenciou pontuação média dos tornozelos de 3,78 e dos cotovelos de 5,5, o que demonstra que artropatia hemofílica dos cotovelos foi mais avançada que a dos tornozelos, justificando um nível maior de dor observado. Portanto, em casos de artropatia avançada, a radiossinoviotese é contraindicada por muitos^{9,18,29,31,32}, ou deve ser realizada para minimizar a sinovite e eventuais novos sangramentos, como foi em nosso estudo.

O grau de satisfação dos pacientes avaliado quanto à melhora (resultados bons e excelentes) foi situado em 69% para cotovelos e 79,3% em tornozelos, o que se equipara a outros estudos de radiossinoviotese com ^{186}Re e ^{90}Y ^{8,25}.

A redução da dor após radiossinoviotese com ^{153}Sm -HA avaliada por meio da escala visual (1-10) foi superior em tornozelos (61%), quando comparada aos cotovelos (37%). Uma das justificativas se deve ao fato de os cotovelos apresentarem graus mais avançados de artropatia hemofílica, conforme evidenciado pelo escore de Peterson, sendo a persistência maior da dor resultante da maior degradação articular prévia. Em apenas uma das articulações avaliadas (cotovelo), houve piora da dor após a infiltração, provavelmente em decorrência da complicação ocorrida (síndrome de compartimento).

CONCLUSÃO

O uso do ^{153}Sm -HA no tratamento da artropatia hemofílica em cotovelos e tornozelos foi um procedimento seguro, pouco invasivo e eficaz no controle dos sangramentos e da dor. Os resultados deste trabalho são compatíveis com a literatura e demonstram os benefícios da radiossinoviotese com ^{153}Sm -HA.

REFERÊNCIAS

- Antunes SV. Coagulopatias hereditárias. In: Borges DR, Rothschild HA editores. Atualização terapêutica. 21ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 788-97.
- Rodríguez-Merchán EC. Patogénesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin. Orthop.* 1997;343:6-11.
- De Podestá Haje D, Ono F, De Oliveira GB, Almeida J, De Paula JC, Batista Neto IV, et al. Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia.* 2011;17(2):228-32.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol.* 1994; 47:113-7.
- Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics and hemophilia. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:48S-54S
- Silva M, Luck JV, Llinas A. Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. Treatment of hemophilia monograph series, no. 33. World Federation of Hemophilia, 2004.
- Ahlberg A. Radioactive gold in the treatment of chronic synovial effusion in hemophilia. In: Ana F, Denson R, editors. Hemophilia. Proceedings of the VII Congress World Federation of Hemophilia. Amsterdam, Holland: Excerpta Medica; 1971. p. 212-5.
- Rodríguez-Merchan EC, Quintana M, De La Corte-Rodríguez H, Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2007; 13 Suppl 3:32-7.
- Rodríguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia.* 2001;7 Suppl 2:6-10.
- Petersson H, Ahlberg A, Milsson I. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop.* 1980;149:153-9.
- Herrerias R, Schimidel D, Barboza MF. Marcação de hidroxiapatita com Sm-153 e controle de qualidade [abstract]. *Alasbimn J.* 2100;3(10). [XV Congresso Brasileiro Medicina Nuclear; 2000].
- Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist, T, Petersso, H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
- Greene WB, Mcmillan CW, Warren MW. Prophylactic transfusion for hypertrophic synovitis in children with hemophilia. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;343:19-24.
- Caviglia HA, Fernández-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;343:30-6.
- Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;264:129-35.
- Calegari JU, Paula JC, Machado J, Cruz JS. Efficacy of Synovectomy in Haemophilic patients with ¹⁵³Sm-Hydroxyapatite [abstract]. *Alasbimn J.* 2006;8(33).
- Calegari JU, Machado J, Paula JC, Almeida JS, Casulari LA. Clinical evaluation after 1 year of ¹⁵³samarium hydroxyapatite synovectomy in patients with haemophilic arthropathy, Haemophilia. 2009;15(1):240-6.
- Fernadéz-Palazzi F, Rivas S, Cibeira JL, Dib O, Viso R. Radioactive synoviorthesis in hemophilic hemarthroses: materials, techniques, and dangers. *Clin Orthop.* 1996;328:14-8.
- Pusuwan P, Asavatanabodee P, Chaudakshetrin P, Chatiamnuay P, Intarasupt T. Efficacy of radiopharmaceutical synovectomy with samarium-153-particulate hydroxyapatite in chronic refractory synovitis. *World J Nucl Med.* 2002;1(Suppl):5241-42.
- Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MJ, Deutsch KF, Chinen LK. Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. *J Nucl Med.* 1993;34(9):1536-42.
- Clunie G, Lui D. Clinical outcome after one year following samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(6):360-6.
- O'Duffy ER, Clunie GP, Lui D, Edwards JC, Ell PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(3):554-8.
- Chandia M, Errazu X, Mendoza P, Pinto L, Jofre J, Troncoso F. Ho-166 hydroxyapatite (HA) as a potential therapeutic agent in the treatment of rheumatoid arthritis. *World J Nucl Med.* 2004;3(1):57-63.
- Falcón De Vargas A, Fernandez-Palazzi F. Cytogenetic studies in patients with hemophilic hemarthrosis treated by ¹⁹⁸Au, ¹⁸⁶Rh, and ⁹⁰Y radioactive synoviorthesis. *J Pediatr Orthop B.* 2000;9(1):52-4.
- Grmek M, Milcinski M, Fettich J, Benedik-Dolnicar M, Brecelj J. Radiosynoviorthesis for treatment of hemophilic hemarthrosis-Slovenian experience. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20(3):338-43.
- Klett R, Duille M, Matter HP, Steiner D, Sturz H, Bauer R. Activity leakage and radiation exposure in radiation synovectomy of the knee. *Z Rheumatol.* 1999;58(2):207-12.
- Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S et al. Isotopic synovectomy with P-32 in pediatric patients with hemophilia. *Hemophilia.* 2000;6(5):547-55.

28. Ofluogo S, Schwameis E, Zenetgruber H, Havlik E, Wanivenhous A, Schweeger I. Radiation synovectomy with ¹⁶⁶Ho-ferric hydroxide: a first experience. *J Nucl Med.* 2002;43:1489-94.
29. Pirich C, Schwameis E, Bernecher P, Radauer M, Friel M, Lang S. 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.
30. Van Der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Van Der Zee WE, Jacobs JW. Radiation synovectomy of the ankle with 75 MBq, colloidal 186-rhenium-sulfide: effect, leakage and radiation considerations. *J Rheumatol.* 2004;31(5):896-901.
31. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(1):287-305.
32. Luck JV, Silva M, Rodríguez-Merchán EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;2(4):234-45.