



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARCELA DOS SANTOS MARTINS

**AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE SINOVECTOMIA
RADIOISOTÓPICA EM PACIENTES COM HEMOFILIA**

CAMPINAS

2020

MARCELA DOS SANTOS MARTINS

AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE SINOVECTOMIA
RADIOISOTÓPICA EM PACIENTES COM HEMOFILIA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na área de
Qualificação dos Processos Assistenciais.

ORIENTADOR: RODRIGO GONÇALVES PAGNANO

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA MARCELA DOS SANTOS MARTINS, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. RODRIGO GONÇALVES PAGNANO.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M366a Martins, Marcela dos Santos, 1991-
Avaliação do protocolo de sinovectomia radioisotópica em paciente com hemofilia / Marcela dos Santos Martins. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Rodrigo Gonçalves Pagnano.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemofilia. 2. Sinovectomia. 3. Radioisótopos. 4. Artropatias. I. Pagnano, Rodrigo Gonçalves, 1967-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of the radioisotopic synovectomy protocol in patients with hemophilia

Palavras-chave em inglês: Hemophilia; Synovectomy; Radioisotopes; Joint disease

Área de concentração: Qualificação dos Processos Assistenciais

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora: Rodrigues Gonçalves Pagnano; Mauro Cesar Mattos e Dinato Daniel Augusto Carvalho Maranhão

Data de defesa: 18-08-2020

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a):

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0502-586X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5675190112124633>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MARCELA DOS SANTOS MARTINS

ORIENTADOR: DR. RODRIGO GONÇALVES PAGNANO

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. RODRIGO GONÇALVES PAGNANO**
- 2. PROF. DR. MAURO CESAR MATTOS E DINATO**
- 3. PROF. DR. DANIEL AUGUSTO CARVALHO MARANHO**

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 18/08/2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida e me iluminar durante esta jornada.

Agradeço a todos os professores que me acompanharam durante a graduação e o programa de residência médica em ortopedia e traumatologia, em especial ao Prof. Rodrigo Gonçalves Pagnano responsável pela realização deste trabalho.

Aos meus pais, irmãos, meu companheiro Antônio Fernando Rolim Marques e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos: Aos meus pais, Marcelo Martins e Suzan Christina Abreu Ribeiro dos Santos Martins, para quem não terei como expressar a imensa gratidão pela paciência, apoio e exemplo que são as bases para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Aos meus irmãos Bruno dos Santos Martins e Ana Gabriela dos Santos Martins, pelo companheirismo e pela amizade eterna. Ao Antônio Fernando, pela presença, exemplo e parceria.

À Faculdade de Ciências Médicas (FCM/Unicamp) e ao Departamento de Ortopedia e Traumatologia pelo suporte ao mestrado. Ao meu orientador, Rodrigo Gonçalves Pagnano pela oportunidade, confiança, amizade e ao apoio técnico e científico tornando possível a realização deste trabalho.

Aos meus professores Guilherme Grisi Mouraria e Alessandro Zorzi pelo constante incentivo, pelo exemplo profissional e pessoal e por compartilhar de grande conhecimento.

Ao Hemocentro - Unicamp pela disposição dos prontuários, espaço e materiais. A toda a equipe do Hemocentro, em especial à Profa. Margareth e ao Dr. Samuel, pela amizade, parceria, paciência e disponibilidade em ajudar.

Em especial ao Renato Mason, pelo apoio, amizade, parceria e incentivo pela busca do meu melhor durante o desenvolvimento de todo o trabalho, mas acima de tudo por ser essa pessoa incrivelmente bondosa, amiga e dedicada.

A todos os familiares e amigos que permearam o período de desenvolvimento desse trabalho, a confiança e incentivo de vocês foi essencial.

“O degrau da escada não foi inventado para repousar, mas apenas para sustentar o pé o tempo necessário para que o homem coloque o outro pé um pouco mais alto.”

(Aldous Huxley)

RESUMO

Introdução: A hemofilia é um distúrbio hemorrágico hereditário cuja manifestação musculoesquelética mais comum é a hemorragia intra-articular. Sucessivas hemartroses resultam em sinovite crônica, destruição da superfície articular e artropatia hemofílica crônica. O tratamento conservador não é capaz de controlar a sinovite já instalada. Nestes casos, a remoção da sinóvia tem a função de interromper o processo de destruição articular, sendo a sinovectomia radioisotópica (SR) um dos tratamentos de escolha. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança do protocolo de SR adotado na Unicamp na redução da incidência de hemartroses em pacientes hemofílicos. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo baseado em revisão de prontuários. Foram analisados dados demográficos da amostra. Foi comparado o número de episódios de sangramento um ano antes e um ano após a sinovectomia radioisotópica. Os resultados foram submetidos a análise estatística e comparados de acordo com o Wilcoxon signed rank test. **Resultados:** Foram registradas 65 SR entre os anos de 2008 a 2018 no Hemocentro da Unicamp em pacientes que acompanham na instituição. O número de sangramentos considerando apenas as articulações submetidas a intervenção no ano que a antecedeu foi de 367. O número de sangramentos no ano seguinte ao procedimento foi de 203. Não houve complicações relacionadas ao procedimento no período analisado. **Conclusão:** O protocolo de sinovectomia radioisotópica adotado foi seguro e eficaz na redução do número de eventos hemorrágicos intra-articulares.

Palavras-chave: Hemofilia; Sinovectomia; Radioisótopos; Artropatia.

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia is an inherited hemorrhagic disorder in which the most common musculoskeletal manifestation is intra-articular hemorrhage. Successive hemarthrosis result in chronic synovitis, joint surface destruction, and chronic hemophilic arthropathy. Conservative treatment cannot stop an already installed synovitis. In these cases, the removal of synovium may interrupt the process of joint destruction, and radioisotopic synovectomy (SR) is one of the treatments of choice.

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of SR in reducing the incidence of hemarthrosis in patients with hemophilia. **Materials and Methods:** This is a retrospective study based on medical record review. The demographic data of the sample were analyzed. We compared the number of bleeding events one year before and one year after SR. Results were submitted to statistical analysis and compared according to the Wilcoxon signed-rank test. **Results:** 65 SR were registered between 2008 and 2018 in the Hemocentro Unicamp in patients who follow up at the institution and who have regular medical records. The number of bleeding events recorded considering only the joints submitted to intervention in the preceding year was 367. The number of bleeding events after one year of the procedure was 203. There was no complication related to the procedure in the analyzed period. **Conclusion:** The radioisotopic synovectomy protocol was safe and effective in reducing the number of bleeding events.

Keywords: Hemophilia; Synovectomy; Radioisotopes; Joint diseases.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	página 11
2. Objetivos.....	página 15
3. Revisão Bibliográfica	página 16
4. Materiais e Métodos.....	página 25
5. Protocolo.....	página 27
6. Resultados.....	página 31
7. Discussão	página 41
8. Conclusão	página 43
9. Referências.....	página 44
10. Anexos	página 47

INTRODUÇÃO

A hemofilia é um distúrbio hemorrágico hereditário ligado ao cromossomo X, representado pelos subtipos A - deficiência da produção de fator VIII da cascata de coagulação e B - deficiência da produção de fator IX. A prevalência da hemofilia A é estimada em 1 caso a cada 5.000 a 10.000 homens e a da hemofilia B de 1 em 25.000 a 30.000 homens(1). A hemofilia pode ser classificada em leve, moderada e grave, a depender da quantidade de fator produzida pelo indivíduo. No hemofílico grave, o nível de fator de coagulação plasmático é inferior a 1% do valor em um indivíduo saudável(1).

O principal sintoma da hemofilia é o sangramento. Até 90% dos episódios de sangramento ocorrem dentro das articulações e dos músculos, podendo ser traumáticos ou espontâneos(2). Os episódios de hemartrose ocorrem principalmente no joelho, correspondendo a até 45% dos casos, seguido pelo cotovelo com 30% dos casos e tornozelo com 15%(3).

A base do tratamento para a hemofilia é a reposição de concentrado de fator. A profilaxia primária consiste na administração regular e continua de fator desde a infância, antes mesmo de haver injúria articular(4). A profilaxia secundária é a administração regular do fator após o indivíduo já ter sido exposto a episódios de sangramentos, retardando a progressão da doença. O tratamento sob demanda se refere a administração de fator apenas quando o paciente apresenta sinais clínicos de sangramento(5) .

Na hemartrose recorrente há formação de depósitos de ferro intra-articulares, resultando em inflamação, neovascularização e proliferação da sinóvia, que se torna mais frágil e susceptível a novos episódios de hemorragia a mínimos estímulos, criando um ciclo vicioso(2) . Esta condição é precursora da artropatia hemofílica crônica (AHC), caracterizada pela destruição da superfície articular, dor crônica, deformidade, perda de arco de movimento e incapacidade. A articulação que apresentar mais de 3 sangramentos em um período de 6 meses tem alto risco para o desenvolvimento da sinovite crônica e é definida como uma articulação – alvo(6).

O tratamento conservador com fisioterapia e administração de fator de coagulação pode ser insuficiente para controlar os episódios de sangramento. Nestes casos, a remoção da sinóvia está indicada para impedir a progressão da AHC(2).

A sinovectomia está indicada para articulações-alvo nas quais existam sinais de sinovite crônica refratária ao tratamento conservador, tais como hipertrofia sinovial, derrame articular e diminuição da amplitude do arco de movimento. Em casos graves, a sinóvia pode ser palpada no exame físico como uma massa articular(7). O diagnóstico de sinovite se dá pelo quadro clínico e exames de imagem como ultrassom e ressonância magnética. A radiografia simples é útil para classificar o grau de artropatia associada(7).

A sinovectomia pode ser realizada de forma aberta, artroscópica ou por meio de procedimentos minimamente invasivos, como a sinovectomia radioisotópica e a química(8).

No passado, a sinovectomia aberta era o tratamento operatório de escolha, porém a necessidade de internação hospitalar e o frequente desfecho com perda do arco de movimento incentivaram a busca por técnicas alternativas (9). Nesse contexto, a sinovectomia artroscópica foi proposta com o objetivo de controlar os episódios hemorrágicos sem comprometer a função articular. No entanto, esta modalidade se mostrou de complexa execução nos pacientes hemofílicos, devido as deformidades osseas, presença de osteófitos e contratura dos tecidos moles (10).

A sinovectomia química (SQ) consiste na injeção intra-articular de uma substância que é capaz de produzir fibrose da sinovia e do plexo sinovial. De uma maneira simplificada, a SQ é capaz de transformar uma sinóvia altamente vascularizada e propensa a sangramentos em um tecido esclerótico e pouco vascularizado.

Os fármacos mais usados são a Rifampicina e a Tetraciclina. Dentre as desvantagens desse método, destacam-se a necessidade de aplicações semanais para se obter um resultado satisfatório e o fato de ser um procedimento muito doloroso(11).

A sinovectomia radioisotópica (SR) é uma técnica utilizada há mais de 30 anos e consiste na injeção intra-articular de um radionuclídeo que emite radiação beta para promover a ablação sinovial. Pode ser realizada em crianças e

adultos, em qualquer momento da vida do paciente e pode ser repetida, de acordo com a demanda, com intervalos de 3 meses para uma mesma articulação(7).

O radiofármaco ideal para SR deveria ser um emissor puro de radiação beta, ter uma distribuição uniforme na articulação, não provocar resposta inflamatória exacerbada após sua administração e ser biodegradável(3). Os isótopos frequentemente utilizados no Brasil são o ítrio-90 em preparação coloidal (Y90), o ítrio-90 em preparação com partículas de hidroxiapatita (Y90-HYP) e o samário em preparação com partículas de hidroxiapatita (153Sm-HYP).

O ítrio-90 é um emissor puro de partículas beta com penetração média nos tecidos de 3,6mm e meia vida de 2,7 dias. De acordo com a Associação Europeia de Medicina Nuclear, o ítrio-90 é usado idealmente para SR nos joelhos. Acredita-se que o uso do ítrio-90 para articulações menores estaria relacionado ao desenvolvimento de rigidez articular. No entanto, alguns centros usam ítrio-90 para articulações de médio porte como tornozelo e cotovelo(12).

O samário-153 emite partículas beta e gama, com penetração média nos tecidos de 0,8mm e meia vida de 1,9 dias. O samário, por ter um poder de penetração menor é mais bem indicado para articulações de médio porte como tornozelo e cotovelo(3).

O extravasamento de pequenos isótopos para fora da cavidade articular pode ser impedido ligando-os a partículas maiores. A hidroxiapatita (HYP) é uma partícula constituinte da matriz óssea e que representa até 70% da massa dos ossos e dos dentes, pode ser biodegradada em cálcio e fósforo, que são naturalmente eliminados do organismo em até 6 semanas(12). A HYP ocorre raramente na natureza. No entanto, a forma sintética possui as mesmas propriedades de biocompatibilidade e alta capacidade de adsorver e absorver moléculas, fazendo com que seja um excelente suporte para a ação de drogas e radiofármacos(13). As partículas de hidroxiapatita podem ser ligadas ao ítrio, e ao samário, entre outros radioisótopos, para serem usadas na SR. Desde 2006, o Instituto de Pesquisa em Energia Nuclear (IPEN) produz partículas de HYP ligadas ao ítrio-90 e samário-153 para SR(12). Além disso, de acordo com dados do IPEN o Samário-153 é de produção 100% nacional.

Os efeitos adversos descritos na literatura associados a SR incluem necrose de pele, por extravasamento de radiofarmaco e resposta inflamatória

articular intensa, que pode ser tratada com repouso, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticosteroides(14).

A SR pode ser complementar para os casos de hemartrose refratários à profilaxia ou uma alternativa em serviços nos quais a profilaxia não é acessível. A SR reduz o processo inflamatório articular, a frequência de hemartrose, aliviando a dor e melhorando a qualidade de vida do paciente(15). Existem poucos estudos sobre SR em nosso meio e sua importância no tratamento da artropatia hemofílica crônica.

OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança dos protocolos de sinovectomia radioisotópica adotados pelo Hemocentro e Serviço de Medicina Nuclear da Unicamp, na redução da incidência de hemartroses em pacientes hemofílicos.

Dentre os objetivos secundários, pode-se destacar a descrição de possíveis intercorrências durante o período analisado, bem como efeitos adversos relacionados a SR.

Tabém como objetivo secundário, tem-se a comparação do número de sangramentos um ano antes e um ano após o procedimento em todas as articulações, nas articulações submetidas a intervenção, nos pacientes que receberam profilaxia, nos pacientes tratados sob demanda, nos pacientes tratados com Ítrio-90 e nos pacientes tratados com Samário-153.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

HEMOFILIA:

A hemofilia é uma doença genética rara que acomete aproximadamente uma em 10.000 pessoas. Suas manifestações decorrem da deficiência de fatores de coagulação(16). Existem mais casos de hemofilia A do que de hemofilia B. Até 85% dos casos correspondem a hemofilia A. A hemofilia é classificada como grave, moderada e leve caso a atividade do fator seja inferior a 1%, entre 1%-5% e entre 5%-40% do normal, respectivamente(2).

A hemofilia A tem um padrão de herança recessiva e ligada ao cromossomo X, afetando mais homens do que mulheres, que leva a deficiência na produção do fator VIII da cascata de coagulação. A hemofilia B também tem um padrão de herança recessiva e ligada ao cromossomo X, sendo mais prevalente em homens, no entanto, há deficiência na produção do fator IX da cascata de coagulação(2).

A hemofilia C foi descrita como uma doença extremamente rara, causada pela falta ou defeito na produção do fator IX, acometendo igualmente ambos os sexos, comportando-se como uma doença de herança autossômica recessiva(16).

A doença articular degenerativa é complicação comum da hemofilia e é resultado de sangramentos intra-articulares de repetição, que causam dor, edema, rigidez e perda de funcionalidade(6).

HEMARTROSE:

A hemorragia intra-articular é a manifestação musculoesquelética mais comum da hemofilia. A hemartrose pode ser aguda ou crônica(2).

Na hemartrose aguda ocorre um sangramento rápido, geralmente não relacionado a trauma, especialmente em pacientes com hemofilia grave. A articulação é mantida em flexo, posição que é capaz de acomodar maior volume e assim diminuindo a pressão intra-articular e conseqüentemente, diminuindo a dor. Normalmente a hemartrose aguda se resolve em um curto período de tempo, aproximadamente 14 dias se tratada de maneira adequada e

com reposição de fator. Geralmente, a hemartrose aguda não provoca alterações nas células sinoviais(17).

Na hemartrose crônica, um novo episódio de sangramento ocorre, sem que um episódio anterior não tenha sido completamente resolvido. A membrana sinovial leva cerca de 14 dias para absorver os produtos de uma hemartrose aguda isolada. A ocorrência de 3 ou mais episódios de sangramento em um período inferior a 30 dias supera a capacidade absorptiva da membrana sinovial. Com isso a articulação se mantém preenchida com sangue(17).

O manejo da hemartrose aguda é um tópico muito importante, pois a articulação acometida pode voltar a sua condição normal se tratada corretamente(17). A utilização de protocolos tornou a abordagem do paciente com sangramento mais eficaz.

A punção articular para drenagem do hematoma não é rotineiramente recomendada, pois não há evidências de que esse procedimento ajude a acelerar a recuperação(18). Além disso deve-se ter cautela, pois a aspiração pode funcionar como porta de entrada para patógenos e ser causa de artrite séptica(18).

O alívio da dor deve ser priorizado. O uso de compressa de gelo é eficaz. A prescrição de analgésicos deve ser feita, respeitando-se uma escala de progressão. Analgésicos simples são recomendados para tratamento inicial. Anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores seletivos da COX-2 são eficazes e seguros no manejo da hemartrose. Os opióides devem ser reservados para casos de dor severa e refratária(18).

Proteção, repouso, utilização de compressas de gelo, utilização de curativo compressivo, imobilização por 48 horas e elevação do membro são medidas estratégicas para o controle dos sintomas, alívio da dor, edema, prevenção de recorrência e retorno precoce às atividades(18).

O manejo agressivo da hemartrose é a chave na prevenção da artropatia hemofílica crônica. Uma vez instalada a sinovite crônica, a sinovectomia está indicada para retardar a progressão da artropatia hemofílica e evitar o processo de destruição da superfície articular, deformidade, rigidez e perda da função(17).

ARTROPATIA HEMOFILICA CRÔNICA:

Uma vez estabelecida a artropatia hemofílica crônica (AHC) o tratamento profilático não é capaz de prevenir a destruição articular. A patogênese da AHC não foi totalmente elucidada, no entanto já foi demonstrado em estudos experimentais que o sangue induz alterações na sinóvia, cartilagem e no osso subcondral(18).

O íon ferro no líquido sinovial é pró-inflamatório e pró-angiogênico, induzindo a hipertrofia e hipervascularização da sinóvia . Como consequência há uma maior pré-disposição a sangramentos, uma vez que esses capilares novos são mais friáveis. Isso leva a um ciclo vicioso de sangramento, acúmulo de ferro no líquido sinovial, hipertrofia da sinóvia e neovascularização, levando a maior incidência de sangramento articular e dano progressivo(18).

Com a destruição da articulação há prejuízo da função, como arco de movimento limitado e dor crônica. Os sintomas típicos da AHC se manifestam a partir da segunda ou terceira décadas de vida(19) e as alterações articulares podem ser vistas na radiografia simples, conforme ilustram as Figuras 1, 2, 3 e 4.

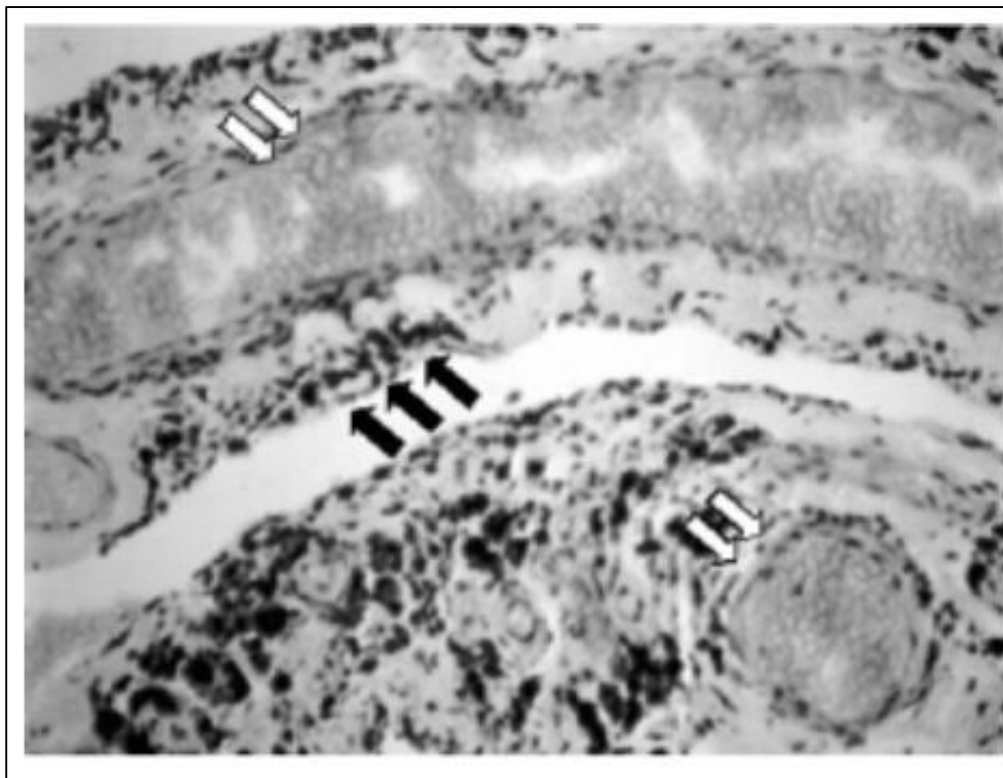


Figura 1: Foto de microscopia eletrônica mostrando a sinovite na hemartrose crônica. Notar a deposição de hemossiderina na superfície dos fagócitos e células peri-vasculares (setas pretas). Sinusóides venosos dilatados repousam em uma superfície e podem ser facilmente rompidos (setas brancas). (MAURICIO SILVA, 2004).



Figura 2: Artropatia hemofílica crônica do cotovelo. Radiografia em anteroposterior e perfil. (Fonte: Hemocentro Unicamp).



Figura 3: Artropatia hemofílica crônica do joelho. Radiografia em anteroposterior e perfil. (Fonte: Hemocentro Unicamp).



Figura 4: Artropatia hemofílica crônica dos tornozelos. Radiografia em anteroposterior e perfil. (Fonte: Hemocentro Unicamp).

REPOSIÇÃO DE FATOR:

O tratamento fundamental consiste na reposição de fator de coagulação através da administração de concentrado de fator, seja derivado do plasma ou recombinante(20).

O concentrado derivado do plasma é desenvolvido a partir de sangue humano, purificado e inativado por diferentes processos para eliminação de agentes potencialmente infecciosos(20). Os concentrados de origem plasmática são altamente eficazes no controle dos sangramentos, tendo uma taxa de sucesso de até 90%(20).

O concentrado recombinante é produzido em laboratório a partir de células de um mamífero. A expressão do fator é realizada em um meio de cultura, que posteriormente é processado e purificado. O fator recombinante é classificado de acordo com a geração. O concentrado de primeira geração é produzido utilizando-se proteínas de sangue animal e albumina humana como estabilizadores do meio de cultura. O concentrado recombinante de segunda geração contém proteínas de origem animal e utiliza sacarose como estabilizador do meio de cultura. Já o concentrado recombinante de terceira geração não contém proteínas de origem animal ou humana em seu

processamento(16). Dentre as vantagens da utilização de fator recombinante podemos destacar a meia vida maior do fator e a menor probabilidade de disseminação de doenças como hepatite e HIV que podem estar presentes no plasma humano(16).

A profilaxia com a reposição de fator de coagulação pode ser classificada como primária, secundária ou sob-demanda. Na profilaxia primária, a reposição de fator de coagulação é iniciada mesmo que o paciente não tenha apresentado qualquer tipo de sangramento e é mantida de forma contínua. Na profilaxia secundária, a reposição de fator é indicada após o indivíduo apresentar episódios de sangramento e é continuada por um período de tempo definido. Na reposição sob-demanda, o paciente só recebe fator quando apresenta episódios de sangramento(16).

SINOVECTOMIA ABERTA:

A sinovectomia aberta consiste na remoção cirúrgica da sinóvia por artrotomia. Historicamente, o procedimento era realizado no tratamento da sinovite crônica. Com a abordagem cirúrgica extensa, a maior parte da sinóvia era retirada da articulação. A taxa de sucesso para o controle de sangramentos chegava a 80%(17). No entanto, as complicações evidentes, a necessidade de reposição de grandes quantidades de fator e o tempo de hospitalização prolongado contribuíram para que o procedimento fosse cada vez menos utilizado(17).

As vias mais comumente usadas eram anterior e posterior. Trata-se um procedimento de médio porte feito sob anestesia que requer a internação do paciente. O risco de sangramento intra-operatório é maior em pacientes hemofílicos em comparação com a população em geral e há também um maior risco de infecção(19).

SINOVECTOMIA ARTROSCÓPICA:

A sinovectomia artroscópica (SA) consiste na remoção cirúrgica da sinóvia feita pela via artroscópica. O procedimento é feito sob bloqueio anestésico ou anestesia geral e na maioria dos casos requer a internação do paciente(10).

Dentre as indicações da sinovectomia artroscópica, podemos citar: hemartrose de repetição refratária ao tratamento clínico, dor articular e perda de arco de movimento. A principal contra indicação para o procedimento é a presença de doença articular degenerativa avançada(6).A via artroscópica apresenta a vantagem de permitir a liberação da cápsula, lise de aderências e abordagem óssea(6).

Para o joelho, a SA é realizada por três portais padrão: medial, lateral e supero-lateral. A sinovectomia é realizada com o shaver mecânico e um dispositivo de radiofrequência(6).

Para o cotovelo, a AS é realizada com os portais padrão: antero-medial e antero-lateral. Portais acessórios podem ser feitos para acesso do compartimento posterior. Se houver perda de extensão significativa, pode ser feita a liberação da cápsula anterior, desbridamento da fossa olecraniana e remoção de osteófitos do olécrano. Se houver perda de pronosupinação do antebraço, a ressecção da cabeça do rádio pode ser feita para ganhar arco de movimento(6).

A artroscopia anterior do tornozelo é feita por meio dos portais anterolateral e anteromedial, associada ou não a dispositivos de tração. Na maioria dos casos a sinóvia pode ser vista como um tecido de aparência espumosa, hipertrófica e com depósitos de hemosiderina – Figura 5.



Figura 5: Visão artroscópica da sinóvia hipertrófica e com depósito de hemossiderina na articulação do tornozelo. (Fonte: HC Unicamp).

SINOVECTOMIA QUÍMICA:

A sinovectomia química consiste na aplicação semanal, geralmente por cinco semanas consecutivas, de um fármaco dentro da articulação. As aplicações são repetidas até a regressão do quadro de sinovite. Cada aplicação deve ser acompanhada de administração de concentrado de fator de coagulação. Atualmente, o fármaco mais utilizado na sinovectomia química é a Rifampicina, por ser uma droga de fácil armazenagem e de custo não tão elevado, no entanto não é produzida para este fim no Brasil(17).

A sinovectomia química com Rifampicina mostra bons resultados em articulações pequenas como tornozelo e cotovelo e em crianças mais jovens(21).

Com o avanço da patologia articular, aumenta o número de injeções necessárias para controlar os sangramentos. Dentre as complicações mais comumente descritas, destacam-se rigidez e dor local(17).

SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA:

A sinovectomia radioisotópica é a ablação da sinóvia por meio da injeção intra-articular de um radiofármaco. A radiação emitida por isótopos é capaz de induzir a fibrose da sinóvia, com redução da incidência de hemartrose. Vários isótopos já foram utilizados para esta finalidade, como fósforo (^{32}P), ítrio (^{90}I), érbio (^{169}Er), ouro (^{198}Au), rênio (^{186}Re) e samário (^{153}Sm)(22).

Para se escolher o isótopo, deve-se levar em consideração alguns critérios como o tamanho das partículas, o tipo de radiação emitida, a taxa de penetração tecidual e a meia-vida(17). A dose a ser administrada depende do tamanho da articulação e peso do paciente. O isótopo ideal deve ter emissão pura de radiação beta, penetração baixa nos tecidos (o objetivo é apenas atingir a sinóvia e não os tecidos adjacentes), e meia-vida moderada (para permitir um depósito gradual e evitar uma resposta inflamatória exacerbada e imediata). A partícula carreadora ideal deve ter o tamanho aproximado de 10 microns, para

evitar o extravasamento para fora do espaço articular e a disseminação do fármaco pelo corpo(17).

A SR está indicada em casos de sinovite transitória com articulação alvo, ou seja, quando já ocorreram 3 ou mais episódios de sangramento em uma determinada articulação, em um período inferior a 6 meses; em casos de sinovite permanente, em que há espessamento permanente da membrana sinovial e diminuição do arco de movimento articular(21). A SR pode ser realizada em casos de artropatia hemofílica crônica em estágios leves. A SR está contraindicada em casos de artropatia hemofílica crônica avançada e anquilose(21).

TRATAMENTO DA ARTROPATIA:

O tratamento da artropatia hemofílica crônica avançada tem como objetivo aliviar a dor e melhorar a função articular do paciente(2).

Para o cotovelo, a excisão da cabeça do rádio associada a sinovectomia aberta é uma operação que possivelmente prolonga a funcionalidade da articulação(19). O procedimento aumenta a rotação do antebraço em até 60º, diminui a dor, aumenta a função e não está associado à instabilidade(19). A artroplastia do cotovelo também é uma alternativa para restaurar a função articular, porém está relacionado a maiores índices de complicações(19).

Para o joelho, a artroplastia total do joelho é o procedimento mais indicado em casos de AHC avançada em pacientes mais velhos. Os resultados funcionais são satisfatórios, no entanto há grande risco de infecção (aproximadamente 7%) e sangramento intra-operatório com necessidade de transfusão. Para adultos jovens o desbridamento articular artroscópico com remoção de osteófitos e da sinóvia deve ser considerado(19).

Para o tratamento da AHC do tornozelo, procedimentos como desbridamento artroscópico, artrodese e artroplastia podem ser considerados(19).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, baseada em análise de prontuários e registros de numero de sangramentos feitos pelos próprios pacientes (diários). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Unicamp sob o número CAAE: 15464619.6.0000.5404 (Anexo 1).

Foram avaliados os prontuários e diários de pacientes com diagnóstico de hemofilia submetidos à Sinovectomia Radioisotópica (SR) em um período de 10 anos (de 2008 a 2018). Utilizou-se o protocolo adotado no Hemocentro de Unicamp. Foram levantados dados referentes ao número de hemartroses registradas no período de um ano anterior e posterior ao procedimento.

O protocolo de SR adotado pelo Hemocentro da Unicamp utiliza como radiofarmacos o ítrio-90 Y^{90} em preparação com partículas de hidroxapatita (Y^{90} -HYP) e o samário ^{153}Sm em preparação com partículas de hidroxapatita (^{153}Sm -HYP). Além disso, o protocolo pode ser dividido em três fases: a fase pré-procedimento, a fase do procedimento e a fase pós-procedimento.

Na fase pré-procedimento, o paciente deve ser submetido a avaliação clínica, radiográfica e cintilográfica. Na fase do procedimento, a injeção do radiofármaco na articulação deve ser cuidadosa, sob técnica asséptica e sob anestesia local. É administrada uma dose de fator para evitar que o procedimento provoque hemartrose. Na fase pós-procedimento, o paciente deve receber cuidados como analgesia, anti-inflamatórios, fator de coagulação, imobilização da articulação e avaliações periódicas de caráter ambulatorial.

Foram levantados dados demograficos como sexo e idade dos pacientes, tipo de hemofilia (A ou B), classificação da hemofilia (leve, moderada ou grave) e se houve alguma comorbidade relacionada a politransfusão (como HIV e Hepatite C). Foi levantado o número de sangramentos que o paciente teve um ano antes e um ano após a sinovectomia radioisotópica, tanto na articulação-alvo quanto nas outras atriculações, bem como sangramentos musculares, os quais tiveram demanda por fator de coagulação. Foram especificadas as articulações-alvo, submetidas ao procedimento de sinovectomia. Também foram estudadas as articulações que não foram submetidas ao procedimento de sinovectomia radioisotópica, para fins comparativos.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de hemofilia A ou B seguidos no Hemocentro da Unicamp, submetidos a sinovectomia radioisotópica no período de janeiro de 2008 a junho de 2018. Foram excluídos do estudo pacientes que perderam seguimento, pacientes que foram submetidos a SR na Unicamp, porém fazem seguimento em outro centro de hemofilia e pacientes com artropatia hemofílica avançada.

O número de sangramentos foi coletado a partir de registros em prontuário, com dados objetivos como avaliação médica e consumo de fator sob demanda, e registros em diários com dados subjetivos descritos pelos próprios pacientes.

Os resultados foram comparados de acordo com o Wilcoxon signed rank test para amostras dependentes quando não se pode assumir que a população é normalmente distribuída. Foi considerado $p < 0,05$ como significativo. Foi utilizado o programa de extensão Real Statistics do Microsoft Excel 2010 para análise dos dados.

PROTOCOLO

Foram utilizados como radiofármacos:

- O ítrio-90 Y^{90} em preparação com partículas de hidroxiapatita (Y^{90} -HYP)
- O samário ^{153}Sm em preparação com partículas de hidroxiapatita (^{153}Sm -HYP).

Os radiofármacos foram fornecidos pelo IPEN (São Paulo, SP, Brasil). O processo de produção do IPEN, utilizado na produção de uma série de radiofármacos usados para diagnóstico e tratamento em todo o Brasil, garante esterilidade e apirogenicidade. O tamanho médio das partículas medido por difração a laser é de $15\mu\text{m}$, com pureza radioquímica de 98%.

Doses do Y^{90} HYP

Joelhos: adultos – 185 MBq ou 5 mCi (milicuries) ; Crianças – 92,5 MBq ou 2,5 mCi

Doses do ^{153}Sm -HYP

Cotovelos e tornozelos:

Adultos – 375 MBq ou 10 mCi. As doses foram diluídas em 1-1,5 ml de solução de NaCl 0,9%.

Joelhos:

Adultos 20 mCi ou 750 MBq, crianças 10 mCi ou 375 MBq. As doses foram diluídas em 3-5 ml de solução de NaCl 0,9%.

Definição de “criança” para efeito de cálculo da dose: abaixo de 10 anos e/ou abaixo de 35 kg de peso corporal.

Procedimento Operacional

Pré-Procedimento :

- a) Estudo radiológico da articulação afetada, com Radiografia simples em AP e lateral.
- b) Cintilografia de fluxo sanguíneo articular com injeção de $\text{MDP-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ para avaliação do processo inflamatório de partes moles.

- c) Avaliação pela equipe, preenchendo a Ficha de Classificação do comprometimento articular da Federação Mundial de Hemofilia / Pettersson (Anexo 2)

Procedimento:

- a) Os procedimentos foram realizados nas dependências do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp, pelo ortopedista responsável pela assistência aos hemofílicos do Hemocentro da Unicamp e pela equipe de Medicina Nuclear do HC-Unicamp.
- b) Imediatamente antes do procedimento, foi administrado concentrado do FVIII 40U/kg ou FIX 80U/kg, e ácido epsilon aminocapróico 50 mg/kg endovenoso.
- c) Nos pacientes com inibidor foi administrado CCPA (Feiba®) na dose de 75 UI/kg ou Fator VIIa recombinante (Novoseven®) na dose de 100 mcg/Kg 10 minutos antes do procedimento. Repetiu-se uma dose de 90 mcg/Kg 2 e 4 horas após. Os fatores de coagulação utilizados nos procedimentos foram obtidos do estoque regular de fatores já disponibilizados para estes pacientes.
- d) Antissepsia do local da injeção e infiltração da pele no local da injeção com Lidocaína a 1% sem vasoconstritor.
- e) Foi inserida agulha calibre 23 (21 para joelhos) e injetada a solução anestésica nos planos até a articulação, tentando aspirar o fluído sinovial. O fluxo de sangue ou líquido sinovial indicou que a agulha estava no espaço articular. Em pacientes em que não houve refluxo destes líquidos, foi realizada correlação com ultrassom para confirmação do posicionamento da agulha.
- f) A injeção no joelho foi realizada por via lateral suprapatelar acima do canto lateral da patela. Para injeções nas articulações do cotovelo e tornozelo, o ponto de entrada e a articulação foram identificadas por ultrassonografia.
- g) Foi realizada troca da seringa por outra previamente preparada com o radiofármaco e injetado.
- h) Com a mesma seringa da injeção do radiofármaco foi aspirado de 0,5 a 1,0 ml de SF 0,9% e injetado na articulação, com a finalidade de minimizar a presença de rejeito do fármaco aderido à seringa.

- i) Trocou-se a seringa por outra já preparada com 1ml para joelho e 0,5ml para tornozelo e cotovelo de Diprospan® injetável ampola de 1ml = 5mg de dipropionato de betametasona e 2mg de fosfato dissódico de betametasona. Foi feita irrigação do trajeto da agulha com esse medicamento enquanto se fazia a retirada da agulha, evitando assim o extravasamento do material radioativo para a pele.
- j) Foi aplicada gaze estéril fazendo firme pressão com os dedos, por 5 minutos
- k) Trocou-se por outra gaze estéril. Repetiu-se esta ação por mais vezes, caso fosse verificado com o contador Geiger que a gaze anterior estava “contaminada” com material radioativo; isso indicaria extravasamento e nesse caso teria que se proceder à limpeza da pele com gaze umedecida com soro fisiológico até não mais se detectar radioatividade.
- l) o membro foi flexionado passivamente, para otimizar a distribuição intra-articular, mantendo a compressão no local da punção.
- m) Imobilização foi feita por 48 horas com bandagem do tipo Robert Jones.

Pós-procedimento:

- a) O paciente foi transportado em maca para sala de observação
- b) Foram feitas imagens de corpo inteiro entre 4 horas e 48 horas após a injeção (para avaliar a possibilidade de extravasamento).
- c) Ibuprofeno na dose de 5-10mg/kg 8/8h para crianças e 600mg 8/8h para adultos por 7 dias foi administrado. Associou-se omeprazol 20mg vo ao dia (em crianças, 10mg vo ao dia) pela manhã em jejum.
- d) Foi aplicado fator VIII 20U/kg ou fator IX 40U/kg após 24, 48 e 72 horas. Em pacientes com inibidores, foi aplicado nova dose de CCPA (Feiba®) 75U/kg após 24h do procedimento, ou Fator VIIa recombinante (Novoseven®) 90µg/kg após 3, 4 e 6 horas da última dose.
- e) Foi feita reavaliação clínica do paciente no 2º, 4º, 7º, 14º, 30º dias após o procedimento. Reavaliação dos escores clínicos articulares, nos meses 1, 3, 6, e 12.
- f) Repetiu-se a cintilografia de fluxo sanguíneo articular com MDP-^{99m}Tc após 6 meses.

- g) A SR poderia ser repetida após 3 e 6 meses por 2 vezes no máximo, devendo-se seguir os mesmos processos de seleção e rotinas pré-procedimento.

RESULTADOS

Foram registradas 102 sinovectomias radioisotópicas entre os anos de 2008 a 2018 no Hemocentro da Unicamp. Sessenta e cinco procedimentos (n=65) foram feitos em 42 pacientes que acompanham na instituição e que possuem registros regulares em prontuário. Os demais procedimentos foram realizados em pacientes que acompanham em outros serviços e foram excluídos deste estudo por falta de dados suficientes. – Figura 6.

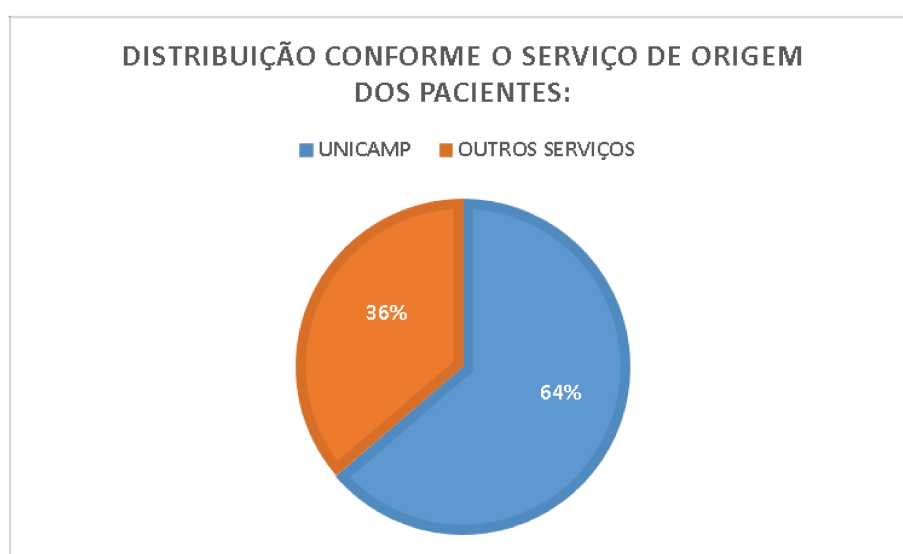


Figura 6: Distribuição conforme serviço de origem dos pacientes.

Todas as 65 articulações dos 42 pacientes hemofílicos completaram o tratamento com sucesso, sem qualquer resposta adversa descrita em prontuário.

A média de idade da população estudada foi de 20,0 anos.

A maioria dos procedimentos foi realizada em pacientes do sexo masculino (n= 41 pacientes). A Hemofilia A Grave foi o subtipo mais prevalente da doença em nossa casuística (n = 38) seguida pela Hemofilia B grave (n= 3). Foi registrado um caso de Hemofilia A Moderada (n=1). Dos procedimentos, 52,30% foram realizados em pacientes que já faziam uso de profilaxia com doses regulares de fator de coagulação (n=34).

Entre as comorbidades relacionadas a politransusão foram registrados seis casos de Hepatite C em nossa amostra (n = 6, 9,09%).

As articulações submetidas a SR foram: joelhos, tornozelos e cotovelos, sendo: joelho esquerdo (n=20, 30,76%), joelho direito (n=12, 18,46%), tornozelo esquerdo (n=5, 7,69%), tornozelo direito (n=7, 10,76%), cotovelo esquerdo (n=15, 23,07%), cotovelo direito (n=6, 9,23%). – Tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes.

CARACTERÍSTICA	VALOR
Sexo	
Masculino	41
Feminino	1
Tipo de hemofilia	
Hemofilia A	39
Hemofilia B	3
Idade (média)	20 anos
Articulação alvo	
Joelho	32
Cotovelo	21
Tornozelo	12

O número total de sangramentos registrados no ano anterior à sinovectomia radioisotópica foi de 650, levando em conta todas as articulações estudadas. O número total de sangramentos registrados no ano após a sinovectomia radioisotópica foi de 475, também levando em consideração todas as articulações estudadas. Houve, portanto, uma redução de 26,92% na ocorrência total de sangramentos ($P = 0,00927$). – Figura 7.

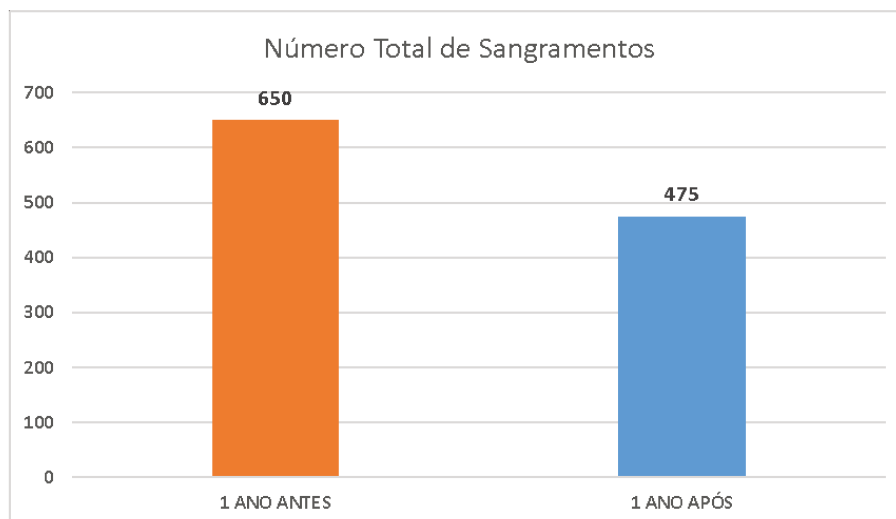


Figura 7: Comparação do número total de sangramentos um ano antes e um ano após a SR.

O número total de sangramentos registrados um ano anterior a SR, excluindo-se as articulações submetidas à intervenção, foi de 283. O número total de sangramentos registrados no ano após a SR, excluindo-se as articulações submetidas à intervenção, foi de 272. Houve uma redução de 3,88% na ocorrência de sangramentos ($P = 0,778$).

O número de sangramentos registrados considerando apenas as articulações submetidas à intervenção no ano que a antecedeu foi de 367. O número de sangramentos no período de um ano que sucedeu o procedimento foi de 203. Houve, portanto, uma redução de 44,68% na ocorrência de sangramentos na articulação tratada ($P = 0,000367$). – Figura 8.

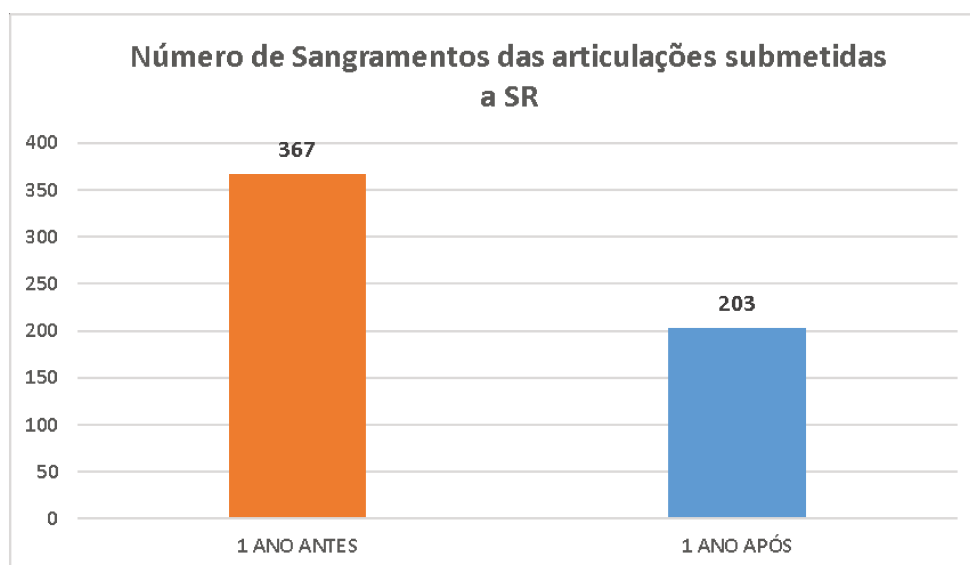


Figura 8: Comparação do número de sangramentos um ano antes e um ano após a SR, considerando as articulações submetidas ao procedimento.

A média do número total de sangramentos por paciente pré-procedimento foi igual a 10,0 (desvio padrão = 8,066) e a média do número total de sangramentos por paciente pós-procedimento foi igual a 7,3 (desvio padrão = 6,995). Houve uma redução de 27,0%.

A média do número de sangramentos na articulação submetida a intervenção por paciente caiu de 5,6 (desvio padrão = 5,188) para 3,1 (desvio padrão = 4,072) após o procedimento. Houve uma redução de 44,6%.

Ao compararmos o número total de sangramentos na articulação submetida à intervenção, no período de um ano antes e após a SR, notamos uma redução significativa nos eventos de sangramento nos grupos submetidos ao procedimento no joelho, no cotovelo e tornozelo. Portanto, todas as articulações estudadas responderam ao tratamento.

No grupo submetido a SR no joelho ($n=32$), observamos 202 episódios de sangramento na articulação abordada pré-SR (média 6,31) e 120 episódios de sangramento após a SR (média 3,75), houve portanto uma redução de 40,57% ($P=0,0110$). No grupo submetido a SR no cotovelo ($n=21$), observamos 106 episódios de sangramento na articulação abordada pré-SR (média 5,04) e 57 episódios de sangramento pós-SR (média 2,71), uma redução de 46% ($p=0,0328$). No grupo submetido a SR no tornozelo ($n=12$), foram observados 59 episódios de sangramento na articulação abordada pré-SR (média 4,92) e 26

episódios de sangramento pós-SR (média 2,17), uma redução de 55,93% ($p=0,0391$). - Figura 9 e Tabela 2.

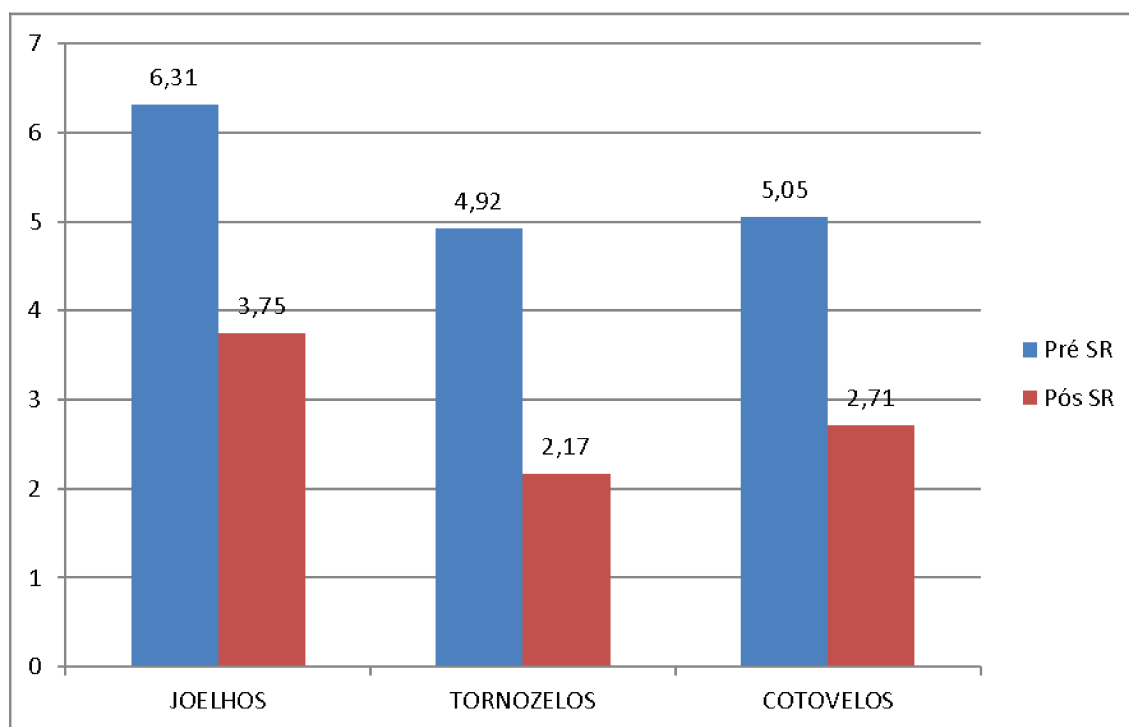


Figura 9: Média de sangramentos por articulação.

Tabela 2: eventos de sangramento, por articulação, no período de um ano antes e um ano após a sinovectomia radioisotópica.

ARTICULAÇÃO	SANGRAMENTOS PRÉ-SR	SANGRAMENTOS PÓS-SR	DIMINUIÇÃO	p
Joelho (32)	202	120	40,57%	0,011
Tornozelo (12)	59	26	55,93%	0,039
Cotovelo (21)	106	57	46,34%	0,032

Comparando o número total de sangramentos, considerando todas as articulações e não apenas a que sofreu intervenção, de cada um dos grupos analisados, não observamos redução na ocorrência geral dos eventos de sangramento – Tabela 3.

Tabela 3: Eventos de sangramento totais no período de um ano antes e um ano após a sinovectomia radioisotópica.

ARTICULAÇÃO	SANGRAMENTOS	SANGRAMENTOS	DIMINUIÇÃO	p
	PRÉ-SR	PÓS-SR		
Joelho (32)	319	261	18,20%	0,17
Tornozelo (12)	123	71	42,27%	0,09
Cotovelo (21)	208	143	31,25%	0,09

Para o grupo de pacientes submetidos a SR no joelho (n=32) observamos um total de 319 sangramentos pré-SR (média = 9,97) e um total de 261 sangramentos pós-SR (média = 8,17). Ou seja, houve redução de 18,20% (P=0,17), o que não é estatisticamente significativo. Para o grupo de pacientes submetidos a SR no tornozelo (n=12), observamos um total de 123 sangramentos pré-SR (média = 10,25) e um total de 71 sangramentos pós-SR (média = 5,92). Ou seja, houve redução de 42,27% (P=0,09), o que não é estatisticamente significativo. Para o grupo de pacientes submetidos a SR no cotovelo (n=21) observamos um total de 208 sangramentos pré-SR (média = 9,90) e um total de 143 sangramentos pós-SR (média = 6,80). Ou seja, houve redução de 31,25% (P=0,096), o que não é estatisticamente significativo.

Em nosso estudo não foram encontrados efeitos adversos graves, intercorrências ou complicações associadas à SR.

Foram comparados os pacientes que faziam profilaxia com aqueles que não faziam. Dos 42 pacientes estudados, 23 faziam uso de profilaxia enquanto que 19 não faziam – Figura 10.

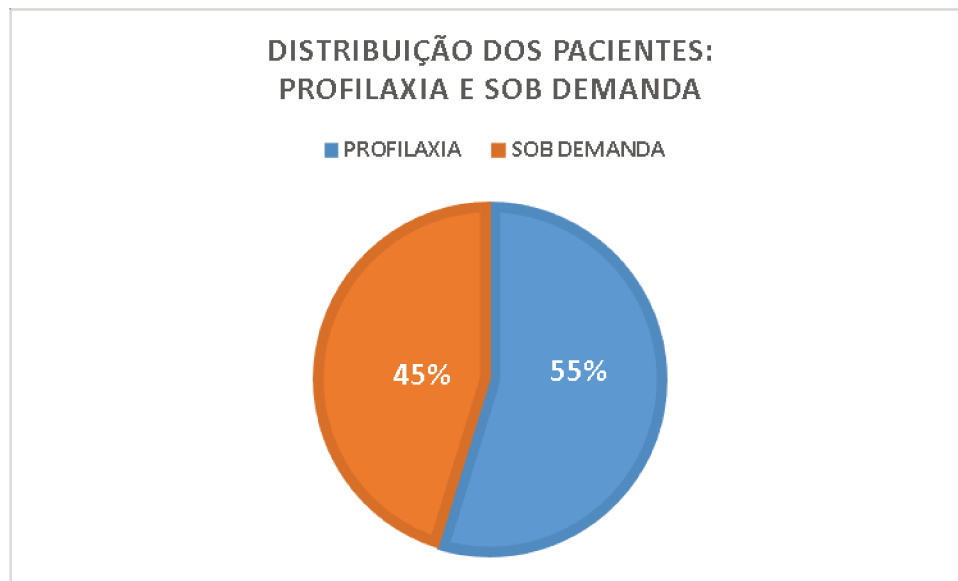


Figura 10: Distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de tratamento da hemofilia.

No grupo que fazia profilaxia, o número de sangramentos na articulação que sofreu intervenção um ano antes do procedimento foi de 158. O número de sangramentos um ano após o procedimento foi de 106. Houve uma redução de 32,91% ($p=0,02$)- Figura 11. Para fins comparativos, foi levantado o número de sangramento das outras articulações, sem proposta de SR, no mesmo período. O número de sangramento para estas caiu de 132 para 127, uma redução de 3,78% ($p=0,96$).

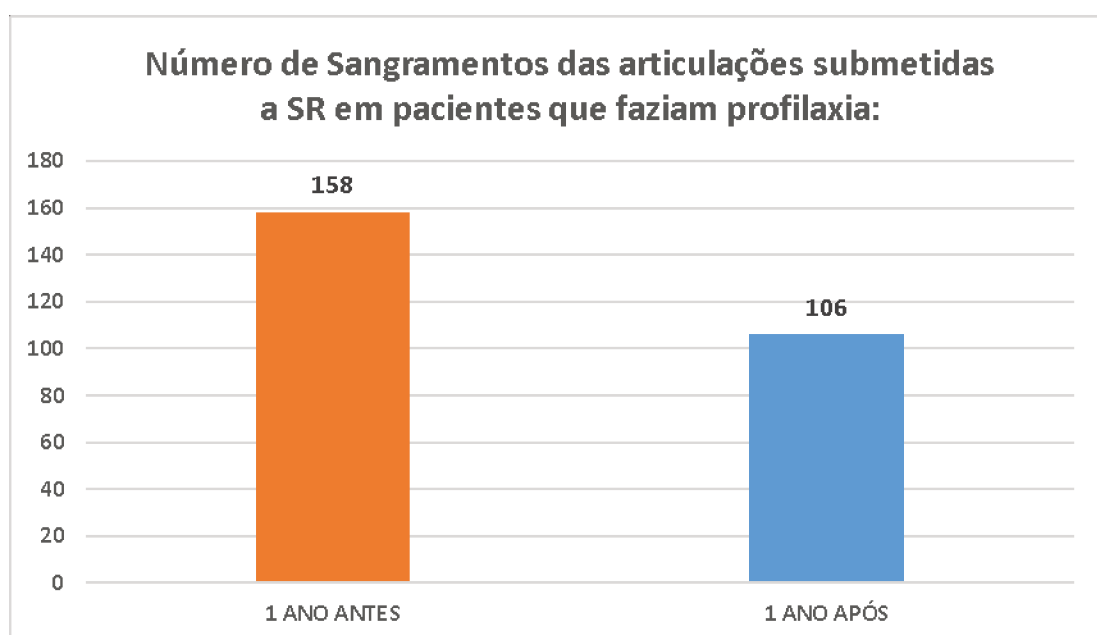


Figura 11: Comparação do número de sangramentos um ano antes e um ano após a SR, considerando os pacientes que faziam profilaxia.

No grupo que não fazia profilaxia, o número de sangramentos na articulação que sofreu intervenção um ano antes do procedimento foi de 209. O número de sangramentos um ano após o procedimento foi de 97. Houve uma redução de 53,58% ($p=0,001$) - Figura 12. Para fins comparativos, foi levantado o número de sangramento das outras articulações, sem proposta de SR, no mesmo período. O número de sangramento para estas caiu de 151 para 145, uma redução de 3,97 ($p=0,89$).

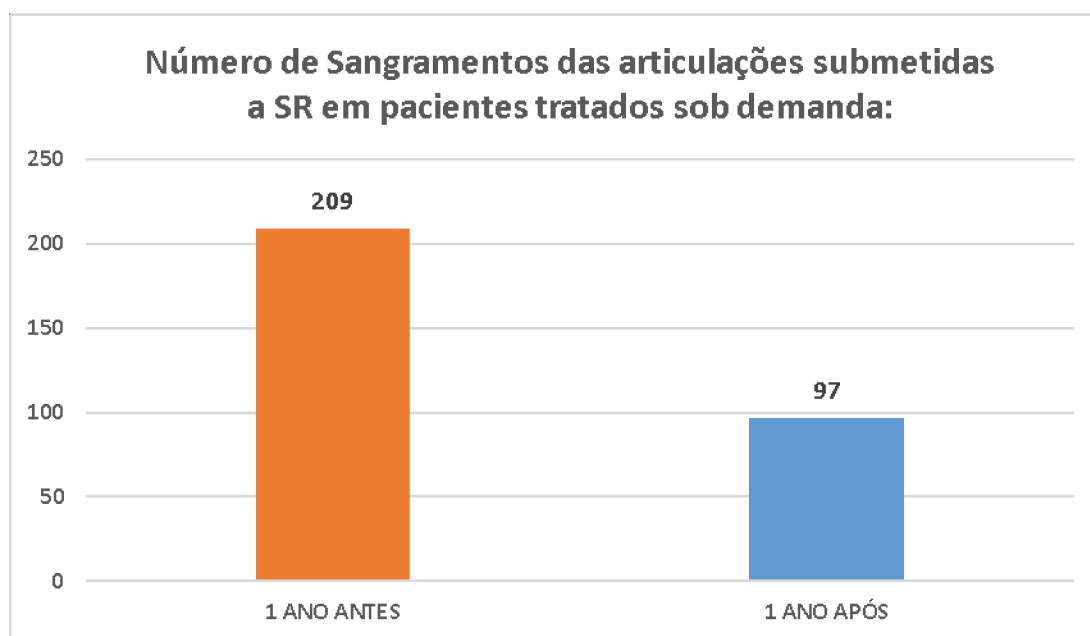


Figura 12: Comparação do número de sangramentos um ano antes e um ano após a SR, considerando os pacientes tratados sob demanda.

Foram comparados as articulações tratadas com Ítrio-90 com aquelas tratadas com Samário-153. Das 65 articulações estudadas, 32 foram tratadas com Samário-153 (7 joelhos, 7 tornozelos e 18 cotovelos) e 30 foram tratadas com Ítrio-90 (23 joelhos, 4 tornozelos e 3 cotovelos). Não foram encontrados registros sobre o radiofármaco utilizado em 3 articulações (2 joelhos e 1 tornozelo) dos pacientes estudados – Figura 13.

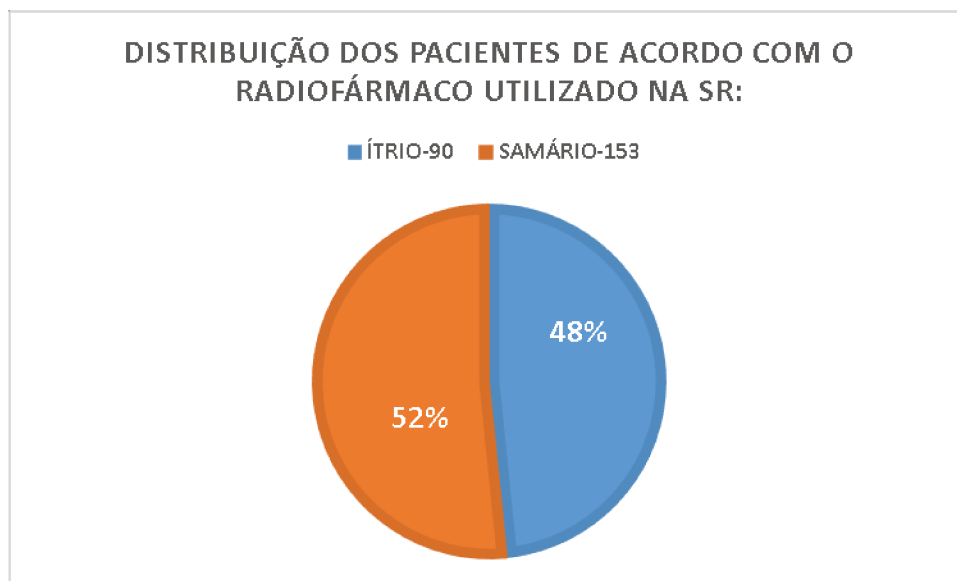


Figura 13: Distribuição dos pacientes de acordo com o radiofármaco utilizado.

O número de sangramentos no ano anterior a SR das articulações que receberam tratamento com Ítrio-90 foi de 200. O número de sangramentos no ano posterior ao procedimento foi de 117. Houve uma redução de 41,5% ($P=0,030$) – Figura 14.

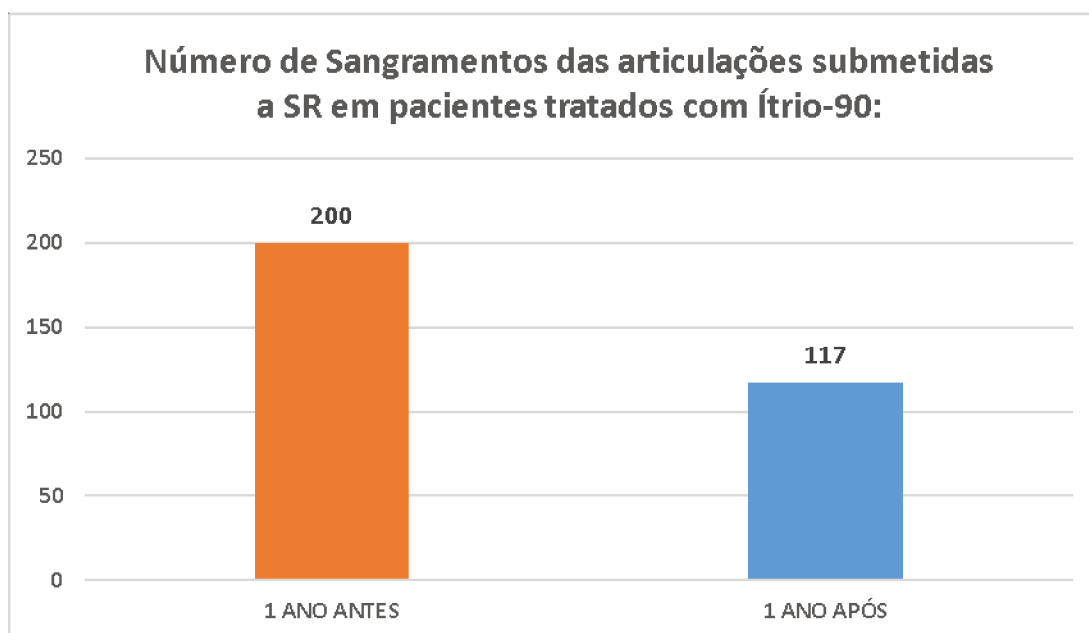


Figura 14: Número de sangramentos das articulações submetidas a SR em pacientes tratados com Ítrio-90.

O número de sangramentos no ano anterior a SR das articulações que receberam tratamento com Samário-153 foi de 155. O número de sangramentos no ano posterior ao procedimento foi de 85. Houve uma redução de 45,1% ($P=0,006$) – Figura 15.

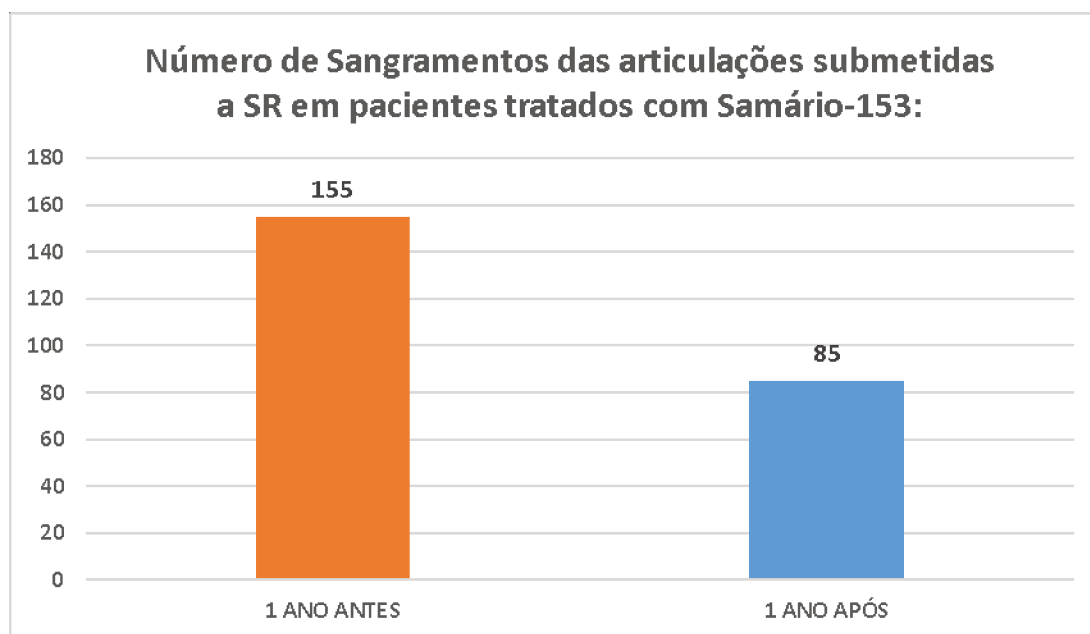


Figura 15: Número de sangramentos das articulações submetidas a SR em pacientes tratados com Samário-153.

DISCUSSÃO

A SR é um procedimento preconizado devido à sua segurança e eficácia. Em alguns centros, seu uso não é restrito ao manejo da hemofilia, mas também no controle da sinovite provocada por outras causas, como sinovite nodular pigmentada, artrite reumatóide, psoríase, lúpus, gota, e espondilite anquilosante.(23)

Foi estudado que imediatamente após a injeção, as partículas de radiofármacos são fagocitadas por macrófagos sinoviais e depositadas nas camadas mais externas de células da membrana sinovial. Essas partículas são grandes o suficiente para não entrarem na corrente sanguínea pelas fenestrações dos capilares(24). A emissão de radiação continua por semanas, induzindo hidrólise e produção de espécies reativas de oxigênio que ativam o processo de apoptose sinovial(23).

A radiação beta emitida tem baixo poder de penetração nos tecidos, sendo a maior parte absorvida pela sinóvia, líquido sinovial, camadas superficiais de cartilagem e cápsula articular. Osso subcondral e outros tecidos adjacentes recebem doses insignificantes de radiação(24). Dessa forma, em teoria, a SR é um procedimento seguro com relação à articulação.

Necrose de pele causada por extravasamento de radiofármaco fora da articulação, artrite e infecção são as complicações relacionadas à SR mais frequentemente citadas. Foram descritos na literatura dois casos de leucemia linfocítica em crianças submetidas a SR com traçadores de maior energia e penetração tecidual, que não estão mais em uso corrente na atualidade (em especial ouro-198 e fósforo-32). No entanto, a relação direta entre o procedimento e a neoplasia não foi bem esclarecida(14). Estudos com os radioisótopos mais utilizados na atualidade, como por exemplo o ítrio, não mostraram qualquer aumento de incidência de neoplasias nos pacientes tratados(25).

Em nosso estudo não foram encontrados indícios de efeitos adversos graves, intercorrências ou complicações associadas à SR durante o período analisado. Também não foram registrados eventos como necrose de pele ou sinovite química pós-procedimento nos prontuários. Portanto, pode-se inferir que o

protocolo de sinovectomia radioisotópica adotado pelo Hemocentro da Unicamp é seguro e que não houve falha a curto prazo.

Os nossos resultados demonstraram a efetividade da sinovectomia radioisotópica na redução da incidência de hemartrose de joelho, cotovelo e tornozelo nos pacientes estudados.

Comparando o número total de sangramentos, considerando todas as articulações e não apenas a que sofreu intervenção, de cada um dos grupos analisados, não observamos redução na ocorrência geral dos eventos de sangramento. Isto indica efetividade apenas no local da intervenção, o que seria esperado, sem influência nas demais articulações e ausência do efeito de variáveis que possam impactar sistemicamente na redução de sangramentos.

Também foi possível comparar a eficácia da SR nos paciente que faziam algum tipo de profilaxia com aqueles que tomavam fator apenas sob demanda, ou seja, que não faziam profilaxia. Em ambos os grupos, a SR foi eficaz em reduzir o número de sangramentos na articulação estudada.

Foi comparado o desfecho nas articulações tratadas com Ítrio-90 com aquelas tratadas com Samário-153. Ambos os grupos foram beneficiados com a SR, uma vez que o número de sangramentos diminuiu após o tratamento com ambos os isótopos.

Este estudo tem as limitações inerentes às coortes retrospectivas, como ausência de um grupo controle, falha nos registros de prontuários e subjetividade nos registros dos diários e falta de informações sobre os efeitos da SR a longo prazo.

É possível que tenha ocorrido algum viés de observação, pois eventualmente aquele paciente que foi submetido a SR possa ter ficado mais atento ao número de sangramentos da articulação estudada e que foi submetida a intervenção.

No presente estudo a sinovectomia radioisotópica promoveu um desfecho favorável na redução da incidência de hemartrose em pacientes hemofílicos. Além disso, mostrou-se ser um método seguro pela ausência de efeitos adversos entre os pacientes estudados.

CONCLUSÃO

O protocolo de sinovectomia radioisotópica adotado se mostrou seguro e eficaz na redução do número de eventos hemorrágicos intra-articulares no período estudado.

Não foram descritas intercorrências durante o período analisado.

Houve redução no número de sangramentos após a SR em todos os grupos analisados.

REFERÊNCIAS

1. Buccheri E, Avola M, Vitale N, Pavone P, Vecchio M. Haemophilic arthropathy: A narrative review on the use of intra-articular drugs for arthritis. *Haemophilia*. 2019;(August):919–27.
2. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, Larbre JP, Laurian Y, Molina V, et al. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008;14(SUPPL. 4):11–9.
3. Calegaro JU, Machado J, De Paula JC, De Almeida JSC, Casulari LA. Clinical evaluation after 1 year of 153-samarium hydroxyapatite synovectomy in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(1):240–6.
4. Nugent D, O'Mahony B, Dolan G. Value of prophylaxis vs on-demand treatment: Application of a value framework in hemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):755–65.
5. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):571–8.
6. Verma N V., Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: Indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(SUPPL.3):38–44.
7. Rodriguez-Merchan EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: A very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):97–100.
8. Querol-Giner M, Pérez-Alenda S, Aguilar-Rodríguez M, Carrasco JJ, Bonanad S, Querol F. Effect of radiosynoviorthesis on the progression of arthropathy and haemarthrosis reduction in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2017;23(6):e497–503.
9. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, Carpenter SL, Sidonio R, Soni A, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: A review of patient and procedure demographics and

- functional outcomes in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2017;23(6):926–33.
10. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296–300.
 11. Suh HC, Kim DK, Kang SH, Seo KM, Kim HS, Lee JY, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week interval protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449–56.
 12. Thomas S, Gabriel MC, De Souza SAL, Gomes SC, Assi PE, Pinheiro Perri ML, et al. 90Yttrium-hydroxyapatite: A new therapeutic option for radioactive synovectomy in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2011;17(5):985–9.
 13. Costa ACFM, Lima MG, Lima LHMA, Cordeiro V V, Viana KMS. Hidroxiapatita : Obtenção , caracterização e aplicações. 2009;3:29–38.
 14. Dunn AL, Manco-Johnson M, Busch MT, Balark KL, Abshire TC. Leukemia and P32 radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy [7]. *J Thromb Haemost*. 2005;3(7):1541–2.
 15. Cho YJ, Kim KI, Chun YS, Rhyu KH, Kwon BK, Kim DY, et al. Radioisotope synoviorthesis with Holmium-166-chitosan complex in haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(4):640–6.
 16. Advancement in the treatment of haemophilia _ Elsevier Enhanced Reader.pdf.
 17. Jr JVL. CHRONIC HEMOPHILIC SYNOVITIS : THE ROLE OF. 2004;(33).
 18. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017;23(4):511–20.
 19. Rodríguez-Merchán EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: Current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165–73.

20. Ministério da Saúde. Fator VIII de origem recombinante para tratamento de pacientes com Hemofilia A. Comissão Nac Inc Tecnol no SUS - Relatório nº 48. 2013;12.
21. Surgery P, Clinic O. Synoviorthesis in haemophilia. 2010;XIII(49):15–22.
22. Calegaro JUM, Machado J, Furtado RG, De Almeida JSC, De Vasconcelos AVP, De Barboza MF, et al. The use of 185 MBq and 740 MBq of 153-samarium hydroxyapatite for knee synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(3):421–5.
23. Miszczyk M, Jochymek B, Miszczyk L, Matysiakiewicz J, Spindel J, Jabłońska I, et al. The results of 394 consecutive cases of knee joint radiation synovectomy (radiosynoviorthesis) using 90Y. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01418-w>
24. Rodriguez-Merchan EC. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Rev* [Internet]. 2019;35:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.01.002>
25. 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(3):251–3.

ANEXOS:

ANEXO 1 – PARECER SUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PROTOCOLO DE SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA EM PACIENTES COM HEMOFILIA

Pesquisador: Rodrigo Gonçalves Pagnano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15464619.6.0000.5404

Instituição Proponente: Centro de Hematologia e Hemoterapia - HEMOCENTRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.477.186

Apresentação do Projeto:

Adequada. A hemofilia é um distúrbio hemorrágico hereditário ligado ao cromossomo X, representado pelos subtipos A - deficiência de fator VIII (mais frequente) e B - deficiência de fator IX. Até 90% dos episódios de sangramento ocorrem dentro das articulações e dos músculos, podendo ser traumáticos ou espontâneos. As hemartroses ocorrem em 80% dos casos nos joelhos, cotovelos e tornozelos. A hemartrose recorrente gera a formação de depósitos de ferro intra-articulares, resultando em inflamação e proliferação da sinóvia, que se torna mais frágil e susceptível a novos episódios de hemorragia a mínimos estímulos, criando um ciclo vicioso. Esta condição é precursora da artropatia hemofílica crônica (AHC), caracterizada pela destruição da superfície articular, dor crônica e rigidez. A base do tratamento para a hemofilia é a reposição de fator concentrado. A profilaxia primária consiste na administração regular e contínua de fator desde a infância, antes mesmo de haver injúria articular. A profilaxia secundária é a administração regular do fator após o indivíduo já ter sido exposto a episódios de sangramentos, retardando a progressão da doença, havendo ou não lesão irreversível. O tratamento sob demanda se refere a administração de fator apenas quando o paciente apresenta sinais clínicos de sangramento. A sinovectomia está indicada nos casos em que existem sinais de comprometimento da articulação, tais como hipertrofia sinovial, destruição da cartilagem, diminuição do espaço articular e alterações estruturais ósseas. Pode ser realizada de forma aberta, artroscópica ou por meio de radiofármacos. A sinovectomia radioisotópica (SR) é um procedimento terapêutico minimamente

invasivo utilizado no manejo da sinovite crônica em pacientes hemofílicos que consiste na ablação sinovial após a injeção intra-articular de radiofármacos. Ela pode ser complementar para os casos de hemartrose refratários a profilaxia ou uma alternativa em serviços nos quais a profilaxia não é acessível. A RS reduz o processo inflamatório articular, a frequência de hemartrose, aliviando a dor e melhorando a qualidade de vida do paciente. Existem poucos estudos sobre SR e sua importância no tratamento da artropatia hemofílica crônica.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia do protocolo de sinovectomia radioisotópica adotado no Hemocentro da Unicamp na redução da incidência de hemartroses e da necessidade de uso de fator de coagulação sob demanda em pacientes hemofílicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos previsíveis aos participantes da pesquisa. Serão levantados dados de prontuário pelos pesquisadores e o sigilo e confidencialidade serão garantidos pela equipe de pesquisa. Não haverá intervenção, apenas levantamento de dados já coletados durante o seguimento dos pacientes.

Benefícios:

Não haverá benefícios diretos aos participantes. No entanto, os dados obtidos referentes à eficácia do procedimento poderão gerar benefícios indiretos aos portadores de hemofilia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de responsabilidade de Rodrigo Gonçalves Pagnano, com a participação de Marcela dos Santos Martins, Margareth Castro Ozelo, Janaina Bosso da Silva Ricciardi, Renato Mason Rodrigues Da Cunha e Allan De Oliveira Santos.

O protocolo está bem escrito, detalhado e claro. A metodologia é adequada e factível. Será realizado um estudo observacional, retrospectivo, por meio de levantamento de prontuários dos pacientes seguidos no Hemocentro da Unicamp com diagnóstico de Hemofilia A ou B e que foram submetidos a sinovectomia radioisotópica. Serão levantados dados demográficos como sexo e idade dos pacientes, tipo de hemofilia (A ou B), gravidade da hemofilia (leve, moderada e grave) e se há alguma comorbidade envolvida. Serão levantados o número de sangramentos que o paciente teve um ano antes e um ano após a sinovectomia radioisotópica, tanto na articulação alvo quanto nas outras articulações, bem como sangramentos musculares, os quais tiveram demanda por fator de coagulação. Serão especificadas as articulações alvo, que foram submetidas ao procedimento

de sinovectomia. Também serão estudadas as articulações que não foram submetidas ao procedimento de sinovectomia radioisotópica, para fins comparativos. Todo e qualquer episódio de sangramento que levou o paciente a precisar de fator e o consumo do fator de coagulação utilizado será registrado por meio da revisão dos dados do prontuário. Os dados coletados serão estudados e submetidos a análise estatística. Solicitado dispensa do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além do relatório de pesquisa, foi encaminhada a folha de rosto da CONEP assinada pela pesquisadora e complementada por autorização da Coordenadora do Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro Campinas) da UNICAMP. O pesquisador solicita a dispensa do TCLE com base nos seguintes argumentos: "Por tratar-se de estudo retrospectivo de dados de prontuário e imagens radiográficas de arquivo, sem nenhum tipo de intervenção, solicitamos a dispensa do TCLE".

Com relação à pendência apontada na submissão anterior:

- Solicita-se que seja encaminhada uma carta com justificativa mais detalhada sobre o pedido de dispensa do TCLE: pendência atendida.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de

ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa.

- Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais semestrais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

ANEXO 2 - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E CLASSIFICAÇÃO DE PETTERSSON

Dados do Paciente

Nº Prontuário: _____ Data da avaliação _____

Nome: _____ Data nasc: _____

Peso: _____

Estatura _____

1 – Idade: _____

2 – Diagnóstico () Hemofilia A () Hemofilia B () Nível de Fator ____

3 – Inibidor? Sim () Pico historio __UB - Data: __Atual __ UB - Data: _____

4 – Modo de Tratamento

() Tratamento de demanda () Profilaxia secundária;
duração _____

() Tratamento Domiciliar () Mínimo ou nenhum tratamento de reposição

5 – Articulação avaliada. Especificar se **D** (Direita) ou **E** (Esquerda):

Joelho () Tornozelo () Cotovelo () Ombro ()

6 - Resultado do Escore Clínico WFH de 0 a 12 ()

7 - Resultado do Escore Radiológico: WFH/ Pettersson de 0 a 13 ()

8 - Detectada Sinovite ao Ultra-som? Sim () Não ()

9 - Detectada Sinovite em Ressonância Magnética? Sim () Não ()

10- Foi submetido a sinovectomia radioisotópica nesta articulação anteriormente? Não () Sim () Especificar datas:

Avaliação Clínica da Articulação

Dor (0-3)

- (0) ausência de dor; sem déficit funcional, sem necessidade de uso de analgésicos, exceto na vigência de uma hemartrose
- (1) dor de leve intensidade; não interfere com as ocupações nem com as atividades do dia a dia (ADD); pode necessitar de analgésicos não opiáceos ocasionalmente

(2) dor de moderada intensidade; interfere parcial ou ocasionalmente com as ocupações ou com as ADD. Pode requerer analgésicos, ocasionalmente opiáceos.

(3) dor grave – interfere nas ocupações ou com as ADD. Requer freqüente uso de analgésicos não- opiáceos e opiáceos

- **Sangramento na Articulação avaliada - Número de Hemartroses nos últimos 12 meses** _____
- **Sangramento na Articulação avaliada – Unidades de fator utilizado para tratamento nos últimos 12 meses**
 - Hemartroses na articulação avaliada _____
 - Total _____

CLASSIFICAÇÃO de PETTERSSON / WFH - Clínica (0 a 12 pontos)

1 – Edema: _____

- (0) ausente (2) presente

2- Deformidade de Eixo: _____

- (0) ausente
 (1) 20 a 30 ° valgo (5° varo)
 (2) >30° valgo (>5° varo)

3 - ADM – Amplitude de Movimentos: _____

- (0) Perda < 10% de ADM total
 (1) Perda de 10-33% de ADM total
 (2) > 33% de ADM plena

4 - Contratura em flexão: _____

- (0) < 15% de contratura fixa em flexão
 (2) > ou = 15% de contratura fixa em flexão em quadril ou joelho ou equino
 no tornozelo

5 – Crepitação: _____

- (0) Ausente (1) Presente

6 – Atrofia Muscular: _____

- (0) Ausente ou mínima (<1cm) (1) Presente

7 – Instabilidade: _____

- (0) ausente (1) nota-se ao exame, mas não interfere com a função
 (2) presente com alteração funcional e pode requerer apoio com órtese:
 () Splints () Muletas () Bengala () Cadeira de Rodas

8 – TOTAL: _____

IV - CLASSIFICAÇÃO de PETTERSSON / WFH - Radiológica (0 a 13 pontos) :

1 – Osteoporose: _____

(0) Ausente (1) presente

2 – Alargamento das Epifises: _____

(0) Ausente (1) presente

3 - Irregularidade do osso sub-condral: _____

(0) Ausente (1) parcial (2) total

4 - Diminuição do espaço articular: _____

(0) Ausente (1) > 1mm (2) < 1mm

5 – Formação de cisto sub-condral: _____

(0) Ausente (1) 1 cisto (2) > de 1 cisto

6 – Erosão das margens articulares: _____

(0) Ausente (1) presente

7 - Incongruência de superfícies articulares: _____

(0) Ausente (1) leve (2) acentuada

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

(0) Ausente (1) leve (2) acentuada

9- Total: _____

ANEXO 3 – TABELA DE DADOS

ARTICULAÇÃO	RADIOFÁRMACO	PROFILAXIA	SR JOELHO		SR TORNOZELO		SR COTOVELO		NS TOTAL PRÉ	NS TOTAL PÓS	NS PRÉ	NS POS
			D	E	E	D	E	D				
1	Sm-153	SIM	0	0	0	1	0	0	3	6	1	0
2	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
3	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	0	1	10	0	8	0
4	Sm-153	SIM	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
5	I-90	SIM	1	0	0	0	0	0	4	12	4	9
6	I-90	SIM	0	1	0	0	0	0	4	0	2	0
7	I-90	NÃO	1	0	0	0	0	0	1	7	1	2
8	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	2	0	2	0
9	I-90	NÃO	0	0	0	1	0	0	6	10	2	2
10	I-90	NÃO	1	0	0	0	0	0	2	0	2	0
11	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	1	0	2	11	0	5
12	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	0	1	2	11	0	3
13	I-90	SIM	1	0	0	0	0	0	17	10	9	3
14	Sm-153	NÃO	1	0	0	0	0	0	4	1	4	1
15	I-90	SIM	0	1	0	0	0	0	4	6	4	2
16	I-90	SIM	0	1	0	0	0	0	13	33	6	20
17	Sm-153	SIM	0	0	0	1	0	0	10	5	4	4
18	Sm-153	SIM	0	0	0	0	0	1	10	5	6	1
19	Sm-153	SIM	0	1	0	0	0	0	16	14	7	9
20	Sm-153	SIM	0	0	0	0	1	0	10	17	0	7
21	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	1	0	15	13	6	6
22	I-90	SIM	1	0	0	0	0	0	9	15	8	9
23	Sm-153	SIM	0	1	0	0	0	0	5	11	5	11
24	I-90	SIM	1	0	0	0	0	0	13	0	3	0
25	Sm-153	SIM	1	0	0	0	0	0	13	9	9	0
26	Sm-153	SIM	1	0	0	0	0	0	6	2	5	0
27		SIM	0	0	1	0	0	0	10	2	4	0
28	Sm-153	SIM	0	0	0	0	1	0	6	6	3	0
29	I-90	SIM	1	0	0	0	0	0	0	17	0	3
30	I-90	SIM	0	0	0	1	0	0	7	2	4	0
31	I-90	NÃO	0	0	0	0	1	0	9	22	4	8
32	Sm-153	SIM	0	0	0	0	1	0	16	0	8	0
33	Sm-153	SIM	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0
34		SIM	1	0	0	0	0	0	3	3	1	0
35	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	18	7	9	2
36	Sm-153	SIM	0	0	1	0	0	0	18	1	5	0
37	Sm-153	SIM	0	0	0	1	0	0	18	2	9	0
38	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	14	4	11	2
39	I-90	SIM	0	1	0	0	0	0	2	0	1	0
40	I-90	SIM	0	0	0	0	1	0	9	1	9	1
41	I-90	SIM	0	0	0	0	1	0	1	2	1	2
42	Sm-153	SIM	0	0	0	0	1	0	15	14	8	3
43	Sm-153	SIM	0	0	0	0	0	1	5	2	3	2
44	Sm-153	NÃO	0	1	0	0	0	0	7	9	5	4
45	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	9	11	6	4
46	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	1	0	9	3	9	2
47	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	3	1	2	1
48	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	1	0	14	6	3	2
49	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	0	1	14	6	6	3
50	I-90	SIM	0	1	0	0	0	0	9	7	5	3
51	Sm-153	SIM	0	0	0	0	1	0	3	0	3	0
52	Sm-153	SIM	0	0	0	0	1	0	17	11	14	11
53	Sm-153	SIM	0	0	1	0	0	0	12	16	6	6
54	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	23	24	21	16
55	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	32	16	24	0
56	I-90	NÃO	0	0	0	1	0	0	14	11	7	7
57	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	31	17	22	8
58	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	36	21	16	8
59	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	1	0	20	6	9	0
60	Sm-153	NÃO	0	0	0	0	0	1	20	6	5	1
61		NÃO	1	0	0	0	0	0	17	1	7	1
62	Sm-153	NÃO	0	0	1	0	0	0	1	3	1	3
63	I-90	NÃO	0	0	1	0	0	0	21	8	14	3
64	Sm-153	NÃO	0	0	0	1	0	0	3	5	2	1
65	I-90	NÃO	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2