

MARLA FRANCISCA DOS SANTOS

**SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA DE JOELHOS
COM ÍTRIO-90 E SAMÁRIO-153 HIDROXIAPATITA EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

SÃO PAULO

2010

MARLA FRANCISCA DOS SANTOS

**SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA DE JOELHOS
COM ÍTRIO-90 E SAMÁRIO-153 HIDROXIAPATITA EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Programa de Pós-graduação em Ciências
Aplicadas à Reumatologia

Coordenadora: Profa. Dra. Emília Inoue Sato

Orientador: Prof. Dr. Jamil Natour

Coorientadora: Dra. Rita N. V. Furtado

SÃO PAULO

2010

dos Santos, Marla Francisca

Sinovectomia radioisotópica de joelhos com Ítrio-90 e Samário-153 hidroxapatita em pacientes com artrite reumatoide./ Marla Francisca dos Santos -- São Paulo, 2010.

XIV, 137f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Reumatologia.

Título em inglês: **“Radiation Synovectomy of knees with Yttrium-90 and Samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients”**

1. Artrite reumatoide. 2. Injeções intra-articulares. 3. Samário.
4. Ítrio 5. Radioisótopo/uso terapêutico.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA:

Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola

CHEFE DA DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA:

Prof. Dr. Luís Eduardo Coelho Andrade

**COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE APLICADAS À REUMATOLOGIA:**

Profa. Dra. Emília Inoue Sato

MARLA FRANCISCA DOS SANTOS

**SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA DE JOELHOS COM ÍTRIO-90
E SAMÁRIO-153 HIDROXIAPATITA EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATOIDE**

PRESIDENTE DA BANCA:

Prof. Dr. Jamil Natour

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Moises Cohen

Prof. Dr. Ari Radu

Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo

Prof. Dr. Luiz Carlos Latorre

Dedicatória

*"Aos meus pais, João e Marialva,
pelo incentivo aos meus sonhos..."*

*Ao meu irmão, Marcelo,
pelo entusiasmo em acreditar..."*

*Ao meu querido marido, Moacyr, pelo amor e
incentivo nos momentos difíceis.
E a Deus, que tornou esse sonho realidade."*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Jamil Natour**, meu orientador, pelo entusiasmo e incentivo na concretização desse trabalho e pela fundamental importância que exerceu na minha formação profissional e pessoal nesse período.

À **Dra. Rita Furtado**, coorientadora, pela presença contínua no desenvolvimento do estudo e pela competência e amizade que sempre demonstrou.

À **Prof^a. Dra. Emília Inoue Sato**, pelo exemplo de profissionalismo, competência e ética na disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Ao **Prof. Dr. Luís Eduardo Coelho Andrade** pelo empenho constante à Pós-graduação em Reumatologia da UNIFESP.

Ao **Dr. Mario Luiz Vieira Castiglioni** e à **Dra. Renata Marchetti**, médicos nucleares participantes do estudo, pelo auxílio e orientações fundamentais no manuseio do radioisótopo deste trabalho.

Aos **docentes da disciplina de Reumatologia da UNIFESP**, pela dedicação e competência profissional e acadêmica.

Aos **integrantes do Setor de Coluna Vertebral, Procedimentos e Reabilitação** da disciplina de Reumatologia da UNIFESP, pela amizade compartilhada.

A todos os **amigos da Pós-graduação**, pelo carinho, paciência e amizade, apoio mútuo e incentivo diário.

A **todos os funcionários da disciplina de Reumatologia**, pelo auxílio fundamental no decorrer do trabalho.

Ao **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN)**, pelo fornecimento do Samário-153 hidroxapatita e importação do Ítrio-90 utilizados neste estudo.

À **Dra. Constancia Pagano Gonçalves Silva** e ao **Dr. Edson Roman (IPEN)**, pelo incentivo e apoio fundamental, não só para fornecimento do radioisótopo

deste trabalho, mas também por acreditar no desenvolvimento da pesquisa nuclear em nosso país.

Ao **Sr. Jorge Alberto Silva Rego (IPEN)**, pela ajuda e disponibilidade durante todo o trabalho.

Ao **Prof. Dr. Sergio Tufik**, à **TKS Sistemas Radiológicos Ltda.**, pela disponibilização do espaço no Setor de Medicina Nuclear e Radiologia do Centro Diagnóstico Brasil (CDB), para realização dos procedimentos deste estudo.

Aos **funcionários** do Setor de Medicina Nuclear e Radiologia do CDB, pela ajuda e agradável convívio.

Aos professores **Raul, Ana e Douglas** pela leitura e revisão do português da tese.

Ao **Laboratório APSEN**, pelo fornecimento do hexacetone de triancinolona utilizado neste estudo.

A **todos os pacientes** participantes, que confiaram no desenvolvimento do nosso trabalho.

A todos os meus familiares que acreditaram nos meus sonhos desde minha infância e pelo incentivo nesta conquista.

Trabalho realizado com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xii
Lista de abreviaturas	xiii
Resumo	xiv
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Artrite reumatoide	02
1.2. Tratamento	03
1.3. Tratamento local	04
1.3.1. Sinovectomia química	05
1.3.1.1. Infiltrações intra-articulares com corticosteroide	05
1.3.1.2. Infiltrações intra-articulares com outros fármacos	13
1.3.2. Sinovectomia radioisotópica	14
1.3.2.1. Histórico	14
1.3.2.2. Princípios e características gerais da sinovectomia radioisotópica ..	15
1.3.2.3. Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica	19
1.3.2.4. Evidência científica em sinovectomia radioisotópica	21
1.4. Justificativa	31
2. OBJETIVOS	32
3. PACIENTES E MÉTODOS	34
3.1. Delineamento do estudo	35
3.2. Pacientes	35
3.2.1. Cálculo da amostra	35
3.2.2. Critérios de inclusão	36
3.2.3. Critérios de exclusão	36
3.3. Intervenção	38
3.3.1. Procedimento de infiltração intra-articular	38
3.4. Avaliação	42
3.4.1. Instrumentos de avaliação	43
3.5. Análise estatística	44
3.6. Organização da bibliografia	45

4. RESULTADOS	46
4.1. Características da amostra	47
4.2. Análise das variáveis locais	51
4.3. Análise da variável função do joelho através do questionário Lequesne	57
4.4. Análise da variável EVAM (Escala Visual Analógica de Melhora) segundo o paciente e o avaliador	59
4.5. Análise da variável porcentagem de melhora segundo o paciente	60
4.6. Análise da variável função global através do questionário HAQ (<i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i>)	62
4.7. Análise da variável qualidade de vida através do questionário SF-36 (<i>The short form 36 health survey questionnaire</i>).....	63
4.8. Análise das variáveis consumo diário de diclofenaco e de prednisona	66
4.9. Análise da variável número de telefonemas para médico e da variável número de idas ao hospital	68
4.10. Análise das variáveis efeitos adversos	72
5. DISCUSSÃO	77
6. CONCLUSÕES	94
7. ANEXOS	96
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119

Abstract

Bibliografia consultada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores da EVA de dor do joelho	55
Figura 2.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores da EVA de edema do joelho segundo o avaliador	55
Figura 3.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores de rigidez matinal do joelho	56
Figura 4.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores de amplitude de movimento do joelho	56
Figura 5.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores de perimetria do joelho	57
Figura 6.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores do questionário Lequesne.	58
Figura 7.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores da porcentagem de melhora segundo o paciente.	61
Figura 8.	Comparação entre os grupos para as médias dos valores do questionário HAQ (<i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i>).	63
Figura 9.	Comparação entre os grupos para as médias dos números de comprimidos de diclofenaco consumidos por dia	67
Figura 10.	Comparação entre os grupos para a dose média de prednisona consumida por dia	67
Figura 11.	Comparação entre os grupos para números dos telefonemas para o médico	70
Figura 12.	Comparação entre os grupos para números de idas ao hospital	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características da amostra no tempo inicial	50
Tabela 2.	Comparação entre os grupos para as principais variáveis do estudo no tempo inicial	51
Tabela 3.	Comparação entre os grupos para as variáveis locais: EVA de dor, EVA de edema, rigidez matinal, amplitude de movimento e perimetria	52
Tabela 4.	Comparação entre os grupos para EVA de dor nos tempos T1 e T48 (tempos responsáveis pela diferença estatística entre os grupos) . . .	53
Tabela 5.	Análise detalhada entre os grupos para EVA dor nos tempos T1 e T48	54
Tabela 6.	Comparação entre os grupos para a função do joelho segundo o questionário Lequesne	58
Tabela 7a.	Comparação entre os grupos para a variável EVAM segundo paciente.	59
Tabela 7b.	Comparação entre os grupos para a variável EVAM segundo avaliador.	60
Tabela 8.	Comparação entre os grupos para a variável porcentagem de melhora segundo o paciente	61
Tabela 9.	Comparação entre os grupos para o questionário HAQ (<i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i>).	62
Tabela 10.	Comparação entre os grupos para os componentes do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (<i>The short form 36 health survey questionnaire</i>).	64
Tabela 11.	Comparação entre os grupos para as variáveis consumo diário de comprimidos de diclofenaco e consumo diário de prednisona	66
Tabela 12.	Distribuição ao longo do tempo das variáveis número de telefonemas para médico e número de idas ao hospital nos três grupos	69
Tabela 13.	Motivos de telefonemas para o médico.	71
Tabela 14.	Motivos de idas ao hospital.	71
Tabela 15.	Comparação entre os grupos para a variável número de efeitos adversos	73
Tabela 16.	Distribuição dos tipos de efeitos adversos entre os grupos	74
Tabela 17.	Comparação entre os grupos para a variável efeitos adversos não relacionados ao procedimento	74
Tabela 18.	Distribuição dos tipos de efeitos adversos não relacionados entre os grupos	75

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINH	Anti-inflamatórios não hormonais
ANOVA	Teste de Análise de variância
AR	Artrite reumatoide
ARC	<i>Arthritis and Rheumatism Council Multicentre Radiosynoviorthesis Trial Group</i>
AIJ	Artrite idiopática juvenil
anti TNF α	Anti-TNFalfa
¹⁹⁸ Au	Ouro-198
CCI	<i>Composite Change Index</i>
DFC	Difosfato de cloroquina
DMARD	Droga modificadora do curso de doença
DMARDs	Drogas modificadoras do curso de doença
¹⁶⁵ Dy	Disprósio-165 hidróxido férrico macroagregado
¹⁶⁹ Er	Érbio-169
EVA	Escala visual analógica
EVAM avaliador	Escala visual analógica de melhora segundo o avaliador
EVAM paciente	Escala visual analógica de melhora segundo o paciente
FR	Fator reumatoide
GCE	Glicocorticosteroide
GCEs	Glicocorticosteroides
HAQ	<i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i>
¹⁶⁶ Ho	Hólmio-166 hidróxido férrico macroagregado
HT	Hexacetone de triancinolona
IIA, IIAs	Infiltração intra-articular, Infiltrações intra-articulares
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Ci / mCi	Curie / miliCurie (unidade de desintegrações de 1 grama de rádio)
MBq	Megabecquerel (1Ci = 3,7.10 ¹⁰ Bq.)
MeV	Mega elétron volt (energia do elétron emitida pelo isótopo)
N	Número da amostra
³² P	Fósforo-32 crômico fosfato
Radiação beta, alfa, gama ..	Radiação β , α , γ
¹⁸⁶ Re	Rênio-186
RM	Ressonância Nuclear Magnética
SF-36	<i>The short form 36 health survey questionnaire</i>
¹⁵³ SmPHYP	Samário-153 hidroxapatita
T1, T4, T12, T32 e T48	Avaliação após 1, 4, 12, 32 e 48 semanas da intervenção
VHS	Velocidade de hemossedimentação
⁹⁰ Y	Ítrio-90

RESUMO

Objetivos: Comparar a efetividade e tolerância da sinovectomia radioisotópica realizada pelo ^{90}Y e pelo $^{153}\text{SmPHYP}$ associados ao HT no tratamento de sinovite crônica de joelhos em pacientes com artrite reumatoide (AR). **Material e Métodos:** 84 pacientes com AR (90 joelhos) com sinovite crônica de joelhos participaram de um estudo controlado, randomizado, duplo-cego. Os pacientes foram randomizados para receber infiltração do joelho guiada por fluoroscopia com 5 mCi de Ítrio-90 associado a 40 mg de hexacetonide de triancinolona (HT) (grupo Y/HT) ou 15 mCi de Samário-153 hidroxapatita associado a 40 mg de hexacetonide de triancinolona (grupo Sm/HT) ou 40 mg de hexacetonide de triancinolona isolada (grupo HT). Foram realizadas avaliações “cegas” dos pacientes no tempo inicial (T0), após uma (T1), quatro (T4), 12 (T12), 32 (T32), e 48 (T48) semanas da intervenção através dos seguintes instrumentos de avaliação: escala visual analógica (EVA) de dor e edema, rigidez matinal, amplitude de movimento, circunferência do joelho, Escala Visual Analógica de Melhora (EVAM) segundo o paciente e o avaliador, porcentagem de melhora segundo o paciente, questionário de avaliação funcional HAQ, questionário genérico de qualidade de vida SF-36, questionário de avaliação funcional Lequesne de joelho, consumo diário de diclofenaco e de prednisona, número de telefonemas para médico, número de idas ao hospital, número de efeitos adversos. **Resultados:** a amostra foi homogênea no tempo inicial e houve três perdas antes da intervenção. Houve diferença estatística entre os grupos apenas para a variável EVA de dor ($p=0,022^*$), a favor do grupo Y/HT em relação ao grupo Sm/HT ($p=0,025^*$) em T1 e em relação ao grupo HT ($p=0,026^*$) em T48. O grupo Sm/HT apresentou mais efeitos adversos ($p=0,042^*$) e o grupo HT apresentou mais efeitos adversos não relacionados com o procedimento ($0,012^*$). Para outras variáveis não houve diferença entre os grupos. **Conclusão:** a sinovectomia radioisotópica do ^{90}Y associado ao HT apresentou melhor resposta do que a do $^{153}\text{SmPHYP}$ associado ao HT e do que a do HT isolado apenas em relação à dor.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é considerada uma doença inflamatória, sistêmica, crônica, progressiva e de origem multifatorial. Caracteriza-se por sinovite crônica, simétrica e erosiva, sobretudo em articulações periféricas, com curso variável de evolução que oscila entre episódios de atividade e remissão (Gordon, Hastings, 2004).

Com a progressão da doença, os pacientes com AR podem evoluir com perda progressiva da capacidade funcional, tanto para a realização das atividades de vida diária, como profissional. Esse cenário tem significativo impacto econômico pessoal e para a sociedade (Fex *et al.*, 1996; ACR, 2002).

A AR tem distribuição universal e afeta todos os grupos étnicos. Tem predomínio no sexo feminino, numa proporção de 2-3 mulheres para 1 homem e habitualmente se inicia na quarta e quinta décadas de vida (Klippel *et al.*, 2001). A prevalência em populações norte europeia e norte-americana oscila de 0,5% a 1% e a média da incidência anual é 0,02 a 0,05% (Alamanos, Drosos, 2005). Em cidades brasileiras encontrou-se prevalência que variou de 0,2% até 1% (Marques Neto *et al.*, 1993). Os pacientes com AR têm mortalidade 1,5 a 1,6 vezes maiores que a população geral, sendo a causa cardiovascular a mais comum. A presença de comorbidades, assim como piora nos escores clínicos e funcionais, são os preditores mais significantes de morte prematura nessa enfermidade (Sokka *et al.*, 2008).

Essa doença é considerada autoimune, de etiologia desconhecida, na qual a alteração imunológica está possivelmente associada a uma predisposição genética e hormonal (Klippel *et al.*, 2001). Há teorias de que a AR é uma doença de causa multifatorial resultante da interação de fatores ambientais e genéticos (Alamanos, Drosos, 2005).

Na AR, a sinóvia é o local inicialmente acometido pelo processo inflamatório. Trata-se de uma membrana que envolve toda a superfície interna da cavidade intra-articular, responsável pela produção do líquido sinovial e formada por duas ou três camadas de células sinoviais ou sinoviócitos. É vascularizada e rica em tecido conectivo fibroso ou areolar (Klippel *et al.*, 2001). São células presentes nas camadas sinoviais os sinoviócitos tipo A, com aspecto de

macrófago, e os sinoviócitos tipo B (fibroblastos transformados). Logo abaixo existe tecido conectivo com numerosos vasos sanguíneos (Klippel *et al.*, 2001).

Nessa enfermidade a sinóvia é transformada em um tecido hiper celular, imunologicamente hiperativo e com extraordinária capacidade de invasão mecânica chamado *pannus*. No processo da doença, as enzimas proteolíticas, produzidas pelas células sinoviais do *pannus*, promovem agressão aos proteoglicanos, lesando a cartilagem articular, osso subcondral, cápsula articular, componentes ligamentares e tendinosos (Klippel *et al.*, 2001).

Isso pode provocar inúmeras deformidades, como: desvio ulnar dos dedos, desvio radial do carpo, subluxação anterior do punho (articulação radiocarpal) e das articulações metacarpofalângicas, dedos em pescoço de cisne e em boteira, valgismo dos joelhos, insuficiência do tendão do músculo tibial posterior levando ao valgismo do tornozelo, e desabamento do arco medial longitudinal dos pés, entre outras. Essas deformidades são as principais determinantes do impacto da doença sobre a piora funcional e da qualidade de vida desses pacientes (Gordon, Hastings, 2004).

1.2. Tratamento

O diagnóstico precoce e o rápido início do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença e para prevenir lesões articulares e incapacidade funcional (ACR, 2002; Albers *et al.*, 2001). Os objetivos principais do tratamento do paciente com AR são: prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida desses pacientes (ACR, 2002; Bértolo *et al.*, 2007).

O tratamento da AR deve ser um processo dinâmico, no qual o paciente deve ser constantemente reavaliado. Deve fazer parte também do tratamento, um acompanhamento multidisciplinar orientado pelo reumatologista (ACR, 2002; Bértolo *et al.*, 2007).

O tratamento atual da AR baseia-se na abordagem medicamentosa (Emery, 2006; Bresnihan, 2004), reabilitação (Hicks, Gerber, 1998), educação ao

paciente (Hennell *et al.*, 2004; Jennings *et al.*, 2006) e procedimentos articulares como infiltração intra-articular (IIA) e cirurgias preventivas ou reparadoras de deformidades (Heuft-Dorenbosch *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2000).

O tratamento medicamentoso inclui há décadas, drogas anti-inflamatórias não hormonais (AINH) e hormonais (glicocorticosteroide-GCE), consideradas atualmente coadjuvantes no controle da dor e do processo inflamatório articular (Bértolo *et al.*, 2007). Drogas modificadoras do curso de doença (DMARD) devem ser indicadas no momento do diagnóstico e ainda são o pilar medicamentoso mais eficiente na prevenção do dano articular, tão temido nessa enfermidade. São elas metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, antimaláricos, azatioprina, ciclosporina. O metotrexato é a droga de eleição para o tratamento inicial dos pacientes com AR na maioria dos casos. Na última década agentes de ação biológica com diversos mecanismos de ação, tem se destacado no tratamento dessa doença (ACR, 2002; Bértolo *et al.*, 2007).

1.3. Tratamento local

No tratamento local da AR incluem-se as sinovectomias medicamentosas, ou infiltrações intra-articulares (IIA), e as sinovectomias cirúrgicas.

As sinovectomias cirúrgicas são indicadas em casos de sinovites refratárias e podem retardar a erosão óssea e as deformidades provocadas pelo *pannus* (Nakamura *et al.*, 2000).

As IIAs com GCE são indicadas, geralmente, em casos de AR com monoartrite ou oligoartrite persistente (Bird, 2003). Já existe evidência científica quanto à superioridade da efetividade e tolerância da IIA em relação ao uso sistêmico de GCE em casos de mono e poliartrite (Konai *et al.*, 2009; Furtado *et al.*, 2005). Esse procedimento tem o objetivo, não apenas de diminuir a inflamação local, mas também de provocar a atrofia do *pannus* e, conseqüentemente, evitar o dano articular e as deformidades provocadas por ele (Bird, 2003).

As IIAs são os procedimentos mais realizados pelos reumatologistas, sendo os GCEs os fármacos mais utilizados para esse fim. As facilidades relacionadas a esses procedimentos são as seguintes: simples execução, baixo custo, pouca invasão e desconforto, realização ambulatorial, baixa taxa de complicação (artrite séptica de 1:1000 a 1:25000 (Pal, Morris, 1999; Habib *et al.*, 2010). O joelho é a articulação mais infiltrada na prática do reumatologista (Gray, Gottlieb, 1983; Bird, 2003).

De acordo com a medicação utilizada, as IIAs podem ser divididas em dois tipos:

- Sinovectomia química, que consiste nas IIAs com GCE ou outros fármacos com propriedades anti-inflamatórias e antiproliferativas;
- Sinovectomia radioisotópica, que consiste na IIA com radioisótopo. Os principais radiofármacos comercialmente utilizados na prática clínica para a radiosinovectomia e indicados pelo Guia de Condutas Europeu para esse procedimento são: Ítrio-90 (^{90}Y), Rênio-186 (^{186}Re) e o Érbio-169 (^{169}Er). Em virtude de suas diferentes penetrações, são utilizados para grandes, médias e pequenas articulações respectivamente.

1.3.1. Sinovectomia química

1.3.1.1. Infiltrações intra-articulares com corticosteroide

As IIAs são utilizadas desde 1951 (Hollander *et al.*, 1951) como recurso para tratamento de atividade inflamatória articular.

Thorn foi quem realizou pela primeira vez uma IIA com GCE (cortisona), porém não publicou seu feito. Em 1951, Hollander *et al.* publicaram os resultados de uma série de IIAs realizadas em artropatias inflamatórias. Verificou-se duração média de efeito de seis a 13 dias, dependendo da articulação infiltrada (Hollander *et al.*, 1951).

Em 1961, Hollander *et al.* utilizaram na IIA um éster de GCE, o éster de triancinolona que, sob a forma de microcristais, teria menor solubilidade, com maior permanência intra-articular e poucos efeitos sistêmicos (Hollander *et al.*, 1961).

Os ésteres de triancinolona são GCEs sintetizados com a introdução de um composto fluorado a prednisolona (na posição nove) e de um sal acetonado, aumentando a potência e prolongando a ação da droga (Bird, 2003). Existem sob a forma de acetonide, diacetonide e hexacetonide.

O hexacetonide de triancinolona (HT) é o GCE de menor solubilidade, maior permanência intra-articular e, portanto, o mais indicado e utilizado para o procedimento de IIA (Bird, 2003). Seu nome farmacológico é 9-fluoro-11-beta, 16-alfa, 17, 21, tetraidroxipregna-1, 4-diene, 3, 20-dione cíclico 16-17-acetal com acetona 21-(3-3-dimetilbutirato) de solubilidade 0,0002% a 0,0004% em água a 25°C (o acetato de hidrocortisona tem um índice de solubilidade de 0,0018%). Tem completo *clearance* da cavidade articular em período superior a duas semanas e dose de correspondência quando comparado à prednisona de 4:5. O acetato de triancinolona pode ser administrado por via intramuscular e a metilprednisolona por via endovenosa. Já o hexacetonide de triancinolona, por ser GCE mais atroficante, deve ser utilizado exclusivamente pela via intra-articular, não devendo ser administrado por via intramuscular nem por via endovenosa (Derendorf *et al.*, 1986; Bird, 2003).

O hexacetonide de triancinolona é a droga de maior efetividade para o uso intra-articular em AR, de acordo com os trabalhos controlados disponíveis na literatura relacionada (Bain *et al.*, 1972; McCarty *et al.*, 1972, 1995; Anttinen, Oka, 1975; Bird *et al.*, 1979; Jalava, Saario, 1983; Marchesoni *et al.*, 1993; Gray, Gottlieb, 1983; Menninger *et al.*, 1994; Blyth *et al.*, 1994; Blyth *et al.*, 1998; Eberhard *et al.*, 2004; Zulian, 2003).

Várias são as indicações para se realizar uma IIA que podem variar de acordo com o cenário. As principais indicações para IIAs são:

- Tratamento das monoartrites ou oligoartrites refratárias às DMARDs (Bértolo *et al.*, 2007);
- Controle da sinovite pauciarticular em pacientes ainda sem droga de base (Gray, Gottlieb, 1983; See, 1998);

- Controle de sinovites residuais em pacientes com artropatias inflamatórias, apesar das medicações sistêmicas (Klippel *et al.*, 2001; Gray, Gottlieb, 1983; See, 1998);
- Auxílio na reabilitação e prevenção de deformidades (Klippel *et al.*, 2001);
- Quando não se sabe a causa da dor em grandes articulações de pacientes com AR e se realiza um teste terapêutico (Plant *et al.*, 1997);
- Quando há contraindicação absoluta para artroplastia total por riscos cirúrgicos ou quando se deseja retardar esse procedimento pela pouca idade do paciente (Plant *et al.*, 1997);
- Na crise aguda de artropatia por microcristais. No entanto, um *flare* articular pode advir após IIA com GCE nesses pacientes. (Hollander *et al.*, 1951; McCarty, 1977)
- Para poupar uso de GCE sistêmico, tanto em mono como em poliinfusão em AR (Konai *et al.*, 2009; Furtado *et al.*, 2005).

São vários os mecanismos de ação local atribuídos aos GCEs na diminuição do processo inflamatório. A angiogênese tem importante componente no desenvolvimento da doença inflamatória crônica da AR. Coville-Nash *et al.* (1993) demonstraram efeito angioestático da cortisona na degradação da cartilagem (Colville-Nash *et al.*, 1993). Estudos histológicos após IIAs com GCEs mostraram decréscimo da expressão dos genes que têm papel na degradação articular (Firestein *et al.*, 1991). Evidências mostram que IIAs com GCEs inibem a biossíntese de prostaglandinas (PGs), com diminuição PGE2 e PGF2 (Kantrowitz *et al.*, 1975; Robinson *et al.*, 1979). O GCE também promove diminuição da migração dos neutrófilos para a cavidade articular, da secreção de enzimas lisossômicas provenientes dos neutrófilos intra-articulares, da ação dos linfócitos T na produção de superóxidos locais, da produção de colagenase e pode aumentar a produção de proteoglicanos (Werb *et al.*, 1977; Goldstein *et al.*, 1978; Saxon *et al.*, 1978; Al Janabi *et al.*, 1992; van der Kraan *et al.*, 1993).

A IIA com GCE resulta na diminuição da contagem dos leucócitos, principalmente células polimorfonucleares, e baixa dos linfócitos com desenvolvimento de linfocitose relativa, posteriormente (Malone *et al.*, 1987).

Como em qualquer intervenção, existem contra-indicações para a realização de uma IIA. As contra-indicações absolutas são: artrite séptica, bacteremia, celulite periarticular, hipersensibilidade ao veículo do GCE, fratura osteocondral, prótese articular, osteomielite adjacente, endocardite bacteriana e distúrbios graves de coagulação. Aspectos que levantam suspeita de artrite séptica e, portanto, devem contribuir para evitar IIA com GCE são: sinovite aguda, especialmente em pacientes de risco (AR, diabéticos, imunocomprometidos); quadro rapidamente progressivo; e presença de eritema envolvendo a articulação (Courtney, Doherty, 2005).

As contra-indicações relativas são: terapia anticoagulante, instabilidade articular, diabete mérito não controlada, hemartrose e úlceras de decúbito (Gray, Gottlieb, 1983; See, 1998).

As complicações mais frequentes das IIAs, principalmente se realizadas com HT, são locais. Destaca-se a dor articular pós-intervenção, frequentemente acompanhada de edema e calor que, geralmente, aparece nas primeiras 24 horas após o procedimento (Klippel *et al.*, 2001). Esse efeito, geralmente, está relacionado à formação de cristais de GCE e pode ocorrer em torno de 6% dos casos (McCarty *et al.*, 1995). Atrofia de tecido subcutâneo ocorre com frequência de 8,3% e é mais comum nas infiltrações periarticulares, mas também é descrita nas IIAs, sendo mais observada nas infiltrações de articulações pequenas e complexas e geralmente ocorre um a quatro meses após IIA (Habib *et al.*, 2010). Essa atrofia pode ser acompanhada de hipopigmentação ou, raramente, hiperpigmentação. Mesmo em IIAs bem realizadas com HT, pode ser observada uma pequena área de despigmentação ou hipocromia resultante do refluxo da droga para o meio extra-articular. Isso pode ser frequentemente encontrado em articulações pequenas ou em IIAs difíceis; também pode estar relacionado à maior volume injetado nessas articulações (Cassidy, Bole, 1966). Hipopigmentação aparece, geralmente, dois meses após o procedimento, porém, pode aparecer precocemente em 48 horas. Sua frequência é em torno de 5% (Habib *et al.*, 2010). Hiperpigmentação pode ocorrer, porém é muito rara (Cassidy,

Bole, 1966). Também são descritas ruptura de tendão, hemartrose e lesão neural como efeito adverso da IIA (Habib *et al.*, 2010).

Como já citado, o risco de artrite séptica após uma IIA é de 1:1000 a 1:25000 (Pal, Morris, 1999). O risco é maior em imunocomprometidos e em pacientes incapacitados e o tempo para desenvolvimento dos sinais clínicos são de seis dias a poucas semanas. Em estudo retrospectivo (10 anos), onde foram avaliadas 600.000 IIAs com GCEs, houve somente em três casos de artrite séptica (Weston *et al.*, 1999). As calcificações (4 a 50%) são, geralmente, peri ou intra-capsulares, raramente intra-articulares e podem aparecer dois meses a um ano após a IIA. Essas calcificações são sintomáticas apenas se interferirem no movimento articular. Microscopicamente, há inflamação, necrose e o cristal encontrado é de hidroxapatita (Habib *et al.*, 2010).

A relação entre necrose avascular e IIA com GCE, ainda não é baseada em evidência. Esse é um evento incomum que ocorre com maior frequência no quadril, seguido do joelho (fêmur distal ou platô tibial), e ombros. Nos ombros e joelhos, geralmente, aparecem após múltiplas IIAs com GCEs, realizadas em curtos intervalos de tempo, com ou sem uso de GCE oral. Nesses casos, a dose total de GCE utilizada foi maior ou igual a 160 mg de prednisona (Habib *et al.*, 2010).

Outras complicações são destruição rápida da cabeça femoral (incomum), artropatia de Charcot (raro), tendinopatia com tendinite ou ruptura tendínea (raro), parestesia de musculatura periarticular, síndrome de Nicolau (muito raro) (Gray, Gottlieb, 1983; Caldwell, 1996; See, 1998; Dooley, Martin, 2002). A síndrome de Nicolau é caracterizada por dor aguda no local da injeção, com eritema após IIA, seguida por necrose de pele e tecidos profundos. Esse fenômeno também ocorre em injeções intramusculares. O mecanismo exato não está claro, mas postula-se que seja decorrente de injúria arterial (Cherasse *et al.*, 2003). Há relato de caso de mulher que evoluiu com destruição rápida da cabeça do fêmur após IIA com CE três a 12 meses após o procedimento (Yamamoto *et al.*, 2006).

A instabilidade ou subluxação articular de tendões extensores são achados frequentes em AR, pela própria agressividade da enfermidade, mas

também referidas na literatura após IIA com CE (McCarty, 1972; McCarty *et al.*, 1995).

O conceito de que a cartilagem poderia ser danificada por IIAs, com GCE repetidas com aceleração da degeneração cartilagínea não foi sustentado por observações clínicas ou estudos com primatas (Creamer, 1999). Apesar de não haver evidência dessa relação, é geralmente recomendada uma IIA no máximo a cada três ou quatro meses (três ou quatro IIAs por ano), (Klippel *et al.*, 2001; Courtney, Doherty, 2005). Raynauld *et al.* (2003) demonstraram que IIAs com acetone de triancinolona, a cada três meses em pacientes com osteoartrite de joelhos, não foram associadas a efeitos deletérios na cartilagem em até dois anos de seguimento (Raynauld *et al.*, 2003).

Os efeitos sistêmicos das IIAs com GCEs são comuns, mas geralmente infrequentes ou transitórios e incluem calores (12%), eritema facial, cefaléia, reações de hipersensibilidade, exacerbação de diabete mérito, metrorragia e hipercortisolismo (Gray, Gottlieb, 1983; O'Sullivan *et al.*, 1985; Caldwell, 1996; See, 1998; Klippel *et al.*, 2001; Dooley, Martin, 2002; Courtney, Doherty, 2005).

Falhas no procedimento de IIAs podem ser explicadas por: técnica inadequada com perda do fármaco para o meio extracelular, presença de septos, fibrinas ou debris intra-articulares obstruindo a passagem da droga, uso de CE de curta duração ou doença com atividade sistêmica ou poliarticular (See, 1998; Courtney, Doherty, 2005).

Foi observada menor recidiva de derrame articular em pacientes submetidos a IIA precedida de artrocentese quando comparados a pacientes sem artrocentese prévia (Srinivasan *et al.*, 1995; Weitoft, Uddenfeldt, 2000). Dessa forma, indica-se a artrocentese, previamente à IIA do medicamento, com a intenção de remover mediadores inflamatórios, diminuir a pressão intra-articular, a instabilidade ligamentar e a dor relacionada ao procedimento.

O repouso articular 24 a 48 horas após a IIA tem a finalidade de retardar o *clearance* articular da droga, e de diminuir seus efeitos sistêmicos. Com essa medida, também diminuem-se teoricamente as chances de extravasamento da droga e seus consequentes danos periarticulares pós-infiltração (McCarty, 1995; Weitoft, Uddenfeldt, 2000).

Em estudo controlado randomizado, observou-se benefício do repouso articular pós IIA com HT (24 horas) em joelhos com sinovite (Chakravarty *et al.*, 1994). Apesar de não estar estabelecido o melhor tempo nem a melhor forma de imobilização articular pós IIA com GCE, vários estudos nessa área recomendaram repouso de 48 horas após esse procedimento (Furtado *et al.*, 2005; Lopes *et al.*, 2008; Konai *et al.*, 2009; dos Santos *et al.*, 2009).

A duração do efeito benéfico da IIA com HT ainda é indefinida. Os trabalhos têm resultados divergentes que variam de acordo com idade e repouso articular. Hollander (1970) verificou melhora da sinovite com duração de até 40 dias pós IIA com outras apresentações de GCE. Outros estudos mostraram duração da efetividade da IIA com HT por um período de 21 (Hollander, 1970) a 90 dias (Anttinen, Oka, 1975).

Em estudo de meta-análise observou-se que IIA com GCE em joelhos de osteoartrite está associada com melhora sintomática de três semanas. Quando comparando com ácido hialurônico (AH) não houve nenhuma diferença até quatro semanas, mas entre quatro e 13 semanas, o AH foi superior à IIA com GCE em no mínimo uma variável (Bellamy *et al.*, 2005).

Em estudo envolvendo 300 pacientes com AR, submetidos à IIA em joelhos com HT ou acetone de triancinolona, 18% dos pacientes infiltrados com HT e 9% com acetone de triancinolona ficaram sem dor por 12 semanas. Após esse período, 59% dos pacientes infiltrados com HT mantiveram melhora, comparados com 44% do grupo acetone de triancinolona (Blyth *et al.*, 1994). Em revisão de literatura, Habbib *et al.* (2010) resumem que a IIA com GCE em joelhos melhora a dor e amplitude de movimento por um a três meses.

Os trabalhos abertos de McCarty (1972) relatam melhora da sinovite em 91% das articulações de mãos infiltradas com HT, submetidas à ortetização contínua por três semanas num seguimento de 21 meses, contra apenas 52% das articulações não infiltradas (McCarty, 1972). Os estudos mostraram ainda melhora em 75% dos 140 pacientes poliinfiltrados em até sete anos (McCarty *et al.*, 1995).

Estudos abertos com crianças com artrite idiopática juvenil (AIJ) mostraram melhora da sinovite pós IIA com HT em 60% a 82% dos pacientes por mais de seis meses (Padeh, Passwell, 1998; See, 1998; Zulian *et al.*, 2003); de

45% a 67%, por mais de um ano (See, 1998; Lepore *et al.*, 2002; Zulian *et al.*, 2003), e de 58% de melhora, por mais de dois anos (Neidel *et al.*, 2002; Zulian *et al.*, 2003).

Os melhores resultados pós IIA são encontrados nos indivíduos pauciarticular em AIJ, com remissão total maior que 80% por mais de seis meses (duração média de remissão de 13,9 meses) (Habib *et al.*, 2010).

Existem poucos trabalhos controlados, randomizados e prospectivos avaliando a efetividade do HT. Os trabalhos em pacientes com AR que comparam o HT com vários tipos de GCEs utilizados para IIAs, como succinato de hidrocortisona, acetonide de triancinolona (Blyth *et al.*, 1994; Zulian *et al.*, 2003), metilprednisolona, prednisolona ou betametasona (Bain *et al.*, 1972; Balogh; Jalava, Saario, 1983; Ruzsonyi; 1987; Bird *et al.*, 1979) demonstraram menor incidência de efeitos colaterais sistêmicos, maior efetividade e maior duração de efeito com o uso do HT.

Quando se compara o uso intra-articular com o uso sistêmico de GCEs em AR, observam-se poucos trabalhos na literatura, menos ainda quando esse GCE é o HT. Dois estudos demonstraram a superioridade do uso intra-articular do HT em relação ao o uso sistêmico (intramuscular) de GCE similar (acetonide de triancinolona) em pacientes com AR. O estudo de Konai *et al.*, (2009) demonstrou essa superioridade em IIA em uma única articulação (joelhos) de pacientes com AR (Konai *et al.*, 2009). O estudo de Furtado *et al.*, (2005) demonstrou que poli-infiltrações concomitantes (6-8 articulações) com HT são superiores a médio prazo à corticoterapia parenteral (intramuscular) com acetonide de triancinolona, quanto à efetividade e tolerância em pacientes com AR com atividade poliarticular (Furtado *et al.*, 2005).

Ainda não existe consenso em relação à dose ideal de HT para cada tipo de articulação. No entanto, recomendam-se doses de 5 mg a 10 mg para pequenas e de 20 mg a 40 mg para grandes articulações (Gray, Gottlieb, 1983; Bird, 2003), apesar de outros autores utilizarem doses maiores (de 5 mg a 20 mg) para pequenas articulações de mãos (Mc Carty, 1972).

Várias são as perguntas a serem respondidas em relação à IIA. O melhor GCE a ser utilizado já está definido (HT). No entanto, a dose ideal de GCE

para cada articulação, o benefício de guiar as IIA por imagem e a pertinência de usar drogas mais atrofiantes que o HT ainda são questões a serem definidas.

1.3.1.2. Infiltrações intra-articulares com outros fármacos

Vários estudos foram realizados comparando outros fármacos ao corticosteroide para o uso intra-articular. No entanto, mostraram resultados superiores para o GCE. Foram eles: morfina (Stein *et al.*, 1999), metotrexato (Gao *et al.*, 1998; Blyth *et al.*, 1998), rifampicina (Blyth *et al.*, 1998; Marchesoni *et al.*, 1993), mostarda nitrogenada (Scherbel *et al.*, 1957), tetraciclina (Hassell *et al.*, 1994), tiotepa (*thiotepa*) (Pardini, Akel, 1995), anticorpo monoclonal anti-CD₄ (Veale *et al.*, 1999), gamablogulina policlonal e morruato de sódio (*sodium morrhuate*) (Bagge *et al.*, 1996; Menninger *et al.*, 1994). As infiltrações com rifampicina cursavam com artrite reacional havendo necessidade de várias IIAs para obtenção do efeito desejado; por isso não é utilizada com frequência na clínica médica (Caruso, 1997; Blyth *et al.*, 1998).

O ácido ósmico é um agente oxidante usado como fixador de microscópico, que foi muito utilizado entre os franceses. É comercializado a 2%, sendo diluído em solução salina, passando a 1%. Era utilizado preferencialmente em joelhos e quadris, pelo risco do refluxo cutâneo (necrose, ou atrofia ou pigmentação). Estudos comparativos mostraram superioridade em relação ao placebo (Nissila *et al.*, 1977) e ao acetato de hidrocortisona (Nissila, 1975), porém, o HT foi superior ao ácido ósmico, após seis meses de acompanhamento (Anttinen Oka, 1975).

Há na literatura alguns estudos utilizando drogas anti TNF alfa (anti-TNF α) pela via intra-articular também com objetivo de diminuir a inflamação articular em pacientes com artropatias inflamatórias. Alguns trabalhos abertos tiveram resultados promissores (Dreher *et al.*, 2001; Bliddal *et al.*, 2002; Osborn, 2002; Nikas *et al.*, 2004; Chatzigiannis *et al.*, 2004; Conti *et al.*, 2005; Schatteman *et al.*, 2006). No entanto, outros trabalhos não demonstraram superioridade do anti-TNF α (Bokarewa, Tarkowski *et al.*, 2003; Bliddal *et al.*, 2006) e apenas esse último foi controlado. Em estudo aberto utilizando anti-TNF α associado a GCE pela via IIA demonstrou melhora prolongada da artrite de joelho, em três dos 5 pacientes com AR (Haroon, O' Gradaigh, 2010). Desta forma, não há até o

momento consenso sobre a efetividade do seu anti-TNF α para o uso intra-articular.

1.3.2. Sinovectomia radioisotópica

A sinovectomia radioisotópica, ou radiossinovectomia ou ainda radiosinoviórtese, consiste em um procedimento de IIA, no qual a droga injetada é um radiofármaco com emissão principalmente de radiação beta (β). Esse procedimento tem a capacidade de realizar radiação direta altamente seletiva, penetrando nas camadas sinoviais levando à fibrose da sinóvia e, conseqüentemente, à atrofia do *pannus* da AR (Schneider *et al.*, 2005).

1.3.2.1. Histórico

Fellinger e Schmid (1952) foram os primeiros a descreverem a técnica da sinovectomia radioisotópica (Fellinger, Schmid, 1952). Em 1963, Ansell *et al.*, (1963) relataram resultados satisfatórios com infiltrações intra-articulares com Ouro-198 coloidal (^{198}Au) em artrite crônica de joelho, e desde então, esse procedimento passou a ser utilizado no tratamento das sinovites em artropatias inflamatórias (Ansell *et al.*, 1963). Delbarre foi um dos pioneiros na utilização da sinovectomia radioisotópica e o primeiro a introduzir o termo “sinoviórtese” em 1968, que significa “restauração” ou “órtese da sinóvia” (Delbarre *et al.*, 1968).

Posteriormente, observou-se que a sinovectomia com ^{198}Au apresentava elevados níveis de escapes extra-articulares e, por isso, diminuiu-se sua utilização. Deu-se, então, preferência ao Ítrio 90 (^{90}Y), pela ausência de radiação gama (γ), menor exposição de radiação ao paciente, maior penetração tecidual e baixo escape extra-articular. Dessa forma, o uso do ^{90}Y foi avaliado em vários estudos [Bridgman *et al.*, 1971, 1973; Delbarre *et al.*, 1974; Menkes *et al.*, 1977a; Szanto, 1977; Yates *et al.*, 1979; Sheppard *et al.*, 1981; ARC (*Arthritis and Rheumatism Council Multicentre Radiosynoviorthesis Trial Group*), 1984; Grant *et al.*, 1992; Jahangier *et al.*, 2005], sendo o radioisótopo mais estudado para o uso intra-articular.

A sinovectomia radioisotópica é procedimento realizado principalmente na Europa, na Austrália e no Canadá, onde são usadas três drogas betas emissoras: ^{90}Y , ^{169}Er e ^{186}Re . É largamente utilizada na Europa e difundida em

vários dos seus países, com número de infiltrações superior a 4000 por ano, entre 1991 e 1993 (Clunie, Ell, 1995).

A Associação Europeia de Medicina Nuclear (*European Association of Nuclear Medicine - EANM*) recomenda para o uso intra-articular esses três radioisótopos: ^{90}Y , ^{169}Er e ^{186}Re . O ^{90}Y é indicado para sinovectomia de joelho, o ^{186}Re para médias articulações e o ^{169}Er para pequenas articulações de mãos e pés (Clunie, Fischer, 2003).

1.3.2.2. Princípios e características gerais da sinovectomia radioisotópica

Esse método consiste em injetar dentro da articulação, geralmente com controle de fluoroscopia, um radiofármaco com propriedade de emissão de radiação β que permite realizar radiação direta e seletiva local sobre a sinóvia inflamada. A intenção é provocar necrose nos sinoviócitos superficiais irradiados com posterior esclerose e desaparecimento do infiltrado inflamatório da sinóvia. Esse processo desenvolve-se em período de três a seis meses e é acompanhado pelo desaparecimento dos sinais clínicos inflamatórios (Menkes, 1988). Os radioisótopos utilizados para esse procedimento estão geralmente sob a forma coloidal ou particulada com tamanhos de partículas ideais para serem fagocitados pelos macrófagos (em torno de $10\mu\text{m}$) e que garante uma drenagem linfática mínima, diminuindo possibilidade de irradiação sistêmica (Schneider *et al.*, 2005). Os radioisótopos ^{90}Y , ^{169}Er e ^{186}Re são comercializados na forma coloidal e o Samário-153 hidroxapatita ($^{153}\text{SmPHYP}$) na forma particulada, sendo ligado ao sal hidroxapatita. O ^{90}Y também pode ser carregado pela hidroxapatita e pode ser usado para sinovectomia (Khalid, Mushtaq, 2005).

Após a injeção do radioisótopo no meio intra-articular, há fagocitose de suas partículas por células sinoviais. No primeiro dia, ocorre necrose dos sinoviócitos com subsequente necrose das camadas superficiais, levando à diminuição do tamanho e do número dessas camadas. Após alguns meses, observa-se fibrose da sinóvia. Após a sinovectomia radioisotópica, teoricamente, não há prejuízo da cartilagem, pois ela é naturalmente pouco vascularizada e, por conseguinte, radorresistente. (Schneider *et al.*, 2005).

Em um estudo francês de avaliação anátomo-patológica da sinóvia de joelhos de pacientes com artropatias inflamatórias submetidos à sinovectomia

pelo ^{90}Y , observou-se alguns achados: após 5 a 18 meses do procedimento, verificou-se atrofia sinovial importante, com desaparecimento das vilosidades e dos depósitos fibrinosos; e os sinoviócitos tornaram-se pequenos com citoplasma pouco abundante (Roques *et al.*, 1974). Guiraudon (1972) relatou que, nos primeiros dias ou primeiras semanas após o procedimento, já é possível verificar necrose fibrinoide superficial importante (Guiraudon, 1972). Outros autores verificaram que nas primeiras semanas podem ocorrer fenômenos reacionais e a sinóvia pode se apresentar hiperplasiada com volumosos sinoviócitos. Somente após um mês, observa-se a fibrose sinovial (Yates, 1973; Roques *et al.*, 1974). Obviamente os estudos acima citados são antigos e tem como limitações o número pequeno de pacientes e a falta de correlação com exames de imagem não disponíveis na época em que foram realizados.

A preocupação principal de quem realiza sinovectomia radioisotópica é utilizar um produto suficientemente ativo para agir em profundidade na sinóvia, que não seja tóxico, nem absorvível. Isso é obtido com radioisótopos com radiação β , menor radiação gama, sob forma particulada ou de coloide com tamanho ideal para ser fagocitado pelos sinoviócitos, evitando assim, a migração das moléculas para os vasos linfáticos e sua difusão sistêmica (Menkes, 1988).

Assim, os radioisótopos ideais para esse procedimento devem apresentar as seguintes características: emissão principalmente de radiação β , que possui a capacidade de penetração ideal na sinóvia hipertrofiada (penetração nos tecidos de 5 a 10 mm); menor emissão de radiação alfa (α), que possui pouca penetração na sinóvia; menor emissão de radiação gama, que é geralmente utilizada para formação de imagem e com penetração além da sinóvia; o radioisótopo ou radionuclídeo deve ser ligado a uma partícula carreadora sob forma de coloide ou particulada e se manter estável durante o curso do tratamento; o radioisótopo ligado à partícula carreadora deve ter tamanho de 5 a 10 μm , ideal para ser fagocitado pelos sinoviócitos, no entanto, não tão pequena que extravase da articulação antes que seja fagocitada; pode ser diluído em soro fisiológico para ter distribuição homogênea no líquido sinovial e estabilidade intra-articular suficiente para realizar radiação local da articulação envolvida e, conseqüentemente, menor radiação sistêmica; o radiofármaco deve ser também biodegradável, para evitar a formação de tecido granulomatoso e seu produto de

degradação deve ser rapidamente eliminado do organismo; e por fim, deve ter meia-vida curta, o que permite pouca exposição à radiação, no entanto, com tempo viável para transporte e comercialização (Schneider *et al.*, 2005).

Existem várias drogas emissoras de radiação utilizadas para sinovectomia radioisotópica em conjunto com corticosteroide ou isoladamente, sendo que os radioisótopos mais utilizados são ^{90}Y , ^{169}Er e ^{186}Re . O produto radioativo é escolhido de acordo com a articulação tratada. Quanto maior a energia emitida pelo radioisótopo, maior será sua penetração tecidual (Clunie, Fischer, 2003).

O ^{90}Y pode ser comercializado como citrato ou silicato de ^{90}Y , mais comumente como citrato de ^{90}Y (^{90}Y -citrato), sob forma de coloide. Sua meia-vida é de 2,7 dias. É um emissor beta com emissão de energia de 2,25 MeV, o que garante penetração média e máxima tecidual de 3,6 mm e 11 mm, respectivamente. O ^{90}Y é, portanto, muito energético, penetrante e é utilizado exclusivamente no joelho, onde o *pannus* sinovial é particularmente de maior espessura. O ^{169}Er é comercializado como citrato de ^{169}Er (^{169}Er -citrato) também sob a forma coloidal. O ^{169}Er é um emissor beta com penetração média e máxima tecidual de 0,3 mm e 1,0 mm, respectivamente, e com meia-vida de 9,4 dias. O ^{169}Er tem emissão média de energia β de 0,099 MeV e máxima de 0,34 MeV, assim é pouco energético e pouco penetrante, o que permite ser utilizado em pequenas articulações como interfalângicas e metacarpofalângicas. O ^{186}Re é comercializado como sulfureto de ^{186}Re (^{186}Re -sulfureto) e tem características intermediárias, com penetração média e máxima tecidual de 1,2 mm e 3,7 mm respectivamente, meia-vida de 3,7 dias e emissão média de energia β de 0,349 MeV e máxima de 1,07 MeV, além de ter também emissão gama. Devido às características energéticas intermediárias em relação aos outros dois radioisótopos anteriores, é utilizado em articulações como punho e cotovelo, tornozelos, ombro e quadril [(Schneider *et al.*, 2005; Kampen *et al.*, 2007; *Cis bio international – Manual* (^{90}Y), 2007; (^{186}Re) 2007; (^{169}Er) 2005].

Trabalhos mais recentes com outros radiofármacos, como Disprósio-165 hidróxido férrico macroagregado (^{165}Dy), Hólmio-166 hidróxido férrico macroagregado (^{166}Ho), Fósforo-32 crômico fosfato (^{32}P) e o Samário-153 hidroxiapatita ($^{153}\text{SmPHYP}$), também avaliaram a sinovectomia radioisotópica em

animais e humanos (Mc Laren *et al.*, 1990; Herrick *et al.*, 1994; Edmonds *et al.*, 1994; O'Duffy *et al.*, 1999a; Makela *et al.*, 2004; dos Santos *et al.*, 2009).

O $^{153}\text{SmPHYP}$ é um radiofármaco ligado a hidroxiapatita (partícula carreadora) que garante sua ação intra-articular, sendo também fagocitado pelos macrófagos e com baixo escape extra-articular. Foi recentemente estudado para sinovectomia em pacientes com artropatias inflamatórias e há somente um estudo controlado envolvendo apenas pacientes com AR (dos Santos *et al.*, 2009).

Como já citado, os radiofármacos utilizados na sinovectomia radioisotópica têm radiação predominantemente β , com efeito principalmente local sobre a sinóvia e clinicamente tolerável. Além da baixa dose utilizada e da meia-vida curta do radioisótopo, a imobilização da articulação submetida ao procedimento também permite que ocorra o decaimento do radioisótopo na articulação, resultando em baixo escape extra-articular e sendo mínimas as doses excretadas pela urina. Por exemplo, o ^{90}Y e o $^{153}\text{SmPHYP}$ excretam na urina 0,4% e 0,007% respectivamente da atividade injetada, após 24 horas do procedimento. Para o $^{153}\text{SmPHYP}$, a excreção urinária se dá após a dissociação do ^{153}Sm e da hidroxiapatita (Clunie *et al.*, 1995).

Wagener *et al.* (1988) mensuraram que a dose de radiação máxima em gônada seria de 0,0006 Gy em caso de radiação máxima do linfonodo regional pós-sinovectomia por ^{90}Y de 222 MBq (6 mCi). Essa dose de 0,0006 Gy não é considerada perigosa em adultos.

Inicialmente, existia a preocupação quanto à relação entre sinovectomia radioisotópica e o aparecimento de neoplasia devido ao possível dano cromossômico e por descrição de relatos dos casos. (De La Chapelle *et al.*, 1972; Houvenagel *et al.*, 1991; *Cis bio international* - Manual, 2007).

Alguns trabalhos iniciais tinham demonstrado alterações cromossômicas ou anomalias citogenéticas após IIAs com radioisótopos (De La Chapelle *et al.*, 1972; Houvenagel *et al.*, 1991), porém foi verificado que a média da dose absorvida nos linfonodos diminui consideravelmente (de 1600 rads a 200 rads) com repouso no leito (Oka *et al.*, 1972), assim como as alterações citogenéticas (De La Clapelle *et al.*, 1972). Posteriormente, estudos vieram demonstrar que as alterações cromossômicas evidenciadas após sinovectomia

radioisotópica são semelhantes às aquelas ocasionadas por Iodo-131 no tratamento de tireoideopatias (De los Santos, Mazzaferri, 1990). Um estudo recente avaliou o efeito biológico do ^{90}Y e não verificou surgimento estatisticamente significativo de alterações cromossômicas em 20192 células analisadas de sangue pós radiosinovectomia. Antes da sinovectomia radioisotópica, a taxa de cromossomos dicêntricos era 0,25% e após o procedimento a taxa foi de 0,41% ($p > 0,05$). Conclui-se ser baixa a exposição de radiação corporal de indivíduos submetidos à sinovectomia radioisotópica pelo ^{90}Y (Voth *et al.*, 2006).

Em tratamento de mais de 20.000 articulações no seguimento máximo de 20 anos pós radiosinovectomia pelo ^{90}Y , ocorreram dois casos de neoplasia, um caso de reticulosarcoma ganglionar inguinal em paciente de 70 anos e um caso de leucemia mieloide crônica (*Cis bio international* - Manual, 2007). Em estudo em que se revisaram pacientes com AR que foram submetidos à sinovectomia pelo ^{90}Y no período de 1979-85 comparados a indivíduos que não receberam sinovectomia radioisotópica, concluiu-se que o tratamento com ^{90}Y não aumentou o risco de câncer (Vuorela *et al.*, 2003).

Não há, portanto, evidência científica quanto à relação entre sinovectomia radioisotópica e aparecimento de neoplasia. Isso se deve provavelmente a vários fatores: as doses utilizadas são pequenas; e é mínima a distribuição corporal do radiofármaco infiltrado (por exemplo, do ^{90}Y : 0,2 a 1,2%), devido à imobilização do paciente e à meia-vida curta do fármaco. Dessa forma, não é detectada na cintilografia, atividade radioisotópica corporal após uma semana, o que contribuiu para mínima exposição aos riscos da radiação (De La Chapelle *et al.*, 1972; Clunie, Fischer, 2003).

1.3.2.3. Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica

Conforme o Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica, devemos considerar esse procedimento principalmente nos pacientes que tiveram falência de pelo menos uma infiltração com corticosteroide intra-articular (Clunie, Fischer, 2003).

A sinovectomia radioisotópica é geralmente indicada nos casos refratários de artropatias inflamatórias, dentre elas, principalmente a AR. Também é indicada na artrite hemofílica, artropatia por deposição de cristais de pirofosfato

de cálcio, sinovite vilonodular pigmentar. Em casos de sinovectomia artroscópica incompleta e naqueles com sinovite refratária após cirurgia de prótese, também pode ser indicado esse procedimento com intuito de tratar a sinovite residual (Clunie, Fischer, 2003; Schneider *et al.*, 2005; Franssen *et al.*, 1989; Kerschbaumer *et al.*, 1996).

As contraindicações são: gravidez, amamentação, infecção local, ruptura de cisto poplíteo. Como contraindicações relativas têm-se a instabilidade articular e degeneração importante da articulação.

É recomendado que o intervalo entre a sinovectomia radioisotópica e procedimentos como artroscopia ou cirurgia articular deve ser de duas a seis semanas e para punção articular, de duas semanas. O intervalo mínimo entre duas sinovectomias radioisotópicas na mesma articulação é de seis meses (Clunie, Fischer, 2003).

Crianças e jovens têm contraindicações relativas para esse procedimento, exceto em situações bem definidas, cujos benefícios são superiores aos riscos (Clunie, Fischer, 2003).

O procedimento deve ser realizado em local ideal e com pessoal apto a seguir regras de biossegurança para uso de material radioativo. Articulações que não o joelho devem ser submetidas ao procedimento sob fluoroscopia, sendo recomendado o uso conjunto de GCE (metilprednisolona ou triancinolona) para evitar sinovite reativa e prolongar o tempo do fármaco na articulação. Deve ser mantido repouso articular por órtese e absoluto, no leito, por 48 horas após a intervenção. Esse repouso pode ocorrer em ambiente hospitalar ou domiciliar (Clunie *et al.*, 1995, 1996; O'Duffy *et al.*, 1999a; Edmonds *et al.*, 1994; dos Santos *et al.*, 2009). O repouso é justificado por estudos que demonstraram que essa conduta reduz o escape extra-articular do radiofármaco para o sistema linfático (De La Clapelle *et al.*, 1972; Winifield *et al.*, 1979). Não há necessidade de isolamento do paciente, pois apenas para doses acima de 30 mCi aplica-se essa conduta. Em indivíduos com mais de 40 anos, procura-se não ultrapassar dose máxima total de 15 mCi (Menkes, 1988).

Previamente ao procedimento, recomenda-se a realização de radiografia da articulação em questão. Outros métodos de imagens podem ser

utilizados, como cintilografia de tecidos moles, para avaliar a gravidade da atividade inflamatória articular; ultrassonografia e ressonância nuclear magnética (RM) da articulação comprometida, para mensurar a sinovite e investigar ruptura de cisto de Baker (Clunie, Fischer, 2003).

Os pacientes devem ser informados sobre o tratamento, incluindo o tempo provável de resposta, possibilidade de sinovite temporária após a IIA e sobre riscos associados ao procedimento como hemorragia local, infecções (muito raras), necrose de partes moles (rara), risco de associação com neoplasias (apesar da não evidência pela literatura), fraturas, reações alérgicas (muito raras) ou febre (Clunie, Fischer, 2003).

Os radiofármacos são excretados na urina principalmente durante os primeiros dois dias após a sinovectomia radioisotópica. Dessa forma é recomendado aos pacientes realizarem rigorosa higienização, separando as roupas na primeira semana, sobretudo as roupas íntimas, e efetuarem lavagem das mãos após o uso do toalete. Os pacientes com incontinência urinária devem ser cateterizados previamente ao uso do radiofármaco, devendo permanecer três a quatro dias com sonda vesical (Clunie, Fischer, 2003).

1.3.2.4. Evidência científica em sinovectomia radioisotópica

Como já citado, a sinovectomia radioisotópica é largamente utilizada, principalmente em países europeus.

As vantagens da sinovectomia radioisotópica comparada à cirúrgica seriam: menor tempo de hospitalização, menor custo, ser um procedimento pouco invasivo, menor número de complicações e ser opção terapêutica em pacientes idosos com maior risco cirúrgico (Siegel *et al.*, 2004; Schneider *et al.*, 2005).

Segundo alguns autores, a sinovectomia radioisotópica tem resultados semelhantes aos da sinovectomia cirúrgica, e garante segurança para o médico que faz o procedimento, quanto à radiação (Gumpel, Roles, 1975; Zink *et al.*, 2001; Siegel *et al.*, 2004).

No estudo de Nissila *et al.* (1978), os pacientes submetidos à sinovectomia cirúrgica apresentaram melhores resultados em relação ao uso

intra-articular do ^{90}Y e do ácido ósmico, no entanto, apresentaram maior progressão radiológica para osteoartrite, o que é conflitante (Nissila *et al.*, 1978).

Em estudo avaliando cirurgia seguida do uso intra-articular do ^{90}Y para o tratamento de sinovite vilonodular pigmentada recorrente, demonstrou-se melhora na função e nenhuma recorrência em 10 pacientes. Não se observou deteriorização radiológica ou complicação do procedimento. Cada paciente foi tratado com IIA de 15 a 25 mCi de ^{90}Y , após seis a oito semanas da sinovectomia cirúrgica (Shabat *et al.*, 2002). Em outro trabalho com 11 pacientes com sinovite vilonodular pigmentada em joelho e quadril tratados com essa associação, houve melhora significativa do edema, calor e amplitude de movimento no período de um ano (Kat *et al.*, 2000). Esses dois autores concluíram que a combinação de cirurgia com a radiossinovectomia do ^{90}Y para o tratamento da sinovite vilonodular pigmentada extensa é segura e efetiva (Shabat *et al.*, 2002; Kat *et al.*, 2000).

Wiss (1982) também concluiu que o ^{90}Y é útil no tratamento de pacientes com sinovite vilonodular pigmentada recorrente (Wiss, 1982). Já o estudo conduzido por Visser *et al.* (1999) não verificou diferença estatística entre três grupos avaliados: cirurgia isolada, cirurgia associada à radiossinovectomia e radiossinovectomia isolada. Porém não foi mencionada a extensão da sinovite desses pacientes e o número da amostra foi pequeno (38 pacientes) (de Visser *et al.*, 1999).

Apesar do uso consagrado da radiossinovectomia na prática clínica, existem poucos trabalhos controlados randomizados avaliando essa intervenção no tratamento de sinovite em pacientes com artropatias inflamatórias, mesmo em relação aos radioisótopos mais utilizados, ^{186}Re , ^{169}Er e o ^{90}Y .

Existem trabalhos controlados randomizados com o ^{186}Re (utilizado em articulações como cotovelo, tornozelo e quadril) que já demonstraram sua superioridade em relação à IIA com GCEs, como o HT (Göbel *et al.*, 1997) ou cortivazol (Tebib *et al.*, 2004) em seguimento de três e dois anos, respectivamente. Em estudo retrospectivo também se observaram resultados satisfatórios da radiossinovectomia com o ^{186}Re em tornozelos após falência da IIA com GCE (van der Zant *et al.*, 2004). Estudos não controlados de duração de 6 a 26 meses demonstraram resultados satisfatórios dessa intervenção (melhora

de 75 a 88%), incluindo redução da dor, da sinovite, melhora na função e efetividade global do tratamento (Jahangier *et al.*, 2001; Gratz *et al.*, 1999; Farahati *et al.*, 2002).

A maioria dos estudos com o ^{169}Er demonstrou bons resultados após sinovectomias radioisotópicas em pequenas articulações, como se vê a seguir. No estudo retrospectivo de Kampen *et al.* (2005) observou-se grande efetividade no tratamento de osteoartrite de quirodáctilos associada à sinovite. Em relação aos trabalhos controlados randomizados com placebo, um mostrou (Kahan *et al.*, 2004) superioridade em relação à salina, enquanto o outro não (Boussina *et al.*, 1979). Dos quatro trabalhos controlados randomizados versus IIA com GCE, três mostraram superioridade em relação à IIA com GCE (Menkes *et al.*, 1977b; Van der Zant *et al.*, 2007; Ruotsi *et al.*, 1979). Menkes *et al.*, (1977b) realizaram um estudo controlado duplo-cego com ^{169}Er e demonstraram sua superioridade estatisticamente significante (55% a 58% de melhora), quando comparado ao acetato de prednisolona (26 a 28%) para tratamento de sinovite de articulações das mãos em pacientes com AR (Menkes *et al.*, 1977b).

Em estudo recente controlado randomizado duplo cego em pacientes com falência à IIA com GCE, compararam-se sinovectomias radioisotópicas com ^{186}Re e ^{169}Er (associados à acetone de triancinolona) à IIA com acetone de triancinolona isolada em articulações com sinovite de extremidades superiores. Demonstrou-se superioridade das radiossinovectomias em período de um ano (van der Zant *et al.*, 2007).

Apenas um trabalho controlado randomizado duplo cego utilizando ^{169}Er não demonstrou diferença em relação ao acetato de metilprednisolona em pacientes com artropatias inflamatórias (Gumpel *et al.*, 1979).

Em relação à sinovectomia radioisotópica realizada com ^{90}Y , muitos trabalhos avaliaram sua efetividade, porém, em sua maioria, são trabalhos antigos com baixa qualidade metodológica (Bridgman *et al.*, 1971, 1973; Delbarre *et al.*, 1974; Menkes *et al.*, 1977a; Szanto, 1977; Nissila *et al.*, 1977; Yates *et al.*, 1979; ARC, 1984; Sheppard *et al.*, 1981; Grant *et al.*, 1992). Assim, apesar do ^{90}Y ter seu uso consagrado para radiossinovectomia, existem poucos estudos de boa qualidade metodológica que comprovem sua real efetividade.

Jones et al (1993) realizaram meta-análise sobre esse tema que incluiu 10 trabalhos controlados em pacientes com sinovite crônica de joelho. Na análise, somente dois trabalhos mostraram vantagens do ^{90}Y sobre a hexacetonide de triancinolona (Menkes *et al.*, 1977a) e acetato de metilprednisolona (Szanto, 1977). O primeiro encontrou superioridade do ^{90}Y sobre o HT (72% versus 52%, $p < 0,05$), porém o trabalho somente foi publicado em forma de *abstract* de congresso. O segundo, apesar de ter demonstrado aparente benefício significativo do ^{90}Y sobre a metilprednisolona em 12 meses (59% versus 14%, $p < 0,01$), apresentou defeitos metodológicos. Sua meta-análise concluiu que o ^{90}Y foi superior ao placebo (*odds ratio* 2,42), mas não ao HT (*odds ratio* 1,89) (Jones, 1993).

Uma revisão sistemática realizada por Heuft Dorenbosch et al. (2000) sobre radiossinovectomia com ^{90}Y no tratamento de sinovite de joelhos em AR concluiu que não há nenhuma evidência da superioridade do ^{90}Y sobre a IIA com corticosteroide. Nessa revisão, dos sete estudos identificados (Bridgman *et al.*, 1971; Bridgman *et al.*, 1973; Delbarre *et al.*, 1974; Szanto, 1977; Yates *et al.*, 1979; ARC, 1984; Grant *et al.*, 1992), somente dois seguiam os critérios metodológicos de seleção (Bridgman *et al.*, 1973; Grant *et al.*, 1992).

Dos quatro trabalhos controlados randomizados comparando ^{90}Y com placebo (Bridgman *et al.*, 1971; Bridgman *et al.*, 1973; Debarre *et al.*, 1974; Yates *et al.*, 1979) três mostraram superioridade do ^{90}Y (Bridgman *et al.*, 1971; Bridgman *et al.*, 1973; Debarre *et al.*, 1974).

Os dois trabalhos de Bridgman et al (1971, 1973) compararam radiossinovectomia com ^{90}Y versus salina (placebo), porém somente o segundo foi incluído na revisão de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000) por apresentar dados melhor definidos depois de um ano. O primeiro estudo incluiu 22 pacientes com artropatias variadas em um seguimento de seis meses e demonstrou melhora significativa de edema articular (circunferência) e goniométrica (flexo) nos pacientes que receberam ^{90}Y . O segundo trabalho de Bridgman *et al.* (1973) (duplo-cego) incluiu 44 joelhos e também observou diferença significativa a favor do ^{90}Y para amplitude de movimento e circunferência do joelho (Bridgman *et al.*, 1973). Os dois trabalhos incluíram pacientes com joelhos afetados bilateralmente e a baixa resposta relativa ao procedimento foi atribuída à dose baixa de radiação

utilizada do ^{90}Y (111 MBq ou 3 mCi). A melhora foi sustentada em 57% dos casos e, em 30%, o derrame articular foi completamente resolvido (Bridgman *et al.*, 1973).

Em trabalho duplo-cego em pacientes com AR, Delbarre *et al.* (1974) demonstraram superioridade estatisticamente significativa de 222 MBq (6 mCi) de ^{90}Y sobre placebo (Ítrio-89 não radioativo) em 146 radiossinovectomias de joelhos.

Apenas Yates *et al.* (1979) não encontraram diferença significativa entre ^{90}Y versus placebo, porém esse trabalho não foi incluído na revisão de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000) por falta de apresentação de dados (Yates *et al.*, 1979).

Dos seis trabalhos controlados randomizados comparando ^{90}Y com IIA com corticosteroide analisados na revisão de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000) e na revisão de Kampen *et al.* (2007) (Szanto, 1977; ARC, 1984; Menkes *et al.*, 1977a; Urbanova *et al.*, 1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007); Grant *et al.*, 1992; Jahangier *et al.*, 2005), três mostraram superioridade do ^{90}Y sobre esse último (Szanto, 1977; Menkes *et al.*, 1977a; Urbanova *et al.*, 1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007).

O estudo de Szanto (1977) incluiu 33 pacientes com diferentes formas de artrite e mostrou benefício significativo do ^{90}Y sobre a metilprednisolona (59% versus 14%, $p < 0,01$) em 12 meses. Esse trabalho foi excluído na revisão de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000) por apresentar defeitos metodológicos (Szanto, 1977).

O estudo duplo-cego de três braços de Urbanova *et al.* (1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007) comparou ^{90}Y isolado, triancinolona + ^{90}Y e triancinolona isolada e demonstrou que o ^{90}Y isolado foi superior ao GCE isolado em período de 12 meses. No entanto, a curto prazo, a combinação de triancinolona + ^{90}Y , assim como a triancinolona isolada, tiveram resultados semelhantes para dor e edema (Urbanova *et al.*, 1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007). Esse estudo, no entanto, é referido na revisão de Kampen *et al.* (2007) e não está publicado no *Medline*.

Menkes *et al.* (1977a) avaliaram 97 articulações em 72 pacientes após IIA com 150 MBq (4,05 mCi) de ^{90}Y versus 100 mg de ácido ósmico versus 40 mg

de HT. Observaram resultados bons e muito bons em 69,6%, 54,4% e 38,9%, respectivamente, demonstrando superioridade para o ^{90}Y . No entanto, esse trabalho foi publicado somente em anais de congresso.

O trabalho do ARC (1984) teve resultado inconclusivo, sendo finalizado prematuramente devido a problemas com recrutamento e por isso foi excluído da revisão de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000) (42% de melhora do ^{90}Y versus 47% do HT) (ARC, 1984).

O trabalho de Grant *et al.* (1992) comparou a efetividade do ^{90}Y versus HT em joelhos de pacientes com AR. Observou melhores resultados para o HT no período de seis meses e após esse período, apenas em relação à amplitude de movimento (Grant *et al.*, 1992).

Um estudo mais recente controlado randomizado duplo-cego comparou o uso do ^{90}Y associado a GCE à IIA com GCE isolado em 97 pacientes (113 joelhos) com artrite indiferenciada e AR no período de 18 meses; e não verificou diferença entre os grupos (Jahangier *et al.*, 2005). O GCE foi HT, sendo que 20 % recebeu acetone. No entanto, nesse estudo foram incluídos pacientes que já haviam sido refratários à IIA com GCE.

Kampen *et al.* em 2007 realizou ampla revisão sobre sinovectomia radioisotópica e comenta que os estudos de meta-análise e revisão sistemática de Jones *et al.* (1993) e de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000), respectivamente, avaliaram um número pequeno de pacientes (20 a 50) por meio da rigorosa seleção dos estudos, o que não traduz a grande experiência positiva na prática clínica do ^{90}Y . Essa impressão é sugerida pelos relatos de mais de 1000 pacientes tratados em estudo de Clunie, EII (1995). Em revisão com meta-análise, van der Zant *et al.* (2009), foi relatado que as taxas de sucesso da sinovectomia radioisotópica são elevadas, mas as diferenças em relação à IIA com GCE são menos evidentes, embora haja grande heterogeneidade dos estudos (van der Zant *et al.*, 2009).

Também em contraste às revisões de Jones *et al.* (1993) e de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000), temos os resultados da meta-análise de Kresnik *et al.*, (2002) que incluiu não somente estudos controlados, mas também estudos abertos e longitudinais. De 2190 articulações tratadas, 1417 foram

radiossinovectomias de joelhos com ^{90}Y com tempo de acompanhamento de um ano (estudos do período de 1971 a 1999). Esse estudo estabeleceu uma classificação de indicações desse procedimento para AR. As indicações foram classificadas em apropriada: AR precoce sem alterações radiográficas; aceitável: AR com classificação radiográfica Steinbrocker I/II; e arriscada: AR com classificação Steinbrocker III, IV. Verificaram-se também melhores resultados para pacientes hemofílicos, com sinovite vilonodular pigmentada e pacientes com AR sem alterações degenerativas à radiografia, destacando os piores resultados naqueles pacientes com alterações degenerativas mais avançadas (Kresnik *et al.*, 2002).

Quanto à porcentagem de melhora atribuída à sinovectomia radioisotópica, os estudos mais recentes demonstraram resultados que variam de acordo com a enfermidade. Kresnik *et al.* (2002) relataram taxa de resposta de 60 a 80% para pacientes com osteoartrite com alterações leves a moderadas na radiografia. Em estudo retrospectivo, Jahangier *et al.* (2005) observaram resposta de 75% para artrite psoriática e 76% para pelve espondilite anquilosante. Para artrite por cristais verificou-se porcentagem de melhora de 40 a 70%, para sinovite vilonodular pigmentada de 25 a 100%, para artrite hemofílica de 64 a 70% e para sinovite pós-prótese de 60% (Jahangier *et al.*, 2005).

Novos radiofármacos estão sendo empregados para sinovectomias radioisotópicas com o Disprósio-165 hidróxido férrico macroagregado (^{165}Dy), o hólmio-166 hidróxido férrico macroagregado (^{166}Ho) e o $^{153}\text{SmPHYP}$. O ^{165}Dy tem a característica especial de ter meia-vida curta, requerendo curto período de imobilização. Estudos abertos com ^{165}Dy para tratamento de sinovite em joelhos de pacientes com AR tiveram resultados promissores (Sledge *et al.*, 1986, 1987). Também foi empregado um estudo aberto em tornozelos de pacientes com sinovite refratária e mostrou boa resposta em 65% e nenhuma complicação (Barnes *et al.*, 1994).

Em trabalho controlado randomizado duplo cego Edmonds *et al.* (1994) verificaram que a sinovectomia com ^{165}Dy pode ser tão efetiva quanto à do ^{90}Y (ambos associados com metilprednisolona) para melhora da sinovite em pacientes com AR e osteoartrite.

Estudo avaliando a sinovectomia com ^{166}Ho verificou segurança desse radioisótopo em joelhos de pacientes com AR (Song *et al.*, 2001); porém o estudo tem a limitação de ter sido aberto. Lee *et al.*, (2003) avaliaram por RM os resultados da sinovectomia radioisotópica por ^{166}Ho em joelhos de pacientes com AR no período de quatro meses e verificaram diminuição significativa da EVA de dor e do edema articular na RM nesse período (Lee *et al.*, 2003).

O Samário-153 EDTMP (etileno-amino-tetrametileno-fosfônico) é um composto químico de fósforo administrado por via endovenosa e atualmente é utilizado como opção terapêutica no combate da dor óssea metastática difusa, permitindo a redução do uso de analgésicos (Zequi *et al.*, 1999). Por sua afinidade em áreas de atividade osteoblástica, esse radioisótopo também já foi empregado em doenças como espondilite anquilosante, doença de Paget e AR, objetivando o controle da dor refratária às terapias convencionais (Alberts *et al.*, 1995).

O $^{153}\text{SmPHYP}$ (Samário-153 hidroxapatita) é um radiofármaco que é ligado à hidroxapatita, que tem emissão principalmente de radiação β . É também produzido no Brasil pelo IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) e foi desenvolvido para o uso intra-articular em sinovectomia radioisotópica (Clunie *et al.*, 1995; Chinol *et al.*, 1993).

O $^{153}\text{SmPHYP}$ é um isótopo radioativo com meia-vida de 46,3 horas, com capacidade de emissão de radiação β de 0,70 MeV, resultando em penetração tecidual média de 0,7 mm e máxima de 3,1 mm (Johnson *et al.*, 1995). Também possui radiação γ , assim o equipamento convencional de γ câmera permite avaliar sua distribuição em órgãos e tecidos (Clunie *et al.*, 1995).

As partículas de hidroxapatita possuem tamanho que variam de 5 a 45 μm , com média de 16 μm , tamanho que ainda possibilita serem fagocitadas pelos sinoviócitos após sua injeção intra-articular (Clunie *et al.*, 1995).

Estudos avaliando a biodistribuição desse radiofármaco verificaram seus baixos níveis de escape extra-articular. Em 1993, o estudo de Chinol *et al.* com infiltrações de $^{153}\text{SmPHYP}$ e ^{186}Re em joelhos de coelhos normais e com

artrite antígeno-induzida demonstrou baixos níveis de escape (< 0,1%) do radiofármaco da articulação infiltrada (Chinol *et al.*, 1993).

Além disso, as análises histológicas do estudo de Chinol *et al.* (1993) mostraram que as partículas de hidroxiapatita são distribuídas profundamente na sinóvia, sugerindo que alta energia β pode não ser necessária para tratamento de articulações muito inflamadas como joelho (Chinol *et al.*, 1993).

Em 1995, Clunie *et al.* documentaram a biodistribuição depois da infiltração intra-articular com $^{153}\text{SmPHYP}$ em 13 pacientes com sinovite crônica de joelho. Verificaram atividade extra-articular de 0 a 3% (média 0,7%) até sete dias após o procedimento. Foi verificado acúmulo em órgãos em seis pacientes (46%) e nenhum caso de concentração extra-articular da droga em sete pacientes. Em quatro pacientes verificou-se atividade em pulmões, o que pode ser devido a traumatismos sinoviais durante o procedimento (0,68% da atividade injetada ou 0,102 mCi). Após 24 horas, a distribuição em linfonodos e fígado foi 0,29% (0,0435 mCi) e 0,62% (0,093 mCi) da atividade injetada, respectivamente. Os autores também concluíram que a distribuição intra-articular é dependente de adequada flexão dos joelhos imediatamente após a infiltração e que pode ser influenciada pelo tamanho das partículas do fármaco (Clunie *et al.*, 1995).

A facilidade com que as partículas do $^{153}\text{SmPHYP}$ são marcadas e suas características (como baixo escape da articulação) sugerem que esse radiofármaco seja potencialmente útil para o tratamento das sinovites crônicas (Clunie *et al.*, 1995).

Em estudo onde se realizou análise cromossômica de linfócitos periféricos após radiossinovectomia com $^{153}\text{SmPHYP}$, não se identificaram alterações cromossômicas em pacientes submetidos à sinovectomia pelo $^{153}\text{SmPHYP}$ (O'Duffy *et al.*, 1999b).

Em 1996, Clunie *et al.* (1996) estudaram a resposta clínica da radiossinovectomia com $^{153}\text{SmPHYP}$ combinada com injeção do HT em sinovite de joelho de 18 pacientes com AR. Mostraram boa tolerabilidade do radiofármaco, bem como uma resposta positiva em 44% dos pacientes um ano após o tratamento, porém o estudo tem a limitação de não ter sido controlado. Nenhum efeito colateral indesejável foi verificado nesse estudo (Clunie *et al.*, 1996).

O'Duffy *et al.* (1999a) realizaram estudo randomizado duplo-cego que comparou infiltrações de HT associado ao $^{153}\text{SmPHYP}$ com HT isolado em 60 pacientes com sinovite de joelhos e não mostraram benefício estatisticamente significativa da combinação depois de um ano de acompanhamento. O estudo incluiu pacientes com AR, artrite psoriática, espondilite anquilosante, artrite reativa, artrites soronegativas e outras. Como limitações, esse estudo incluía enfermidades reumáticas completamente distintas e tinha instrumentos de avaliação limitados (O'Duffy *et al.*, 1999a).

O'Duffy *et al.* (1999) realizaram trabalho controlado semelhante, mas avaliaram apenas alterações na ressonância magnética (RM) e verificaram diminuição da sinovite do joelho estatisticamente maior no grupo de IIA com HT isolado, no seguimento de três meses (Clunie *et al.*, 1999). No entanto, foram analisadas apenas as alterações na RM e não foram aplicados instrumentos de avaliação clínica, de função ou qualidade de vida com tempo menor de avaliação (3 meses).

Dos Santos *et al.* (2009) realizaram trabalho controlado duplo cego comparando sinovectomia com $^{153}\text{SmPHYP}$ associado ao HT com HT isolado, porém incluiu amostra homogenia com apenas joelhos de pacientes (60) com AR. No período de um ano, não se verificou diferença estatística entre os grupos quanto a variáveis de inflamação local e variáveis funcionais. Observaram-se mais efeitos adversos para a combinação $^{153}\text{SmPHYP}$ associada ao HT, porém os mesmos foram leves e transitórios.

Comparado ao ^{90}Y , que é o radiofármaco mais utilizado para sinovectomia radioisotópica, o $^{153}\text{SmPHYP}$ tem uma meia-vida menor, de 1,9 dias, já o ^{90}Y tem meia-vida de 2,7 dias. A penetração máxima (3,1 mm) e média (0,7 mm) do $^{153}\text{SmPHYP}$ é semelhante ao ^{186}Re (3,6 mm e 1,1 mm, respectivamente) que é usado em articulações menores, como cotovelos, punhos e tornozelos. Assim como o ^{186}Re , o $^{153}\text{SmPHYP}$ poderia ser útil nessas articulações. No entanto, essa hipótese ainda não foi comprovada por meio de estudos controlados. No entanto, o estudo de Chinol *et al.* (1993) mostraram que as partículas de hidroxiapatita são distribuídas profundamente na sinóvia, sugerindo que alta energia β pode não ser necessária para tratamento de articulações muito inflamadas como joelho.

Já o ^{90}Y , com penetração média de 3,6 mm e máxima de 10,9 mm, tem a limitação de somente poder ser utilizado para joelhos. A dose efetiva do $^{153}\text{SmPHYP}$ é igual a 3,8 mSv, o que é equivalente à recebida em uma cintilografia óssea com tecnécio (3,7 a 6 mSv) e é menor que a dose estimada na sinovectomia com ^{90}Y . O $^{153}\text{SmPHYP}$ por emitir radiação gama pode ser verificado sua distribuição corporal pelo equipamento gamacâmera, já o ^{90}Y tem emissão de apenas radiação beta (Schneider *et al.*, 2005).

O escape extra-articular do $^{153}\text{SmPHYP}$, avaliado através da cintilografia, é de 0 a 3% e foi detectado no pulmão, fígado e linfonodos regionais, enquanto para o ^{90}Y variou de 0,2 a 1,2% (Clunie *et al.*, 1995, O'Duffy *et al.*, 1999a).

A produção nacional do ^{90}Y citrato coloidal ainda não existe, sendo sua importação necessária, o que encarece o seu uso. No entanto, a produção do ^{90}Y ligado à hidroxiapatita já existe pelo IPEN desde 2007. A produção nacional desse radiofármaco é interessante, tanto no que diz respeito a custos, quanto à facilitação da logística do procedimento.

1.4. Justificativa

A radiosinovectomia é uma possibilidade terapêutica em pacientes com sinovite crônica.

Existem poucos estudos bem delineados na literatura comparando ^{90}Y com GCE e poucos comparando com HT. Para o $^{153}\text{SmPHYP}$, existem apenas três trabalhos controlados randomizados e, desses, apenas um envolvendo somente pacientes com AR.

Como as radiosinovectomias com $^{153}\text{SmPHYP}$ e ^{90}Y podem ser efetivas no tratamento dos pacientes com AR e sinovite crônica e esses são dois radiofármacos promissores no nosso país, realizamos um estudo controlado randomizado que comprove seus efeitos terapêuticos.

2. OBJETIVOS

Comparar a efetividade e tolerância da sinovectomia radioisotópica realizada pelo ^{90}Y e pelo $^{153}\text{SmPHYP}$ associados ao HT no tratamento de sinovite crônica de joelhos em pacientes com AR.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo prospectivo, controlado, randomizado, duplo cego, comparando dois tipos de sinovectomias radioisotópicas ($^{153}\text{SmPHYP}$ e ^{90}Y) associados ao HT versus IIA com HT isolado em 90 pacientes com AR e sinovite crônica em joelho.

3.2. Pacientes

Foram estudados pacientes com quatro ou mais critérios para AR segundo o ACR (*American College of Rheumatology*) (Arnett *et al.*, 1988), acompanhados regularmente no ambulatório de AR da disciplina de Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Anexo 1).

3.2.1. Cálculo da amostra

Para o cálculo do N (número) da amostra foi utilizado o software MINITAB 14.0 e aplicado o teste Anova de medidas repetidas como método estatístico. A escala visual analógica (EVA) para dor no joelho estudado foi considerada a variável principal do estudo e a mudança de dois pontos nessa escala foi considerada com significância clínica.

Para o cálculo da amostra foi considerado um poder ($1-\beta$) de 80%, β de 20%, significância (α , alfa) de 5%. Considerou-se uma diferença detectável igual a 2,0 pontos na escala de EVA de dor, medida seis vezes ao longo do tempo, em três grupos independentes e desvio-padrão igual a 1,7 pontos.

De acordo com esses parâmetros foi aplicado teste Anova de medidas repetidas utilizando o software MINITAB 14.0 e obteve-se um N de 30 para cada grupo de intervenção.

3.2.2. Critérios de inclusão

Para participar do estudo, os pacientes preencheram os seguintes critérios:

- Classificação como AR segundo o ACR (Arnett *et al.*, 1988), com sinovite ativa (dor e edema) de joelho há mais de seis semanas;
- Homens e mulheres com idade entre 18 a 65 anos;
- Ausência de risco de gravidez (mulheres com antecedentes de histerectomia, laqueadura e menopausa);
- Dor no joelho a ser estudada com EVA (escala visual analógica) ≥ 5 ;
- Uso estável de GCE nos últimos 30 dias;
- Uso estável de DMARD (tipo e dose), nos últimos três meses antecedentes à inclusão no estudo.
- Ser alfabetizado;
- Ter lido, aceito e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo (Anexo 2).

3.2.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentavam algum dos seguintes critérios:

- Incapacidade de comunicar-se e/ou analfabetos;
- Coagulopatia;
- Lesão de pele no joelho a ser estudado;
- Infecção ou suspeita de infecção no joelho a ser estudado;
- Clínica de ruptura de cisto de Baker no joelho a ser estudado;
- Procedimento cirúrgico prévio no joelho a ser estudado;
- Mulheres em amamentação;

- Infiltração recente com corticosteroide no joelho a ser estudado, nos últimos três meses;
- Qualquer intervenção no joelho a ser estudado, nos últimos três meses (reabilitação, órtese, acupuntura);
- Incontinência urinária.
- Classe funcional IV para AR.

Os pacientes foram pré-selecionados por meio de entrevista realizada antes das consultas no ambulatório, sendo interrogados a respeito da doença de base e presença de dor, edema do joelho há mais de seis semanas. Após a confirmação de sinovite no joelho, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão.

Para a seleção dos pacientes foi realizado sigilo de alocação.

No dia do procedimento, os dados demográficos dos pacientes foram notificados em ficha de avaliação (Anexo 3), onde constavam identificação completa, tempo prévio de doença, critérios de diagnóstico para AR, tipo funcional para AR, comorbidades, outras atividades da AR, infiltrações prévias, dose de GCE, número de comprimidos de diclofenaco por dia, dose e tipo de DMARD.

No caso de sinovite bilateral de joelhos, foi infiltrado aquele com maior pontuação na EVA de dor. Foi permitida inclusão de um mesmo paciente mais de uma vez no estudo, contanto que preenchesse os critérios de inclusão após três meses da primeira intervenção e apresentasse sinovite no joelho contralateral. Não foi permitida a reinclusão do mesmo joelho no estudo. Nesses casos, os pacientes foram randomizados duas vezes (um para cada joelho), sendo submetidos às mesmas avaliações e com mesmo tempo de acompanhamento. Dessa forma, o paciente só foi randomizado novamente para a intervenção no joelho contralateral se, após período de três meses da intervenção do primeiro joelho, continuasse preenchendo os critérios de inclusão.

Durante o período de três meses de acompanhamento, foram mantidas estáveis as DMARDs, podendo ser alterada a dose de prednisona e diclofenaco. Após esse período de três meses, houve flexibilidade para as seguintes intervenções: mudança das DMARDs de acordo com a necessidade e atividade

da doença, fisioterapia, acupuntura e infiltrações. Essas intervenções foram consideradas variáveis analisadas estatisticamente.

Dessa forma, foi também permitida a infiltração com HT no mesmo joelho após três meses da primeira intervenção, porém esses pacientes continuaram pertencendo ao mesmo grupo inicial e mantiveram-se no estudo para reavaliações futuras.

Previamente ao procedimento foram realizadas radiografias ântero-posteriores e perfis com carga dos joelhos estudados e posterior avaliação “cega”, para classificação segundo escala de Kellgren-Lawrence (Kellgren, Lawrence, 1957).

3.3. Intervenção

Os pacientes foram randomizados por sorteio simples, utilizando-se envelopes opacos e selados com sigilo de alocação, em um dos três grupos de tratamentos descritos abaixo:

- **Grupo Sm/HT: grupo Samário-153 hidroxiapatita**

Grupo formado por trinta joelhos que foram submetidos à IIA com 555 MBq (15 mCi) de $^{153}\text{SmPHYP}$ + 40 mg de HT.

- **Grupo Y /HT: grupo Ítrio-90**

Grupo formado por trinta joelhos que foram submetidos à IIA com 185 MBq (5 mCi) de ^{90}Y + 40 mg de HT.

- **Grupo HT: controle**

Grupo formado por trinta joelhos que foram submetidos à IIA com 40 mg de HT.

3.3.1. Procedimento de infiltração intra-articular

Os procedimentos foram realizados pelo mesmo pesquisador também responsável pela randomização e pelo acompanhamento horizontal dos mesmos, mas não responsável pelas avaliações do estudo.

O ^{90}Y e o $^{153}\text{SmPHYP}$ foram fornecidos pelo IPEN. A produção do $^{153}\text{SmPHYP}$ pelo IPEN era sempre realizada às quartas-feiras, com fornecimento às quintas-feiras e calibração para o uso às sextas-feiras.

O ^{90}Y foi importado pelo IPEN do exterior através da empresa *Cis Bio Schering International*, da França, com datas programadas uma vez por mês. A chegada do ^{90}Y no Brasil dava-se às quartas ou quintas-feiras, podendo ser utilizados às sextas-feiras. Dessa forma, todos os procedimentos de IIA foram realizados às sextas-feiras e os grupos geralmente eram mistos, ou seja, conforme a randomização poderia haver IIA para o grupo HT, grupo Sm/HT ou grupo Y/HT, na tentativa de evitar *bias*.

Os procedimentos foram realizados sempre na mesma sala de radioscopia e, às sextas-feiras, em setor de Medicina Nuclear do Instituto do Sono da UNIFESP, seguindo regras de biossegurança para o uso de material radioativo (Clunie, Fischer, 2003) e conforme Relatório de Análise de Segurança no Manuseio de Material Radioativo, aprovado pelo Núcleo de Proteção Radiológica da UNIFESP (Medeiros, 1998; anexo 1).

Todos os profissionais envolvidos utilizavam aventais de chumbo, luvas descartáveis e dosímetros individuais. Todas as salas eram revestidas com chumbo, tinham dimensões adequadas e eram monitorizadas com dosímetro ambiental. A sala de radioscopia apresentava bancadas forradas com papéis descartáveis e o local do procedimento também foi forrado com plástico e material absorvente.

A aspiração do material radioativo para seringa com rosca foi realizada por um profissional apto para o manuseio desses materiais (biomédico), sobre uma mesa de aço inoxidável com profundidade adequada e através de proteção de vidro plumbífero. Posteriormente, aspiravam-se 5 ml de soro fisiológico a 0,9% para diluição do radioisótopo. As seringas eram protegidas por agulhas tampadas e com protetor metálico e colocadas em maleta blindada, especial para o transporte desses materiais, para então serem transportadas para a sala de procedimentos, prontas para o uso. Após os procedimentos, os resíduos foram acondicionados em caixas especiais com identificação do radioisótopo e anotado

o tempo de decaimento de 31 dias conforme Relatório de Análise de Segurança no Manuseio de Material Radioativo (Anexo 1).

Assim, toda a manipulação, área física, segregação e descarte do material radioativo estavam de acordo com as normas do CNEM (Comissão Nacional de Energia Nuclear) (Medeiros, 1998).

Foram utilizadas agulhas e seringas descartáveis, bem como os procedimentos habituais para a manipulação da droga radioativa (Clunie, Fischer, 2003). Seringas com rosca eram conectadas em torneira de três vias para evitar o refluxo dos medicamentos injetados. Utilizou-se agulha 50x8 mm com o objetivo de permitir adequada penetração intra-articular, na tentativa de diminuir a possibilidade de refluxo extra-articular das drogas infiltradas.

Os pacientes foram submetidos ao procedimento de IIA deitados confortavelmente em decúbito dorsal em uma superfície coberta com plástico e material absorvente. Realizou-se assepsia e antisepsia local com povidine tópico, na superfície cutânea do joelho, antes do procedimento.

Utilizou-se dose do HT e técnica de abordagem súpero-lateral de acordo com a literatura (McCarty, 1972; Bird, 2003; Ayril, 2001). A dose de $^{153}\text{SmPHYP}$ (15 mCi) utilizada nesse trabalho coincidiu com a do último trabalho controlado randomizado com esse radioisótopo (O'Duffy *et al.*, 1999a). A dose do ^{90}Y foi estabelecida com base na literatura (Gumpel, Roles, 1975; Menkes *et al.*, 1977^a; Yates *et al.*, 1979; ARC, 1984; Boerbooms *et al.*, 1985; Sheppard *et al.*, 1981; Jahangier *et al.*, 2005).

As IIAs foram realizadas com o auxílio de fluoroscopia com o joelho em extensão máxima, com ponto de entrada da agulha a dois centímetros do ângulo súpero-lateral da patela submetida à eversão. Após a penetração da agulha, injetou-se 3 ml de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor no ambiente intra-articular para obtenção de adequada analgesia. Nos pacientes com derrame articular de fácil refluxo, realizou-se sistematicamente esvaziamento articular.

Posteriormente, injetou-se 3 a 5 ml meio de contraste iodado não iônico e sua distribuição nos recessos intra-articulares do joelho foi visualizada em monitor. De acordo com a randomização foi injetado 555 MBq (15 mCi) de

$^{153}\text{SmPHYP}$, diluídos em 5 ml de soro fisiológico 0,9% e, em seguida, 40 mg de HT (Grupo Sm/HT) ou 185 MBq (5 mCi) de ^{90}Y , diluídos em 5 ml de soro fisiológico a 0,9% e, em seguida, 40 mg de HT (Grupo Y/HT), ou apenas 40 mg de HT (Grupo HT).

Foi mantida pequena quantidade de ar nas seringas no final da infiltração, para dificultar o refluxo subcutâneo do HT e/ou dos radiofármacos.

Os pacientes não tiveram acesso visual ao procedimento, nem à preparação das seringas utilizadas.

Após a retirada da agulha, realizou-se compressão com gaze no seu orifício de entrada. Quando o conteúdo injetado foi o radioisótopo + HT (grupo Sm/HT ou grupo Y/HT), essa compressão teve duração de três minutos. Foram realizados curativos simples no local da infiltração e em seguida colocada órtese semi-rígida no joelho infiltrado (O'Duffy *et al.*, 1999a).

Todos os pacientes, independentemente do grupo, permaneceram por quatro horas em repouso, em cadeira de rodas, no setor de medicina nuclear, com o joelho em extensão com auxílio da órtese citada (O'Duffy *et al.*, 1999a). Após esse período, os pacientes foram transportados para seus domicílios em automóveis conduzidos por familiares ou táxi. Foram conduzidos até o automóvel em cadeiras de rodas e colocados dentro do mesmo com ajuda. Os familiares também foram orientados a ajudar o paciente na chegada à residência, bem como a conduzi-los para o repouso.

Os pacientes receberam as seguintes orientações, de acordo com o Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica (Clunie, Fischer, 2003):

- Deveriam permanecer em repouso no leito com órtese no joelho infiltrado no domicílio por 48 horas, liberados do repouso apenas para as necessidades fisiológicas;
- Lavagem rigorosa das mãos, após uso do toalete;
- Lavagem das roupas separadamente por uma semana.

Os pacientes também foram orientados a não introduzir ou não suspender o uso de DMARDs, assim como a não alterar as doses dos mesmos, no período de três meses.

Foi adotado o uso de diclofenaco de sódio (50 mg por comprimido) como o AINH a ser utilizado pelos pacientes, se fosse necessário.

Foi permitida a modificação da dose de AINH (50 mg até de oito horas), assim como do GCE, de acordo com a necessidade de cada paciente, contanto que ele permanecesse apenas por cinco dias com a mesma dose de GCE aumentada e, em seguida, realizasse o desmame para a dose inicial, também em cinco dias. Para a monitorização do uso desses medicamentos, cada paciente recebeu uma tabela na qual deveria ser anotada, diariamente, a quantidade de comprimidos consumidos por dia das duas drogas, durante período de 12 semanas.

Os pacientes também foram orientados para que priorizassem o uso sintomático do AINH, em detrimento do uso do corticosteroide oral.

3.4. Avaliação

Cada paciente foi avaliado em seis tempos, no decorrer de 48 semanas (aproximadamente 1 ano), por um observador “cego” (médico reumatologista) que desconhecia completamente os dados dos pacientes e o grupo ao qual eles pertenciam.

Os tempos das avaliações foram os seguintes: T0 (avaliação inicial), T1, T4, T12, T32 e T48 (avaliação após 1, 4, 12, 32 e 48 semanas da intervenção respectivamente).

Em cada tempo de avaliação, os pacientes foram vistos também pelo pesquisador principal que realizou consulta médica, fez as prescrições medicamentosas necessárias aos efeitos adversos ou outras enfermidades e esclareceu as possíveis dúvidas quanto ao andamento do estudo.

3.4.1 Instrumentos de avaliação

Foram aplicados os seguintes instrumentos de avaliação:

- EVA de dor (em centímetros) da articulação infiltrada (0-10 cm);
- Rigidez matinal (em minutos) para a articulação infiltrada;
- EVA de edema (em centímetros) da articulação infiltrada de acordo com o avaliador (0-10 cm);
- Amplitude de movimento (AM) ou ROM (*range of motion*), em graus, considerada de acordo com o valor da flexão menos a extensão do joelho estudado;
- Perimetria articular (em centímetros) do joelho infiltrado, medido na superfície superior da patela;
- *Número total de comprimidos de diclofenaco consumidos por dia;
- *Dose utilizada de prednisona (em mg) por dia;
- Número de chamadas telefônicas ao médico por queixas ou efeitos adversos relacionados ao procedimento ou outro fator;
- Número de idas ao hospital relacionadas à doença e ao procedimento;
- Porcentagem de melhora segundo o paciente (0 a 100%);
- *Versão brasileira do *Stanford Health Assessment Questionnaire* - HAQ (Ferraz *et al.*, 1990) (Anexo 4);
- *Versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 - *The short form 36 health survey questionnaire* (Ciconelli *et al.*, 1999), (Anexo 5);
- Escala visual analógica de melhora (EVAM) do joelho composta por cinco itens (muito pior, pouco pior, igual, pouco melhor, muito melhor), segundo o paciente e o avaliador (Anexo 6);
- Questionário funcional Lequesne de joelho (Lequesne *et al.*, 1987), (Anexo 7).

- Incidência e tipos de efeitos adversos locais, sistêmicos e não relacionados com o procedimento;

Foram pesquisados ativamente os seguintes efeitos adversos após a intervenção:

- Piora da sinovite (sinovite reativa) avaliada pela EVA de dor e observação do avaliador (no T1);
- Infecção local;
- Lesão cutânea (hipopigmentação, atrofia, lesão actínica);
- Lesão ligamentar.

Também foram pesquisados os efeitos adversos não relacionados com o procedimento.

*Os instrumentos de avaliação assinalados com asterisco foram aplicados nos tempos de avaliações T0, T1, T4, T12 e T48 e os demais foram aplicados em todos os tempos de avaliações.

Foram consideradas “perdas” os pacientes que após a randomização, desistiram da infiltração.

3.5. Análise estatística

Os dados foram apresentados com média e desvio-padrão. Considerou-se uma significância estatística de 5%.

O teste qui-quadrado de *Person* foi utilizado para avaliar variáveis categóricas ou de proporção; o teste *Anova one-way* foi utilizado para análise de variáveis numéricas no mesmo instante com distribuição normal; o teste *Kruskal Wallis* para a análise das variáveis numéricas que não apresentaram distribuição normal no mesmo instante; o teste de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas foi realizado para análise das variáveis numéricas coletadas em diferentes instantes de tempo (Winer, 1971). Para a análise dos dados do EVAM (paciente e avaliador) foi utilizado teste ANOVA com medidas repetidas não paramétricas para dados ordinais (Brunner, Langer, 2000).

Na análise **intragrupos** pós Anova, foi utilizado o método de comparações múltiplas de *Bonferroni* e na análise **inter-grupos** pós Anova foi utilizado o método de comparações múltiplas de Tukey (Winer, 1971).

3.6. Organização da bibliografia

As referências bibliográficas seguem o formato apresentado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, organizado por sistema alfabético (autor e data).

4. RESULTADOS

4.1. Características da amostra

Foram randomizados 90 joelhos, porém 3 pacientes desistiram de realizar o procedimento e saíram do estudo, caracterizando, desse modo, 3 perdas. Seis pacientes participaram do estudo duas vezes. A amostra deste estudo foi composta então, por 87 joelhos (81 pacientes). Para isso, os pacientes foram randomizados, inicialmente, para um joelho e, depois de participarem do estudo, foram randomizados uma segunda vez para o outro joelho, seguindo rigorosamente os critérios de inclusão, após três meses da intervenção realizada no primeiro joelho.

O joelho esquerdo do 23º paciente foi randomizado inicialmente para o grupo HT e, após 9 meses, seu joelho contralateral foi randomizado para grupo Y/HT. O joelho direito do 48º paciente foi randomizado inicialmente para o grupo HT e após 6 meses seu joelho contralateral (84º) foi randomizado para o grupo Sm/HT. O joelho direito do 50º paciente foi randomizado inicialmente para grupo Sm/HT e, após quatro meses, seu joelho contralateral (71º) foi randomizado para o grupo Y/HT. O joelho esquerdo do 55º foi randomizado inicialmente para grupo HT e, após quatro meses, seu joelho contralateral foi randomizado para o grupo HT. O joelho direito do 57º paciente foi randomizado inicialmente para grupo HT e, após 3,5 meses, seu joelho contralateral foi randomizado para o grupo HT. O joelho direito do 58º foi randomizado inicialmente para grupo Sm/HT e, após quatro meses, seu joelho contralateral foi randomizado para o grupo Sm/HT.

As características da amostra no tempo inicial estão apresentadas na tabela 1, onde se observa homogeneidade entre os grupos.

Os dados apresentados em todas as tabelas deste estudo são referentes ao número de joelhos avaliados, e não ao número de pacientes incluídos.

Do ponto de vista estatístico, como os dados das variáveis idade e tempo de doença no joelho tiveram uma distribuição normal, optou-se pela análise estatística por meio do teste Anova one way. Para as demais variáveis dessa tabela (variáveis de proporção), optou-se pelo teste qui-quadrado de *Pearson*.

As médias das idades dos grupos Sm/HT, Y/HT e HT foram 53,5 (\pm 5,7), 54,2 (\pm 7,1) e 52,4 (\pm 8,8) anos respectivamente.

Dos 87 joelhos estudados, 78 (89,7%) foram de pacientes do sexo feminino e 9 (10,3%) de pacientes do sexo masculino. As relações entre pacientes do sexo feminino e masculino foram de 28:01, 25:03 e 25:05 nos grupos Sm/HT, Y/HT e HT respectivamente.

Em relação à cor, os pacientes foram classificados em brancos e não brancos. Na amostra total de pacientes, 66 (82,8%) eram brancos e 21 (17,2%) eram não brancos. Em cada grupo, a proporção manteve-se semelhante: 24 (82,8%), 20 (71,4%) e 22 (73,3%) pacientes eram brancos nos grupos Sm/HT, Y/HT e HT respectivamente.

A média do tempo do diagnóstico da doença no grupo Sm/HT variou de 1 a 20 anos, no grupo Y/HT de 1 a 30 anos, e no grupo HT de 1 a 25 anos, com tempo médio de doença 9 (\pm 7,1) anos, 9,3 (\pm 6,9) anos e 7,3 (\pm 5,6) para os grupos Sm/HT, Y/HT e HT respectivamente.

A pesquisa de fator reumatoide (FR) foi positiva em 46 pacientes (53% em relação ao total), sendo 19 pacientes (65,5%) no grupo Sm/Y, 14 pacientes (40,0%) no grupo Y/HT e 13 pacientes (43,3%) no grupo HT.

Na amostra total, as porcentagens de pacientes com tipos funcionais I, II e III segundo o ACR foram respectivamente 5,7% (5 pacientes), 46% (40 pacientes) e 48,3% (42 pacientes). A distribuição dos pacientes conforme classificação funcional I: II: III foi para grupo Sm/HT 03: 14: 12; para grupo Y/HT 01: 12: 15; e para grupo HT 1: 14:15, sem diferença entre os grupos ($p=0,706$).

A maioria dos pacientes estava em uso de DMARD (92%), com dose estável, pelo menos, nos últimos três meses prévios à inclusão no estudo, sendo mantida a mesma dose durante o período mínimo de três meses de seguimento.

A mais frequente DMARD utilizada foi o metotrexato em 76% dos pacientes da amostra e, em menores proporções, o leflunomida (12,6%), difosfato de cloroquina (DFC) (16,1%) e sulfassalazina (6,9%). Como terapia biológica, o

infiximabe estava sendo usado em 2,3% dos pacientes. Essas proporções mantiveram-se semelhantes nos grupos (Tabela 1).

Os pacientes que não estavam fazendo uso de DMARD, e que assim estavam há mais de três meses, faziam uso de GCE estável no último mês e apresentavam no início do estudo atividade monoarticular no joelho estudado, ou oligoarticular, com maior sintomatologia no joelho em questão.

Dezoito pacientes já tinham sido submetidos à infiltração no joelho estudado (7 pacientes no grupo Sm/HT, 8 no grupo Y/HT e 3 no grupo HT, $p=0,188$). O tempo médio da última infiltração no joelho foi 14 (± 10), 18 ($\pm 22,7$) e 15,3 ($\pm 9,4$) meses nos grupos Sm/HT, Y/HT e HT, respectivamente.

No presente estudo, 23 pacientes (26,4% do total) apresentavam fibromialgia, sendo a distribuição homogênea com 7, 8, 8 pacientes nos grupos Sm/HT, Y/HT e HT, respectivamente.

Foram realizadas radiografias ântero-posteriores e perfis com carga dos joelhos estudados previamente à intervenção realizada neste estudo. Os joelhos foram classificados de acordo com escala de *Kellgren-Lawrence* para osteoartrite (Kellgren, Lawrence, 1957), por meio de análise radiográfica “cega” feita por médico que desconhecia a identificação das imagens. Não foi verificada diferença entre os grupos quanto a essa classificação, mesmo quando se realizou análise estatística estratificada dos grupos de pacientes segundo essa escala. De acordo com a escala de *Kellgren e Lawrence*, no grau 0, há ausência de osteófito; no grau 1, há presença de osteófito duvidoso; no grau 2, há presença de osteófito; no grau 3, há osteófito definidos com diminuição de espaço articular; no grau 4, há anquilose articular (tabela 1).

Houve faltas apenas nas avaliações em T32 (8 meses) e T48 (1 ano). Na avaliação T32, faltaram seis pacientes (2 do grupo Sm/HT, 1 do grupo Y e 3 do grupo HT) e, na avaliação T48 dois pacientes, faltaram (1 do grupo Y e 1 do grupo HT). Nesses casos, os dados da última avaliação foram repetidos para análise estatística.

TABELA 1. Características da amostra no tempo inicial

	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p</i>
Idade (anos) Média (\pm DP)	53,5 (\pm 5,7)	54,2 (\pm 7,1)	52,4 (\pm 8,8)	0,646**
Sexo (F:M)	28:01	25:03	25:05	0,249*
Cor (brancos:não brancos)	24:05	20:08	22:08	0,560*
Tempo doença (anos) Média (\pm DP)	9,0 (\pm 7,1)	9,3 (\pm 6,9)	7,3 (5,6)	0,448**
FR+	19	14	13	0,218*
Tipo Funcional I: II: III	03:14:12	01:12:15	1:14:15	0,706*
Uso de DMARDs	28	24	28	0,304*
Uso de metotrexato	26	24	26	0,896*
Uso de DFC	6	4	4	0,708*
Uso de SSA	1	2	3	0,610*
Uso de leflunomida	5	2	4	0,513*
Uso de Infliximabe	0	1	1	0,598*
Tempo de infiltração progressa no joelho (meses) Média (\pm DP)	14 (\pm 10)	18 (\pm 22,7)	15,3 (\pm 9,4)	0,673***
Fibromialgia	7	8	8	0,930*
Classificação Kellgren-Lawrence				0,582*
Grau 0	2	2	1	0,819*
Grau 1	6	3	10	0,143*
Grau 2	10	11	9	0,905*
Grau 3	9	11	10	0,905*
Grau 4	2	1	0	0,564*

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona, **F:** feminino, **M:** masculino; **DFC:** difosfato de cloroquina; **SSA:** sulfasalazina; **FR+:** Fator reumatoide positivo. **DP:** Desvio Padrão. **Testes estatísticos:** *teste qui-quadrado de Pearson, **teste Anova one way, *** Teste Kruskal-Wallis.

Na tabela 2, estão apresentadas as análises das principais variáveis deste estudo no tempo inicial (T0) para se demonstrar a homogeneidade entre os grupos. Para as análises estatísticas da maioria das variáveis em T0, optou-se pelo teste *Anova one way*. Para a análise das variáveis AM e rigidez matinal em T0, foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*, pois elas não apresentaram distribuição normal (para a avaliação de normalidade foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*). Para a análise dos componentes do SF-36 no T0, também optou-se pelo teste de *Kruskal-Wallis*, já que essas variáveis não tiveram distribuição normal.

TABELA 2. Comparação entre os grupos para as principais variáveis do estudo no tempo inicial (T0)

	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	p
EVA de dor (cm)	6,7 (1,7)	7,1 (1,5)	6,6 (1,6)	0,433*
EVA de edema (cm)	4,2 (2,0)	4,1 (1,5)	3,9 (1,9)	0,876*
Rigidez matinal (min)	13,6 (14,4)	41,7 (60,5)	50,4 (80,7)	0,064**
A M (Graus)	105,8 (23,6)	106,3 (16,8)	112,5 (14,3)	0,411**
Perimetria (cm)	41,2 (4,4)	41,5 (4,7)	40,8 (3,4)	0,818*
Questionário HAQ	1,42 (0,4)	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	0,204*
Questionário Lequesne	16,3 (3,2)	17,0 (3,4)	16,9 (3,4)	0,676*
Consumo de comprimidos de diclofenaco por dia	0,8 (1,1)	0,6 (0,9)	0,8 (1,0)	0,535*
Dose de prednisona/dia (mg)	5,9 (6,0)	6,1 (5,5)	6,7 (5,9)	0,641**
SF-36: Capacidade funcional	31,2 (18,1)	21,3 (18,1)	24,3 (18,5)	0,05**
SF-36: Aspectos físicos	14,3 (29,9)	23,2 (36,6)	12,5 (26,1)	0,387**
SF36: Dor	43,7 (22,0)	38,9 (19,9)	35,1 (18,2)	0,353**
SF-36: Estado geral de saúde	47,3 (18,7)	50,0 (22,9)	49,5 (19,6)	0,797**
SF-36: Vitalidade	38,4 (22,50)	47,3 (26,1)	38,2 (25,3)	0,367**
SF-36: Aspectos sociais	49,0 (19,3)	53,1 (32,4)	41,3 (29,2)	0,260**
SF-36: Aspectos emocionais	42,6 (43,6)	42,9 (40,4)	33,3 (35,0)	0,724**
SF-36: Saúde mental	49,5 (19,2)	59,5 (24,5)	48,1 (24,3)	0,173**

Dados em Média (\pm DP)

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetone de triancinolona; **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetone de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetone de triancinolona. **Testes estatísticos:** *Anova one way; **teste de Kruskal-Wallis. **Comp:** comprimidos, **cm:** centímetros, **min:** minutos, **mg:** miligramas.

4.2. Análises das variáveis locais

Os resultados para as variáveis locais: EVA de dor e edema, rigidez matinal, AM e perimetria do joelho estão descritos na tabela 3.

TABELA 3. Comparação entre os grupos para as variáveis locais: EVA de dor, EVA de edema, rigidez matinal, amplitude de movimento e perimetria

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p</i> intergrupos
EVA dor (0-10 cm) Média (± DP)				0,022#
T0	6,7 (1,7)	7,1 (1,5)	6,6 (1,6)	
T1	3,2 (2,6)*	1,7 (2,0)*	2,2 (2,0)*	
T4	2,8 (2,8)*	1,8 (2,2)*	2,0 (2,5)*	
T12	2,3 (2,2)*	1,9 (2,5)*	2,8 (2,8)*	
T32	3,3 (2,9)*	2,8 (3,1)*	4,0 (3,1)*	
T48	3,8 (3,1)*	2,5 (2,4)*	4,4 (2,8)*	
EVA edema (0-10 cm) Média (± DP)				0,887#
T0	4,2 (2,0)	4,1 (1,5)	3,9 (1,9)	
T1	1,3 (1,9)*	1,0 (1,2)*	1,1 (1,4)*	
T4	1,0 (1,3)*	1,0 (1,3)*	0,9 (1,4)*	
T12	0,9 (1,2)*	0,7 (1,1)*	0,7 (1,1)*	
T32	1,3 (1,5)*	1,4 (1,8)*	1,1 (1,6)*	
T48	1,4 (1,5)*	1,5 (1,8)*	2,9 (7,2)*	
Rigidez Matinal (min) Média (± DP)				0,108#
T0	13,6 (14,4)	41,7 (60,5)	50,4 (80,7)	
T1	3,0 (7,5)*	1,8 (5,3)*	2,2 (11,0)*	
T4	4,5 (9,9)*	6,1 (13,2)*	5,2 (13,8)*	
T12	6,6 (13,5)*	4,3 (11,3)*	1,8 (5,8)*	
T32	8,4 (15,1)*	10,3 (14,6)*	23,2 (58,2)*	
T48	11,7 (34,0)*	7,8 (13,3)*	19,9 (36,8)*	
AM (graus) Média (± DP)				0,167#
T0	105,8 (23,6)	106,2 (16,8)	112,5 (14,3)	
T1	115,2 (25,0)*	114,2 (16,6)*	121,3 (10,7)*	
T4	116,4 (24,2)*	113,8 (17,9)*	122,8 (10,2)*	
T12	115,8 (22,5)*	115,2 (18,6)*	122,8 (11,3)*	
T32	114,9 (23,3)*	110,6 (19,9)*	120,2 (13,6)*	
T48	111,2 (25,4)*	112,7 (20,1)*	121,2 (12,8)*	
Perimetria Média (± DP)				0,721#
T0	41,2 (4,4)	41,5 (4,7)	40,8 (3,4)	
T1	40,9 (5,3)	41,0 (4,6)	40,1 (4,0)	
T4	40,6 (4,7)*	40,8 (4,9)*	40,0 (3,6)*	
T12	40,7 (4,6)*	40,9 (5,0)*	40,2 (3,8)*	
T32	40,5 (4,3)*	41,0 (5,0)*	40,0 (4,0)*	
T48	40,9 (4,2)*	40,9 (4,6)*	39,8 (4,0)*	

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona (HT); **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** HT; **cm:** centímetros, **min:** minutos. **Teste estatístico para análise intergrupos:** # Anova para medidas repetidas; ***Análise intragrupos** (em relação a T0) pelo método de comparações múltiplas de Bonferroni, onde * $p < 0,001$.

Para a análise dessas variáveis, foi utilizado o ANOVA para medidas repetidas e observou-se diferença entre os grupos para variável EVA de dor a favor do grupo Y/HT (* $p=0,022$). Para demais variáveis não foi observada diferença entre os grupos ao longo dos tempos do estudo (tabela 3 e figuras 2, 3, 4, 5).

Ao analisar a variável EVA de dor utilizando ANOVA para medidas repetidas, observa-se que os grupos comportaram-se de maneira estatisticamente diferente (p de interação = 0,022). Dessa forma, foi analisado o comportamento de cada grupo separadamente ao longo do tempo. Houve diferença entre os grupos nos tempos T1 (* $p=0,028$) e T48 (* $p=0,031$) a favor do grupo Y/HT. Ao realizar o teste de comparações múltiplas de *Tukey* em T1, obteve-se diferença entre os grupos Sm/HT e Y/HT (* $p=0,025$) a favor do grupo Y/HT, mas sem diferença entre Sm/HT e HT ($p=0,155$) e entre Y/HT e HT ($p=0,680$) (tabela 4 e 5).

Ao realizar teste de comparações múltiplas de *Tukey* em T48, obteve-se diferença entre os grupos Y/HT e HT (* $p=0,026$) a favor do grupo Y/HT, mas sem diferença entre Sm/HT e HT ($p=0,650$) e entre Y/HT e Sm/HT ($p=0,190$) (tabela 4 e 5).

TABELA 4. Comparação entre os grupos para EVA de dor nos tempos T1 e T48 (tempos responsáveis pela diferença estatística entre os grupos)

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	p intergrupos
EVA dor (0-10 cm) Média (\pm DP)				
T1	3,2 (2,6)	1,7 (2,0) #	2,2 (2,0)	0,028
T48	3,8 (3,1)	2,5 (2,4) #	4,4 (2,8)	0,031

Utilizado teste de comparações múltiplas de *Tukey*.

superioridade estatisticamente significativa.

TABELA 5. Análise detalhada entre os grupos para EVA de dor nos tempos T1 e T48.

	Grupos	Grupos	<i>p</i>
EVA dor T1	Sm/HT	Y/HT**	0,025**
	Sm/HT	HT	0,155
	Y/HT	HT	0,680
EVA dor T48	Sm/HT	Y/HT	0,190
	Sm/HT	HT	0,650
	Y/HT**	HT	0,026**

EVA (escala visual analógica) dor (cm). Realizado Teste de comparações múltiplas de Tukey.

**Superioridade estatística.

Foi realizada análise **intragrupos** das variáveis locais em relação ao T0 e, para isso, utilizou-se o método de comparações múltiplas de *Benferroni*.

Para a variável EVA de dor, todos os grupos apresentaram melhora estatisticamente significativa, em todos os tempos de avaliações em relação ao T0 (T1 ao T48) com $p < 0,001$.

Na análise **intragrupos** do grupo HT, observa-se que a EVA de dor caiu significativamente em T1 e T4, e voltou a aumentar significativamente em T32 e T48, mas não voltou aos níveis de T0 (tabela 3, figura 1). Na análise **intragrupos** da variável EVA de edema, houve melhora estatisticamente significativa em relação ao T0 para os três grupos, em todos os tempos de avaliações ($*p = 0,001$) e entre os tempos T12 e T32 ($*p = 0,015$) (tabela 3).

Na análise **intragrupos** da variável rigidez matinal, houve melhora estatisticamente significativa em todos os tempos em relação a T0 para todos os grupos (T1, T4, T12, T32, T48 em relação à T0, p *intragrupos* $< 0,001$; tabela 3)

Na análise **intragrupos** da variável AM (Amplitude de movimento), houve melhora estatisticamente significativa em todos os tempos em relação a T0 para todos os grupos (T0 em relação a T1, T4, T12, T32, T48, p *intragrupos* $< 0,001$; tabela 3). Na análise **intragrupos** da variável perimetria, houve melhora estatisticamente significativa em relação ao T0 nos três grupos nos seguintes tempos de avaliação: T4, T12, T32 e T48 ($p < 0,001$) (tabela 3).

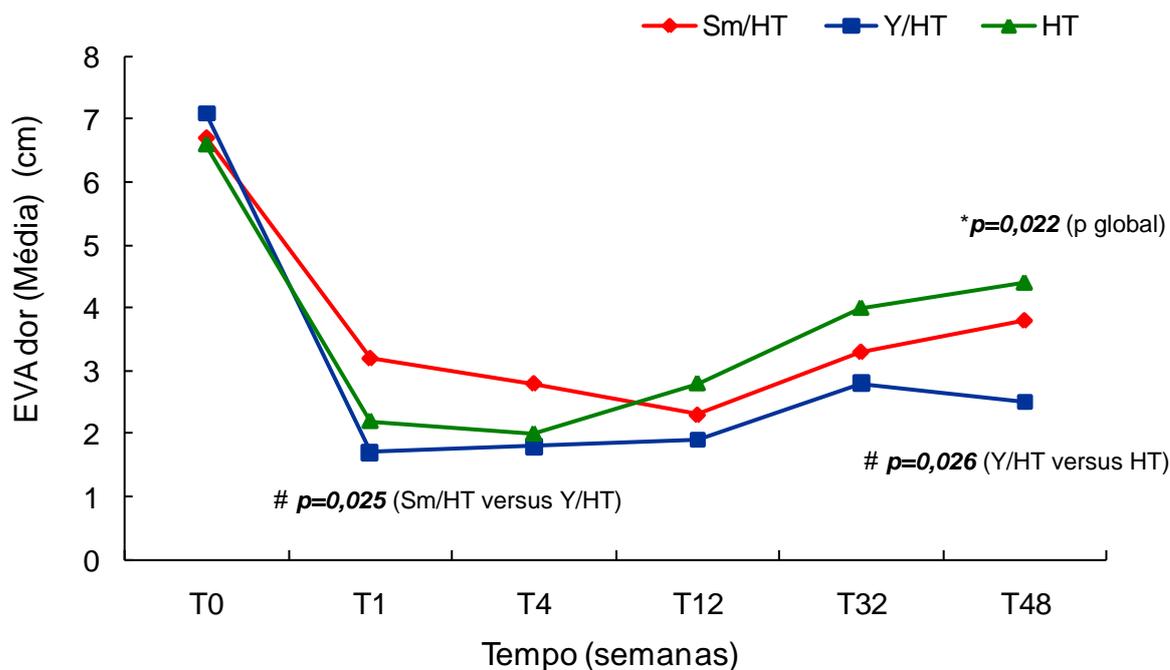


Figura 1 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores da EVA de dor (em cm) no joelho Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; Grupo HT: hexacetonide de triancinolona. Testes estatísticos: * ANOVA para medidas repetidas (análise intergrupos global), $p^*=0,022$. # Teste de comparações múltiplas de Tukey (Sm/HT versus Y/HT), # $p=0,025$ (T1); (Y/HT versus HT), # $p=0,026$ (T48).

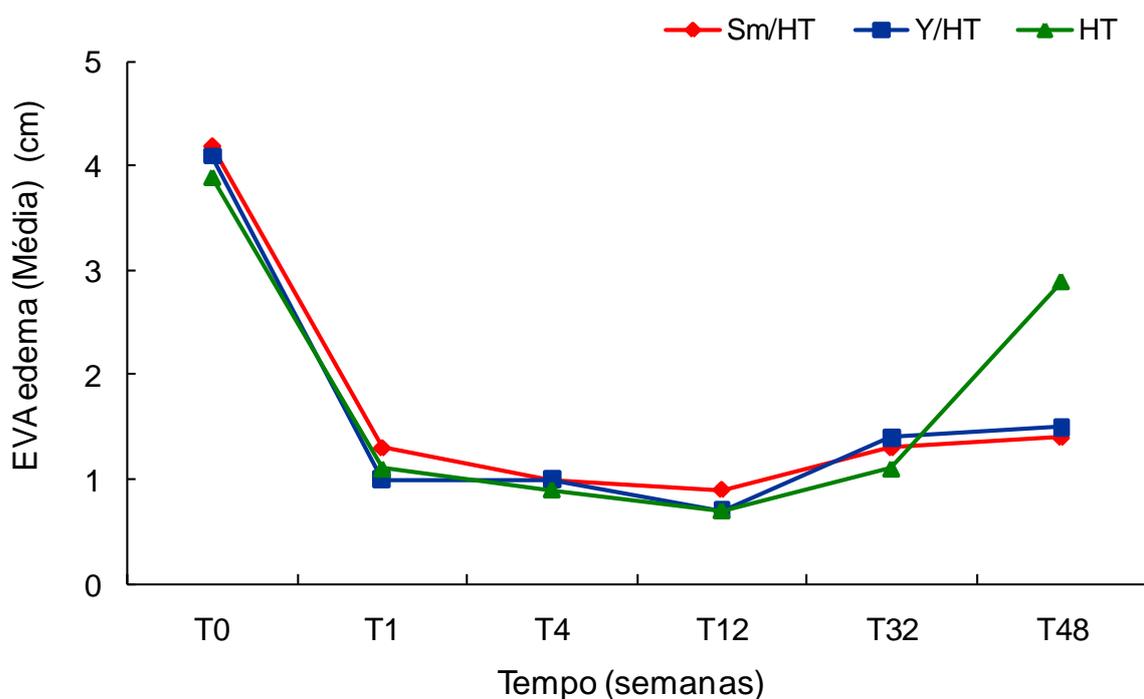


Figura 2 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores da EVA de edema (em cm) do joelho segundo o avaliador Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; Grupo HT: hexacetonide de triancinolona. Teste estatístico: ANOVA para medidas repetidas. P intergrupos = 0,887.

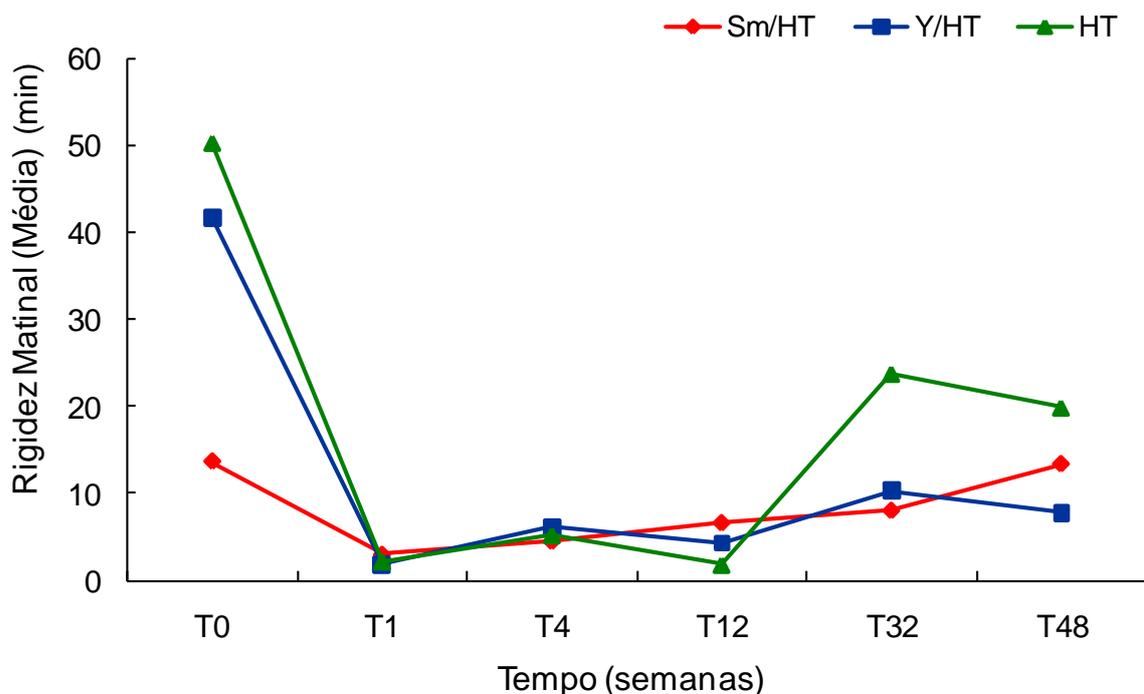


Figura 3 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores de rigidez matinal (em min) do joelho

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **P intergrupos** = 0,108.

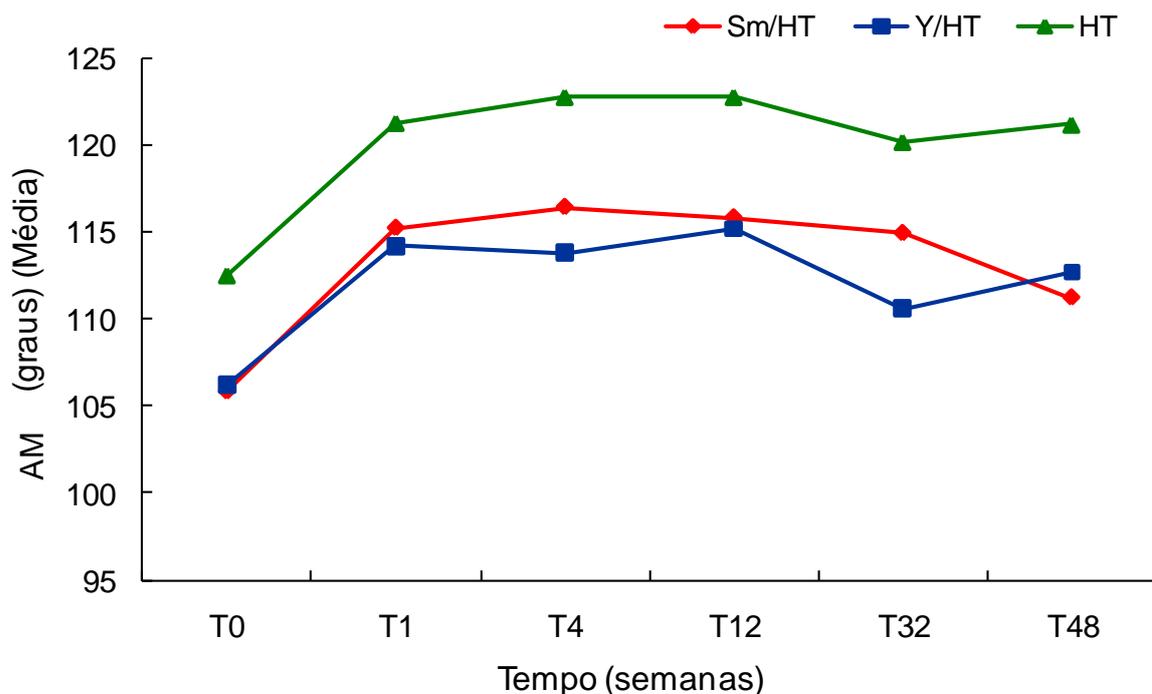


Figura 4 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores de AM (Amplitude do movimento) do joelho

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **P intergrupos** = 0,167.

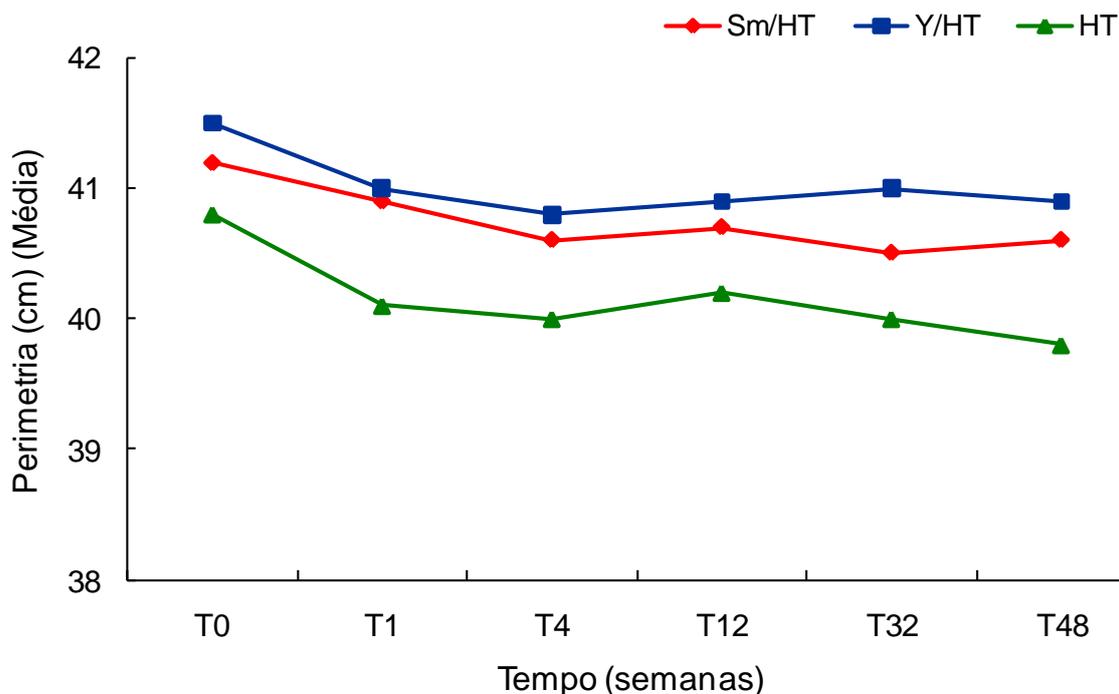


Figura 5 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores da perimetria do joelho
Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **P intergrupos = 0,721.**

4.3. Análise da variável função do joelho através do questionário Lequesne

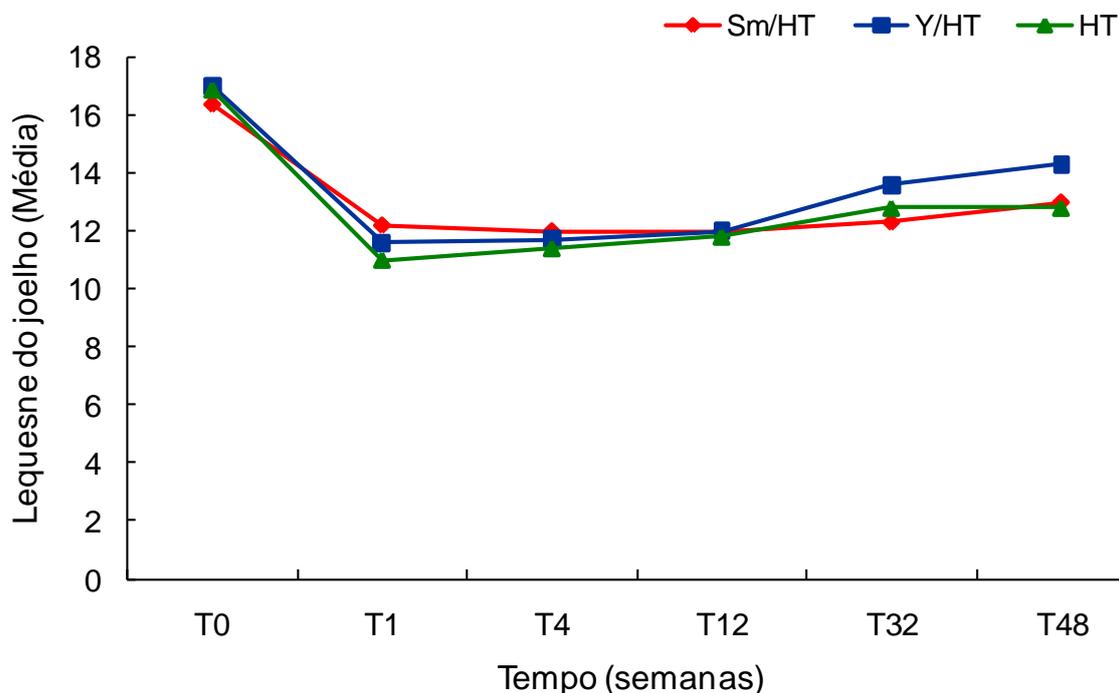
Os resultados da análise estatística para o questionário Lequesne de joelho estão descritos na tabela 6. Para a análise **intergrupos** dessa variável, foi realizado o teste ANOVA para medidas repetidas e observou-se que os três grupos evoluíram de maneira semelhante e sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,787$) (tabela 6; figura 6).

Foi realizada análise **intragrupos** dessa variável em relação ao T0 através do método de comparações múltiplas de *Bonferroni*, observando-se melhora estatisticamente significativa para todos os grupos em todos os tempos de avaliações (T1 ao T48) e de T1, T4 e T12, em relação a T48 (p *intragrupo* $< 0,001$).

TABELA 6. Comparação entre os grupos para a função do joelho segundo o questionário Lequesne

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p</i> intergrupos
	Lequesne do joelho Média (\pm DP)			0,787#
T0	16,4 (3,0)	17,0 (3,4)	16,9 (3,4)	
T1	12,2 (3,6)*	11,6 (3,0)*	11,0 (4,7)*	
T4	12,0 (4,0)*	11,7 (4,3)*	11,4 (5,6)*	
T12	12,0 (3,9)*	12,0 (4,0)*	11,8 (4,3)*	
T32	12,3 (4,1)*	13,6 (5,0)*	12,8 (5,2)*	
T48	13,0 (4,2)* [†]	14,3 (4,0)* [†]	12,8 (4,7)* [†]	

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. Onde # teste estatístico para **análise intergrupos:** Anova para medidas repetidas. * = $p < 0,001$ para análise **intragrupos** em relação à T0 e [†] = $p < 0,001$ para análise **intragrupos** de T48 em relação a T1, T4 e T12, por meio do método de comparações múltiplas de Bonferroni.

**Figura 6 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores do questionário Lequesne**

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **P intergrupos=** 0,787.

4.4. Análise da variável EVAM (Escala Visual Analógica de Melhora) segundo o paciente e o avaliador

Na tabela 7a e 7b, está apresentada a análise da variável EVAM em relação ao joelho estudado, segundo o paciente (EVAM paciente) e o avaliador (EVAM avaliador), nos diferentes tempos de avaliações. Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos. Para a análise dessas variáveis, utilizou-se o teste “ANOVA de medidas repetidas para dados categóricos” (Brunner, Langer, 2000).

Na análise dos dados do EVAM segundo o paciente (p intergrupo = 0,332), a avaliação **intragrupos** tempo a tempo mostrou diferença estatística entre as avaliações T1 e T32 ($p=0,003$), T4 e T32 ($p=0,010$) e T12 e T32 ($p=0,003$), para todos os grupos (tabela 7a).

Na análise dos dados do EVAM segundo o avaliador (p intergrupo = 0,715), a avaliação **intragrupos** tempo a tempo mostrou diferença estatística nos três grupos entre as seguintes comparações: T1 e T32 ($p^*=0,037$), T1 e T48 ($p=0,018$), T4 e T32 ($p=0,004$), T4 e T48 ($p=0,003$), T12 e T32 ($p=0,003$), e T12 e T48 ($p^*=0,003$) (tabela 7b).

TABELA 7a. Comparação entre os grupos para a variável EVAM segundo o paciente.

grupos	Muita melhora			Pouca melhora			Inalterado			Pouca piora			Muita piora		
	Sm/HT (29)	Y/HT (28)	HT (30)												
T1	19	21	23	9	7	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0
T4	20	22	20	7	6	9	1	0	0	1	0	1	0	0	0
T12	20	23	19	9	3	11	0	0	2	0	0	0	0	0	0
T32	18	17	13	9	10	13	2	1	2	0	0	2	0	0	0
T48	19	19	16	8	6	11	2	1	2	0	2	1	0	0	0

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetone de triancinolona; **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetone de triancinolona, **Grupo HT:** hexacetone de triancinolona. **Teste estatístico na análise intergrupos:** ANOVA para medidas repetidas não paramétricas para dados ordinais (p intergrupo= 0,332).

TABELA 7b. Comparação entre os grupos para a variável EVAM segundo o avaliador.

grupos	Muita melhora			Pouca melhora			Inalterado			Pouca piora			Muita piora		
	Sm/HT (29)	Y/HT (28)	HT (30)												
T1	16	16	21	10	11	08	3	1	1	0	0	0	0	0	0
T4	19	18	19	9	10	10	1	0	0	0	0	1	0	0	1
T12	17	18	21	9	9	8	3	1	1	0	0	0	0	0	0
T32	15	15	12	11	9	13	3	4	4	0	0	1	0	0	0
T48	14	14	16	9	8	11	3	5	2	2	2	1	0	0	0

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona, **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico para a análise intergrupos:** ANOVA para medidas repetidas não paramétricas para dados ordinais (p intergrupo = 0,715).

4.5 Análise da variável porcentagem de melhora segundo o paciente

Os resultados da análise **intergrupos** para variável porcentagem de melhora segundo o paciente estão apresentados na tabela 8 e figura 7. Na análise **intergrupos** dessa variável foi utilizado o teste ANOVA para medidas repetidas e não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,203$).

Na análise **intragrupos** dessa variável foi utilizado o método de comparações múltiplas de *Bonferroni*. Houve diferença estatística na análise intragrupo de T48 em relação a T1 ($p=0,001$), T4 ($0,08$) e T12 ($0,001$) para os três grupos. Observou-se também que os três grupos apresentaram melhora após o procedimento maior que 70%, a partir da primeira avaliação (T1), que foi mantida até o tempo de avaliação T32. Apesar da ausência de diferença estatística, deve-se observar que no tempo T48 ainda houve melhora maior que 57% nos três grupos (tabela 8, figura 7).

TABELA 8. Comparação entre os grupos para variável porcentagem de melhora segundo o paciente

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p</i> intergrupos
Porcentagem de melhor segundo o paciente. Média (\pm DP)				0,203
T1	76,13 (22,5)	80,0 (17,9)	77,6 (20,3)	
T4	72,5 (29,2)	83,4 (17,9)	79,7 (28,2)	
T12	77,0 (24,4)	83,0 (19,8)	77,3 (23,6)	
T32	72,4 (27,2)	75,4 (27,3)	65,7 (32,7)	
T48	57,6 (29,5) *	75,0 (25,6) *	61,1 (35,6) *	

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona, **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico na análise intergrupos:** ANOVA para medidas repetidas. Para análise **intragrupos:** método de comparações múltiplas de Bonferroni. Onde * = $p < 0,05$ de T48 em relação a T1, T4 e T12.

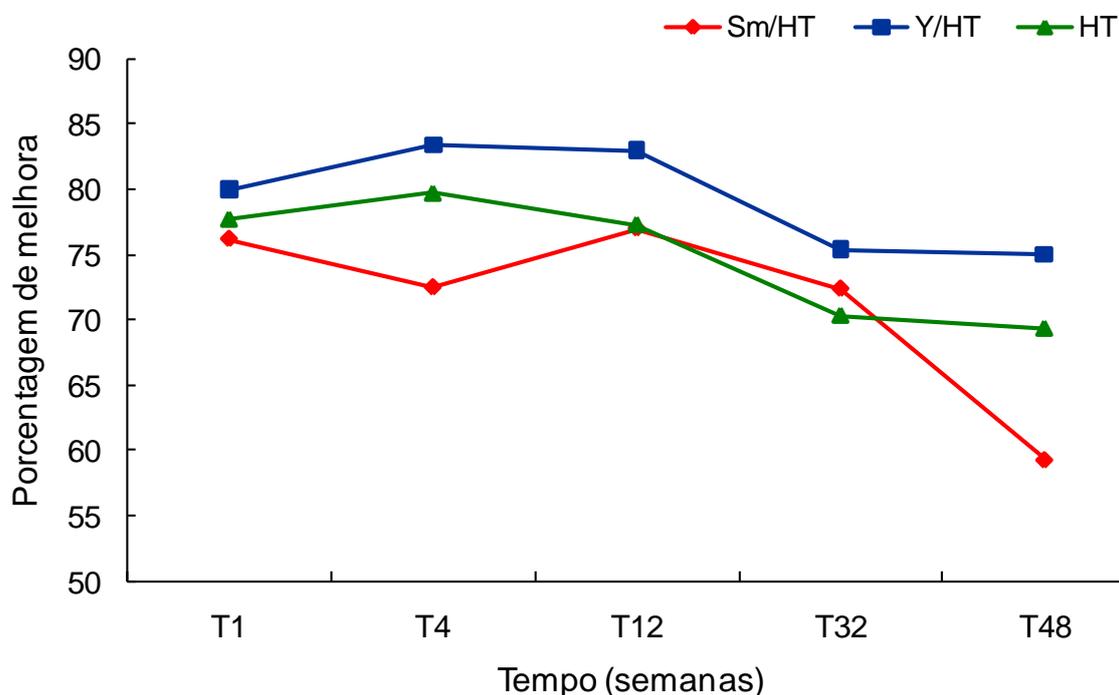


Figura 7 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores da porcentagem de melhora segundo o paciente

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **P intergrupos** = 0,203.

4.6. Análise da variável função global através do questionário HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire)

Os resultados da análise **intergrupos** para o questionário HAQ estão descritos na tabela 9 e figura 8.

Para a análise **intergrupos** foi realizado o teste ANOVA para medidas repetidas. Não foi observada diferença estatística entre os grupos ($p= 0,339$) para essa variável (tabela 9; figura 8).

Na análise **intragrupos** (tabela 9) em relação ao T0, foi realizado o método de comparações múltiplas de Bonferroni. Observou-se melhora estatisticamente significativa nos tempos de avaliações T1 ao T48, em relação ao tempo T0 nos três grupos ($p<0,001$). Não houve diferença intragrupos para os demais tempos.

TABELA 9. Comparação entre os grupos para o questionário HAQ

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p</i> intergrupos
	HAQ Média (\pm DP)			0,339
T0	1,4 (0,4)	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	
T1	1,1 (0,6)*	1,2 (0,5)*	1,1 (0,5)*	
T4	1,2 (0,6)*	1,3 (0,5)*	1,2 (0,6)*	
T12	1,2 (0,5)*	1,4 (0,4)*	1,2 (0,7)*	
T48	1,2 (0,6)*	1,4 (0,5)*	1,2 (0,6)*	

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetone de triancinolona; **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetone de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetone de triancinolona. **Teste estatístico para análise intergrupos:** Anova para medidas repetidas. **Teste estatístico para análise intragrupos** (em relação à T0): método de comparações múltiplas de Bonferroni. Onde * = $p < 0,001$.

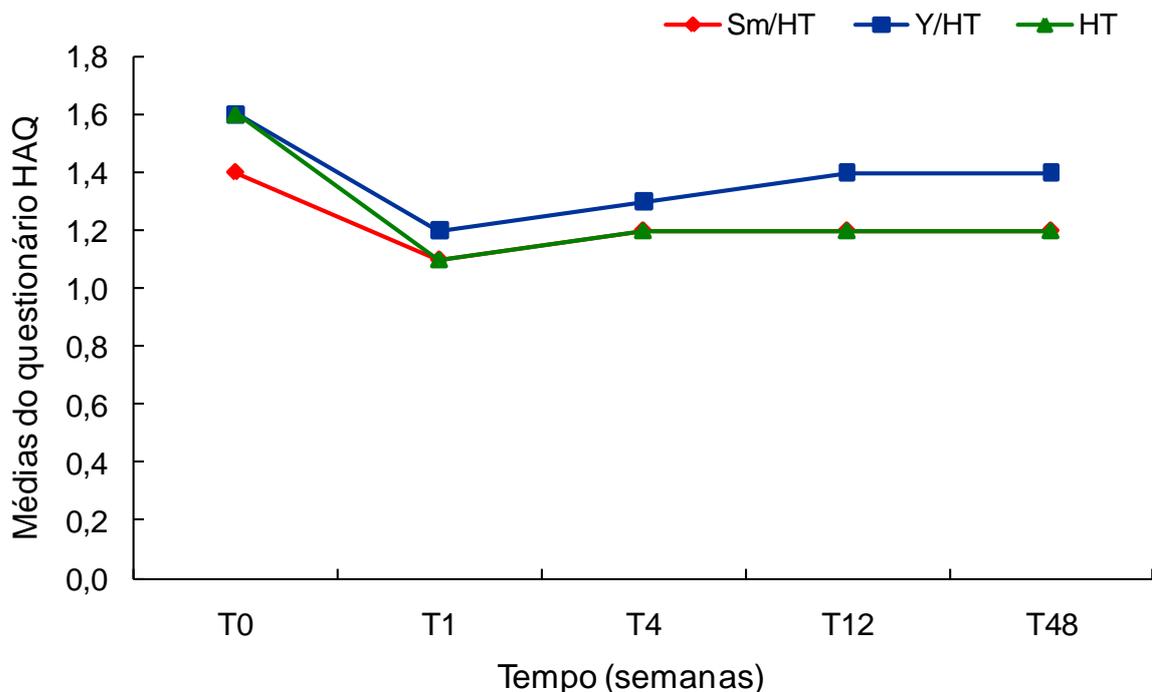


Figura 8 – Comparação entre os grupos para as médias dos valores do questionário HAQ (*Stanford Health Assessment Questionnaire*). **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT Grupo:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **p intergrupos = 0,339.**

4.7. Análise da variável qualidade de vida através do questionário SF-36 (The short form 36 health survey questionnaire)

Os resultados da análise entre os grupos para os componentes do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na tabela 10. Esse instrumento de avaliação foi aplicado nos tempos T0, T1, T4, T12, T48.

Na análise **intergrupos** dessas variáveis, foi realizado teste ANOVA para medidas repetidas e observou-se que os três grupos evoluíram de maneira semelhante e sem diferença estatisticamente significativa entre os mesmos.

Na análise **intragrupos** para os componentes capacidade funcional, aspectos sociais e vitalidade, observou-se que os três grupos apresentaram melhora estatisticamente significativa em todos os tempos de avaliações (T1 ao T48) em relação ao tempo inicial (T0).

Na análise **intragrupos** para os componentes dor e aspectos físicos, observou-se que os três grupos apresentaram melhora estatisticamente significativa nos tempos de avaliações T4 ao T48 em relação ao tempo inicial (T0).

Na análise **intragrupos** para o componente estado geral de saúde, observou-se que os três grupos apresentaram melhora estatisticamente significativa nos tempos de avaliações T1 e T4 em relação ao tempo inicial (T0).

Na análise **intragrupos** para o componente aspecto emocional, observou-se que os três grupos apresentaram melhora estatisticamente significativa no T48 em relação ao tempo inicial (T0). E para o componente saúde mental, houve melhora estatisticamente significativa nos três grupos nos tempos T4 e T48 em relação ao tempo inicial (T0).

TABELA 10. Comparação entre os grupos para os componentes do questionário genérico de qualidade de vida SF-36

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p</i> intergrupos
SF-36 Capacidade funcional Média (± DP)				0,275
T0	31,2 (18,1)	21,4 (18,1)	24,3 (18,5)	
T1	40,9 (21,0)*	35,2 (18,7)*	38,2 (22,9)*	
T4	41,7 (21,1)*	35,0 (21,0)*	36,6 (23,3)*	
T12	39,8 (18,7)*	32,7 (16,5)*	37,2 (26,7)*	
T48	37,6 (22,7)*	30,2 (21,0)*	39,5 (26,9)*	
SF-36 Aspectos físicos Média (± DP)				0,783
T0	14,3 (29,9)	23,1 (36,6)	12,5 (26,1)	
T1	20,7 (35,4)	26,8 (39,0)	22,5 (36,8)	
T4	34,5 (44,5)*	30,4 (45,3)*	20,8 (32,9)*	
T12	39,7 (44,6)*	23,2 (39,0)*	34,2 (42,3)*	
T48	42,2 (43,4)*	40,2 (48,3)*	35,8 (44,9)*	
SF-36 Dor Média (± DP)				0,679
T0	43,7(22,0)	38,9 (19,9)	35,1 (18,2)	
T1	45,7 (22,0)	47,1 (19,3)	40,6 (18,1)	
T4	51,8 (18,5)*	51,3 (18,4)*	50,2 (21,2)*	
T12	50,2 (21,1)*	45,9 (18,1)*	48,3 (19,4)*	
T48	49,5 (18,6)*	47,6 (23,8)*	49,8 (18,9)*	

SF-36 Estado geral de saúde Média (± DP)				0,810
T0	47,3 (18,7)	50,0 (22,9)	49,5 (19,6)	
T1	55,0 (16,5)*	58,0 (21,7)*	55,4 (22,0)*	
T4	59,0 (17,6)*	53,1 (22,1)*	58,5 (19,0)*	
T12	53,8 (16,7)	53,8 (25,1)	58,8 (21,1)	
T48	55,2 (18,2)	51,5 (21,3)	57,8 (20,4)	
SF-36 Vitalidade Média (± DP)				0,840
T0	38,4 (22,5)	47,3 (26,1)	38,2 (25,3)	
T1	47,4 (21,7)*	55,4 (26,2)*	51,2 (24,3)*	
T4	53,1 (24,0)*	49,8 (25,4)*	51,7 (25,1)*	
T12	49,7 (20,5)*	51,2 (23,5)*	47,2 (25,7)*	
T48	52,4 (20,1)*	48,4 (27,3)*	48,8 (25,8)*	
SF-36 Aspectos sociais Média (± DP)				0,321
T0	49,0 (19,3)	53,1 (32,4)	41,3 (29,2)	
T1	60,8 (21,7)*	58,9 (28,3)*	51,7 (29,0)*	
T4	64,6 (26,7)*	61,6 (25,2)*	55,4 (28,2)*	
T12	65,9 (26,9)*	65,2 (25,5)*	59,6 (28,6)*	
T48	67,7 (25,6)*	65,2 (25,1)*	62,5 (28,1)*	
SF-36 Aspectos emocionais Média (± DP)				0,591
T0	42,6(43,6)	42,9 (40,4)	33,3 (35,0)	
T1	46,0 (45,0)	47,3 (44,0)	42,2 (43,7)	
T4	52,8 (45,9)	49,7 (42,2)	42,2 (43,7)	
T12	54,1 (41,3)	51,2 (44,9)	45,6 (44,2)	
T48	60,9 (46,4)*	63,1 (43,8)*	53,3 (46,8)*	
SF-36 Saúde mental Média (± DP)				0,387
T0	49,5 (19,2)	59,5 (24,5)	48,1 (24,3)	
T1	57,2 (21,0)	60,9 (24,8)	49,7 (25,7)	
T4	60,6 (23,5)*	57,1 (26,0)*	56,9 (24,2)*	
T12	59,9 (18,4)	55,4 (27,4)	54,7 (24,8)	
T48	63,2 (19,9)*	62,4 (26,2)*	52,3 (24,5)*	

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico para análise intergrupos:** Anova para medidas repetidas. **Teste estatístico para análise intragrupos** (em relação à T0): método de comparações múltiplas de Bonferroni. Onde * = $p < 0,05$.

4.8. Análise das variáveis consumo diário de diclofenaco e consumo diário de prednisona

Os resultados da análise entre os grupos para essas variáveis estão apresentados na tabela 11 e figuras 9 e 10.

Na análise **intergrupos** da variável consumo diário de diclofenaco e de prednisona, foi realizado teste ANOVA para medidas repetidas e não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 11, figura 9 e 10).

Na análise **intragrupos** do consumo diário de diclofenaco e de prednisona, realizada pelo método comparações múltiplas de *Bonferroni*, também não se observou diferença estatisticamente significativa **intragrupos** ao longo do tempo ($p= 0,516$ e $p= 0,063$, respectivamente) (tabela 11).

TABELA 11. Comparação entre os grupos para as variáveis consumo diário de comprimidos de diclofenaco e consumo diário de prednisona

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p</i> intergrupos
Consumo de diclofenaco (comp/dia) Média (\pm DP)				0,535
T0	0,8 (1,1)	0,6 (1,0)	0,8 (1,0)	
T1	0,8 (0,9)	0,7 (0,9)	0,5 (0,6)	
T4	0,9 (0,9)	0,5 (0,7)	0,7 (1,0)	
T12	0,9 (1,0)	0,7 (1,0)	1,0 (1,1)	
T32	0,8 (1,0)	0,7 (1,0)	0,5 (0,8)	
T48	0,8 (1,0)	0,7 (1,0)	0,5 (0,8)	
Consumo de prednisona (mg/dia) Média (\pm DP)				0,641
T0	5,9 (6,0)	6,1 (5,5)	6,7 (5,9)	
T1	6,7 (7,1)	6,0 (6,2)	5,4 (4,7)	
T4	5,8 (6,0)	6,4 (7,0)	5,5 (4,5)	
T12	6,3 (6,1)	7,4 (7,0)	5,5 (4,2)	
T32	6,4 (6,8)	5,4 (5,4)	4,2 (3,7)	
T48	4,9 (6,3)	5,4 (5,7)	3,3 (3,5)	

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. Comp=comprimidos; mg=miligramas. **Teste estatístico na avaliação intergrupos:** ANOVA para medidas repetidas. **Teste estatístico na avaliação intragrupos** (em relação à T0): método de comparações múltiplas de Bonferroni p intragrupo = 0,516 para consumo diclofenaco e p intragrupo = 0,063 para consumo de prednisona.

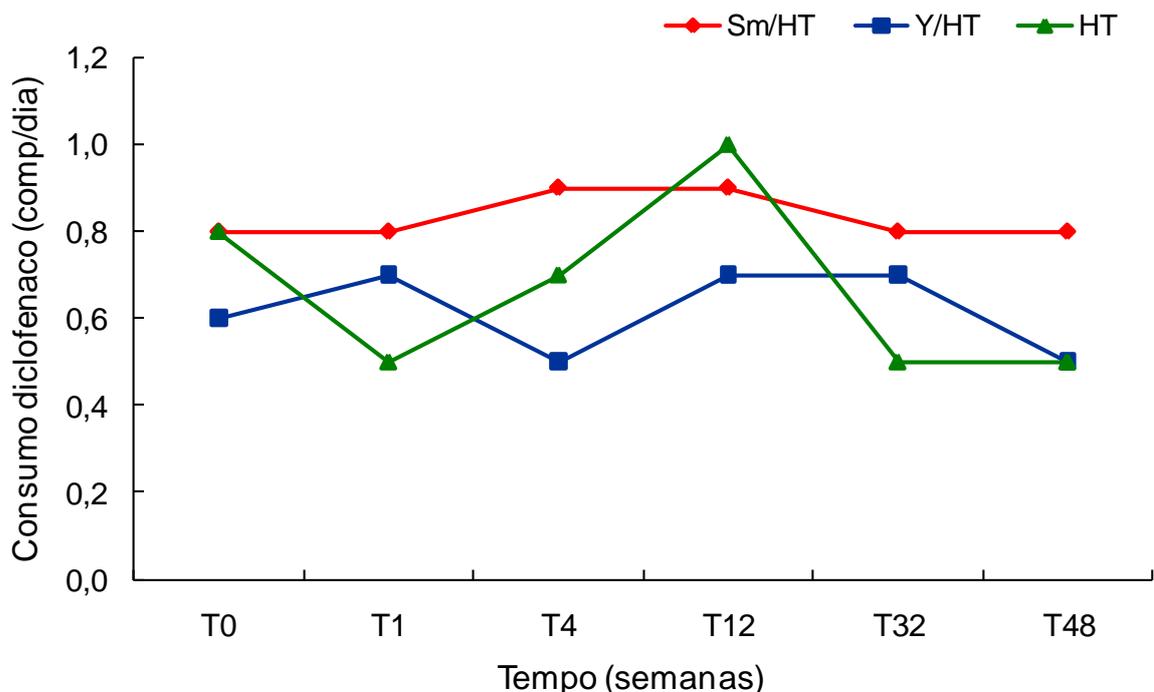


Figura 9 – Comparação entre os grupos para as médias dos números de comprimidos de diclofenaco consumidos por dia

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **P intergrupos** = 0,535.

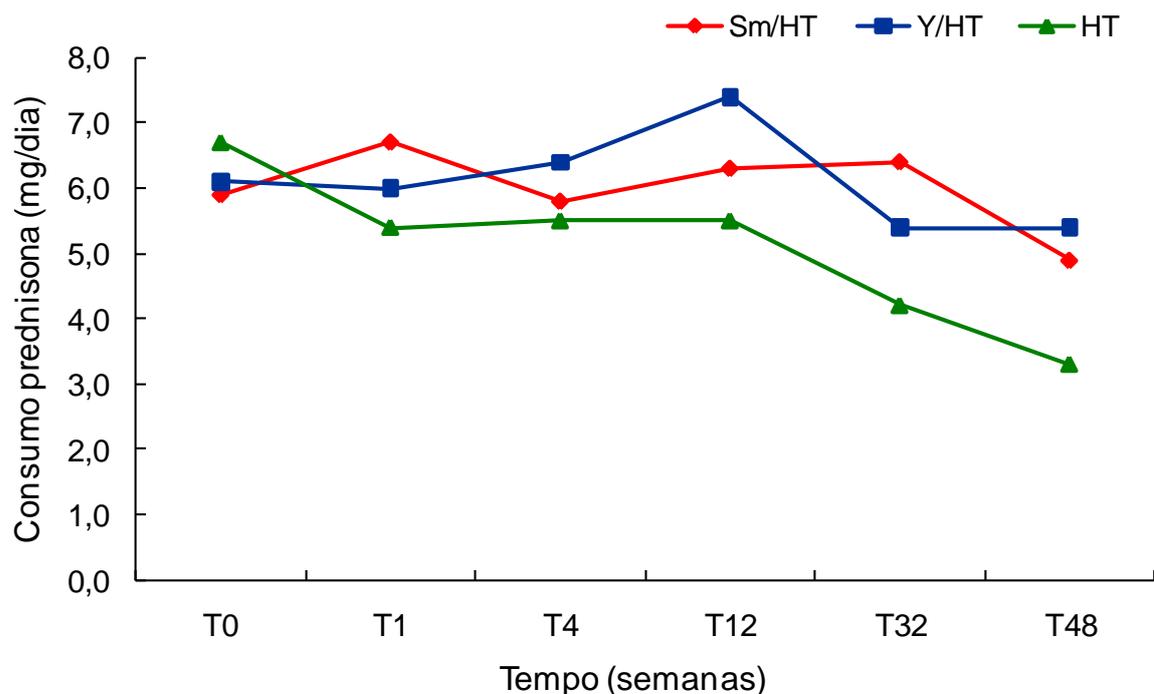


Figura 10 – Comparação entre os grupos para a dose média de prednisona consumida por dia

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** ANOVA para medidas repetidas. **P intergrupos** = 0,641.

4.9. Análise da variável número de telefonemas para médico e da variável número de idas ao hospital

Os resultados da análise entre os grupos para essas variáveis estão apresentados na tabela 12 e figuras 11 e 12.

Na análise **intergrupos** da variável número de telefonemas para médico, foi utilizado teste ANOVA para medidas categóricas repetidas e não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao longo do tempo ($p=0,292$) (tabela 12).

Ao realizar análise tempo a tempo pelo teste qui-quadrado não foi observada diferença entre os grupos. Na análise dos valores totais do número de telefonemas para médico, também não foi verificada diferença estatisticamente significativa ($p= 0,061$) (tabela 12).

Os motivos de telefonemas para o médico ao longo do estudo estão listados na tabela 13.

A maioria dos telefonemas para o médico foram relacionados aos sintomas da AR. Apenas um telefonema foi por prurido leve no corpo sem presença de lesões e ocorreu no grupo Y/HT (tabela 13).

Apenas um telefonema para o médico do grupo Sm/HT (T48), dois do grupo Y/HT (T4, T32) e dois grupo HT (T12, T32) foram devidos a dor no joelho submetido ao procedimento avaliado neste trabalho (tabela 13).

Foi realizada análise **intergrupos** ao longo do tempo para a variável número de idas ao hospital, que não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,389$) (teste ANOVA para medidas categóricas repetidas) (tabela 10). Na análise **intragrupos** pelo mesmo teste, também não foi observada diferença estatística ($p= 0,059$) (tabela 12).

Na análise **intergrupos** tempo a tempo da variável número de idas ao hospital, por meio do teste qui quadrado, não foi observada diferença entre os grupos (tabela 12). No entanto, ao realizar análise do número total de idas ao hospital observa-se que esse número foi maior no grupo Y/HT e estatisticamente significativo ($p^*= 0,017$). Apesar de diferença estatística contra grupo Y/HT

nenhuma ida ao hospital foi relacionada ao procedimento realizado no joelho nesse estudo (tabela 14).

Os motivos de idas ao hospital ao longo do estudo estão listados na tabela 14. Apenas um paciente do grupo HT foi ao hospital por dor no joelho estudado, porém isso ocorreu no T48 (tabela 14).

TABELA 12. Distribuição ao longo do tempo das variáveis números de telefonemas para o médico e idas ao hospital nos três grupos.

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)	<i>p intergrupos</i>
Número de telefonemas				0,292#
T1	0	1	1	0,401*
T4	0	3	3	0,199*
T12	1	4	2	0,304*
T32	3	3	3	0,996*
T48	1	2	1	0,737*
TOTAL	5	13	10	0,061*
Número de idas ao hospital				0,389#
T0	0	0	0	1,000*
T1	0	1	0	0,656*
T4	2	2	3	0,888*
T12	1	5	1	0,078*
T48	0	0	1	0,617*
TOTAL	3	8	5	0,017**

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. Onde # = teste ANOVA para medidas categóricas repetidas. * = teste qui quadrado tempo a tempo.

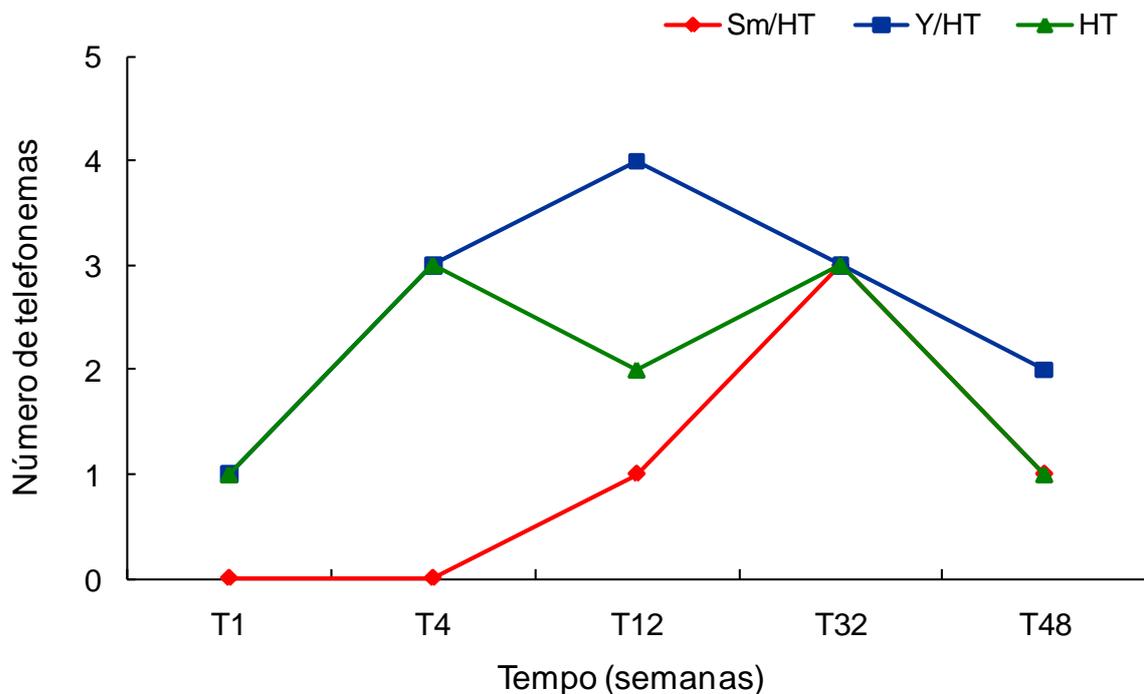


Figura 11 – Comparação entre os grupos para números dos telefonemas para o médico

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** teste ANOVA para medidas categóricas repetidas; **P intergrupos** = 0,292

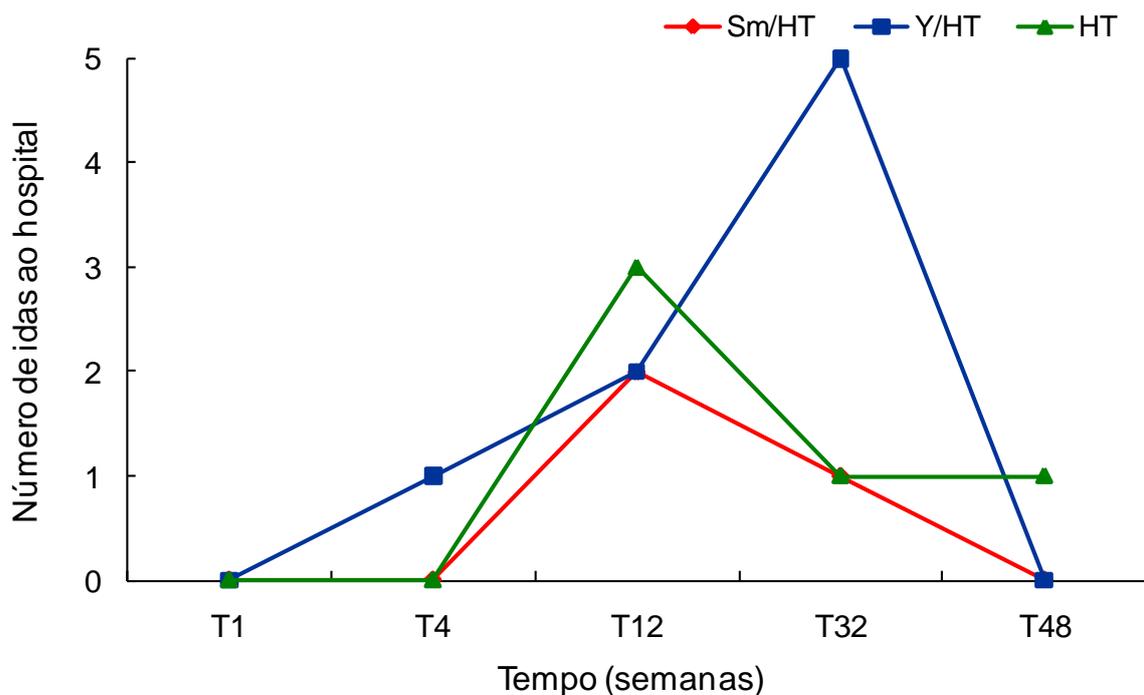


Figura 12 – Comparação entre os grupos para números de idas ao hospital

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Sm/HT:** Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** teste ANOVA para medidas categóricas repetidas; **P intergrupos** = 0,389

TABELA 13. Motivos de telefonemas para o médico

	Grupo Sm/HT (n=29)	Grupo Y/HT (n=28)	Grupo HT (n=30)
T1	0	Prurido	Diarreia
T4	0	Poliartralgia Dor no joelho infiltrado	Dor no joelho contralateral (03)
T12	Lombalgia	Poliartralgia (3) IVAS	Dor joelho infiltrado Lombalgia
T32	Dor quadril Queda da própria altura Epigastralgia	Poliartralgia Dor joelho infiltrado Dor ombro direito	Trauma joelho infiltrado Dor joelho infiltrado Dor ombro
T48	Dor no joelho infiltrado	Artralgia mãos Poliartralgia	Artralgia em mãos

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona.

TABELA 14. Motivos de idas ao hospital

	Grupo Sm/HT (n=29)	Grupo Y/HT (n=28)	Grupo HT (n=30)
T1	0	0	0
T4	0	Taquicardia	0
T12	Lombalgia Pneumonia	Poliartralgia Pico hipertensivo	IVAS Cólica abdominal Colecistectomia
T32	Queda própria altura	Poliartralgia (2) Dor Ombro Fratura tornozelo Fratura pé esquerdo	Histerectomia (eletiva)
T48	0	0	Dor joelho infiltrado

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona.

4.10. Análise das variáveis efeitos adversos

Os efeitos colaterais observados neste estudo foram divididos em dois grupos:

- **Efeitos adversos:** efeitos citados pelo paciente ou pelo avaliador provavelmente relacionados ao procedimento.
- **Efeitos adversos não relacionados ao procedimento:** situações de qualquer natureza citadas pelo paciente ou observadas pelo avaliador.

Na tabela 15 está a comparação entre os grupos, para os efeitos adversos relacionados à intervenção no joelho, e na tabela 17 está a comparação entre os grupos, dos efeitos não relacionados, nos diferentes tempos de avaliações. Nas tabelas 16 e 18, estão apresentados os tipos e os números dos efeitos adversos e dos não relacionados respectivamente dos três grupos.

Vinte e nove efeitos adversos (tabela 16) foram contabilizados na evolução dos pacientes deste estudo, sendo dor joelho infiltrado e prurido os mais frequentes (5 em cada), na amostra inicial. Em seguida, observaram-se artrite reacional (4), pico hipertensivo (3), *diabetes mellitus* descompensado (2), urticária (2), aumento de instabilidade articular (2), hipocromia (2), calor corporal (1), sudorese (1), calafrios (1) e eritema em face (1).

Quatro pacientes (1 do grupo Sm/HT, 2 do grupo Y/HT e 1 do grupo HT) relataram piora transitória da dor e edema do joelho (artrite reacional), imediatamente após a intervenção. Essa piora não persistiu até a segunda avaliação (T1).

Para a avaliação estatística dessas variáveis, foi realizada análise tempo a tempo através do teste qui quadrado por se tratar de variáveis categóricas. Por meio da análise dos resultados dos efeitos, verificou-se que o grupo Sm/HT apresentou estatisticamente mais efeitos adversos no tempo de avaliação T1 ($p^*=0,046$), e o grupo Y/HT apresentou mais efeitos adversos no tempo T12 ($p^*=0,013$). Em relação aos valores totais, verificou-se estatisticamente que houve mais efeitos adversos para o grupo Sm/HT ($p^*=0,042$) (tabela 15).

Reações alérgicas como urticária e prurido foram mais frequentes no grupo Sm/HT. Instabilidade articular ocorreu em paciente que já apresentava valgismo no início do estudo e o mesmo foi acentuado durante o acompanhamento.

Dois pacientes apresentaram hipocromia, após a intervenção com Y/HT. A primeira paciente apresentou lesão hipocrômica de 1,2 cm, circundada por hiperpigmentação. Essa lesão apareceu como micropápula puntiforme que foi imperceptível pelo avaliador “cego” na avaliação (T4) e descrita na avaliação T12. Foi realizado contato telefônico e consulta médica com 2 e 3 meses para reavaliação, porém a paciente já apresentava lesão cicatrizada. Segundo informações da paciente, surgiu no local uma ferida ulcerada que cicatrizou espontaneamente e evoluiu para lesão hipocrômica. Essa paciente apresentava grande derrame articular e alto índice de massa corpórea (obesa).

O segundo caso de hipocromia (0,7 cm) ocorreu em paciente com valgismo de joelho acentuado e seu aparecimento somente foi observado na avaliação T12.

TABELA 15. Comparação entre os grupos para a variável número de efeitos adversos

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=29)	<i>p</i> intergrupos
T1	9	4	2	0,046
T4	5	2	3	0,476
T12	0	4	0	0,013
T32	0	0	0	1,000
T48	0	0	0	1,000
TOTAL	14	10	5	0,042

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxiapatita + hexacetonide de triancinolona; **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. **Teste estatístico:** qui quadrado

TABELA 16. Distribuição dos tipos de efeitos adversos entre os grupos

	Grupo Sm/HT	Grupo Y/HT	Grupo HT
Dor	1	1	3
Artrite reacional	1	2	1
Pico hipertensivo	1	1	1
Calafrios	1	-	-
Calor corporal	1	-	-
Urticária	2	-	-
Eritema facial	1	-	-
Sudorese	1	-	-
DM descompensado	1	1	-
Instabilidade ligamentar	2	-	-
Prurido	2	3	-
Hipocromia	-	2	-
TOTAL	14	10	5

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona.

Na análise dos efeitos adversos não relacionados tempo a tempo através do teste qui quadrado (variáveis categóricas), verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém, ao serem avaliados os valores totais, verificaram-se mais efeitos adversos não relacionados para o grupo HT ($p^* = 0,012$) (tabela 17).

TABELA 17. Comparação entre os grupos para a variável efeitos adversos não relacionados ao procedimento

Tempos de avaliação (sem)	GRUPO Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=39)	p intergrupos
T1	1	1	4	0,209
T4	0	1	4	0,067
T12	3	1	4	0,402
T32	0	2	1	0,660
T48	0	0	0	1,000
TOTAL	4	5	13	0,012*

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetonide de triancinolona. **Grupo Y/HT:** Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona. **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona. $P^* < 0,05$; teste estatístico: qui quadrado.

Os efeitos adversos não relacionados ao procedimento (tabela 18) contabilizados (22) na evolução dos pacientes deste estudo foram os seguintes: tremores (1), diarreia (1), disúria (1), parestesia (1), náuseas (1), tontura rotatória (1), taquicardia (2), conjuntivite (1), infecção de vias aéreas superiores (IVAS) (2), sinusite aguda (2), colecistectomia (1), traqueobronquite (2), aumento peso (2), fratura (2), lesões de pele em membros inferiores (1), histerectomia (1). A sinusite e traqueobronquite ocorreram em pacientes com antecedentes de asma e rinite. A disúria não foi associada com infecção do trato urinário, sendo transitória. A colecistectomia e histerectomia foram cirurgias eletivas realizadas durante o seguimento do estudo. As fraturas (femoral e fratura por estresse em pé) ocorreram em pacientes com antecedentes pessoais de osteoporose, sem associação com instabilidade do joelho estudado.

TABELA 18. Distribuição dos tipos de efeitos adversos não relacionados ao procedimento entre os grupos

Efeitos adversos não relacionados	Grupo Sm/HT (n=29)	GRUPO Y/HT (n=28)	GRUPO HT (n=30)
Tremores	1	-	-
Diarréia	-	-	1
Disúria	-	-	1
Parestesia	-	-	1
Náuseas	-	-	1
Tontura rotatória	-	1	-
Taquicardia	-	1	1
Conjuntivite	-	-	1
IVAS	-	1	1
Sinusite Aguda	-	-	2
Colecistectomia	-	-	1
Traqueobronquite	2	-	-
Aumento peso	1	-	1
Fratura	-	2	-
Lesões cutâneas eritematosas	-	-	1
Histerectomia	-	-	1
TOTAL	4	5	13*

Grupo Sm/HT: Samário-153 hidroxapatita + hexacetonide de triancinolona;

Grupo Y/HT: Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona; **Grupo HT:** hexacetonide de triancinolona.

IVAS: Infecção de vias aéreas superiores. * $P= 0,012$; teste estatístico: qui quadrado.

Passado o período de 3 meses, 48 pacientes [55,2% dos pacientes, (15 no grupo Sm/HT, 15 no grupo Y/HT, 18 no grupo HT), ($p=0,798$, teste qui quadrado de *Pearson*)] modificaram sua DMARD, devido à piora de atividade global da doença. Desses, nove pacientes no grupo Sm/HT, 11 grupo Y/HT, 12 grupo HT modificaram DMARD entre as avaliações T12 e T32 ($p=0,733$, teste qui quadrado de *Pearson*), devido piora da atividade global. Entre as avaliações T32 e T48, seis no grupo Sm/HT, quatro grupo Y/HT, seis no grupo HT modificaram DMARD ($p=0,791$, teste qui quadrado de *Pearson*), devido piora da atividade global. Seis pacientes (6,7%) tiveram a DMARD diminuída por melhora do quadro clínico e atividade da doença (dois no grupo Sm/HT, três no grupo Y/HT, um no grupo HT, $p=0,541$, teste qui quadrado de *Pearson*). Assim, 39 pacientes [44,8% dos pacientes, (14 no grupo Sm/HT, 13 no grupo Y/HT, 12 no grupo HT), ($p= 0,798$, teste qui quadrado de *Pearson*)] mantiveram estável o uso de DMARD, no período de um ano de acompanhamento.

Durante a evolução do estudo, após 12 semanas de seguimento, seis pacientes necessitaram realizar nova infiltração com HT no mesmo joelho estudado, devido à sinovite. Desses, dois pacientes no grupo Sm/HT, dois do grupo Y/HT e dois do grupo HT ($p=0,997$, teste qui quadrado de *Pearson*). Porém, esses pacientes continuaram pertencendo ao mesmo grupo inicial e mantiveram-se no estudo para as avaliações seguintes.

5. DISCUSSÃO

A proposta deste estudo foi comparar a efetividade da sinovectomia radioisotópica realizada pelo ^{90}Y e pelo $^{153}\text{SmPHYP}$ associados ao HT, com a efetividade da infiltração com HT isolado a longo prazo, para tratamento de sinovite de joelhos em pacientes com AR.

O ^{90}Y é o radioisótopo mais utilizado no mundo, principalmente nos países europeus e também Canadá e Austrália. Por ter penetração média de 3,6 mm e máxima de 10,9 mm, é utilizado em sinovite de joelhos de pacientes com artropatias inflamatórias, sinovite vilonodular e hemofilia (Clunie, Fischer, 2003). O ^{90}Y utilizado neste estudo foi importado da França da *Cis Bio Shering International*, no entanto, passou a ser produzido nacionalmente e está disponível atualmente pelo IPEN na forma de Ítrio-90 hidroxapatita.

Com este estudo, avaliamos a resposta terapêutica da sinovectomia provocada por um radioisótopo largamente utilizado no mundo (o ^{90}Y) e recentemente no Brasil, mas também, houve a intenção de adicionar à literatura científica um trabalho bem desenhado com esse radioisótopo. Dos seis trabalhos controlados randomizados com ^{90}Y , três mostraram evidência a favor do ^{90}Y , no entanto, alguns deles têm falhas metodológicas.

Os autores do presente estudo também tiveram a intenção de confirmar a impressão da literatura relacionada em relação à efetividade de radiosinovectomia provocada por outro radiofármaco, o $^{153}\text{SmPHYP}$.

Optou-se por utilizar o $^{153}\text{SmPHYP}$ no outro grupo de intervenção, devido às suas características particulares: emissão de radiação β , penetração tecidual máxima de 3,1 mm, emissão de radiação gama (com possibilidade de monitorização por equipamento de gama câmera), além de também ser produzido nacionalmente. As análises histológicas do estudo de Chinol *et al.* (1993) mostraram que as partículas de hidroxapatita são distribuídas profundamente na sinóvia, sugerindo que alta energia β pode não ser necessária para tratamento de articulações muito inflamadas como joelho (Chinol *et al.*, 1993).

Outros trabalhos com o $^{153}\text{SmPHYP}$ já haviam demonstrado boa tolerância, segurança e baixo escape extra-articular do fármaco em pacientes com artropatias inflamatórias (Clunie *et al.*, 1995, 1996; O' Duffy *et al.*, 1999a).

Apesar da boa tolerância comprovada do $^{153}\text{SmPHYP}$, os primeiros estudos controlados em artropatias inflamatórias tinham algumas limitações, seja por não ter uma amostra homogênea de pacientes com AR (O'Duffy *et al.*, 1999a), seja por avaliar a resposta terapêutica apenas segundo a ressonância magnética após intervenção (O'Duffy *et al.*, 1999).

Recentemente, foi publicado o trabalho de dos Santos *et al.* (2009) que comparou a sinovectomia do $^{153}\text{SmPHYP} + \text{HT}$ versus HT isolado e não encontrou diferença entre os grupos. Porém, esse foi o único trabalho controlado randomizado com $^{153}\text{SmPHYP}$ com amostra homogênea, envolvendo somente pacientes com AR e com instrumentos de avaliação referentes à inflamação articular, função e qualidade de vida. Os resultados do presente estudo confirmam os resultados de dos Santos *et al.* (2009).

De acordo com o Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica, esse procedimento deve ser realizado juntamente com um GCE para evitar a sinovite reativa provocada pelo radioisótopo. Assim, no presente estudo, as radiossinovectomias foram realizadas com adição do HT. A escolha do HT como GCE a ser utilizado em associação com o radioisótopo, bem como sua dose, foi baseada no Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica (Clunie, EII, 1995).

A dose do ^{90}Y utilizada no presente estudo foi baseada na maioria dos trabalhos controlados randomizados com esse radiofármaco (Gumpel, Roles, 1975; Menkes *et al.*, 1977^a; Yates *et al.*, 1979; ARC, 1984; Boerbooms *et al.*, 1985; Sheppard *et al.*, 1981; Jahangier *et al.*, 2005) e a dose do $^{153}\text{SmPHYP}$ coincidiu com a dose utilizada nos últimos trabalhos onde o mesmo foi avaliado (Clunie *et al.*, 1996; O'Duffy *et al.*, 1999a; dos Santos *et al.*, 2009).

Como alguns estudos levantam a hipótese que os benefícios da sinovectomia podem ser atribuídos apenas ao GCE, resolvemos adotar como grupo controle a IIA com HT isolado. Além disso, eticamente não seria possível infiltrar salina como grupo placebo, pois já se sabe da efetividade dos GCEs, em especial do HT, para IIA (Bain *et al.*, 1972; Bird *et al.*, 1979; Jalava, Saario, 1983; Blyth *et al.*, 1994; Zulian *et al.*, 2003).

O HT foi escolhido para ser usado nos três grupos por ser o GCE mais utilizado em IIAs e por sua superioridade comprovada em relação aos outros GCEs (Bain *et al.*, 1972; Bird *et al.*, 1979; Jalava, Saario, 1983; Blyth *et al.*, 1994; Zulian *et al.*, 2003).

No presente estudo considerou-se como principal variável a EVA de dor e foram incluídos pacientes com EVA de dor ≥ 5 , na tentativa de evitar pacientes poucos sintomáticos.

Incluíram-se apenas pacientes com AR com intuito de homogeneizar a amostra e pela impressão de boa efetividade da sinovectomia radioisotópica nesses pacientes (Kresnik *et al.*, 2002).

A intenção de incluir apenas pacientes alfabetizados teve o objetivo de captar pacientes que tivessem maior nível de compreensão aos questionários aplicados e às avaliações durante o estudo.

Os pacientes com cisto de Baker poderiam ser incluídos no trabalho, sendo excluídos apenas aqueles que apresentassem suspeita clínica de ruptura.

Mulheres férteis podem ser submetidas à sinovectomia radioisotópica, desde que não estejam grávidas no momento do procedimento, e devem evitar gravidez por quatro meses após o procedimento, conforme orientações do Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica (Cluine, EII, 1995). No entanto, em virtude de maior dificuldade para monitorar essas pacientes, foi optado por não incluir mulheres férteis, sendo incluídas apenas aquelas com antecedentes de histerectomia, laqueadura e menopausa. Talvez, isso possa ter contribuído para a seleção de pacientes com maior idade e maior tempo de doença.

Foram excluídos do estudo os pacientes com tipo funcional IV, na tentativa de evitar a inclusão de pacientes no pior extremo do espectro da disfunção provocada pela AR.

Pacientes previamente submetidos à infiltração com GCEs poderiam ser incluídos no estudo com intervalo mínimo de três meses, na tentativa de evitar o efeito residual da infiltração prévia.

Os pacientes com incontinência urinária foram excluídos devido às possíveis dificuldades operacionais para realização de cateterismo vesical conforme recomendação do Guia Europeu de Condutas para Sinovectomia Radioisotópica (Cluine, EII, 1995).

Durante os primeiros três meses de acompanhamento (até T12), os pacientes deveriam manter estável o uso de DMARD, podendo ser alteradas as doses de prednisona e de diclofenaco. Após três meses, houve flexibilidade para as seguintes intervenções: mudança de DMARD e infiltração intra-articular de acordo com a necessidade. Optou-se pela flexibilidade dessas intervenções, após período de três meses para possibilitar uma maior validade externa no estudo. Isso se deveu pelas seguintes razões: tratou-se de um trabalho com uma intervenção pontual em apenas uma articulação; a doença em questão caracteriza-se por atividade poliarticular; o tempo de acompanhamento era longo, o que na vida real provavelmente implicaria em um manejo dinâmico da doença; e finalmente, essa seria uma forma de minimizar perdas. No entanto, optou-se por mensurar a necessidade de cointervenções como variáveis de avaliação entre os grupos, realizando análise estatística das mesmas.

Dessa forma, foi observado que, passado o período de três meses, 48 pacientes (55,17%) modificaram a DMARD devido à atividade da doença, sendo desses 15 no grupo Sm/HT, 15 no grupo Y/HT e 18 no grupo HT ($p=0,798$, teste qui quadrado de *Person*). Assim, 39 pacientes (44,8%) mantiveram estável o uso de DMARD no período de um ano de acompanhamento.

Após três meses de seguimento, seis pacientes necessitaram realizar nova infiltração com HT no mesmo joelho devido a dor e artrite. Desses, dois no grupo Sm/HT, dois do grupo Y/HT e dois no grupo HT ($p=0,997$). Porém esses pacientes continuaram pertencendo ao mesmo grupo inicial e mantiveram-se no estudo para reavaliações futuras.

Diclofenaco de sódio (comprimidos de 50 mg) e prednisona (5 mg e 20 mg) foram utilizados como sintomáticos. A escolha desses medicamentos baseou-se na facilidade do acesso em postos de saúde. Até T12 (3 meses), a dose de prednisona e diclofenaco foram contabilizadas através de tabelas preenchidas pelos pacientes, após esse período, foi calculada a média dos comprimidos de

diclofenaco e prednisona da última semana, em virtude de maior tempo entre as avaliações.

A utilização de instrumentos de avaliação como HAQ e SF-36 deveu-se à tentativa de avaliar o paciente quanto à função e qualidade de vida. Esses questionários foram aplicados nos tempos T0, T1, T12 e T48. Foi realizado dessa forma por ser provavelmente pequeno o impacto a longo prazo da IIA em uma única articulação como o joelho.

Apesar de muito utilizados, existem poucos trabalhos controlados randomizados na literatura comparando radiossinovectomia com IIA com GCE.

A sinovectomia provocada pelo ^{90}Y avaliada em alguns trabalhos controlados mostrou-se superior em relação à introdução intra-articular de solução salina (Bridgman *et al.*, 1971, 1973; Delbarre *et al.*, 1974). Yates *et al.* (1979) não encontraram essa diferença.

Dos seis trabalhos controlados randomizados comparando ^{90}Y com IIA com GCE analisados na revisão de Heuft Dorenbosch *et al.* (2000) e de Kampen *et al.* (2007) (Szanto, 1977; ARC, 1984; Menkes *et al.*, 1977a; Urbanova *et al.*, 1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007; Grant *et al.*, 1992; Jahangier *et al.*, 2005), apenas três mostraram superioridade do ^{90}Y sobre IIA com GCE (Szanto, 1977; Menkes *et al.*, 1977a; Urbanova *et al.*, 1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007) seja com o HT (Menkes *et al.*, 1977a; Urbanova *et al.*, 1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007), seja com o acetato de metilprednisolona (Szanto, 1977). O estudo de Urbanova *et al.* (1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007) consta na revisão de Kampen *et al.* (2007), porém não está indexado.

Szanto (1977) comparou a efetividade da sinovectomia com ^{90}Y isolado com a IIA com metilprednisolona em joelhos de pacientes com vários tipos de artropatias inflamatórias. A maioria dos pacientes tinha bursite de joelhos e foi submetida aos dois procedimentos simultaneamente. No grupo Y não houve co-administração de GCE e utilizou-se dose 3-4 mCi de ^{90}Y . A resposta à intervenção foi graduada em excelente, boa e indiferente, de acordo com melhora de dor, edema, flexão e perimetria, sendo assim, limitada, pois não analisou as variáveis separadamente. Nesse estudo, a sinovectomia com ^{90}Y foi superior à IIA com metilprednisolona, no período de até um ano de acompanhamento (Szanto, 1977). Contrariamente, no presente estudo, houve coadministração de GCE, foi

administrada dose maior de ^{90}Y , a amostra foi mais homogênea, incluindo apenas pacientes com AR e não foram realizadas infiltrações simultâneas nos pacientes com biartrite. Foram utilizados instrumentos de avaliação mais objetivos (EVA de dor e edema, rigidez matinal, goniometria, perimetria articular, questionário funcional Lequesne de joelho) e não foi encontrada diferença entre os grupos, para a maioria das variáveis.

Grant *et al.* (1992) compararam a sinovectomia provocada pelo ^{90}Y (isolado) com a IIA com HT para tratamento de artrite de joelhos em pacientes com AR em período de 12 meses. Nesse trabalho, a dose do ^{90}Y foi maior (8 mCi) e a do HT, menor (20 mg) e não houve coadministração com GCE juntamente com o radioisótopo. Os pacientes também permaneceram em repouso por 48 horas no hospital com órtese. Alguns instrumentos de avaliação foram os mesmos do presente estudo como rigidez matinal, EVA de dor ao repouso e EVA de edema, porém, alguns com escalas máximas diferentes. A partir de um mês, o HT foi superior ao ^{90}Y em relação à dor, rigidez matinal, flexão e edema; a partir de três meses, em relação à flexão e rigidez articular; e a partir de 6 meses, apenas em relação à flexão (Grant *et al.*, 1992). No presente trabalho, os radioisótopos foram administrados com HT, a dose utilizada do ^{90}Y foi menor (5 mCi) e a do HT foi maior (40 mg) e houve comparação de três grupos. Contrariamente, no presente estudo o grupo Y/HT foi superior ao grupo HT na avaliação de um ano (T48), porém apenas em relação à variável dor. No estudo de Grant *et al.* (1992), não houve classificação radiográfica dos pacientes. Seis anos após o procedimento, metade dos joelhos submetidos à sinovectomia pelo ^{90}Y necessitaram de IIA com GCE, sinovectomia cirúrgica ou artroplastia. Contrariamente, no presente estudo foi realizada a análise radiográfica “cega” dos joelhos de acordo com escala de *Kellgren-Lawrence* para osteoartrite (Kellgren, Lawrence, 1957) e não foi verificada diferença entre os grupos quanto à necessidade de cointervenções após três meses de seguimento.

Em estudo controlado randomizado duplo-cego (Jahangier *et al.*, 2005), comparou-se IIA com ^{90}Y associado à GCE com IIA com GCE isolado em 97 pacientes (113 joelhos) com artrite indiferenciada (39%), AR (32%) e outras (29%), no período de 18 meses. Não se verificou diferença entre os grupos. O GCE utilizado foi HT na dose de 20 mg e acetato de triancinolona na dose de 40 mg, em

80% e 20% dos casos, respectivamente. Foram incluídos pacientes que tiveram falência de duas infiltrações prévias com GCE (Jahangier *et al.*, 2005). O *Composite change index* (CCI), que englobou variáveis como dor, edema, rigidez matinal e HAQ, foi utilizado para avaliar resposta ao tratamento (CCI>6: boa resposta) (Jahangier *et al.*, 2005). O presente estudo utilizou dose maior de HT (40 mg), comparou dois radioisótopos (^{90}Y e $^{153}\text{SmPHYP}$) associados à mesma dose de GCE e a amostra foi homogênea, composta apenas por pacientes com AR. Deve-se considerar que no estudo de Jahangier *et al.* (2005) foram incluídos pacientes com falência à IIA com GCE, utilizou-se menor dose de HT e o CCI foi usado para avaliar a resposta terapêutica. Contrariamente, no presente estudo, não foram incluídos pacientes refratários aos GCE, outros instrumentos de avaliação foram aplicados e dose maior de HT foi utilizada.

Menkes *et al.* (1997a) avaliaram 97 articulações em 72 pacientes com AR após IIA de ^{90}Y (3-6 mCi) versus 100 mg de ácido ósmico versus 40 mg de HT. Observaram resultados bons e muito bons em 69,6%, 54,4% e 38,9%, respectivamente, demonstrando superioridade para o ^{90}Y . No entanto, esse trabalho foi publicado somente em anais de congresso. Similarmente, no presente estudo, foi utilizada a mesma dose de HT e houve comparação entre sinovectomia com ^{90}Y versus HT. No entanto, houve coadministração do radioisótopo com o HT, a dose de ^{90}Y foi de 5 mCi e o terceiro grupo foi composto por $^{153}\text{SmPHYP}$ associado com HT. O presente estudo utilizou instrumentos de avaliações mais objetivos como EVA dor, EVA edema, rigidez matinal, amplitude de movimento, entre outros.

Urbanova *et al.* (1997 - *apud* Kampen *et al.*, 2007) comparou sinovectomia com ^{90}Y isolado versus HT + ^{90}Y versus HT isolado em pacientes com AR e demonstrou que o ^{90}Y isolado foi superior ao GCE isolado em período de 12 meses. No entanto, a curto prazo, a combinação de HT + ^{90}Y , assim como do HT isolado, tiveram resultados semelhantes para dor e edema (Urbanova *et al.*, 1997 *apud* Kampen *et al.*, 2007). O presente estudo apresenta dois “braços” iguais aos do trabalho de Urbanova *et al.* (1997 - *apud* Kampen *et al.*, 2007) composto por HT + ^{90}Y e HT isolado e verificou diferença estatística a favor do grupo HT/Y para variável “dor” no período de 12 meses (T48). Por outro lado, no presente estudo também houve um terceiro “braço” composto por $^{153}\text{SmPHYP}$ associado com HT.

O trabalho do ARC (1984) comparou sinovectomia com ^{90}Y isolado com IIA com HT e obteve resultado inconclusivo (42% de melhora do ^{90}Y versus 47% do HT) (ARC, 1984). A dose do ^{90}Y utilizada foi 5 mCi e do HT foi a mesma do presente estudo, porém o ^{90}Y não foi administrado em conjunto com HT e com tempo de acompanhamento de seis meses devido a problemas no recrutamento e a perdas.

O ^{165}Dy , que é um novo radioisótopo recentemente estudado para sinovectomia radioisotópica, possui característica peculiar por ter meia-vida curta (2,3 horas), requerendo curto período de imobilização (Barnes *et al.*, 1994). Edmonds *et al.* (1994) realizou um trabalho duplo cego comparando dois radioisótopos, o ^{165}Dy com ^{90}Y , ambos associados à metilprednisolona para sinovectomia radioisotópica em joelhos de pacientes com osteoartrite e AR em 70 joelhos (59 pacientes). De maneira similar, no presente estudo, houve comparação entre dois tipos de radioisótopos e coadministração com GCE, porém, com terceiro grupo composto unicamente por IIA com HT. No estudo de Edmonds *et al.* (1994), os autores avaliaram EVA de dor ao repouso e movimento, rigidez matinal, mudanças citogenéticas e escapes extra-articulares e não verificaram diferença entre os grupos para essas variáveis. No nosso estudo, avaliaram-se variáveis semelhantes como EVA de dor repouso e rigidez matinal, porém, não foi avaliada EVA de dor ao movimento, optou-se por não estudar as alterações citogenéticas e farmacodinâmica do radioisótopo e utilizou-se GCE mais potente (HT).

O primeiro trabalho em humanos com $^{153}\text{SmPHYP}$ (Clunie *et al.*, 1995) avaliou a biodistribuição desse radioisótopo em 13 pacientes com sinovite crônica de joelho e verificou que a média de atividade extra-articular do radioisótopo através de cintilografia foi de 0,74% da atividade injetada depois de 7 dias (taxa de 0-3%) (Clunie *et al.*, 1995). No presente estudo, não foram avaliadas a distribuição do radioisótopo nos compartimentos do joelho, nem sua atividade extra-articular em virtude de dificuldades operacionais e o repouso articular foi de 48 horas. Por isso, é possível que tenha sido menor a distribuição extra-articular do radioisótopo, pois no trabalho de Clunie *et al.*, (1995), esse período foi de 24 horas. Contrariamente ao nosso estudo, o trabalho de Clunie foi observacional, não controlado e o volume de salina injetado com o $^{153}\text{SmPHYP}$ foi menor (2 ml). Já o presente estudo foi controlado, comparou 2 radioisótopos com um grupo controle com HT e os

radioisótopos injetados foram diluídos em volume maior de salina (5 ml). No entanto, a mesma dose do $^{153}\text{SmPHYP}$ (15 mCi) e do HT foram utilizadas em ambos os estudos. O trabalho de Clunie *et al.* (1995) verificou que o tamanho médio das partículas do $^{153}\text{SmPHYP}$ era de 16 μm . No presente estudo, o tamanho médio das partículas do $^{153}\text{SmPHYP}$ fornecidas foi de 12 μm .

Clunie *et al.* (1996) realizaram um estudo aberto em 18 pacientes com AR com sinovite de joelhos, avaliando IIA em joelhos com $^{153}\text{SmPHYP}$ associado à HT (Clunie *et al.*, 1996). Foram excluídos pacientes com espaço tíbio-femoral menor que 2 mm, o volume de salina foi 2 ml, o repouso articular com órtese foi de 4 horas no local e 24 horas em domicílio. No presente estudo foram permitidas as inclusões de pacientes com grau III ou IV na escala de *Kellgren-Lawrence* (1957), o volume de salina foi 5 ml, o repouso articular foi de 4 horas com órtese no local e por 48 horas em domicílio. No trabalho de Clunie *et al.* (1996), foi utilizado os seguintes instrumentos de avaliação: perimetria, goniometria, VHS (velocidade de hemossedimentação) e escores graduados (0, 1 ou 2) que englobaram medidas de dor e rigidez (escore 2: dor persistente ou ocasional e/ou rigidez no joelho interferindo na mobilidade; escore 1: dor persistente ou ocasional e/ou rigidez no joelho; escore 0: nenhuma dor ou rigidez no joelho). Nesse estudo, “recaída” foi definida como retorno ao escore 2 e “resposta” como escore 0 ou 1. Recaída ocorreu em 56% e 44% dos pacientes, em 6 meses e 12 meses respectivamente, e não foi observado nenhum efeito colateral. Contrariamente, o presente estudo, além de ter sido controlado, randomizado e duplo-cego, comparou dois grupos de radioisótopos com IIA com HT e foram aplicados instrumentos de avaliação mais objetivos como EVA de dor e edema, rigidez matinal, amplitude de movimento e questionário Lequesne do joelho.

O’Duffy *et al.* (1999a) realizaram o primeiro trabalho controlado duplo cego com $^{153}\text{SmPHYP}$, em 60 pacientes com diferentes artropatias inflamatórias (AR, artrite psoriática, espondilite anquilosante, oligoartrite soronegativa indiferenciada e outras) e compararam a resposta clínica da sinovectomia realizada pelo $^{153}\text{SmPHYP}$ (15 mCi) associado ao HT com HT isolado. Utilizaram os mesmos instrumentos do estudo de Clunie *et al.* (1996). Não houve diferença estatística entre os dois grupos, no período de 1 ano. Contrariamente, o presente estudo comparou sinovectomia com $^{153}\text{SmPHYP} + \text{HT}$ versus $^{90}\text{Y} + \text{HT}$ versus HT

isolado, incluiu apenas pacientes com AR, com número maior de amostra (87 joelhos), e utilizou instrumentos mais objetivos, ao invés de escores e instrumentos de função, qualidade de vida, melhora subjetiva e efeitos adversos. No estudo de O'Duffy *et al.* (1999a) os pacientes com recaída apresentaram níveis de VHS mais elevados. No presente estudo os níveis de VHS não foram mensurados, assim como outros instrumentos de atividade da AR. Isso se deveu por se tratar de um estudo com uma única intervenção pontual, em apenas uma articulação inflamada, e com uma dose convencional de GCE, em concordância com a grande maioria dos estudos que avaliam intervenções locais em enfermidades reumáticas.

O presente estudo verificou diferença a favor do grupo Y/HT em relação ao grupo Sm/HT no T1 e a favor do grupo Y/HT em relação ao grupo HT no tempo T48. Para as demais variáveis, não houve diferença estatística entre os grupos. Já o trabalho de O'Duffy *et al.* (1999a) não verificou diferença entre os grupos para as artropatias estudadas.

O'Duffy *et al.* (1999) realizaram trabalho controlado semelhante, mas avaliaram apenas alterações na ressonância magnética (RM) e verificaram diminuição da sinovite do joelho estatisticamente maior no grupo de IIA com HT isolado, no seguimento de três meses (Clunie *et al.*, 1999). No entanto, foram analisadas apenas as alterações na RM e não foram aplicados instrumentos de avaliação clínica, de função ou qualidade de vida com tempo menor de avaliação (3 meses). Esse estudo corrobora a impressão de que a IIA com $^{153}\text{SmPHYP}$ associado ao HT não é superior à IIA com HT isolado, inferindo que essa associação não aumenta a efetividade do procedimento (Clunie *et al.*, 1999).

O estudo de dos Santos *et al.* (2009) foi o único utilizando $^{153}\text{SmPHYP}$ que incluiu amostra homogênea composta somente por pacientes com AR. Esse estudo comparou sinovectomia realizada pelo $^{153}\text{SmPHYP}$ + HT versus HT e não mostrou diferença entre os grupos em 1 ano para variáveis de inflamação local; variáveis subjetivas, como porcentagem de melhora segundo paciente e EVAM (escala visual de analógica de melhora); questionários funcionais Lequesne e HAQ; além de questionário de qualidade de vida SF-36. Nele, não se observou diferença entre os grupos. O presente estudo também foi composto por pacientes com AR, também comparou $^{153}\text{SmPHYP}$ + HT versus HT, mas teve um terceiro grupo (grupo Y/HT = ^{90}Y + HT). Foram utilizadas as mesmas doses de $^{153}\text{SmPHYP}$ e HT, tempo

de imobilização e repouso, instrumentos de avaliação semelhantes e o mesmo período de acompanhamento, similarmente ao estudo de dos Santos *et al.*, (2009).

O presente estudo, além de comparar a sinovectomia radioisotópica com os únicos dois radioisótopos disponíveis nacionalmente, teve a intenção de confirmar os resultados de dos Santos *et al.* (2009), já que são escassos os trabalhos bem desenhados com $^{153}\text{SmPHYP}$ disponíveis na literatura.

O presente estudo também não encontrou diferença entre os grupos Sm/HT e HT. Somente em relação aos efeitos adversos, observou-se uma maior frequência no grupo Sm/HT com predomínio em T1, sendo os mesmos leves e transitórios, confirmando os resultados do estudo de dos Santos *et al.* (2009). Os outros estudos envolvendo $^{153}\text{SmPHYP}$ não avaliaram os efeitos colaterais locais e sistêmicos após a intervenção (Clunie *et al.*, 1996, 1999; O'Duffy *et al.*, 1999^a, 1999). No nosso estudo, os efeitos adversos no grupo Sm/HT foram, em sua maioria, sistêmicos, como calafrios, pico hipertensivo, calor corporal, urticária, eritema facial, sudorese e prurido. Foram notificados em minoria efeitos adversos locais como dor, artrite reacional, instabilidade articular. Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos, quando se realizou a análise estratificada dos tipos de efeitos adversos descritos neste estudo.

Efeitos adversos sistêmicos são mais descritos nas IIAs com GCEs (Furtado *et al.*, 2005), porém, podem ocorrer nas sinovectomias radioisotópicas em decorrência geralmente à coadministração do GCE (dos Santos *et al.*, 2009). No entanto, no presente estudo, a incidência maior dos efeitos adversos no grupo Sm/HT sugere que o $^{153}\text{SmPHYP}$, de alguma forma, pode ter contribuído para a potencialização dos mesmos.

Calafrios, calor corporal e prurido ocorreram no mesmo paciente e os outros ocorreram em pacientes distintos. Prurido também foi observado no grupo Y/HT. Os sintomas alérgicos descritos podem ser atribuídos aos radioisótopos ou ao HT, ou mesmo ao meio de contraste injetado no ambiente intra-articular.

Efeitos adversos locais são descritos tanto nas IIA com GCE quanto nas radiossinovectomias (Habib *et al.*, 2010; Kampen *et al.*, 2006). No presente estudo, não houve diferença entre os grupos para a incidência de efeitos adversos locais.

Dor e artrite reacional ocorreram igualmente nos três grupos, com duração média de dois dias pós-intervenção, e não persistiu até a reavaliação seguinte (T1). Artrite reacional pode ocorrer tanto após infiltrações com GCEs quanto com radioisótopos (Klippel *et al.*, 2001; Habib *et al.*, 2010; Clunie, Fischer, 2003). Ocorre em 6% dos casos e está relacionada à formação de cristais de GCE (Mc Carty *et al.*, 1995). No presente estudo, a artrite reacional ocorreu em 5,74% do total de pacientes, sendo 3,45% no grupo Sm/HT, 3,57% no grupo Y/HT e 3,45% no HT. No estudo de dos Santos *et al.* (2009), artrite pós-sinovectomia ocorreu em 6,7%, tanto na radioisotópica, como após a IIA com HT.

Dois pacientes do grupo Y/HT apresentaram hipocromia no local da infiltração. A primeira paciente apresentou lesão hipocrômica de 1,2 cm, circundada por hiperpigmentação. Essa lesão apareceu, com um mês de avaliação (T4), como micropápula puntiforme que foi imperceptível pelo avaliador “cego”. Posteriormente, segundo informações da paciente, surgiu no local uma ferida ulcerada que cicatrizou espontaneamente e evoluiu para lesão hipocrômica, que foi avaliada com dois meses de acompanhamento pelo médico da paciente e descrita na avaliação T12. A paciente apresentava grande derrame articular e alto índice de massa corpórea (obesa), o que pode ter contribuído para o refluxo dos medicamentos injetados. Apesar de ter realizado aspiração prévia do líquido sinovial, esse esvaziamento pode não ter sido suficiente. O volume injetado no ambiente intra-articular de uma articulação inflamada pode ter contribuído para esse refluxo (total de 11 ml incluindo contraste, radioisótopo e lidocaína).

O segundo caso de hipocromia ocorreu em paciente com valgismo de joelho acentuado e seu aparecimento somente foi observado na avaliação T12. O joelho submetido ao procedimento apresentava pequeno derrame articular prévio e talvez a deformidade articular possa ter contribuído para pequeno refluxo do radioisótopo para a pele.

Outro motivo para o aparecimento dessas lesões pode ter sido o não cumprimento adequado do repouso domiciliar desses pacientes por 48 horas conforme recomendação, evento impossível de controlar em pacientes não internados.

Lesão actínica após radiossinovectomia pode ocorrer em uma frequência baixa de 2 casos de necrose em 11.000 procedimentos, segundo Kolarz e Thumb (1982). No entanto, segundo Kampen *et al.* (2006), o verdadeiro número pode ser maior e não documentado. Em estudo com 83 radiossinovectomias em 43 pacientes, foi descrito um caso de queimadura de pele após radiossinovectomia pelo ^{90}Y (Jahangier *et al.*, 1997). Outro estudo relatou um caso de necrose de pele após radiossinovectomia pelo ^{90}Y em paciente com acentuada destruição articular (Molho *et al.* 1999). Kampen *et al.* (2006), em estudo com avaliação por questionários para 260 médicos e 20 seguradoras sobre as complicações desse procedimento, no intervalo de 1998 a 2003, com 25,7% de resposta aos questionários. Foram documentadas 53 complicações graves, sendo 28 necroses, 12 trombozes e 13 infecções. Das 28 necroses, 19 ocorreram em radiossinovectomia pelo ^{90}Y , sendo um caso em uso inapropriado em tornozelo (Kampen *et al.*, 2006). A dose utilizada de ^{90}Y variou de 165 a 222 MBq (4,45 mCi a 6 mCi) e o tempo de aparecimento da lesão no joelho variou de 5 dias a 8 semanas. No presente estudo, a dose do ^{90}Y foi 185 MBq (5 mCi), que corresponde à dose utilizada pela maioria dos estudos com esse fármaco (Gumpel, Roles, 1975; Menkes *et al.*, 1977^a; Yates *et al.*, 1979; ARC, 1984; Boerbooms *et al.*, 1985; Sheppard *et al.*, 1981; Jahangier *et al.*, 2005). Em nossos pacientes, a lesão actínica apareceu após 4 semanas da intervenção, no primeiro, e após 12 semanas, no segundo.

Na literatura, não existem fatores de riscos estabelecidos para o aparecimento da lesão actínica após radiossinovectomia. No entanto, sugere-se que articulações com diminuição da interlinha articular possam contribuir para aparecimento dessas lesões (Molho *et al.*, 1999).

Os pacientes que tiveram aumento de instabilidade do joelho no grupo Sm/HT já apresentavam valgismo prévio à intervenção. Esse efeito adverso pode ter sido potencializado pela radiossinovectomia ou pode ter ocorrido pela própria evolução da doença.

“Efeitos adversos não relacionados ao procedimento” foram definidos, no presente estudo, como situações de qualquer natureza citadas pelo paciente ou pelo avaliador após as intervenções. Em nossos pacientes eles aparentemente não foram relacionados com os procedimentos estudados. Através da análise do valor

total dos efeitos adversos não relacionados, observou-se mais efeitos adversos no grupo HT com diferença estatisticamente significativa ($p= 0,012$) (tabela 16). A sinusite e traqueobronquite ocorreram em pacientes com antecedentes de asma e rinite. A disúria não foi associada com infecção do trato urinário, sendo transitória. A colecistectomia e histerectomia foram cirurgias eletivas realizadas durante o seguimento do estudo. As fraturas (femoral e fratura por estresse em pé) ocorreram em pacientes com antecedentes pessoais de osteoporose sem associação com instabilidade do joelho estudado. A diarreia foi evento isolado e com remissão espontânea.

A sinovectomia radioisotópica do ^{90}Y associado ao HT apresentou melhor resposta do que a do Samário-153 hidroxiapatita associado ao HT no tempo T1 (1 semana) e do que a do HT isolado no tempo T48 (1 ano) apenas em relação à variável “dor”. Observa-se que a diferença entre a média da EVA de dor entre os grupos Sm/HT e Y/HT em T1 foi 1,5 e entre os grupos Y/HT e HT em T48 foi 1,9. Apesar de verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para essa variável, o resultado de maior relevância clínica foi encontrado entre os grupos Y/HT e HT, e mesmo assim, a diferença entre média a de dor nesses dois últimos grupos não foi superior a 2.

Exceto para dor articular (EVA de dor), não houve diferença estatística no presente estudo, entre a IIA com HT e a associação do mesmo a dois radiofármacos. De acordo com os nossos resultados, e considerando o que foi publicado na literatura em relação ao $^{153}\text{SmPHYP}$ e ao ^{90}Y , pode-se questionar a real pertinência de realizar-se radiossinovectomia, principalmente quanto ao custo-benefício desse procedimento.

Em relação à sinovectomia provocada pelo ^{90}Y associado ao HT, apesar de sua superioridade em relação à variável dor, não foram observadas diferenças estatísticas para outras variáveis, o que ainda deixa dúvida em relação a sua real efetividade e custo benefício de sua utilização. Talvez uma amostra com N ou tempo de acompanhamento maiores poderia mostrar diferença estatística também para outras variáveis. Entre os fatores que também podem ter contribuído para a não diferença das outras variáveis estão: alto escore radiográfico, tempo de evolução de doença, faixa etária avançada dos pacientes,

ou dose pequena de radioisótopo, apesar da distribuição homogênea dessas variáveis no T0.

Os estudos de O`Duffy *et al.* (1999^a, 1999), dos Santos *et al.* (2009), Yates *et al.* (1979), ARC (1984), Grant *et al.* (1992) e Jahangier *et al.* (2005) corroboram com a ideia de que o efeito da sinovectomia radioisotópica pode ser atribuído apenas ao uso concomitante do GCE.

Obviamente, teorias podem ser especuladas para explicar a não efetividade, no nosso estudo, dos radioisótopos utilizados.

O ¹⁵³SmPHYP, com penetração máxima de 3,1 mm, pode não ter sido efetivo para sinovectomia do joelho, por essa ser uma articulação de grande porte; ou a dose do ¹⁵³SmPHYP pode ter sido pequena para ser utilizada nessa articulação. Confirmada essas teorias, o ¹⁵³SmPHYP poderia não ser efetivo para o joelho, mas ser útil em articulações de médio porte como punhos, cotovelos e tornozelos, já que possui penetração tecidual semelhante ao ¹⁸⁶Re, que também é utilizado nessas articulações (Boerbooms, 1997).

O ⁹⁰Y, por sua vez, foi utilizado em nosso estudo na dose de 5 mCi, concordando com a da maioria dos estudos prévios (Gumpel, Roles, 1975; Menkes *et al.*, 1977^a; Yates *et al.*, 1979; ARC, 1984; Boerbooms *et al.*, 1985; Sheppard *et al.*, 1981; Jahangier *et al.*, 2005). No entanto, outros estudos utilizaram doses maiores, de até 8 mCi, em doenças reumáticas e hematológicas (Grant *et al.*, 1992; Delbarre *et al.*, 1974), o que poderia aumentar sobremaneira a efetividade dessa radiosinovectomia. Lembremos que o joelho é a maior articulação do aparelho locomotor, com sinovites por vezes exuberantes em doenças reumáticas. Infelizmente, a recomendação da literatura quanto à dose, tanto de ⁹⁰Y, como de HT para o uso nessa articulação, não é baseada em estudos controlados.

Outras variáveis podem ter corroborado para os nossos resultados como: escala radiográfica (1/3 dos pacientes de grau 3 e 4 na escala *Kellgren-Lawrence*), tempo de evolução da doença (7 a 9 anos), faixa etária avançada dos nossos pacientes. Uma amostra com um N maior ou com um maior tempo de acompanhamento poderia mostrar diferença estatística entre os grupos para outras variáveis.

A utilização de métodos de imagem para a avaliação da sinóvia como RM ou Ultrassom poderia ter demonstrado diferença estatística entre os grupos, pois não se pode desconsiderar o papel fibrosante, que principalmente o ^{90}Y realiza em tecidos (penetração máxima tecidual de 10,9 mm).

Os resultados poderiam ser diferentes se tivéssemos estudado apenas pacientes já refratários à IIA com GCE e neste caso os radioisótopos poderiam trazer eventual benefício adicional, no entanto, essa é uma questão ainda não esclarecida.

Não se pode deixar de lembrar a importância do grupo-controle utilizado no presente estudo. A droga utilizada como controle nesse estudo foi o HT, o GCE mais efetivo e mais atroficante disponível na literatura para uso exclusivamente intra-articular. Apesar de utilizado desde 1961 (Hollander *et al.*, 1961), é ainda hoje subutilizado pela reumatologia intervencionista, devido à capacidade de provocar atrofia, se em contato impróprio com o meio extra-articular. Em nosso estudo, o HT foi utilizado em dose de apenas 40 mg, em discordância com a prática clínica do nosso serviço que utiliza a dose (não baseada em estudos controlados) de até 100 mg para joelhos com grandes sinovites reumatoides.

Confirmou-se, no nosso estudo a não indicação do $^{153}\text{SmPHYP}$ na dose de 15 mCi para sinovectomia radioisotópica em joelhos de pacientes com AR. A sinovectomia radioisotópica do ^{90}Y associado ao HT apresentou melhor resposta do que a do $^{153}\text{SmPHYP}$ associado ao HT e do que a do HT isolado, apenas em relação a dor. A radiosinovectomia do $^{153}\text{SmPHYP}$ associado ao HT apresentou mais efeitos adversos.

Este estudo tem importância prática no tratamento de pacientes com AR, pois elucida melhor o papel da radiosinovectomia nesses pacientes. Também é o primeiro estudo com metodologia rigorosa sobre o assunto nacionalmente e um dos poucos no mundo.

No entanto, ainda são necessários mais estudos controlados randomizados duplo-cegos comparando a radiosinovectomia com a IIA com HT. Trabalhos com doses maiores de ^{90}Y e de HT, com o uso do $^{153}\text{SmPHYP}$ em articulações de médio porte, com avaliações por métodos de imagem, ou refratários

às IIAs com GCE, com maior tempo de acompanhamento, maior número de pacientes, e com inclusão de pacientes com poucas alterações radiográficas poderão ajudar a evidenciar o real custo-benefício da radiosinovectomia em pacientes reumáticos.

6. CONCLUSÕES

- A sinovectomia radioisotópica do ^{90}Y associado ao HT apresentou melhor resposta do que a do $^{153}\text{SmPHYP}$ associado ao HT e do que a do HT isolado, apenas em relação à dor.
- A sinovectomia radioisotópica do $^{153}\text{SmPHYP}$ associado ao HT apresentou mais efeitos adversos.

7. ANEXOS

ANEXO 1



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 21 de maio de 2004.
CEP 0416/04

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) MARLA FRANCISCA DOS SANTOS
Disciplina/Departamento: Reumatologia/Medicina da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Estudo comparativo entre dois tipos de sinovectomias radioisotópicas para tratamento de sinovite de joelho em pacientes com artrite reumatóide”.**

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **17/novembro/2004**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **16/maio/2005**.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



Núcleo de
Radioproteção

Relatório de Análise de Segurança no Manuseio de Material Radioativo

Finalidade

O objetivo principal do relatório é estimar a atividade e quantidade de rejeitos radioativos durante o desenvolvimento do projeto de pesquisa e determinar o tempo necessário de armazenamento com base nas normas vigentes no Brasil.

O pesquisador é solicitado também a informar sobre as condições de trabalho que dispõe e sobre suas provisões para tratamento dos rejeitos no IPEN-CNEN-SP, caso seja necessário.

Estas informações serão fundamentais para a elaboração do Plano de Proteção Radiológica exigido pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, sem a aprovação do qual não é permitido a aquisição e o manuseio das substâncias radioativas.

Instruções para preenchimento do Modelo

1.Nome do Projeto (Nome completo do projeto proposto)	Estudo comparativo entre dois tipos de sinovectomias radioisotópicas para tratamento de sinovite de joelho em pacientes com artrite reumatóide
1.1 Nome do(s) Ensaio(s) Radioativos	radiosinovectomia
2.Nome do Pesquisador (Nome completo da pessoa diretamente envolvida no manuseio dos radioisótopos: Docente; Aluno, outros)	Marla Francisca dos Santos
2.1 Telefone	2.2 E-Mail marlaf@ig.com.br
Dados referentes à aquisição do material radioativo	
3.Nome do Responsável	Mario Luiz Vieira Castiglioni
3.1.Número da licença CNEN	AN0306
4.Nome do laboratório / Setor Deverão ser informados os dados relativos ao local de manuseio do radioisótopo	Departamento de Psicobiologia
4.1.Endereço	rua Marselhesa, 500
4.2.Centro de custo Deve ser informado o centro de custo do setor ou disciplina ou departamento	_____

NÚCLEO DE PROTEÇÃO RADIOLOGICA

Rua Botucatu, 659 - Vila Clementino - São Paulo - SP - Brasil
CEP: 04023-900 - telefax: +55 (11).5576-4394
<http://protecaoradiologica.unifesp.br>



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



Núcleo de
Radioproteção

5. Radioisótopo(s) e Fármaco(s) utilizado(s) no(s) ensaio(s) relacionado(s) no Item 1.1		
1-) 90Y (Yttrium 90) / 2-) 153 Sm PHYP (Samarium 153 hidroxiapatita)		
Identificar segundo os exemplos a seguir: ³ H (Trício); ¹²⁵ I (Iodo); ³² P (Fósforo); ¹⁴ C (Carbono); ^{99m} Tc (Tecnécio); ¹³¹ I (Iodo), etc.		
6. Dados do frasco "comprado" (adquirido na compra) Relação entre o valor da atividade total registrada no frasco (μCi; mCi; MBq; kBq) e o volume contido no mesmo (μl; ml).	Atividade	Volume
	1- 25mCi	1 - 25ml
	2 - 75mCi	2 - 25ml
7. Número de experimentos (Número de experimentos planejados na metodologia)	32 (cada)/64 (total)	
7.1. Período previsto para a execução (meses)	24	
7.2. Data do início do manuseio das substâncias radioativas	Jun / 2004	
8. Atividade por ensaio Valor da atividade (nCi; μCi; mCi; Bq; kBq; MBq) da alíquota retirada do frasco "comprado" necessário para o desenvolvimento de 1 experimento para cada radioisótopo.	1- 5mCi = 5ml	
	2- 15 mCi = 5ml	
9. Estimativa da sobra radioativa no frasco "comprado" (Valor da atividade do material radioativo não utilizado no projeto)		
9.1 Indicação de seu eventual uso em outros projetos (Indique se a sobra será utilizada em outro projeto)	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	

Rua Botucatu, 659 - Vila Clementino - São Paulo - SP - Brasil
CEP: 04023-900 - telefax: +55 (11).5576-4394
<http://protecaoradiologica.unifesp.br>



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



Núcleo de
Radioproteção

10. Caracterização dos rejeitos gerados no projeto em um ensaio

10.1. Rejeitos Sólidos – Radioisótopo

Coluna 1	Coluna 2	Coluna 3	Coluna 4	Coluna 5
Tipos de Materiais	Massa de uma unidade	Unidades por experimento	Atividade	Atividade Específica
frasco	16 g	1	25mCi	31.250 nCi/g
seringa/agulha	2g	5	5mCi	50.000 nCi/g
luvas/gazes/algodão	14g	5	2,5mCi	3.571,4 nCi/g

10.2. Rejeitos Sólidos – Radioisótopo

Coluna 1	Coluna 2	Coluna 3	Coluna 4	Coluna 5
Tipos de Materiais	Massa de uma unidade	Unidades por experimento	Atividade	Atividade Específica
frasco	16g	1	75mCi	93.750 nCi/g
seringa/agulha	2g	5	15mCi	150.000 nCi/g
luvas/gazes/algodão	14g	5	7,5mCi	10.714,28 nCi/g

Preencher as colunas conforme abaixo:

- **Coluna 1:** identificar os materiais que serão contaminados com material radioativo. Ex: eppendorf, ponteira, placa, vidro, seringa, luvas etc.
- **Coluna 2:** pesar os materiais identificados na coluna 1 e colocar os valores em grama.
- **Coluna 3:** número utilizado de cada material identificado na coluna 1 em 1 ensaio
- **Coluna 4:** valor da atividade referida no item 8
- **Coluna 5:** valor da atividade da coluna 4 multiplicada por 2% e dividida pela massa do material referida na coluna 2

Rua Botucatu, 659 - Vila Clementino - São Paulo – SP - Brasil
CEP: 04023-900 – telefax: +55 (11).5576-4394
<http://protecaoradiologica.unifesp.br>



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



Núcleo de
Radioproteção

10.3. Rejeitos Líquidos – Radioisótopo

Coluna 1 Tipo	Coluna 2 Identificação	Coluna 3 Volume/exp.	Coluna 4 Volume Total	Coluna 5 Contagem (cpm)	Coluna 6 Contagem (dpm)	Coluna 7 Atividade específica

10.4. Rejeitos Líquidos – Radioisótopo

Coluna 1 Tipo	Coluna 2 Identificação	Coluna 3 Volume/exp.	Coluna 4 Volume Total	Coluna 5 Contagem (cpm)	Coluna 6 Contagem (dpm)	Coluna 7 Atividade específica

Preencher as colunas conforme abaixo:

- **Coluna 1:** Identificar o tipo de rejeito Ex: orgânico ou inorgânico
- **Coluna 2:** Caracterizar o composto químico associado ao radioisótopo.
Ex: tolueno, fenol, ácidos, águas de lavagem, solução tampão etc.
- **Coluna 3:** Volume dos líquidos identificados na coluna 1 em 1 experimento
- **Coluna 4:** Volume total dos líquidos considerando todos os experimentos
- **Coluna 5:** Valor da contagem (cpm) obtida em contador de cintilação de uma amostra de 1 ml do volume referido na coluna 3 (*)
- **Coluna 6:** Valor da contagem (dpm) obtida em contador de cintilação de uma amostra de 1 ml do volume referido na coluna 3 (*)
- **Coluna 7:** Valor da atividade/ml calculado a partir dos valores da coluna 5 ou 6 e apresentado em $\mu\text{Ci/ml}$

OBS: (*): $1 \text{ dpm} = 4,5 \cdot 10^{-7} \mu\text{Ci}$.

Na prática é utilizado um fator de correção relativo à eficiência do contador, quando a contagem é obtida em cpm. Sendo assim, para obter o valor em dpm, multiplique este valor por 1,5 (no caso de contagens beta) e 1,3 (no caso de contagens gama).

Rua Botucatu, 659 - Vila Clementino - São Paulo – SP - Brasil
CEP: 04023-900 – telefax: +55 (11).5576-4394
<http://protecaoradiologica.unifesp.br>



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



Núcleo de
Radioproteção

11. Limites de Descarte

Rejeito Sólido: 2nCi/g para qualquer radioisótopo
Rejeito Líquido: depende do radioisótopo Exemplos: $1 \times 10^{-1} \mu\text{Ci/ml}$ (^3H); $5 \times 10^{-4} \mu\text{Ci/ml}$ (^{32}P); $2 \times 10^{-2} \mu\text{Ci/ml}$ (^{14}C); $4 \times 10^{-5} \mu\text{Ci/ml}$ (^{125}I); $2 \times 10^{-12} \mu\text{Ci/ml}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

OBS: Os demais valores limites podem ser obtidos na Norma CNEN-NE-6.05 e no Guia Prático Radioproteção no Manuseio de Radioisótopos (ver referências)

12. Gerência de Rejeitos

12.1. Descrever as condições existentes no laboratório quanto ao manuseio, armazenamento das fontes e dos resíduos e proteções existentes. Ex: pia, lixeiras, depósito dos resíduos, anteparos, forração de bancadas, simbologias etc.

A estrutura do laboratório e salas de exame estão em conformidade com as normas do Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN - 501. Existem anteparos de chumbo, lixeiras para acondicionamento dos resíduos radioativos para coleta de resíduos radioativos oriundos dos radioisótopos Ytium 90 e Samarium 153 hidroxapatita . A pia é de inox com profundidade adequada para manuseio de material radioativo. As bancadas são torradas de papel descartável. As salas são monitorizadas por dosímetro ambiental e os profissionais são monitoradas por dosímetro individual. Todas as salas são revestidas com chumbo e tem dimensões adequadas para manuseio do material radioativo .

Rua Botucatu, 659 - Vila Clementino - São Paulo – SP - Brasil
CEP: 04023-900 – telefax: +55 (11).5576-4394
<http://protecaoradiologica.unifesp.br>



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina



Núcleo de
Radioproteção

12.3. Descrever a metodologia de acondicionamento e de disposição final dos rejeitos.

Visando a redução da quantidade de rejeitos, analise o conjunto dos rejeitos sólidos descritos no item 10 e descreva como pretende fazer a segregação e a disposição final com base no limite de isenção (2nCi/g).

A metodologia de acondicionamento e disposição final dos rejeitos estão em conformidade com as Normas da Comissão Nacional de Energia Nuclear- CNEN-605.

Os resíduos serão acondicionados em caixas especiais com identificação do radioisótopo com tempo de decaimento de 40 dias.

12.4. Previsão orçamentária para tratamento dos rejeitos de meia vida longa.

No caso do tempo de armazenamento ser superior a 2 anos há necessidade de tratamento dos rejeitos no IPEN-CNEN-SP. O custo é dependente do tipo de radioisótopo, massa ou volume e deverá ser orçado.

As despesas com o tratamento dos rejeitos devem ser consideradas quando for solicitado auxílio aos órgãos de fomento.

O DESCARTE FINAL DOS REJEITOS, SÓLIDOS E LÍQUIDOS, DEVEM SER AUTORIZADOS PELO NÚCLEO DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA.

Referências

- [1] Associação Brasileira de Normas Técnicas ABNT. Normas Brasileiras Regulamentadoras NBR 9.191. Sacos plásticos para acondicionamento-Especificação.
- [2] Comissão Nacional de Energia Nuclear. Gerência de Rejeitos Radioativos em Instalações Radiativas. CNEN-NE-6.05. Rio de Janeiro, 1985.
- [3] Comissão Nacional de Energia Nuclear. Programa de Gerência de Rejeitos Radioativos em Pesquisa PROGER 1ª Edição. Rio de Janeiro - Brasil, 1998.
- [4] Conselho Nacional de Meio Ambiente [Resolução CONAMA nº 5]. Gerência de Resíduo do Sistema de Saúde. Brasil, 3 de dezembro de 1986.
- [5] Medeiros RB, Mattos MFSS, Godinho RO. Benefícios da utilização de líquidos de cintilação biodegradáveis nas aplicações laboratoriais. Alasbimn Journal 2001; 4 (14).
- [6] Medeiros RB, Mattos MFSS. Administración de deyecciones radioativas de média vida larga generados en las actividades de pesquisa. Física Médica 2001; vol 2, Supl 1 [Resumo de Congresso].
- [7] Medeiros RB. Radioproteção no Manuseio de Radioisótopos - guia prático. São Paulo - Brasil: CEDESS / UNIFESP, 1998.
<http://www.cnen.gov.br>
<http://protecaoradiologica.unifesp.br>

Assinatura do pesquisador

Assinatura do orientador

Parecer no núcleo de proteção radiológica

APROVADO

PENDENTE

Núcleo de Proteção Radiológica

NÚCLEO DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA

12/4/04

Rua Botucatu, 659 - Vila Clementino - São Paulo - SP - Brasil

CEP: 04023-900 - telefax: +55 (11).5576-4394

<http://protecaoradiologica.unifesp.br>

ANEXO 2

Nome: _____ DATA: ____/____/____

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA DE JOELHOS COM ÍTRIO-90 E SAMÁRIO-153
HIDROXIAPATITA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE**

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária do estudo que visa comparar os efeitos terapêuticos da sinovectomia radioisotópica do Samário-153 hidroxapatita e do Ítrio-90 associados ao hexacetonide de triancinolona com infiltração articular com hexacetonide de triancinolona para tratamento de artrite de joelho em pacientes com artriterreumatoide. O paciente será submetido à punção articular e será injetado um medicamento dentro do joelho inflamado. Os medicamentos injetados serão decididos por sorteio por envelopes e consiste em dois grupos:

- I) Samário-153 hidroxapatita + hexacetonide de triancinolona
- II) Ítrio-90 + hexacetonide de triancinolona
- III) Hexacetonide de triancinolona

Os mesmos deverão manter retornos na primeira semana após o início do estudo, um mês, três meses, 8 meses e 1 ano depois da injeção. Em cada um desses retornos deverão ser submetidos vários questionários, além do exame físico das articulações. O paciente nem o examinador saberão o medicamento que foi injetado e o benefício esperado poderá ser concluído somente no final do estudo.

Poderá haver desconforto transitório no local das infiltrações intra-articulares e poderá apresentar efeitos colaterais como hemorragia local, infecções (muito raro) decorrentes de qualquer um dos medicamentos injetados; outros efeitos como ferida no local da infiltração (raro), lesões tumorais futuras, fraturas, alergias (muito raro) e febre também são citados. Também podem ocorrer efeitos sistêmicos decorrentes do uso do corticosteroide como aumento dos níveis glicêmicos e dos níveis pressóricos de forma transitória e dependerá da resposta individual do paciente.

O Samário-153 hidroxapatita e o Ítrio-90 são radiofármacos (materiais radioativos) com eliminação renal e por isso o paciente deverá fazer rigorosa higienização na primeira semana separando as roupas, sobretudo as roupas íntimas e lavagem das mãos após o uso do banheiro. Também deverá fazer repouso por 48 horas na cama sendo liberados apenas para as necessidades fisiológicas.

O benefício esperado é a melhora significativa e mais duradoura da inflamação articular com uma das formas de tratamento, porém somente no final do estudo poderemos concluir se haverá este benefício. Os procedimentos alternativos os quais o paciente pode preferir manter são aqueles oferecidos de rotina nas prescrições obtidas no ambulatório de artriterreumatoide como drogas de ação lenta como o metotrexato ou antiinflamatórios hormonais e não hormonais. Aos pacientes será garantida toda forma de esclarecimento, antes e em qualquer etapa da pesquisa e sobre a metodologia desta. Dúvidas quanto ao desenvolver do estudo poderão ser esclarecidas a qualquer momento pela pesquisadora principal Dra Marla Francisca dos Santos (telefone Bip: 41967060/ código: 1774) ou pelo seu orientador Prof. Dr. Jamil Natour, ambos pertencentes à disciplina de Reumatologia (fone: 55764239) situada no 3º andar dos ambulatórios do Hospital São Paulo ou pelo Dr. Mario Luiz Vieira Castiglioni pertencente ao Instituto do Sono/Departamento de Psicobiologia (fone: 59087038). Havendo qualquer dúvida quanto à ética desta pesquisa, os pacientes deverão se dirigir ao Comitê de Ética em Pesquisa, situado na rua Botucatu, 572, primeiro andar, conjunto 14 tel 55711062/55397162. Os pacientes terão liberdade de se recusarem a participar ou de retirarem o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu tratamento.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Os pacientes terão o direito de serem atualizados quanto aos resultados obtidos durante a pesquisa e que forem do conhecimento dos pesquisadores. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos ou tratamentos propostos pelo estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Sinovectomia radioisotópica de joelhos com Ítrio-90 e Samário-153 hidroxiapatita em pacientes com artriterreumatoide”

Eu discuti com a Dra Marla Francisca dos Santos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente/representante legal

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha

ANEXO 3

**SINOECTOMIA RADIOISOTÓPICA DE JOELHOS COM ÍTRIO-90 E SAMÁRIO-153
HIDROXIAPATITA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE**

FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL
DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA DA UNIFESP

NOME:				No	Data:
ID:	Sexo:	Cor:	RG:	Fone:	
End.:				CEP:	
Tempo de doença:		Tipo funcional:		FR:	APF:

Critérios ACR: **1)** Rigidez matinal >1h; **2)** Artrite de três ou mais articulações; **3)** Artrite de articulações de mãos (punhos, interfalângicas proximais, metacarpofalângicas); **4)** Artrite simétrica; **5)** Nódulos reumatoides; **6)** FR+; **7)** Alterações radiográficas: erosões ou descalcificação óssea mais intensa na área periarticular.

MEDICAÇÃO ATUAL

Diclofenaco comp/dia:				GCE:(dose/ tempo):			
DMARDs		Cloroquina ()	MTX (...)	SSZ (...)	OURO(...)/Outros		
Tempo	Dose						

Infiltração pregressa: S () N () TEMPO .Qual articulação?
Outras atividades de doença:

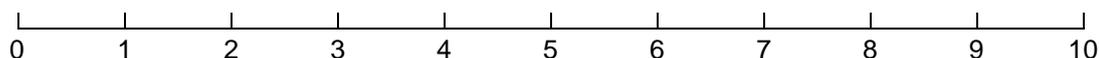
COMORBIDADES.....() fibromialgia

ARTICULAÇÃO INFLAMADA

JOELHO D () E ()

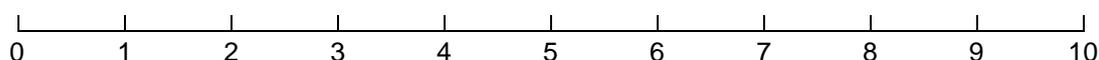
Goniometria: FLEXÃO: EXTENSÃO:

1. Escala visual analógica para dor do joelho (EVA):



2. Rigidez matinal do joelho em minutos:.....

3. Escala visual analógica para edema do joelho (médico):



4. Circunferência articular em cm (pela superfície superior da patela):

**SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA DE JOELHOS COM ÍTRIO-90 E SAMÁRIO-153
HIDROXIAPATITA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE**

FICHA DE REAVALIAÇÃO
DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA DA UNIFESP

NOME:				No	Data:
ID:	Sexo:	Cor:	RG:	Fone:	
End.:				CEP:	
Tempo de doença:		Tipo funcional:		FR:	APF:

MEDICAÇÃO ATUAL

Diclofenaco comp/dia:				GCE:(dose/ tempo):			
DMARDs		Cloroquina ()	MTX (...)	SSZ (...)	OURO(...)Outros		
Tempo	Dose						

Número de chamadas ao médico:

Motivos:

Número de chamadas ao médico:

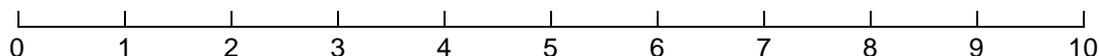
Motivos:

ARTICULAÇÃO INFILTRADA

JOELHO D () E ()

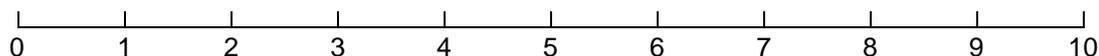
Goniometria: FLEXÃO: EXTENSÃO:

1. Escala visual analógica para dor do joelho (EVA):



2. Rigidez matinal do joelho em minutos:.....

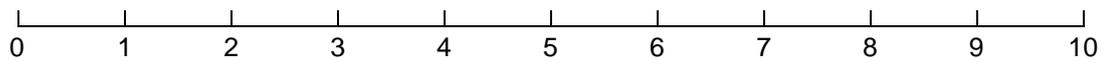
3. Escala visual analógica para edema do joelho (paciente):



4. Circunferência articular em cm (pela superfície superior da patela):

5. Efeitos colaterais

() Piora da artrite:



() Atrofia do subcutâneo

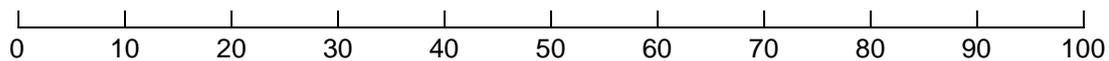
() Hipocromia

() Lesão ligamentar

() Infecção local

() Outros

6. Melhora da artrite (%)



**SINOVECTOMIA RADIOISOTÓPICA DE JOELHOS COM ÍTRIO-90 E SAMÁRIO-153
HIDROXIAPATITA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE**

FICHA DE REAVALIAÇÃO (8 meses e 1 ano)
DISCIPLINA DE REUMATOLOGIA DA UNIFESP

NOME:				No	Data:
ID:	Sexo:	Cor:	RG:	Fone:	
End.:					

MEDICAÇÃO ATUAL

Diclofenaco comp/dia:		GCE: (dose/ tempo):	
Cloroquina (...)	MTX (...)	SSZ (...)	OURO(...) Outros:

Modificação de dose ou droga (DMARDS)?

Sim () Há quanto tempo ? Qual a modificação ?

Não ()

Realizou infiltração novamente em joelho?

Sim () Data:mês...../ano..... Intervalo entre as infiltrações:.....meses

Não ()

Número de chamadas ao médico:

Motivos:

Número de idas a hospital:

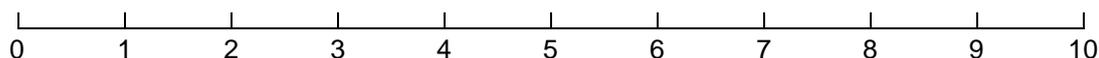
Motivos:

ARTICULAÇÃO INFILTRADA

JOELHO D () E ()

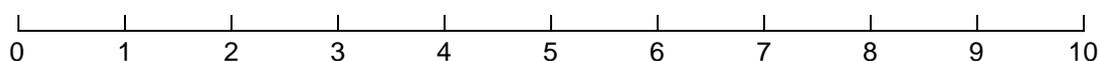
Goniometria: FLEXÃO: EXTENSÃO:

1. Escala visual analógica para dor do joelho (EVA):

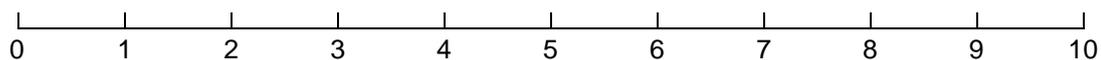


2. Rigidez matinal do joelho em minutos:.....

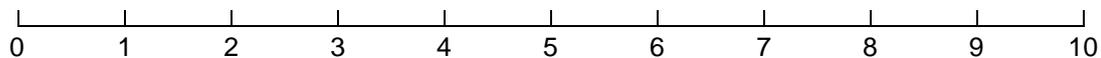
3. Escala visual analógica para edema do joelho (paciente):



4. Escala visual analógica para avaliação global de atividade pelo paciente



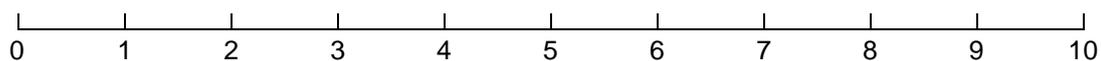
5. Escala visual analógica para avaliação global de atividade pelo médico



6. Circunferência articular em cm (pela superfície superior da patela):

7. Efeitos colaterais :

() Piora da artrite:



() Atrofia do subcutâneo

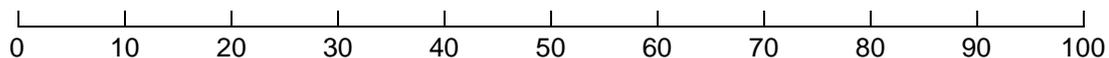
() Hipocromia

() Lesão ligamentar

() Infecção local

() Outros

8. Melhora da artrite (%)



ANEXO 4

VERSÃO BRASILEIRA DO HAQ

NOME:	Data:
-------	-------

Você é capaz de:

1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar a boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5Kg que posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar –se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conserva, que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

Nível de dificuldade: 0) sem qualquer; 1) com alguma; 2) com muita; 3) incapaz de fazer.

Escore do HAQ:

ANEXO 5

SF-36

NOME:	Data:
-------	-------

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2. **Comparada a um ano atrás**, como você classificaria sua saúde em geral, agora? (circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde**, você teria dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanta **dor no corpo** você teve durante as últimas 4 semanas? (circule uma)

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito Grave
1	2	3	4	5	6

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o **seu trabalho normal** (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)? (circule uma)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as **últimas 4 semanas**. (circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividade sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? (circule uma)

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você? (circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 6**EVAM – ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE MELHORA**

NOME:	Data:
-------	-------

Do paciente Muito pior Pouco pior Inalterado pouco melhor Muito melhor**Do avaliador** Muito pior Pouco pior Inalterado Pouco melhor Muito melhor

ANEXO 7

LEQUESNE – JOELHO

1. DOR	Pontos
a. Noturna no leito	
Ao movimento ou postura	1
Imóvel	2
b. De manhã – sair da cama	
por volta de 15 minutos	1
mais de 15 minutos	2
c. Quando fica em pé ou permanece	
em pé por 30 minutos	1
d. Quando em marcha	
somente após muita distância	1
rapidamente e de forma constante	2
e. Ficar sentado por 2 horas sem levanta	1
Quanto que consegue andar – máximo	
limitado, mas acima de 1 Km	1
em torno de 1 Km (15 minutos)	2
500- 900m (15 minutos)	3
300- 500m	4
100-300m	5
menos de 100m	6
com bengala ou muleta	+1
duas bengalas ou muletas	+2

Dificuldade diária	Sem dificuldade	Pouca dificuldade	Muita dificuldade
Subir um andar	0	1	2
Descer um andar	0	1	2
Agachar-se	0	1	2
Andar terreno irregular	0	1	2

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun.* 2005;4(3):130-6.

Al Janabi MA, Sobnack R, Solanski KK, Jones AK, Critchley M, Smith ML, *et al.* The response of Tc 99 m-methylene diphosphonate and Tc 99 m-hexametazime labelled neutrophils to intra-articular steroid injection in rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun* 1992;13:528-34.

Alberts AS, Brighton SW, Kempff P, Louw WK, Beek AV, Kritzinger V *et al.* Samarium-153-EDTMP for palliation of ankylosin spondylitis, Paget's disease and rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* 1995;36(8):1417-1420.

Albers JMC, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van 't Hof MA *et al.*: Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:453-8.

American College of Rheumatology (ACR) Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.

Anttinen J, Oka M. Intra-articular triamcinolone hexacetonide and osmic acid in persistent synovitis of the knee. *Scand J Rheumatology* 1975;4:125-8.

Ansell BM, Crook A, Mallard JR and Bywaters EGL. Evaluation of intra-articular colloidal gold Au-198 in the treatment of persistent knee effusions. *Ann Rheum Dis* 1963;22:435-439.

Arnett FC, Edworth SM, Blok DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

Arthritis and Rheumatism Council Multicentre Radiosynoviorthesis Trial Group (ARC). Intra-articular radioactive yttrium and triamcinolone hexacetonide: an inconclusive trial. *Ann Rheum Dis* 1984;43:620-3.

Ayral X. Infiltrations. *Les Techniques*. Paris: JBH Santé; 2001.

Bagge E, Geijer M, Tarkowski A. Intra-articular administration of polyclonal immunoglobulin G in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:174-6.

Bain LS, Balch HW, Wetherly JM, Yeadon A. Intraarticular triamcinolone hexacetonide: double-blind comparison with methylprednisolone. *Br J Clin Pract* 1972;26(12):559-61.

Balogh Z, Ruzsonyi E. Triamcinolone hexacetonide versus betamethasone. A double-blind comparative study of the long-term effects of intra-articular steroids in patients with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;67:80-2.

Barnes CL, Shortkroff S, Wilson M, Sledge CB. Intra-articular radiation treatment of rheumatoid synovitis of the ankle with dysprosium-165 ferric hydroxide macroaggregates. *Foot Ankle Int* 1994;15(6):306-10.

Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst* 2005;Rev 2:CD005328.

Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al.* Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artriterreumatoide. *Rev Bras Reumatol*, 2007;47(3):151-159.

Bird HA, Ring EF, Bacon PA. A thermographic and clinical comparison of three intra-articular steroid preparations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979;38(1):36-9.

Bird HA. Principles of management intra-articular and intralesional therapy. In: Hochberg *et al*, editors. *Rheumatology* third Edition. London: Mosby 2003;Section 4. p.393-97.

Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Konig M, Holm CC, Rogind H *et al.* A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):341-45.

Blyth T, Hunter JA, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate, and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol* 1994;33:461-3.

Blyth T, Stirling A, Coote J, Land D, Hunter JA. Injection of the rheumatoid knee: does intra-articular metotrexato or rifampicin add to the benefits of triamcinolone hexacetonide? *Br J Rheumatol* 1998; 37(7): 770-2.

Boerbooms AM, Buijs WC, Danen M, van de Putte LB, Vandenbroucke JP. Radio-synovectomy in chronic synovitis of the knee joint in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med* 1985;10:446-9.

Boerbooms AM. Clinical outcome after one year following samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy [Letter]. *Scand J Rheumatol* 1997;26(2):136-7.

Bokarewa M, Tarkowski A. Local infusion of infliximab for the treatment of acute joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):783-4.

Boussina I, Toussaint M, Ott H, Hermans P, Fallet GH: A double-blind study of erbium-169 synoviorthesis in rheumatoid digital joints. Results after one year. *Scand J Rheumatol* 1979; 8: 71-4.

Bresnahan B. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH. *Practical Rheumatology*. 3th ed. Mosby; 2004. p.309-315.

Bridgman JF, Bruckner F, Bleehen NM. Radioactive yttrium in the treatment of rheumatoid knee effusions. *Ann Rheum Dis* 1971;30:180-82.

Bridgman JF, Bruckner F, Eisen V, Tucker A, Bleehen NM. Irradiation of the Synovium in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Q J Med, New Series*, XLII 1973;166:357-67.

Brunner E, Langer F. Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. *Biometrical Journal* 2000;42:663-75.

Cassidy JT, Bole GG. Cutaneous atrophy secondary to intra-articular corticosteroid. *Ann Intern Med* 1966;65:1008-18.

Caruso I. Twenty years of experience with intra-articular rifampicin for chronic arthritides. *J Int Med Res* 1997;25(6): 307-17.

- Chakravarty K, Pharoah PDP, Scott DGI. A randomized controlled study of post-injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis. *Br J Rheum* 1994;33:464-468.
- Chatzigiannis I, Kakavouli G, Sakellariou G, Vezyridis C, Voudouris K. Intra-articular injection of infliximab in resistant inflamed joints of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl:418.
- Cherasse A, Kahn MF, Mistrih R, Maillard H, Strauss J, Tavernier C. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine* 2003;70:390–392.
- Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MJ, Deutsch KF, Chinen LK *et al.* Chemistry and biological behaviour of Samarium-153 and Rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. *J Nucl Med* 1993;34:1536-42.
- Cis bio international – Manual. Citrate D'Yttrium (^{90}Y) Cis bio international suspension colloïdale pou injection locale. YMM-1. Notice pour l'utilisateur du medicament radiopharmaceutique 2007;1-7.
- Cis bio international – Manual. RE-186-MM-1. Sulfure de rhénium (^{186}Re) Cis bio international suspension colloïdale injectable pour voie intra-articulaire. Résumé des caracteristiques du produit/ notice: pour l'utilisateur 2007;1-6.
- Cis bio international – Manual. ER MM-1. Citrate d'erbium (^{169}Er) Cis bio international suspension colloïdale pou injection locale. Notice: pour l'utilisateur 2005;1-6.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil F-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39:143-9.
- Clunie G, Eil PJ. A survey of radiation synovectomy in Europe, 1991-1993. *Eur J Nucl Med* 1995;22(9):970-6.
- Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards Jo CW, Eil PJ. Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy: biodistribution data for chronic knee synovitis. *J Nucl Med* 1995;36:51-57.

Clunie G, Lui D, Cullum I, Edwards Jo CW, Ell PJ. Clinical outcome after one year following Samarium-153 Particulate Hydroxyapatite radiation synovectomy. *Scan J Rheumatol* 1996;25:360-6.

Clunie G, Wilkinson ID, Lui D, Hall-Craggs MA, Paley MN, Edwards JCW *et al.* Changes in articular synovial lining volume measured by magnetic resonance in a randomized, double-blind, controlled trial of intra-articular samarium-153 particulate hydroxyapatite for chronic knee synovitis. *Rheumatology* 1999;38:113–117

Clunie G, Fischer M. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med* 2003;30(3):BP12-16.

Colville-Nash PR, El-Ghazaly M, Willoughby DA. The use of angiostatic steroids to inhibit cartilage destruction in a in vivo model of granuloma-mediated cartilage degradation. *Agents and Actions* 1993;38:127-34.

Conti F, Priori R, Chimenti MS, Coari G, Annovazzi A, Valesini G *et al.* Successful treatment with intraarticular infliximab for resistant knee monoarthritis in patient with spondylarthropathy: a role for scintigraphy with 99m Tc-infliximab. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1224-6.

Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(3):345-69.

Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(5):417-21.

De la Chapelle A, Oka M, Rekonen A, Ruotsi A. Chromosome damage after intra-articular injections of radioactive yttrium. Effect of immobilization on the biological dose. *Ann Rheum Dis* 1972;31:508-12.

De los Santos ET, Mazzaferri EL. Thyrotoxicosis. Results and risks of current therapy. *Postgrad Med* 1990;87:277-8,281-6,291-4.

de Visser E, Veth RP, Pruszczynski M, Wobbles T, Van der Putte LB. Diffuse and localized pigmented villonodular synovitis: Evaluation of treatment of 38 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:401-4.

Delbarre F, Cayla J, Menkes C, Aignain M, Roucayrol JC, Ingrand J. La synoviothèse par les radio-isotopes. *Presse Med* 1968;76:1045-50.

Delbarre MF, Alice Le Gô M, Menkes MMC, Aignain M. Preuve, par étude statistique "en double aveugle", de l'effet thérapeutique d'un colloïde chargé d'yttrium radioactif (^{90}Y) dans l'arthrite rhumatoïde du genou. *C R Hebd Seances Acad Sci D* 1974;279:1051-54.

Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39(3):313-7.

Dooley P, Martin R. Corticosteroid injections and arthrocentesis. *Can Fam Physician* 2002;48:285-92.

dos Santos MF, Furtado RNV, Konai MS, Castiglioni MLV, Marchetti RR, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled randomized double-blind trial. *Clinics* 2009;64(12):1187-93.

Dreher R, Flaig D, Leitzke BK. Treatment of rheumatoid arthritis by intra-articular injections with TNF blockers α . *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl 9):S42.

Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2507-12.

Edmonds J, R Smart, R Laurent, P Butler, P Brooks, Hoschl R *et al*. A comparative study of the safety and efficacy of Dysprosium-165 hydroxide macro-aggregate and Yttrium-90 silicate colloid in radiation synovectomy- a multicentre double blind clinical trial. *Br J Rheumatol* 1994;33:947-53.

Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006;332(7534):152-5.

Farahati J, Schulz G, Wendler J *et al*. Multivariate analysis of factors influencing the effect of radiosynovectomy. *Nuklearmedizin* 2002;41:114-9.

Fellinger K, Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. *Wien Z Inn Med* 1952;33:351-63.

Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990;17(6):813-7.

Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996;35:1106-15.

Firestein GS, Paine MM, Littman BH. Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement and HLA-Dr) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Rheum* 1991;34:1094-105.

Franssen MJ, Boerbooms AM, Karthaus RP, Buijs WC, Van de Putte LB. Treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee with Yttrium-90 silicate: prospective evaluations by arthroscopy, histology and 99 mTc pertechnetate uptake measurements. *Ann Rheum Dis* 1989;48:1007-13.

Furtado RNV, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular Corticosteroid Injection Versus Systemic Administration in Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized Controlled Study. *J Rheumatol* 2005;32(9):1691-98.

Gao IK, Leins C, Bohlen H, Heilig B, Lemmel EM. Inhibition of interleukin-8 synthesis by intraarticular metotrexato therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1998;57(2):95-100.

Göbel D, Gratz S, Von Rothkirch, Becker W, Willert H-G. Radiosynoviorthesis with Rhenium-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens. *Rheumatol int* 1997;17:105-8.

Goldstein IM, Perez HD, Chernoff DN. Effects of adrenal steroids on polymorphonuclear leukocytes. In: Weissman G, Samuelson B, Paoletti R. editors. *Advances in Inflammatory Research*. Vol I. New York: Raven Press 1978:515-22.

Gordon DA and Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, editors. *Practical Rheumatology*. 3th ed. Mosby; 2004. p.285-315.

Grant EN, Bellamy N, Fryday-Field K, Disney T, Driedger A, Hobby K. Double-blind randomized controlled trial and six-year open follow-up of yttrium-90

radiosynovectomy versus triamcinolone hexacetonide in persistent rheumatoid knee synovitis. *Inflammopharmacology* 1992;1:231-38.

Gratz S, Goebel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol* 1999;26:1242-9.

Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids – An updated assessment. *Clin Orthop Relat Res* 1983;177:235-63.

Gumpel JM, Matthews SA and Fisher M. Synoviorthesis with Erbium-169: a double-blind controlled comparison of Erbium-169 with corticosteroid. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1979;38:341-43.

Gumpel JM, Roles NC. A controlled trial of intra-articular radiocolloids versus surgical synovectomy in persistent synovitis. *The Lancet* 1975;488-89.

Guiraudon C. Les modifications histologiques de la synoviale après synoviorthèse. "R" 1972,2, suppl 1:153-157.

Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2010; 29:347-356.

Haroon M, O'Gradaigh D. Efficacy and safety of combining intra-articular methylprednisolone and anti-TNF agent to achieve prolonged remission in patients with recurrent inflammatory monoarthritis. *Joint Bone Spine* 2010; PMID: 20363657

Hassell AB, Fowler PD, Dawes PT. Intra-bursal tetracycline in the treatment of olecranon bursitis in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33(9):859-60.

Hennell SL, Brownsell C, Dawson JK. Development, validation and use of a patient knowledge questionnaire (PKQ) for patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:467-71.

Herrick J, Siegel BA, James VL, Siegel ME, Cristobel Q, Arderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chronic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology* 1994;190:257- 61.

Heuft-Dorenbosch LLJ, Vet HCW, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2000;59:583-6.

Hicks JE, Gerber LH. Rehabilitative management of rheumatic diseases. In: Hicks JE, Nicholas JJ, Swezey RL. *Handbook of rehabilitative rheumatology*. New York: Copyright;1998. p.81-110.

Hollander JL, Brown Jr. EM, Jessar RA, Browan CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints: comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *JAMA* 1951;147(17):1629-35.

Hollander JL, Jessar RA, Restifo RA, Fort HJ. A new intra-articular steroid ester with longer effectiveness [abstract]. *Arthritis Rheum* 1961;4:422.

Hollander JL. Intra-synovial corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. *MD Med J* 1970;19: 62-6.

Jahangier ZN, Jacobs JW, von Isselt JW *et al.* Persistent synovitis treated with radiation synovectomy using yttrium-90: retrospective evaluation of 83 procedures for 45 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:862-9.

Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Jacobs JW, Serdijn H, Bijlsma JW. The effect of radiation synovectomy in patients with persistent arthritis: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:417–24.

Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FPJG, Moolenburgh JD, Swen WAA, Bruyn GAW *et al.* Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3391-3402.

Jalava S, Saario R. Treatment of finger joints with local steroids. A double-blind study. *Scand J Rheumatol* 1983;12:12-4.

Jennings F, Toffolo S, de Assis MR, Natour J. Brazil Patient knowledge Questionnaire (PKQ) and evaluation of disease-specific knowledge in patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):521-8.

Johnson LS, Yanch JC, Shortkroff S, Sledge CB. Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy. *Eur J Nucl Med* 1995;22(9):977-88.

Jones G. Yttrium synovectomy: a meta-analysis of the literature. *Aust N Z J Med* 1993;23(3):272-5.

Kahan A, Modder G, Menkes CJ, Verrier P, Devaux JY, Bonmartin A *et al.* ¹⁶⁹Erbium-citrate synoviorthesis after failure of local corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis-affected finger joints. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:722-26.

Khalid M, Mushtaq A. Preparation and in vitro stability of (n, gamma) yttrium-90 hydroxiapatite. *Appl Radiat* 2005;62(4):587-90.

Kampen WU, Hellweg L, Massoudi-Nickel, Czerk N, Brenner W, Henze E. Clinical efficacy of radiation synovectomy in digital joint osteoarthritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(5):575-80.

Kampen WU, Matis E, Czech N, Soti Z, Gratz S, Henze E. Serious complications after radiosynoviorthesis Survey on frequency and treatment modalities. *Nuklearmedizin* 2006;45: 262-268.

Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology* 2007;46:16-24.

Kantrowitz F, Robinson DR, Mcguire MB, Levine L. Corticosteroids inhibit prostaglandin production by rheumatoid synovia. *Nature* 1975;258(5537):737-40.

Kat S, Kutz R, Elbracht T, Weseloh G, Kuwert T. Radiosynovectomy in pigmented vilonodular synovitis. *Nuklearmedizin* 2000;39:209-13.

Kellgren JH, Lawrence, JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.

Kerschbaumer F, Herresthal J. Arthroscopic synovectomy and radiosynoviorthesis. *Z Rheumatol* 1996 Nov-Dec;55(6):388-93.

Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM. Rheumatoid arthritis. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12 th ed. Atlanta GA, Arthritis Foundation; 2001. p.209-17.

Kolarz G, Thumb N. *Methods of nuclear medicine in rheumatology*. Stuttgart: Schattauer 1982.

Konai MS, Vilar Furtado RN, Dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):214-21.

Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D *et al*. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joint. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 683-688.

Kuder SA, Peshimam A, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev. Environ. Health*. 2002; 17:307-315.

Lee SH, Suh JS, Kim HS, Lee JD, Song J, Lee SK. MR evaluation of radiation synovectomy of the knee by means of intra-articular injection of Holmium-166-Chitosan Complex in patients with rheumatoid arthritis: results at 4-month follow-up. *Korean J Radiol* 2003;4(3):170-78.

Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation- value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol* 1987;65(Suppl):85-89.

Lepore L, Del Santo M, Malorgio C, Presani G, Perticarari S, Prodan M, *et al*. Treatment of juvenile idiopathic arthritis with intra-articular triamcinolone hexacetonide: evaluation of clinical effectiveness correlated with circulating ANA and T gamma/delta + and B CD5+ lymphocyte populations of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(5):719-22.

Lopes RV, Furtado RNV, Parmigiani L, Rosenfeld A, Fernandes ARC. Accuracy of intra-articular injections in peripheral joints performed blindly in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1792–1794.

Makela OT, Pentilla P, Kolehmainen E, Sukura A, Sankari S, Tulamo RM. Efficacy of radiosynovectomy with Holmium-166 ferric hydroxide macroaggregate on adult equine cartilage. *J Rheumatol* 2004;31:321-28.

Malone DG, Wilder RL, Saavedra-Delgado AM, Metcalfe DD. Mast cell numbers in rheumatoid synovial tissues. Correlations with quantitative measures of lymphocytic infiltration and modulation by anti-inflammatory therapy. *Arthritis Rheum* 1987;30:130–137.

Marchesoni A, Sinigaglia L, Ranza R, Varenna M, Battafarano N, Tosi S. Rifampicin SV versus triamcinolone in local treatment of rheumatoid synovitis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22 (4): 194-8.

Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFB, Cunha MFL, Radominsky S, Oliveira SM *et al.* Estudo multicêntrico da prevalência da artriterreumatoide em adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reum* 1993;33:169-73.

McCarty DJ. Treatment of rheumatoid joint inflammation with triamcinolone hexacetonide. *Arthritis Rheum* 1972;15(2):157-73.

McCarty DJ. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Clin Rheum Dis* 1977;3:61-3.

McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Qian C. Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. *J Rheumatol* 1995;22:1631-5.

Mc Laren A, Hetherington E, Maddalena D, Snowdon G. Dysprosium (¹⁶⁵ Dy) hydroxide macroaggregates for radiation sinovectomy: animal studies. *Eur J Nucl Med* 1990;16:626-632.

Medeiros RB. Radioproteção no Manuseio de Radioisótopos- guia prático. São Paulo –Brasil: CEDESS / UNIFESP, 1998. <http://www.cenem.gov.br>, <http://protecaoradiológica.unifesp.br>.

Menninger H, Reinhardt S, Sondgen W. Intra-articular treatment of rheumatoid knee-joint effusion with triamcinolone hexacetonide versus sodium morruate. *Scand J Rheumatol* 1994;23(5):249-54.

Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Delbarre F. A controlled trial of intra-articular yttrium-90, osmic acid and triamcinolone hexacetonide in rheumatoid arthritis [abstract]. XIV Congress Rheumatology San Francisco, Maryland, USA: Lippincott Williams and Wilkins 1977a:614.

Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Aignan M, Delbarre F: Double-blind study of erbium 169 injection (synoviorthesis) in rheumatoid digital joints. *Ann Rheum Dis* 1977b;36:254-6.

Menkes CJ. La synoviorthèse médicale. *Journal de Médecine de Lyon*. 1988;1442:255-256.

Molho P, Verrier P, Stieljes N *et al.* A retrospective study on chemical end radioactive synovectomy in several haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* 1999;5:115-23.

Nakamura H, Nagashima M, Ishigami S, Wauke K. The anti-rheumatic effect of multiple synovectomy in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Int Orthop* 2000;24:242-5.

Neidel J, Boehnke M, Kuster RM. The efficacy and safety of intraarticular corticosteroid therapy for coxitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1620-8.

Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, Argyropoulou MI, Efremidis S, Drosos AA. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):102-3.

Nissila M, Isomaki H, Koota K, Larsen A, Raunio K. Osmic acid in Rheumatoid synovitis. *Scand J Rheumatol* 1977;6:158-60.

Nissila M. Osmic acid treatment for rheumatoid synovitis. *Ann Clin Res* 1975;7:202-4.

Nissila M, Anttila P, Hämäläinen M, Jalava S. Comparison of chemical, radiation and surgical synovectomy for knee joint synovitis. *Scand J Rheumatol* 1978;7:225-28.

O'Duffy EK, Clunie GPR, Lui D, Edwards JCW, Eil PJ. Double Blind Glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic Knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 1999a;58:554-58.

O'Duffy EK, Clunie GPR, Wilkinson ID, Lui D, Hall-Craggs MA, Paley MN, Edwards JCW, Eil PJ. Changes in articular synovial lining volume measured by magnetic

resonance in a randomized, double-blind, controlled trial of intra-articular samarium-153 particulate hydroxyapatite for chronic knee synovitis. *Rheumatology* 1999;38:113–117.

O'Duffy EK, Oliver FJ, Chatters SJ, Walker H, Lloyd DC, Edwards JC *et al*. Chromosomal analysis of peripheral lymphocytes of patients before and after radiation synovectomy with samarium-153 particulate hydroxyapatite. *Rheumatology (Oxford)*. 1999b;38(4):316-20.

O'Sullivan MM, Rumfeld WR, Jones MK, Williams BD. Cushing's syndrome with suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after intra-articular steroid injections. *Ann Rheum Dis* 1985;44(8):561-3.

Osborn TG. Intraarticular etanercept versus saline in rheumatoid arthritis: a single injection double-blind placebo controlled study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2002;46 Suppl:S518.

Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(7):1210-14.

Pal B, Morris J. The perceived risks of joint infection following intra articular corticosteroid injection: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol* 1999;18:264-265.

Pardini Junior AG, Akel AN Jr. Intra-articular Injection of Thiotepa in the treatment of rheumatoid arththritis of the digital joint. *J Hand Surg (AM)* 1995;20(3Pt2):S98-100.

Plant M J, Borg AA, Dziedzic K, Saklatvala J, Dawes PT. Rheadiographic patterns and response to corticosteroid hip injection. *Ann Rheum Dis* 1997;56:476-80.

Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J *et al*. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injection in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):370-7.

Robinson DR, Bastian D, Servello L. Mechanism of corticosteroids inhibits prostaglandin synthesis by rheumatoid synovial tissue [abstract]. *Arthritis Rheum* 1979;22:650-4.

Roques CF, Familiades J, Voigt JJ, Durroux R, Fournie A, Ruffie R. Les échecs des synoviorthèses. Etude anatomo-clinique. «R» 1974; VI(2):139-150.

Ruotsi A, Hypen M, Rekonen A, Oka M: Erbium-169 versus triamcinolone hexacetonide in the treatment of rheumatoid fingerjoints. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 45-7.

Saxon A, Stevens RH, Ramer SJ. Glucocorticoids administered in vivo inhibit human supressor T lymphocyte function and diminish B lymphocyte responsiveness in in vitro immunoglobulin synthesis. *J Clin Invest* 1978;61(4):922-30.

Schatteman L, Gyselbrecht L, De Clercq L, Mielants H. Treatment of refractory inflammatory monoarthritis in ankylosing spondylitis by intraarticular injection of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:82-5.

Scherbel AL, Schuchter SL, Weyman SJ. Intra-articular administration of nitrogen mustard alone and combined with corticosteroid in rheumatoid arthritis: experimental and clinical studies. *Clev Clin Q Quart* 1957;24(2):78-89.

Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics and hemophilia. *J Nucl Med* 2005;46(suppl 1):48S-54S.

See, Y. Intra- synovial corticosteroid injections in juvenile chronic arthritis - A review. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:105-11.

Shabat S, Kollender Y, Merimsky O, Isakov J, Flusser G, Nyska M et al. The use of surgery and yttrium-90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis of large joints. *Rheumatology* 2002;41:1113-18.

Sheppeard H, Aldin A, Ward DJ. Osmic acid versus Yttrium-90 in rheumatoid synovitis of the knee. *Scan J Rheumatol* 1981;10:234-36.

Siegel HJ, Luck VJ Jr, Siegel ME. Advances in radionuclide therapeutics in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:55-64.

Srinivasan A, Amos M, Webley M. The effect of joint washout and steroid injection compared with either joint washout or steroid injection alone in rheumatoid knee effusion. *Br J Rheumatol* 1995;34(8):771-773.

- Sledge CB, Zuckerman JD, Zalutsky MR, Atcher RW, Shortkroff S, Lionberger DR *et al.* Treatment of rheumatoid synovitis of the knee with intraarticular injection of dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates. *Arthritis Rheum* 1986;29(2):153-9.
- Sledge CB, Zuckerman JD, Shortkroff S, Zalutsky MR, Venkatesan P, Snyder MA *et al.* Synovectomy of the rheumatoid knee using intra-articular injection of dysprosium-165-ferric hydroxide macroaggregates. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(7):970-5.
- Song J, Suh CH, Park YB, Lee SH, Yoo NC, Lee JD *et al.* A phase I/IIa study on intra-articular injection of holmium-166-chitosan complex for the treatment of knee synovitis of rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med* 2001;28(4):489-97.
- Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5supl 51):35-61.
- Stein A, Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein C. Intra-articular morphine versus dexametasone in chronic arthritis. *Pain* 1999;83:525-32.
- Szanto E. Long-term follow-up of yttrium-treated knee-joint arthritis. *Scan J Rheumatol* 1977;6:209:12.
- Tebib JG, Manil LM, Mödder G, Verrier P, De Rycke Y, Bonmartin A *et al.* Better results with rhenium- 186 radiosynoviorthesis than with cortivazol in rheumatoid arthritis (RA): a two-year follow up randomized controlled multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:609-16.
- Urbanová Z, Gatterová J, Olejárová M, Pavelka K: Radiosynoviorthesis with ^{90}Y results of clinical study. *Cês reumatol* 1997; 5: 140-5. Apud Kampen *et al.*, 2007.
- van der Kraan PM, Vitters EL, Postma NS, Van der Berg WB. Maintenance of the syntesis of large proteoglycans in anatomically intact murine articular cartilage by steroid and insulin-like growth factor 1. *Ann Rheum Dis* 1993;52:734-41.
- van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, van der Zee W, Boer RO, Jacobs JWG *et al.* Radiation synovectomy of the ankle with 75 MBq colloidal ^{186}Re Rhenium – sulfide: effect leakage, and radiation considerations. *J Rheumatol* 2004;31(5):896-901.

van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Swen WAA, Boer RO, Jacobs JWG. Clinical effect of radiation synovectomy of the upper extremity joints: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(2):212-18.

van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, Jahangier ZN, Bijlsma JWJ, Jacobs JWG. Radiation synovectomy with ⁹⁰Yttrium, ¹⁸⁶Rhenium and ¹⁶⁹Erbium: a systematic literature review with meta-analyses. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:130-139.

Veale DJ, Reece RJ, Parsons W, Radjenovic A, O'Connor PJ, Orgles CS, *et al.* Intra-articular primatised anti-CD4: efficacy in resistant rheumatoid knees. A study of combined arthroscopy, magnetic resonance imaging, and histology. *Ann Rheum Dis* 1999;58:342-9.

Voth M, Klett R, Lengsfeld P, Stephan G, Schmid E. Biological dosimetry after yttrium-90 citrate colloid radiosynoviorthesis. *Nuklearmedizin* 2006;45:223-8.

Vuorela J, Sokka T, Pukkala E, Hannonen P. Does yttrium radiosynovectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2003;62:251-53.

Wagener P, Munch H, Junker D. Scintigraphic studies of gonadal burden in radiosynoviortheses of the knee joint with yttrium 90. *Z Rheumatol* 1988;47:201-47.

Werb Z, Mainardi CL, Vater CA, Harris Jr. ED. Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells. *N Engl J Med* 1977;296:1017-23.

Weston VC, Jones AC, Bradbury N. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health district. *Ann Rheum Dis* 1999;58:214-219.

Weitoff T, Uddenfeldt P. Importance of synovial fluid aspiration when injecting intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 2000;59:233-235.

Winer, B J. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2nd ed. Tokyo: Mc Graw-Hill 1971.

Winfield J, Crawley JCW, Hudson EA *et al.* Evaluation of two regimens to immobilize the knee after injections of Yttrium 90. *BMJ* 1979;i:986.

Wiss DA. Recurrent villonodular synovitis of the knee. Successful treatment with yttrium-90. *Clin Orthop* 1982;169:139-44.

Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough P. Rapid destruction of the femoral head after a single intraarticular injection of corticosteroid into the hip joint. *J Rheumatol* 2006; 33:1701–1704.

Yates DB. Arthroscopy of the knee after the injection of ^{90}Y . *Ann Rheum Dis* 1973;32 (6):48-50.

Yates DB, Scott JT, Ramsey N. Double-blind trial of ^{90}Y for chronic inflammatory synovitis of the knee. *Rheumatol Rehabil* 1979;suppl:46-7.

Zequi SC, Fonseca FP, Bachega JrW, Pereira Lima EM, Nishimoto IN, Moura JFB *et al.* Emprego do Samário-153 EDTMP no tratamento do adenocarcinoma de próstata avançado. Resultados preliminares. *J Bras Urol* 1999;25:214-20.

Zink A, Listing J, Ziemer S, Zeidler H. Practice variation in the treatment of rheumatoid arthritis among German rheumatologists. *J Rheumatol* 2001;28:2201-8.

Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(10):1254-9.

ABSTRACT

Objectives. The aim of the present study was to investigate effectiveness of and tolerance to Yttrium-90 and Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiation synovectomy in patients with rheumatoid arthritis (RA) and chronic knee synovitis.

Methods. Eight-four patients (90 knees) with chronic knee synovitis and RA (according to the American College of Rheumatology criteria) participated in a controlled double-blinded trial. Patients were randomized to receive an intra-articular injection with either 5 mCi Yttrium-90 plus 40 mg of triamcinolone hexacetonide (Y/TH Group), 15 mCi Samarium-153-particulate hydroxyapatite plus 40 mg of triamcinolone hexacetonide (Sm/TH Group) or 40 mg triamcinolone hexacetonide alone (Control Group). Blinded examination at baseline (T0), one (T1), four (T4), 12 (T12), 32 (T32) and 48 (T48) weeks post-intervention was performed on all patients and included a visual analog scale (VAS) for joint pain and swelling, morning stiffness, range of motion, knee circumference, Likert scale, percentage of improvement, Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), SF-36 Questionnaire, Lequesne index, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, use of oral corticosteroids, events and adverse effects, calls to the physician and hospital visits. **Results.** The sample was homogeneous at T0 and there were three withdrawals prior to the injections. No differences were found between groups for most variables. Regarding the variable pain (VAS), there was a significantly better response in the Y/TH Group versus the Sm/TH Group at T1 ($p = 0.025^*$) and versus TH alone at T48 ($p = 0.026^*$). The Sm/TH group exhibited more adverse effects ($p = 0.042^*$), but these were mild and transitory. No severe adverse effects were reported during the follow up. **Conclusion.** With regard to pain, Yttrium-90 radiosynovectomy associated to TH provided better results than Samarium-153-particulate hydroxyapatite radiosynovectomy associated to TH as well as a better response than chemical synovectomy with TH alone.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo, 2001. (Utilizado para padronização da tese com algumas modificações)

Sociedade Brasileira de Anatomia filiada à Federative Committee on Anatomical Terminology. Terminologia Anatômica. Terminologia Anatômica Internacional. 1ª ed. São Paulo, 2001.
