

JOÃO PEDRO PEREZ GOMES

**Avaliação da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia
grave: caracterização clínica e aplicação da relaxometria T2
em imagens de ressonância magnética**

São Paulo

2021

JOÃO PEDRO PEREZ GOMES

Avaliação da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia grave: caracterização clínica e aplicação da relaxometria T2 em imagens de ressonância magnética

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva

São Paulo

2021

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Gomes, João Pedro Perez.

Avaliação da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia grave: caracterização clínica e aplicação da relaxometria T2 em imagens de ressonância magnética / João Pedro Perez Gomes; orientador Paulo Henrique Braz da Silva -- São Paulo, 2021.

75 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão Corrigida.

1. Hematrose. 2. Sinovite hemofílica. 3. Artropatia hemofílica. 4. Ressonância magnética nuclear. 5. Relaxometria T2. I. Silva, Paulo Henrique Braz da. II. Título.

Gomes JPP. Avaliação da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia grave: caracterização clínica e aplicação da relaxometria T2 em imagens de ressonância magnética. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 16/11/2021

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Maria Elvira Pizzigati Corrêa

Instituição: Universidade de Campinas

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Thásia Luiz Dias Ferreira

Instituição: Universidade de Guarulhos

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Francine Kühn Panzarella

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic

Julgamento: Aprovado

***Dedico este trabalho aos mortos na pandemia
de coronavírus.***

Em especial à minha tia Lia

AGRADECIMENTOS

Aos meus professores orientadores e amigos Paulo Henrique Braz da Silva e Andre Luiz Ferreira Costa, pela tranquilidade e confiança transmitidas ao longo destes quatro anos de doutorado. Antes de entrar no caminho que me levou às atividades de pesquisa, minha vida passou por uma forte turbulência. Vocês foram as pessoas que a sorte, ou o destino, posicionou em minha vida, tornando possível o resgate do meu equilíbrio mental.

À minha supervisora no Programa de Assistência de Ensino – PAE, Dra. Emiko Saito Arita, pela oportunidade de acompanhá-la no estágio da disciplina de Radiologia Básica. Ao professor André Caroli, pelo profissionalismo, empatia e esperança que constantemente vejo transmitindo aos pacientes atendidos no hospital de clínicas. À professora Maria Elvira Correa pelos ensinamentos dados ao longo deste estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de doutorado, fundamental para garantir o meu resguardo financeiro durante a realização deste trabalho.

Aos pacientes que me ensinaram mais sobre o mundo e sobre a vida do que a maioria dos cientistas que conheci.

Aos colaboradores deste trabalho, Professor Dr. Thiago Junqueira Ribeiro de Rezende, (Departamento de Física Médica da Universidade de Campinas) e Professora Dra. Luciana (Laboratório de Neuroimagem da Universidade de Campinas) pela constante atenção e dedicação a mim dispensadas.

Aos parceiros e amigos do departamento de estomatologia Catharina, Mariane, Michelle, Gustavo, Glauber, Karine, Gloria e Lorraine.

Aos amigos do Centro de Tecnologia da Informação “Renato Archer”, Thiago Franco de Moraes e Paulo Henrique Junqueira Amorim por toda a ajuda, sem a qual este trabalho não teria sido concretizado.

À minha namorada Tati, pela simples alegria e sorte de tê-la conhecido, e por ter me trazido de volta a leveza que havia perdido.

À cadelinha Nina por manter aquecido meu coração.

Aos meus avós e irmã (in memoriam) pela paz que sinto quando vejo vocês em meus sonhos. E também aos meus cachorros Jeannie e Max (in memoriam).

Aos meus pais Ana e Geovane, por constituírem o alicerce dos meus princípios. Por serem minha claridade quando sentia a vida escurecer. Por me fazerem dormir tranquilo quando minha mente duvidava. Pela constante sensação de segurança. Por me ajudar a superar meus medos reais e infundados. Por toda a vida que me povoa.

Ao meu irmão e maior amigo Luiz Fernando, por proporcionar os momentos mais felizes de que tenho lembrança. Quando penso em felicidade, minha mente viaja no tempo. Nossa infância é hoje um lugar na minha memória. Um lugar que habito quando fecho os olhos. Um lugar que me faz sentir alegria por ter nascido. O melhor lugar do mundo. Em especial à você meu irmão, muito obrigado.

À FAPESP pela concessão do Auxílio à Pesquisa (processo #13/10999-5).

Reportagem

O trem estacou, na manhã fria,
num lugar deserto, sem casa de estação:
a parada do Leprosário...

Um homem saltou, sem despedidas,
deixou o baú à beira da linha,
e foi andando. Ninguém lhe acenou...

Todos os passageiros olharam ao redor,
com medo de que o homem que saltara
tivesse viajado ao lado deles...

Gravado no dorso do bauzinho humilde,
não havia nome ou etiqueta de hotel:
só uma estampa de Nossa Senhora do Perpétuo Socorro...

O trem se pôs logo em marcha apressada,
e no apito rouco da locomotiva
gritava o impudor de uma nota de alívio...

Eu quis chamar o homem, para lhe dar um sorriso,
mas ele ia já longe, sem se voltar nunca,
como quem não tem frente, como quem só tem costas...

João Guimarães Rosa

RESUMO

Gomes JPP. Avaliação da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia grave: caracterização clínica e aplicação da relaxometria T2 em imagens de ressonância magnética [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, decorrente da ausência ou da baixa quantidade no plasma dos fatores de coagulação VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B). Clinicamente, a hemofilia se caracteriza por episódios recorrentes de sangramentos, que podem ocorrer espontaneamente ou em decorrência de traumas. O sistema músculo-esquelético é freqüentemente afetado pelos eventos hemorrágicos nos indivíduos portadores de hemofilia. Dentro desse sistema, as articulações são alvos de episódios recorrentes de sangramentos, resultando no fenômeno a que chamamos de hemartrose, responsável por estimular a hiperplasia da membrana sinovial articular e caracterizando o quadro das sinovites hemofílicas. O ciclo vicioso típico de hemartrose-sinovite-hemartrose quando estabelecido, tem como consequência a cronificação das alterações agudas articulares. Histologicamente, na sinovite, é observada a proliferação de fibroblastos sinoviais e a presença de um infiltrado de células inflamatórias. Apesar de a articulação temporomandibular (ATM) ser uma articulação do tipo sinovial, são poucos os relatos sobre o seu envolvimento na hemartrose e na sinovite hemofílica. Em razão disso, o objetivo deste estudo foi o de avaliar a ATM por meio de imagens de ressonância magnética (RM) utilizando-se a técnica denominada relaxometria. A relaxometria, também chamada de mapeamento T2, consiste em calcular as variações na intensidade do sinal de radiofrequência (RF) emitido pelos prótons das moléculas de água em função da variação do tempo quando excitados por um pulso externo de RF e submetidos à influência de um campo magnético estático. Esta mensuração é possível de ser realizada por meio da chamada sequência multiteco de spin. A literatura científica descreve que a concentração de ferro nos tecidos resulta em encurtamento do tempo T2 e em consequente diminuição da intensidade de sinal das amostras biológicas. Desta forma, a relaxometria realizada com o objetivo de quantificar a concentração de ferro pode servir como uma forma de se estudar as

propriedades intrínsecas dos tecidos e o ambiente molecular das estruturas analisadas. Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos de idade, comprovadamente portadores de hemofilia A ou B classificadas como grave e que tiveram seguimento regular ambulatorial. O grupo controle foi pareado por idade e sexo com os pacientes, sendo representado por voluntários sem histórico de discrasia sanguínea ou disfunção temporomandibular (DTM). Foram avaliados 39 indivíduos (18 pacientes e 21 controles). Os critérios de exclusão foram: pacientes portadores de próteses metálicas, marca-passo cardíaco, cliques metálicos intracranianos (para aneurisma), claustrofobia severa e não consentimento à participação no estudo. Este estudo observou que a morfologia dos discos articulares se altera com o passar do tempo em indivíduos portadores de hemofilia grave (p -valor = 0,006), entretanto, nenhuma diferença estatística foi observada no que diz respeito à intensidade de sinal calculada em 4 momentos distintos (p -valor > 0,05), sugerindo não haver uma concentração maior de ferro no interior do disco articular na amostra estudada, nem entre os grupos e nem na transição entre os momentos avaliados. Também não foi observada diferença estatística (p -valor > 0,05) no que diz respeito aos sintomas relatados (sintomatologia dolorosa, cefaleia e alteração no movimento de abertura bucal e lateralidade da mandíbula) entre indivíduos portadores de hemofilia e indivíduos do grupo controle, sugerindo que a ATM possui uma forte capacidade de adaptação em comparação com as demais articulações do tipo sinovial diante dos efeitos provocados pela degradação da cartilagem articular.

Palavras-chave: Hemartrose. Sinovite hemofílica. Artropatia hemofílica. Ressonância nuclear magnética. Relaxometria T2.

ABSTRACT

Gomes JPP. Evaluation of the temporomandibular joint in individuals with severe hemophilia: clinical characterization and application of T2 relaxometry in magnetic resonance images [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

Hemophilia is an inherited hemorrhagic disease linked to the X chromosome, resulting from the absence or low amount in the plasma of coagulation factors VIII (hemophilia A) or IX (hemophilia B). Clinically, hemophilia is characterized by recurrent bleeding episodes, which can occur spontaneously or as result of a trauma. The musculoskeletal system is frequently affected by hemorrhagic events in individuals with hemophilia. Within this system, the joints are the target of recurrent bleeding episodes, resulting in the phenomenon we call hemarthrosis, responsible for stimulating hyperplasia of the synovial joint membrane and characterizing the condition of hemophilic synovitis. The vicious cycle typical of hemarthrosis-synovitis-hemarthrosis, when established, results in the chronicity of acute joint changes. Histologically, in synovitis, the proliferation of synovial fibroblasts and the presence of an inflammatory cell infiltrate are observed. Although the temporomandibular joint (TMJ) is a synovial-type joint, there are only few reports on its involvement in hemarthrosis and hemophilic synovitis. The aim of this study was to evaluate the TMJ using nuclear magnetic resonance imaging (MRI) images by means of the technique called T2 relaxometry. Relaxometry, also called T2 mapping, consists of calculating the variation between the decay time of the radiofrequency (RF) signal emitted by the protons of the atoms of water molecules when excited by an external RF pulse and subjected to the influence of a static magnetic field. This measurement is possible to be performed through the so-called multi-spin echo sequence. The scientific literature describes that the concentration of iron in the tissues results in a shortening of the T2 time and a consequent decrease in the signal intensity of the biological samples. In this way, the relaxometry performed with the objective of quantifying the concentration of iron can serve as a way of studying the intrinsic properties of the tissues and the molecular environment of the analyzed structures. Patients older than 18 years of age, who were proven to have hemophilia A or B, classified as severe and who had regular

outpatient follow-up, were selected. The control group was matched for age and sex with the patients, being represented by volunteers with no history of blood dyscrasia or temporomandibular disorder (TMD). 39 individuals (18 patients and 21 controls) were registered in the study. The exclusion criteria were: patients with metallic prostheses, cardiac pacemaker, intracranial metallic pacemakers, severe claustrophobia and non-consent to participate in the study. This study observed that the morphology of the articular discs changes over time in individuals with severe hemophilia (p-value = 0.006), however, no statistical difference was observed with regard to the signal intensity calculated at 4 different moments (p-value > 0.05), suggesting that there is no higher concentration of iron inside the articular disc in the studied sample, neither between groups nor in the transition between the assessed moments. There was also no statistical difference (p-value > 0.05) with regard to the reported symptoms (painful TMJ symptoms, headache and changes in mouth opening and jaw laterality) between hemophiliacs and control subjects, suggesting that TMJ has a strong capacity for adaptation compared to other synovial joints in view of the effects caused by the degradation of articular cartilage.

Keywords: Hemarthrosis. Hemophilic synovitis. Hemophilic arthropathy. Nuclear magnetic resonance. T2 relaxometry.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1 - Representação esquemática dos mecanismos de lesão articular induzida em pacientes portadores de hemofilia. Destaca-se o papel do ferro (Fe^{2+}) interagindo com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ativação dos macrófagos e realização de fagocitose (Mo/M ϕ), matrizes de metaloproteinases (MMPs), e citocinas pró-inflamatórias 24
- Figura 1.2 - O núcleo “giratório” (a) induz um campo magnético, comportando-se como uma barra magnética (b). N e S representam norte e sul, respectivamente. As direções das setas representam a direção do campo magnético. Ao ser influenciado por um campo magnético superior ao gerado pelo próprio giro em torno de seu eixo, ocorre um realinhamento dos prótons em uma direção específica em relação ao campo magnético externo 26
- Figura 1.3 - (A): Prótons girando em sentido aleatório, de forma que devido a anulação das forças, a resultante magnética é zero. (B): Sob influência de um forte campo magnético, entretanto, os prótons se alinham em um mesmo sentido dentro de um vetor, gerando uma resultante magnética positiva possível de ser mensurada 27
- Figura 1.4 - Representação do movimento de precessão dos prótons ao redor do eixo (z) do campo magnético forte (B_0) 27
- Figura 4.1 - Corte parassagital para visualização de articulação temporomandibular (ATM) em sequência T2 FSE (fast spin echo) 41
- Figura 4.2 - Região de interesse (ROI) – disco articular da ATM segmentado 42
- Figura 4.3 - Corte parassagital do arquivo máscara para realização de registro 43
- Figura 4.4 - Imagem apresentada pelo software Aftervoxel apresentando valores distintos de intensidade para cada cor correspondente, onde cada cor representa um momento 44
- Figura 4.5 - Cores representando a variação morfológica do disco ao longo da sequência 45
- Figura 5.1 - Boxplot da relaxometria por grupo e momento 48
- Figura 5.2 - Boxplot do Z-Score por momento 49

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Medidas descritivas da relaxometria por grupo e momento	48
Tabela 5.2 - Medidas descritivas do Z-Score dos pacientes, por momento	49
Tabela 5.3 - Classificação do disco articular dos grupos controle e de pacientes de acordo com o aspecto morfológico	50
Tabela 5.4 - Aspectos clínicos, parafuncionais e sintomatologia de 18 pacientes portadores de hemofilia.....	51
Tabela 5.5 - Aspectos clínicos, parafuncionais e sintomatologia de 21 indivíduos do grupo controle.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	Artropatia hemofílica
ATM	Articulação temporomandibular
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTM	Disfunção temporomandibular
RDC/TMD	Diagnósticos de Pesquisa em Disfunção Temporomandibular
Fe ²⁺	Ferro
FOV	<i>Field of view</i>
FSE	<i>Fast-spin-echo</i>
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
MMPs	Matrizes de metaloproteinases
Mo/Mφ	Monócitos / Macrófagos
OA	Osteoartrite
QSM	<i>Quantitative Susceptibility Mapping</i>
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância magnética
ROI	<i>Region of interest</i>
RT/ET	<i>Repetition time / Echo time</i>
SH	Sinovite hemofílica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSE	<i>Turbo spin echo</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	31
3	PROPOSIÇÃO.....	35
4	MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1	Seleção dos pacientes e aspectos éticos	37
4.2	Estudo clínico	38
4.3	Estudo de imagem.....	38
4.4	Avaliação da ATM.....	39
4.5	Relaxometria T2.....	40
4.6	Regras para a segmentação	44
4.7	Análise estatística	45
5	RESULTADOS	47
6	DISCUSSÃO.....	53
7	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

A hemofilia A e B são distúrbios hemorrágicos ligados ao cromossomo X que são causados por mutações nos genes dos fatores VIII (FVIII) e IX (FIX), fatores que fazem parte da via intrínseca da coagulação do sangue. Indivíduos portadores de hemofilia podem ter formas graves, moderadas ou leves da doença. Tais formas são definidas por níveis plasmáticos de fator de 1% ou menos, 2 a 5% e 6 a 30%, respectivamente. A prevalência da hemofilia A é de 1 caso em 5.000 nascidos vivos do sexo masculino, enquanto a da hemofilia B é de 1 caso em aproximadamente 30.000. Portadores da forma grave da doença podem apresentar episódios frequentes de sangramento espontâneo e excessivo, particularmente nas articulações e músculos (Franchini, 2013).

Os eventos hemorrágicos em portadores de hemofilia afetam o sistema músculo-esquelético, de forma que as articulações se tornam alvos frequentes de episódios de sangramento, denominados “hemartroses” (Valentino et al., 2004; Stephensen et al., 2009). A chamada “sinovite hemofílica” (SH) é a condição decorrente do estímulo à hiperplasia das membranas sinoviais – estas ricamente vascularizadas – devido ao quadro de hemartrose previamente instalado. A hiperplasia gerada em decorrência do acúmulo de sangue na região intra-articular resulta em um ciclo vicioso hemartrose-sinovite-hemartrose que tem por consequência a cronificação de alterações agudas articulares (Rodriguez-Merchan, 2007; Feio, 2010). A SH, por sua vez, acarreta na síntese de enzimas e ocitocinas inflamatórias que se infiltram na membrana e são responsáveis pela destruição da cartilagem articular (Figura 1.1). A pressão intra-articular elevada pelo acúmulo de sangue induz à apoptose dos condrócitos e também à inibição da síntese de proteoglicanas, moléculas importantes no processo de homeostase e reparo (Lafeber et al., 2008; Couchman; Pataki, 2012). No ano de 2002 um estudo in vitro foi realizado visando explorar a hipótese de o ferro derivado da degradação das moléculas de hemoglobina atuar de forma a induzir genes envolvidos na síntese de citocinas inflamatórias. A presença de tais citocinas nas sinovites hemofílicas foi posteriormente demonstrada em 2009 por meio de estudos in vivo (Feio, 2010).

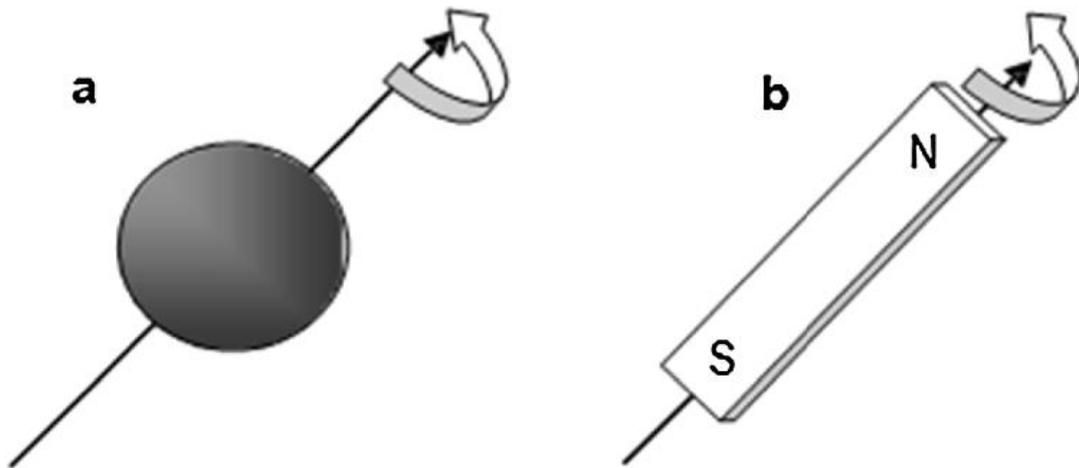
e a eminência articular, e a banda posterior acima da cabeça da mandíbula (Farias et al., 2015).

O acúmulo de ferro no interior do disco articular pode representar um fator agravante a justificar os sintomas dolorosos da sinovite quando existentes. Ao mesmo tempo, as características peculiares do disco articular, como por exemplo a presença de depósitos de gordura, fibras colágenas e fibras elásticas em sua composição (Barlattani et al., 2019) podem representar parte da razão pela qual a ATM se mostra uma estrutura articular mais protegida dos efeitos das artropatias hemofílicas em comparação com outras articulações do tipo sinovial do corpo humano. O cálculo da variação da intensidade de sinal do disco articular em função do tempo em imagens de ressonância magnética (RM) pode contribuir para elucidar a relação desta estrutura com os sinais e sintomas decorrentes da artropatia hemofílica (AH).

A técnica denominada “relaxometria” ou mapeamento T2 quantitativo em imagens de RM tem por objetivo calcular a relaxação da imagem de forma a complementar as informações espaciais e anatômicas derivadas das imagens ponderadas em T2 (Lee, 2019). Esta técnica imaginológica tem sido usada para a avaliação complementar de diversas patologias, incluindo danos à cartilagem de articulações diversas (Watrin-Pinzano et al., 2004), tumores malignos de próstata (Lee, 2019) e em doenças neurológicas, a exemplo da ataxia de Friedreich (Rezende, 2017).

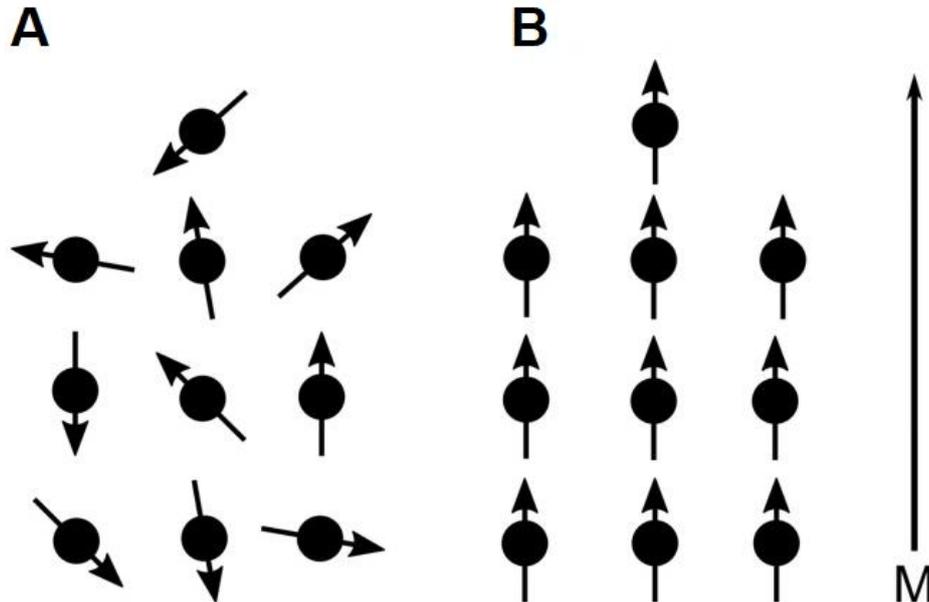
A RM é baseada nas propriedades de magnetização dos núcleos atômicos. Durante a realização do exame, um campo magnético externo, elevado e uniforme é empregado com a finalidade de alinhar os prótons que normalmente são orientados de forma aleatória dentro do núcleo dos átomos de hidrogênio dos tecidos a serem examinados. Uma vez alinhados, é introduzido um pulso externo de radiofrequência (RF), responsável por gerar uma alteração no movimento original de giro dos prótons. Tal movimento é chamado de spin, e pode ser concebido como a partícula girando em torno do próprio eixo (Grover et al., 2015), embora esta seja uma analogia matemática para descrever uma propriedade física (Figura 1.2). Ao sofrer uma magnetização externa (Figura 1.3) e ocorrer interação do próton com o pulso externo de RF, o movimento de spin é substituído por um outro, denominado movimento de precessão, em que o eixo de rotação dos prótons é alterado (Figura 1.4).

Figura 1.2 - O núcleo "giratório" (a) induz um campo magnético, comportando-se como uma barra magnética (b). N e S representam norte e sul, respectivamente. As direções das setas representam a direção do campo magnético. Ao ser influenciado por um campo magnético superior ao gerado pelo próprio giro em torno de seu eixo, ocorre um realinhamento dos prótons em uma direção específica em relação ao campo magnético externo



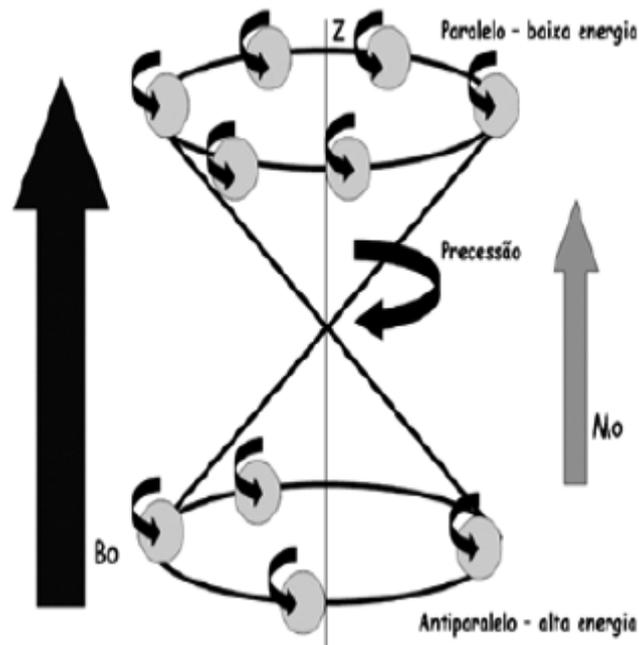
Fonte: Grover et al. (2015).

Figura 1.3 - (A): Prótons girando em sentido aleatório, de forma que devido a anulação das forças, a resultante magnética é zero. (B): Sob influência de um forte campo magnético, entretanto, os prótons se alinham em um mesmo sentido dentro de um vetor, gerando uma resultante magnética positiva possível de ser mensurada



Fonte: Vassiliou et al. (2018).

Figura 1.4 - Representação do movimento de precessão dos prótons ao redor do eixo (z) do campo magnético forte (B_0)



Fonte: Hage e Iwasaki (2009).

A introdução deste conhecimento proporcionou um grande salto no campo do diagnóstico, permitindo a investigação das mais diversas estruturas anatômicas evitando-se a exposição à radiação ionizante potencialmente perigosa. O fenômeno da ressonância magnética nuclear foi descrito pela primeira vez experimentalmente por Bloch e Purcell em 1946, pelos quais ambos receberam em 1952 o Prêmio Nobel de Física (Grover et al., 2015).

Ao se passar um determinado período de tempo, os prótons excitados pelo pulso de RF emitem um novo sinal de RF antes de retornarem ao seu alinhamento de repouso e movimento de rotação original. Quando o pulso de RF é desligado, os prótons começam a se realinhar de volta em um estado de baixa energia ou estado de equilíbrio. A este processo dá-se o nome de “relaxação”. A relaxação ocorre de duas maneiras diferentes, a depender do vetor do campo magnético a que os prótons estão alinhados, podendo ser classificada como relaxação T1 e T2 (Grover et al., 2015; Pai et al., 2020). Na relaxação T1, os prótons trocam energia com o ambiente para retornarem ao seu estado de baixa energia no eixo longitudinal, restaurando a chamada “magnetização longitudinal”. O tempo que leva para que isso ocorra é denominado tempo T1, e diz respeito ao tempo gasto para que 63% da magnetização longitudinal seja restaurada. Diferentes moléculas no organismo têm diferentes tempos de relaxação T1, a depender do quão firmemente o átomo de hidrogênio está ligado às moléculas. Por exemplo, a água tem longos tempos de relaxação e tem um sinal escuro, enquanto a gordura tem um valor T1 curto e tem um sinal claro. Imagens ponderadas em T1 são úteis para se delinear a anatomia das estruturas (Pai et al., 2020).

A relaxação T2, por sua vez, refere-se aos prótons dispostos em outro eixo de magnetização: a magnetização transversal. O tempo T2 se refere ao tempo em que apenas 37% da magnetização transversal original está presente. A falta de homogeneidade dentro do tecido local faz com que o spin dos prótons seja influenciado pelos pequenos campos magnéticos locais gerados pelo spin de moléculas vizinhas. Essa falta de homogeneidade interna que influencia os spins dos prótons vizinhos é chamada de relaxamento spin-spin ou relaxamento T2 (Grover et al., 2015; Pai et al., 2020).

Este conhecimento é de suma importância pois os tempos de relaxação T1 e T2 determinam o contraste do tecido na imagem (Pai et al., 2020). Além disso, a intensidade do sinal varia conforme a concentração de ferro nos tecidos estudados (Rezende, 2017), tornando a RM um exame capaz de contribuir para elucidar a causa dos sintomas da AH, ou possivelmente justificar a razão pela qual a sintomatologia dolorosa na região da ATM se mostra ausente na maioria dos casos avaliados neste estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A AH é descrita como uma condição debilitante com significativo impacto na qualidade de vida e mobilidade dos indivíduos portadores. Ferro, citocinas e fatores de crescimento angiogênicos desempenham um papel fundamental no início do processo inflamatório que envolve o tecido sinovial, cartilagem articular e osso subcondral, com danos precoces e alterações moleculares determinando a perpetuação da condição inflamatória crônica. A sinovite é uma das complicações mais precoces da hemartrose e é caracterizada por hipertrofia sinovial, migração de células inflamatórias e um alto grau de neoangiogênese com sangramento subsequente. Os mecanismos patogênicos e as vias moleculares pelas quais o sangue na cavidade articular causa a destruição da cartilagem e do osso subcondral ainda não foram totalmente elucidados (Melchiorre et al., 2017).

Sangramentos articulares recorrentes induzem lesões articulares em cerca de oitenta por cento dos pacientes, com joelhos, cotovelos e tornozelos como articulações-alvo preferenciais. A AH caracteriza-se também por algum grau de rigidez articular (Santagostino; Mancuso, 2008), além de dor crônica (Aledort et al., 1994; Fischer et al., 2005). Evidências recentes indicam que a inflamação intra-articular e a angiogênese podem ser processos essenciais na cascata patogênica da sinovite hemofílica (Acharya et al., 2011). O sangramento articular favorece a liberação de ferro da hemoglobina, induzindo um processo inflamatório crônico mediado por citocinas e fatores pró-angiogênicos, levando conseqüentemente ao crescimento progressivo do pannus sinovial e dano à cartilagem articular (Maeno et al., 1999; Busso et al., 2003; Eubank et al., 2003; Rüger et al., 2004; Valentino et al., 2008). As articulações do joelho, tornozelo e cotovelos são as mais afetadas pela AH, doença classificada como poliarticular (Lafeber et al., 2008; Santagostino; Mancuso, 2008).

A literatura está repleta de casos demonstrando os efeitos severos da AH em articulações diversas (Rodrigues-Merchan; Valentino, 2016). Entretanto, devido a razões ainda a serem compreendidas, tais efeitos decorrentes da hemartrose não são comumente observados na ATM, muito embora se trate de uma articulação do tipo sinovial. Kaneda et al. (1979) relatou um dos raros casos publicados na literatura descrevendo o envolvimento da hemartrose na ATM em um paciente portador de

hemofilia B, que apresentava fortes dores e limitação dos movimentos mandibulares como principais sintomas. Conforme evidenciado por diversos autores, a hemartrose das estruturas articulares em pacientes portadores de hemofilia tem sido bem documentada, embora esta condição se mostre rara na ATM de pacientes portadores de coagulopatias (Nishioka et al., 1988). Este fato torna difícil o manejo da hemartrose da ATM devido à falta de diretrizes de diagnóstico e tratamento (Nishioka et al., 1988).

A RM apresenta potencial para contribuir no sentido de elucidar dúvidas diagnósticas, já que por meio dela é possível observar o sinal produzido pelo momento magnético do próton (Hage; Iwasaki, 2009).

A mensuração da intensidade do sinal em função do tempo apresenta o potencial de elucidar em quais regiões anatômicas a concentração de Fe^{2+} se mostra mais elevada, permitindo-se estabelecer uma possível correlação entre a presença deste elemento químico e a patologias diversas (Rezende, 2017). Pesquisadores têm comprovado a possibilidade de realizar medidas relaxométricas com importantes interpretações de uso clínico na ATM. Foi enfatizado, por exemplo, que no disco articular os valores T2 podem variar em função da região de interesse (ROI) a ser estudada (Cao et al., 2012). Assim, em se determinando uma maior ou menor concentração de ferro em tecido biológico, particularmente o disco articular, pode-se tornar possível a avaliação do nível de alteração tecidual, complementando o diagnóstico de degradação da cartilagem articular.

A elucidação das alterações estruturais e funcionais da ATM associadas à hemofilia pode contribuir para explicar o pequeno número conhecido de casos envolvendo a hemartrose desta articulação, elevando o entendimento dos processos fisiopatológicos das hemartroses de ATM em pacientes portadores de hemofilia e contribuindo para a elaboração de linhas de tratamento quando necessário. Conforme exposto por Rezende (2017), a relaxometria, dada pela quantificação dos mapas T2, foi citada juntamente com a técnica de QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) como uma das principais técnicas capazes de investigar o acúmulo de ferro na ataxia de Friedreich.

A hiperintensidade de sinal T2 no hipocampo também foi aferida por pesquisadores a fim de estabelecer a susceptibilidade de indivíduos à epilepsia do lobo temporal (Kubota et al., 2015). Em diversos campos das ciências médicas, a

relaxometria por meio da associação da variação da intensidade de sinal ao longo do tempo, tem sido usada para estabelecer diretrizes de tratamento. Em 2017 foi publicada uma revisão de literatura em que o papel da relaxometria T2 foi enfatizada como um adjunto quantitativo para técnicas de imagem envolvendo análise cardíaca. Autores enfatizaram haver uma base de evidências crescentes indicando que a relaxometria pode potencialmente ser de grande valia como uma ferramenta clínica para avaliação não invasiva de inflamação do miocárdio (Lota et al., 2017).

A relaxometria tem se mostrado também eficiente para diferenciar a severidade dos efeitos da osteoartrite (OA) na articulação do joelho (Na et al., 2011), na evidenciação de degenerações na unidade músculo-tendão supraespinal (Anz et al., 2014), na detecção de padrões metastáticos de tumores cerebrais, particularmente a doença conhecida como glioblastoma (Nakai et al., 2013), na avaliação de declínio cognitivo por meio da caracterização da substância branca cerebral (Knight et al., 2016), na análise do grau de degradação muscular em pacientes portadores da distrofia muscular de Duchenne (Kim et al., 2010), na caracterização da regeneração tecidual por transplante de células derivadas da medula óssea em lesões osteocondrais de tornozelo (Battaglia et al., 2011) entre outras aplicações.

A importância do método relaxométrico na quantificação do sinal emitido pelos prótons se dá pois, conforme demonstrado por diversos autores em pesquisas recentes (Queiroz-Andrade et al., 2009; Lim et al., 2010; Henninger et al., 2020), o ferro leva à diminuição da intensidade de sinal nas imagens, de forma a alertar para possíveis condições patológicas decorrentes do seu excesso.

A relação estabelecida entre o tempo de decaimento, a intensidade de sinal e a concentração de ferro no interior dos tecidos já foi estabelecida pela literatura científica. Conforme demonstrado por Castellano e Salmon (2019), do ponto de vista biológico, há diversos fatores capazes de modificar os tempos de relaxão, fato que expressa a relevância da relaxometria realizada por meio da sequência multieco de spin, onde os valores são obtidos por meio de processamento computacional pixel a pixel. A presença do ferro leva ao encurtamento do tempo T2 (Castellano; Salmon, 2019), o que por sua vez implica na redução da intensidade do sinal detectado na imagem (Queiroz-Andrade et al., 2009; Lim et al., 2010; Henninger et al., 2020).

A literatura científica demonstra que esta relação decorre do fato de o ferro não-

heme ser paramagnético (Schenck, 2003), de forma que ele produz uma forte diferença de susceptibilidade local, levando à diminuição do T2 e contribuindo para investigações mais aprofundadas em doenças que vêm sendo relacionadas ao acúmulo de ferro, podendo ser citadas a doença de Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla, ataxia de Friedreich, entre outras (Pandolfo, 2008; Mittal; Wu, 2009; Rezende, 2017).

3 PROPOSIÇÃO

Considerando a escassez de estudos que elucidem de forma clara a fisiopatologia da AH com envolvimento da ATM, a proposta deste estudo foi avaliar a intensidade de sinal do disco articular de pacientes com hemofilia grave em quatro momentos distintos por meio da técnica relaxométrica T2 em imagens de RM e também realizar uma comparação da morfologia do disco articular da ATM entre o grupo controle e o grupo dos pacientes.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia deste estudo consistiu em elaborar um protocolo de análise da imagem visando quantificar a concentração de ferro no interior da articulação temporomandibular de pacientes portadores de hemofilia grave por meio do mapeamento da intensidade de sinal no interior do disco articular em diferentes momentos.

4.1 Seleção dos pacientes e aspectos éticos

Este estudo prospectivo foi realizado por meio do acesso às imagens e fichas clínicas do banco de dados fornecido pelo laboratório de Neuroimagem da Universidade de Campinas (UNICAMP). Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos de idade, comprovadamente portadores de hemofilia A ou B classificadas como grave e que estavam em seguimento regular no ambulatório do Hemocentro da UNICAMP. Todos os pacientes e voluntários do grupo controle assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) concordando em participar do estudo e o projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética (Anexo B) sob a inscrição de número CAAE 91644618.5.0000.0075. O grupo controle foi pareado por idade com os pacientes, sendo representado por voluntários sem histórico de discrasia sanguínea ou disfunção temporomandibular (DTM). Foram avaliados 39 indivíduos (18 pacientes e 21 controles). Os critérios de exclusão foram: contra-indicações para o exame de RM; por exemplo: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, cliques metálicos intracranianos (para aneurisma), claustrofobia severa e não consentimento à participação no estudo. Todos os indivíduos foram instruídos sobre os procedimentos a serem realizados e informados de que sua participação no estudo seria voluntária, de forma que a recusa em participar do estudo não acarretaria em qualquer prejuízo para o seu tratamento.

4.2 Anamnese e avaliação clínica

Os pacientes e voluntários do grupo controle passaram por um exame físico entre os anos de 2014 e 2015, com a finalidade de se pesquisar os sinais e sintomas (mobilidade e trajetória mandibular, palpação dos músculos da mastigação, presença de ruídos articulares e dores à palpação) provenientes de possíveis alterações temporomandibulares. Os indivíduos participantes foram submetidos a uma avaliação clínica seguindo-se orientação dos critérios para Diagnósticos de Pesquisa em Disfunção Temporomandibular (RDC/TMD) idealizado por Dworkin et al. (1990). Todos os pacientes inseridos no estudo apresentaram mais de uma articulação corpórea comprometida.

Os itens avaliados individualmente por meio de palpação e anamnese foram:

- a) Presença de dor na ATM;
- b) Dor de cabeça;
- c) Bruxismo;
- d) Mastigação unilateral;
- e) Limitação do movimento de abertura da boca;
- f) Limitação do movimento de lateralidade da mandíbula.

4.3 Aquisição das imagens

As imagens de RM da ATM foram adquiridas no aparelho de 3T, Achieva-Intera PHILIPS®, localizado no Hospital de Clínicas da UNICAMP. Para a obtenção das imagens da ATM, foi planejada a aquisição das imagens parassagitais sequenciais, em T1, adquiridas primeiro com a boca em máxima intercuspidação (boca fechada) e posteriormente em máxima abertura bucal (boca aberta), mantida por meio da interposição de um bloco de borracha entre os dentes incisivos superiores e inferiores. Dos 39 indivíduos inseridos nesta pesquisa (18 pacientes e 21 controles), apenas 28 (14 pacientes e 14 controles) realizaram o seguinte protocolo:

T1 weighted turbo spin echo (TSE) sampling with application of optimized contrast (SPACE) isotropic sequence with repetition time/echo time (RT/ET)= 700/26 ms, slice thickness of 0.5 mm, field of vision (FOV) 150x150 mm, turbo factor of 79, receiver bandwidth of 434 Hz/pixel and resolution of 0.5x0.5x0.5 mm.

Foram também adquiridas imagens parassagittais, seqüenciais (no sentido látero-medial), perpendiculares ao longo eixo do côndilo da mandíbula ponderadas em T2 com a boca em máxima intercuspidação. Todos os indivíduos foram submetidos ao seguinte protocolo:

T2 weighted fast-spin-echo (FSE) sampling with application of optimized contrast (SPACE) isotropic sequence with repetition time / echo time (RT/ET)= 700/26 ms, slice thickness of 0.5 mm, field of vision (FOV) 150x150 mm, turbo factor of 79, receiver bandwidth of 434 Hz/pixel and resolution of 0.5x0.5x0.5 mm.

Ressalta-se que as imagens ponderadas em T1 são fundamentais para um estudo acurado da morfologia do disco articular e constatação de eventuais deslocamentos. A relaxometria foi determinada através do mapa de sinal T2 obtido de aquisições T2 FSE utilizando-se o *software* Aftervoxel desenvolvido no Laboratório de Neuroimagem da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP¹, que permite a geração de um mapa de intensidade em função do tempo, conforme segmentação individualizada das estruturas anatômicas em cada corte. Para aquisição das imagens, utilizamos bobinas de crânio com imagens no plano coronal oblíquo, obtidas em um plano perpendicular ao longo eixo da formação da cabeça da mandíbula, definido nas imagens axiais. A escolha da bobina de crânio foi estabelecida em razão de o software ter sido desenvolvido com a finalidade de analisar imagens cerebrais.

4.4 Metodologia de avaliação das imagens das ATMs

As imagens de RM foram adquiridas no formato Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) e convertidas para o formato SCN por meio de um script desenvolvido no sistema operacional Linux Ubuntu². Uma vez feita a

¹ <http://www.bergo.eng.br/academic/aftervoxel/>

² <https://ubuntu.com/>

conversão, as imagens foram examinadas por um radiologista visando avaliar as estruturas anatômicas da ATM e posição do disco articular (Milano et al., 2000; Costa et al., 2008). A classificação da morfologia do disco articular foi realizada de acordo com o protocolo estabelecido por Farias et al. (2015), em que a morfologia do disco articular foi dividida em 5 tipos principais: bicôncavo, biplanar, biconvexo, hemiconvexo e dobrado. Neste estudo, a morfologia bicôncava do disco foi referida como “normal” enquanto as demais morfologias foram consideradas “anormais”.

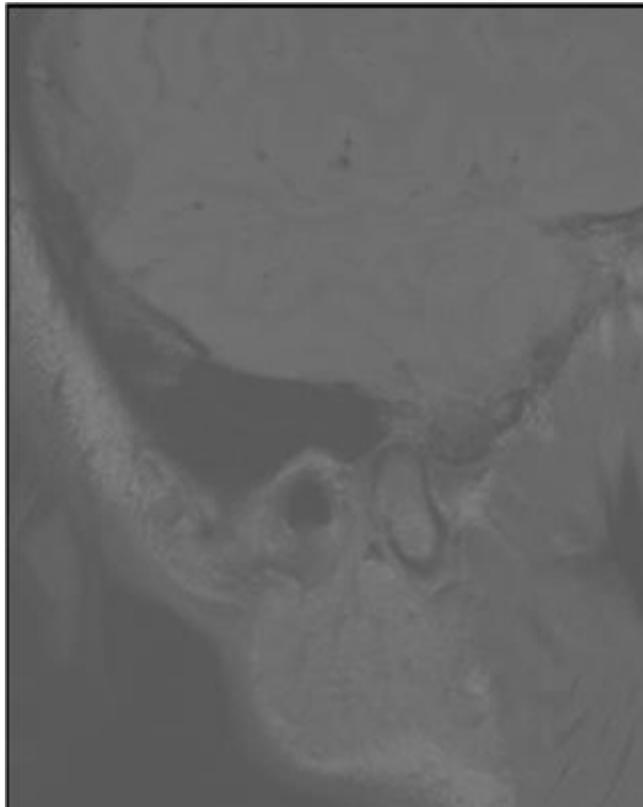
4.5 Relaxometria T2

O potencial da relaxometria por imagens RM, como meio quantitativo de acessar alterações no tecido biológico através da dinâmica molecular, emerge da mudança da taxa de relaxação dos prótons da água nos tecidos biológicos (Newbould et al., 2012). Essa técnica apresenta a capacidade de quantificar alterações por meio de várias medidas consecutivas do sinal emitido pelos prótons ao longo do exame e da obtenção de uma curva de decremento (Mamisch et al., 2010). A relaxometria se estende para a caracterização de tecidos biológicos em geral, principalmente naquelas que envolve variação no tamanho e no movimento molecular. No caso de presença de substâncias paramagnéticas, como depósitos de ferro em tecido, por exemplo, o tempo de relaxação transversal T2 fica mais curto, e a imagem ponderada neste parâmetro é mais escura. A análise de um conjunto de imagem ponderada em T2 pode ser usada para quantificar o nível de ferro localizado no tecido biológico (Henninger, et al., 2012).

No plano sagital realizamos a visualização de toda a extensão da área da ATM (Figura 4.1). A região de interesse (ROI) foi delineada segmentando-se manualmente os limites periféricos e a região central do disco articular com auxílio do software *aftervoxel* (Figura 4.2). A segmentação foi repetida em diferentes cortes no plano parassagital, diferenciando cada momento por meio de cores automaticamente geradas pelo software. Para futura geração do mapeamento T2 com base na intensidade do sinal refletida na caracterização dos voxels da imagem e consequente associação com os possíveis depósitos férricos, foi realizado o procedimento

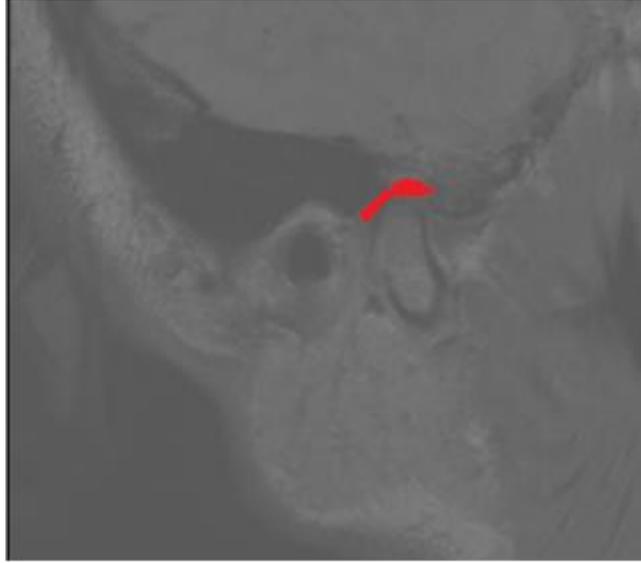
denominado “registro”, em que a região segmentada é interposta com um arquivo denominado “máscara” (Figura 4.3). Neste arquivo, o contraste da imagem é propositalmente alterado para que a intensidade dos voxels da região segmentada não se confunda com as regiões adjacentes. Este procedimento garante que a intensidade de sinal calculada fique restrita à ROI previamente delineada.

Figura 4.1 - Corte parassagital para visualização de articulação temporomandibular (ATM) em sequência T2 FSE (fast spin echo)



Fonte: O autor.

Figura 4.2 - Região de interesse (ROI) – disco articular da ATM segmentado



Fonte: O autor.

Figura 4.3 - Corte parassagital do arquivo máscara para realização de registro



Fonte: O autor.

Após o registro da região segmentada no arquivo máscara, o software aftervoxel gera um mapeamento de cores com um valor de intensidade de sinal para cada momento (Figura 4.4).

Figura 4.4 - Imagem apresentada pelo software Aftervoxel apresentando valores distintos de intensidade para cada cor correspondente, onde cada cor representa um momento

Mark	Color	Object	Volume	% Total Volume	% Marked Volume	Avg. Intensity
<input checked="" type="checkbox"/>		Background	0.00 mm ³	100.0 %	-	3149611.75
<input type="checkbox"/>		Object #1	0.00 mm ³	0.0 %	-	28.80
<input type="checkbox"/>		Object #2	0.00 mm ³	0.0 %	-	40.82
<input type="checkbox"/>		Object #3	0.00 mm ³	0.0 %	-	34.33
<input type="checkbox"/>		Object #4	0.00 mm ³	0.0 %	-	31.55
Marked			0.00 mm ³	0.0 %	100.0 %	
Global			0.00 mm ³	100.0 %	-	

Fonte: O autor.

A morfologia representativa de cada ROI delineada na imagem original fica disponível em um arquivo separado, em que as regiões delineadas se sobrepõem conforme a ordem original de segmentação (Figura 4.5). Cada segmentação é individualmente transportada para o arquivo máscara no processo de registro.

4.6 Parâmetros para a segmentação

Cada disco foi segmentado individualmente, de forma que após a delimitação do seu contorno nos cortes parasagittais, a superfície representativa da topografia dos discos em cada momento foi gerada (Figura 4.5), tornando possível averiguar o volume total da estrutura.

Figura 4.5 - Cores representando a variação morfológica do disco ao longo da sequência



Fonte: O autor.

4.7 Análise estatística

Foi utilizado o software SYSTAT12 para análises estatísticas. Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) e construção de gráficos boxplot da relaxometria com os grupos em tempos distintos. A comparação entre grupos e momentos foi realizada através de ANOVA para medidas repetidas. O nível de significância adotado foi de 5%. O Z-Score foi calculado por meio da subtração da média dos valores obtidos no grupo dos pacientes pelo valor da média dos valores obtidos no controle e dividindo a resultante pelo desvio padrão do controle, conforme preconizado previamente por outros autores (Kubota et al., 2015). Valores maiores que 2 ou menores que -2 indicam anormalidade, ou seja, diferença do grupo de pacientes em relação ao grupo de controles.

5 RESULTADOS

Relaxometria

A tabela 5.1 apresenta as medidas descritivas da relaxometria por grupo e momento, a figura 5.1 resume a tabela 5.1 de forma visual através de boxplots. Para comparar grupos e momentos foi ajustado um modelo de ANOVA para medidas repetidas, considerando grupo como fator fixo e momento como fator repetido. Não foi observada interação significativa entre grupo e momento (p -valor = 0,751), ou seja, o comportamento médio de relaxometria segue o mesmo padrão entre os momentos em cada grupo. Também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (p -valor = 0,826) e entre os momentos (p -valor = 0,424). Como a interação entre momento e grupo não é significativa, conclui-se que não existe diferença entre os grupos, em nenhum dos momentos avaliados, e também não existe diferença significativa entre os momentos em nenhum dos dois grupos avaliados.

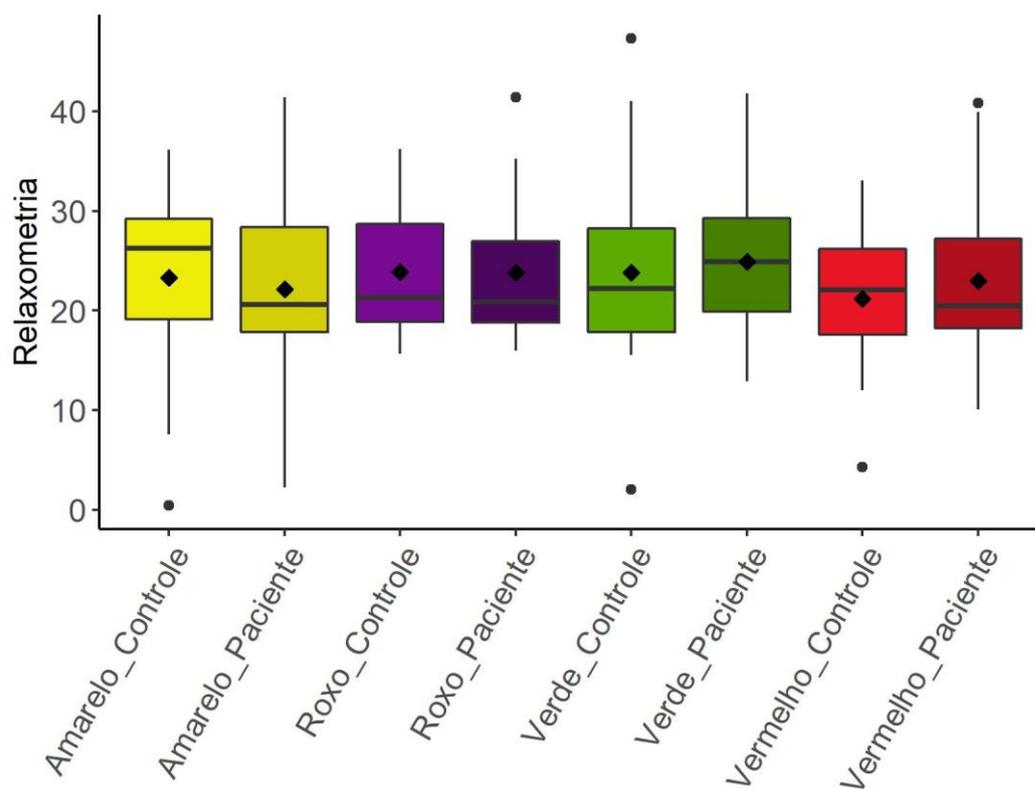
A figura 5.1 apresenta alguns *outliers*, porém eles não foram considerados extremos, ou seja, são menores que $3 \cdot \text{IQR}$. O IQR (intervalo interquartil) é a diferença entre $Q_3 - Q_1$. Valores maiores que $Q_3 + 1,5 \cdot \text{IQR}$ e menores que $Q_1 - 1,5 \cdot \text{IQR}$ são considerados outliers e valores maiores que $Q_3 + 3 \cdot \text{IQR}$ e menores que $Q_1 - 3 \cdot \text{IQR}$ são considerados outliers extremos. Posteriormente, essas observações com outliers foram retiradas da análise e um novo modelo de ANOVA foi ajustado aos dados sem os outliers. A conclusão foi a mesma, não houve interação significativa entre grupo e momento (p -valor = 0,576), não houve diferença entre grupos (p -valor = 0,495) e não há diferença entre momentos (p -valor = 0,518). Considerando que os outliers não são extremos, não influenciaram significativamente no ajuste do modelo (as medidas de diagnóstico foram satisfatórias), não mudaram a conclusão da análise e não são considerados erros de medida, considera-se, portanto, melhor usar o modelo com todas as observações.

Tabela 5.1 - Medidas descritivas da relaxometria por grupo e momento

Grupo	Momento	N	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Controle	Amarelo	21	23,28	8,91	0,40	19,14	26,22	29,18	36,17
	Vermelho	21	21,17	6,45	4,28	17,60	22,10	26,18	33,03
	Verde	21	23,83	9,64	2,06	17,82	22,22	28,26	47,34
	Roxo	21	23,84	6,58	15,65	18,86	21,31	28,67	36,21
Paciente	Amarelo	18	22,15	11,32	2,19	17,85	20,61	28,39	41,43
	Vermelho	18	22,99	8,40	10,04	18,20	20,44	27,20	40,82
	Verde	18	24,90	7,46	12,89	19,88	24,92	29,26	41,82
	Roxo	18	23,78	7,11	15,95	18,81	20,88	26,95	41,42

Fonte: O autor.

Figura 5.1 - Boxplot da relaxometria por grupo e momento



Fonte: O autor.

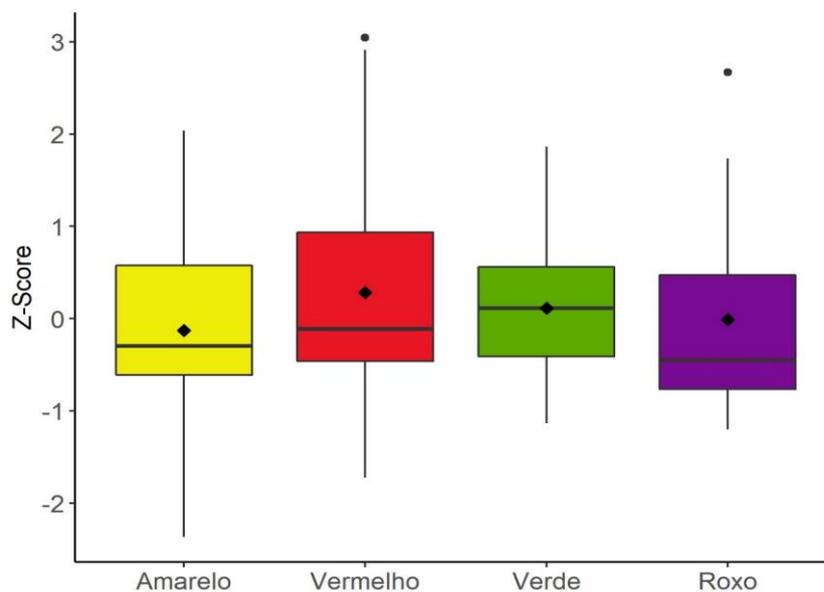
Apesar do baixo número de indivíduos no grupo controle, esse grupo foi usado como padrão para calcular o Z-Score do grupo de pacientes, por momento. As medidas descritivas do Z-Score dos pacientes estão apresentadas na tabela 5.2 e figura 5.2. O Z-Score é calculado subtraindo do valor do paciente o valor da média do controle e dividindo pelo desvio padrão do controle. Valores maiores que 2 ou menores que -2 indicam anormalidade, ou seja, diferença do grupo de pacientes em relação ao grupo de controles. Nota-se que tanto a média quanto a mediana do Z-Score calculado para os pacientes estão próximas de 0, indicando pouca diferença entre os dois grupos. Entre os 18 pacientes 3 (16,7%) apresentaram anormalidade no momento amarelo, 2 (11,1%) no momento vermelho, nenhum no momento verde e 1 (5,6%) no momento roxo.

Tabela 5.2 - Medidas descritivas do Z-Score dos pacientes, por momento

Momento	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Amarelo	-0,127	1,270	-2,367	-0,610	-0,300	0,573	2,037
Vermelho	0,282	1,302	-1,726	-0,460	-0,114	0,935	3,047
Verde	0,111	0,774	-1,135	-0,409	0,113	0,563	1,866
Roxo	-0,009	1,081	-1,199	-0,764	-0,450	0,473	2,672

Fonte: O autor.

Figura 5.2 - Boxplot do Z-Score por momento



Fonte: O autor.

Aspectos clínicos e morfologia dos discos articulares

Uma diferença significativa foi encontrada entre pacientes e indivíduos do grupo controle em relação à morfologia do disco articular (P-valor = 0,006). Entre os indivíduos do grupo controle, 12 (85,71%) apresentaram morfologia normal (bicôncava) e 2 (14,29%) apresentaram morfologia não bicôncava (respectivamente dobrada e hemiconvexa). Entre o grupo de pacientes portadores de hemofilia, 5 (35,71%) apresentavam morfologia normal (bicôncava), enquanto 9 (64,29%) apresentavam morfologia não bicôncava (incluindo hemiconvexa, biplanar e dobrada).

Não foram encontradas diferenças significativas em relação aos sinais e sintomas clínicos avaliados, como dor na ATM, cefaleia, bruxismo, dor facial, trismo e limitação dos movimentos mandibulares entre os grupos (P-valor > 0,05). Na variável “mastigação unilateral”, entretanto, consideramos que análises mais aprofundadas são necessárias com tamanho amostral mais elevado, para se obter um resultado mais conclusivo (P-valor = 0,0581).

Os resultados concernentes à morfologia dos discos articulares estão apresentados na tabela 5.3. Os resultados referentes aos aspectos clínicos, parafuncionais e sintomatologia dolorosa de pacientes portadores de hemofilia e do grupo controle estão expressados nas tabelas 5.4 e 5.5.

Tabela 5.3 - Classificação do disco articular dos grupos controle e de pacientes de acordo com o aspecto morfológico

GC			GP		
Morfologia	N	Classificação	Morfologia	N	Classificação
Biconcava	12(85.72%)	Normal	Biconcava	5(35.71%)	Normal
Hemiconvexa	1(7.14%)	Anormal	Hemiconvexa	3(21.43%)	Anormal
Dobrada	1(7.14%)	Anormal	Dobrada	2(14.29%)	Anormal
			Biplanar	4(28.57%)	Anormal

GC – Grupo controle; GP – Grupo dos pacientes portadores de hemofilia; N – Tamanho amostral.

Fonte: O autor.

Tabela 5.4 - Aspectos clínicos, parafuncionais e sintomatologia de 18 portadores de hemofilia

Variável	Número (%)
Idade (anos)	
Média	42
Mediana	43
Sexo	
Masculino	18 (100)
Feminino	0 (0)
Dor na ATM	
Sim	2 (11,11)
Não	16 (88,88)
Cefaleia	
Sim	3 (16,66)
Não	15 (83,33)
Bruxismo	
Sim	4 (22,22)
Não	14 (77,77)
Mastigação unilateral	
Sim	6 (33,33)
Não	12 (66,66)
Limitação de abertura bucal	
Sim	0 (0)
Não	18 (100)
Limitação de movimento de lateralidade	
Sim	0 (0)
Não	18 (100)

ATM – Articulação temporomandibular

Fonte: O autor.

Tabela 5.5 - Aspectos clínicos, parafuncionais e sintomatologia de 21 indivíduos do grupo controle

Variável	Número (%)
Idade (anos)	
Média	32
Mediana	31
Sexo	
Masculino	21 (100)
Feminino	0 (0)
Dor na ATM	
Sim	0 (0)
Não	21 (100)
Cefaleia	
Sim	2 (9,52)
Não	19 (90,47)
Bruxismo	
Sim	2 (9,52)
Não	19 (90,47)
Mastigação unilateral	
Sim	13 (61,90)
Não	8 (38,09)
Limitação de abertura bucal	
Sim	2 (9,52)
Não	19 (90,47)
Limitação do movimento de lateralidade	
Sim	0 (0)
Não	21 (100)

ATM – Articulação temporomandibular.

Fonte: O autor.

6 DISCUSSÃO

A Hemofilia é um distúrbio hemorrágico congênito ligado ao cromossomo X, causados por deficiência ou ausência completa dos fatores VIII ou IX de coagulação (Coppola et al., 2010). A hemofilia A ocorre em um a cada 5.000 nascimentos do sexo masculino e é responsável por 80 a 85% dos casos de hemofilia, enquanto a hemofilia B é muito menos comum, ocorrendo em um a cada 30.000 nascimentos (Sharma et al., 2013).

O Brasil é o país com a terceira maior população de pessoas com hemofilia. Em junho de 2013, havia 9.122 pacientes cadastrados com hemofilia A no Brasil, dos quais 36,1% apresentavam a forma grave da doença, segundo dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais coletados pelo sistema brasileiro computadorizado de coagulopatias (Ferreira et al., 2014). Esta doença apresenta uma diversidade de manifestações clínicas que vão desde o sangramento persistente após pequenos traumas, hemorragia muscular profunda espontânea ou articular e até hemorragia intracraniana (Sharma et al., 2013).

Outra manifestação clínica de importância é a hemartrose, condição definida como um dos principais sintomas dos distúrbios congênitos da coagulação sanguínea. A hemartrose pode levar à dor, redução da função articular e diminuição significativa da qualidade de vida (Khokhrin et al., 2012). É necessário ressaltar, contudo, que os efeitos da hemartrose na ATM não são claros. Existem relatos de casos na literatura descrevendo seus efeitos (Khokhrin et al., 2012; Kaneda et al., 1979). Entretanto, a hemartrose da ATM em pacientes com coagulopatias mostra-se uma condição rara (Nishioka et al., 1988).

A ATM é uma articulação sinovial bilateral de suporte de carga complexa (Oyetola et al., 2017). Dentre os componentes da ATM, o disco articular é pouco compreendido e exibe uma pletera de distúrbios patológicos. O disco é um tecido anisotrópico e não homogêneo composto por colágeno tipo I com vestígios de outros tipos (Detamore; Athanasiou, 2003). Uma análise cuidadosa com o objetivo de aumentar a compreensão das propriedades do disco articular, como a sua biodinâmica molecular e suas alterações morfológicas pode ser uma forma de melhor

compreender e ajudar a prevenir e tratar as disfunções temporomandibulares em pacientes portadores de hemofilia grave.

O uso da RM como uma ferramenta quantitativa tem despertado grande interesse da comunidade científica. A relaxometria tem sido citada por diversos autores como um método atrelado à melhora da sensibilidade e redução da subjetividade da avaliação visual, criando um impacto significativo no diagnóstico de anormalidades teciduais, a exemplo da sobrecarga de ferro nos tecidos (Carneiro et al., 2006).

A fisiopatologia da AH compartilha algumas características clínicas e biológicas com a osteoartrite, tal qual a degeneração da cartilagem articular (Melchiorre et al., 2017). A relaxometria já foi utilizada em casos de osteoartrite de joelho como um método capaz de quantificar a severidade da doença (Na et al., 2011). O nosso estudo foi idealizado considerando inicialmente a hipótese de que o mapeamento do sinal nas imagens ponderadas em T2 pudesse contribuir para elucidar a razão de ATM se mostrar aparentemente uma articulação mais protegida dos efeitos da hemartrose que as demais articulações do tipo sinovial.

Esta concepção se baseia em fundamentos já sólidos expressados na literatura médica. A quantificação do sinal T2 tem sido amplamente usada por cientistas para averiguar a concentração e possível sobrecarga de ferro no fígado (Henninger et al., 2012; Henninger et al., 2020). Conforme abordado na revisão de literatura desta tese, a presença de ferro nos tecidos leva à diminuição da intensidade sinal, de forma que a intensidade de sinal atua como um marcador a indicar doenças relacionadas à sobrecarga de ferro (Queiroz-Andrade et al., 2009; Lim et al., 2010; Henninger et al., 2020).

A concentração de ferro é um dos fatores preponderantes capazes de alterar o tempo de relaxação da imagem, isto é, o tempo necessário para que os prótons dos átomos de hidrogênio percam o seu estado excitatório após contato com um pulso externo de RF e retornem ao seu movimento original de spin. É importante ressaltar, porém, que não é apenas a concentração de ferro que pode modificar localmente os tempos de relaxação. Outras condições como a redução da densidade celular e outros processos patológicos ou fisiológicos de importância, como a necrose, a deposição de metais, a desmielinização, a gliose e edemas podem ser apontados (Tofts, 2003;

Carneiro et al., 2006), razão pela qual autores recomendam que a técnica de relaxometria seja realizada em conjunto com outras técnicas quantitativas (Castellano; Salmon, 2019).

Rezende (2017) cita a técnica de QSM como exemplo, dado que esta técnica está sujeita a uma menor influência do ambiente microscópico que envolve a região de acúmulo de ferro (Lottipour et al., 2012), mas enfatiza que a aplicação desta técnica está associada a uma limitação física que restringe sua utilização a apenas algumas determinadas regiões anatômicas, já que artefatos podem surgir decorrentes da alta diferença de susceptibilidade magnética em determinadas regiões (a exemplo da interface ar-tecido). Desta forma, a quantificação do sinal por relaxometria T2 pode ser a melhor maneira de se realizar estudos relacionados à depósitos de ferro no interior dos tecidos (Rezende, 2017). Rezende (2017) ressalta também, entretanto, que ambas as técnicas apresentam o viés de serem manuais, necessitarem de muito tempo para execução e serem dependentes da habilidade e experiência do operador nas mais variadas etapas do processamento.

A relevância clínica da relaxometria está posta pois os mapas T2 gerados são sensíveis às mudanças na susceptibilidade magnética local, de forma que o encurtamento do tempo T2 pode ser notado em função da presença de ferro (Rezende, 2017; Castellano; Salmon, 2019), responsável por reduzir a intensidade de sinal localmente aferida no interior do tecido (Queiroz-Andrade et al., 2009; Lim et al., 2010; Henninger et al., 2020).

A inexistência de diferença estatística significativa na intensidade de sinal aferida e no seu decaimento ao longo do tempo sugere que a ATM, apesar de apresentar alterações morfológicas significativas em pacientes portadores de hemofilia, apresenta algum mecanismo de defesa que ainda necessita de estudos mais aprofundados para que possa ser esclarecido. É preciso analisar os resultados obtidos nesta pesquisa sob perspectiva, considerando termos trabalhado com uma amostra pequena. Entretanto, a similaridade estatística encontrada entre os grupos nos quatro momentos avaliados, sugere uma forte capacidade de adaptação da superfície articular da ATM diante dos efeitos da hemartrose que, não obstante à degradação da cartilagem articular e alteração de sua morfologia, não altera de forma significativa o comportamento das partículas subatômicas, e nem tampouco se mostra

capaz de tornar a sinovite uma condição predominante na ATM dos pacientes portadores de hemofilia. Na amostra estudada, o sinal de RF emitido pelos prótons em momento de excitação (excitação causada por um pulso de RF externo) é estatisticamente similar em indivíduos com hemofilia e indivíduos saudáveis, fazendo com que a intensidade dos voxels das imagens na região do disco articular se mostrasse estatisticamente iguais, tanto na média quanto na mediana.

O modelo estatístico utilizado nesta pesquisa, calculado a partir do Z-score, foi utilizado com êxito por outros pesquisadores (Kubota et al., 2015) para a avaliação do hipocampo cerebral em pacientes portadores de epilepsia. Kubota et al. (2015) constataram que o aumento da intensidade do sinal em imagens ponderadas em T2 ocorria em diferentes estruturas do lobo temporal, possibilitando uma associação entre a epilepsia, o sinal emitido pelos núcleos atômicos e a condição de esclerose hipocampal. Outros pesquisadores estabeleceram uma relação entre os valores obtidos pela relaxometria, a concentração de ferro no hipocampo cerebral e o desenvolvimento da doença de Alzheimer (Luo et al., 2013).

Neste estudo, seguindo o mesmo modelo proposto por Kubota et al. (2015) (metodologia de segmentação, técnica de aferição do sinal e análise estatística), nenhuma diferença foi encontrada nas médias fornecidas pelo Z-score, na média entre os grupos (pacientes e indivíduos saudáveis), na média entre os distintos momentos em que os discos articulares foram analisados (representados por cores neste estudo) e nem mesmo na transição entre os momentos. A julgar pelos resultados deste estudo, o comportamento dos prótons dos átomos de hidrogênio se mostra equivalente em indivíduos portadores de hemofilia e indivíduos saudáveis no interior do disco articular da ATM, sugerindo não haver uma concentração de ferro mais elevada nesta região em nenhum dos grupos na amostra estudada.

Existem algumas hipóteses que podem explicar o resultado obtido.

Hipótese 1

Considerando que a hemartrose é o resultado do sangramento no interior da articulação cuja etiologia mais comum relatada é o trauma (Lombardi; Cardenas, 2020), é possível que nenhum dos 18 pacientes envolvidos nesta pesquisa estivesse

acometido pela hemartrose no instante que antecedeu o exame de RM. É sabido que a hemofilia induz a sangramentos espontâneos (Salen; Babiker, 2020). Entretanto, não há como afirmar que nenhum dos 18 pacientes estivesse com sangramento, especificamente na região da ATM, no instante prévio à realização dos exames de imagem.

Desta forma, na ausência de hemartrose e, por consequência, diante da ausência de sangramento no interior articular, não haveria razão para assumir que maiores concentrações de ferro seriam detectadas no interior do disco. Diante da ausência de um trauma capaz de gerar a hemartrose, as causas não traumáticas da hemartroses costumam ser vasculares (aneurisma de artérias periféricas, deficiência de vitamina C), infecciosas (artrite séptica bacteriana), neurológicas (artropatia neuropática diabética e distrofia simpática reflexa) e neoplásicas (hemangiomas sinoviais ou tumores malignos) (Lombardi; Cardenas, 2020).

Não há evidência de que nenhum dos 18 pacientes envolvidos no estudo sofresse das condições acima citadas. Desta forma, a primeira hipótese a justificar os resultados obtidos se baseia, fundamentalmente, no pequeno tamanho amostral e, possivelmente, na condição de hemartrose ausente na ATM dos pacientes estudados.

Hipótese 2

Outra possível explicação para os resultados encontrados diz respeito ao fato de a ATM ser uma articulação altamente especializada e única em aspectos funcionais e morfológicos em comparação com outras articulações do corpo humano. Seu padrão venoso é difuso, formando um plexo ao redor da cápsula.

O tecido que compõe a região retrodiscal é crivado de largos canais venosos. Estes espaços cavernosos são preenchidos e depois esvaziados conforme o ritmo do movimento condilar para frente e para trás (Guimarães et al., 2015). É possível que, talvez, a própria anatomia da ATM, juntamente com suas propriedades fisiológicas, lhe confira a capacidade de impedir que o sangue decorrente do sangramento espontâneo ou derivado de traumas se mantenha acumulado na mesma região por longos períodos. Desta forma, a hemartrose na ATM seria um fenômeno raro e, devido

a isto, o ferro raramente se concentre acumulado no interior do disco articular, objeto de segmentação e análise imaginológica neste estudo.

Há autores que especularam sobre a hipótese de que, devido ao fato de os pacientes com hemofilia vivenciarem muitos episódios dolorosos de sangramento ao longo da vida, eles podem desenvolver mecanismos para elevar o seu limiar de dor, tornando-os capazes de suportar períodos de dor intensa, a exemplo de atletas de alta performance em treinamento (Tesarz et al., 2012; Guimarães et al., 2015). Mas esta hipótese não vai de encontro com os resultados obtidos neste estudo, pois a semelhança estatística detectada na aferição das intensidades de sinal sugere que a média da concentração de ferro é a mesma em ambos os grupos (pacientes e indivíduos saudáveis). Desta forma, não se trata de uma capacidade maior de indivíduos com hemofilia suportarem a dor, mas da constatação da ausência de grandes concentrações de ferro no interior do disco articular. Neste cenário, o fenômeno da hemartrose se mostra ausente.

É válido observar que a capacidade da ATM de sofrer adaptações funcionais e estruturais quando submetidas à lesões e alterações oclusais já foi descrita por outros autores (Okeson, 2000; Ash; Schmidseder, 2007; Feio, 2010). Esta capacidade de adaptação possivelmente justifica parte dos resultados observados nesta pesquisa no quesito clínico, considerando que nenhuma diferença significativa foi observada entre os pacientes portadores de hemofilia e indivíduos do grupo controle no que diz respeito às variáveis clínicas avaliadas (presença de dor na ATM, cefaleia, bruxismo, mastigação unilateral e limitação dos movimentos de abertura bucal e lateralidade da mandíbula).

7 CONCLUSÕES

- a. Pacientes portadores de hemofilia grave tendem a apresentar, com o decorrer do tempo, alterações na morfologia do disco articular da ATM. O disco, na maioria dos indivíduos com hemofilia avaliados, perdeu a morfologia bicôncava, assumindo novo formato.
- b. Não obstante às alterações morfológicas, não foi detectado neste estudo indícios de concentração mais elevada de ferro no interior do disco articular, considerando não ter sido identificado encurtamento do tempo T2 e a intensidade do sinal aferida em ambos os grupos – controle e pacientes – se mostrou estatisticamente similar em todos os momentos avaliados.
- c. Esta pesquisa confirma a capacidade da ATM de se adaptar diante da degradação da cartilagem articular, de forma que os pacientes, em sua vasta maioria, não apresentaram qualquer sintomatologia, embora os mecanismos de ação que levam à ausência quase completa de sintomas dolorosos ainda necessitem ser esclarecidos. Não está claro se o fenômeno da hemartrose é evitado de forma que a morfologia do disco se altera, possivelmente como um mecanismo de defesa da articulação, ou se a morfologia do disco se altera em decorrência da hemartrose, embora os sintomas derivados da sinovite hemofílica se mostrem ausentes na ATM por razões que ainda necessitam de mais investigações.

REFERÊNCIAS³

- Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood*. 2011 Feb;117(8):2484-93. doi: 10.1182/blood-2010-05-284653.
- Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The orthopaedic outcome study group. *J Intern Med*. 1994 Oct;236(4):391-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00815.x.
- Anz AW, Lucas EP, Fitzcharles EK, Surowiec RK, Millett PJ, Ho CP. MRI T2 mapping of the asymptomatic supraspinatus tendon by age and imaging plane using clinically relevant subregions. *Eur J Radiol*. 2014 May;83(5):801-5. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.02.002.
- Ash MM, Schmidseeder J. *Oclusão*. São Paulo: Editora Santos; 2007.
- Barlattani Jr A, Martelli M, Gargari M, Ottria L. Articular disc of temporomandibular joint: an anatomical and histological study. Functional considerations. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Nov-Dec;33(6 Suppl 2):199-208.
- Battaglia M, Rimond E, Monti C, Guaraldi F, Sant'Andrea A, Buda R, et al. Validity of T2 mapping in characterization of the regeneration tissue by bone marrow derived cell transplantation in osteochondral lesions of the ankle. *Eur J Radiol*. 2011 Nov;80(2):132-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.08.008.
- Birch CL. *Hemophilia: clinical and genetic aspects*. Urbana, Ill: University of Illinois; 1937.
- Busso N, Morard C, Salvi R, Péclat V, So A. Role of the tissue factor pathway in synovial inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):651-9. doi: 10.1002/art.10869.
- Cao Y, Xia C, Wang S, He S, Wamalwa P, Chen S. Application of magnetic resonance T2 Mapping in the temporomandibular joints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Nov;114(5):644-9. doi: 10.1016/j.oooo.2012.05.025.

³ De acordo com Estilo Vancouver.

Carneiro AAO, Vilela GR, Araújo DB, Baffa O. MRI relaxometry: methods and applications. *Braz J Phys*. 2006 Mar;36(1):9-15. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-97332006000100005>.

Castellano G, Salmon CEG. Técnicas quantitativas de imagens por ressonância magnética. *Rev Bras Física Méd*. 2019;13(1):57-65. doi: [10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p57-65](https://doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p57-65).

Coppola A, Capua MD, Minno MNDD, Palo MD, Marrone E, Leranò P, et al. Treatment of haemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *J Blood Med*. 2010;1:183-95. doi: [10.2147/JBM.S6885](https://doi.org/10.2147/JBM.S6885).

Costa ALF, D'Abreu A, Cendes F. Temporomandibular joint internal derangement: association with headache, joint effusion, bruxism, and joint pain. *J Contemp Dent Pract*. 2008 Sep;9(6):9-16.

Couchman JR, Pataki CA. An introduction to proteoglycans and their localization. *J Histochem Cytochem*. 2012 Dec;60(12):885-97. doi: [10.1369/0022155412464638](https://doi.org/10.1369/0022155412464638).

Detamore MS, Athanasiou KA. Structure and function of the temporomandibular joint disc: implications for tissue engineering. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Apr;61(4):494-506. doi: [10.1053/joms.2003.50096](https://doi.org/10.1053/joms.2003.50096).

Dworking SF, Huggins KH, LeResche L, Korff MV, Howard J, Truelove E, et al. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc*. 1990 Mar;120(3):273-81. doi: [10.14219/jada.archive.1990.0043](https://doi.org/10.14219/jada.archive.1990.0043).

Eubank TD, Galloway M, Montague CM, Waldman WJ, Marsh CB. M-CSF induces vascular endothelial growth factor production and angiogenic activity from human monocytes. *J Immunol*. 2003 Sep;171(5):2637-43. doi: [10.4049/jimmunol.171.5.2637](https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.5.2637).

Farias JFG, Melo SLS, Bento PM, Oliveira LSAF, Campos PSF, Melo DP. Correlation between temporomandibular joint morphology and disc displacement by MRI. *Dentomaxillofac Radiol*. 2015 Sep;44(7):20150023. doi: [10.1259/dmfr.20150023](https://doi.org/10.1259/dmfr.20150023).

Feio PSQ. Estudo da articulação temporomandibular em camundongos deficientes do fator VIII [dissertação]. Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba; 2010. [citado em: 23 abr. 2021]. Disponível em:

http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/288065/1/Feio_PatriciadoSocorroQueiroz_M.pdf.

Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med*. 2014 Sep;5:175-84. doi: 10.2147/JBM.S68234.

Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005 Jan;11(1):43-8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01065.x.

Franchini M. The modern treatment of haemophilia: a narrative review. *Blood Transfus*. 2013 Apr;11(2):178-82. doi: 10.2450/2012.0166-11.

Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW. Magnetic resonance imaging: principles and techniques: lessons for clinicians. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Sep;5(3):246-55. doi: 10.1016/j.jceh.2015.08.001.

Guimarães TB, Ferreira-Cabrini MB, Quaglio Camila L, Guimarães AS, Smith RL, Antunes SV, et al. Temporomandibular disorder: prevalence among hemophiliac patients. *Int J Odontostomat*. 2015;9(2):295-300. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000200017>.

Hage MCFNS, Iwasaki M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Ciênc Rural*. 2009 Jul;39(4):1287-95. doi: 10.1590/S0103-84782009005000041.

Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):383-93. doi: 10.1007/s00330-019-06380-9.

Henninger B, Kremser C, Rauch S, Eder R, Zoller H, Finkenstedt A, et al. Evaluation of MR imaging with T1 and T2* mapping for the determination of hepatic iron overload. *Eur Radiol*. 2012 Nov;22(11):2478-86. doi: 10.1007/s00330-012-2506-2.

Kaneda T, Nagayama M, Ohmori M, Minato F, Nakajima J, Shikimori M. Hemarthrosis of the temporomandibular joint in a patient with hemophilia B: report of a case. *J Oral Surg.* 1979 Jul;37:513-4.

Khokhrin DV, Gileva OS, Khaliavina IN, Nazukin ED. TMJ pathology in hemophilia patients. *Stomatologiya (Mosk).* 2012;91(2):46-8.

Kim HK, Laor T, Horn PS, Racadio JM, Wong B, Dardzinski BJ. T2 mapping in Duchenne muscular dystrophy: distribution of disease activity and correlation with clinical assessments. *Radiology.* 2010 Jun;255(3):899-908. doi: 10.1148/radiol.10091547.

Knight MJ, McCann B, Tsivos D, Dillon S, Couthard E, Kauppinen RA. Quantitative T2 mapping of white matter: applications for ageing and cognitive decline. *Phys Med Biol.* 2016 Aug;61(15):5587-605. doi: 10.1088/0031-9155/61/15/5587.

Kubota BY, Coan AC, Yasuda CL, Cendes F. T2 hyperintense signal in patients with temporal lobe epilepsy with MRI signs of hippocampal sclerosis and in patients with temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Epilepsy Behav.* 2015 May;46:103-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.001.

Lafeber FP, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2008 Jul;14 Suppl 4:3-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01732.x.

Lee CH. Quantitative T2-mapping using MRI for detection of prostate malignancy: a systematic review of the literature. *Acta Radiol.* 2019 Sep;60(9):1181-9. doi: 10.1177/0284185118820058.

Lim RP, Tuvia K, Hajdu CH, Losada M, Gupta R, Parikh T, et al. Quantification of hepatic iron deposition in patients with liver disease: comparison of chemical shift imaging with single-echo T2*-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 May;194(5):1288-95. doi: 10.2214/AJR.09.3036.

Lombardi M, Cardenas AC. Hemarthrosis. [Updated 2020 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Lota AS, Gatehouse PD, Mohiaddin RH. T2 mapping and T2* imaging in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017 Jul;22(4):431-40. doi: 10.1007/s10741-017-9616-5.

Lotfipour AK, Wharton S, Schwarz ST, Gontu V, Schäfer A, Peters AM, et al. High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jan;35(1):48-55. doi: 10.1002/jmri.22752.

Luo Z, Zhuang X, Kumar D, Wu X, Yue C, Han C, et al. The correlation of hippocampal T₂-Mapping with neuropsychology test in patients with Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2013 Sep;8(9):e76203. doi: 10.1371/journal.pone.0076203.

Maeno N, Takei S, Imanaka H, Takasaki I, Maruyama I, Matsuo K, et al. Increased circulating vascular endothelial growth factor is correlated with disease activity in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2244-8.

Mamisch TC, Trattnig S, Quirbach S, Marlovits S, White LM, Welsch GH. Quantitative T₂ mapping of knee cartilage: differentiation of healthy control cartilage and cartilage repair tissue in the knee with unloading--initial results. *Radiology*. 2010 Mar;254(3):818-26. doi: 10.1148/radiol.09090335.

Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Clin Med*. 2017 Jun;6(7):63. doi: 10.3390/jcm6070063.

Milano V, Desiate A, Bellino R, Garofalo T. Magnetic resonance imaging of temporomandibular disorders: classification, prevalence and interpretation of disc displacement and deformation. *Dentomaxillofac Radiol*. 2000 Nov;29(6):352-61. doi: 10.1038/sj/dmfr/4600555.

Mittal S, Wu J. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *Am J Neuroradiol*. 2009 Feb;30(2):232-52. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1461>.

Na H, Yan Z, Min S, Zhi-hong W, Jin J, Fei B, et al. T₂ mapping of articular cartilage in knee osteoarthritis using a magnetic resonance staging. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2011 Apr;33(2):169-74. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.02.014.

Nakai K, Nawashiro H, Shima K, Kaji T. An analysis of T₂ mapping on brain tumors. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;118:195-9. doi: 10.1007/978-3-7091-1434-6_36.

Newbould RD, Miller SR, Toms LD, Swann P, Tielneek JA, Gold GE, et al. T₂* measurement of the knee articular cartilage in osteoarthritis at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun;35(6):1422-9. doi: 10.1002/jmri.23598.

Nishioka GJ, Sickels JEV, Tilson HB. Hemophilic arthropathy of the temporomandibular joint: review of the literature, a case report, and discussion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988 Feb;65(2):145-50. doi: 10.1016/0030-4220(88)90155-7.

Okeson JP. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. São Paulo: Artes Médicas; 2000.

Oyetola EO, Adesina OM, Oluwadaise A, Adewale A, Adewole O, Anizoba E. Temporomandibular joint pain: clinical presentations and response to conservative treatments in a Nigerian Tertiary Hospital. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017 May-Jun;7(3):98-103. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_7_17.

Pai A, Shetty R, Chowdhury YS. Magnetic Resonance Imaging Physics. [Updated 2020 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol.* 2008 Oct;65(10):1296-303. doi: 10.1001/archneur.65.10.1296.

Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, Rodstein MAM, Baroni RH, Rocha MS, et al. MR imaging findings on iron overload. *RadioGraphics.* 2009 Oct;29(6):1575-89. doi: 10.1148/rg.296095511.

Rezende TJR. Neuroimagem na ataxia de Friedreich: novas abordagens e aplicações clínicas [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2017 [citado em 23 mar. 2021]. Disponível em: http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/330883/1/Rezende_ThiagoJunqueiraRibeiroDe%20_D.pdf.

Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia.* 2007 Nov;13 Suppl 3:1-3. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01532.x.

Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Orthopedic disorders of the knee in hemofilia: a current concept review. *World J Orthop.* 2016 Jun;7(6):370-5. doi: 10.5312/wjo.v7.i6.370.

Rüger B, Giurea A, Wanivenhaus AH, Zehetgruber H, Hollemann D, Yanagida G, et al. Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2157-66. doi: 10.1002/art.20506.

Salen P, Babiker HM. Hemophilia A. [Updated 2020 Nov 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Santagostino E, Mancuso ME. Prevention of arthropathy in haemophilia: prophylaxis. *Haemophilia*. 2008 Nov;14:16-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01884.x.

Schenck JF. Magnetic Resonance Imaging of brain iron. *J Neurologic Sci*. 2003 Mar;207:99-102. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00431-8.

Sharma V, Khalid A, Cohen AJ. Management of pregnancy in a patient with severe hemophilia type A. *AJP Rep*. 2013 May;3(1):29-32. doi: 10.1055/s-0032-1331376.

Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1210-4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01876.x.

Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W. Pain perception in athletes compared to normally active controls: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2012 Jun;153(6):1253-62. doi: 10.1016/j.pain.2012.03.005.

Tofts P. *Quantitative MRI of the brain*. Chichester: John Wiley; 2003. doi: 10.1002/0470869526.

Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C. Blood-induced joint disease: the confluence of dysregulated oncogenes, inflammatory signals, and angiogenic cues. *Semin Hematol*. 2008 Apr;45(2 Suppl 1):S50-7. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.03.017.

Valentino LA, Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar KJ, Jabbar AA. Experimental haemophilic synovitis: rationale and development of a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2004 May;10(3):280-7. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00899.x.

Vassiliou VA, Cameron D, Prasad SK, Gatehouse PD. Magnetic resonance imaging: Physics basics for the cardiologist. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2018 May;7:2048004018772237. doi: 10.1177/2048004018772237.

Watrín-Pinzano A, Ruaud JP, Cheli Y, Gonord P, Grossin L, Gillet P, et al. T2 mapping: an efficient MR quantitative technique to evaluate spontaneous cartilage repair in rat patella. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Mar;12(3):191-200. doi: 10.1016/j.joca.2003.10.010.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, página 1 de 4
(Em 2 vias, firmado por cada participante da pesquisa e pelo responsável)

Título do projeto: **Avaliação da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia: caracterização clínica e aplicação de relaxometria T2 em imagens por ressonância magnética.**

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com hemofilia em seguimento regular no ambulatório do Hemocentro-UNICAMP. O objetivo da pesquisa é: realizar um protocolo de ressonância magnética (RM) destinado à construção de mapas da distribuição dos tempos de relaxação transversal T2 conhecida como relaxometria, procurando-se a determinação da concentração de ferro em tecido biológico, a avaliação do nível de alteração nos tecidos da ATM, e diagnóstico de degradação da cartilagem. A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com distúrbios de ATM. Entretanto, a minha identidade não será divulgada e meus dados pessoais serão sigilosos.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, serão realizados os seguintes procedimentos:

- Estudo clínico: exame clínico da ATM, com palpação da ATM e dos músculos mastigatórios;
- Estudo de imagem : exame de ressonância magnética da ATM.

A hospitalização não será necessária. O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso. O procedimento pode durar entre 15 a 45 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as

imagens do ATM. O restante do exame será relativamente silencioso.

VANTAGENS:

Eu entendo que poderei não obter nenhum benefício direto com a participação no estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados, mas o resultado dessa pesquisa possibilitará um melhor entendimento dessa doença e suas características na ATM. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

RISCO E DESCONFORTO:

Na ressonância magnética, o único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tampa ouvidos para me deixar mais confortável. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente, não sendo necessária a sedação, ou utilização de contraste para este exame. Não há riscos previsíveis.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A cirurgiã-dentista Tássia Mara Fernandes Mendonça, tels (12) 981298958 e (12) 32094484, estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações em relação aos procedimentos éticos, contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3521-8936.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP, e não incorrerá em nenhum tipo de represália. Eu reconheço também que a cirurgiã-dentista Tássia Mara Fernandes Mendonça pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

Entendo que a participação no estudo não acarretará custos para mim e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Eventuais danos resultantes da

participação na pesquisa são passíveis de reparação, mesmo se não previstos. Os exames serão pagos pelos pesquisadores, sendo que, para estas despesas foi-me garantida a existência de recursos.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *página 3 de 4*

Título do projeto: **Avaliação da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia: caracterização clínica e aplicação de relaxometria T2 em imagens por ressonância magnética.**

Investigador principal:

Eu confirmo que a cirurgiã-dentista _____

me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento, recebi uma cópia do mesmo, e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA, *página 4 de 4*RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

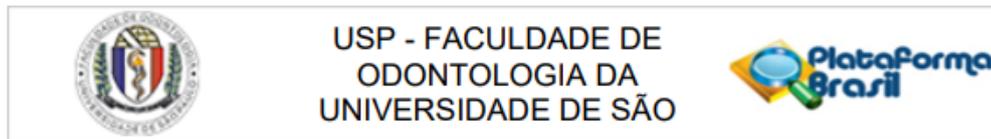
Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

ANEXO B – Aprovação do Projeto no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de imagens de ressonância nuclear magnética da articulação temporomandibular em indivíduos com hemofilia grave

Pesquisador: Paulo Henrique Braz da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91644618.5.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

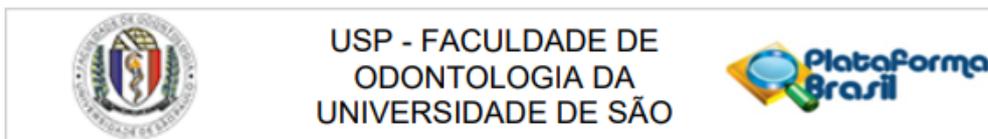
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.745.568

Apresentação do Projeto:

"A hemofilia é uma desordem hereditária da coagulação que se caracteriza por manifestações hemorrágicas periódicas, que ocorrem, sobretudo, sob forma de hematomas e hemartroses, constituindo esta última uma das manifestações mais características da doença. As hemartroses podem produzir mudanças crônicas degenerativas na articulação afetada, com deposição do ferro derivado da hemoglobina, determinando destruição da cartilagem e do tecido ósseo articular, particularmente, no joelho, cotovelo e tornozelo. Até o momento, é pouco conhecido o envolvimento da articulação temporomandibular (ATM) em pacientes com hemofilia, com raros casos descritos na literatura. Pretendemos avaliar as ATMs de pacientes com hemofilia grave clinicamente por meio de exame de imagem de ressonância magnética e usar a técnica de relaxometria, visando quantificar as alterações de sinal de relaxação magnética em imagens ponderadas em T2, como pequenas alterações na cartilagem e identificação de ferro em tecido. Com isto em vista, este projeto contribuirá para uma melhor compreensão dos mecanismos de ação das hemartroses, bem como pode auxiliar em terapias mais específicas e apropriadas nas artropatias hemofílicas".

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br



Continuação do Parecer: 2.745.568

Objetivo da Pesquisa:

"Identificação clínica e por RM da ATM dos pacientes com hemofilia, quantificando, se existente, a DTM, seu estadiamento, correlacionando com hemartroses em outras articulações do mesmo indivíduo. Para isso serão utilizados dados clínicos compilados em prontuários e um banco de imagens de RM. O imageamento por relaxometria T2 em RM permitirá análise biodinâmica da cartilagem da ATM, fornecendo detalhe, realce excepcional e mapeamento das proteoglicanas do disco articular, além de detecção dos níveis de ferro, fator fundamental nos episódios de hemartroses, que com o contínuo extravasamento de hemácias, produz sobrecarregamento deste elemento nas células sinoviais e condrócitos."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: "Oferece riscos mínimos inerentes ao desenho do projeto que visa análise de imagens previamente adquiridas."

Benefícios: "Não há benefício direto para o participante".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está de acordo com os objetivos dos pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos necessários foram apresentados: Folha de rosto, Informações Básicas do Projeto, Projeto Detalhado, Declaração da UNICAMP para utilização do acervo.

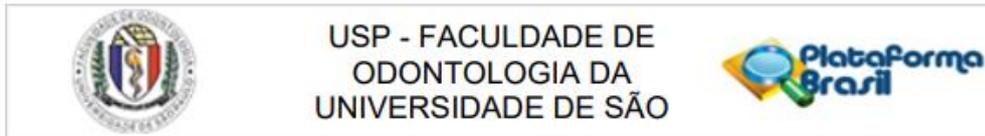
Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte – canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil). Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br



Continuação do Parecer: 2.745.568

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1084835.pdf	13/06/2018 19:03:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ATM_relaxometria.docx	11/06/2018 17:27:09	João Pedro Perez Gomes	Aceito
Folha de Rosto	ressonancia_ATM_folharosto.pdf	11/06/2018 15:20:31	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_HEMOFILIA.pdf	02/06/2018 11:47:12	Paulo Henrique Braz da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Junho de 2018

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br