

Fisioter Bras. 2023;24(3):304-14

doi: [10.33233/fb.v24i3.5428](https://doi.org/10.33233/fb.v24i3.5428)

ARTIGO ORIGINAL

Existe relação entre o lactato e a espondilite anquilosante?

Is there a relationship between lactate and ankylosing spondylitis?

Guido Assis Cachuba de Sá Ribeiro¹, Valderilio Feijó Azevedo¹, Leonardo Krieger Rafael¹, Guilherme Kyuzaemon Osako Novakoski¹, Ricardo Rasmussen Petterle¹, Faissal Nemer Hajar¹

¹Universidade Federal de Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Recebido em: 17 de março de 2023; Aceito em: 30 de maio de 2023.

Correspondência: Guido Assis Cachuba de Sá Ribeiro, guidofisiot@gmail.com

Como citar

Ribeiro GACS, Azevedo VF, Rafael LK, Novakoski GKO, Petterle RR, Hajar FN. Existe relação entre o lactato e a espondilite anquilosante? Fisioter Bras. 2023;24(3):304-14. doi: [10.33233/fb.v24i3.5428](https://doi.org/10.33233/fb.v24i3.5428)

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi analisar os níveis séricos do lactato em repouso em pacientes com espondilite anquilosante, com e sem atividade clínica da doença.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional quantitativo não controlado realizado com uma amostra de 51 pacientes com e sem atividade clínica de doença de acordo com os critérios do ASAS (*Assessment of Spondylo Arthritis International Society*). Os níveis de lactato no sangue foram medidos in loco, em um único momento com o paciente em repouso. **Resultados:** A amostra do estudo apresentou níveis elevados da lactacidemia absoluta em 90,20% dos pacientes, os outros 1,96% se apresentaram normais e 7,84% abaixo dos valores de referência que ficam entre 1,0 e 1,8 mmol/l. As análises não demonstraram uma forte relação entre os níveis de lactato e a espondilite anquilosante com valor de $p \geq 0.05$, não apresentando significância estatística. **Conclusão:** Os resultados de nosso estudo sugerem que embora os níveis de lactacidemia se apresentassem elevados nos pacientes com espondilite anquilosante, não houve significância estatística.

Palavras-chave: ácido láctico; espondilite anquilosante; líquido sinovial.

Abstract

Objective: The aim of this study was to analyze resting serum lactate levels in patients with ankylosing spondylitis, with and without clinical disease activity. **Methods:** This was a quantitative observational uncontrolled study conducted with a sample of 51 patients with and without clinical disease activity according to the ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis International Society) criteria. Blood lactate levels were measured on-site at a single time point with the patient at rest. **Results:** The study sample showed elevated absolute lactacidemia levels in 90.20% of patients, the other 1.96% was normal and 7.84% below reference values were between 1.0 and 1.8 mmoles/l. The analyses did not show a strong relationship between lactate levels and ankylosing spondylitis with p -value ≥ 0.05 , not showing statistical significance. **Conclusion:** The results of our study suggest that although lactacidemia levels were elevated in patients with ankylosing spondylitis, there was no statistical significance.

Keywords: lactic acid; ankylosing spondylitis; synovial fluid.

Introdução

A Espondilite Anquilosante (EA) é caracterizada como uma doença crônica inflamatória do grupo de classificação das espondiloartrites que tem como acometimento principal a coluna vertebral, e pode evoluir em um processo limitante de funcionalidade e de rigidez progressiva no esqueleto axial, apresentando o início da doença em jovens adultos predominantemente do sexo masculino de cor branca e em indivíduos que apresentam o marcador HLA-B27 positivo [1].

A EA grave desenvolve comorbidades extras no esqueleto axial como também defeitos na condução cardíaca, regurgitação aórtica, sequelas neurológicas, fibrose pulmonar, amiloidose e artrite psoriática [2,3] e a uveíte anterior aguda demonstrada em 20% a 30% dos pacientes sendo a mais comum a incidência extra-articular [4]. A etiologia da (EA) encontra um forte componente genético. Múltiplos alelos já foram descritos como possíveis alvos de mutações envolvidos na (EA) [5]. Contudo, a principal mutação responsável pela doença é no gene codificante de superfície celular HLA-B27 das células apresentadoras de antígeno. O defeito no dobramento de HLA- B27, por sua vez, acarreta um estresse no retículo endoplasmático celular, culminando na produção inicial de Interleucina -23 e posteriormente de Interleucina -17, que gera as manifestações articulares características da doença, alterando a atividade de osteoblastos e osteoclastos [6].

Os pacientes portadores de (EA) apresentam sintomas axiais como dores em região lombar de caráter inflamatório e sintomas periféricos como artrite, entesite e

dactilite. A sintomatologia inicial se apresenta com lombalgia noturna de forma insidiosa persistente com o repouso, mas apresentando alívio das dores com a prática de atividade física. Um estudo multicêntrico brasileiro relacionado às espondiloartrites incluindo a (EA) descobriu que os pacientes que tiveram o início da doença antes dos 40 anos apresentavam sintomas axiais na coluna vertebral, já os pacientes que apresentavam os sintomas periféricos se mostravam numa fase mais tardia e eram predominantemente mulheres [7].

O principal instrumento diagnóstico para a (EA) é encontrado nos critérios ASAS (*Assessment of Spondylo Arthritis International Society*) e os critérios de Nova York, e o paciente deve apresentar as seguintes características: sacroiliíte radiográfica, lombalgia e redução da mobilidade axial e algumas características de espondiloartrites que são: uveíte, HLA-B27, entesite, dactilite, doença de Crohn, proteína C reativa quantitativamente elevada, artrite, lombalgia inflamatória, psoríase, boa resposta a anti-inflamatórios não estereoidais e história familiar [8].

Para a avaliação da atividade de doença, progressão da doença e prognóstico utilizam-se dois principais instrumentos: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) e o *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) [9].

Durante o processo de glicólise, a glicose é convertida em piruvato e este composto, sob condições aeróbias, é transformado em acetil-CoA para integrar o ciclo de Krebs e assim gerar energia. Contudo, em situação anaeróbia, o piruvato é convertido em lactato via enzima lactato desidrogenase (LDH). Este ácido, em solução aquosa, é dissociado em H⁺ e lactato [10]. O lactato pode ser produzido pela musculatura esquelética, cérebro, pele, medula da adrenal e em vários outros órgãos e em células, como nos eritrócitos, que inclusive só utilizam da via anaeróbia para a obtenção de energia. Fígado, coração e rins normalmente utilizam o lactato presente no sangue, mas em situações de extrema privação podem produzi-lo também [11].

Espondiloartrites (EpA) correspondem a uma parte das doenças reumáticas com origem imunológica e padrão familiar, acometem principalmente o esqueleto axial, assim como articulações periféricas e enteses, majoritariamente em membros inferiores. Espondilite anquilosante, artrite reativa e artrite psoriática são exemplos importantes de (EpA) [12].

A literatura relata que o lactato está possivelmente envolvido com mecanismos autoimunes e alguns estudos demonstraram uma atividade modulatória sobre as células T, como, por exemplo, na migração das células TCD4 e TCD8, que é inibida por derivados do lactato. Ainda quanto à atividade sobre estas células, constatou-se que o TCD8⁺ perde sua atividade citolítica em presença de lactato e o TCD4⁺, em contato com lactato de sódio, começa a expressar IL-17, importante interleucina pró-

inflamatória. Na artrite reumatoide já se sabe da existência de quantidades significantes de lactato no líquido sinovial [13].

Todavia, estudos relacionando ao papel do lactato nas espondiloartrites mostram-se escassos, validando assim a busca por mais conhecimentos nesta área. Lactacidemia é o nível de lactato encontrado no sangue capilar. Os valores de referência de normalidade do lactato devem se apresentar entre 1,0 e 1,8 mmoles/l realizando-se as avaliações em punção capilar [14], em que os valores séricos elevados, acima de 1,8 mmol/l, são indicativos de hiperlactacidemia e valores abaixo de 1,0 mmol/l são considerados hipolactacidemia.

Métodos

Neste estudo observacional quantitativo não controlado, foram selecionados do ambulatório de reumatologia do serviço de espondiloartrites do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pacientes que apresentavam diagnóstico de espondilite anquilosante. Todos preencheram os critérios propostos pela *American Society of Rheumatology*; ASAS (*Assessment of Spondylo Arthritis International Society*) e dos Critérios de Nova York. Foram avaliados os prontuários dos pacientes para verificação da existência da doença e os exames laboratoriais relacionados, o exame da Proteína C Reativa (PCR) com valores de normalidade até 0,3 mg/dL, e em processos inflamatórios leves entre 0,3 mg/L até 1,0 mg/L que em relação ao ASDAS (*Disease Activity State*) nos demonstrava a atividade da doença que poderia se apresentar inativa, moderada atividade, alta atividade e muito alta atividade.

Os pacientes do estudo eram do sexo masculino e feminino com idade entre 18 e 80 anos que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob o número 13908819.1.0000.0096.

Os critérios de inclusão foram portadores de espondilite anquilosante com e sem atividade clínica de doença e que preencheram os questionários específicos para doença; já os critérios de exclusão foram os pacientes descartados do estudo por fazer uso de medicamentos, etilismo crônico e comorbidades que poderiam alterar os níveis séricos do lactato tanto acima quanto abaixo dos valores de referência. Logo após, foi realizada uma anamnese na qual constavam perguntas relacionadas à doença, e aplicados dois questionários específicos para a espondilite anquilosante, o BASDAI (*Bath Ankylosing Activity Index*) e o ASAS.

Determinação do lactato

As coletas das concentrações dos níveis séricos de lactato nas amostras de sangue capilar em pacientes com espondilite anquilosante foram realizadas por perfuração cutânea transdérmica in loco da porção digital utilizando as lancetas descartáveis Accu-Chek Soft Clix Pró, estéreis, seguindo as normas da vigilância sanitária em vigência. Colocou-se uma gota de sangue sobre uma tira de teste de lactato BM-Lactate com reagente específico da Roche Diagnostics Brasil em um único momento do dedo indicador, introduzindo a tira em um aparelho que realiza a fotometria de reflectância (Accutrend Lactate, Roche Diagnostics Brasil). Após a perfuração, foi aguardado o aparecimento da primeira gota de sangue, a qual foi imediatamente submetida à avaliação do lactato em 60 segundos em mmoles/L.

Análise estatística

Além das análises descritivas, foram realizados testes inferenciais. A análise estatística e os gráficos foram realizados pelo software estatístico R (R Core Team, 2020), versão 3.6.3. Testes não paramétricos realizados foram de Kruskal-Wallis e o teste de t de Student para amostras.

Resultados

O estudo apresentou uma amostra de 51 pacientes homens (n = 30) e mulheres (n = 21), faixa etária entre 19 e 80 anos, diagnosticados clinicamente com espondilite anquilosante. Os participantes foram avaliados de acordo com os critérios propostos pela *American Society of Rheumatology* e pelos critérios do ASDAS que relaciona o grau de atividade da doença como inativa em moderada atividade, alta atividade e muito alta atividade.

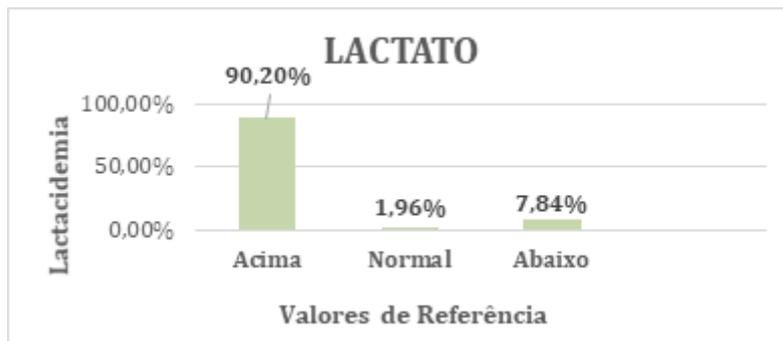
A tabela I apresenta a análise descritiva em relação ao número de casos, à idade, à proteína C-reativa absoluta e aos valores do lactato absoluto agrupados e separados, sendo avaliados a média, valores mínimos e máximos e desvios padrões.

Os dados apresentados abaixo na figura 1 estão relacionados ao comportamento da lactacidemia absoluta em homens e mulheres com espondilite anquilosante em 100% dos casos (n = 51). A lactacidemia se comportou nos pacientes com a doença 90,20% acima, 1,96% na normalidade e 7,84% abaixo dos valores de referência que ficam entre 1,0 e 1,8 mmoles.

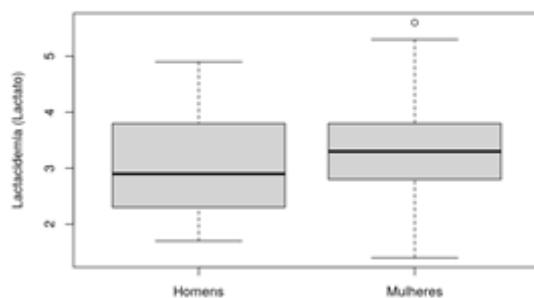
Tabela I - Análise descritiva dos pacientes com espondilite

Análise descritiva	EA Absoluto (H-M) (idade)	EA Homens (idade)	EA Mulheres (idade)	PCR Absoluta (H-M) (PCR)	Lact (Mmoles) Absoluta	Lact (Mmoles) Homens	Lact (Mmoles) Mulheres
Número de casos	51	30	21	51	51	30	21
Média ± DP (mín-máx)	50,0±12,5 (19-79)	50,2±11,7 (30-79)	49,7±13,9 (19-67)	1,763±3,464 (0,019-15,110)	3,16±1,01 (1,4-5,6)	3,033±0,929 (1,7-4,9)	3,39±1,09 (1,4-5,6)

EA = Espondilite Anquilosante; Lact = Lactacidemia

**Figura 1 - Lactacidemia absoluta**

A figura 2 relata o comportamento da lactacidemia em homens (n = 30) e mulheres (n = 21) separados em dois grupos. Os dados apresentados demonstram os níveis séricos do lactato mais elevados em mulheres. Por meio do teste t student apresentou o valor de $p = 0.23$, não relatando significância estatística, demonstrando o valor de ($p \geq 0.05$). O resultado mostra que não existe uma relação entre a espondilite anquilosante e os níveis séricos do lactato.

**Figura 2 - Comportamento da lactacidemia em homens e mulheres**

A análise inferencial da lactacidemia absoluta correlacionada às atividades de doença inativa, moderada, alta e muito alta nos pacientes agrupados, citados na figura 3, demonstra que o resultado da lactacidemia se apresentou mais elevada na inatividade

da doença. O valor apresentado através do teste estatístico de Kruskal-Wallis foi de $p=0.73$ não apresentando significância estatística na relação entre os níveis de lactacidemia com as atividades de doença com valor de $p \geq 0.05$.

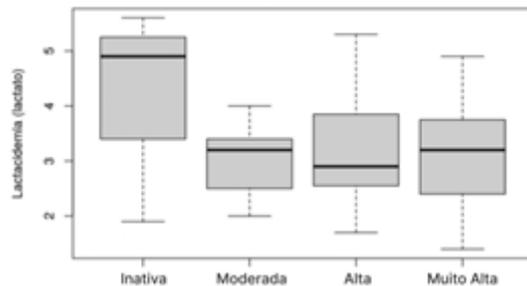


Figura 3 - Análise inferencial da lactacidemia absoluta correlacionada às atividades de doença inativa, moderada, alta e muito alta

A análise inferencial da correlação entre a atividade de doença absoluta com o resultado do exame da proteína C reativa (PCR) absoluta encontra-se na figura 4. O teste de Kruskal Wallis demonstrou um valor $p = 0,001$ com significância estatística de $p \leq 0,05$. Foi aplicado o teste de comparações múltiplas. Demonstrando uma forte significância dos valores da proteína C reativa e a doença.

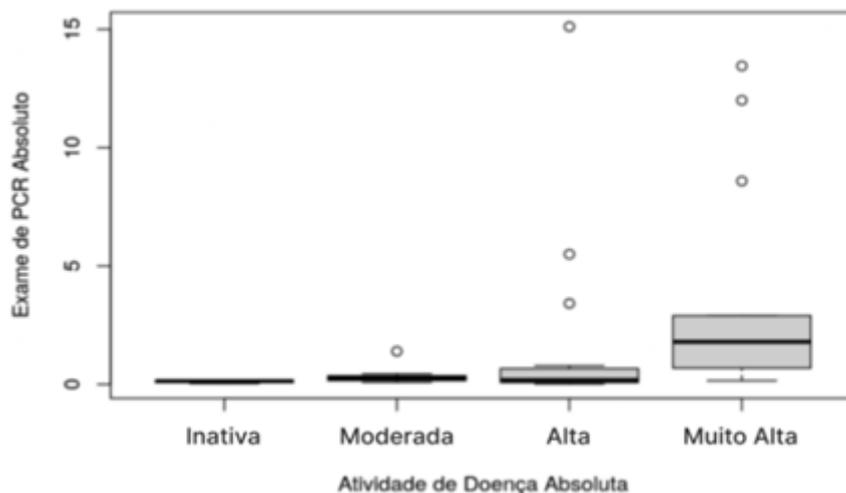


Figura 4 - Análise inferencial da correlação entre os testes de proteína C reativa e a espondilite anquilosante

Discussão

É consenso que o lactato é um componente fisiológico e bioquímico produzido de forma natural pelo organismo, encontrado no sangue, músculos, tecido adiposo e em

processos inflamatórios e em doenças de caráter específico que alteram o metabolismo da glicose, que é produzido por meio do processo da glicogenólise e da glicólise [15]. As alterações dos níveis do lactato estão relacionadas a vários fatores que podem ser encontrados em doenças específicas e também durante a atividade física [16]. A lactacidemia é definida pelos níveis de lactato sanguíneo, sendo seus valores de normalidade entre 1,0 e 1,8 mmol/l. A hiperlactacidemia acontece quando os níveis de lactato estão acima dos valores de referência e hipolactacidemia quando os níveis estão abaixo [14]. A espondilite anquilosante é uma doença classificada no grupo das espondiloartrites, considerada uma doença incapacitante de caráter crônico e inflamatório [1] e está envolvida com os mecanismos autoimunes numa relação de atividade modulatória sobre as células T. Estudos anteriores na área da reumatologia relacionam os níveis de lactato em quantidades elevadas significantes em líquido sinovial na artrite reumatoide [13]. Em relação ao comportamento do lactato basal, no presente estudo, observou-se que os valores obtidos na análise in loco em repouso nos pacientes com espondilite anquilosante se apresentaram elevados em relação aos valores de referência em ambos os sexos. No entanto, as mulheres apresentaram os níveis de lactato mais elevados que os homens, ainda assim não demonstraram uma forte significância estatística.

Esse fato não se relaciona aos estudos anteriores que demonstraram alterações do lactato em processos inflamatórios [13], pois a espondilite anquilosante apresenta-se etiologicamente como uma doença inflamatória. Segundo pesquisa relacionada ao lactato e aos processos inflamatórios [13], identifica-se que o ambiente ácido se apresenta como uma característica de locais inflamatórios. Esses processos inflamatórios estão presentes em doenças como a sinovite artrítica, placas ateroscleróticas e em pequenos locais tumorais onde repercutem alterações na lactacidemia, pois está envolvida como produto da glicólise que, em condições de hipóxia, atua na modulação da resposta imune-inflamatória. O processo fisiológico metabólico do lactato atua como inibidor da mobilidade das células T, o qual interfere no processamento da glicólise necessária para a migração das células T, faz com que essas células produzam mais citocinas pró-inflamatórias IL-17 e repercutem numa perda da atividade citolítica em processos inflamatórios crônicos [13].

Os pacientes diagnosticados com a doença, por meio de critérios diagnósticos do ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), podem se encontrar nos escores de atividade de doença como inativa, moderada, alta e muito alta [9]. Quando analisamos os níveis de lactato basal, os testes realizados demonstraram que os níveis de lactato se mostraram mais elevados em todos os níveis absolutos da doença entre homens e mulheres pareados, com uma maior evidência nos pacientes com a doença

inativa, mas não apresentando significância da doença com a lactacidemia. A proteína C reativa (PCR) faz parte dos critérios diagnósticos dos níveis e graus da doença em que os pacientes espondilíticos se encontram. A avaliação realizada entre o PCR e o lactato absoluto correlacionados, bem como analisados separadamente entre homens e mulheres, não se mostrou significativa, não tendo relação entre as alterações dos níveis do lactato e os valores da proteína. Os resultados apresentados entre a relação entre a PCR absoluta e a doença absoluta criaram uma forte relação significativa no estudo, quando os níveis da doença se apresentavam mais altos, o nível da proteína C reativa encontrava-se mais elevado dentro dos seus valores de referência.

Observamos que, em outros estudos, a relação da proteína C reativa (PCR) com a espondilite anquilosante é muito intensa em relação à atividade de doença, cerca de 50% a 70% dos pacientes com a doença ativa apresentaram elevação da PCR [17,18]. A correlação entre a doença absoluta em homens e mulheres analisados isoladamente não apresentou significância, apesar de os valores do lactato continuarem elevados de acordo com a atividade da doença. A proteína C reativa absoluta analisada relacionada entre ambos os sexos separadamente não se demonstrou significativa.

Tendo em vista os resultados apresentados em relação aos valores significativos de p, sugerimos novos estudos com uma amostra maior de pacientes com espondilite anquilosante e outras doenças autoimunes, com a adição de parâmetros que nos levem a uma interpretação dos parâmetros metabólicos em relação à lactacidemia.

Conclusão

Na amostra envolvida neste estudo, o lactato não apresentou relação com a espondilite anquilosante. Apesar de os valores séricos do lactato se apresentarem elevados em todos os pacientes da amostra e nas atividades clínicas da doença, os resultados não foram significantes. Existe a possibilidade de que o metabolismo destes pacientes com a doença esteja funcionando de forma anaeróbica, ou seja, sem o uso do oxigênio, utilizando o processo da glicólise e apresentando metabolicamente o lactato como produto final. Provavelmente o aumento dos níveis do lactato esteja envolvido com o mecanismo de glicação que envolve o processo inflamatório relacionado à glicose, e talvez, por esse motivo, essas alterações estejam relacionadas ao processo inflamatório da doença e os aumentos dos níveis séricos do lactato. Sugerimos pesquisas a posteriori com uma amostra maior e investigações mais aprofundadas no assunto que possam relacionar os níveis de lactato como um dos marcadores para o diagnóstico de processos inflamatórios.

Agradecimentos

Os autores e colaboradores agradecem à Universidade Federal do Paraná (UFPR) e ao departamento de Reumatologia pela oportunidade da realização desta pesquisa.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Fonte de financiamento

Não há

Contribuições dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sá Ribeiro GAC, Azevedo VF; *Coleta de dados:* Sá Ribeiro GAC, Rafael LK, Novakoski GO; *Análise e interpretação dos dados:* Sá Ribeiro GAC, Azevedo VF; *Análise estatística:* Sá Ribeiro GAC, Petterle RR, Hajar FN; *Redação do manuscrito:* Sá Ribeiro, GAC, Pallu PHR; *Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:* Sá Ribeiro, GAC, Azevedo, VF.

Referências

1. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7:22. doi: 10.1038/s41413-019-0057-8
2. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(1):1-276. doi: 10.1007/978-1-4615-6499-7_5
3. Khan MA. The Spondylarthritides. 4.ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. doi: 10.1093/med/9780199229994.003.0007
4. Rosebaum JT. Acute uveitis and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(1):143-52.
5. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, Pointon JJ, Robinson PC, Weisman MH, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nature Communications* 2015;6. doi: 10.1038/ncomms8146
6. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis — recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):359-67. doi: 10.1038/nrrheum.2017.56
7. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):351.
8. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism.* 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
9. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *The Journal of Rheumatology.* 1994;21.
10. Barrie Phypers FRCA, Tom Pierce JM, MRCP FRCA. Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2006;6(3):128–32. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkl018

11. Johnson RN. Lactic acidosis revisited. *Annals of Clinical Biochemistry* 1989;26(2):113-4. doi: 10.1177/000456328902600202
12. Haas R, Smith J, Rocher-Ros V, Nadkarni S, Montero-Melendez T, D'Acquisto F, et al. Lactate regulates metabolic and proinflammatory circuits in control of T cell migration and effector functions. *PLoS Biology*. 2015;13(7):1-24. doi: 10.1371/journal.pbio.1002202
13. Gobelet C, Gerster JC. Synovial fluid lactate levels in septic and non-septic arthritides. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1984;43(5):742-45. doi: 10.1136/ard.43.5.742
14. Bula das Tiras Teste BM Lactato. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany; 2017.
15. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart and exercise intensity during sports activities: Practical application. *Sports Medicine*. 1988;5:303-12. doi: 10.2165/00007256-198805050-00002
16. Yamada H, Iwaki Y, Kitaoka R, Fujitani M, Shibakusa T, Fujikawa T, et al. Blood lactate functions as a signal for enhancing fatty acid metabolism during exercise via TGF- β in the brain. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;58:88-95. doi: 10.3177/jnsv.58.88
17. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum Amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J* 2007;48:218-24. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.218
18. Kaya T, Bal S, Gunaydin R. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2007;;27:323-7. doi: 10.1007/s00296-006-0218-0



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.