

VISCOSSUPLEMENTAÇÃO EM PACIENTES COM ARTROPATIA HEMOFÍLICA

VISCOSUPPLEMENTATION IN PATIENTS WITH HEMOPHILIC ARTHROPATHY

FLÁVIO ZELADA¹, ADRIANO MARQUES DE ALMEIDA¹, ALEXANDRE FELICIO PAILO¹, RAUL BOLLIGER NETO¹, ERICA OKAZAKI¹, MÁRCIA UCHÔA DE REZENDE¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a viscosuplementação com ácido hialurônico em pacientes com artropatia hemofílica grave associada com triancinolona após a lavagem articular com soro fisiológico melhora a dor, a rigidez, a função e a qualidade de vida. **Métodos:** Onze pacientes com artrite hemofílica de joelhos com e sem acometimento de outras articulações (tornozelos e cotovelos) foram submetidos a lavagem articular com soro fisiológico e subsequente infiltração de hialano e triancinolona em todas as articulações acometidas. Responderam os questionários algo-funcionais (WOMAC e Lequesne), escala analógica visual para dor (VAS) e SF-36, no pré-operatório, e com um e três meses de pós-operatório. **Resultados:** A dor (VAS e WOMAC dor) e a rigidez (WOMAC rigidez) não apresentaram melhora significativa ($p=0,3$; $p=0,2$; $p=0,1$, respectivamente). Porém a função apresentou uma melhora significativa dada pelo WOMAC função e total (11 pontos em média, $p=0,04$ e $p=0,001$, respectivamente). A pontuação no questionário de Lequesne não variou significativamente ($p=0,1$). Porém tantos os componentes mental como físico do SF 36 tiveram melhoras clinicamente relevantes e significativas ($p=0,002$). **Conclusão:** A lavagem articular com soro fisiológico seguida pela infiltração de corticosteroide e hialano é efetiva no tratamento da artropatia hemofílica, sobretudo na melhora funcional e na qualidade de vida. **Nível de Evidência IV, Série de casos.**

Descritores: Hemofilia. Osteoartrite. Joelho. Ácido hialurônico/administração & dosagem. Ácido hialurônico/uso terapêutico.

ABSTRACT

Objective: To assess whether viscosupplementation with hyaluronic acid in patients with severe hemophilic arthropathy associated with triamcinolone after washing with saline improves joint pain, stiffness, function and quality of life. **Methods:** Eleven patients with hemophilic arthritis of the knee with and without involvement of other joints (elbows and ankles) underwent joint lavage with saline and subsequent injection of Hylan and triamcinolone in all affected joints. The patients answered the algo-functional (Lequesne and WOMAC), visual analog scale for pain (VAS) and SF-36 (quality of life) questionnaires preoperatively, and at one and three months postoperatively. **Results:** Pain (VAS and WOMAC pain) and stiffness (WOMAC stiffness) did not show significant improvement ($p = 0.3$, $p = 0.2$, $p = 0.1$, respectively). However function had significant improvement given by WOMAC total and function (averaging 11 points, $p = 0.04$ and $p = 0.001$). There was no significant variation in scores in Lequesne's questionnaire ($p = 0.1$), yet both mental and physical components of SF-36 presented clinically relevant and significant improvements ($p = 0.002$). **Conclusion:** Joint lavage with saline followed by injection of corticosteroids and Hylan is effective in the treatment of hemophilic arthropathy, especially in functional improvement and quality of life. **Level of Evidence IV, Case series.**

Keywords: Hemophilia. Osteoarthritis. Knee. Hyaluronic acid/administration & dosage. Hyaluronic acid/therapeutic use.

Citação: Zelada F, Almeida AM, Pailo AF, Bolliger Neto R, Okazaki E, Rezende MU. Viscosuplementação em pacientes com artropatia hemofílica. Acta Ortop Bras. [online]. 2013;21(1):12-7. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>.

Citation: Zelada F, Almeida AM, Pailo AF, Bolliger Neto R, Okazaki E, Rezende MU. Viscosupplementation in patients with hemophilic arthropathy. Acta Ortop Bras. [online]. 2013;21(1):12-7. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>.

INTRODUÇÃO

A hemofilia é um distúrbio genético da coagulação sanguínea de transmissão recessiva ligada ao cromossomo X. Atinge cerca de uma em cada dez mil pessoas, na grande maioria homens. As mulheres heterozigotas, portadoras do gene, geralmente não manifestam a doença, porém podem transmiti-la a seus descendentes.¹

Existem dois tipos principais de hemofilia. A hemofilia A (alteração de fator VIII) e hemofilia B (alteração de fator IX). A hemofilia também pode ser classificada de acordo com a gravidade (leve, moderada, grave), conforme a quantidade de fator VIII ou IX circulantes.² Os pacientes com hemofilia do tipo A ou B têm a mesma apresentação clínica. Os casos com hemofilia moderada ou grave apresentam tendência a sangramento espontâneo ou após mínimo

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

1 - Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Trabalho realizado no LIM 41 – Laboratório de Investigação Médica do Sistema Músculo-Esquelético e no Grupo de Doenças Osteometabólicas e Degenerativas do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondência: Márcia Uchôa de Rezende, Rua Ovidio Pires de Campos, 333 sala 320A - Cerqueira Cesar - 05403-010 - São Paulo, SP, Brasil - E-mail: murezende@uol.com.br

Artigo recebido em 18/07/2011, aprovado em 12/09/2012.

trauma, sendo as articulações os locais mais frequentes de hemorragia. As articulações mais afetadas são os joelhos, seguidos dos cotovelos, tornozelos, ombros e quadris.¹ A hemartrose recorrente leva rapidamente a alterações degenerativas da cartilagem articular, conhecidas como artropatia hemofílica.³ Segundo Post *et al.*,⁴ há três estágios (1-sangramento ou fase aguda; 2-inflamatória ou subaguda; 3-fase crônica) no desenvolvimento da artropatia.

A fisiopatologia da artropatia hemofílica parece que decorre da presença persistente do sangue dentro da articulação. Níveis elevados de enzimas proteolíticas (fosfatase ácida e a catepsina-D) e citocinas, (IL-1, IL-6 e TNF- α) no líquido sinovial, fazem com que este líquido sinovial, quando adicionado a cartilagem *in vitro*, iniba a produção de matriz cartilaginosa. Além disso, siderossomos no citoplasma dos sinoviócitos e dos condrócitos, a rigidez e o aumento da pressão articular também favorecem a destruição da cartilagem.

O tratamento da hemartrose aguda no paciente hemofílico é clínico, sendo a reposição de fator de coagulação a pedra angular do tratamento.^{1,2} Podem ser utilizados metilprednisolona por curtos períodos, compressas com gelo, *braces* ou outros tipos de imobilização, evitando-se sempre o uso de aparelhos gessados circulares. Punção articular pode ser realizada nos casos de hemartroses volumosas, e pode ser associada a infiltração intra-articular de corticosteróide, com o objetivo de diminuir a sinovite. Quando há hemartroses recorrentes, a sinoviorrese ou a sinovectomia podem ser indicadas na tentativa de diminuir a recorrência de hemartroses.

Atualmente, através da adequada reposição do fator de coagulação, o paciente com hemofilia tem uma expectativa de vida próxima do normal. Portanto, outras formas de tratamento devem ser pesquisadas, sejam eles paliativos ou modificadores da história natural da doença, para tentar postergar a necessidade da artroplastia.

O ácido hialurônico é uma molécula encontrada fisiologicamente no líquido sinovial. Atualmente é largamente utilizado no tratamento da osteoartrose. Acredita-se que o seu efeito deva-se a uma melhora nas características do líquido sinovial, da camada de ácido hialurônico na superfície da cartilagem articular e do aumento da produção proteica pelo condrócito. Além disso, possui propriedades viscoelásticas que apresentam um papel fundamental na manutenção da homeostasia do líquido sinovial e contribui para a lubrificação, absorção de choque, elasticidade, hidratação e nutrição dos tecidos da articulação.^{5,6}

A utilização de ácido hialurônico em pacientes hemofílicos foi descrita por Wallny *et al.*⁷ e Fernandez-Pallazzi *et al.*⁸ para o tratamento da artropatia crônica. Fernandez-Pallazzi *et al.*⁸ relataram o uso de hilano em 29 articulações de 25 pacientes hemofílicos, incluindo joelho, cotovelo, ombro, tornozelo e quadril, relatando resultados excelentes ou bons em 75% dos pacientes, com um seguimento de um ano. Wallny *et al.*⁷ relataram a utilização de hialuronano em 21 joelhos de 20 pacientes, observando melhora em 70% dos casos com um *follow-up* de três meses, e de cerca de 50% com um *follow-up* de dois anos. Concluiu-se, com base nestes estudos, que a infiltração de ácido hialurônico pode funcionar como um terapia paliativa em pacientes com artropatia hemofílica, postergando tratamentos mais agressivos.

A lavagem articular de produtos de degradação enzimática da cartilagem articular, óxido nítrico, citocinas e enzimas pró-inflamatórias, pode reduzir a sinovite.⁹ A associação de triancinolona à injeção de Synvisc® One™ em pacientes com artrose de joelho melhora os resultados da viscosuplementação no primeiro mês.¹⁰

O Synvisc® One™ é a única droga do mercado com comprovação de que a aplicação em dose única mostra resultados iguais ou superiores à injeção de uma ampola de Synvisc® por semana por três semanas, permitindo um tratamento único em pacientes que devem receber fator de coagulação antes de cada procedimento, fator este de custo mais elevado do que do custo da viscosuplementação completa (Synvisc® One™).

O objetivo deste trabalho é o de avaliar a eficácia do tratamento, consistindo de lavagem articular seguida da infiltração com corticosteróide e hilano G-F 20, seguidos de um programa de exercícios domiciliares e/ou em academia conforme o nível prévio do paciente hemofílico, em relação ao alívio da dor e melhora da função e da qualidade de vida.

MÉTODOS

Foram incluídos 14 pacientes hemofílicos com hemartrose recorrente de joelho, associado ou não a hemartrose recorrente de outras articulações. Três pacientes que não tinham pelo menos uma articulação do joelho acometida foram desconsiderados na avaliação final dos resultados. Todos os pacientes foram radiografados das articulações acometidas e classificados segundo a classificação de Kellgren e Lawrence (KL).¹¹

O procedimento foi realizado sob anestesia em ambiente cirúrgico sob assepsia e paramentação cirúrgica. A reposição de fator de coagulação para o procedimento foi acompanhada por hematologista. A articulação do joelho foi puncionada com dois jêlcos calibrosos (via de entrada e de saída) ligados a um equipo de soro fisiológico e a um aspirador cirúrgico, respectivamente. Lavamos a articulação até a obtenção de líquido translúcido, de aspecto não hemorrágico. As articulações do cotovelo e tornozelo foram puncionadas com duas agulhas. A infusão (lavagem) e aspiração do soro fisiológico foram realizados por seringa até a obtenção de líquido translúcido. A seguir, infiltramos uma ampola de ácido hialurônico Synvisc® One™ com 1ml de triancinolona diluída em 5ml de ropivacaína nas articulações dos joelhos. Nos cotovelos e tornozelos, infiltramos uma ampola de ácido hialurônico Synvisc® com 1ml de triancinolona diluída em 2ml de ropivacaína. Os pacientes receberam alta no mesmo dia, com enfaixamento compressivo e orientação de repouso relativo por dois a três dias.

Todos os pacientes responderam questionários subjetivos em relação à sua qualidade de vida geral e em relação à artropatia. Utilizamos os questionários SF-36 (Short Form Health Survey – 36), para qualidade de vida geral, WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) e Lequesne, relativo à função articular e à artropatia. Estes questionários foram respondidos um dia antes do procedimento e após um e três meses. A dor foi avaliada através de escala analógica visual (VAS).

Todos os pacientes foram estimulados a retomar a atividade esportiva prévia. Os que não faziam nenhuma atividade, foram orientados a realizar exercícios domiciliares através da apostila PARQVE® do IOT-HC-FMUSP.

Todos os pacientes foram seguidos por hematologista para adequado controle do distúrbio de coagulação.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi feita a estatística descritiva das variáveis quantitativas, calculando-se média, desvio-padrão, erro padrão da média, mediana, valores máximo e mínimo. Foram feitas comparações entre os períodos pré-operatório, um mês de pós-operatório e três meses

de pós-operatório empregando o teste de Friedman com o pós-teste de Dunn. As diferenças dos valores desses parâmetros entre o período de um mês de pós-operatório e período pré-operatório e entre o terceiro mês de pós-operatório e o período pré-operatório foram correlacionados com os valores da idade e do KL através do teste de correlação de Spearman. Em todos os casos foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

RESULTADOS

Todos os pacientes infiltrados eram do sexo masculino (100%) com idade entre 13 e 37 anos (média de 24,2 anos). Dois pacientes tinham acometimento apenas dos joelhos. Os demais tinham pelo menos uma outra articulação acometida. Apenas um paciente apresentou uma única articulação afetada (joelho esquerdo). No total foram 14 joelhos, nove tornozelos e quatro cotovelos nesta amostra. (Quadro 1) Quando não acometiam ambos os tornozelos ou ambos os joelhos, o acometimento era cruzado, isto é, se joelho esquerdo, tinham o tornozelo direito acometido e vice-versa. O grau de artrose foi essencialmente grave em todos. Dois pacientes (um de 16 e outro de 23 anos), tinham grau 2 de Kelgreen & Lawrence. Outros dois tinham a articulação extremamente afetada com osteófitos e cistos subcondrais mas ainda com espaço articular preservado, talvez por alguma função do menisco do que por espessura de cartilagem propriamente ditos que foram classificados com grau 3. Todos os demais (sete) tinham artrose grau 4 dos joelhos. Nem a idade nem o grau de artrose se relacionou a nenhum dos resultados funcionais obtidos (VAS, WOMAC Dor, WOMAC rigidez, WOMAC função, WOMAC total e Lequesne) pelo procedimento de lavagem e de infiltração de hilano G-F20 e triancinolona.

A avaliação da dor pela escala analógica visual (VAS) mostrou melhora de seis pacientes com um mês e sete pacientes com três meses. A análise do grupo todo não mostrou uma melhora clínica e estatística significativa ($p=0,293$). (Tabela 1)

Quadro 1. Articulações acometidas por sangramentos repetitivos e queixa clínica.

Joelho		Tornozelo		Cotovelo	
Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
6	8	4	5	4	0

Tabela 1. Resultados do VAS (escala visual Analógica de dor) dos pacientes hemofílicos um dia antes do procedimento (0m), 1 mês depois (1m) e 3 meses depois do procedimento (3m). Diferença entre os valores de VAS 1 mês após o procedimento (VAS10) e 3 meses após o procedimento (VAS30).

	VAS0m	VAS1m	VAS3m	VAS10	VAS30
Média	44,6	44	46,2	-0,6	1,5
Erro padrão	7,9	7,6	7,7	7,5	10
Mediana	51	35	42	0	-3
Desvio padrão	26,3	25	25,6	24,8	33,1
Mínimo	10	19	17	-37	-35
Máximo	97	97	94	41	71
Número	11	11	11	11	11

Teste de Friedman $p=0,293$.

Semelhante à avaliação da dor pela VAS (Tabela 1), a análise da dor pelo WOMAC dor (Tabela 2), e da rigidez pelo WOMAC rigidez (Tabela 3), não mostraram melhora clínica significativa nem estatística nos pacientes com artropatia hemofílica devido ao procedimento de lavagem e injeção de hilano e triancinolona. Sete pacientes estavam melhor da rigidez após um mês e seis após três meses. A melhora mais importante foi do WOMAC função. (Tabela 4) Dez pacientes estavam melhor com um mês e sete permaneciam funcionalmente melhor com três meses. Encontramos um p estatisticamente significativo ($p=0,0435$). O teste de Dunn mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre antes do procedimento e um mês após ($p<0,05$), não mostrando diferença entre um e três meses de pós-operatório ($p>0,05$).

Tabela 2. Resultados de WOMAC Dor, dos pacientes hemofílicos um dia antes do procedimento (0m), 1 mês depois (1m) e 3 meses depois do procedimento (3m). Diferença entre os valores de WOMAC Dor 1 mês após o procedimento (WD10) e 3 meses após o procedimento (WD30).

	WD0m	WD1m	WD3m	WD10	WD30
Média	6,6	4,7	5,5	-1,9	-1,1
Erro Padrão	1,2	1,2	1,5	0,9	0,8
Mediana	7	3	5	-1	0
Desvio Padrão	4,2	3,9	4,9	2,9	2,6
Mínimo	2	0	1	-7	-5
Máximo	16	14	18	1	2
Número	11	11	11	11	11

Friedman test $p=0,2557$.

Tabela 3. Resultados do WOMAC Rigidez dos pacientes hemofílicos um dia antes do procedimento (0m), 1 mês depois (1m) e 3 meses depois do procedimento (3m). Diferença entre os valores de WOMAC Rigidez 1 mês após o procedimento (WR10) e 3 meses após o procedimento (WR30).

	WR0m	WR1m	WR3m	WR10	WR30
Média	3,9	2,5	3,1	-1,4	-0,8
Erro Padrão	0,6	0,5	0,6	0,5	0,6
Mediana	4	3	3	-1	-1
Desvio Padrão	2,1	1,7	1,9	1,8	2
Mínimo	0	0	1	-4	-5
Máximo	7	6	8	1	2
Número	11	11	11	11	11

Teste de Friedman $p=0,1165$.

Tabela 4. Resultados do WOMAC Função dos pacientes hemofílicos um dia antes do procedimento (0m), 1 mês depois (1m) e 3 meses depois do procedimento (3m). Diferença entre os valores de WOMAC Função 1 mês após o procedimento (WF10) e 3 meses após o procedimento (WF30).

	WF0m	WF1m	WF3m	WF10	WF30
Média	27,7	16,3	17,91	-11,4	-9,8
Erro Padrão	5,5	3,9	3,73	3,8	4
Mediana	23	12	14	-7	-9
Desvio Padrão	18,3	13	12,4	12,7	13,1
Mínimo	9	7	5	-41	-35
Máximo	68	51	51	2	6
Número	11	11	11	11	11

Teste de Friedman $p=0,0435^*$.

Teste de Dunn WF0m vs WF1m $p<0,05^*$.

A somatória das três variáveis (WOMAC dor, rigidez e função) do questionário algo-funcional de WOMAC (Tabela 5) revelou que após um mês da realização do procedimento 10 pacientes do total de 11 pacientes haviam apresentado algum grau de melhora e sete permaneciam com a melhora após três meses com resultado estatisticamente significativo ($p = 0,0129$). Da mesma forma do WOMAC função, a melhora do WOMAC total foi significativamente diferente entre o pré-operatório e o primeiro mês de pós-operatório (Teste de Dunn, $p < 0,05$) e não houve diferença significativa entre o primeiro e o terceiro mês ($p < 0,05$).

A avaliação pelo questionário algo-funcional de Lequesne, apesar de mostrar que oito pacientes melhoraram na avaliação com um mês e sete com três meses, não mostrou melhora significativa. (Tabela 6) O componente físico do SF-36 mostrou melhora pelo procedimento, mas o componente mental do SF-36 foi o que mais melhorou, inclusive mais ainda com três meses do procedimento do que com um mês do procedimento. (Tabela 7)

Tabela 5. Resultados do WOMAC Total dos pacientes hemofílicos um dia antes do procedimento (0m), 1 mês depois (1m) e 3 meses depois do procedimento (3m). Diferença entre os valores de WOMAC total 1 mês após o procedimento (WT10) e 3 meses após o procedimento (WT30).

	WT0m	WT1m	WT3m	WT10	WT30
Média	38,3	23,5	26,5	-14,7	-11,7
Erro padrão	7,1	5,4	5,4	5	4,7
Mediana	33	18	21	-10	-12
Desvio padrão	23,6	18	18	16,5	15,7
Mínimo	16	8	8	-52	-41
Máximo	91	71	77	2	7

Teste de Friedman $p = 0,0129^*$

Teste de Dunn WT0m vs WT1m $p < 0,05^*$.

Tabela 6. Resultados do LEQUESNE dos pacientes hemofílicos um dia antes do procedimento (0m), 1 mês depois (1m) e 3 meses depois do procedimento (3m). Diferença entre os valores de LEQUESNE 1 mês após o procedimento (LQ10) e 3 meses após o procedimento (LQ30).

	LQ0m	LQ1m	LQ3m	LQ10	LQ30
Média	10,9	7,9	9,2	-3	-1,7
Erro padrão	1,2	1,2	1	1,2	0,9
Mediana	12	7	8,5	-2,5	-2
Desvio padrão	4	4	3,2	3,9	3,1
Mínimo	5	3	2,5	-10	-6
Máximo	17	18	14,4	1	3,4
Número	11	11	11	11	11

Teste de Friedman $p = 0,1165$.

Tabela 7. Resultados do SF-36 dos pacientes hemofílicos componente físico (PCS) e Mental (MCS) um dia antes do procedimento (0m), 1 mês depois (1m) e 3 meses depois do procedimento (3m).

	PCS0m	PCS1m	PCS3m	MCS0m	MCS1m	MCS3m
Média	32	38	36,3	48,3	54,4	55,8
Erro padrão	2,4	2,4	2,9	3,1	2,2	2,6
Mediana	32,7	36,3	38,6	50,6	55,2	54,2
Desvio padrão	8	7,9	9,5	10,3	7,5	8,8
Mínimo	22,6	23,1	22,9	25,2	44,4	45,9
Máximo	43,5	50,8	48,6	61,8	67,3	74,8
Contagem	11	11	11	11	11	11

Teste de Friedman $p = 0,0020^*$. Teste de Dunn MCS0m vs MSC1m $p < 0,05^*$. MCS0m vs MSC3m $p < 0,01^*$.

Apesar dos esforços de esclarecimento da equipe sobre a importância de exercícios físicos, esta população não aderiu aos mesmos. A entrega de material didático para ser lido e incorporado na rotina não mudou em nada os hábitos pregressos dos pacientes.

DISCUSSÃO

A hemofilia é uma doença que pode diminuir em muito a qualidade de vida dos pacientes desde a infância. As crianças hemofílicas muitas vezes são privadas de brincadeiras comuns da infância para evitar o sangramento das articulações. O sangramento de membros inferiores começa quando estas crianças começam a andar. A reposição do fator de coagulação é sem dúvida a profilaxia e o tratamento principal das articulações.² Porém, devido a vários fatores, o Brasil ainda apresenta uma casuística grande de jovens com artropatias hemofílicas graves. Estes jovens têm sangramento de repetição, atrofia muscular importante, densidade óssea reduzida (muito abaixo do normal para a idade), nenhuma cartilagem e sinovite intensa que leva aos sangramentos de repetição. Especificamente os joelhos dos hemofílicos mostram epífises hipertróficas. As artroplastias devem ser realizadas com cuidados, reduzindo o tamanho dos implantes, para evitar a limitação da amplitude de movimento (ADM) no pós-operatório. São pacientes com baixa densidade mineral óssea que pode levar a soltura precoce, apesar da baixa demanda física dos pacientes. Atualmente, com a reposição de fator, estes pacientes têm expectativa de vida longa. Então, torna-se importante avaliar adequadamente a qualidade de vida do paciente e tentar formas de melhorá-la, deixando a artroplastia como último recurso, se tudo mais falhar.

Dado ao fato de não haver correlação entre o grau de artrose e os sintomas, bem como o fato de que os pacientes hemofílicos são indivíduos jovens, artríticos e de baixa demanda, a hipótese inicial deste trabalho era de que a viscosuplementação (associada a uma lavagem articular para lavar citocinas, fragmentos de cartilagem e sangue das articulações envolvidas, bem como a adição de 1ml de triancinolona) iria melhorar a função e a qualidade de vida destes pacientes independentemente do grau de artrose.^{9,10}

O Ambulatório de Hemofilia da Disciplina de Hematologia do HCF-MUSP nos encaminhou 14 pacientes com artropatia hemofílica grave para lavarmos de uma a quatro articulações sintomáticas e com frequentes sangramentos. Destes, 11 tinham acometimento de pelo menos um joelho.

Nesta série de casos, todos receberam fator de coagulação e foram sedados. A lavagem articular com um a dois litros de soro fisiológico, como descrito anteriormente, tem vários objetivos. O principal é a remoção de produtos da degradação enzimática da cartilagem articular, óxido nítrico, citocinas e enzimas pró-inflamatórias presentes no líquido sinovial e na articulação afetada. Estas substâncias perpetuam a sinovite já instalada por depósitos de hemossiderina. A lavagem assegura também a correta infiltração intra-articular de uma ampola de Synvisc® One™, no caso do joelho, e de Synvisc® nos tornozelos e cotovelos.^{9,12}

Sabe-se que a viscosuplementação melhora a dor, a função e a qualidade de vida. Uma meta análise de 76 estudos (incluindo 40 estudos placebo-controle com hialuronano ou Hilano) realizada pela Cochrane mostrou que a viscosuplementação é efetiva no tratamento da osteoartrose dos joelhos para alívio da dor, melhora da função e da avaliação global do paciente. A eficácia do ácido hialurônico é comparável a do anti-inflamatório não-hormonal e seus benefícios são mais duradouros se comparados com a infiltração articular de corticosteróides. Poucos efeitos adversos foram relatados com a viscosuplementação.^{13,14}

O exato mecanismo de ação da infiltração de ácido hialurônico não é totalmente conhecido. Acredita-se que diversos mecanismos contribuam para os resultados clínicos positivos no tratamento da osteoartrose.¹⁵

O primeiro mecanismo de ação da viscosuplementação seria o efeito puramente mecânico devido à viscosidade do produto (restauração da viscoelasticidade do líquido sinovial: amortecimento, lubrificação e elasticidade).¹⁵

Um segundo mecanismo de ação da viscosuplementação seria uma ação biológica anti-inflamatória, analgésica, anabólica e condroprotetora. O termo viscoindução tem sido utilizado para descrever esta ação biológica e explicaria a manutenção dos efeitos positivos da viscosuplementação por vários meses a despeito da meia-vida do ácido hialurônico ser de apenas alguns dias. Acredita-se que o ácido hialurônico exógeno induza a síntese de ácido hialurônico endógeno, possivelmente estimulando o processo de regeneração articular. De fato, *in vitro*, estudos de sinoviócitos de articulação com osteoartrose expostos a ácido hialurônico exógeno mostraram nova síntese de ácido hialurônico.¹⁶

Por fim, o ácido hialurônico pode ter ação modificadora da estrutura com benefícios para o processo evolutivo da doença. O benefício estrutural da viscosuplementação para a cartilagem foi comprovado através de biópsia e de ressonância magnética.^{17,18}

Optamos por Synvisc® One™ porque no momento de idealização do projeto era o único medicamento com comprovada e autorizada indicação de injeção intra-articular em dose única para artrose, algo importante quando se considera que o paciente deve receber fator de coagulação (muito mais caro do que as medicações injetadas nas articulações) antes de cada injeção. O seu alto peso molecular, sua meia vida prolongada e seu alto poder analgésico também corroboraram para sua escolha. Com alto peso molecular (6 milhões de Daltons), o Hylan G-F 20 é um preparado de ácido hialurônico com molécula quimicamente modificada. A eficácia da infiltração intra-articular de ácido hialurônico pode ser dependente, em parte, das propriedades viscoelásticas do preparado injetado determinadas pelo seu peso molecular.¹⁹ Acreditava-se, inicialmente, em função disso, que os preparados com alto peso molecular apresentavam melhores resultados clínicos.²⁰

Associamos triancinolona porque temos experiência na associação desses dois medicamentos na artrose de joelhos. Otimizando os resultados no primeiro mês de tratamento com a triancinolona, o que fica, posteriormente a um mês, são os resultados da viscosuplementação. E isto se mostrou verdade em hemofílicos também, com os melhores resultados do primeiro mês de tratamento (os números são sempre melhores no primeiro mês de tratamento apesar de não haver nenhuma diferença estatística entre o primeiro e o terceiro mês após o procedimento em nenhuma das variáveis estudadas).

Devido à amostra ser pequena, todos os testes foram não paramétricos, faltando força eventualmente para demonstrar significância estatística de diferenças que clinicamente eram óbvias.

Como tratamos somente pacientes com artropatia hemofílica A grave, todos os pacientes eram do sexo masculino. A idéia era tratar indivíduos jovens para postergar uma artroplastia do joelho. Somente dois pacientes tinham idades acima de 30 anos. O paciente de 37 anos já tinha sido submetido a este procedimento quando com 33 anos. Os efeitos do procedimento havia durado mais de 18 meses. Ele quis participar deste novo estudo, sentiu melhora e ela se manteve nos primeiros três meses. Apenas um paciente tinha somente um joelho acometido. O não tratamento das outras articulações não mostraria melhora significativa da qualidade de vida porque a marcha destes pacientes ainda con-

tinuaria afetada, bem como a dor, e as várias formas de questionamento de função pela dificuldade de rampas, escadas, hábitos diários, rigidez, etc.

Como citado acima, interessantemente, mas até óbvio, quando não acometiam ambos os tornozelos ou ambos os joelhos, o acometimento era cruzado, isto é, se joelho esquerdo, tinham o tornozelo direito acometido e vice-versa, mostrando que o sangramento de um joelho causa a proteção deste membro levando a sobrecarregar o lado contra-lateral, gerando sangramentos no joelho e/ou no tornozelo contra-lateral. Um dos pacientes apresentou um sangramento muscular importante na perna considerada boa no terceiro mês de pós-operatório. Suas avaliações todas mostraram piora no terceiro mês, porém o paciente comentava que se não tivesse feito o procedimento no joelho, não teria conseguido apoiar no joelho com artropatia hemofílica e se locomover para proteger a perna contra-lateral. Seus resultados ruins foram pela perna que sangrou e não pela perda dos resultados em três meses.

Como a maioria dos pacientes tinham artrose grave, os testes de correlação e regressão não mostraram nenhuma relação com nenhum dos resultados obtidos (VAS, WOMAC Dor, WOMAC rigidez, WOMAC função, WOMAC total e Lequesne). Talvez uma amostra maior possa mostrar alguma relação entre a idade ou o grau da artrose, e o alívio de dor ou a melhora da função ou ainda com o tamanho da resposta ao procedimento.

A escala visual de dor (VAS) é um tanto controversa. Apesar da explicação constante ao paciente, muitos entendem como dez, estar ótimo e não pior dor. Um paciente, teve piora da dor no primeiro mês porque apresentou sangramento neste joelho poucos dias antes da avaliação (foi o único que piorou da dor no primeiro mês), voltando no terceiro mês aos níveis pré-operatório e mantendo a melhora na função). Podemos dizer que o procedimento não evitou o sangramento, mas também pudemos observar que o sangramento não impediu a melhora funcional dado pelo procedimento, que foi melhor observada no SF-36 (físico e mental). Mas de uma forma geral, a dor não melhorou. (Tabelas 1 e 2)

A Rigidez (WOMAC Rigidez) melhorou pouco quando se analisa a média. Na verdade, um paciente K&L 2 e os dois K&L 3 melhoraram muito da rigidez. Entre os sete K&L 4, a maioria melhorou, 1 piorou e 2 mantiveram o grau de rigidez.

Como esperávamos, a melhora mais importante foi na função dos pacientes. O ácido hialurônico interage com receptores CD44 da membrana sinovial, deflagrando uma série de eventos químicos, entre eles a maturação de ácido hialurônico de maior peso molecular. Ou pela sua meia vida prolongada, ou pelo efeito da lavagem e da administração de triancinolona na sinóvia junto com a viscosuplementação, isto levou a maior autonomia pelos pacientes, melhorando a função e a qualidade de vida (WOMAC Função, WOMAC total, SF-36 componentes físico e mental). Em todos os testes, a melhora obtida no primeiro mês foi pouco perdida para o terceiro mês não sendo estatisticamente significativa, aliás houve pacientes em que melhorou mais ainda no terceiro mês, mostrando ação do ácido hialurônico.

O questionário de Lequesne tem menos perguntas e mistura dor, rigidez e função. O grau de melhora aqui foi pequeno e como a amostra era pequena não se mostrou estatisticamente significativa. De uma maneira geral, quem melhorou muito pelo questionário de WOMAC, melhorou pouco pelo do LEQUESNE. E quem melhorou pouco pelo questionário do WOMAC, as vezes até piorou pelo questionário de LEQUESNE. O questionário de WOMAC faz um número significativamente maior de perguntas para pontuar a função do que o de LEQUESNE.

Os pacientes estão todos satisfeitos com o procedimento. Isto talvez justifique o porque da maior pontuação do componente mental do SF-36, inclusive maior no terceiro do que no primeiro mês. E, apesar da função estar longe de ser a ideal, estes pacientes tiveram melhoras em atividades do dia a dia que os incomodavam como, por exemplo, deixaram de claudicar, melhoraram a capacidade de descer degraus de escadas ou de descer rampas, afetando o componente mental até mais significativamente do que o físico. Apesar de gostaríamos que estes pacientes tivessem aproveitado a relativa analgesia e melhora da função dada pelo medicamento para aumentar a atividade e, por consequência, gerar um aumento de massa óssea e muscular, nenhum dos

pacientes mudou em nada seus hábitos e toda e qualquer melhora foi realmente gerada pelo procedimento.

CONCLUSÃO

A lavagem articular com soro fisiológico seguida pela infiltração de corticosteroide e hialano é efetiva no tratamento da artropatia hemofílica, sobretudo na melhora funcional e na qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a empresa Sanofi-Aventis® pela doação dos medicamentos para realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Shopnick RI, Brettler DB. Hemostasis: a practical review of conservative and operative care. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;(328):34-8.
2. Hilgartner MW. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(1):46-9.
3. Silva M, Luck JV Jr, Llinás A. Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. *Treatment of Hemophilia.* World Fed Hemophilia. 2004;33:1-10.
4. Post M, Watts G, Telfer M. Synovectomy in hemophilic arthropathy. A retrospective review of 17 cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(202):139-46.
5. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:3-9.
6. Gigante A, Callegari L. The role of intra-articular hyaluronan (Sinovial) in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(4):427-44.
7. Wallny T, Brackmann HH, Semper H, Schumpe G, Effenberger W, Hess L et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic arthropathy of the knee. Clinical, radiological and sonographical assessment. *Haemophilia.* 2000;6(5):566-70.
8. Fernández-Palazzi F, Viso R, Boadas A, Ruiz-Sáez A, Caviglia H, De Bosch NB. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of haemophilic chronic arthropathy. *Haemophilia.* 2002;8(3):375-81.
9. van Oosterhout M, Sont JK, van Laar JM. Superior effect of arthroscopic lavage compared with needle aspiration in the treatment of inflammatory arthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):102-7.
10. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding Triamcinolone Improves Viscosupplementation: A Randomized Clinical Trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Oct 26. [Epub ahead of print].
11. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-502
12. Arden NK, Reading IC, Jordan KM, Thomas L, Platten H, Hassan A et al. A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(6):733-9.
13. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005321.
14. Rat AC, Baumann C, Guillemin F. National, multicentre, prospective study of quality of life in patients with osteoarthritis of the knee treated with hylane G-F 20. *Clin Rheumatol.* 2011;30(10):1285-93.
15. Castellacci E, Polieri T. Antalgic effect and clinical tolerability of hyaluronic acid in patients with degenerative diseases of knee cartilage: an outpatient treatment survey. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(2):67-73.
16. Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EB. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1988;11(4):205-13
17. Wang Y, Hall S, Hanna F, Wluka AE, Grant G, Marks P et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:195.
18. Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9(4):371-81.
19. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54-67.
20. Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008;15(4):318-24.