

LUCIANA CALVO MARDEGAN

**CRISTAIS DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO E
OSTEOARTRITE DE JOELHOS**

CAMPINAS

2008

LUCIANA CALVO MARDEGAN

CRISTAIS DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO E OSTEOARTRITE DE JOELHOS

Dissertação de mestrado apresentada à Pós Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração: Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. ADIL MUHIB SAMARA.

Campinas

2008

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Darci e Ana Célia, pelo apoio, carinho
e incentivo.

Ao meu marido, Emerson, por me fazer persistir;
sempre...

.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Samara, por ter sabido semear a inquietude do conhecer e por estar sempre presente, auxiliando no crescimento do que foi semeado...

Ao Dr. Miranda, pela segurança advinda da sua sabedoria e pelo inestimável auxílio na realização deste projeto.

Ao Dr. Daniel, pela análise dos exames de imagem.

Aos colegas, residentes de ortopedia, sempre dispostos e sem os quais não haveria a colheita do material utilizado nesta pesquisa.

Aos técnicos da radiologia e do laboratório de análises clínicas pela realização dos exames, cujos resultados foram utilizados neste trabalho.

E finalmente aos pacientes...

“Fale, e eu esquecerei;
Ensine-me, e eu poderei lembrar;
Envolva-me, e eu aprenderei.”

(Benjamim Franklin)

(1706 - 1790)

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1 - INTRODUÇÃO	13
1.1 – Anatomia e Fisiologia Do Joelho	13
1.2 - Osteoartrite de Joelhos	17
1.3 - Condrocalcinose	22
1.4 - Condrocalcinose versus Osteoartrite de Joelho.....	27
2 - OBJETIVO.....	30
3 - MATERIAL E MÉTODO	31
3.1- Amostra.....	31
3.2 – Instrumentos de avaliação	31
3.3 – Análise Estatística.....	33
4.1 - Radiografia de joelhos	36
4.2 - Tomografia computadorizada de joelhos.....	38
4.3 - Ressonância nuclear magnética	38
4.4 - Dosagem do cálcio	39
4.5 - Análise de microscopia óptica	40
5 – DISCUSSÃO.....	41
6- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
7 - CONCLUSÃO	49
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
9 - ANEXOS	59
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP: ADENOSINA TRIFOSFATO

AMP: ADENOSINA MONOFOSFATO

BCP: FOSTATO BÁSICO DE CÁLCIO

CILP: PROTEÍNA DA CAMADA INTERMEDIÁRIA DA CARTILAGEM

COX 2: CICLOOXIGENASE 2

CPPD: PIROFOSFATO DIHIDRATADO DE CÁLCIO

CT: TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

FGF: FATOR DE CRESCIMENTO DOS FIBROBLASTOS

GAG: GLICOSAMINOGLICANOS

HA: HIDROXIAPATITA

IGF-1: FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA LIKE 1

IL-1: INTERLEUCINA 1

IL-6: INTERLEUCINA 6

LS: LÍQUIDO SINOVIAL

MMP: METALOPROTEINASE

MO: MICROSCOPIA ÓPTICA

NOS: ÓXIDO NÍTRICO SINTETASE

NTTPH: NUCLEOSÍDEO TRIFOSFATO-PIROFOSFOHIDROLASE

OA: OSTEOARTRITE

PC-1: GLICOPROTEÍNA DE MEMBRANA CELULAR 1

PGE: PROSTAGLANDINA

PPi: PIROFOSFATO INORGÂNICO

PTJ: PRÓTESE TOTAL DE JOELHOS

RNM: RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

TGF β : FATOR β DE TRANSFORMAÇÃO DE CRESCIMENTO

TIMP: INIBIDOR TECIDUAL DE METALOPROTEINASES

TNF α : FATOR DE NECROSE TUMORAL α

VAS: ESCALA VISUAL ANALGÉSICA

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Achados nos diversos exames de imagem entre os pacientes com artrite.....	35
Tabela 2: Resultados.....	36
Tabela 3: Achados radiográficos	37
Tabela 4: Presença de condrocalcinose radiográfica versus presença ou não de artrite.....	37
Tabela 5: Achados na tomografia computadorizada de joelhos	38
Tabela 6: Presença de condrocalcinose na CT versus presença ou ausência de artrite	38
Tabela 7: Achados na ressonância nuclear magnética (RNM).....	39
Tabela 8: Presença de condrocalcinose na RNM versus artrite.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Anatomia do joelho	13
Figura 2: Cartilagem articular – microscopia	15
Figura 3: Componentes da cartilagem normal.....	16
Figura 4 :Imagem calcificada em projeção de menisco sugestiva de.....	37
Figura 5: Cristais de pirofosfato de cálcio na análise de LS por microscopia óptica.....	40

RESUMO

No Brasil, a prevalência da osteoartrite é de cerca de 16,2%, sendo que aos 75 anos, 85% das pessoas apresentarão evidências clínica ou radiológica da doença. A condrocalcinose é a segunda principal causa de doença por deposição de cristais. Estudos recentes têm demonstrado uma prevalência de 8-10% de condrocalcinose radiológica em pacientes com 60 anos ou mais. Nosso objetivo é avaliar a influência dos cristais de pirofosfato de cálcio na osteoartrite inflamatória de joelhos.

Foram avaliados vinte pacientes do Ambulatório de Ortopedia do Hospital de Clínicas da Unicamp, com critérios diagnóstico de osteoartrite em joelhos. Realizaram-se exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética), colheita do líquido sinovial com posterior análise por microscopia de luz compensada e polarizada, além da dosagem de cálcio no dia da colheita e noventa e seis horas após. Os achados foram correlacionados com a presença ou não de osteoartrite inflamatória.

Entre os vinte pacientes estudados, onze apresentavam osteoartrite inflamatória, sendo que a condrocalcinose foi evidenciada na radiografia, tomografia e na ressonância de um paciente e apenas na tomografia de outro. Entre os nove que não apresentavam osteoartrite inflamatória, apenas um apresentou imagem de condrocalcinose na tomografia. Foi dosado o cálcio no LS de quinze pacientes, sendo que não houve diferença significativa entre a média do cálcio 1 e cálcio 2.

Não foi possível estabelecer a relação entre a presença de cristais de pirofosfato de cálcio e a osteoartrite inflamatória de joelhos.

Palavras chave: osteoartrite, joelhos, condrocalcinose.

ABSTRACT

Objective: Osteoarthritis prevalence in Brazil is around 16, 2%, and, by the age of 75, 85% of the individuals will present with clinical or radiological signs of the disease. Chondrocalcinosis is the second cause of crystal deposition pathology. Recent studies show 8-10% of radiologic evidence of chondrocalcinosis in people older than 60 years. Our goal is to evaluate the impact of calcium pyrophosphate crystals on inflammatory knee osteoarthritis.

Methods: Twenty patients from UNICAMP Clinical Hospital, Orthopedic clinic, with complains of knee joint pain were assessed. Image exams (Radiography, TC scan and Magnetic Resonance Imaging), synovial liquid exam (polarized compensated light microscopy and calcium quantification at the same day of synovial liquid aspiration and after 96 hours) were performed. The diagnosis of inflammatory osteoarthritis was given according to these findings.

Results: Eleven patients, among the initial twenty, presented inflammatory osteoarthritis and chondrocalcinosis was observed in two of them. Chondrocalcinosis was detected by Rx, TC scan and MRI in one and just by TC in the other. As for the other nine subjects, just one presented chondrocalcinosis on TC scan. There was no difference regarding synovial liquid calcium measurements.

Conclusion: It was not possible to establish a correlation between calcium pyrophosphate crystals and knee osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis; Knee; Chondrocalcinosis

1 - INTRODUÇÃO

1.1 – Anatomia e Fisiologia Do Joelho

O joelho é uma articulação diartrodial que permite a realização dos movimentos necessários para a locomoção. A superfície óssea articular é formada por osso esponjoso, coberto por uma fina camada de osso cortical denso (osso subcondral), seguido pela cartilagem hialina. Entre o osso subcondral e a cartilagem articular existe uma camada intermediária de cartilagem calcificada (Vanucci e cols., 2000).

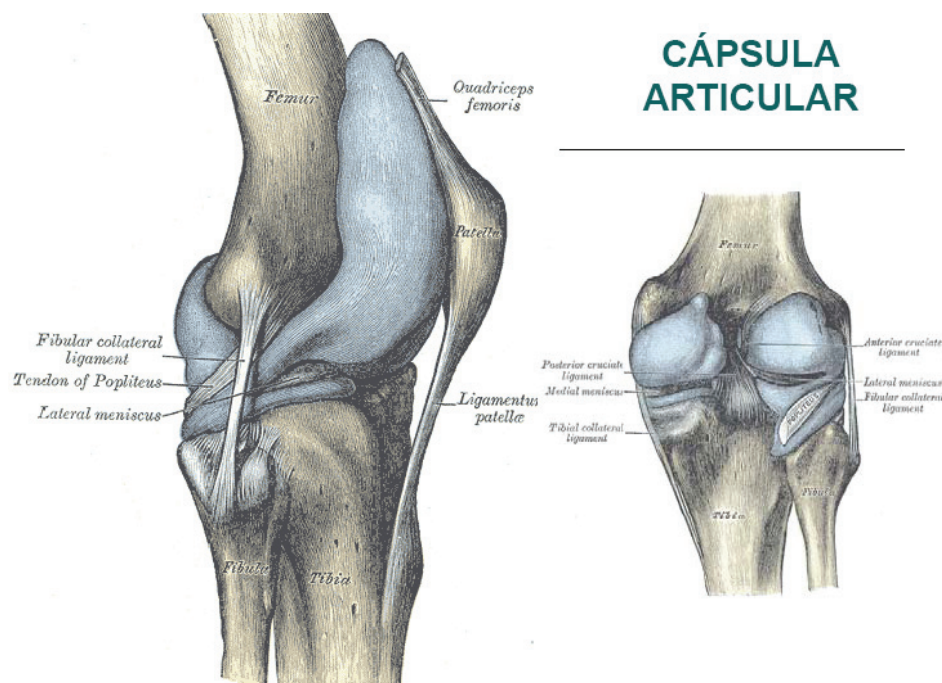


Figura 1: Anatomia do joelho

O movimento entre as superfícies articulares é realizado quase sem atrito e com bastante estabilidade, graças à atuação dos músculos que circundam a articulação. Os ligamentos e a cápsula articular são responsáveis por guiar o movimento e conter os excessos. A cápsula

articular está fixa ao fêmur, acima da fossa intercondilar, às margens dos côndilos femorais, da patela e seu ligamento, e dos côndilos tibiais. É uma estrutura fibrosa, bastante delgada, e apresenta duas camadas: a membrana fibrosa (externa) e a membrana sinovial (interna). A primeira é mais resistente e pode estar reforçada pelos ligamentos capsulares, que auxiliam na sua sustentação. A membrana sinovial é formada por uma camada especializada de tecido conjuntivo, os sinoviócitos, encarregados da produção do líquido sinovial, cuja função é a lubrificação articular. Um pouco mais profundo a essa camada, há uma quantidade de tecido adiposo ricamente vascularizado e innervado e um tecido fibroso que dá suporte a esses sinoviócitos.

A cartilagem articular é um tecido conjuntivo especializado, macio e elástico, que promove o sustento e deslizamento da superfície. Com menos de cinco milímetros de profundidade, é formada por uma matriz extracelular permeada por células (condrócitos) que correspondem a 5% desse total. Essas células, presentes em pequenas proporções, são consideradas o centro metabólico e produtor da vasta matriz extracelular encontrada na cartilagem, composta basicamente por água, proteoglicanos, colágenos e outras proteínas (Velosa e cols., 2002).

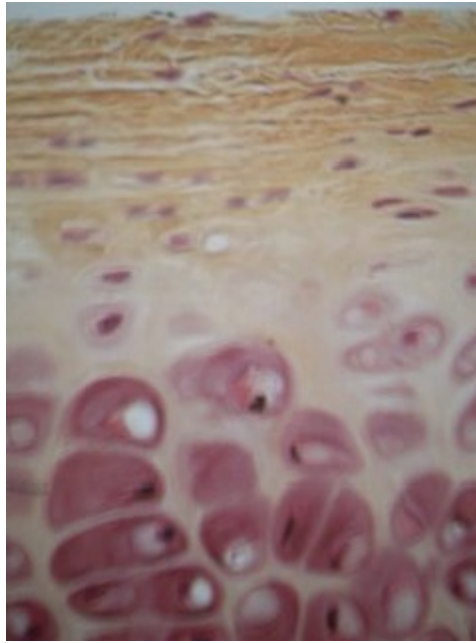


Figura 2: Cartilagem articular – microscopia

A água representa cerca de 65% a 85% do peso seco do tecido, enquanto as principais macromoléculas, como colágeno e os proteoglicanos, representam cerca de 10% a 30% do peso seco do tecido respectivamente (Velosa e cols., 2002). Essa organização confere as propriedades típicas da cartilagem articular como: resistência, compressibilidade e elasticidade, características necessárias para dissipar e amortecer as forças, além de reduzir o atrito articular. Dentre essas macromoléculas, os proteoglicanos são responsáveis pela função de mola biológica, enquanto o colágeno é o principal responsável pela resistência do tecido, além de participar na diferenciação, adesão, migração e proliferação celular. As unidades básicas dos proteoglicanos são os glicosaminoglicanos (GAG) que podem ser de vários tipos, entretanto, na cartilagem são encontrados o sulfato de condroitina e o queratan sulfato. Estes são ligados a uma proteína central através de ligações covalentes, formando complexos denominados agreganos (Alberts, 1994).

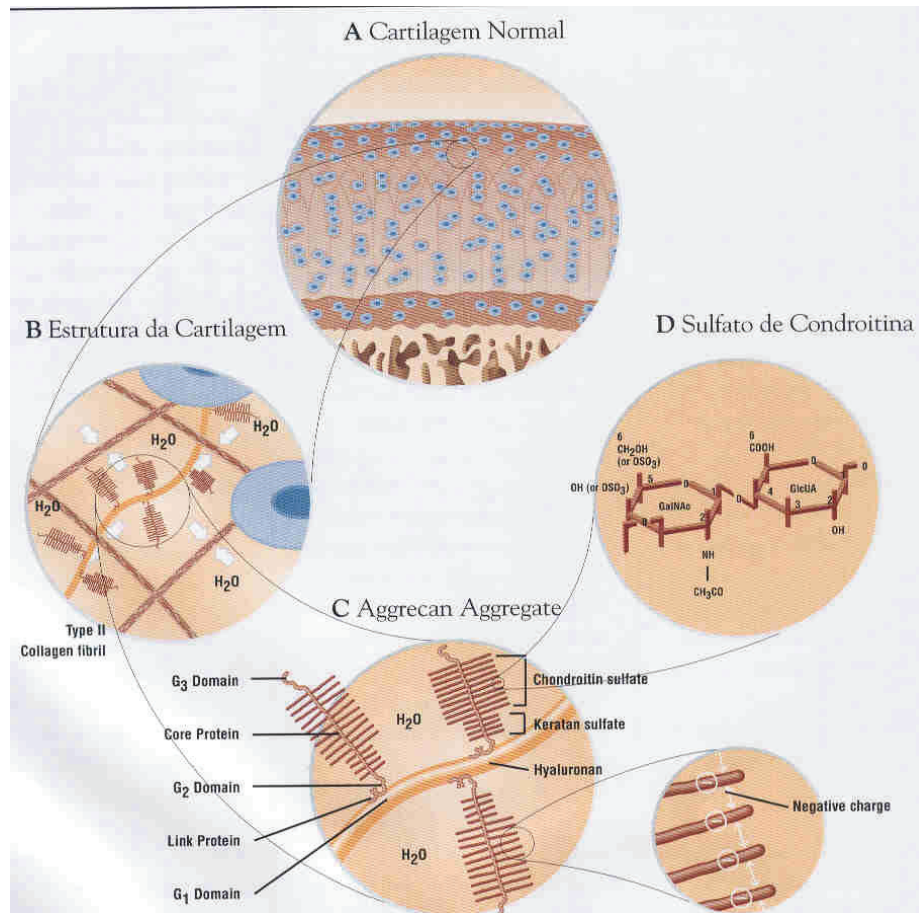


Figura 3: Componentes da cartilagem normal.

A cartilagem articular é composta por, aproximadamente, dez tipos de colágenos, sendo o colágeno tipo II o mais expressivo. É uma estrutura não neural, não linfática e não vascular. Sua nutrição é realizada por imbibição. Os vasos sanguíneos estão localizados na face externa da cápsula articular, de forma que os nutrientes primeiro se difundem através da membrana sinovial para o líquido sinovial e depois através da matriz cartilaginosa até chegar aos condrócitos. No metabolismo normal da cartilagem o condrócito dirige a reciclagem dos componentes da matriz (provável mediação enzimática) para satisfazer as necessidades internas de remodelação (Rezende e cols., 2000). No tecido adulto normal a homeostase da matriz é balanceada de forma a não haver nem perda nem ganho de tecido.

Esses processos são controlados por uma variedade de proteínas denominadas fatores de crescimento e citocinas (Pelletier e cols., 1993).

Fatores de crescimento Insulin Like Growth Factor 1 (IGF 1) e Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) estimulam a síntese de agrecanos e de colágeno, podendo modular tanto a via anabólica quanto a catabólica do metabolismo do condrócito (Morales, 1990). O IGF 1 é o maior contribuinte para homeostase da cartilagem sob condições normais. Sob lesão, os condrócitos expressam, em grande quantidade, uma proteína que se liga ao IGF 1 e aos poucos diminui sua efetividade. (Angel e cols., 2003).

A degradação da matriz articular é estimulada por citocinas, entre elas a Interleucina 1 (IL1), a Interleucina 6 (IL6) e o Fator de Necrose Tumoral α (TNF α). A cartilagem possui inibidores teciduais de metaloproteases (TIMP) que inibem as atividades da collagenase e estromelisina (Dean e Woessner, 1985), contrarregulando, assim, a degradação da matriz.

1.2 - Osteoartrite de Joelhos

A osteoartrite é doença extremamente prevalente em nosso meio e pode ser causa freqüente de incapacidade física. No Brasil, a prevalência da osteoartrite é de cerca de 16,2%, sendo que aos 75 anos, 85% dos indivíduos apresentarão evidências clínicas ou radiológicas da doença (Seda e cols., 2001). É responsável, por 40% das consultas em ambulatórios de reumatologia e é responsável no Brasil, por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho (Chahade e cols., 2001). As doenças osteomusculares são a terceira causa de aposentadoria (14,6%), perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (hipertensão e cardiopatias) (23,6%) e doenças psiquiátricas (15%) (Moura e cols., 2007). Sua prevalência e incidência aumentam com a idade, embora a gravidade dos sinais e sintomas mantenha-se

aparentemente constante após a sétima década de vida. A maior parte dos estudos epidemiológicos sobre a osteoartrite baseia-se em avaliações radiográficas. Sinais radiográficos de OA de joelhos são apresentados por 52% da população adulta e destes, 20% com quadro moderado ou severo (Lawrence e cols., 1966). A osteoartrite de joelhos ocorre mais freqüentemente em mulheres que em homens; as análises foram ajustadas para idade, sexo, índice de massa corpórea e atividade física e laboral (Felson e cols., 1994). A osteoartrite não resulta de uma causa única e sim de um conjunto delas. Estão associados ao seu desenvolvimento: fatores genéticos, idade, deformidades articulares, lesões articulares, atividade ocupacional ou esportiva, obesidade, densidade mineral óssea e deficiência de estrógeno (Fuller e Pastor, 2000); e, à sua progressão estão associados: deficiência nutricional, deformidades angulares associadas ou não com obesidade, momento em varo, edema medular, lesões meniscais, fraqueza do quadríceps, densidade mineral óssea, entre outros. Muitos desses fatores podem ser modificados e, conseqüentemente, evitar ou postergar a progressão da doença (Sharma e cols., 2006).

Embora na osteoartrite não haja sinais tão evidentes de inflamação como na artrite reumatóide, há, porém, evidências de que o processo inflamatório esteja envolvido nessa doença. (Hedbom e cols., 2002).

Atualmente vem sendo avaliada a participação de osteoblastos e quimiocinas na patogenia da osteoartrite. Dois processos estão envolvidos na patogênese da osteoartrite segundo Vannucci e cols. (2000):

- os condrócitos produzem uma matriz com resistência e elasticidade diminuídas;

- o equilíbrio entre síntese e degradação da matriz é rompido pela maior produção de proteases.

A desestruturação da matriz é causada pela alteração da rede de colágeno, devido à produção dos colágenos tipo I e III, não típicos da cartilagem, e diminuição do colágeno tipo II, que é importante para manter a integridade da matriz extracelular (Velosa e cols., 2002). A ruptura do equilíbrio entre síntese e degradação da matriz cartilaginosa ocorre pelo aumento da produção de enzimas proteolíticas e diminuição dos agentes inibitórios. Os condrócitos são a maior fonte de enzimas degradadoras na osteoartrite, liberando metaloproteinases (colagenases, estromelisina e gelatinase), serinoproteases e tiolprotease, substâncias atuantes no catabolismo da cartilagem articular. (Berenbaum, 2001). Essas enzimas levam à degradação dos agreganos, do colágeno tipo II e do arcabouço protéico da proteoglicana. Ocorre, também, a clivagem de ácido hialurônico e de condroitina 6-sulfato, além da produção de proteoglicanos incapazes de agregar. A destruição do colágeno é, aparentemente, o fator principal na progressão da patologia e na destruição final da superfície (Ryu e cols., 1984 e Pelletier e cols., 1993). Também desempenham papel importante na liberação das proteases a IL-1, IL-6 e o TNF- α . A IL-1 é uma proteína de baixo peso molecular produzida por células mononucleares da sinóvia e pelo próprio condrócito. É, também, responsável pela liberação de colagenase e proteases degradadoras de proteoglicanos. Estimula, ainda, a síntese e a liberação de estromelisina que é capaz de ativar a pró colagenase dentro da cartilagem. O TNF tem atividade semelhante, mas seu efeito sobre os condrócitos é menos potente que o da IL-1 (Fuller e Pastor, 2000). O papel da IL-6 na osteoartrite ainda não é bem definido. Sabe-se que *in vivo* ativa linfócitos B e T, o que pode contribuir para as alterações encontradas na sinóvia. (Pelletier e cols., 1993).

Além disso, a IL-1 e TNF- α estimulam a produção de enzimas críticas para a produção de óxido nítrico sintetase (NOS), ciclooxigenase-2 (COX-2) e protaglandinas (PGE). A expressão de NOS e COX-2 é significativa na OA, mas baixa ou ausente na cartilagem normal (Hedbom e cols., 2002). No início da osteoartrite há aumento da síntese de proteoglicanos, colágenos, proteínas não colágenas, hialuronato e ácido desoxiribonucleico (Ryu e cols., 1984), que aumentam em proporção à gravidade da lesão. Com a piora da doença, a síntese de proteoglicanos cai significativamente, isto é, o condrócito falha (Rezende e cols., 2000).

Contrabalançando o efeito das citocinas, existem os fatores de crescimento (FGF – fator de crescimento básico de fibroblastos, TGF – transforming growth factor beta, IGF1 – insulin like growth factor –1) e TIMP – inibidor tissular de metaloproteinases, que inibem a ação das metaloproteinases (Morales e cols., 1990). O TIMP liga-se às metaloproteinases (MMP) na proporção 1:1, neutralizando seus efeitos (Berenbaum, 2000). Em última análise, a osteoartrite é decorrente de um desequilíbrio entre os agentes catabólicos e anabólicos. Esse desequilíbrio leva a uma alteração estrutural que pode ser dividida em três fases (Berenbaum, 2000).

Fase 1: **Edema e microfraturas**: o primeiro sinal de mudança na cartilagem osteoartrítica é o aparecimento de edema da matriz extracelular, principalmente na camada intermediária. A cartilagem perde seu aspecto intumescido e microfraturas aparecem. Há uma perda focal de condrócitos, alternando com áreas de proliferação destas células.

Fase 2: **Fissuração:** as microfraturas se aprofundam e levam à formação de fendas na cartilagem. Às margens dessas fendas podem existir agrupamentos de condrócitos.

Fase 3: **Erosão:** o aprofundamento das fissuras provoca a fragmentação da cartilagem com exposição do osso subcondral e o aparecimento de microcistos em sua superfície. O osso subcondral tem sua remodelação acelerada e desenvolve esclerose por deposição de pequenas camadas de osso novo. Fragmentos da cartilagem ficam soltos dentro da cavidade articular e causam a inflamação sinovial leve observada na OA.

Resumindo, ocorre uma fibrilação da cartilagem, que, ao sofrer uma esfoliação contínua, tem a sua espessura reduzida. Os fragmentos da cartilagem são fagocitados pela membrana sinovial, produzindo uma inflamação crescente. O osso subcondral passa a receber um maior impacto devido à redução do amortecimento da cartilagem, tornando-se mais denso e hipertrofiado nas margens articulares, formando os osteófitos (Howel, 1986). A dor e a deformidade articular, são, em parte, devidas ao enfraquecimento dos ligamentos, cápsula articular e músculos, causado pelo desuso e pelo processo inflamatório contínuo. (Moskowitz e cols., 1993).

Quadro clínico e classificação

Segundo Kellgren e Lawrence (1957), baseados na presença e gravidade dos seguintes achados: redução do espaço articular, esclerose óssea e osteófitos, a OA de joelhos pode ser graduada em quatro estágios:

Grau I: Incerto – diminuição do espaço articular duvidosa e possível labiação osteofitária das bordas.

Grau II: Mínimo – osteófitos bem definidos e possível diminuição do espaço articular.

Grau III: Moderado – osteofitose múltipla moderada, diminuição do espaço articular bem definida e esclerose inicial de bordas.

Grau IV: Grave – ampla osteofitose, diminuição do espaço articular bem marcada e esclerose importante das bordas articulares.

A principal queixa é a dor articular de duração e intensidade variáveis de acordo com o estágio da doença. Nas fases iniciais, a dor é fugaz e episódica. Posteriormente, com a progressão da OA, torna-se contínua e difusa, do tipo mecânica (Prado e cols., 2001). A evolução do processo osteoartrítico leva à perda gradual da estabilidade articular, com contratura em músculos e estruturas capsulares e, conseqüentemente, à piora da dor e à limitação funcional de defesa. Outros sintomas incluem rigidez matinal de curta duração, sinais de inflamação articular, parestesias e disestesias (Seda, 2001).

1.3 - Condrocalcinose

McCarty et al., em 1962, descreveram uma entidade nosológica de expressão clínica semelhante à da artrite gotosa, diferindo dessa, em sua etiopatogenia. Examinando líquidos sinoviais de pacientes supostamente gotosos, McCarty e Hollander puderam verificar a existência de cristais com características morfológicas diferentes daquelas exibidas pelos uratos, os quais não eram digeridos pela uricase e se apresentavam com birrefringência

positiva fraca à luz de microscopia polarizada compensada. A esse conjunto foi proposta a designação de pseudogota (McCarty e Hollander, 1961).

A condrocalcinose é a segunda principal causa de doença por deposição de cristais. Estudos têm demonstrado uma prevalência de 9-18% na dependência da idade do grupo estudado, tendendo a aumentar com a idade (Rosenthal, 2007). Em uma pesquisa com radiografias de pacientes admitidos em uma unidade geriátrica, a prevalência foi de 15% nos indivíduos com 65-74 anos e 36% nos com 75-84 anos (Rosenthal e Ryan, 2000). Não se encontra na literatura a relação entre a prevalência em homens e mulheres. Sabe-se que as calcificações meniscais são mais comuns que na cartilagem hialina (Yang e cols.,1996). Essa doença pode ser assintomática, estar associada à sinovite aguda (pseudogota) ou a alterações estruturais (pseudoartrose), levando, também, em alguns casos, à incapacidade física (Xavier, 2001).

Pela sua alta prevalência, essa doença geralmente é reportada como associada a outras condições clínicas. As associações mais comuns são: hiperparatireoidismo, hemocromatose, hipotireoidismo, amiloidose, hipomagnesemia e hipofospatasia, entretanto nenhuma dessas associações foi comprovada (Halverson e Ryan, 2000). Muitos fatores podem influenciar a deposição do cristal, entretanto, destaca-se a importância da idade no processo de alteração da cartilagem normal ou o dano ao tecido local, relacionado à doença articular preexistente como causa de deposição do cristal; isso ocorreria por alteração da concentração dos proteoglicanos e dos fatores de inibição e pelo aumento do “turnover” do fosfato inorgânico (Ferrari, 2003).

Muitos estudos anteriores a cerca da patogênese da artrite por cristais de cálcio, voltavam sua atenção para as alterações dos níveis ou para a disponibilidade dos próprios componentes dos cristais, incluindo pirofosfato, fosfato e cálcio. Pouco é conhecido sobre a

influência dos níveis de cálcio, porém existem evidências de que alterações na concentração do pirofosfato e do fosfato influenciam fortemente esse depósito (Rosenthal, 2007). A formação de cristais de pirofosfato de cálcio é um processo extracelular, ocorrendo na zona intermediária da cartilagem hialina, onde existe uma perda precoce de proteoglicanos e condrócitos. Os relatos iniciais sugeriam que os depósitos eram exclusivamente intra-articulares, mas hoje sabe-se que podem ser encontrados em sítios extra-articulares como ligamento amarelo, dedos, pavilhões auriculares e tecidos para-articulares (Ferrari, 2003). O pirofosfato inorgânico (PPi) deriva da hidrólise enzimática de ATP (adenosina trifosfato) e sua concentração está elevada no líquido sinovial de portadores de condrocalcinose. A matriz cartilaginosa é um gel que facilita a reação de íons pirofosfato e cálcio. Uma vez formados e depositados nas estruturas fibrocartilaginosas, no líquido sinovial e na sinóvia, os cristais podem ativar os mediadores da inflamação, desencadear processos degenerativos na matriz e provocar proliferação focal na sinóvia (Xavier, 2001).

O pirofosfato inorgânico é o componente aniônico do cristal de CPPD, portanto sua presença é fundamental para a formação desses cristais (Rosenthal, 2000). Os níveis plasmático e urinário de pirofosfato inorgânico (PPi) não estão elevados em pacientes com doença por deposição de CPPD, entretanto a concentração de PPi no líquido sinovial está elevado na maioria das articulações acometidas por tal patologia (Halverson e Ryan, 2000). Permanece controverso se o pirofosfato é gerado extracelularmente ou é produzido dentro da célula e depois transportado para o espaço extracelular (Costello e Ryan, 2004). São duas as teorias para a presença de PPi extracelular: escoamento do PPi intra articular ou sua saída junto com os outros produtos celulares; ou sua liberação através da degradação de ATP extracelular por ectoenzimas, incluindo a nucleotídeo trifosfato pirofosfohidrolase

(NTPPPH) (Doherty e cols., 1996). Sabe-se que os condrócitos que superproduzem PPi apresentam níveis mais elevados de proteínas como a transglutaminase (Rosenthal, 2007) e maior sensibilidade aos efeitos dos fatores de crescimento (Rosenthal, 2000). As transglutaminases estão envolvidas, no osso e na cartilagem, com a mineralização da matriz e ativação de fatores de crescimento. Acredita-se que elas favorecem a formação dos cristais de cálcio através da estabilização da matriz (Costello e Ryan, 2004). Estudos histológicos demonstraram condrócitos anormalmente grandes perto dos cristais de CPPD. Esses condrócitos assemelham-se aos responsáveis pela mineralização da matriz na camada de crescimento (Rosenthal, 2000). A hiperprodução de PPi é estimulada por ascorbato, Fator β de Transformação de Crescimento (TGF β), ácido retinóico e hormônios tireoidianos; e é inibida pelo probenecide, IGF-1 e IL-1 (Halverson e Ryan, 2000). As vias de sinalização envolvidas na modulação da geração do PPi são a proteína C Kinase e a adenil ciclase (Fam, 2000). Muito entusiasmo foi gerado há seis anos com a descoberta de uma proteína transmembrana ANKH como uma transportadora de pirofosfato. O interesse nessa proteína como causa de doença por depósito de CPPD foi aguçado com a descoberta de que algumas famílias com doença por deposição de CPPD tinham mutações nesse gene. Essa mutação aumenta os níveis de pirofosfato extracelular, favorecendo a formação de cristais (Rosenthal, 2007). O efeito da proteína ANKH é bloqueado pelo probenecide, um inibidor orgânico do transporte aniônico, anteriormente reportado como responsável pela diminuição da produção de PPi pelo condrócito (Hirose e cols., 2002). O TGF β -1 é o principal fator de crescimento que eleva a produção de PPi pelo condrócito normal. Condrócitos adultos são muito mais responsivos ao TGF β -1 que os de animais jovens (Hirose e cols., 2002).

A integridade e a composição da matriz também afetam a formação de cristais de CPPD. Evidências histológicas demonstraram matriz anormal nos locais de deposição de cristais de CPPD. As fibras de colágenos estavam fragmentadas, os proteoglicanos estavam alterados em tipo e quantidade e novas proteínas apareceram (Rosenthal, 2000).

O diagnóstico definitivo de condrocalcinose é dado se for demonstrada a presença de cristais de CPPD em tecidos (biopsia/necropsia) ou no líquido sinovial (difração por r-x ou eletrônica) ou se cristais compatíveis com CPPD são demonstrados na microscopia de luz polarizada compensada e calcificações típicas são encontradas nas radiografias. São consideradas típicas as calcificações punctiformes e lineares em fibrocartilagens, cartilagem articular hialina e cápsula articular, especialmente se forem bilaterais (Rosenthal e Ryan, 2000). Nos joelhos o comprometimento tricompartmental é comum, principalmente nas articulações patelo-femoral e a calcificação no menisco é mais freqüente que na cartilagem hialina. Se apenas um dos critérios estiver presente, então se trata de um diagnóstico provável (Rosenthal e Ryan, 2000).

Na microscopia de luz polarizada os cristais de CPPD apresentam birrefringência positiva fraca, ou seja, nos quadrantes 1 e 3 ocorre um efeito aditivo (os eixos de menor vibração do cristal e do compensador de gipsita são coincidentes) e o cristal apresenta-se em azul. Inversamente, nos quadrantes 2 e 4 os efeitos são subtrativos (os eixos de menor vibração do cristal e do compensador de gipsita são perpendiculares) e o cristal apresenta-se amarelo (Samara, 1972). Vale ressaltar que os cristais aparecem sob a forma de paralelepípedos ou são rombóides à microscopia de luz polarizada. Nas condições inflamatórias agudas são em sua maioria intracelulares, e nas condições predominantemente degenerativas estão mais comumente livres no líquido sinovial (Xavier, 2001).

Quadro clínico

As manifestações clínicas são bastante variadas e podem mimetizar diversas patologias, recebendo em muitos casos o prefixo “pseudo”:

Pseudogota: aproximadamente 25% dos indivíduos com doença por deposição de cristais de cálcio exibem esse padrão (Halverson e Ryan, 2000). É caracterizada por uma inflamação aguda que pode durar alguns dias até duas semanas, de início abrupto e auto limitada. Quase metade das crises envolvem os joelhos, entretanto qualquer outra articulação pode ser acometida. A crise pode ocorrer espontaneamente ou ser provocada por traumas, cirurgias ou outras doenças (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral).

Pseudoreumatóide: acomete aproximadamente 5% dos indivíduos. Apresenta-se como poliartrite simétrica, com presença de fadiga, rigidez matinal e, em alguns casos, fator reumatóide positivo.

Pseudo osteoartrite: presença de alterações estruturais, dor crônica, sem inflamação exuberante e sem caráter simétrico.

Assintomática: encontro ocasional de calcificações nas radiografias.

1.4 - Condrocalcinose versus Osteoartrite de Joelho

A osteoartrite e a condrocalcinose são doenças reumáticas bastante freqüentes, principalmente em indivíduos idosos (Derfus e cols., 2002). Ambas aumentam de prevalência com a idade, independentemente uma da outra, embora possam ser comumente vistas juntas numa mesma articulação, como nos joelhos (Neogi e cols., 2006). Fatores

predisponentes como alteração articular prévia e doenças metabólicas (hipotireoidismo e hemocromatose), foram descritos nas duas patologias. Embora a deposição intra-articular de cristais de CPPD possa ser observada em estágios avançados da OA (Reuge e cols., 2001), a ocorrência desses depósitos durante a sua evolução, ou ainda, a sua relação com a OA inflamatória não foi suficientemente elucidada.

Apesar dos recentes avanços na tentativa de se elucidar os aspectos dos mecanismos celulares e moleculares da condrocalcinose e da osteoartrite, ainda não se identificou uma relação causal direta entre elas. Sabe-se que as articulações de pacientes com condrocalcinose familiar desgastam-se mais rapidamente que articulações normais, e que os cristais de CPPD são capazes de promover uma degradação na matriz sinovial e na cartilagem (Al-Arfaj, 2002). *In vitro*, a exposição de monócitos, sinoviócitos e neutrófilos humanos aos cristais de CPPD, resultam na liberação de mediadores proinflamatórios e quimiotáticos. De acordo com esse modelo há uma estreita relação entre a presença de cristais de CPPD e inflamação (Sanchis e cols., 2005). A nucleosídeo trifosfato-pirofosfotidrolase (NTPPPH) é parte de uma grande molécula de natureza protéica encontrada na camada intermediária da cartilagem articular, e age na catalização da degradação do ATP em AMP e PPi (Costello e Ryan, 2004). Duas proteínas da membrana celular do condrócito parecem exibir atividade da NTPPPH. Uma delas, a proteína da camada intermediária da cartilagem (CILP) apresenta aumento da sua expressão paralelamente ao aumento da idade e da presença de condrocalcinose (Hirose e cols., 2002). A outra, a glicoproteína de membrana celular 1 (PC-1), membro da família da fosfodiesterase nucleotídeo pirofosfatase (que inclui a PC-1 e B10), quando está com sua expressão aumentada, resulta na elevação dos níveis de PPi (Hirose e cols., 2002). Acredita-se, entretanto, que tal aumento deva-se à inibição do fator de crescimento insulín

– like e não pela atividade da NTPPPH (Costello e Ryan, 2004). Articulações com quadro grave de osteoartrite mostram alterações semelhantes quanto à presença de PC1 e B10 e na atividade de NTPPPH. O PPi extracelular que é crucial para a manutenção da função da cartilagem, também é componente da porção aniônica do CPPD, portanto níveis elevados de pirofosfato inorgânico extracelular favorecem o aparecimento de cristais de cálcio (Yamakawa e cols., 2002).

De um ponto de vista investigacional, o que permanece incógnito é o grau de participação dos cristais de cálcio nas formas inflamatórias e não inflamatórias da osteoartrite. Esses dados serão de grande valia no tratamento desta situação clínica.

2 - OBJETIVO

Avaliar o grau de participação dos cristais de pirofosfato de cálcio na osteoartrite de joelhos com ou sem alterações flogísticas.

3 - MATERIAL E MÉTODO

3.1- Amostra

Após anuência para participar do estudo, documentada através do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1), foram avaliados vinte pacientes do Ambulatório de Osteoartrite da Disciplina de Ortopedia do Hospital das Clínicas - Unicamp com queixa de dor nos joelhos uni ou bilateral. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Foram critérios de inclusão nesse estudo: (a) idade superior a sessenta anos; (b) critérios diagnóstico de osteoartrite em joelhos. Foram fatores de exclusão: (a) idade inferior a sessenta anos; (b) patologias de base graves e não controladas no momento do estudo ou nos seis meses prévios, como alterações cardíacas, respiratórias, renais, gastrintestinais, hepáticas e psiquiátricas; (c) artroscopia ou cirurgias prévias nos joelhos; (d) artrocenteses de repetição; (e) infiltração intra-articular com corticóide ou ácido hialurônico no último ano; (f) diagnóstico de doenças difusas do tecido conjuntivo; (g) pacientes com contra-indicação à realização dos exames propostos, como fobias, alergia a anestésicos ou presença de material metálico no organismo.

3.2 – Instrumentos de avaliação

Após exame físico por reumatologista habilitado, foram formados dois grupos: gonalgia com e sem sinais inflamatórios. Com base nesse exame, foi selecionado o joelho em que estava presente a artrite, caracterizada clinicamente pela presença de aumento de temperatura e/ou volume. Tal avaliação foi realizada por dois examinadores e, em casos de

divergência, um terceiro examinador era acionado. Na ausência dos sinais inflamatórios optava-se pelo joelho com queixa álgica mais importante. Todos os pacientes foram submetidos à realização de radiografia plana de joelhos em incidência ântero-posterior e perfil com flexão de trinta graus, tomografia computadorizada (CT) do joelho e ressonância nuclear magnética (RNM) de joelho.

A radiografia foi realizada na posição ortostática e visão em perfil com trinta graus de flexão, para avaliar a presença de sinais de osteoartrite (diminuição da fenda articular, osteófitos ou ambos) e presença de condrocalcinose radiológica (Sanchis e cols., 2005).

A tomografia computadorizada foi realizada no equipamento marca Elscint, modelo Helicat Flash (Marconi). Os parâmetros do exame foram: fatores de exposição 120 kV e 101 mAs; SC 430mm; SW1,3mm; ST 52,1s e Z 3,5s. FOV 430. cortes 3,2 x 3.0 e PIT 2.

A ressonância magnética foi realizada no equipamento marca Elscint, modelo Prestige 2T (Israel). A aquisição de imagens da articulação do joelho foi feita nos planos axial, coronal e sagital, nas seqüências ponderadas T1 e T2, sem a utilização de contraste paramagnético. As especificações foram seguidas conforme protocolo da Radiologia da Unicamp, descritas a seguir: cortes sagital, coronal e axial em T1 : TR/TE : 400-750/15-20; matriz: 256 x 192. Em T2: TR/TE: 2500-3500/60-80; matriz: 256 x 192. Cortes de 4mm e FOV 17 X17.

A coleta de líquido sinovial foi realizada através de artrocentese com acesso retropatelar medial, usando seringa plástica de 1ml e uma agulha calibre vinte, após precauções de assepsia e antissepsia de rotina. Esse procedimento foi realizado imediatamente antes da realização de cirurgia para colocação de prótese ou artroscopia, conforme indicação clínica de cada paciente. Naqueles com indicação de artroscopia, foi realizada lavagem da cavidade articular com debridamento e correção das alterações encontradas.

Dezoito amostras de Líquido sinovial (LS) foram examinadas imediatamente após a colheita (em dois pacientes não foi possível colher o LS). Como a maioria dos cristais de CPPD não são birrefringentes (Ivorra e cols, 1999) ou têm birrefringência positiva fraca (Derfus e cols., 2001), a detecção do cristal foi feita primeiro por avaliação microscópica comum e a identificação confirmada por microscopia de luz polarizada e, a seguir, compensada. Sabendo-se que a reprodutibilidade dos resultados em análise microscópica estão relacionadas ao treino do observador (Sanchis e Pascual, 2005), as amostras colhidas foram avaliadas por uma única pessoa com vasta experiência na identificação desses cristais.

O LS também foi enviado para dosagem de cálcio no dia da colheita (cálcio 1) e, noventa e seis horas após a primeira dosagem (cálcio2). Esse intervalo foi utilizado baseado no estudo de McCarty e cols. (1962) que, examinando uma mesma amostra de LS, constataram o desaparecimento dos cristais noventa e seis horas após a colheita, sugerindo a sua dissolução. Lozada e cols e Mann (Samara, 1972) encontraram altos níveis de cálcio no LS e não há referências à visualização de cristais nos casos estudados por esses autores, o que pode ser considerado uma confirmação dessa fase solubilizante do cristal.

3.3 – Análise Estatística

Para descrever o perfil da amostra, segundo as diversas variáveis em estudo, foram desenvolvidas tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo e exames) e estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) para as variáveis contínuas (idade e dosagem de cálcio).

Na análise das dosagens de cálcio (amostras pareadas) foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon.

Na comparação das dosagens de cálcio e a variável artrite foi utilizada a Análise de variância (ANOVA) com transformação Rank.

Para verificar a associação entre a variável artrite e os diversos exames de imagem foi utilizado o teste exato de Fisher.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

4 - RESULTADOS

Foram avaliados vinte pacientes, sendo dezenove do sexo feminino, com média de idade de 66,7 anos (60-76 anos desvio padrão 4,61). Todos apresentavam gonalgia uni ou bilateral. Cinquenta e cinco por cento (11 pacientes) apresentavam sinais clínicos de flogose no joelho examinado ou história de artrite não séptica, descrita no prontuário. Na tabela 1, verificamos que a radiografia foi o exame que menos alterações evidenciou, entretanto com relação à condrocalcinose o seu resultado foi igual ao da RNM.

Pacientes com artrite (55%)			
	Sem alterações	Condrocalcinose	Corpo Livre
Radiografia	7 (63%)	1 (9%)	3 (27%)
Tomografia	5 (45%)	3 (27%)	3 (27%)
Ressonância	5 (45%)	1 (9%)	5 (45%)

Tabela 1: Achados nos diversos exames de imagem entre os pacientes com artrite

Na tabela abaixo podemos observar os resultados obtidos, por paciente, nesse estudo.

	Joelho	sexo	idade	rx	ct	rm	ca1	Ca2	mo	vas	artrite
1	e	f	61	n	n	n	Sem	líquido	sinovial	10	n
2	e	f	67	n	n	n	7	7	n	5	n
3	e	f	66	n	n	n	8	8	n	8	s
4	e	f	63	n	n	n	7,6	7,7	n	10	n
5	d	f	61	n	n	n	7,7	7,5	n	5	n
6	d	f	63	n	n	n	7,4	7,5	n	10	n
7	e	f	73	n	n	n	7,4	7,6	n	10	S
8	d	f	73	n	n	n	5,5	5	n	7	N
9	e	f	67	cl	cl	cl	8,1	7,9	n	5	S
10	e	f	70	cl	cl	cl	Sem	líquido	sinovial	9	N
11	d	f	76	cl	cl	cl	7,1	7,4	n	0	S
12	d	f	60	n	cl	cl	Sem	líquido	sinovial	10	N
13	d	f	66	cl	cl	cl	6,5	6	n	9	S
14	d	f	66	n	s	n	viscoso	viscoso	s	8	N
15	d	f	66	n	n	n	5,5	6	n	8	S
16	d	f	68	n	s	n	8	7,7	s	10	S
17	d	f	68	n	cl	cl	8,4	8	n	8	S
18	d	f	60	n	n	cl	6,4	6,2	n	10	S
19	d	f	67	n	n	n	8,1	8	n	8	S
20	e	m	73	s	s	s	viscoso	viscoso	s	8	S

Tabela 2: Resultados

N: ausência da variável

S: presença da variável

Cl: corpo livre

4.1 - Radiografia de joelhos

Foram encontrados quatro pacientes com corpos livres intra articulares e apenas um com imagem calcificada na projeção dos meniscos, que se assemelha às encontradas na deposição de cristais de CPPD. Os demais, 75%, não apresentavam imagens sugestivas de

condrocalcinose. Todos apresentavam alterações compatíveis com osteoartrite, nos graus II a IV de Kellgren e Lawrence.

Entre os nove pacientes que não apresentavam artrite (45%), 78% apresentavam artrose e um (22%), corpo livre intrarticular. Daqueles onze com artrite (55%), 63% apresentavam artrose, três pacientes (27%), corpo livre intrarticular e apenas um (9%), condrocalcinose.



Figura 4 :Imagem calcificada em projeção de menisco sugestiva de doença por depósito de CPPD

Achados Radiográficos			
	Sem alterações	Condrocalcinose	Corpo Livre
Radiografia	15 (75%)	1 (5%)	4 (20%)

Tabela 3: Achados radiográficos

Radiografia com condrocalcinose	
Pacientes com artrite	100%
Pacientes sem artrite	0%

Tabela 4: Presença de condrocalcinose radiográfica versus artrite

4.2 - Tomografia computadorizada de joelhos

Foram identificados três pacientes com condrocalcinose em topografia de meniscos e seis com presença de corpo livre. Cinquenta e cinco por cento (11) apresentavam alterações compatíveis com osteoartrite apenas.

Entre os pacientes com artrite, dois (19%) apresentavam condrocalcinose; já nos sem artrite, apenas um (11%) apresentou tal alteração. Em 45% de ambos os grupos, havia apenas alterações compatíveis com osteoartrite. A presença da condrocalcinose foi independente da presença da artrite. (Fisher $p = 0,835$).

Achados Tomográficos			
	Sem alterações	Condrocalcinose	Corpo Livre
Tomografia	11(55%)	3 (15%)	6 (30%)

Tabela 5: Achados na tomografia computadorizada de joelhos

Tomografia com condrocalcinose	
Pacientes com artrite	2 (67%)
Pacientes sem artrite	1 (33%)

Tabela 6: Presença de condrocalcinose na CT versus presença ou ausência de artrite

4.3 - Ressonância nuclear magnética

Apenas um paciente apresentava imagem de condrocalcinose (o mesmo paciente com imagem calcificada em topografia de menisco revelada pela radiografia de joelho). Sete pacientes possuíam RNM com imagem de corpo livre intra articular e doze (60%), osteoartrite. Entre os pacientes que não apresentavam artrite, foram encontrados, em 22%, corpos livres e, em nenhum, condrocalcinose. Já entre os que tinham artrite, foi evidenciada a presença de condrocalcinose em um (9%) e no restante, metade apresentava imagem na

RNM compatível com corpo livre e a outra metade, osteoartrite. Também não foi estabelecida relação entre os achados radiológicos de condrocalcinose e a presença de artrite ($p=0,2587$).

Achados na Ressonância			
	Sem alterações	Condrocalcinose	Corpo Livre
Ressonância	12 (60%)	1 (5%)	7 (35%)

Tabela 7: Achados na ressonância nuclear magnética (RNM)

Ressonância com condrocalcinose	
Pacientes com artrite	100%
Pacientes sem artrite	0%

Tabela 8: Presença de condrocalcinose na RNM versus artrite

4.4 - Dosagem do cálcio

Foi dosado o cálcio no líquido sinovial (LS) de quinze pacientes. Em três, não foi possível a obtenção do líquido sinovial, pois a quantidade presente era insuficiente para aspirá-lo. Em dois outros casos o líquido sinovial estava extremamente viscoso e não foi possível a leitura do resultado pelo aparelho, mesmo após tentativa de diluição. Um dos pacientes cujo líquido estava viscoso era o que apresentava condrocalcinose nos três métodos de imagem utilizados.

A média do cálcio¹ foi 7,25 mg/dl (5,5 – 7,4) e do cálcio², 7,17 mg/dl (5,0 – 7,5). Não houve diferença significativa entre essas dosagens ($p=0,237$).

Quando se comparou a dosagem de cálcio¹ e ², com a presença de artrite, também não se encontrou diferença estatística ($p=0,918$).

4.5 - Análise de microscopia óptica

Entre os dezessete líquidos sinoviais examinados, foi encontrada a presença de cristais de pirofostato de cálcio em três deles, sendo que dois dos líquidos eram provenientes de um paciente com artrite e outro de um paciente sem artrite. Ressalta-se que ambos os líquidos estavam extremamente viscosos.

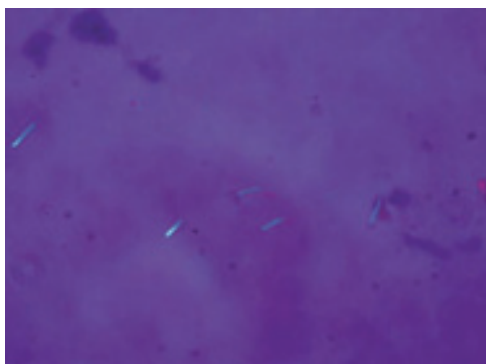


Figura 5: Cristais de pirofosfato de cálcio na análise de LS por microscopia óptica.

5 – DISCUSSÃO

Discute-se amplamente na literatura o quanto os cristais de cálcio são relevantes para o desenvolvimento da osteoartrite ou se são apenas produtos, ou ainda, marcadores da doença em si. Para dificultar ainda mais essa questão, observa-se que ambas podem ocorrer com certa frequência isoladamente e que, tanto a condrocalcinose quanto a osteoartrite, estão relacionadas com o avançar da idade e com alguns fatores metabólicos

Estudos mostram uma prevalência de condrocalcinose de 9-18% (Rosenthal, 2007). Neste estudo encontrou-se uma prevalência de 15%, semelhante às descritas na literatura, embora se tenha usado a tomografia computadorizada que é mais sensível e, nos demais trabalhos, o diagnóstico de condrocalcinose foi baseado apenas nos achados radiográficos. Se nos orientarmos apenas pela radiografia, a prevalência deste estudo diminui para apenas 5%. Não se pode desconsiderar o fato de que as estatísticas utilizaram, para o diagnóstico de condrocalcinose, a deposição de cristais de CPPD em qualquer articulação e não apenas no joelho. Nada impede que os pacientes deste trabalho apresentem depósitos em outras articulações que não nos joelhos e que, portanto, não foram consideradas.

Derfus e cols. (2002) observaram que 60% dos pacientes submetidos a artroplastia total de joelhos apresentavam cristais patológicos de cálcio (CPPD e BCP) no LS. Entre todos esses pacientes com cristais no LS, apenas 31 % apresentavam imagem radiológica sugestiva dessa patologia. Isso provavelmente ocorreu por variações na qualidade das radiografias e pela escassez de cartilagem nos estágios finais da doença. Das quinze articulações com osteoartrite grau IV de Kelgren e Lawrence, 93% apresentavam cristais de CPPD ou BCP intra-articular, ou seja, articulações com cristais possuíam maiores índices radiológicos que as sem cristais. Neste estudo não foi encontrado nenhum paciente com cristais de CPPD no

LS que não houvessem sido demonstrados anteriormente nos exames de imagem realizados. Todos os pacientes deste estudo foram selecionados em um hospital terciário, o que sugere uma patologia mais avançada, portanto, dos vinte selecionados, dez estavam aguardando PTJ. Embora não tenha sido objeto deste estudo, pôde ser observado que, entre os três pacientes nos quais foram identificados cristais de CPPD, dois deles foram submetidos à cirurgia de prótese total de joelho (PTJ). Reuge e cols. (2001) também perceberam que uma maior proporção de pacientes com osteoartrite e condrocalcinose de joelhos necessitaram de intervenção cirúrgica, sugerindo uma pior evolução quando essa associação estava presente.

As bases para o dano da cartilagem pelos cristais são apenas conjecturais. Teoricamente, os cristais na cartilagem poderiam agredir diretamente os condrócitos. Entretanto, em espécimes patológicas, os cristais são raramente encontrados em contato com os condrócitos e, menos freqüentemente ainda, englobados por eles. É mais provável que o dano à cartilagem resulte da liberação de citocinas degradadoras de matriz pelas células de linhagem sinovial que fagocitam os cristais, ou da secreção de citocinas que estimulam o condrócito a gerar moléculas degradadoras de matriz (Cheung, 2000). A infusão de cristais de CPPD em joelhos de coelhos submetidos a “stress” mecânico demonstrou uma exacerbação da degeneração (Fam e cols.,1995). Devido à associação com alterações inflamatórias na cartilagem e na sinóvia da osteoartrite, os cristais de CPPD parecem aumentar o risco de progressão de doença. Neogi e cols. (2006), entretanto, não demonstraram um efeito deletério dos cristais de CPPD na perda da cartilagem. Eles acreditam que os cristais de CPPD são um marcador para condrócitos metabolicamente ativos. Alguns mediadores inflamatórios que estão aumentados na osteoartrite promovem a transformação desses condrocitos na sua forma hipertrófica e com calcificação

subseqüente. A presença de condrócitos hipertróficos não está apenas associada com a propensão de gerar PPi e de calcificar a matriz extracelular (principalmente nos estágios iniciais de OA – Reuge e cols., 2000), mas também com a síntese desregulada dessa matriz, caracterizada pela diminuição do colágeno tipo II, e aumento da MMP 13 e expressão do colágeno tipo X (Neogi e cols., 2006).

Condrócitos encontrados em cartilagem com CPPD são conhecidos por produzir mais PPi extracelular que cartilagens normais ou mesmo cartilagem osteoartrítica sem cristais de CPPD (Neogi e cols., 2006).

Os cristais de CPPD têm potencial de promover a expressão de metaloproteinases e citocinas inflamatórias (Neogi e cols., 2006). Baixos graus de inflamação, como os induzidos pelos cristais de cálcio, podem perpetuar a formação de cristais através de alterações no fenótipo do condrócito (Rosenthal, 2007). Na cartilagem, a formação de cristais de CPPD pode ocorrer quando grande quantidade de PPi está na presença de fatores estimulantes de crescimento (Reuge e cols., 2001). O PPi é gerado tanto extracelularmente, devido à atividade da ectoenzima NTPPH que cliva o ATP em AMP e PPi, quanto intracelularmente, como um produto da biossíntese do colágeno e outros processos celulares (Fam, 2000). O aumento de PPi no LS foi demonstrado em joelhos com OA e naqueles com OA associado à doença por deposição de CPPD e, permaneceu normal em joelhos sãos, mesmo com o aumento da idade (Doherty e cols., 1996). Em contrapartida, níveis baixos de PPi no LS ocorrem em joelhos com artrite reumatóide. Tais observações sugerem que o aumento da concentração do PPi age como uma resposta hipertrófica ao dano articular (Doherty e cols., 1996). Se isso for verdade, os níveis de PPi devem se correlacionar com alterações estruturais da cartilagem articular.

A formação de cristais, seu crescimento, dissolução e depósito nas articulações são um fenômeno complexo (Doherty e Dieppe, 1988) e, a identificação e quantificação dos cristais no líquido sinovial, extremamente problemática (Doherty e cols., 1996). A dificuldade advém de problemas técnicos e interpretações errôneas. Na rotina diária, a sensibilidade de detecção de cristais de CPPD em líquidos sinoviais foi de 12% (Hasselbacher, 1987). Entretanto, um estudo demonstrou uma sensibilidade de 92,7% e especificidade de 92,1% na identificação de cristais CPPD, quando realizado um treinamento específico (Lumbreras e cols., 2005). Ressalta-se também que as taxas de falso negativo na identificação de cristais de CPPD são particularmente altas (Fam, 2000). Portanto, para minimizar esse risco de interpretação, todos os LSs foram examinados simultaneamente por dois profissionais, sendo um deles extremamente experiente nesse tipo de análise. Independente disso, a identificação microscópica dos cristais ainda é considerada o padrão ouro no diagnóstico de doenças por deposição de cristais de CPPD (Chen e Schumacher, 2006).

A presença de cristais na cavidade articular parece ser um fator essencial na indução da inflamação articular. Os cristais de CPPD são encontrados no LS de pacientes durante os ataques agudos (Sanchis e Pascual, 2005). Injeção de cristais em articulações caninas induziram uma resposta inflamatória aguda (McCarty, 1966). In vitro, a exposição de monócitos, sinoviócitos e neutrófilos humanos aos cristais de CPPD resultou em um aumento de mediadores quimiotáticos e proinflamatórios (Sanchis e Pascual, 2005). Doherty demonstrou previamente que não há relação entre a inflamação observada clinicamente nos joelhos e a presença de altos níveis de PPI no LS; entretanto, acredita que isso possa estar relacionado à deposição de cristais de CPPD. Em um estudo mais recente, o mesmo autor detectou aumento dos níveis de PPI no LS em mulheres e indivíduos mais velhos, provavelmente refletindo uma doença mais difusa, com maior envolvimento

compartimental dos joelhos e uma tendência ao depósito de CPPD nesses indivíduos (Doherty e cols., 1996). Sanchis e Pascual (2005) demonstraram a regular presença de cristais de CPPD na cavidade articular dos joelhos, mesmo na ausência clínica de inflamação. Os cristais foram observados em amostras de LS de pacientes com episódios inflamatórios anteriores e naqueles pacientes que nunca tinham tido artrite. Portanto, embora a presença de cristais possa, de fato, ter um papel desencadeante no processo inflamatório, isso não necessariamente resulta na inflamação articular (Sanchis e Pascual, 2005). Os mesmos autores demonstraram presença de células (a maioria mononuclear) contendo cristais de CPPD intracelular mesmo em articulações não clinicamente inflamadas. Os cristais intracelulares foram primeiramente descritos em articulações com inflamação nessa patologia, posteriormente também foram descritos cristais fagocitados em LS de pacientes com osteoartrite (Gibilisco e cols., 1985). Nesse mesmo trabalho foi observado um aumento de celularidade no líquido sinovial e a presença de polimorfonucleares, indicando a presença de um baixo grau de inflamação nos pacientes com artropatia por CPPD, sem inflamação clínica no momento da coleta do LS. Complementando, a contagem de células e a percentagem de polimorfonucleares foram similares nos pacientes com joelhos assintomáticos, naqueles com dor crônica, sugerindo que a dor não está relacionada a tais achados. Esses dados conferem com nossos achados pois, dos três pacientes com cristais de CPPD, um não apresentava sinais clínicos de inflamação. Em contrapartida, notamos onze pacientes com sinais clínicos de artrite, ou seja, outros nove apresentavam artrite não relacionada à presença de cristais. Em alguns deles foi observada a presença de corpos livres intra-articulares que poderiam justificar a alteração clínica; entretanto, ainda assim, quatro pacientes não apresentaram alterações

outras que não a osteoartrite nos exames de imagem que justificassem a presença da inflamação.

A avaliação radiológica dos joelhos pode apresentar alguns problemas: a padronização da posição, a qualidade do filme e falhas do observador. Para tentar minimizar esse erro, utilizou-se sempre o mesmo técnico de r-X, o mesmo aparelho e filme, e os exames foram avaliados pela mesma pessoa. Embora a análise do líquido sinovial seja o exame de escolha para o diagnóstico de doença por deposição de CPPD, na prática diária são as radiografias que fazem esse diagnóstico (Rosenthal, 2000). A sensibilidade da radiografia plana de joelhos para condrocalcinose está em torno de 39% (Fisseler e Muller, 1992), o que mostra a necessidade de outros exames de imagem para isso. A tomografia computadorizada pode detectar depósitos mineralizados nas articulações, mas raramente é usado como exame de imagem em articulações doloridas (Suan e cols., 2005), e a ultrassonografia tem seu uso muito limitado, pois é totalmente dependente da habilidade e experiência do examinador (Rosenthal, 2000). Chen e Schumacher (2006) nos lembram que a ressonância magnética não é útil na visualização de calcificações, embora demonstre muito bem alterações ósseas e de partes moles. As técnicas atuais de ressonância nuclear magnética (RNM) são bastante desapontadoras no diagnóstico da condrocalcinose (Abreu e cols., 2004). A RNM é considerada particularmente ruim na diferenciação entre rotura meniscal e depósito de cristais de CPPD, uma vez que ambos apresentam hipersinal (Rosenthal, 2000). Suan e cols. (2005) demonstraram que a RNM “high field” é melhor para a detecção de depósitos de cristais de CPPD, que as “low field”, entretanto, a presença de depósitos de CPPD nos tecidos analisados não foi confirmada. Conseguiram, também, comprovar que a RNM “high field” foi mais sensível na detecção de condrocalcinose em joelhos, demonstrando um maior número de superfícies articulares envolvidas e depósitos no menisco que a

tomografia, a radiografia e a artroscopia (Suan e cols.,2005). Entretanto, não foi utilizado RNM “high field” neste estudo, e os resultados foram inferiores ao da CT e da radiografia.

6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos estudos a cerca das modalidades de imagens para diagnóstico dos depósitos de cálcio são necessários não apenas para melhorar a sensibilidade do diagnóstico de tal patologia, mas também para entender como esses depósitos se comportam ao longo do tempo, e, o quanto sua localização, tamanho ou outras características afetam a apresentação clínica da condrocalcinose.

Avanços na biologia molecular têm demonstrado que os cristais, ou mesmo o aumento do PPi, podem ter um papel desencadeante no processo inflamatório, entretanto, nada pode ser afirmado em relação à inflamação articular clinicamente evidenciável.

7 - CONCLUSÃO

Não foi possível estabelecer relação entre a presença de cristais de pirofosfato de cálcio e a ocorrência de osteoartrite inflamatória nos joelhos.

Ressalta-se que o número de pacientes foi pequeno, o que pode ter comprometido as análises. Sugere-se que um estudo mais amplo, talvez utilizando apenas a radiografia e a tomografia computadorizada como exames de imagem seja realizado para comprovar os resultados encontrados.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU M, JOHNSON K, CHUNG C, LIMA J, TRUDELL D, TERKELTAUB R, PE S, RESNICK D. Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the Knee: anatomic, radiographic, MR imaging and histologic study in cadavers. *Skeletal Radiol* 2004; 33: 392-398.

AL-ARFAJ AS. The relationship between chondrocalcinosis and osteoarthritis in Saudi Arabia. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 493-496.

ALBERTS B, BRAY D, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K, WATSON JD. *Molecular Biology of the Cell*, 3o.ED. Garland Publishing Inc. NY, 1994

BEREMBAUM F. Osteoarthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: *Primer in Rheumatic Disease*. Atlanta: Arthritis Foundations, 2001 pp.285-289

CHAHADE WH, GIORGI RDN, PASTOR EMH. Osteoartrose. *Rev Bras Med*. 2001; 58 (5): 304-14.

CHEN LX, SCHUMACHER HR. Current trends in crystal identification. *Curr Opin Rheumatol*, 2006; 18: 171-173.

CHEUNG HS. Calcium crystal effects on the cells of the joint: implications for pathogenesis of disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12: 223-227.

CONCOFF AL, KALUNIAN KC. What is the relation between crystals and osteoarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Sep;11(5):436-444.

COSTELLO J, RYAN L. Modulation of chondrocyte production of extracellular inorganic pyrophosphate. *Cur Opin Rheum* 2004; 289: 265-70.

DEAN DD, WOESSNER JF. Extracts from human articular cartilage contain an inhibitor of tissue metalloproteinases. *Biochem, J.* 1985; 218: 277-84.

DERFUS BA, KURIAN JB, ROSENTHAL AK. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):570-4.

DOHERTY M, DIEPPE P. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Rheum Dis Clin N Am* 1998; 14: 395-414.

DOHERTY M, DIEPPE P, WATT I. Pyrophosphate arthropathy: a prospective study. *British Journal Rheumatol.* 1993; 32:189-196.

DOHERTY M, BELCHER C, REGAN M, JONES A, LEDINGHAM J. Association between synovial fluid levels of inorganic pyrophosphate and short term radiographic outcome of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 432-436.

FAM AG. What is new about crystals other than monosodium urate? *Curr Opin Rheumatol.* 2000, 12:228-234.

FAM AG, MORAVA-PROTZNER I, PURCELL C, YOUNG BD, BUNTING PS, LEWIS AJ. Acceleration of experimental lapine osteoarthritis by calcium pyrophosphate microcrystalline synovitis. *Arthritis Rheum.* 1995 Feb;38(2):201-210.

FELSON DT, ZHANG Y, HANNAN MT et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum* 1997; 40:728-733.

FERRARI AJL. Doença por depósito de pirofosfato de cálcio. *Rev Bras Med* , 2003 5(4):90-94.

FISSELER-ECKHOFF A, MULLER KM. Arthroscopy and chondrocalcinosis. Arthroscopy 1992; 8: 98-104.

FOLDES K. Knee chondrocalcinosis: an ultrasonographic study of the hyaline cartilage. Clin Imaging. 2002 May-Jun;26(3):194-6.

FULLER R, HIROSE-PASTORE. Osteoartrose. In: Yoshinary, NH, Bonfa EDO, 2000 Reumatologia para o clínico. São Paulo, Roca, 139-48.

GIBILISCO PA, SCHUMACHER HR, HOLLANDER JL, SOPER KA. Synovial fluid crystals in osteoarthritis. Arthritis Rheum 1985; 28 : 511-15.

HALVERSON PB, RYAN LM. Arthritis associated with calcium-containing crystals. In: Primer in Rheumatic Disease. Atlanta: Arthritis Foundations, 2001 pp.299-306.

HASSELBACHER P. Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories. Arthritis Rheum, 1997; 30: 637-642.

HEDBON E, HAUSELMANN HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Cell Mol Life Sci 2002; 59(1):45-53.

HIROSE J, RYAN LM, MASUDA I. Up-regulated expression of cartilage intermediate-layer protein and ANK in articular hyaline cartilage from patients with calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition disease. Arthritis Rheum. 2002 Dec;46(12):3218-29.

HOWEL DS. Patogenesis of osteoarthritis. Am J. Med. 1986; 80. s-4: 24-28.

IVORRA J, ROSAS J, PASCUAL E. Most calcium pyrophosphate crystals appear as non-birefringent. Ann Rheum Dis 1999; 58: 600-3.

JOHNSON K, PRITZKER K, TERKELTAUB R. The nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase isozyme PC-1 directly promotes cartilage calcification through chondrocyte apoptosis and increased calcium precipitation by mineralizing vesicles. J Rheumatol. 2001 Dec; 28(12): 2681-91.

JOHNSON K, SVENSSON CI, TERKELTAUB R. Mediation of spontaneous knee osteoarthritis by progressive chondrocyte ATP depletion in Hartley guinea pigs. Arthritis Rheum. 2004 Apr;50(4):1216-25.

KELLGREN JK, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1957; 15: 494-501.

KIRSCH T. Determinants of pathological mineralization. Cur Opin Rheumatol, 2006; 18 (2): 174-180.

.

LAWRENCE JS, BREMNER JM, BIER F. Osteoarthritis. Prevalence in the population and the relationship between symptoms and x ray changes. Ann Rheum Dis 1966 ;25:1-24.

LOHMANDER LS, ATLEY LM, EYRE DR. The release of cross linked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2003 Nov;48(11):3130-9.

LUMBRERAS B, PASCUAL E, FRASQUET J, GONZALEZ-SALINAS J, RODRIGUEZ E, HERNANDEZ-AGUADO I. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysis results in high consistency. Ann Rheum Dis 2005; 64:612-615.

MCCARTY Jr DJ, KOHN NN, FAIRES JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the pseudogout syndrome. Ann Int Med, 1962 56 (5) : 711.

McCARTY Jr DJ. Phagocytosis of urate crystals in gouty synovial fluid. Amer. J. Med. Sci., 1962; 243: 288 .

McCARTY Jr DJ, HOLLANDER JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. Ann. Int. Med. , 1961; 54 (3) : 452.

McCARTY DJ, PHELPS P, PYENSON J. Crystal-induced inflammation in canine joints. An experimental model with quantification of the host response. J Exp Med 1966; 124: 99-114 IN: SANCHIS MARTÍNEZ A, PASCUAL E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninflamed joints of patients with CPPD related arthropathy. Ann Rheum Dis, 2005; 64: 1769-1772.

MOLLOY ES, McCARTHY GM. Basic calcium phosphate crystals: pathways to joint degeneration. Curr Opin Rheumatol. 2006, 18: 187-192.

MORALES, TI. Cartilage proteoglycan homeostasis: role of growth factors. In: BRANDT, KD. Cartilage changes in osteoarthritis. (ed) Indianapolis, Indiana University School of medicine, 1990. p. 17-21.

MOSKOWITZ RW, HOLDERBAUM D. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis IN: Arthritis and allied conditions; 14 th ed 2001: 2216-22.

MOSKOWITZ RW, DAVIS W, SANMARCO J, MARTENS M, BAKER J, MAYOR M, BURNSTEIN AH, FRANKEL VH. Experimentally induced degenerative joint lesions following partial menisectomy in the rabbit. Arthritis Rheum. 1973; 16 (3): 397-405.

MOURA AAG, CARVALHO EF, SILVA NJC. Repercussão das doenças crônicas não transmissíveis na concessão de benefícios pela previdência social. Ciênc. Saúde colet. 2007; 12 (6).

NEAME RL, CARR AJ, MUIR K, DOHERTY M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann rheum Dis.* 2003 Jun;62(6):513-8.

NEOGI T, NEVITT M, NIU J, LAVALLEY MP, FELSON DT et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arth Reum.*, 2006; 54 (6) : 1822-1828.

PELLETIER JP, DIBATISTA JA, ROUGHLEY P, McCOLLUM R, MARTEL-PELLETER J. Cytokines and inflammation in the cartilage degradation. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993; v 19 (3): 545-65.

PENDLETON A, JOHNSON MD, HUGHES A, KYLE A, KINGSLEY DM et al. Mutations in ANKH cause chondrocalcinosis. *Am J Hum Genet.* 2002 Oct;71(4): 933-40.

REUGE L, VAN LINTHOUDT D, GERSTER JC. Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2001;20(6):428-31.

REZENDE UM, HERNANDEZ AJ, CAMANHO GL, AMATUZZI, MM. Cartilagem articular e osteoartrose. *Acta ortop Bras* 2000; 8 (2): 100-104.

ROSENTHAL AK. Formation of calcium pyrophosphate crystals: biologic implications. *Curr Op Rheumatol.*, 2000; 12: 219-222.

ROSENTHAL AK. Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol.*, 2007; 19: 158-162.

ROSENTHAL AK, RYAN LM. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In: KOOPMAN, WJ. Arthritis and allied conditions. 14 ed. USA – Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 2348-2371.

RYAN L, KURUP I, CHEUNG H. Transduction mechanisms of perceive chondrocyte inorganic pyrophosphate elaboration. Arthritis Rheum 1999; 42: 555-60 IN; AL-ARFAJ AS. The relationship between chondrocalcinosis and osteoarthritis in Saudi Arabia. Clin Rheumatol. 2002 Nov;21(6):493-6.

RYU J, TREADWELL BV, MANKIN H. Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage. Arthritis Rheum 1984; 27 (1): 49-57.

SAMARA AM. Pseudogota. Teses de doutorado em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 1972.

SANCHIS MARTÍNEZ A, PASCUAL E. Intracellular and extracellular CPPD crystals are a regular feature in synovial fluid from uninflamed joints of patients with CPPd related arthropathy. Ann Rheum Dis, 2005; 64: 1769-1772.

SANMARTI R, KANTEREWICZ E, PLADEVALL M, PANELLA D, TARRADELLAS JB, GOMEZ JM, *et al.* Analysis of the association between chondrocalcinosis and osteoarthritis: a community based study. Ann Rheum Dis. 1996;55:30-33.

SEDA H, SEDA AC. Osteoartrite. In: MOREIRA,C; CARVALHO, MAP. (ed). Reumatologia – diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. pp. 289-307.

SHARMA L, KAPOOR D, ISSA S. Epidemiology of osteoarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(2):147-56.

STEINBACH LS. Calcium pyrophosphate dehydrate and calcium hidroxyapatite crystal deposition diseases : imaging perspectives. Radiol Clin North Am. 2004 Jan;42(1):185-205.vii.

SUAN JC, CHHEM RK, CATI JS, NORLEY CJ, HOLDSWORTH DW. 4T MRI of chondrocalcinosis in combination with three-dimensional CT, radiography, and arthroscopy: a report of three cases. Skeletal Radiol., 2005; 34: 714-721.

VANNUCCI AB, SILVA RG, LATORRE LC, IKEHARA W, ZERBINI CAF; Osteoartrose. Rev Bras Med 2002; 59 (12): 35-46.

VELOSA APP, TEODORO WR, YOSHINARI NH. Colágeno na cartilagem osteoartrótica. Rev Bras Reumatol., 2003; 43 (3): 160-166.

VANNUCCI AB, SILVA RG, LATORRE LC, IKEHARA W, ZERBINI CAF; Osteoartrose. Rev Bras Med 2002; 59 (12): 35-46.

XAVIER Jr, GA. Artrites microcristalinas. In: MOREIRA,C; CARVALHO, MAP. Reumatologia – diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. pp.309-323.

WATSON JD, ALBERTS B, BRAY D, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K; The extracelular matrix of animals. Molecular biology of the cell. 3. ed. New York & London, Garland, 971-84, 1994.

XAVIER GA. Artrites microcristalinas. In: MOREIRA,C; CARVALHO, MAP. (ed). Reumatologia – diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. pp. 309-324.

YAMAKAWA K, IWASAKI H, MASUDA I, OHJIMI Y.KIKUCHI M et al. Cartilage intermediate layer protein expression in calcium pyrophosphate kihydrate crystal deposition disease. J Rheumatol, 2002 May; 23(5): 577-9.

YANG BY, SARTORIS DJ, RESNICK D, CLOPTON P. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: frequency of tendon calcification about the knee. J. Rheumatol, 1996; 23: 883-888.

9 - ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Prezado (a) Senhor (a)

Favor ler estas folhas cuidadosamente. Elas explicarão a você o presente estudo e o ajudará a decidir se quer tomar parte dele. Estaremos à sua disposição para responder a quaisquer dúvidas que você possa ter.

- O que é osteoartrite e condrocalcinose?

A osteoartrite ou artrose é uma doença degenerativa crônica, mais freqüente após os 60 anos e tem predileção pelo sexo feminino, quando se trata de acometimento no joelho. Pode levar à dor, à inflamação e à dificuldade para locomoção. A condrocalcinose é uma doença por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio, que pode ser assintomática ou também levar à dor, à inflamação e à dificuldade para locomoção.

- Qual é a causa?

Existem várias teorias que apresentam possíveis causas do aparecimento da osteoartrite e da condrocalcinose, porém nenhuma é totalmente aceita. Acredita-se na influência de fatores genéticos, metabólicos e ambientais.

- O que estamos estudando?

Estamos avaliando como essas duas patologias interagem, para assim podermos melhorar o tratamento da inflamação por elas causada.

- Como será feito esse estudo?

Cada paciente será examinado por um médico reumatologista e responderá a um questionário. Em uma segunda visita, será submetido a exames de imagem e, em alguns casos, a punção articular.

- Como são esses exames?

Os exames de imagem são radiografias simples e ressonância magnética, que por não serem invasivos, não causam dor nem incômodo.

A punção articular consiste na colocação de uma agulha no joelho e retirada do líquido sinovial para análise. Embora seja um procedimento invasivo, pode promover alívio da dor e da inflamação no local. É importante ressaltar que casos de infecção no local da punção podem ocorrer, embora sejam raríssimos.

- Quais os benefícios da participação?

As informações obtidas serão de grande valia para entendermos melhor a doença e aprimorar o tratamento, embora você possa não ter um benefício direto com sua participação.

Esta pesquisa foi avaliada por um Comitê de Ética que visa garantir o bem estar e segurança dos participantes de estudos clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Você poderá deixar de fazer parte do protocolo de pesquisa no momento que assim decidir. Não haverá qualquer prejuízo no seu atendimento pela equipe de Reumatologia do HC – UNICAMP.

Será mantido sigilo sobre todas as informações que nos forem confiadas. Os resultados finais do estudo serão reportados às Autoridades Sanitárias e poderão ser publicados em revistas científicas, mas seus dados pessoais nunca serão revelados. Estamos disponíveis para atendimento a qualquer eventual problema relacionado aos procedimentos realizados (3788-7926). Em caso de reclamação ou recurso, poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UNICAMP (3788-8936).

Obrigada por ter concluído a leitura.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Concordo em participar do projeto de pesquisa “A natureza inflamatória da osteoartrite e sua possível relação com a doença por deposição de sais de cálcio.”.

Compreendo que minha participação no estudo é totalmente voluntária. Li as informações sobre o estudo no texto “Informação ao Paciente” que me foi fornecido e seus objetivos foram completamente elucidados e entendidos. Concordo com que os dados deste estudo, sem mencionarem meu nome, possam ser acessados para avaliação, arquivamento e processamento eletrônico.

Nome _____ Data _____

RG: _____ HC _____

Endereço: _____

Telefone de contato: _____

Assinatura: _____

Assinatura dos pesquisadores _____