

Ana Cláudia Oliveira Fonseca

Aspetos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2019

Ana Cláudia Oliveira Fonseca

Aspetos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2019

Ana Cláudia Oliveira Fonseca

Aspetos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas

(Ana Cláudia Oliveira Fonseca)

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

Nesta dissertação pretende-se perceber e identificar as principais alterações bioquímicas que ocorrem nas doenças músculo-esqueléticas, nomeadamente no raquitismo, osteoporose, osteomalacia, doença de Paget, gota, artrite reumatoide, osteoartrite, algumas distrofias musculares e miopatias metabólicas. Nesse sentido, foi alvo de análise o reconhecimento dos possíveis marcadores bioquímicos de cada doença, sendo realçada a forma como os mesmos podem ser utilizados no diagnóstico. Adicionalmente, foram identificados os tratamentos e fármacos empregues em cada patologia, bem como apresentadas as moléculas que se encontram disponíveis em Portugal.

Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica com o intuito de análise do estado atual em termos de conhecimento nesta área, reconhecendo as lacunas existentes e percebendo de que forma a ciência está a evoluir no desenvolvimento do tema.

Assim, identificaram-se as alterações e os marcadores bioquímicos mais utilizados para o diagnóstico das doenças músculo-esqueléticas. A enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato, os produtos resultantes do catabolismo do colagénio, a enzima fosfatase alcalina, a osteocalcina, pró-péptidos do colagénio tipo I, cálcio, fósforo, formas ativas de vitamina D, ácido úrico e marcadores pró-inflamatórios, integram alguns dos mais importantes. Concluiu-se que os biomarcadores, pelas potencialidades identificadas, devem ser utilizados na prática clínica e constituírem parte integrante do diagnóstico das várias patologias. De entre as potencialidades são realçadas a capacidade para identificação de riscos e propensão para a ocorrência de uma doença, a capacidade para estratificar doentes e identificar a gravidade e/ou progressão de uma determinada patologia, previsão do prognóstico e aptidão para a monitorização de um determinado tratamento.

Palavras-chave: Doenças músculo-esqueléticas, bioquímica, alterações bioquímicas, marcadores bioquímicos, osso, doenças ósseas, raquitismo, osteoporose, osteomalacia, doença de Paget, articulação, cartilagem, doenças articulares, gota, artrite reumatoide, osteoartrite, músculo, doenças musculares, distrofias musculares, miopatia.

Abstract

This dissertation aims to understand and identify the main biochemical changes that occur in musculoskeletal diseases, namely rickets, osteoporosis, osteomalacia, Paget's disease, gout, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, some muscular dystrophies and metabolic myopathies. In this sense, the target of analysis was the recognition of possible biochemical markers of each disease, highlighting how they can be used in the diagnosis. Additionally, the treatments and drugs used in each pathology were identified, as well as the molecules that are available in Portugal.

An extensive literature review was conducted to analyze the current state of knowledge in this area, recognizing the existing gaps and understanding how science is evolving in the development of the theme.

Thus, it was identified the most used biochemical markers and alterations for the diagnosis of musculoskeletal diseases. Tartrate-resistant acid phosphatase enzyme, collagen catabolism products, alkaline phosphatase enzyme, osteocalcin, type I collagen propeptides, calcium, phosphorus, active forms of vitamin D, uric acid and pro-inflammatory markers, integrate some of the most important. It was concluded that the biomarkers, due to the identified potentialities, should be used in clinical practice and be an integral part of the diagnosis of the various pathologies. Among the potentialities are highlighted the ability to identify risks and propensity for the occurrence of a disease, the ability to stratify patients and to identify the severity and/or progression of a given pathology, prediction of prognosis and ability to monitor a treatment.

Keywords: Musculoskeletal disorders, biochemistry, biochemical changes, biochemical markers, bones, bone disease, rickets, osteoporosis, osteomalacia, Paget's disease, joint, cartilage, joint disease, gout, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, muscles, muscle diseases, muscular dystrophies, myopathy.

Fecho os olhos para aquilo que não consigo imaginar.

Fecho os olhos para parar de ver,

Porque quando vejo penso

E quando imagino também.

Este Mundo é uma ilusão,

Mas cabe-me a mim vivê-la

E senti-la.

Tiago Batista *in* Sinapse, Eu e o Mundo

Agradecimentos

Em primeiro lugar, o meu sincero agradecimento à Professora Doutora Fernanda Leal, pela orientação, prontidão e disponibilidade que me proveu, bem como a basta partilha de conhecimentos científicos que ao longo destes meses foram essenciais e que tanto contribuíram para chegar até aqui.

Agradeço igualmente à Professora Doutora Inês Lopes Cardoso pela coorientação na elaboração desta dissertação. A sua ajuda foi essencial para obter o resultado final.

Aos meus pais, por tudo o que fizeram durante este processo e em toda a minha vida que me permitiram chegar até aqui e seguir os meus sonhos. Ao meu namorado, pelo apoio incondicional e palavras certas que foram o alento nesta longa caminhada. A toda a minha família, em especial à avó Margarida Ferreira e à minha querida madrinha, o meu muito obrigada pelos ensinamento e educação que me permitiram traçar mais um marco na minha vida

Um agradecimento especial à Doutora Cristina Castro Mendes, diretora técnica da Farmácia Castro Mendes por me permitir iniciar este desafio, por todo o carinho e dedicação durante todo este processo, muito obrigada.

A todos os meus amigos e colegas de trabalho, em especial à Ana Isabel Ferreira, Ana Catarina Correia e Soraia Cunha por me acompanharam nesta jornada, pela ajuda e pelas palavras quando tudo parecia impossível, obrigada por nunca duvidarem que chegaria até aqui.

A todos os que me acompanharam e a todos aqueles que tive o privilégio de conhecer na Universidade Fernando Pessoa, obrigada. Guardo um pouco de cada um no coração, para a vida.

Índice

Resumo.....	I
Abstract	II
Agradecimentos	IV
Índice de Figuras.....	VII
Índice de Tabelas	VIII
Abreviaturas	IX
1. Introdução.....	1
2. Doenças ósseas.....	5
2.1. Metabolismo ósseo	5
2.2. Marcadores bioquímicos de renovação óssea.....	7
2.2.1. Marcadores bioquímicos de reabsorção óssea.....	7
2.2.2. Marcadores bioquímicos de formação óssea.....	9
2.3. Raquitismo	12
2.3.1. Tipos de raquitismo	15
2.3.2. Marcadores bioquímicos no diagnóstico de raquitismo.....	16
2.3.3. Tratamento do raquitismo	17
2.4. Osteoporose.....	19
2.4.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico de osteoporose.....	21
2.4.2. Tratamento da osteoporose.....	23
2.5. Osteomalacia.....	24
2.5.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico de osteomalacia	25
2.5.2. Tratamento e prevenção da osteomalacia	27
2.6. Doença de Paget.....	29
2.6.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico da doença de Paget.....	30
2.6.2. Tratamento e prevenção da doença de Paget	31

3.	Doenças articulares	34
3.1.	Artrite reumatoide	36
3.1.1.	Marcadores bioquímicos no diagnóstico da artrite reumatoide.....	38
3.1.2.	Tratamento farmacológico e não farmacológico da artrite reumatoide	40
3.2.	Gota	42
3.2.1.	Metabolismo das purinas.....	45
3.2.2.	Marcadores bioquímicos no diagnóstico da gota.....	48
3.2.3.	Tratamento de episódios agudos de gota	48
3.2.4.	Tratamento farmacológico e não farmacológico para diminuição dos níveis de ácido úrico	49
3.3.	Osteoartrite.....	50
3.3.1.	Marcadores bioquímicos no diagnóstico da osteoartrite.....	52
3.3.2.	Tratamento farmacológico da osteoartrite.....	54
3.3.3.	Tratamento não farmacológico da osteoartrite	55
4.	Doenças musculares	57
4.1.	Distrofias musculares	60
4.1.1.	Diagnóstico das distrofias musculares	62
4.1.2.	Tratamento das distrofias musculares.....	63
4.2.	Miopatias metabólicas	64
4.2.1.	Distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono	65
4.2.2.	Distúrbios no metabolismo lipídico.....	67
5.	Conclusão	69
6.	Bibliografia.....	70

Índice de Figuras

Figura 1. Ciclo de remodelação óssea.....	6
Figura 2. Produtos de degradação de colágeno tipo I como marcadores de reabsorção óssea	9
Figura 3. Metabolismo da Vitamina D	14
Figura 4. Fisiopatologia da osteoporose	20
Figura 5. Efeito do cálcio na secreção e ação da PTH.....	27
Figura 6. Fluído sinovial	35
Figura 7. Processo inflamatório na artrite reumatoide.....	38
Figura 8. Cartilagem e os seus constituintes	39
Figura 9. Articulações do pé.....	43
Figura 10. Via de metabolização das purinas.....	45
Figura 11. Diferentes abordagens em pacientes com gota.....	46
Figura 12. Produção endógena de purinas	46
Figura 13. Diferentes etapas do processo inflamatório que leva ao desenvolvimento da gota.....	47
Figura 14. Patogénese da osteoartrite.	52
Figura 15. Composição do tecido muscular	57
Figura 16. Regeneração muscular.....	59
Figura 17. Ciclo de Krebs	65

Índice de Tabelas

Tabela 1. Marcadores bioquímicos de renovação óssea	12
Tabela 2. Tipos de raquitismo	16
Tabela 3. Critério de diagnóstico para osteoporose.....	21
Tabela 4. Fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose	22
Tabela 5. Fármacos disponíveis em Portugal para o tratamento da osteoporose	24
Tabela 6. Causas da osteomalacia.....	26
Tabela 7. Formas ativas da vitamina D e formas farmacêuticas disponíveis em Portugal	28
Tabela 8. Classes de bifosfonatos	32
Tabela 9. Exames físicos e laboratoriais usados no diagnóstico de artrite reumatoide .	40
Tabela 10. DMARDS disponíveis em Portugal.....	42
Tabela 11. Resumo das distrofias musculares	61
Tabela 12. Tratamento para as diferentes distrofias musculares	63

Abreviaturas

ADAMTS - Metaloproteinase com motivos de trombospondina (do inglês *A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin*)

AINES - Anti-inflamatórios não esteroides

AMP - Adenosina monofosfato (do inglês *Adenosine monophosphate*)

ATP - Adenosina trifosfato (do inglês *Adenosine triphosphate*)

BMU - Unidades ósseas multicelulares (do inglês *Bone multicellular units*)

BRC - Compartimento de remodelação óssea (do inglês *Bone remodeling compartment*)

CoA - Coenzima-A

COX - Ciclo-oxigenase

CPT - Carnitina palmitoil transferase (do inglês *Carnitine palmitoyltransferase*)

CTX-I - Telopéptido de ligação cruzada C-terminal de colagénio tipo I (do inglês *C-terminal telopeptide I, carboxy-terminal collagen I crosslinks*)

DEXA - Absorciometria radiológica de dupla energia (do inglês *Dual-energy X-ray absorptiometry*)

DMARDS - Drogas antirreumáticas clássicas e biológicas (do inglês *Disease-modifying anti-rheumatic drugs*)

DMO - Densidade mineral óssea

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (do inglês *Deoxyribonucleic acid*)

DPD - Desoxipiridinolina

ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (do inglês *Enzyme-linked immunosorbent assay*)

GM-CSF - Fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos

GMP - Guanosina monofosfato (do inglês *Guanosine monophosphate*)

HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês *High performance liquid chromatography*)

IL - Interleucinas

IMC - Índice de massa corporal

IV - Intravenosa

M-CSF - Fator estimulante de colónias de macrófagos

MMPS - Metaloproteínases

NTX-I - Telopéptido de ligação cruzada N-terminal de colagénio tipo I (do inglês *N-terminal telopeptide I, carboxy-terminal collagen I crosslinks*)

OMS - Organização Mundial de Saúde

PGE2 - Prostaglandina E2

PICP - Pró-péptido C-terminal do pró-colagénio tipo I (do inglês *Procollagen type I C-terminal propeptide*)

PID - Piridinolina

PINP - Pró-péptido N-terminal do pró-colagénio tipo I (do inglês *Procollagen type I N-terminal propeptide*)

PRPP - Fosforribosilpirofosfato (do inglês *Phosphoribosyl pyrophosphate*)

PTH - Hormona da paratiroide ou paratormona (do inglês *Parathyroid hormone*)

RNA - Ácido ribonucleico (do inglês *Ribonucleic acid*)

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TGFβ - Fator de crescimento transformante beta (do inglês *transforming growth factor beta*)

TNF - Fator de necrose tumoral (do inglês *Tumor necrosis factor*)

TRAP - Enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato (do inglês *Tartrate resistant acidic phosphatase*)

1. Introdução

Quando se refere a doenças músculo-esqueléticas deve-se considerar mais de 150 diagnósticos possíveis de condições que afetam o sistema locomotor. Essas condições são caracterizadas essencialmente por dor, diminuição das capacidades físicas, grandes impactos na saúde mental e um forte componente no desenvolvimento de outras doenças crónicas como é o caso da obesidade, uma vez que está implícito o sedentarismo e muitas vezes uma alimentação incorreta (Briggs et al., 2018).

O desenvolvimento de condições patológicas que incidem na parte músculo-esquelética está comumente relacionada com idades mais avançadas. Conquanto, o desenvolvimento de dor nas costas, no pescoço, na região lombar tem vindo a afetar, cada vez mais, crianças, adolescentes e adultos de meia idade (Briggs et al., 2018).

Patologias como a osteoartrite, osteoporose e distúrbios da coluna vertebral incorrem com limitações nas capacidades físicas, funcionais e estão relacionadas com a atividade laboral. Do ponto de vista socioeconómico as doenças músculo-esqueléticas têm um grande impacto. A maior parte dos doentes apresentam necessidade de reforma precoce e cuidados de saúde extremamente dispendiosos e que se prolongam por longos períodos (Bezerra et al., 2018).

As doenças e distúrbios músculo-esqueléticos têm vindo a adquirir proporções excessivas. Apesar de grande parte das doenças a abordar durante esta dissertação deterem essencialmente causas genéticas e hereditárias, torna-se importante alertar e consciencializar que grande parte das patologias de ordem músculo-esquelética estão, atualmente, relacionadas com a parte ocupacional, a postura e a crescente utilização de computadores, *smartphones* e tablets (So et al., 2017).

Estudos recentes indicam que a utilização frequente destes *gadgets* por mais de quatro horas por dia aumenta o risco de desenvolver alguma doença ou distúrbio músculo-esquelético relacionado essencialmente com problemas no pescoço, ombros, antebraço, polegar, síndrome do túnel cárpico e síndrome de De Quervain (So et al., 2017).

Não existe nenhuma etiologia que esteja na base de todas as doenças músculo-esqueléticas. Estas patologias são muitas vezes de origem multifatorial podendo estar relacionados com a parte física ou psíquica. Muitas vezes fatores psicossociais, como excesso de trabalho, estão relacionados com a evolução destas perturbações (So et al., 2017; Luan et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que as doenças músculo-esqueléticas são a epidemia do século XXI. Têm grande impacto na sociedade e na economia além de acarretar grande peso para os indivíduos e também para o Sistema Nacional de Saúde (SNS). Torna-se imperativo o diagnóstico precoce destas condições e a adoção de medidas de prevenção eficazes (Luan et al., 2018).

Além de todas as condições músculo-esqueléticas que afetam os indivíduos, estas patologias estão muitas vezes associadas a outras condições clínicas. Estas enfermidades incidem muitas vezes sobre a população mais idosa e, por se tratar de condições com baixa mortalidade, coexistem frequentemente com outras patologias crónicas, verificando-se a ocorrência de multimorbilidade. Além disso, as doenças músculo-esqueléticas associadas a parte laboral coincidem, em grande extensão, com patologias do foro psíquico (Van Der et al., 2017; Simões et al., 2018).

A saúde do sistema locomotor é parte integrante da função humana, admitindo a mobilidade, destreza, locomoção, independência e possibilidade de trabalhar. Com isto, é importante salientar a importância que um sistema locomotor sem nenhuma incapacidade transmite a um sistema económico são e eficiente. As doenças músculo-esqueléticas são das principais responsáveis no que toca a baixas médicas e diminuição da produtividade (Van Der et al., 2017; Briggs et al., 2018).

Ao longo desta dissertação as doenças músculo-esqueléticas serão divididas em três subgrupos de acordo com o órgão ou tecido afetado. Assim, serão abordadas as doenças ósseas, articulares e musculares.

O osso é uma matriz orgânica que fornece resistência e rigidez e é categorizado de acordo com a sua macro e microestrutura. O osso compacto é denso e fornece resistência e proteção mecânica. O osso esponjoso tem como função suportar a carga e é mais ativo metabolicamente. A doença óssea mais comum e com maior impacto na sociedade é a osteoporose, mas não é a única e assim serão abordadas e estudadas as alterações bioquímicas que ocorrem no raquitismo, osteomalacia, Doença de Paget e osteoporose. Sobre cada patologia serão salientadas as alterações bioquímicas, diagnóstico, tratamento e possíveis medidas preventivas (Yusof et al., 2018).

A articulação também apresenta um papel fulcral no sistema locomotor. Permite a junção entre dois ou mais ossos e é fundamental para a mobilidade de todos os seres vertebrados. As articulações podem ser classificadas em três categorias: sinoviais, fibrosas ou cartilaginosas, de acordo com o tipo de tecido que une os ossos. Estes três tipos de articulações apresentam diferenças no seu desenvolvimento e na sua estrutura. Não é conhecido o número exato de articulações presentes no corpo humano, mas por serem tão importantes para a manutenção de um sistema locomotor saudável e ativo serão abordadas três patologias, artrite reumatoide, gota e osteoartrite, que podem comprometer o mesmo e que afetam uma percentagem considerável da população (Yusof et al., 2018).

O músculo pode ser classificado em três categorias, músculo cardíaco, liso e esquelético. Este último apresenta um peso notável, pois constitui a maioria dos tecidos musculares do corpo humano e por isso, a pesquisa irá incidir sobre doenças do músculo esquelético. Serão abordadas as distrofias musculares mais relevantes e tratar algumas miopatias metabólicas (Yusof et al., 2018).

Para a elaboração desta dissertação foram utilizados dois motores de busca, a plataforma b-on e o Google *scholar*. Para realizar a pesquisa foram tidas em consideração algumas palavras chave, nomeadamente, doenças músculo-esqueléticas, bioquímica, alterações bioquímicas, osso, doenças ósseas, raquitismo, osteoporose, osteomalacia, doença de Paget, articulação, cartilagem, doenças articulares, gota, artrite reumatoide, osteoartrite, músculo, doenças musculares, distrofias musculares, miopatia. Sempre que necessário foram utilizados operadores booleanos.

Aspetos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas

Foram realizadas diferentes pesquisas no âmbito de cada tema e por forma a realizar toda a revisão bibliográfica efetuou-se, numa primeira instância, uma análise dos resumos/*abstracts*. Continuamente a este trabalho foram excluídos artigos fora do âmbito da pesquisa e artigos duplicados. No final foram revistos 140 artigos científicos. Com vista a obter uma informação atual e o mais verdadeira possível, foi dada ênfase a artigos publicados após o ano de 2010. A medicina não é uma ciência exata e encontra-se em constante atualização. Por isso, artigos anteriores a 2010 podem-se encontrar desatualizados, daí a escolha de artigos publicado posteriormente a esta data.

Com a elaboração desta dissertação pretendem-se perceber e identificar as principais alterações bioquímicas que ocorrem em cada patologia, reconhecer possíveis marcadores bioquímicos de cada doença e de que forma podem ser utilizados no diagnóstico das mesmas. Também se pretende conhecer alternativas de diagnóstico, identificar tratamentos e fármacos utilizados em cada patologia, bem como apresentar as moléculas que se encontram disponíveis em Portugal.

2. Doenças ósseas

O esqueleto apresenta-se como uma estrutura complexa, composta por 206 ossos (Arias et al., 2018). O osso é um reservatório de minerais e desempenha funções importantes no organismo, como dar suporte ao corpo, permitir a locomoção, proteção dos órgãos, fornecer locais de fixação do sistema muscular e sustentar a força da contração muscular (Watts, 1999; Arias et al., 2018).

O osso tem por base uma matriz mineralizada endurecida, de modo a permitir que este tecido desempenhe as suas funções de suporte (Arias et al., 2018). O osso pode ser classificado de duas formas: o osso compacto, importante para o desenvolvimento de funções de suporte e proteção mecânica; e o osso esponjoso, com uma estrutura semelhante a um favo de mel, representando um local para formação de novas células ósseas e reservatório de minerais (Watts, 1999).

2.1. Metabolismo ósseo

O metabolismo ósseo ocorre de forma contínua, dinâmica e cíclica, mantendo-se um equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea (Christenson, 1997). Sem renovação, o esqueleto acabaria por colapsar. Além disso, este tem especial função na manutenção da homeostase do cálcio, no equilíbrio ácido-base e na libertação de fatores de crescimento (Watts, 1999; Szulc, 2018).

As células responsáveis pelo metabolismo ósseo são os osteoclastos, os osteoblastos e os osteócitos. Os osteoclastos atuam na reabsorção do osso e são importantes no início do ciclo de remodelação óssea. Os osteoblastos são as células que estão envolvidas efetivamente na formação do osso. Os osteócitos têm um papel preponderante na manutenção do osso (Christenson, 1997; Seibel e Meier, 2010). As células mais abundantes são os osteócitos que suportam uma rede tridimensional interconectada em todo o osso, atuando como sensores que respondem a situações de stress, reagindo a fatores exógenos levando, por exemplo, à formação de novos osteócitos (Arias et al., 2018).

Após a apoptose dos osteócitos, são recrutadas unidades ósseas multicelulares (BMU) para o local. Cada BMU é formada por diferentes tipos de células com morfologia e funções díspares como osteócitos, osteoclastos e osteoblastos que agem de forma coordenada no compartimento de remodelação óssea (BRC) (Arias et al., 2018).

Numa fase inicial, os osteoblastos encontram-se inibidos pelos osteócitos. Estas células promovem o recrutamento de precursores de osteoclastos (Arias et al., 2018), provenientes da medula óssea, que se diferenciam em osteoclastos maduros. Estes produzem iões de hidrogénio, lactato e enzimas proteolíticas, que induzem a degradação do tecido ósseo e a libertação de cálcio e outros constituintes da matriz, instigando a formação de cones de corte (Arias et al., 2018; Szulc, 2018).

Os osteoblastos avançam sobre o osso debilitado pelos cones de corte e iniciam a formação de novo tecido ósseo sobre a cavidade. Desta forma há a secreção de uma matriz osteoide, que serve de precursor para a formação de osso novo. Alguns osteoblastos ficam aderidos à matriz e diferenciam-se em osteócitos (Figura 1) (Arias et al., 2018).

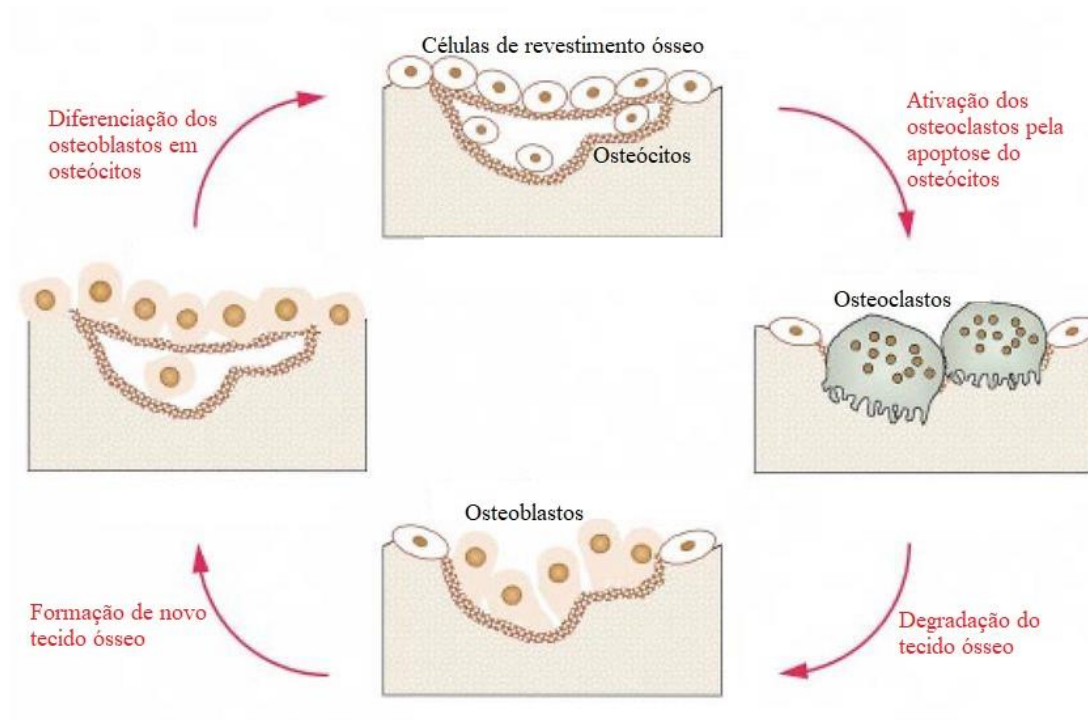


Figura 1. Ciclo de remodelação óssea (Hill, 1998).

Este processo de renovação óssea só ocorre quando é necessário e na medida pretendida. O novo osso formado é equitativamente o mesmo que o osso antigo, garantindo que não ocorre nenhuma mudança em termos de massa óssea. Este processo é regulado por fatores endógenos e exógenos como forças elétricas e mecânicas, hormonas, vitamina D, estrogénios, androgénios, cortisol, fatores de crescimento e citocinas (Cavalier et al., 2016; Arias et al., 2018; Szulc, 2018). Alterações no equilíbrio deste ciclo provocadas pelo envelhecimento, doenças metabólicas, modificações na mobilidade e diversas terapias podem desencadear várias patologias como raquitismo, osteomalacia, osteoporose, doença de Paget, entre outras (Seibel e Meier, 2010; Szulc, 2018).

2.2. Marcadores bioquímicos de renovação óssea

Os marcadores bioquímicos de renovação óssea permitem uma avaliação clarificada e em tempo real, podendo ser feita a sua medição no sangue ou na urina (Christenson, 1997; Watts, 1999; Szulc, 2018). Podem-se definir três categorias de marcadores bioquímicos, (a) enzimas ou proteínas secretadas pelas células envolvidas no processo de renovação óssea; (b) produtos de degradação produzidos na reabsorção do osso; e (c) subprodutos produzidos durante a síntese de osso novo (Szulc, 2018).

Considerando o ciclo de renovação óssea devemos considerar dois tipos de biomarcadores, os que têm papel ativo na reabsorção e os que atuam na formação do tecido ósseo (Christenson, 1997; Watts, 1999).

2.2.1. Marcadores bioquímicos de reabsorção óssea

Os marcadores bioquímicos de reabsorção óssea abrangem a enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) e os produtos resultantes do catabolismo do colagénio (Tabela 1).

TRAP

A TRAP é uma enzima lisossomal encontrada no osso, podendo também estar presente em diferentes órgãos e sistemas. A TRAP presente nos osteoclastos é a mais instável, perdendo atividade com alterações da temperatura.

É possível medir a presença desta enzima no soro ou no plasma. No soro é provável encontrar-se níveis mais elevados uma vez que esta é segregada pelas plaquetas durante o processo de coagulação. Considerando que o nível sanguíneo desta enzima não é afetado pela função renal, considera-se um útil marcador de reabsorção óssea em pacientes portadores de insuficiência renal (Watts, 1999; Szulc, 2018).

Produtos resultantes do catabolismo do colagénio

O colagénio tipo I rico em prolina, sofre hidroxilação pós-translacional formando a hidroxiprolina. A maior proporção deste aminoácido é catabolizada pelo fígado e apenas uma pequena percentagem é excretada pela urina (Watts, 1999; Szulc, 2018).

Este colagénio apresenta uma estrutura em hélice tripla mantida por ligações cruzadas não covalentes (Szulc, 2018).

Durante a reabsorção óssea os osteoclastos promovem a degradação do colagénio, e com isto a formação do telopéptido de ligação cruzada N-terminal de colagénio tipo I (NTX-I) e do telopéptido de ligação cruzada C-terminal de colagénio tipo I (CTX-I) (Watts, 1999; Szulc, 2018).

Os péptidos resultantes da degradação do colagénio são transportados na corrente sanguínea e parcialmente excretados na urina. Parte do NTX-I e do CTX-I sofrem degradação dando origem à piridinolina (PID) e a desoxipiridinolina (DPD) que são também excretados pela urina (Figura 2) (Szulc, 2018).

O CTX-I pode ser medido no soro, plasma e urina. Considerando que os seus níveis são afetados pelo ritmo circadiano e que apresenta valores mais altos no período da manhã, a sua recolha deve ser feita idealmente em jejum (Watts, 1999; Szulc, 2018).

O NTX-I é medido no soro e na urina. A sua determinação é feita através de um ensaio imunológico. O anticorpo anti-NTX-I não é específico para o epítipo do colagénio tipo I do osso e por isso o CTX-I é mais específico (Watts, 1999; Szulc, 2018).

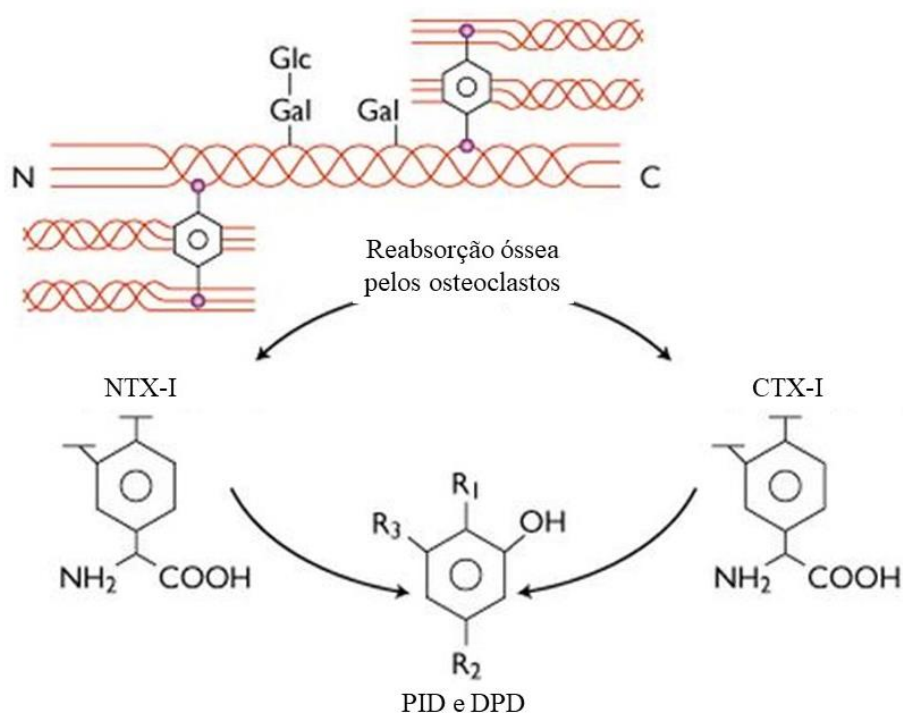


Figura 2. Produtos de degradação de colágeno tipo I como marcadores de reabsorção óssea (Silverman et al., 2013).

A DPD também é mais específica para o osso quando comparada com a PID que está presente na cartilagem e nos ligamentos, o que diminui a sua especificidade. A DPD e a PID são medidas na urina por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou ensaio imunológico (Watts, 1999; Szulc, 2018).

2.2.2. Marcadores bioquímicos de formação óssea

Os marcadores bioquímicos de formação óssea incluem a enzima fosfatase alcalina, a osteocalcina e pró-peptídeos do colagénio tipo I (Tabela 1) (Watts, 1999; Szulc, 2018).

Fosfatase alcalina

A fosfatase alcalina apresenta-se em diferentes isoformas, podendo ser encontrada no fígado, intestino e na placenta. Durante a idade adulta são as isoformas óssea e hepática que contribuem para a avaliação da fosfatase alcalina total. As várias isoformas são codificadas pelo mesmo gene, sofrendo o pré-ácido ribonucleico (RNA) diferentes modificações pós-traducionais (Watts, 1999; Szulc, 2018; Varela e Jolette, 2018).

A determinação da fosfatase alcalina óssea pode ser realizada por eletroforese, focagem isoeletrica, precipitação de lectina ou por métodos imunológicos. Os imunoenaios são preferencialmente utilizados uma vez que apresentam maior seletividade para a isoforma óssea (Watts, 1999; Szulc, 2018).

Osteocalcina

A osteocalcina é uma proteína composta por 49 aminoácidos sendo o mais abundante o ácido glutâmico. Esta proteína pode ser encontrada no osso e na dentina. A osteocalcina é sintetizada pelos osteoblastos e odontoblastos, sendo por isso os seus níveis sérios significativamente específicos para o osso (Watts, 1999; Szulc, 2018).

A osteocalcina pode ser determinada recorrendo a imunoenaios, sendo determinada em amostras de soro ou plasma. Na circulação sanguínea é possível encontrar a osteocalcina intacta ou um fragmento resultante da sua degradação. Os anticorpos utilizados na determinação da osteocalcina reconhecem tanto a molécula intacta como o fragmento. A osteocalcina é degradada e excretada pelo rim. Assim, as concentrações desta proteína podem encontrar-se aumentadas em pacientes com insuficiência renal (Watts, 1999; Szulc, 2018).

A vitamina K estimula a carboxilação da osteocalcina e não os seus níveis séricos. A osteocalcina carboxilada permite a identificação de fraturas (Watts, 1999).

Pró-péptidos do pró-colagénio tipo I

Os osteoblastos secretam moléculas de pró-colagénio tipo I que sofrem clivagem nos terminais amino e carboxílico formando o pró-péptido N-terminal do pró-colagénio tipo I (PINP) e o pró-péptido C-terminal do pró-colagénio tipo I (PICP) respetivamente. Ambos incorporam a matriz óssea e são excretados pelo fígado. A sua determinação pressupõe a aplicação de ensaios imunológicos (Watts, 1999; Szulc, 2018).

O colagénio tipo I não é uma proteína exclusiva do tecido ósseo. Contudo, o PINP e o PICP circulantes provêm essencialmente do osso, dado que o colagénio tipo I presente no organismo se encontra essencialmente neste, e o esqueleto apresenta um peso relativamente superior quando comparado com os outros tecidos (Watts, 1999; Szulc, 2018). O PINP é mais sensível quando comparado com o PICP (Varela e Jolette, 2018).

Os marcadores bioquímicos têm-se revelado importantes para a determinação de alterações no metabolismo no tecido ósseo. Todos os marcadores podem ser relevantes para qualquer alteração, mas os que apresentam maior especificidade para o tecido ósseo são os que se revelam decisivos para o diagnóstico de qualquer patologia óssea.

Tabela 1. Marcadores bioquímicos de renovação óssea (Watts, 1999; Seibel e Meier, 2010; Szulc, 2018; Varela e Jolette, 2018).

Marcador bioquímico	Tecido onde se encontra	Amostra	Observações
Reabsorção			
TRAP	Osso; sangue	Soro e plasma	Apresenta seis isoformas
Hidroxirolina	Osso; cartilagem; tendões; tecidos moles; pele.	Urina	Presente nos tecidos com colagénio tipo I
Produtos resultantes do catabolismo do colagénio	NTX-I	Osso; cartilagem; tendões; tecidos moles; pele.	Presente nos tecidos com colagénio tipo I
	CTX-I	Osso; cartilagem; tendões; tecidos moles; pele.	Presente nos tecidos com colagénio tipo I; maior especificidade para o colagénio presente no osso
	PID	Osso; cartilagem, tendões; tecidos moles; pele.	Presente nos tecidos com colagénio tipo I
	DPD	Osso e dentina.	Soro e urina
Formação			
Fosfatase alcalina	Osso; fígado; intestino.	Soro	Apresenta várias isoformas
Osteocalcina	Osso; dentina; plaquetas.	Soro e plasma	Secretada pelos osteoblastos; marcador seletivo para a reabsorção óssea
PINP	Osso; tecidos moles; pele.	Soro	Secretado pelos osteoblastos e fibroblastos; incorpora a matriz óssea
PICP	Osso; tecidos moles; pele	Soro	Secretado pelos osteoblastos e fibroblastos

2.3. Raquitismo

De acordo com a literatura, o raquitismo é a doença não contagiosa que afeta um maior número de crianças em todo o mundo. Esta patologia é definida como uma doença óssea associada à diminuição dos níveis séricos de cálcio e/ou fosfato (Elder e Bishop, 2014).

O raquitismo leva ao desenvolvimento de deformações ósseas por aumento e atraso da mineralização das placas de crescimento que afetam essencialmente os membros inferiores. Estas podem evoluir para pernas arqueadas, alterações nos joelhos, deformações pélvicas e, em casos mais graves, predisposição para maior ocorrência de fraturas. Além dos problemas ósseos o raquitismo também pode levar ao desenvolvimento de infeções do trato respiratório, convulsões e gastroenterites recorrentes (Ahmed et al., 2011; Elder e Bishop, 2014; Carpenter et al., 2017; Almezani et al., 2018).

O diagnóstico desta patologia deve ser o mais precoce possível, a fim de iniciar o tratamento antes dos oito meses de idade. Este diagnóstico precoce é essencial para minimizar a morbidade causada por esta patologia. O aumento da prevalência desta doença em países desenvolvidos e em desenvolvimento prende-se com vários fatores que incluem dietas pobres em cálcio e vitamina D, diminuição da exposição solar, diminuição da vitamina D e cálcio em mulheres grávidas ou a amamentar (Ahmed et al., 2011).

O raquitismo desenvolve-se na sequência do défice de vitamina D. Esta vitamina é essencial para a manutenção da homeostase do cálcio e para o sistema imunitário, com particular relevância na prevenção de doenças autoimunes, cardiovasculares, cancro, asma e alergias (Nield et al., 2006; Emel et al., 2012; Balasubramanian et al., 2013; Almezani et al., 2018).

A vitamina D obtida pela dieta alimentar ou por exposição solar é convertida no fígado em 25-hidroxivitamina D, pela enzima 25-hidroxilase. A 25-hidroxivitamina D é seguidamente convertida em 1,25-hidroxivitamina D, pela enzima 1α -hidroxilase nos rins (Figura 3). A 1,25-hidroxivitamina D medeia a absorção de cálcio e fosfato a nível gastrointestinal para permitir a sua incorporação no osso. A conversão a 1,25-hidroxivitamina D é influenciada pela hormona da paratiroide ou paratormona (PTH) (Pai e Shaw, 2011).

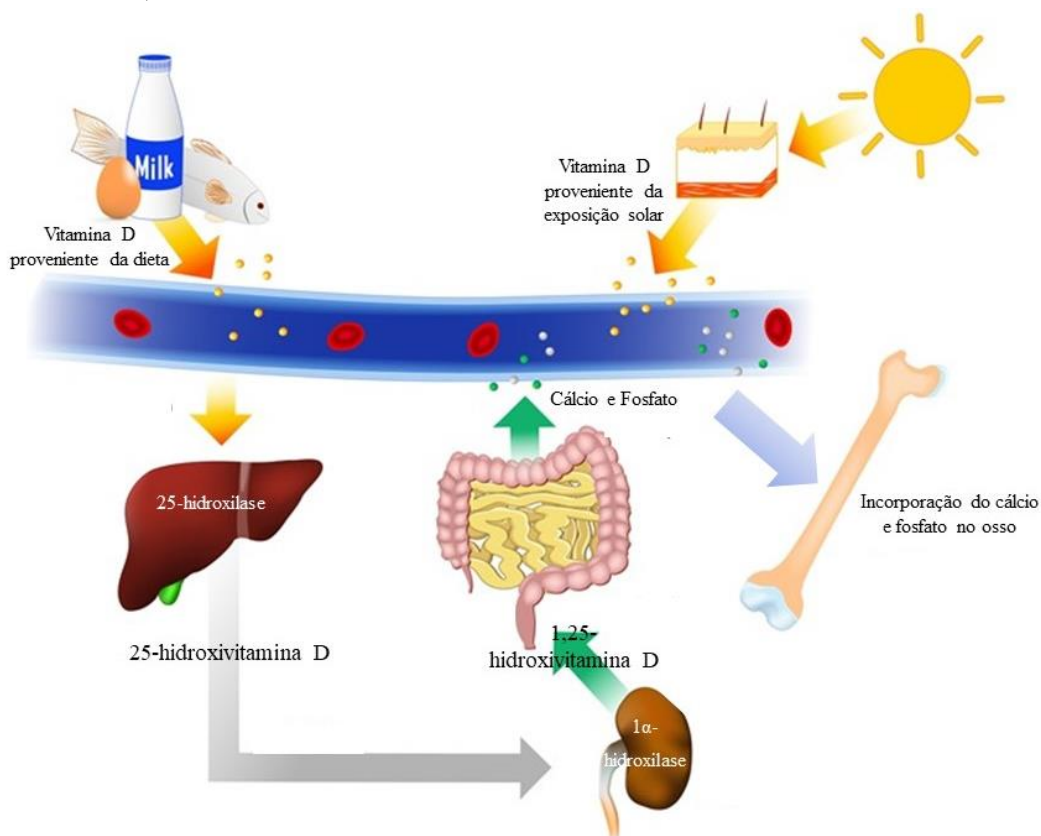


Figura 3. Metabolismo da Vitamina D (News Medical, 2019)

A diminuição da vitamina D em circulação encontra-se associada à diminuição da absorção de cálcio e fosfato a nível intestinal. Isto leva ao aumento dos níveis da PTH, induzindo o aumento da reabsorção renal de cálcio e diminuição de fosfato (Ahmed et al., 2011; Pai e Shaw, 2011; Perez-Rossello et al., 2012).

2.3.1. Tipos de raquitismo

A literatura classifica esta patologia em raquitismo nutricional, raquitismo calciopénico e raquitismo fosfopénico (Tabela 2) (Niell et al., 2006; Pai e Shaw, 2011; Carpenter et al., 2017),

O raquitismo nutricional está relacionado com uma baixa ingestão de cálcio, fosfato e vitamina D e com inadequada exposição solar (Niell et al., 2006).

O raquitismo calciopénico ou raquitismo dependente da vitamina D, está associado à deficiência de vitamina D ou de cálcio, quer por se tratar de uma condição nutricional quer por mutações genéticas. Uma mutação no gene *CYP2R1* conduz à deficiência de 25-hidroxivitamina D, condição hereditária também conhecida como raquitismo dependente de vitamina D tipo 1B. Uma mutação no gene *CYP27B1*, ou doença renal, induz a deficiência de 1,25-hidroxivitamina D (raquitismo dependente de vitamina D tipo 1A). Uma mutação no gene *VDR* (raquitismo dependente de vitamina D tipo 2), diminui a afinidade para o metabolito ativo, a 1,25-hidroxivitamina D (Niell et al., 2006; Pai e Shaw, 2011; Elder e Bishop, 2014; Carpenter et al., 2017). O tratamento desta condição passa essencialmente pela administração oral da forma ativa da vitamina D, colecalciferol ou ergocalciferol (Pai e Shaw, 2011; Elder e Bishop, 2014).

O raquitismo fosfopénico envolve uma diminuição da atividade dos cotransportadores de fosfato nos túbulos proximais renais que levam à diminuição da reabsorção do fosfato e a sua consequente eliminação na urina. Nesta condição os níveis plasmáticos de fosfato encontram-se diminuídos, mas o mesmo não se verifica no que se refere à 25-hidroxivitamina D e à PTH, que estão em níveis considerados normais. Esta forma de raquitismo tem causa hereditária devido a uma mutação no gene regulador de fosfato presente no cromossoma X. A fosfopenia conduz a uma normal mineralização das placas de crescimento e o seu tratamento passa por administração oral de fosfato em concomitância com a forma ativa da vitamina D (Niell et al., 2006; Pai e Shaw, 2011; Elder e Bishop, 2014; Carpenter et al., 2017).

Tabela 2. Tipos de raquitismo (Nield et al., 2006; Pai e Shaw, 2011; Elder e Bishop, 2014; Carpenter et al., 2017).

Tipo de raquitismo	Causas	Tratamento
Raquitismo nutricional	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta pobre em cálcio, fosfato, e/ou vitamina D • Pouca exposição solar 	Suplementação com cálcio, fosfato e/ou vitamina D
Raquitismo calciopénico	<ul style="list-style-type: none"> • Mutações no gene <i>CYP2R1</i> 	Administração de colecalciferol ou ergocalciferol por via oral
	<ul style="list-style-type: none"> • Mutações no gene <i>CYP27B1</i> 	Administração de colecalciferol ou ergocalciferol por via oral
	<ul style="list-style-type: none"> • Mutações no gene <i>VDR</i> 	Administração de colecalciferol ou ergocalciferol por via oral
Raquitismo fosfopénico	<ul style="list-style-type: none"> • Mutação no gene regulador de fosfato no cromossoma X 	Administração oral de fosfato em conjunto com colecalciferol ou ergocalciferol

2.3.2. Marcadores bioquímicos no diagnóstico de raquitismo

Diferentes aspetos bioquímicos têm sido considerados para o diagnóstico de raquitismo. Algumas alterações bioquímicas apresentam maior relevância que outras conforme o tipo de raquitismo.

Os marcadores bioquímicos utilizados são essencialmente o cálcio, o fosfato, a fosfatase alcalina, a PTH, a 25-hidroxivitamina D e a relação cálcio/creatinina na urina, que permite estabelecer a excreção de cálcio. Muitas vezes, por falta de meios, apenas são considerados os níveis séricos de cálcio, fosfato e fosfatase alcalina (Ahmed et al., 2011; Pai e Shaw, 2011; Emel et al., 2012).

Os valores de fosfatase alcalina encontram-se elevados em todos os tipos de raquitismo, sendo que raquitismo calciopénico apresenta valores tipicamente mais altos quando comparada com os valores obtidos num indivíduo com raquitismo fosfopénico (Pai e Shaw, 2011). Segundo a literatura, a fosfatase alcalina é o marcador bioquímico mais utilizado para o diagnóstico de raquitismo, mas valores elevados desta enzima também podem indicar outras condições patológicas. Por isso, a atividade sérica da fosfatase alcalina é igualmente utilizada como marcador bioquímico para diagnóstico de outras patologias tais como hiperparatireoidismo primário, osteomalacia e doença de Paget (Mitchell et al., 2009; Turan et al., 2011).

Os valores da PTH encontram-se elevados nos casos de raquitismo calciopénico e contrastam com os níveis normais em casos de raquitismo fosfopénico. O aumento da hormona PTH no raquitismo calciopénico reflete o aumento da fosfatase alcalina que induz uma intensificação da renovação óssea. Este facto é particularmente importante na monitorização da terapêutica, uma vez que os seus níveis reduzem de forma significativa em consequência de um tratamento adequado e eficaz (Pai e Shaw, 2011).

A deficiência em vitamina D é confirmada pela medição da 25-hidroxivitamina D. Quando esta se encontra a níveis baixos fica confirmada a condição de raquitismo. A análise da 1,25-hidroxivitamina D só é realizada em casos de suspeita de mutações no metabolismo da vitamina D, sendo depois confirmada com teste genético (Pai e Shaw, 2011).

2.3.3. Tratamento do raquitismo

Não existe um consenso entre os níveis séricos ideais de vitamina D nas diferentes faixas etárias, nem em mulheres grávidas ou a amamentar (Elder e Bishop, 2014; Catarino et al., 2017). As últimas recomendações da *Endocrine Society* de julho de 2011 sugerem a suplementação com pelo menos 400 UI/dia em crianças até ao primeiro ano de idade. Crianças com mais de 1 ano e até completarem 18 anos devem ser suplementadas com 600 UI/dia. Entre os 19 e os 70 anos as doses de vitamina D devem ser pelo menos de 600 UI/dia, e com mais de 70 anos devem

compreender os 600-800 UI/dia. Os valores para mulheres grávidas ou a amamentar devem ser de 600 UI/dia (Holick et al., 2011; Alves et al., 2013; Catarino et al., 2017).

O tratamento farmacológico passa essencialmente pela administração de um conjunto de compostos lipossolúveis que pertencem ao grupo da vitamina D nomeadamente o ergocalciferol, colecalciferol, dihidrotaquisterol, colecalciferol, alfacalcidol e o calcitriol. Em Portugal as formas de vitamina D disponíveis são o colecalciferol, o calcitriol, alfacalcidol, o calcifediol e o paricalcitol. Este último está reservado para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário, resultante de insuficiência renal crónica e apenas é utilizado por via Intravenosa (IV) durante a hemodiálise (INFARMED, 2019).

O colecalciferol é a forma inativa de vitamina D. Este sofre absorção intestinal sendo metabolizado no fígado em calcidiol, e posteriormente, por hidroxilação no rim, em calcitriol. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D, sendo responsável pelos seus efeitos farmacológicos, ou seja, por melhorar a absorção de cálcio ao nível do intestino delgado (Jaba, 2014).

Em relação ao calcifediol, vários estudos indicam que apresenta algumas vantagens relativamente ao colecalciferol. A absorção intestinal do primeiro parece ocorrer em maior extensão uma vez que é absorvido pela veia porta ao invés do colecalciferol que é absorvido pela via linfática. Sendo esta uma via mais complexa a absorção de colecalciferol ronda os 79% enquanto o calcifediol apresenta uma absorção de 93%. Além disso, também parecem existir diferenças na conversão hepática que favorecem positivamente o calcifediol, contudo ainda não existem dados concretos que permitam compreender estas diferenças (Quesada-Gomez e Bouillon, 2018).

O alfacalcidol é um análogo sintético da vitamina D que contém um grupo hidroxilo, o que lhe permite escapar à hidroxilação renal, sendo totalmente metabolizado no fígado. Esta molécula atua no tecido ósseo autonomamente mesmo com supressão da PTH e independentemente do sinal de *feedback* negativo necessário para a ativação dos metabolitos da vitamina D. Isto garante a sua eficácia mesmo em indivíduos com problemas na função renal, muito comuns entre a população mais idosa. Além disso, o

alfacalcidol também é indicado em casos de má absorção gástrica, condição que também afeta grande parte dos idosos, sendo por isso o que apresenta mais vantagens nesta faixa etária (Nutri e Caffarelli, 2018).

No que respeita à prevenção, as medidas básicas passariam por aumentar o tempo de exposição solar e ingestão de alimentos contendo cálcio. Não é consensual e existem muitas campanhas que promovem a prevenção no que respeita à exposição solar e ao uso de filtros solares que diminuem a síntese de vitamina D. Por isso, tem sido promovida a suplementação desta vitamina (Elder e Bishop, 2014).

2.4. Osteoporose

A osteoporose é uma patologia que se caracteriza por uma diminuição da massa óssea, que afeta essencialmente mulheres numa fase pós-menopausa. A osteoporose é uma doença óssea em que o metabolismo do osso se encontra alterado, ocorrendo uma diminuição da massa óssea com deterioração da microarquitetura do osso que resulta num aumento da fragilidade óssea com propensão para o desenvolvimento de fraturas (Szulc e Bauer, 2013; Cosman et al., 2014; Rodrigues et al., 2018),

Segundo a OMS, a osteoporose é definida pela densidade mineral óssea (DMO) na zona do quadril ou na lombar, sendo considerada presente para valores menores ou iguais a 2,5 desvio-padrão do valor médio de DMO de uma população de referência composta por jovens adultos (Azemati et al., 2012; Cosman et al., 2014).

Entre os vários fatores que contribuem para uma diminuição dos níveis de DMO estão as carências de cálcio e vitamina D, a acentuada diminuição de estrogénios após a menopausa e o aumento dos níveis séricos de PTH, sendo estes os fatores mais preponderantes no desenvolvimento da osteoporose. Tal como no raquitismo, os principais motivos para a presença de níveis baixos de vitamina D são a fraca exposição solar e uma dieta pobre. Com a diminuição dos níveis de vitamina D está implícita uma diminuição da absorção de cálcio (Figura 4) (Yikilkan et al., 2013; Olmos et al., 2016).

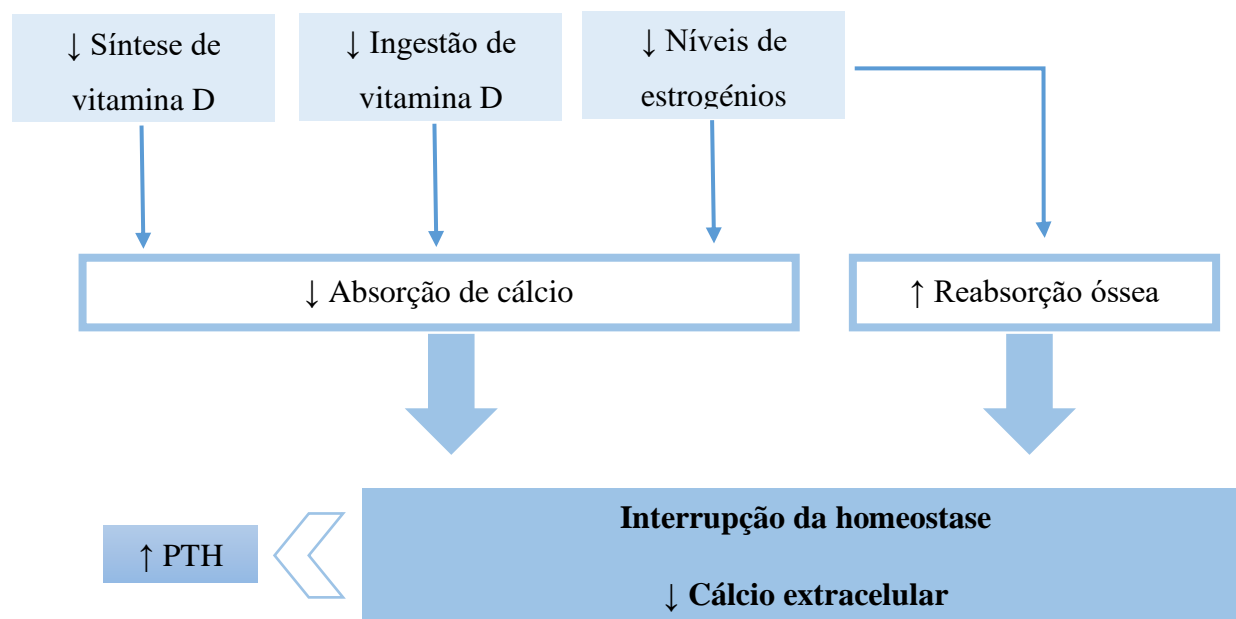


Figura 4. Fisiopatologia da osteoporose (Yilkikan et al., 2013; Olmos et al., 2016).

Em relação ao metabolismo do osso referido anteriormente, sabe-se que durante a reabsorção óssea ocorrem processos de catabolismo da matriz onde se formam cavidades. As mesmas são compensadas pelos osteoblastos que colmatam essas cavidades com a formação de matriz óssea. Na osteoporose verifica-se um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea (Szulc e Bauer, 2013).

A sequela clínica com mais impacto desta doença é o risco aumentado de fratura, sendo as mais comuns as fraturas de vértebras, do fémur proximal (quadril) e do antebraço distal. Muitas destas fraturas são acompanhadas de dor crónica e podem levar à incapacidade do paciente. Dados de 2011 indicam que na União Europeia a osteoporose afeta cerca de 22 milhões de mulheres e 5,5 milhões de homens com dados alarmantes relativamente ao número de fraturas: 610.000 fraturas do quadril, 520.000 fraturas vertebrais, 560.000 fraturas do antebraço e 1.800.000 outras fraturas (Cosman et al., 2014; Rodrigues et al., 2018).

Em Portugal, estima-se que a prevalência de osteoporose seja de cerca de 10,2% na população com mais de 18 anos, com registo de 10.000 fraturas do quadril, número esse que tem vindo a aumentar significativamente. Dados da Sociedade Portuguesa de

Reumatologia indicam 5.600 casos em 1989; 6.718 em 1994; 8.500 em 2000, 9.523 em 2006 e 10.124 em 2011 (Rodrigues et al., 2018).

2.4.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico de osteoporose

Em 2007, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia lançou algumas recomendações para o diagnóstico de osteoporose que se baseiam essencialmente na medição de DMO por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) da coluna lombar ou do colo do fémur, sendo os resultados expressos em índice T (Tabela 3). Entende-se por índice T a expressão em desvios-padrão da DMO do indivíduo em estudo comparativamente com a DMO de um grupo jovem do mesmo sexo, correspondente ao grupo etário no pico de massa óssea (Tavares et al., 2007).

Tabela 3. Critério de diagnóstico para osteoporose.

Critérios de diagnóstico expressos em desvio-padrão da DMO	Classificação
$T \geq -1$	Normal
$-2,5 < T < -1$	Osteopenia
$T \leq -2,5$	Osteoporose
$T \leq -2,5$ com fratura	Osteoporose grave

Segundo as recomendações portuguesas, os indivíduos que têm indicação para a realização de uma densitometria, são:

- Os que apresentam um fator de risco *major*, ou dois *minor* para osteoporose (Tabela 4);
- Mulheres com mais de 65 anos;
- Homens com mais de 70 anos (Tavares et al., 2007).

Para o diagnóstico de osteoporose, além da avaliação da DMO medida por densitometria óssea é também importante conhecer o historial clínico do doente. São vários os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento desta condição, como idade avançada, sexo feminino, caucasiana, fratura prévia, história familiar de fratura, baixo índice de massa corporal (IMC), tratamento com corticosteroides, tabagismo, ingestão abusiva de álcool, inatividade física, dieta pobre em cálcio e doenças inflamatórias crónicas como a artrite reumatoide (Tabela 4) (Azemati et al., 2012;

Cosman et al., 2014; Radominski et al., 2017; Rodrigues et al., 2018). Os marcadores bioquímicos têm uma importância considerável na osteoporose, sendo muito utilizados na avaliação da resposta à terapêutica e na previsão de possíveis fraturas (Romero et al., 2012; Garnero, 2014; Radominski et al., 2017).

Tabela 4. Fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose (Tavares et al., 2007).

Fatores de risco <i>major</i>	Fatores de risco <i>minor</i>
Fratura vertebral prévia	Artrite reumatoide
Fratura de fragilidade depois dos 40 anos	História de hipertiroidismo clínico
História de fratura da anca num dos progenitores	Terapêutica crónica com anti-epilépticos
Terapêutica sistémica com corticoides com mais de 3 meses duração	Baixo aporte de cálcio na dieta
Menopausa precoce	Tabagismo
Hipogonadismo	Consumo excessivo de cafeína (mais de duas chávenas por dia)
Hiperparatiroidismo primário	Consumo excessivo de bebidas alcoólicas
Propensão para quedas aumentada	IMC menor do que 19 kg/m ²
	Perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos
	Terapêutica crónica com heparina
	Imobilização prolongada

Os marcadores bioquímicos com maior relevância na osteoporose são o CTX e o PINP, sendo que o CTX é usado para avaliação da reabsorção óssea e o PINP fornece informação sobre a formação. Apesar destes biomarcadores permitirem avaliar o equilíbrio entre a renovação e a formação óssea, não estão fortemente relacionados com a DMO. Por apresentarem pouca especificidade para o tecido ósseo e por variarem amplamente com fatores como a idade e o sexo não são utilizados para o diagnóstico da doença (Romero et al., 2012; Farahmand et al., 2013; Garnero, 2014).

2.4.2. Tratamento da osteoporose

Como mencionado anteriormente, a maior preocupação na osteoporose é a prevenção de fraturas. Uma fratura num indivíduo com osteoporose pode conduzir a incapacidade física permanente, diminuição da mobilidade e contribui para o aumento da mortalidade. Assim, a prevenção de fraturas é fundamental no desenvolvimento desta doença.

A prevenção da doença depara-se essencialmente com a ingestão adequada de cálcio, exposição solar congruente de modo a obter a quantidade necessária de vitamina D, e a prática de exercício físico adequado para cada indivíduo de acordo com o seu estado físico e com a faixa etária em que está inserido, devidamente acompanhada por um profissional da área (Nguyen, 2017).

Para um consumo adequado de cálcio devem ser ingeridos produtos lácteos e, no caso de a ingestão dietética não ser possível deve ser considerada a suplementação. A Sociedade Portuguesa de Reumatologia sustenta que o aporte diário de cálcio deve ser superior a 900 mg e que os valores mínimos de vitamina D são 5 µg para indivíduos com idade inferior ou igual a 60 anos e 10 µg para a população com mais de 60 anos.

Além disso, a intervenção não farmacológica na prevenção da osteoporose deve passar por manter um correto aporte proteico e evitar o consumo excessivo de cafeína, álcool, tabaco e sal (Tavares et al., 2007; Nguyen, 2017; Radominski et al., 2017).

Em Portugal, o tratamento de osteoporose é realizado para prevenção de fraturas, sendo os fármacos utilizados os bifosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato), ranelato de estrôncio, raloxifeno, calcitonina, suplementos de cálcio e de vitamina D e teriparatida (Tabela 5) (Radominski et al., 2017).

Tabela 5. Fármacos disponíveis em Portugal para o tratamento da osteoporose (INFARMED, 2019).

Substância ativa	Indicação terapêutica	Mecanismo de ação
Ácido alendrónico	Tratamento da osteoporose pós-menopáusia;	Inibe a reabsorção osteoclástica óssea sem afetar a formação óssea;
Ácido ibandrónico	Tratamento da osteoporose pós-menopáusia em mulheres com risco elevado de fratura;	Atua seletivamente no tecido ósseo e inibe especificamente a atividade dos osteoclastos;
Residronato	Tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa. Redução do risco de fraturas e prevenção da osteoporose em mulheres que necessitam de tratamento prolongado com corticosteroides;	Inibe a reabsorção osteoclástica óssea;
Raloxifeno	Tratamento e prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusias;	Agonista do estrogénio no tecido ósseo;
Teriparatida (Forsteo®)	Tratamento da osteoporose pós-menopáusia;	Análogo da hormona paratiroide.

2.5. Osteomalacia

A osteomalacia é das doenças ósseas com menos impacto no mundo, ao contrário da osteoporose que afeta uma grande percentagem da população principalmente do sexo feminino. Esta patologia caracteriza-se por uma deficiente mineralização óssea resultante de hipocalcemia e hipofosfatemia, devido a uma baixa concentração de vitamina D (Ros et al., 2005; Bhan et al., 2010; Walker, 2014).

Como já referido anteriormente a vitamina D tem um papel fundamental na mineralização óssea. Níveis baixos de vitamina D podem estar na origem da maioria dos casos de osteomalacia e, por isso, estes podem ser resolvidos com medidas que levam ao aumento dos níveis séricos da mesma. Contudo, atualmente, é possível perceber que

muitos dos casos de osteomalacia não podem ser solucionados com o aumento da vitamina D (Bhan et al., 2010).

A osteomalacia manifesta-se através de sintomas vagos e pouco específicos. Os pacientes normalmente apresentam dor, fraqueza muscular, fadiga e dificuldades motoras que diminuem durante os meses de verão. Face a esta sintomatologia, é provável incorrer num diagnóstico errado, uma vez que estes sintomas se enquadram em várias doenças, nomeadamente fibromialgia, miopatia grave, síndrome dolorosa incomum ou perturbações neurológicas (Bhan et al., 2010; Walker, 2014).

2.5.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico de osteomalacia

Perante suspeitas de osteomalacia existem alguns marcadores bioquímicos que devem ser avaliados. Cálcio e fosfato séricos, níveis de PTH, 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina, além de avaliação da função renal, são parâmetros essenciais para um correto diagnóstico desta patologia (Walker, 2014).

A osteomalacia apresenta quadros clínicos que incluem diminuição dos níveis séricos de cálcio, fosfato e 25-hidroxivitamina D e aumento dos níveis de fosfatase alcalina e PTH (Walker, 2014).

Como já foi citado anteriormente, a forma ativa da vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, atua ao nível dos recetores de vitamina D no intestino promovendo a sua absorção (Figura 3). Portanto, qualquer alteração na via de metabolização desta vitamina afeta significativamente a absorção de cálcio, os seus níveis séricos e da própria vitamina D. Além disso, como se verifica noutras patologias já referidas, condições como má nutrição, fraca exposição solar, alterações na absorção gástrica, insuficiência renal ou hepática podem incitar diminuição dos níveis de vitamina D e assim levar ao desenvolvimento de osteomalacia (Walker, 2014).

Além dos baixos níveis de vitamina D, a osteomalacia também pode ocorrer devido a alterações no metabolismo desta vitamina, hipofosfatemia ou por inibição da mineralização óssea (Tabela 6) (Walker, 2014).

Tabela 6. Causas da osteomalacia (Walker, 2014).

Deficiência de vitamina D:	Nutrição inadequada;
	Exposição solar insuficiente;
	Má absorção intestinal;
Metabolismo anormal da vitamina D:	Insuficiência renal;
	Insuficiência hepática;
	Medicação;
Hipofosfatemia:	Nutrição inadequada;
	Perda excessiva de fosfato pela via renal;
Inibição da mineralização óssea: induzida por:	Bifosfonatos;
	Alumínio;
	Fluoreto.

Na osteomalacia a PTH também se encontra aumentada. Esta hormona é secretada pela tiróide em resposta a baixos níveis de cálcio no sangue. Quando os níveis séricos deste mineral diminuem, ocorre secreção de PTH de maneira a aumentar a atividade dos osteoclastos e conseqüentemente impulsionar a reabsorção óssea. Esta hormona também atua ao nível dos túbulos renais promovendo, igualmente, a reabsorção de cálcio (Figura 5) (Walker, 2014).

Aspectos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas

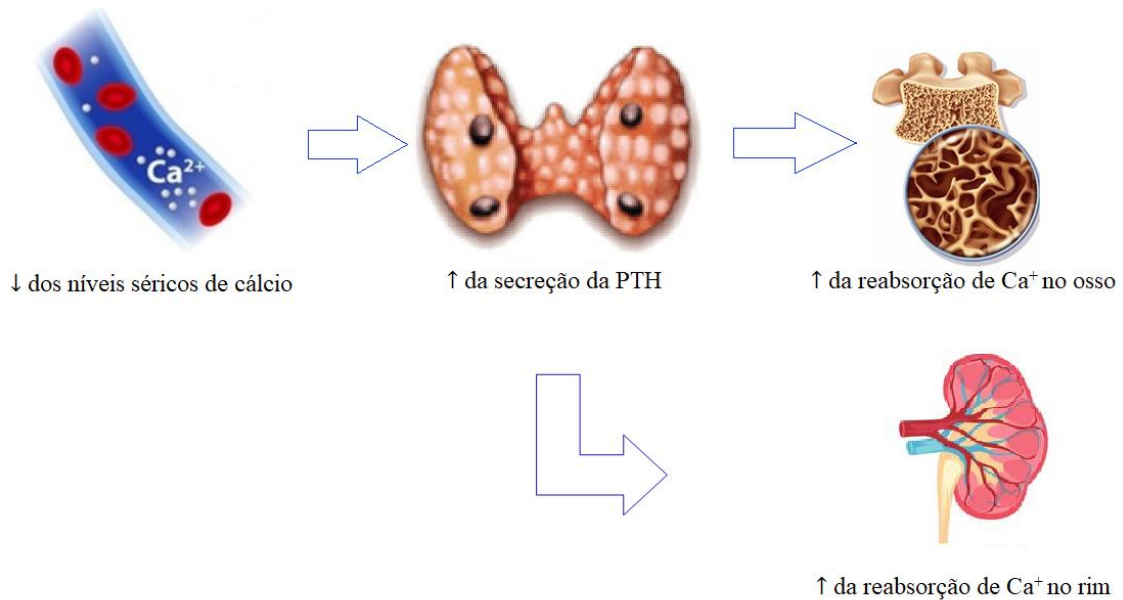


Figura 5. Efeito do cálcio na secreção e ação da PTH (Walker, 2014).

Com a hipersecreção da PTH, verifica-se um acentuado aumento na remodelação óssea resultando numa perda de massa óssea irreversível que aumenta significativamente o risco de fratura (Bhan et al., 2010; Walker, 2014).

2.5.2. Tratamento e prevenção da osteomalacia

De modo a otimizar o tratamento da osteomalacia é importante identificar a sua causa. Deve ser determinada a causa da deficiência de vitamina D, cálcio ou fosfato e assim incentivar a prática de algumas medidas essenciais ao controlo desta patologia (Bhan et al., 2010; Rajaa e Saeed, 2011; Walker, 2014).

Incutir hábitos alimentares conscientes e consistentes, preferir uma dieta rica em cálcio e vitamina D de maneira a equilibrar os seus níveis séricos e em caso de necessidade dar suplementação com colecalciferol, estas são as principais medidas a seguir. As fontes dietéticas de vitamina D são escassas sendo as principais os óleos de peixe e os produtos alimentares enriquecidos, como os produtos lácteos e pão (Bhan et al., 2010; Walker, 2014).

Deve também ser incentivada a adequada exposição solar, sempre conscientes dos riscos de queimadura solar. Aconselha-se a exposição solar diária de aproximadamente quinze minutos nas horas de menor calor (Walker, 2014).

A prática de exercício físico e fisioterapia são imprescindíveis para o fortalecimento muscular. Exercícios como caminhar melhoram o estado dos músculos e ossos (Walker, 2014).

Na osteomalacia é importante avaliar o risco de fratura. Muitas vezes esta patologia coexiste com a osteoporose aumentando drasticamente o risco de fratura em casos de queda. É de salientar que o diagnóstico precoce desta patologia diminui bastante a possibilidade de ocorrerem complicações futuras. É importante intervir ao nível da prevenção, estimular a prática de exercício físico de baixo impacto, adotar uma alimentação regrada, rica em vitamina D e cálcio, promover uma adequada exposição solar e diminuir situações de risco de fratura (Rajaa e Saeed, 2011; Walker, 2014).

O tratamento farmacológico da osteomalacia baseia-se unicamente na administração oral de vitamina D. Em Portugal estão disponíveis as formas de vitamina D, alfacalcidol, calcifediol, calcitriol e colecalciferol (Tabela 7) (INFARMED, 2019).

Tabela 7. Formas ativas da vitamina D e formas farmacêuticas disponíveis em Portugal (INFARMED, 2019).

Forma ativa da vitamina D	Forma farmacêutica	Nome comercial	Dosagens
α-Calcidol	Cápsulas	Etalpha®	0,25 μ g
			0,5 μ g
			1 μ g
Calcifediol	Cápsulas moles	Vitodê®	0,266mg
	Solução oral	Dedrogyl®	0,15mg/mL
Calcitriol	Cápsulas moles	Rocaltrol®	0,25 μ g
		Molinar®	22.400 UI
Colecalciferol	Comprimidos revestido por película	Pravid®	30.000 UI
		Egostar®	22.400 UI
		Vigantol®	0,5 mg/mL
		D Med Azevedos®	25.000 UI/mL
		Deltius®	25.000 UI/2,5 mL
	Solução oral		

Pode-se encontrar a vitamina D em diferentes formas farmacêuticas como cápsulas, comprimidos ou solução oral. Para além dos fármacos aprovados pelo INFARMED também se pode encontrar vários suplementos alimentares contendo vitamina D.

2.6. Doença de Paget

A doença de Paget é uma das doenças ósseas que afeta mais pessoas em todo mundo, sendo a segunda mais prevalente a seguir à osteoporose. Esta condição afeta essencialmente os idosos e é mais comum nos homens (Roux e Dougados, 1999).

A etiologia desta doença ainda não é bem conhecida, mas caracteriza-se por uma reabsorção óssea acelerada e descontrolada procedida de uma deposição desorganizada, levando à ocorrência de deformações e fraqueza óssea. Esta desorganização óssea deve-se ao aumento do número e tamanho dos osteoclastos. Os ossos mais frequentemente afetados são o fémur, as vértebras e a pélvis. Esta patologia pode ser classificada como monostótica, afetando apenas um osso, ou poliostótica, estendendo-se a dois ou mais ossos (Roux e Dougados, 1999; Josse et al., 2007; Al Nofal et al., 2015; Muschitz et al., 2017).

Embora a etiologia desta patologia ainda não seja de todo conhecida, há vários fatores que têm sido apontados. Os estudos mais recentes indicam que a doença de Paget resulta de uma infeção viral dos osteoclastos, mas os fatores genéticos podem também ser preponderantes para o desenvolvimento da patologia, sendo a hereditariedade um dos maiores fatores de risco (Roux e Dougados, 1999; Josse et al., 2007; Al Nofal et al., 2015). Além dos fatores genéticos também os fatores ambientais têm revelado um papel importante no desenvolvimento da doença. Fatores como praticar uma dieta pobre em cálcio e vitamina D e realizar exercício que implique um excesso de carga sobre os ossos podem ser considerados como comportamentos de risco para o desenvolvimento da patologia (Josse et al., 2007; Visconti et al., 2017).

As infeções virais dos osteoclastos são provocadas por paramixovírus nomeadamente, vírus do sarampo, vírus sincicial respiratório e o vírus da cinomose canina (Roux e Dougados, 1999; Josse et al., 2007; Visconti et al., 2017).

O principal sintoma desta patologia é dor nos ossos e articulações, resultante das deformações do osso que podem levar ao arqueamento dos membros e fraturas, devido à sua fragilidade. Outros sintomas frequentes são a hipercalcemia, perda auditiva, zumbido e dor de cabeça por alteração respetivamente no osso temporal ou no crânio. Além das complicações ósseas e articulares também se verificam alterações neurológicas e cardiovasculares nomeadamente, paresias, parestesias, insuficiência cardíaca e aumento do débito cardíaco (Josse et al., 2007; Muschitz et al., 2017).

2.6.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico da doença de Paget

O diagnóstico desta patologia ocorre muitas vezes numa fase tardia da doença uma vez que em muitos indivíduos esta patologia se apresenta assintomática. Usualmente o diagnóstico é realizado por radiografia ou cintilografia óssea (Josse et al., 2007; Muschitz et al., 2017).

A doença de Paget é caracterizada pela alta taxa de remodelação óssea. Assim, é de esperar que os marcadores bioquímicos de renovação óssea forneçam informações importantes para o diagnóstico desta patologia, e sejam ainda mais relevantes na monitorização e na resposta ao tratamento (Al Nofal et al., 2015).

O marcador bioquímico mais utilizado no diagnóstico desta doença é a fosfatase alcalina, marcador bioquímico de formação óssea, que se encontra aumentado em cerca de 85% dos pacientes. Valores normais de fosfatase alcalina podem ser indicativos de doença monostótica ou de um estadio primário desta patologia (Josse et al., 2007).

A evolução da doença, considerando as variações de fosfatase alcalina, tendem a aumentar lentamente e a progressão desta patologia pode durar décadas (Cundy e Reid, 2012).

A fosfatase alcalina total reflete não só a atividade do osso, mas também a função hepática. Assim, se se verificar o aumento de outras enzimas hepáticas, é importante considerar outros marcadores bioquímicos uma vez que os valores de fosfatase alcalina podem encontrar-se alterados por alterações da função hepática (Josse et al., 2007; Cundy e Reid, 2012).

Literatura mais recente tem indicado o uso de novos marcadores bioquímicos de formação óssea, como os pró-peptídeos do pró-colagénio tipo I (PINP e PICP), a osteocalcina e a fosfatase alcalina específica, e marcadores bioquímicos de reabsorção óssea, como os produtos resultantes do catabolismo do colagénio e a TRAP (Cundy e Reid, 2012).

Os produtos resultantes do catabolismo do colagénio, nomeadamente o PID e o DPD dão indicações importantes sobre a evolução da doença após o tratamento com bifosfonatos. O PID e o DPD são eliminados nas formas livre e conjugada na urina e verifica-se uma acentuada diminuição da última em consequência do tratamento. Assim sendo, estes são os marcadores bioquímicos utilizados para monitorização da terapêutica da doença de Paget com bifosfonatos (Cundy e Reid, 2012).

Também o CTX nos fornece informações importantes para a monitorização da evolução da doença. A forma não isomerizada desta molécula (α -CTX) converte-se, de forma espontânea, em β -CTX à medida que o osso vai envelhecendo. O que se verifica na doença de Paget é um aumento da forma não isomerizada em detrimento da forma isomerizada dada a constante remodelação óssea. Com a terapêutica, verifica-se uma maior diminuição da α -CTX comparativamente com a β -CTX (Cundy e Reid, 2012).

2.6.2. Tratamento e prevenção da doença de Paget

O tratamento da doença de Paget tem como finalidade diminuir a remodelação óssea descontrolada por modulação da atividade osteoclástica. A classe terapêutica utilizada no tratamento desta patologia são os bifosfonatos. Estes fármacos atuam por inibição na

reabsorção óssea osteoclástica. Os bifosfonatos ligam-se aos cristais de hidroxapatite do osso, sendo absorvidos pelos osteoclastos (Josse et al., 2007).

Nos osteoclastos, os bifosfonatos podem atuar de duas formas de acordo com a sua natureza (Tabela 8). Os bifosfonatos nitrogenados atuam por inibição da enzima farnesil difosfato sintase que é essencial à atividade osteoclástica. Os bifosfonatos não nitrogenados impõem a sua função por induzir a apoptose dos osteoclastos (INFARMED, 2019).

Tabela 8. Classes de bifosfonatos.

Bifosfonatos	
Bifosfonatos nitrogenados	Bifosfonatos não nitrogenados
Ácido pamidrónico (pamidronato)	Ácido etidrónico (etidronato de sódio)
Ácido alendrónico (alendronato)	Ácido clodrónico (clodronato de sódio)
Ácido ibandrónico	
Ácido zoledrónico	
Ácido risedrónico (risedronato)	

Em Portugal, as moléculas disponíveis para o tratamento desta patologia são os ácidos alendrónico, ibandrónico e zoledrónico, e o risedronato de sódio, sendo o ácido zoledrónico o único indicado para administração intravenosa (Josse et al., 2007; Muschitz et al., 2017).

Os bifosfonatos são pouco absorvidos por via gastrointestinal, sendo por isso imprescindível alertar os pacientes para alguns cuidados a ter na toma destes fármacos de modo a potenciar a sua ação. Cabe, muitas vezes, ao farmacêutico a função de enunciar os principais cuidados:

- Tomar sempre a medicação em jejum, no mínimo trinta minutos antes do pequeno-almoço;
- A medicação deve ser tomada com água e não deve tomar com mais nenhum medicamento;

Aspetos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas

- Após a ingestão da medicação o utente deve permanecer, preferencialmente, de pé ou sentado, nunca se deve deitar nos trinta minutos precedentes à ingestão do comprimido.

O ácido zoledrónico, sendo o único administrado por via intravenosa, é o que tem maior eficácia, para além de ser o bifosfonato mais eficaz na inibição da enzima farnesil difosfato sintase, que atua na via do mevalonato levando à formação de metabolitos essenciais à prenilação de proteínas por esta via. A prenilação de proteínas pela via do mevalonato inibe a ligação de proteínas à membrana celular dos osteoclastos induzindo a apoptose dos mesmos. Para o tratamento da doença de Paget está indicada a administração IV por perfusão de 5 mg de ácido zoledrónico. Após a administração da primeira dose foi observado em extenso período de remissão da doença (Dunford et al., 2001; Reid e Maslowski, 2017).

3. Doenças articulares

A articulação é fundamental para a locomoção, sendo a sua função complexa. Os tecidos presentes na articulação permitem o movimento coordenado e sem atrito. A cartilagem permite o movimento associado à articulação, é aneural e avascular e deriva essencialmente do fluído sinovial. O tecido é composto por condrócitos metabolicamente ativos, proteoglicanos e colagénio e a matriz extracelular é composta essencialmente por água. As fibras de colagénio dispõem-se em diferentes orientações e congregam proteoglicanos e moléculas de água. Os condrócitos que compõem a cartilagem são fulcrais para a manutenção e reparação da articulação (O'Brien e McDougall, 2019).

O osso subcondral também apresenta duas funções importantes para a articulação. Além de fornecer nutrientes para a cartilagem também diminui o impacto do movimento, o que permite não sobrecarregar a articulação. Os ligamentos conferem estabilidade à articulação e impedem o desenvolvimento de movimentos anormais. Toda a articulação encontra-se envolvida por uma cápsula fibrosa onde, no seu interior, reside a sinóvia. Esta é altamente enervada e vascularizada e secreta um líquido viscoso (fluído sinovial) que lubrifica a articulação (O'Brien e McDougall, 2019).

O fluído sinovial (Figura 6) apresenta-se como uma substância viscosa e mucinosa, consistência conferida pelo ácido hialurónico e pela lubrina, produzida pelos condrócitos e células sinoviais (Loeser et al., 2012). A composição deste fluído é semelhante ao plasma e em conjunto com os ossos, músculos, ligamento e articulações forma o Sistema Locomotor (Garg e Goyal, 2018). A cartilagem confere uma superfície plana com um coeficiente de atrito muito baixo, permitindo um deslizamento eficaz durante o movimento da articulação, sem causar quaisquer danos (Loeser et al., 2012). Na cartilagem de um adulto saudável em repouso, os condrócitos são células inativas e com baixa proliferação. Estes condrócitos possuem recetores para diferentes componentes que são ativados pela estimulação mecânica libertando enzimas que degradam a matriz e citocinas. As enzimas degradadoras da matriz encontradas na

articulação incluem agrecanases e colagenases que constituem algumas metaloproteinases (Loeser et al., 2012).

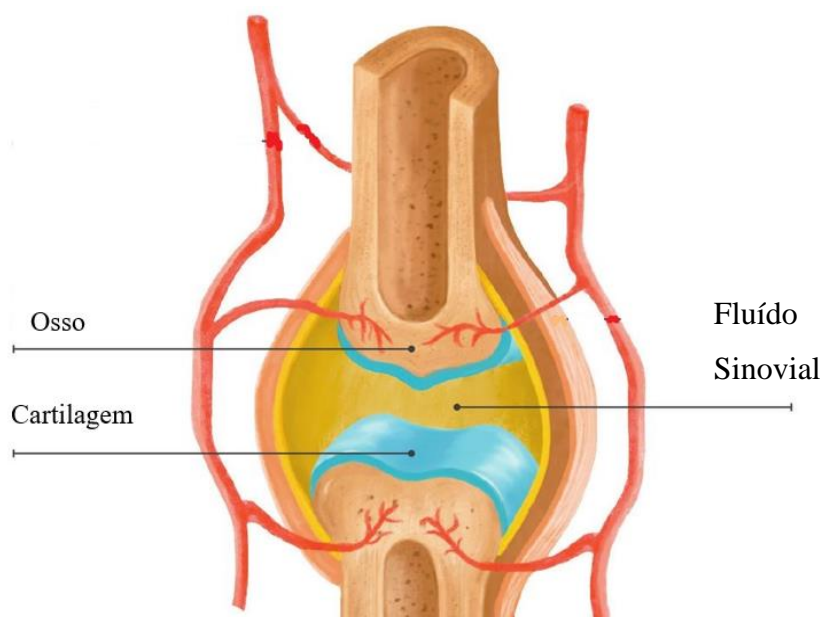


Figura 6. Fluído sinovial (imagem adaptada de Cartrophen Vet, 2019).

As doenças articulares podem afetar a cartilagem, o osso subcondral e a sinóvia, colocando em risco a função da articulação. Nas doenças articulares pode-se incluir doenças degenerativas, inflamatórias, autoimunes ou infecciosas, entre elas a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, espondiloartrite, osteoartrite, osteonecrose, gota e artrite séptica. Estas doenças afetam uma percentagem considerável da população, sendo a osteoartrite a que afeta maior número de indivíduos. Estas doenças diminuem significativamente a qualidade de vida dos portadores e podem envolver uma grande carga social (Lambert, 2015; Li et al., 2018).

O diagnóstico destas patologias pode ser realizado com base nas alterações bioquímicas do fluído sinovial. A análise macroscópica, contagem de células, coloração de Gram e pesquisa de cristais são exames realizados no diagnóstico de doenças articulares que permitem identificar doenças de origem inflamatória ou não e de origem infecciosa, como é o caso da artrite séptica (Garg e Goyal, 2018).

3.1. Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta cerca de 1% da população, tendo as mulheres três vezes maior probabilidade de a desenvolver do que os homens, principalmente mulheres entre os quarenta e os sessenta anos (Platzer et al., 2019; Siouti e Andreakos, 2019).

Esta doença autoimune manifesta-se a nível sistémico e está relacionada com a inflamação das articulações que, muitas vezes, se torna crónica. Sabe-se que este processo está relacionado com a produção de anticorpos pelo sistema imune que desencadeia uma série de acontecimentos que culminam na destruição e erosão da articulação (Lambert, 2015). Com a diminuição da função física acaba por ocorrer um declínio na qualidade de vida com forte impacto na vida social do utente resultante do elevado risco de complicações. A artrite reumatoide está associada a maior risco de morbidade e morte prematura (Siouti e Andreakos, 2019). Além das manifestações articulares, esta patologia afeta outros órgãos. As manifestações extra-articulares incluem vasculite e problemas pulmonares (Badghaish et al., 2019).

Os fatores responsáveis pelo desenvolvimento desta patologia permanecem por compreender, mas sabe-se que é uma doença multifatorial, resultando, portanto, da junção de fatores ambientais e predisposição genética (Badghaish et al., 2019).

A compreensão atual da componente genética associada com o desenvolvimento da artrite reumatoide ainda não se encontra bem definida. Foram realizados vários estudos recorrendo à epigenética e identificaram vários genes que predisõem o desenvolvimento desta patologia. A maioria destes genes está envolvida em mecanismos que conferem imunidade ou a outras doenças inflamatórias. Disfunções dos leucócitos e fibroblastos foram associadas ao desenvolvimento de artrite reumatoide (Badghaish et al., 2019).

Além dos fatores genéticos, foram descritos vários fatores ambientais relacionados com o desenvolvimento desta patologia. Analfabetismo, baixo nível socioeconómico e

tabagismo são os mais importantes. Também alguns microrganismos têm sido associados ao desenvolvimento desta patologia, mas ainda não foi possível comprovar a relação entre eles (Badghaish et al., 2019).

Os sintomas da artrite reumatoide incluem sinais inespecíficos como dor, sensibilidade e inchaço das articulações. Estes sintomas podem progredir lentamente. Poliartrite simétrica, rigidez matinal, comprometimento das articulações metacarpo-falangeanas ou metatarso-falângicas são sinais específicos da doença. Estes sintomas estão relacionados com a inflamação da articulação que é desencadeada pela presença de citocinas que interagem com os glóbulos brancos desencadeando uma reação inflamatória (Badghaish et al., 2019).

O fluido sinovial apresenta uma composição semelhante à do plasma, contendo células como macrófagos, fibroblastos, linfócitos, mastócitos, células dendríticas, células B e células T. Estas células apresentam uma função complexa e interrelacionada que se mostra decisiva no desenvolvimento e patogénese da artrite reumatoide (Karsdal et al., 2011; Siouti e Andreakos, 2019).

Os macrófagos e os monócitos são responsáveis por produzirem mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente várias citocinas como fatores de necrose tumoral (TNF), interleucinas 1, 6, 10, 12, 18 e 15 (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL18, IL-15) fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fator estimulante de colónias de macrófagos (M-CSF) e o fator de crescimento transformante beta (TGF β) (Figura 7) (Siouti e Andreakos, 2019). A produção destes mediadores estimula a ativação e expressão de condrócitos e metaloproteínases que levam à degradação da cartilagem (Karsdal et al., 2011). Considera-se que os macrófagos e os monócitos são o centro da inflamação causadora desta patologia. Além da produção de citocinas, estas células também atuam como antigénios estimuladores da resposta das células T, intensificando a destruição das articulações (Siouti e Andreakos, 2019).

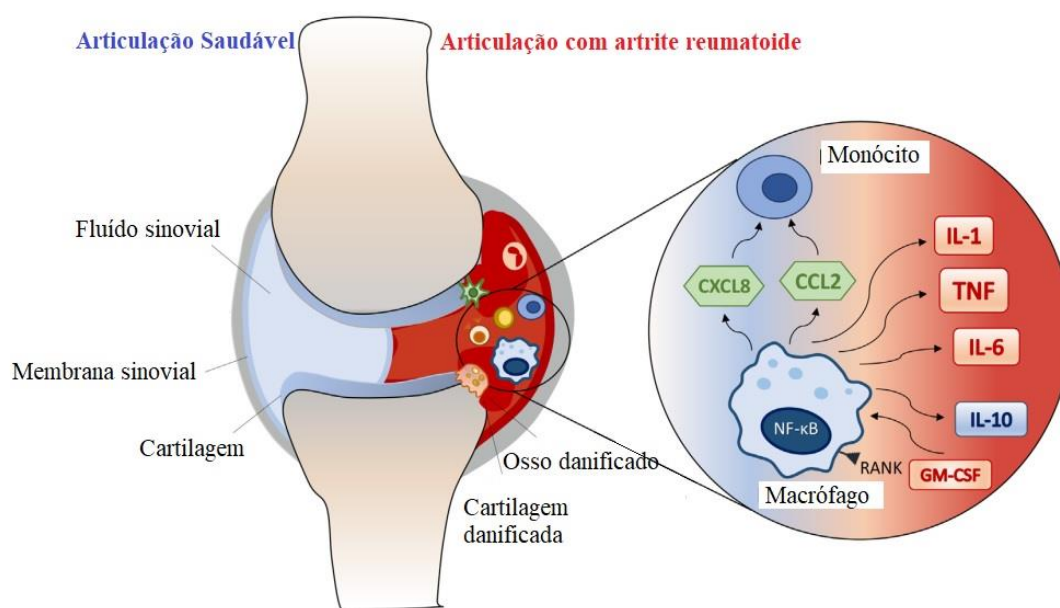


Figura 7. Processo inflamatório na artrite reumatoide (imagem adaptada de Siouti e Andreakos, 2019).

3.1.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico da artrite reumatoide

O diagnóstico precoce e tratamento intensivo são essenciais para controlar a doença e garantir uma melhor qualidade de vida, evitando atingir a incapacidade que a artrite reumatoide pode conferir. Quando o diagnóstico é realizado numa fase inicial da doença é possível prevenir a destruição da articulação e do osso (Karsdal et al., 2011).

Com o desenvolvimento desta patologia autoimune, verificam-se alterações no metabolismo da cartilagem e do osso. O *turnover* da cartilagem ocorre de forma controlada, existindo um equilíbrio entre a sua degradação e formação. Com a instalação do processo inflamatório, verifica-se um desequilíbrio entre a formação e a degradação da cartilagem, com um aumento da sua destruição (Karsdal et al., 2011).

Este processo pode ser monitorizado tendo em consideração as moléculas que são produzidas. A cartilagem é predominantemente composta por colagénio tipo II e proteoglicanos (Figura 8) (Karsdal et al., 2011).

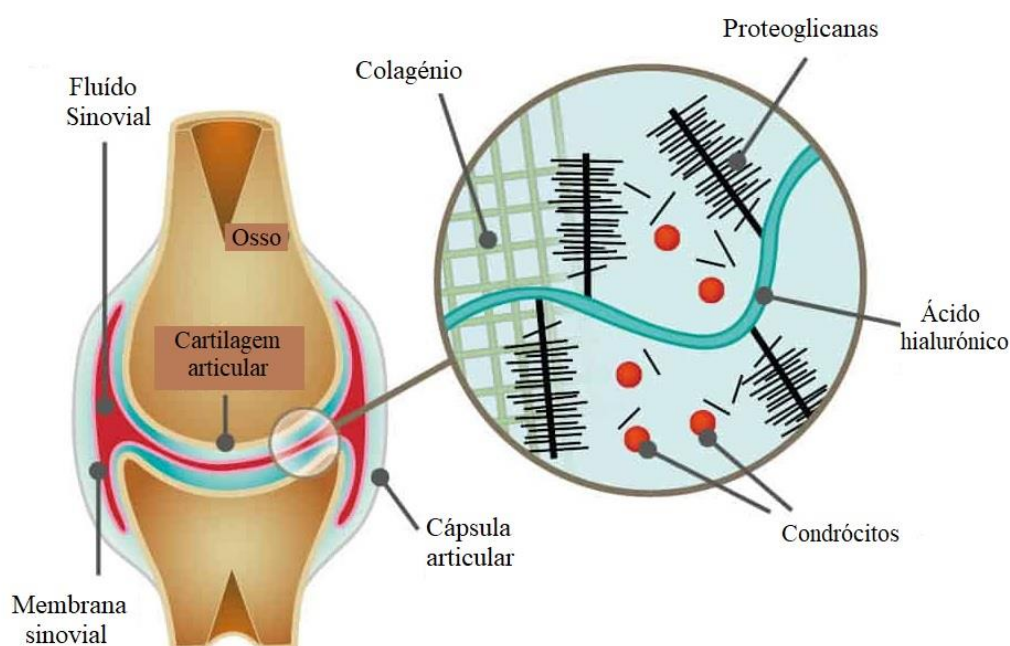


Figura 8. Cartilagem e os seus constituintes (Márcio Silveira, 2019).

Os principais mediadores da degradação da cartilagem são as enzimas proteolíticas, metaloproteinases (MMPS), e as agreganasas, mais especificamente a desintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina (ADAMTS) (Karsdal et al., 2011).

Os proteoglicanos são degradados por ambas as enzimas, enquanto o colagénio tipo II apenas é degradado pelas MMPS. Com a instalação do processo inflamatório ocorre um aumento significativo da degradação da cartilagem e com isso a libertação de fragmentos peptídicos de colagénio e de proteoglicanos. Estes fragmentos podem ser quantificados por Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) (Karsdal et al., 2011).

O produto de degradação do colagénio CTX-II é obtido pela ação das MMPS e a sua monitorização tem-se mostrado útil no controlo da degradação da cartilagem (Karsdal et al., 2011).

Apesar dos desenvolvimentos nos estudos de marcadores bioquímicos, o diagnóstico desta patologia é realizado seguindo outras *guidelines*. Para o diagnóstico de artrite reumatoide são realizados alguns exames considerados subjetivos como avaliação da dor, duração da rigidez matinal, nível de cansaço e limitações físicas. Estes parâmetros

são quantificados utilizando escalas visuais ou numéricas. Apesar de se considerar uma avaliação subjetiva, esta medida torna-se importante na decurso e evolução da doença permitindo estimar a resposta ao tratamento. Segundo as *guidelines* é necessária a realização de exames físicos e laboratoriais (Tabela 9), sendo também realizadas radiografias das mãos e pés que, no início da doença, podem apresentar-se normais, mas tornam-se importantes na monitorização da patologia (American College of Rheumatology Subcommittee, 2002).

Tabela 9. Exames físicos e laboratoriais usados no diagnóstico de artrite reumatoide (American College of Rheumatology Subcommittee, 2002).

Exames físicos	Exames laboratoriais
Contagem de articulações inchadas	Velocidade de sedimentação
Avaliação da perda de movimento	Proteína C reativa
Avaliação da crepitação	Hemograma
Avaliação da instabilidade e desalinhamento das articulações	Fator reumatoide
Avaliação das articulações deformadas	Níveis de eletrólitos
Manifestações extra-articulares	Nível de creatinina
	Níveis das enzimas hepáticas
	Análise do fluído sinovial

Na artrite reumatoide, a velocidade de sedimentação e a proteína C reativa são parâmetros que costumam estar elevados. Com a realização do hemograma na doença ativa verifica-se o aumento do número de plaquetas (trombocitose) e anemia normocítica normocrómica. O doseamento do fator reumatoide deve ser sempre requisitado perante uma suspeita de artrite reumatoide e consiste na pesquisa do anticorpo produzido nesta doença autoimune. Apesar de específico desta patologia, apenas é positivo em cerca de 70% dos pacientes e pode ainda ser positivo em 5% da população normal (American College of Rheumatology Subcommittee, 2002).

3.1.2. Tratamento farmacológico e não farmacológico da artrite reumatoide

O desenvolvimento desta patologia tem um grande impacto na vida dos utentes, podendo pôr em causa a sua vida social e profissional. O paciente deve ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar composta por reumatologistas,

enfermeiros, fisioterapeutas, profissionais do exercício físico, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, assistentes sociais e psicólogos. É necessário implementar um programa de exercício físico que englobe condicionamento dinâmico e até aeróbio de forma a melhorar a função articular, aumentar a força e melhorar a resistência cardiovascular (American College of Rheumatology Subcommittee, 2002).

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia aconselha a cessação tabágica e perda de peso para os indivíduos com um IMC superior a 25 que indica excesso de peso. Este processo de emagrecimento é fundamental para prevenção do desgaste articular (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2019).

O tratamento farmacológico passa pelo controlo da dor com anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e analgésicos e por drogas antirreumáticas clássicas e biológicas (DMARDS) e corticosteroides para controlar a progressão da doença (Lambert, 2015).

Os AINES atuam por inibição da ciclo-oxigenase (COX) 1 e 2. O seu mecanismo de ação está associado a alguma toxicidade gastrointestinal. Alguns dos princípios ativos mais utilizados são o piroxicam, cetoprofeno, indomercina, naproxeno, diclofenac e o etoricoxib. O etoricoxib e os restantes princípios ativos do mesmo grupo são inibidores seletivos da COX 2, e, apesar de se apresentarem como sendo menos agressivos a nível gastrointestinal, têm um risco acrescido de eventos trombóticos (Lambert, 2015).

Os analgésicos como o paracetamol ou o tramadol podem ser administrados a utentes em que não é possível controlar a dor com os AINES (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2019).

Os corticosteroides, como a prednisolona, são utilizados em combinação com os DMARDS para controlo de sintomas a curto e médio prazo (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2019).

Os DMARDS dividem-se em duas classes, os clássicos e os biológicos. Os DMARDS clássicos mais utilizados são metotrexato, leflunomida, sulfassalazina,

hidroxicloroquina e azatioprina. Esta classe de fármacos é indicada logo no início da doença para controlo dos sintomas e diminuir o risco de deformações. Destes, o metotrexato é o mais utilizado pela sua eficácia e baixo risco de toxicidade (Lambert, 2015; Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2019).

Os DMARDS biológicos são moléculas que atuam na modelação da resposta inflamatória pela diminuição da atividade das citocinas. São importantes para o tratamento da artrite reumatoide em doentes resistentes ao tratamento com metotrexato. A utilização destes medicamentos é aconselhada em casos muito específicos e, em Portugal, segue as *guidelines* impostas pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Em Portugal existem diferentes classes de DMARDS biológicos que estão aprovados para o tratamento da artrite reumatóide (Tabela 10) (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2019).

Tabela 10. DMARDS disponíveis em Portugal (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2019).

Classes	Molécula biológica
Inibidores de TNF	Infliximab
	Adalimumab
	Etanercept
	Golimumab
	Certolizumab
Anti-CD20	Rituximab
Anti recetor da interleucina 6	Tocilizumab
Inibidor da ativação das células T (recetor solúvel de CD80 e CD86)	Abatacept
Anti-interleucina-1	Anakinra

3.2. Gota

A gota é normalmente associada ao aumento do nível sérico de ácido úrico (hiperuricemia) e consequente cristalização do ácido úrico no fluído sinovial da articulação, uma consequência de metabolismo anormal das purinas. Esta patologia afeta um em cada duzentos indivíduos, sendo mais prevalente no sexo masculino (afeta quatro vezes mais homens do que mulheres) (Lambert, 2015).

A gota é uma das patologias que afeta as articulações e que desperta processos inflamatórios associados a dor e consequente comprometimento da qualidade de vida (Roddy e Doherty, 2010).

A sua incidência aumenta com o avançar da idade e o número de casos de gota tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. A má nutrição, um estilo de vida sedentário, o aumento da esperança média de vida e o aumento da prevalência de obesidade podem explicar a expansão da doença (Choi et al., 2005; Neogi, 2011).

Nesta patologia é possível considerar duas fases clínicas. Na primeira fase os indivíduos apresentam episódios agudos, intermitentes e autolimitados, que normalmente decorrem num período que pode compreender sete ou dez dias. Se durante esta fase a hiperuricemia não for tratada, ou se for inadequadamente tratada, pode dar-se a transição para a segunda fase em que a patologia já se manifesta de forma crónica com episódios poliarticulares e crises recorrentes (Neogi, 2011).

Além da morbidade atribuída à própria doença, esta patologia articular está relacionada com outras condições altamente nefastas para a qualidade de vida do indivíduo como síndrome de resistência à insulina, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia e distúrbios associados ao aumento da renovação celular (Choi et al., 2005; Neogi, 2011). Com a deposição de cristais no fluído sinovial ocorrem manifestações clínicas, como dor, inflamação e dano articular, que afetam as articulações periféricas, mais especificamente a articulação metatarso-falângica (Figura 9).

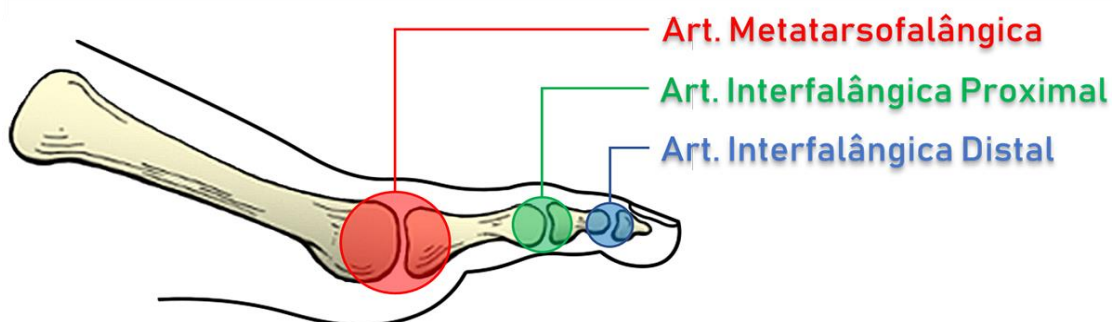


Figura 9. Articulações do pé (Maffi, 2019).

A hiperuricemia é considerada o fator de risco mais importante para o desenvolvimento desta patologia. Valores de ácido úrico iguais ou superiores a 7,0 mg/dL são considerados valores altos. Indivíduos com estes valores apresentam sérios riscos de desenvolver gota.

A principal causa de hiperuricemia é a deficiente excreção de ácido úrico e estas variações na excreção renal estão relacionadas com fatores genéticos. Alterações no gene *SLC22A12*, que codifica um transportador de ácido úrico, podem levar ao aumento da sua reabsorção, provocando o desenvolvimento da hiperuricemia (Roddy e Doherty, 2010).

A insuficiência renal também é um dos principais fatores de risco, e indivíduos com problemas renais requerem maior atenção. A incidência desta patologia em pacientes a realizar hemodiálise é bastante elevada, afetando cerca de 5% destes indivíduos só durante o primeiro ano de tratamento (Roddy e Doherty, 2010).

Os fatores dietéticos têm sido bastante estudados e a sua relação com o desenvolvimento de gota há muito que é conhecida. Dietas ricas em carne e frutos do mar são preponderantes para o desenvolvimento desta patologia. Pelo contrário, o consumo de produtos lácteos baixos em gordura parece ter uma ação protetora (Roddy e Doherty, 2010).

Além da dieta rica em purinas também o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e açucaradas contribui para o desenvolvimento de hiperuricemia. Nem todos os tipos de bebidas alcoólicas contribuem de igual modo para o desenvolvimento desta patologia. O risco de desenvolver gota é maior com o consumo de cerveja quando comparado com o vinho que não confere grande risco. Isto deve-se essencialmente ao seu teor em purinas (Roddy e Doherty, 2010).

3.2.1. Metabolismo das purinas

A hiperuricemia pode ser decorrente do excesso de ácido úrico formado pela degradação das purinas ingeridas. A via de degradação das purinas (Figura 10) começa pela conversão da adenosina monofosfato (AMP) em inosina e posteriormente em hipoxantina. A guanosina monofosfato (GMP) dá origem à guanina e depois à xantina. A hipoxantina é convertida em xantina pela enzima xantina oxidase que por sua vez converte a xantina em ácido úrico. O ácido úrico é facilmente convertido em alantoína que é um composto solúvel e facilmente excretado (Choi et al., 2005).

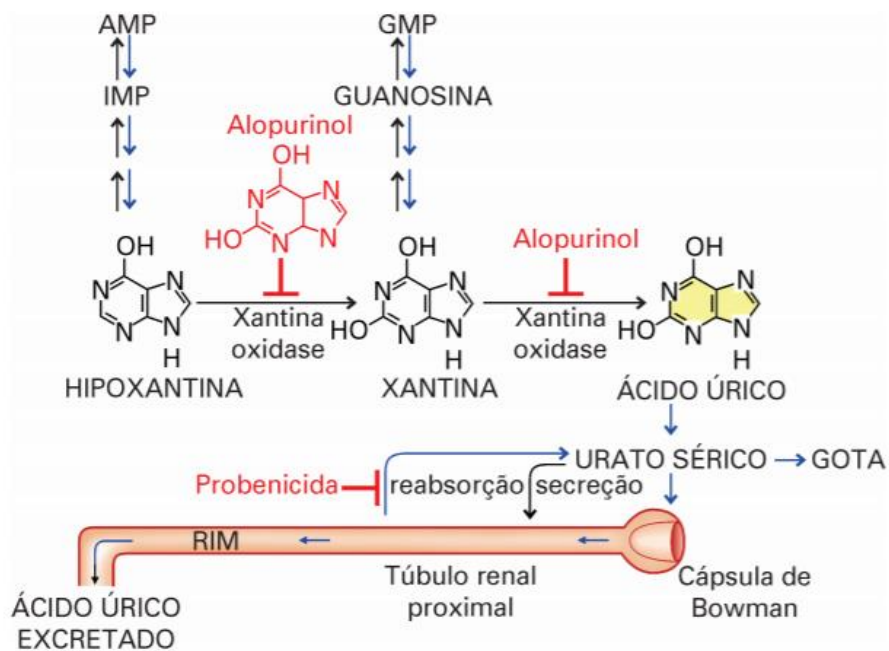


Figura 10. Via de metabolização das purinas (Oliveira et al., 2019).

Contudo, quando os valores plasmáticos de ácido úrico excedem os 7,0 mg/dL ocorre a cristalização deste sal sobretudo no fluído sinovial das articulações, desencadeando o processo inflamatório (Choi et al., 2005).

No entanto, a obtenção de purinas não é exclusiva da dieta. Também existem mecanismo endógenos que conduzem à sua produção (Figura 11) (Neogi, 2011).

Aspectos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas

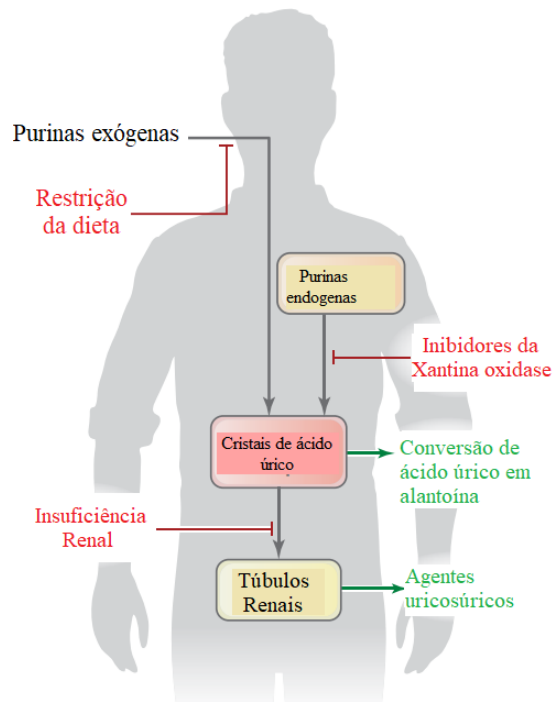


Figura 11. Diferentes abordagens em pacientes com gota (Neogi, 2011).

A biossíntese de purinas (Figura 12) dá-se com a formação de AMP e GMP que integram a estrutura dos ácidos nucleicos (Ácido desoxirribonucleico (DNA) e RNA). Esta via é regulada por *feedback* negativo. Quando os produtos AMP e GMP atingem concentrações altas é fornecido um *feedback* negativo que cessa a atividade da fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetase e assim equilibra os níveis de nucleótidos (Fang et al., 2013).

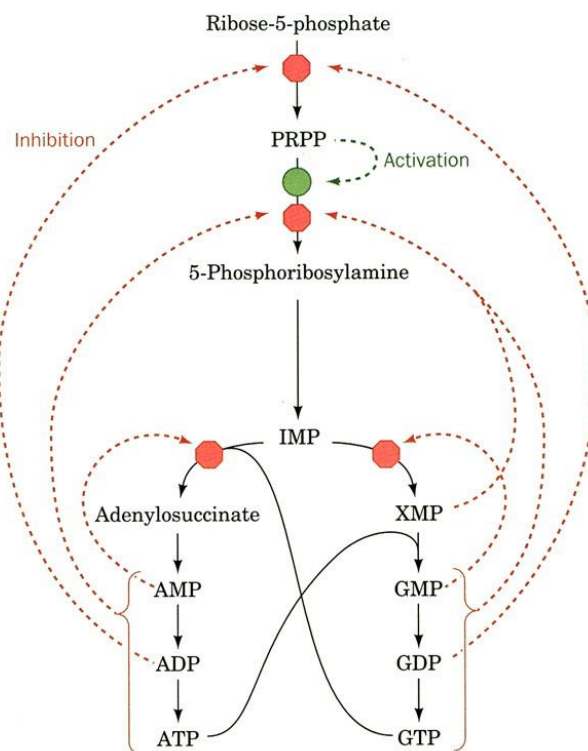


Figura 12. Produção endógena de purinas (Medbullets, 2019).

Com o aumento do ácido úrico em circulação e reunindo-se outros fatores como pH, temperatura e ligação às proteínas, ocorre a cristalização deste sal no fluido sinovial da articulação e instala-se o processo inflamatório (Busso e So, 2010).

Com a deposição dos sais de ácido úrico na articulação ocorre a ativação dos monócitos e macrófagos (Figura 13), que os captam por fagocitose. Após serem fagocitados, estes cristais ativam o complexo proteico NLRP3 por mecanismos ainda desconhecidos, dando-se a liberação de IL-1 β da célula. Conseqüentemente, ocorre a ativação endotelial e assim o recrutamento de leucócitos. Com a liberação de mediadores inflamatórios pelos leucócitos instala-se o processo inflamatório característico desta patologia (Busso and So, 2010).

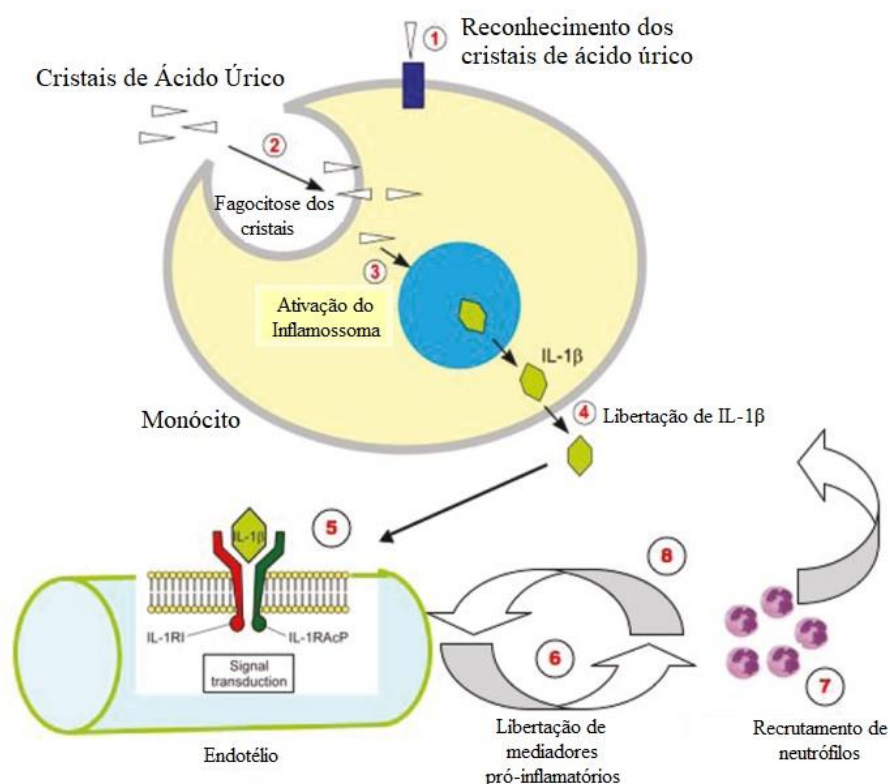


Figura 13. Diferentes etapas do processo inflamatório que leva ao desenvolvimento da gota (Busso and So, 2010).

3.2.2. Marcadores bioquímicos no diagnóstico da gota

O diagnóstico desta condição clínica é realizado considerando alguns dos seus sintomas típicos. Dor aguda e intensa com maior incidência na articulação metatarso-falângica são sinais evidentes e alarmantes para o diagnóstico de gota. Durante estas manifestações agudas, os valores de ácido úrico circulante podem estar normais, o que não exclui o diagnóstico desta patologia. Além dos valores de ácido úrico no sangue também é importante determinar os valores da proteína C reativa que é de esperar que se encontre alta durante estes episódios (Schlee et al., 2018).

As recomendações internacionais elucidam quanto à importância da aspiração de fluído sinovial para o diagnóstico. A pesquisa de cristais no fluído sinovial de articulações inflamadas é o principal meio de aferir a presença ou não desta patologia (Schlee et al., 2018). Esta pesquisa pode ser igualmente benéfica para o diagnóstico em períodos assintomáticos. Além da pesquisa de cristais é importante realizar um exame bacteriológico com a elaboração de uma coloração de Gram, de modo a excluir a possibilidade de artrite séptica (Schlee et al., 2018).

O recurso à imagiologia também pode ajudar uma vez que permite avaliar danos ósseos e articulares (Schlee et al., 2018).

Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, após o diagnóstico de gota é necessário rastrear algumas patologias crónicas como *diabetes mellitus*, hipertensão, dislipidemias e ainda doença cardíaca coronária, uma vez que existe uma forte relação entre a presença de gota e destas condições clínicas. Além disso, é importante averiguar a função renal dado que existe um risco aumentado de morte devido a doença renal crónica em pacientes com gota (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2014).

3.2.3. Tratamento de episódios agudos de gota

Segundo as recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, no tratamento de episódios agudos é recomendada a administração oral de doses baixas de colchicina

ou de AINES. Nos casos em que estes não estão indicados, ou não apresentam eficácia, é possível considerar o uso de glucocorticoides sistémicos ou intra-articulares e de inibidores da IL-1 (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2014).

Em Portugal apenas está disponível uma dose de colchicina que corresponde a 1 mg. O esquema terapêutico em situações agudas pode variar, mas é de ressaltar que na população mais idosa ou em indivíduos com fatores de risco, apenas se recomenda a administração de 2 mg diárias devido à sua potencial toxicidade (INFARMED, 2019).

Ainda que os episódios agudos de gota sejam autolimitados e que sessem ao fim de alguns dias, o tratamento deve ser sempre considerado de maneira a diminuir a sintomatologia e as dores (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2014).

3.2.4. Tratamento farmacológico e não farmacológico para diminuição dos níveis de ácido úrico

Sendo a hiperuricemia a causa mais importante para o desenvolvimento de gota, o controlo dos níveis de ácido úrico é preponderante para evitar as crises e dano articular. Existem algumas medidas não farmacológicas que devem ser adotadas, como optar por alimentos pobres em purinas na dieta, evitar o consumo de álcool, em especial de cerveja, diminuir o consumo de bebidas açucaradas ou com frutose, tomar medidas para diminuição do IMC, se for caso disso, e adotar um estilo de vida mais saudável com inclusão de exercício físico regular (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2014).

O tratamento farmacológico para a diminuição do ácido úrico passa essencialmente por dois medicamentos, o alopurinol e o febuxostato. Estas são as únicas substâncias ativas disponível em Portugal para estes casos. O tratamento deve ser iniciado logo após a cessação do episódio agudo. Em casos mais específicos, pode ser conjugado com doses baixas de colchicina (1 mg/dia) ou com corticosteroides (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, 2014).

O alopurinol atua pela inibição da enzima xantina oxidase que converte a hipoxantina em xantina e de seguida a xantina em ácido úrico (Figura 10). Desta forma é possível diminuir os seus níveis séricos (INFARMED, 2019).

3.3. Osteoartrite

As doenças articulares degenerativas estão relacionadas com a degeneração da cartilagem, meniscos e inflamação da membrana subcondral, acabando por afetar todas as articulações. A degeneração da articulação afeta a condição física do indivíduo. A cartilagem encontra-se desgastada promovendo a fricção dos ossos e provocando dor, trauma e rutura dos ligamentos. As doenças articulares degenerativas encontram-se essencialmente relacionadas com o processo de envelhecimento (Fusco et al., 2017).

A osteoartrite é uma condição articular degenerativa, sendo uma das principais causas de dor crónica e défice de mobilidade. Por se tratar de uma doença que se instala progressivamente, pode permanecer silenciosa durante longos períodos de tempo (Bijlsma et al., 2011). Afeta mais a população idosa e o sexo feminino, e estima-se que mais de 250 milhões de pessoas no Mundo sejam portadoras desta comorbidade (Hosnijeh, et al., 2018; Ma et al., 2018). Considerando que esta patologia não tem cura, prevê-se que seja das principais causas de incapacidade e que suporte um considerável impacto socioeconómico. Atualmente, os custos incutidos à osteoartrite representam cerca de 1 a 2,5% do produto nacional bruto de países como Reino Unido, França, Austrália, Canadá e Estados Unidos da América (Chou et al., 2018).

Além de estar relacionada com o processo de envelhecimento, esta doença também é caracterizada pela não compensação no processo de reparação da cartilagem danificada. Como a cartilagem é avascular, e o aporte de nutrientes até à articulação é garantido pelo osso subcondral, ocorre uma restrição no fornecimento de nutrientes e oxigénio. Com a falta destes nutrientes, os condrócitos tentam compensar aglomerando-se em áreas danificadas, o que aumenta a concentração de fatores de crescimento na matriz. Com esta desregulação e diminuição dos nutrientes verifica-se um desequilíbrio que culmina na degradação da articulação (Bijlsma et al., 2011).

Como referido anteriormente, os condrócitos possuem recetores para componentes de matriz extracelular. A sua ativação estimula a produção de enzimas responsáveis pela degradação da articulação como as metaloproteínases, agrecanases e colagenases (Bijlsma et al., 2011; Loeser et al., 2012).

Na osteoartrite, a degradação precoce da articulação deve-se ao MMP-3 e ADAMTS-5, que degradam o agrecan. Consecutivamente, verifica-se o aumento da atividade das colagenases, em particular o MMP-13, que é altamente eficiente na degradação do colágeno tipo II (Loeser et al., 2012).

Todo este processo, (1) aumento da síntese de proteínases, (2) apoptose dos condrócitos e (3) síntese inadequada de componentes da matriz celular, culmina com a formação de uma matriz incapaz de suportar o movimento, levando ao colapso da articulação. Como esta não é enervada não são produzidos sinais clínicos, o que leva a um diagnóstico tardio (Bijlsma et al., 2011).

A inflamação que decorre deste processo, característica da osteoartrite, está relacionada com os detritos da cartilagem resultantes da sua degradação. Estes detritos entram na cavidade sinovial, sendo detetados pelos macrófagos que respondem produzindo mediadores pró-inflamatórios (Bijlsma et al., 2011). Com o processo inflamatório instalado ocorre maior produção de proteínases (Wei e Bai, 2016).

A patogénese da osteoartrite pode ser dividida em três fases (Figura 14), culminando na alteração progressiva da morfologia, composição e propriedades da articulação, e no desequilíbrio entre os eventos catabólicos e anabólicos dos condrócitos (Bijlsma et al., 2011; Wei e Bai, 2016).

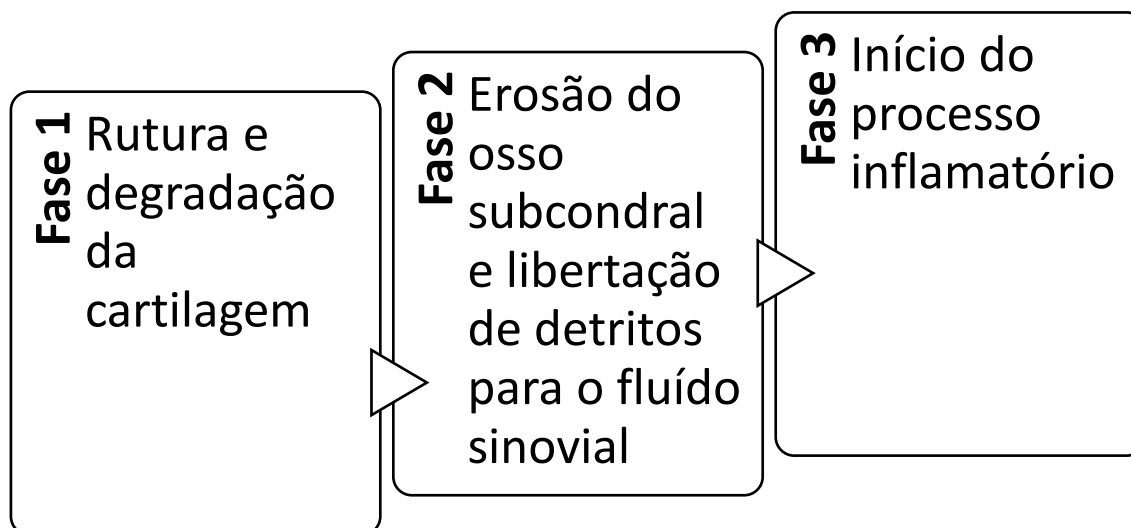


Figura 14. Patogênese da osteoartrite (Bijlsma et al., 2011; Loeser et al., 2012; Wei e Bai, 2016).

Outro fator de risco primário para o desenvolvimento de osteoartrite é o excesso de peso e obesidade. Com o aumento do peso verificam-se várias alterações como a alteração da biomecânica da marcha e das articulações com marcha mais lenta e passos mais curtos e largos e com duração de apoio mais longo. Estas mudanças na marcha desencadeiam alterações nas regiões de suporte da cartilagem que estão envolvidas na evolução da osteoartrite. Além disso, a obesidade desencadeia um estado inflamatório crónico de baixo grau. Segundo a literatura, as citocinas pró-inflamatórias libertadas pelo tecido adiposo (IL-1, IL-6, TNF, leptina e adiponectina) têm grande influência sobre a cartilagem (Guilak, 2011).

3.3.1. Marcadores bioquímicos no diagnóstico da osteoartrite

É do conhecimento geral que a osteoartrite afeta todas as estruturas da articulação por meio de diferentes processos. Os marcadores bioquímicos têm revelado um papel importante na medição dos diferentes processos patológicos ligados à doença. Citocinas, enzimas, constituintes da matriz extracelular, produtos de degradação do colagénio e proteoglicanos podem ser usados como marcadores bioquímicos (Hosnijeh et al., 2018).

Estes marcadores podem ser detetados numa fase inicial da doença antes mesmo de haver alterações radiográficas (Ma et al., 2018).

A literatura identifica duas potenciais categorias de biomarcadores que podem ser utilizados no diagnóstico e avaliação da osteoartrite. Numa das categorias estão incluídos os constituintes da matriz extracelular da articulação e a segunda categoria abrange enzimas ou citocinas que metabolizam as moléculas do tecido articular.

Na primeira categoria o marcador bioquímico mais importante é a piridinolina que é abundante na cartilagem e osso, sendo libertado durante o processo de reabsorção. É excretado intacto na urina, sendo um bom indicador da destruição e metabolismo da articulação. Contudo, como este está presente em quantidade considerável em diferentes tecidos da articulação, valores elevados podem resultar de vários fatores como esclerose do osso subcondral, degeneração sinovial ou até degeneração da articulação (Takahashi et al., 2004).

As MMPs são enzimas proteolíticas que pertencem ao segundo grupo de biomarcadores assim como agreganases e inibidores teciduais de metaloproteínases, citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α), prostaglandina E2 (PGE2), fatores de crescimento e a proteína C reativa (Guilak, 2011).

A pesquisa de novos marcadores bioquímicos tem-se intensificado nos últimos anos pois representam uma importante descoberta para a monitorização da osteoartrite. O método de diagnóstico e monitorização mais utilizado é a radiografia. Esta tem a vantagem de ser rápida, pouco dispendiosa, de fácil acesso e permite obter imagens de alta resolução. Contudo, uma exposição excessiva à radiação não é aconselhada e não fornece informações sobre o tecido sinovial (Bijlsma et al., 2011).

Além das desvantagens acima citadas, a radiografia só permite visualizar alterações significativas após um período de um ou dois anos. Pelo contrário, os marcadores bioquímicos permitem observar alterações ao fim de alguns meses, sendo por isso

preferível a utilização de biomarcadores na monitorização da doença (Takahashi et al., 2004).

3.3.2. Tratamento farmacológico da osteoartrite

A sintomatologia da osteoartrite é muito vasta e pouco específica, englobando sintomas como dor e sensibilidade articular, crepitações, derrame intra-articular, limitação dos movimentos, atrofia muscular, rigidez matinal e instabilidade articular.

Uma vez que não há cura para esta patologia, o seu tratamento farmacológico tem como maior finalidade a diminuição da dor. Mais ainda, pretende travar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos utentes (Bijlsma et al., 2011).

Os fármacos mais utilizados no tratamento farmacológico da osteoartrite incluem analgésicos e AINES (Berenbaum, 2008; Bijlsma et al., 2011).

Paracetamol

É a primeira linha de tratamento por se tratar de um fármaco seguro e eficaz. É um dos fármacos mais utilizados pelas suas propriedades analgésicas e antipiréticas. No entanto, em doses não recomendadas tem potencial hepatotóxico. A sua utilização deve-se restringir às 4 g por dia (Berenbaum, 2008; Bijlsma et al., 2011).

O paracetamol é a principal escolha para indivíduos com comorbidades associadas que impedem o aconselhamento de AINES, como é o caso de indivíduos com asma, úlceras, hemofílicos e indivíduos com alergias ou sensibilidade aos anti-inflamatórios (Józwiak-Bebenista e Nowak, 2014).

O seu mecanismo de ação inclui, essencialmente, a inibição da COX a nível central e periférico, apresentando reduzidos efeitos gastrointestinais (Józwiak-Bebenista e Nowak, 2014). É muitas vezes utilizado em associação com opioides mais fracos, como tramadol e codeína (Bijlsma et al., 2011).

AINES

Esta classe de fármacos pode ser aconselhada em doses baixas e por curtos períodos de tempo, a indivíduos com osteoartrite sintomática sem problemas cardiovasculares e gastrointestinais (Bijlsma et al., 2011). Indivíduos com problemas gastrointestinais devem usar inibidores seletivos da COX-2, como etoricoxib ou celecoxib (Bijlsma et al., 2011).

Opioides

Os analgésicos opioides como oxicodona, morfina ou fentanil estão reservados para os pacientes que não respondem ao tratamento com paracetamol ou AINES. Estes fármacos devem ser considerados em casos muito especiais e são sempre a última linha de tratamento devido ao seu potencial aditivo (Bijlsma et al., 2011).

Condroprotetores

Os condroprotetores, nomeadamente glucosamina e condroitina, são medicamentos que travam a evolução da doença. Estes medicamentos além de moderarem o decurso da doença também apresentam um ligeiro efeito analgésico (Bijlsma et al., 2011; INFARMED, 2019).

3.3.3. Tratamento não farmacológico da osteoartrite

A intervenção não farmacológica deve incluir medidas que pressupõem a perda de peso e a prática de exercício físico devidamente acompanhado (Bijlsma et al., 2011; Chou et al., 2018). Exercícios que fortaleçam os músculos e melhorem a condição aeróbia são mais eficazes no tratamento desta patologia.

Também têm sido considerados alguns tratamentos alternativos como a utilização de palmilhas para diminuir a carga articular, estimulação elétrica nervosa, ultrassom,

eletroterapia ou acupuntura, mas as evidências científicas referentes a este tipo de tratamento são escassas (Bijlsma et al., 2011).

4. Doenças musculares

O músculo é o tecido mais abundante no corpo humano, sendo composto por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, nervos e material contrátil que em uníssono influenciam a função muscular (Tedesco et al., 2010; Gillies e Lieber, 2011).

A fibra muscular é considerada a unidade estrutural do músculo. Esta é altamente alongada e especializada. Várias fibras dispostas paralelamente originam o feixe muscular (Figura 15) que se encontra envolvido pelo perimísio (Gillies e Lieber, 2011).

O perimísio é composto por fibras de colagénio bem organizadas que acompanham as fibras musculares. Estas orientadas longitudinalmente formam bandas densas que são interpostas por fibras transversais de colagénio formando uma rede tridimensional que reage às deformações externas (Gillies e Lieber, 2011; Mohammadkhah et al., 2018).

Cada fibra muscular encontra-se envolvida pelo endomísio que é formado por uma rede altamente organizada e que serve de suporte às fibras musculares (Gillies e Lieber, 2011). O epimísio é constituído essencialmente por colagénio. A sua rigidez aumenta com a idade e pensa-se que está envolvido na transição da força entre os músculos (Gillies e Lieber, 2011).

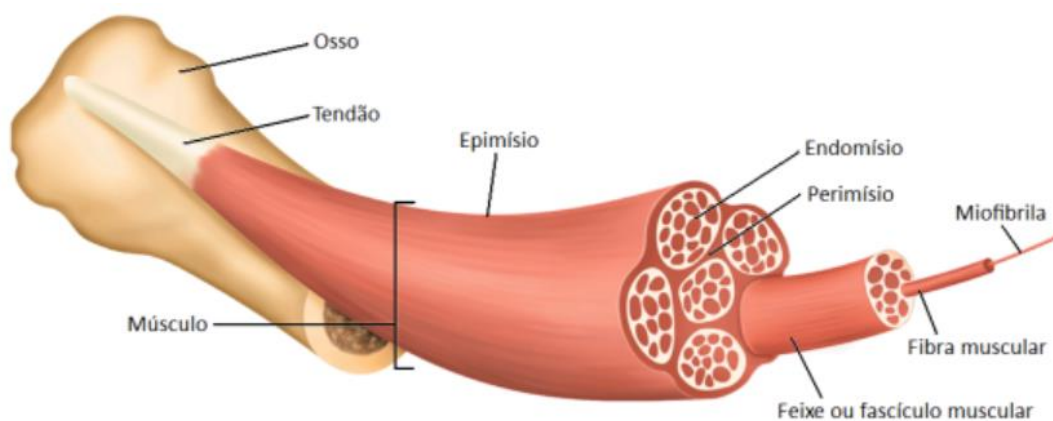


Figura 15. Composição do tecido muscular (Gobbi e Balbonotti, 2019).

Estas três camadas são compostas essencialmente por colagénio e outras proteínas do tecido conjuntivo, como fibras elásticas e proteoglicanos. A matriz extracelular do

músculo apresenta-se como uma rede altamente organizada que mantém o equilíbrio entre deposição, remodelação e degradação do músculo em resposta a qualquer agressão externa (Kragstrup et al., 2011).

O tamanho do músculo e da fibra muscular altera-se tendo em conta algumas condições fisiológicas e patológicas. Verifica-se um aumento do tamanho da fibra muscular em resposta à sobrecarga mecânica ou estímulo hormonal com testosterona. Pelo contrário, é possível identificar perda muscular em consequência do envelhecimento, períodos de escassez de alimentos, cancro, diabetes, repouso, perda de estímulos nervosos ou uso de corticoides (Schiaffino et al., 2013).

O músculo apresenta capacidade de regeneração devido à sua composição em células multinucleadas. A regeneração deste tecido depende da fusão de células unicelulares, também denominadas como células satélite. O mecanismo de regeneração muscular há muito que é estudado e apresenta grande interesse para a comunidade científica por ajudar a desenvolver novas terapias celulares (Tedesco et al., 2010; Schiaffino et al., 2013)

Após a ocorrência de dano muscular verifica-se uma proliferação das células satélite. Estas diferenciam-se em mioblastos e depois originam os miotubos multinucleados (Figura 16) (Norwood et al., 2009; Güttches et al., 2015).

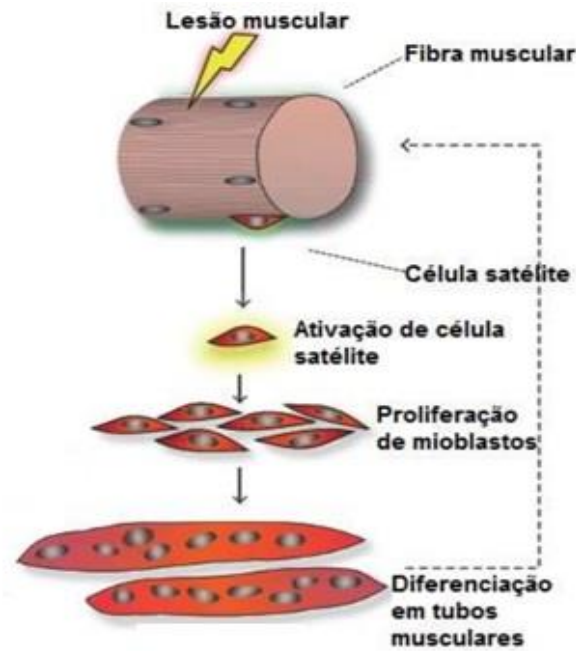


Figura 16. Regeneração muscular (Batista, 2015).

Existe grande interesse em estudar este mecanismo de regeneração uma vez que pode permitir o desenvolvimento de terapias celulares onde se verifica a degeneração do músculo, como no caso das distrofias musculares (Tedesco et al., 2010).

Para além do envelhecimento, outras condições podem induzir estas alterações no músculo esquelético. As principais alterações bioquímicas no músculo estão relacionadas com o colagénio. Mutações nos genes responsáveis pela expressão do tipo de colagénio podem induzir miopatias. Com o envelhecimento também se verifica uma diminuição do colagénio tipo I e aumento do tipo III. Estas variações podem induzir a deterioração muscular (Tedesco et al., 2010).

A matriz extracelular do músculo esquelético é elementar na transmissão da força e resposta do músculo. Este músculo altera-se com a idade contribuindo para a deterioração das propriedades mecânicas musculares observadas com o envelhecimento e para o desenvolvimento de certas patologias (Tedesco et al., 2010).

4.1. Distrofias musculares

As distrofias musculares são distúrbios hereditários, resultantes do comprometimento de um ou mais genes que definem o funcionamento do músculo. As distrofias musculares mais comuns são distrofia muscular facioescapuloumeral, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia de Emery-Dreifuss, distrofia miotónica, distrofia muscular das cinturas e distrofias congénitas (Tabela 11) (Emery, 2002).

De todas as mencionadas distrofias musculares, a distrofia muscular de Duchenne é a forma mais grave destes distúrbios hereditários, no entanto todas apresentam graus variáveis de perda muscular. Esta é a distrofia muscular mais comum na infância e afeta essencialmente o sexo masculino. A distrofia muscular de Becker é considerada uma variação da primeira e manifesta-se num menor número de indivíduos (Emery, 2002; Mercuri e Muntoni, 2013).

Os dados epidemiológicos referentes às restantes distrofias musculares indicam que a distrofia miotónica é a mais prevalente em adultos, seguida da distrofia muscular facioescapuloumeral. As distrofias musculares congénitas apresentam variações na prevalência de acordo com a área geográfica. A distrofia muscular congénita de Ulrich, era originalmente relatada como o subtipo mais comum deste grupo, embora a distrofia muscular de Fukuyama seja o tipo mais comum no Japão (Mercuri e Muntoni, 2013; Carter et al., 2018).

Os músculos afetados pela fraqueza muscular são os dos membros inferiores e superiores, o músculo axial e facial. Estes podem ser afetados em diferentes graus, com mais ou menos gravidade. Em distrofias musculares mais específicas, o comprometimento muscular pode ser diferente, afetando os músculos respiratórios, músculos lisos, músculo cardíaco ou músculos envolvidos na deglutição. Outros órgãos e tecidos podem também ser afetados, nomeadamente o cérebro, ouvido interno, olhos ou pele (Mercuri e Muntoni, 2013).

Aspetos bioquímicos das doenças músculo-esqueléticas

Tabela 11. Resumo das distrofias musculares (Carter et al., 2018).

Distrofia Muscular	Herança	Gene	Proteína	Condições clínicas
Distrofia muscular facioescapuloumeral	Autossômica dominante	<i>DUX4</i>	Reorganização da cromatina subtelomérica	Fraqueza muscular dos músculos faciais; comprometimento raro da função cardíaca e respiratória.
Distrofia muscular de Duchenne	Ligada ao cromossoma X	<i>DMD</i>	Distrofina	Fraqueza muscular generalizada; alterações cognitivas; comprometimento da função respiratória e cardíaca;
Distrofia muscular de Becker	Ligada ao cromossoma X	<i>DMD</i>	Distrofina	Condição clínica semelhante à distrofia muscular de Duchenne
Distrofia de Emery-Dreifuss	Variável: Autossômica dominante Autossômica recessiva Ligada ao cromossoma X	<i>LMNA</i>	Emerina	Aparecimento precoce de contraturas musculares; perda de massa muscular nos membros inferiores e superiores e nos músculos abdominais; desenvolvimento de cardiomiopatia; comprometimento da função respiratória na idade adulta;
Distrofia miotónica	Autossômica dominante	Variável: <i>DMPK</i> <i>CNBP</i>	Proteína quinase	Raciocínio lento; sonolência; fadiga; comportamento anormal; miotonia; cataratas; resistência à insulina.
Distrofia muscular das cinturas	Variável: Autossômica dominante Autossômica recessiva	Variável	Várias: <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoglicano • Distroglicano • Teletonina • Titina 	Fraqueza muscular dos músculos da cintura; alteração das capacidades intelectuais.
Distrofias congénitas	Autossômica recessiva	<i>LAMA2</i>	Laminina $\alpha 2$	Desenvolvimento precoce; hipotonia; fraqueza muscular; alterações miopáticas; contraturas.

Em todos os tipos de distrofias musculares é possível detetar a presença de fraqueza muscular, podendo esta diferenciar-se quanto ao grau e natureza da mesma. O comprometimento respiratório também é comum aos vários tipos de distrofias, embora varie com o grau da doença. Este comprometimento, normalmente, encontra-se associado à perda da capacidade de deambular. O enfraquecimento dos músculos envolvidos na tosse e na deglutição resulta no comprometimento da libertação das vias aéreas, impondo a necessidade de manobras de recrutamento pulmonar e tosse assistida (Carter et al., 2018).

4.1.1. Diagnóstico das distrofias musculares

As distrofias musculares incluem um grande grupo de patologias que assentam sobre os mesmos sintomas como fraqueza muscular, perda de músculo esquelético e massa óssea. Todas apresentam carácter hereditário e a diferença entre elas está unicamente relacionada com a alteração genética envolvida.

O diagnóstico das distrofias musculares assenta essencialmente na identificação do defeito genético (Barresi, 2011). Um diagnóstico correto e precoce é essencial para aumentar a qualidade e a esperança de vida destes pacientes, visto que a cura ainda não é possível. O médico deve realizar um exame físico, determinar a extensão dos sintomas e avaliar o histórico familiar (Barresi, 2011).

A pesquisa da mutação genética é realizada através de sequenciação do gene que deverá ser precedida pela realização de outros testes como a determinação do nível sérico de creatina cinase, para avaliar o dano muscular, eletromiografia e ressonância magnética de modo a determinar o envolvimento muscular. Deve ainda ser feita uma biópsia muscular, fundamental na avaliação destes pacientes (Barresi, 2011).

4.1.2. Tratamento das distrofias musculares

Não existe nenhum tratamento que proporcione a cura para nenhuma das distrofias musculares apresentadas. O tratamento baseia-se essencialmente na manutenção da função respiratória e prevenção de complicações cardíacas. Existem outras medidas específicas para cada distrofia que devem ser consideradas (Tabela 12) (Emery, 2002).

Tabela 12. Tratamento para as diferentes distrofias musculares (Emery, 2002; Thompson, 2017).

Distrofia muscular	Tratamento
Distrofia muscular facioescapuloumeral	Não existe tratamento Monitorização dos sintomas Fisioterapia
Distrofia muscular de Duchenne	Medidas de suporte Corticoides Cirurgia Fisioterapia
Distrofia muscular de Becker	Medidas de suporte Corticoides Cirurgia Fisioterapia
Distrofia de Emery-Dreifuss	Medidas para prevenção de contraturas <i>Pacemaker</i>
Distrofia miotónica	Medidas de suporte
Distrofia muscular das cinturas	Manutenção da função muscular
Distrofias congénitas	Medidas de suporte Fisioterapia

O suporte ventilatório deve ser considerado em qualquer indivíduo que manifeste alguma debilidade na função respiratória. A traqueostomia também tem vindo a ser considerada em diferentes distrofias musculares como é o caso da distrofia muscular de Duchenne, permitindo aumentar a esperança média de vida dos portadores (Emery, 2002).

O desenvolvimento de cardiomiopatias nas diferentes distrofias musculares é muito comum e a sua deteção precoce é imperativa. Para isso, impõe-se a realização de eletrocardiografia e ecocardiografia. O tratamento inclui a utilização de alguns fármacos, nomeadamente diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina. No caso da distrofia muscular de Emery-Dreifuss, é importante o diagnóstico precoce

de problemas na função cardíaca, a fim de se considerar a introdução de Pacemaker (Emery, 2002; Thompson, 2017).

A utilização de corticoides, nomeadamente na distrofia muscular de Duchenne, tem sido considerada. Esta classe terapêutica é muitas vezes associada a um possível atraso no desenvolvimento da doença a curto prazo. Contudo, a sua eficácia a longo prazo não está comprovada (Emery, 2002; Thompson, 2017).

Na distrofia muscular de Duchenne também ocorre a possibilidade de cirurgia para correção da escoliose. Esta intervenção pode melhorar a função respiratória (Emery, 2002).

As perspetivas futuras de tratamento podem vir a ser promissoras. Têm sido realizados vários estudos que incluem tratamentos com células estaminais e terapia genética. Outras abordagens estudam a utilização de oligonucleotídeos para contornar ou reparar uma mutação específica. Ainda outra estratégia em estudo inclui a regulação positiva de uma proteína capaz de compensar a proteína deficiente ou ausente (Emery, 2002).

4.2. Miopatias metabólicas

As miopatias metabólicas estão relacionadas com a incapacidade de manter a produção adequada de adenosina trifosfato (ATP) no músculo. São considerados distúrbios musculares primários hereditários relacionados com a oxidação de ácidos gordos, armazenamento ou mobilização de glicogénio, glicólise, ciclo de Krebs ou com a cadeia respiratória (Olpin et al., 2015).

As principais fontes de energia a que o músculo recorre para produção de ATP são o glicogénio, a glucose e os ácidos gordos. A glucose é metabolizada pela glicólise no citoplasma, originando piruvato que entra para a mitocôndria. Por outro lado, os ácidos gordos de cadeia curta e média têm a capacidade de atravessar livremente as mitocôndrias. Uma vez no seu interior, estes substratos são convertidos a acetil-coenzima A (CoA) que participa no ciclo de Krebs (Figura 17) para produção de ATP (Berardo et al., 2010).

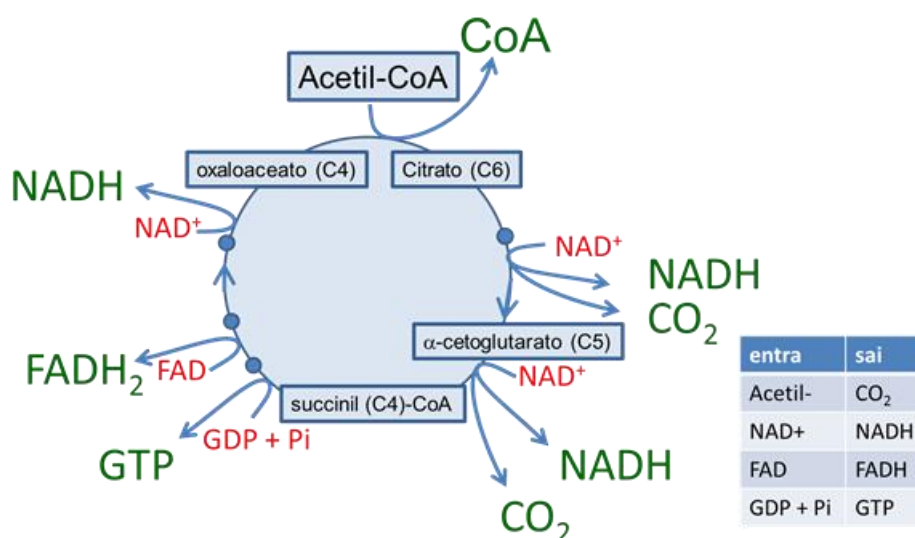


Figura 17. Ciclo de Krebs (Aposila, 2011).

4.2.1. Distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono

Este grupo de patologias inclui distúrbios na síntese e degradação de glicogénio, polissacarídeo produzido no fígado e músculos para armazenamento de glucose, sendo degradado sempre que necessário para a sua obtenção (Berardo et al., 2010).

A deficiência de miofosforilase, mais conhecida como doença de Mcardle, é o distúrbio mais conhecido no que se refere ao metabolismo dos hidratos de carbono, e a miopatia genética mais frequente (Berardo et al., 2010).

Estes doentes apresentam normalmente fraqueza muscular, mialgias, cãimbras e intolerância ao exercício físico. Apresentam ainda níveis de creatina cinase elevados,

A glicogenólise é a via metabólica que permite a obtenção de glucose pela degradação de glicogénio. Mutações no cromossoma 11 comprometem a função da miofosforilase, responsável pela conversão do glicogénio em glucose-1-fosfato, não podendo esta ser convertida pela enzima fosfoglucomutase em glucose-6-fosfato. Consequentemente, não há formação de glucose no músculo, necessária à produção de ATP (Berardo et al., 2010; Casalino et al., 2018).

A glicogenólise e a glicólise visam a produção de energia durante exercícios de curta duração. Defeitos no metabolismo do glicogénio ou da glucose tendem a desenvolver sintomatologia semelhante à da doença de Mcardle (Olpin et al., 2015).

Doença de Mcardle: alterações bioquímicas e tratamentos

Este distúrbio no metabolismo dos hidratos de carbono é considerado uma miopatia rara que leva à acumulação de glicogénio no músculo. Como referido anteriormente, esta patologia é de causa genética, com herança autossómica recessiva, e ocorre por falta da enzima miofosforilase, resultante de mutação no gene *PYGM* presente no cromossoma 11 (q13.1) (Quinlivan et al., 2010; Howell et al., 2015).

As manifestações clínicas desta patologia são semelhantes às manifestações que se verificam noutros distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono, e englobam fadiga constante, intolerância ao esforço, rabdomiólise e mioglobínúria que se podem fazer acompanhar de insuficiência renal. O seu desenvolvimento verifica-se essencialmente durante a adolescência e o diagnóstico deve ser confirmado com a realização de biópsia muscular (Quinlivan et al., 2010).

Até à data não existe cura para esta patologia e nenhum tratamento tem sido eficaz. Foram descritas melhorias com administração de doses baixas de creatina, ou com a ingestão de sacarose antes da prática de exercício físico. Para estes pacientes é recomendada uma dieta rica em hidratos de carbono e proteínas e a prática adequada de exercício físico (Quinlivan et al., 2010).

Foram realizados alguns estudos em animais que sugerem a ação do ácido valproico como estratégia terapêutica para o tratamento desta doença. Os resultados obtidos indicam que pode ser considerado no tratamento desta patologia (Howell et al., 2015).

4.2.2. Distúrbios no metabolismo lipídico

Em repouso e durante períodos longos de exercício físico de baixa intensidade, a principal fonte de energia que o músculo utiliza são os ácidos gordos (Berardo et al., 2010). Os ácidos gordos de cadeia curta e média atravessam livremente as mitocôndrias enquanto que os ácidos gordos de cadeia longa necessitam de se conjugar com a carnitina para serem transportados. Este transporte é mediado pela carnitina palmitoil transferase (CPT) I e II. Na matriz mitocondrial, os ácidos gordos sofrem clivagem pelas enzimas de β -oxidação e originam fragmentos de 2 carbonos (acetil-CoA) em cada ciclo (Berardo et al., 2010).

Muitas vezes o que se verifica neste tipo de distúrbios e que justifica o transporte ineficaz dos ácidos gordos, é a falta de carnitina ou a deficiência de CPT I ou II, ou até defeitos na β -oxidação mitocondrial. Estes distúrbios são de origem genética com herança autossômica recessiva. Os sintomas podem desenvolver-se durante toda a vida, mas as formas mais graves e condicionantes manifestam-se logo na infância (Berardo et al., 2010). Os sintomas mais comuns são mialgias, rigidez, fraqueza muscular e mioglobínúria. Normalmente, os pacientes apresentam ataques agudos intercalados com períodos assintomáticos (Berardo et al., 2010).

Estes ataques são frequentemente induzidos por vários fatores como a prática de exercício físico por longos períodos, alta ingestão de gordura, exposição ao frio, febre, stress e alguns medicamentos, nomeadamente diazepam e ibuprofeno (Berardo et al., 2010).

Um dos distúrbios do metabolismo dos lípidos mais comum é a acidúria glutárica tipo II tardia. Este distúrbio é provocado por uma deficiência na enzima da β -oxidação acil-

CoA desidrogenase, resultando essencialmente da deficiência da subunidade α ou β desta enzima.

A acidúria glutárica tipo II apresenta-se como a forma com desenvolvimento neonatal, mas sem anomalias congénitas no feto. Os sintomas mais comuns deste distúrbio incluem, vómitos, letargia, hipoglicemia, acidose metabólica e stress oxidativo. O envolvimento muscular é óbvio e comporta dores musculares e fraqueza (Prasad e Hussain, 2015; Xue et al., 2017).

Não existe cura para este tipo de distúrbios. Ainda assim, e com vista a melhorar a qualidade de vida destes doentes, é aconselhada a suplementação com carnitina, uma vez que pode estar com níveis baixos. A suplementação com riboflavina, um cofator da acil-CoA desidrogenase, também pode surtir bons resultados, tal como a suplementação com glicina (Wasant et al., 2010).

5. Conclusão

Os marcadores bioquímicos são parâmetros biológicos mensuráveis que permitem, até certo ponto, determinar a progressão de uma doença ou a resposta de determinado paciente a um fármaco. Com a doença instalada são várias as alterações bioquímicas que se pode observar, comuns às doenças ósseas, articulares e musculares. É certo que estas alterações não são iguais nem comuns a todos os indivíduos, sendo de ressaltar também que em muitos não se verificam. Mas, em geral, é possível medir e avaliar estas alterações.

Atualmente o uso de marcadores bioquímicos é extensível a várias áreas da medicina. No diagnóstico das doenças ósseas, os marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea são bem conhecidos. Estão determinadas as suas limitações e, até ao momento, são parte integrante do diagnóstico e monitorização do tratamento.

Nas doenças articulares e musculares, as alterações bioquímicas verificadas não permitem tanta sensibilidade e especificidade quando comparadas com as anteriores. Muitos dos marcadores bioquímicos utilizados no diagnóstico podem-se encontrar alterados em consequência de diversos fatores, e nem sempre patológicos.

Esta revisão bibliográfica permite reconhecer o interesse em estudar e validar os diferentes marcadores bioquímicos de cada doença músculo-esquelética. As evoluções neste âmbito têm sido promissoras e avançam no sentido de aumentar o conhecimento sobre as alterações bioquímicas de cada doença. É importante estender a pesquisa e determinar novos marcadores bioquímicos.

6. Bibliografia

- Ahmed, I. R. et al. (2011). Nutritional Rickets: Correlation between clinical, biochemical and radiological profile. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 27(3), pp. 603-607.
- Ainy, E., Ghazi, A., & Azizi, F. (2006). Changes in calcium, 25 (OH) vitamin D3 and other biochemical factors during pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 29(4), pp. 303-307.
- Al-Atawi, M. et al. (2009). Epidemiology of nutritional rickets in children. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 20(2), pp. 260-265.
- Al Nofal, A. et al. (2015). Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 26(7), pp. 1875-1891.
- Almezani, A. M. M. et al. (2018). The prevalence of rickets disorder among children in Saudi Arabia. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 73(6), pp. 6943-6948.
- Alves, M. et al. (2013). Vitamina D - importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8(1), pp. 32-39.
- Aposila (2011). Ciclo de Krebs [Em linha]. Disponível em <https://sites.google.com/site/enfermagemufal20121/m03-ciclo-de-krebs?tmpl=%2Fsystem%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1> [Consultado em 23/09/2019]
- Arias, C. F. et al. (2018). Bone remodeling: A tissue-level process emerging from cell-level molecular algorithms. *PloS one*, 13(9), e0204171.
- Azemati, M. et al. (2012). Comparison of the effects of canola oil versus sunflower oil on the biochemical markers of bone metabolism in osteoporosis. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(12), pp. 1137-1143.
- Badghaish, M. M. O. et al. (2018). Rheumatoid arthritis, pathophysiology and management. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 70(11), pp. 1898-1903.
- Balasubramanian, S., Dhanalakshmi, K., & Amperayani, S. (2013). Vitamin D deficiency in childhood - A review of current guidelines on diagnosis and management. *Indian pediatrics*, 50(7), pp. 669-675.

- Balodimos, S. et al. (2015). The effect of opioid dependence on conventional and novel biochemical parameters of bone metabolism. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 41(6), pp. 535-540.
- Barresi, R. (2011). From proteins to genes: immunoanalysis in the diagnosis of muscular dystrophies. *Skeletal Muscle*, 1(1), pp. 24-39.
- Batista, E. (2015). Migração de células precursoras miogénias sob a influência de sobrenadantes de macrófagos irradiados com laser de baixa potência. [Em linha]. Disponível em <https://bibliotecatede.uninove.br/bitstream/tede/1802/2/Erika%20Cassia%20Barroso%20Batista.pdf>[Consultado em 05/09/2019]
- Berardo, A., DiMauro, S., & Hirano, M. (2010). A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(2), pp. 118-126.
- Berenbaum, F. (2008). New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*, 10(2), pp. 1-7.
- Bezerra, M. A. M. et al. (2018). Prevalence of chronic musculoskeletal conditions and associated factors in Brazilian adults—National Health Survey. *BMC Public Health*, 18(1), pp. 287-297.
- Bhan, A., Rao, A. D., & Rao, D. S. (2010). Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 39(2), pp. 321-331.
- Bharathan, N. (2013). Biochemical markers of bone turnover. *Orthopaedics*, 26(1), pp. 77-80.
- Bhattarai, T. et al. (2014). Correlation of common biochemical markers for bone turnover, serum calcium, and alkaline phosphatase in post-menopausal women. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 21(1), pp. 58-61.
- Bijlsma, J. W., Berenbaum, F., & Lefeber, F. P. (2011). Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*, 377(9783), pp. 2115-2126.
- Blumsohn, A. et al.(2011). Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporosis international*, 22(6), pp. 1935-1946.
- Briggs, A. M. et al. (2018). Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(5), pp. 366-368.
- Bruyère, O. et al. (2010). Relationship between 3-month changes in biochemical markers of bone remodelling and changes in bone mineral density and fracture

- incidence in patients treated with strontium ranelate for 3 years. *Osteoporosis International*, 21(6), pp. 1031-1036.
- Burshell, A. L. et al. (2010). Correlations between biochemical markers of bone turnover and bone density responses in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone*, 46(4), pp. 935-939.
- Busso, N., & So, A. (2010). Gout. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Research & Therapy*, 12(2), pp. 206-214.
- Carpenter, T. O. et al. (2017). Rickets. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, Artigo número 17102, pp. 1-20.
- Carter, J. C. et al (2018). Muscular dystrophies. *Clinics in Chest Medicine*, 39(2), pp. 377-389.
- Cartrophen Vet (2019). Cartrophen Vet: Atua nos diversos mecanismos das doenças articulares [Em linha]. Disponível em <https://docplayer.com.br/56965260-2.html> [Consultado em 17/08/2019]
- Casalino, G. et al. (2018). Multimodal imaging of posterior ocular involvement in McArdle's disease. *Clinical & Experimental Optometry*, 101(3), pp. 412-415.
- Catarino, A. M., Claro, C., & Viana, I. (2017). Vitamina D - perspectivas atuais. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 74(4), pp. 345-353.
- Cavalier, E. et al. (2016). The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International*, 27(7), pp. 2181-2195.
- Choi, H. K., Mount, D. B., & Reginato, A. M. (2005). Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*, 143(7), pp. 499-516.
- Chong, W. H. et al. (2013). Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(6), pp. 1386-1398.
- Chou, L. et al. (2018). Patients' perceived needs of osteoarthritis health information: A systematic scoping review. *PloS one*, 13(4), e0195489.
- Christenson, R. H. (1997). Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry*, 30(8), pp. 573-593.
- Cosman, F. et al. (2014). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 25(10), pp. 2359-2381.

- Cundy, T., & Reid, I. R. (2012). Reprint: Paget's disease of bone. *Clinical Biochemistry*, 45(12), pp. 970-975.
- Delmas, P. (1992). Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone*, 13, pp. S17-S21.
- Delmas, P. et al. (2000). The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis International*, 11(18), pp. S2-S17.
- Demirel, N., Kaya, F., & Pınar, S. (2018). The effects of whole body vibration training on some biochemical values in terms of osteoporosis risk in premenopausal women. *Journal of Education and Training Studies*, 6(4a), pp. 9-12.
- Dunford, J. E. et al. (2001). Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(2), pp. 235-242.
- Elder, C. J., & Bishop, N. J. (2014). Rickets. *The Lancet*, 383(9929), pp. 1665-1676.
- Emel, T. et al. (2012). Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25(1-2), pp. 107-110.
- Emery, A. E. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307), pp. 687-695.
- Fang, Y. et al. (2013). G-protein-coupled receptor regulation of de novo purine biosynthesis: a novel druggable mechanism. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 29(1), pp. 31-48.
- Farahmand, P. et al. (2013). Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*, 24(12), pp. 2971-2981.
- Fusco, M. et al. (2017). Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Practice*, 17(4), pp. 522-532.
- Garg, P., & Goyal, V. (2018). Role of synovial fluid examination in diagnosis of joint diseases. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 12(7), pp. 6-9.
- Garnero, P. (2014). New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone*, 66, pp. 46-55.
- Garnero, P., Rousseau, J. C., & Delmas, P. D. (2000). Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage, and synovium in joint diseases. *Arthritis*

- & *Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 43(5), pp. 953-968.
- Gillies, A. R., & Lieber, R. L. (2011). Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle & Nerve*, 44(3), pp. 318-331.
- Gliem, C. et al. (2019). Tracking the brain in myotonic dystrophies: A 5-year longitudinal follow-up study. *PloS one*, 14(3), e0213381.
- Gobbi, A. Balbinotti, A. (2019). Fisiologia do Exercício - Neuromuscular [Em linha]. Disponível em <http://fisioterapiafisioex.blogspot.com/2013/05/neuromuscular.html>[Consultado em 09/09/2019]
- Guidelines, A. et al. (2002). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis & Rheumatism*, 46(2), pp. 328-346.
- Guilak, F. (2011). Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(6), pp. 815-823.
- Güttsches, A.-K. et al. (2015). ATOH8: a novel marker in human muscle fiber regeneration. *Histochemistry and Cell Biology*, 143(5), pp. 443-452.
- Haeusler, G. et al. (2010). Tumor-induced hypophosphatemic rickets in an adolescent boy—clinical presentation, diagnosis, and histological findings in growth plate and muscle tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(10), pp. 4511-4517.
- Hatch, M. N. et al. (2019). Longitudinal study of upper extremity reachable workspace in fascioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. vol(29), pp. 503-513.
- Hill, P. (1998). Bone remodelling. *British Journal of Orthodontics*, 25(2), pp. 101-107.
- Holick, M. F. et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), pp. 1911-1930.
- Hosnijeh, F. S., Bierma-Zeinstra, S. M., & Bay-Jensen, A. C. (2018). Osteoarthritis year in review 2018: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis and Cartilage*. vol(27), pp. 412-423.
- Howell, J. M. et al. (2015). Investigating sodium valproate as a treatment for McArdle disease in sheep. *Neuromuscular Disorders*, 25(2), pp. 111-119.

- INFARMED. (2019). Prontuário Terapêutico [Em linha]. Disponível em <https://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>[Consultado em 19/07/2019]
- Jaba. (Novembro de 2014). Resumo das características do medicamento [Em linha]. Disponível em [https://www.jaba-recordati.pt/uploads/ficheiros_produtos/ficheiro\[24\].pdf](https://www.jaba-recordati.pt/uploads/ficheiros_produtos/ficheiro[24].pdf) [Consultado em 08/08/2019]
- Jenkins, N. et al. (2013). Age-related reference intervals for bone turnover markers from an Australian reference population. *Bone*, 55(2), pp. 271-276.
- Josse, R. G. et al. (2007). Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Clinical and Investigative Medicine*, pp. E210-E223.
- Józwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(1), pp. 11-23.
- Karsdal, M. A. et al. (2011). Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis-current and future applications, limitations and opportunities. *Arthritis Research & Therapy*, 13(2), pp. 215-235.
- Kato, M. (2018). Genomics and cure: understanding narratives of patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Anthropology & Medicine*, 25(1), pp. 85-101.
- Khaliq, S. A. et al. (2017). Applicability magnitude of clinical practice guidelines for diagnosis, prevention & treatment of osteoporosis in gynecology medical practice. *Journal of Disease and Global Health*, 9(2), pp. 70-75.
- Konkay, K. et al. (2016). Congenital muscular dystrophy with inflammation: Diagnostic considerations. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(3), pp. 356-359.
- Kragstrup, T. W., Kjaer, M., & Mackey, A. (2011). Structural, biochemical, cellular, and functional changes in skeletal muscle extracellular matrix with aging. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 21(6), pp. 749-757.
- Lambert, D. G. (2015). Drugs used to treat joint and muscle disease. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(3), pp. 140-144.
- Li, Z. et al. (2018). Emerging role of exosomes in the joint diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(5), pp. 2008-2017.
- Loeser, R. F. et al. (2012). Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism*, 64(6), pp. 1697-1707.

- Luan, H. D. et al. (2018). Musculoskeletal disorders: prevalence and associated factors among district hospital nurses in Haiphong, Vietnam. *BioMed Research International*, 2018.
- Lue, Y.-J., Chen, S.-S., & Lu, Y.-M. (2018). Factors affecting the health-related quality of life of caregivers of patients with muscular dystrophy. *Journal of Neurology*, 265(7), pp. 1548-1556.
- Ma, T. et al. (2018). Combined detection of COMP and CS846 biomarkers in experimental rat osteoarthritis: a potential approach for assessment and diagnosis of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 13(1), pp. 230-240.
- Maffi, S. (2019). Deformidades dos dedos menores - malho, martelo e garra [Em linha]. Disponível em <https://clinicaecirurgiadope.com.br/artigos/9>[Consultado em 26/08/2019]
- Márcio Silveira (2019). Qual a composição do ácido hialurónico? [Em linha]. Disponível em <https://drmarciosilveira.com/pacientes/wiki/qual-a-composicao-do-acido-hialuronico/>[Consultado em 19/08/2019]
- Martín-Fernández, M. et al. (2017). The usefulness of bone biomarkers for monitoring treatment disease: A comparative study in osteolytic and osteosclerotic bone metastasis models. *Translational Oncology*, 10(2), pp. 255-261.
- Medbullets (2019). Nucleotide Synthesis [Em linha]. Disponível em <https://step1.medbullets.com/biochemistry/102004/de-novo-nucleotide-synthesis>. [Consultado em 29/08/2019]
- Mercuri, E., & Muntoni, F. (2013). Muscular dystrophies. *The Lancet*, 381(9869), pp. 845-860.
- Michelsen, J. et al. (2013). Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone*, 57(2), pp. 399-404.
- Mitchell, S. M. et al. (2009). High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. *BMC Pediatrics*, 9(1), pp. 47-54.
- Mohammadkhah, M., Murphy, P., & Simms, C. K. (2018). Collagen fibril organization in chicken and porcine skeletal muscle perimysium under applied tension and compression. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 77, pp. 734-744.

- Muschitz, C. et al. (2017). Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167(1-2), pp. 18-24.
- Neogi, T. (2011). Gout. *New England Journal of Medicine*, 364(5), pp. 443-452.
- News medical life sciences (2019). Artrite reumatóide e vitamina D ([Em linha]. Disponível em [https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Arthritis-and-Vitamin-D-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Arthritis-and-Vitamin-D-(Portuguese).aspx) [Consultado em 13/08/2019]
- Nguyen, V. H. (2017). Osteoporosis prevention and osteoporosis exercise in community-based public health programs. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 3(1), pp. 18-31.
- Nield, L. S. et al. (2006). Rickets: not a disease of the past. *American Family Physician*, 74(4), pp. 619-626.
- Norwood, F. L. et al. (2009). Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*, 132(11), pp. 3175-3186.
- Nuti, R., & Caffarelli, C. (2018). The role of alfacalcidol. *Clinical Cases in Mineral & Bone Metabolism*, 15(2), pp. 173-176.
- O'Brien, M. S., & McDougall, J. J. (2019). Age and frailty as risk factors for the development of osteoarthritis. *Mechanisms of Ageing and Development*, vol(180), pp. 21-28.
- Oginni, L. et al. (2003). Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Archives of Disease in Childhood*, 88(9), pp. 812-817.
- Oliveira, et al. Biomoléculas e Metabolismo Celular (2019). Gota [Em linha]. Disponível em <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4493446/course/section/5813075/S19%20-%20Gota.pdf> [Consultado em 29/08/2019]
- Olmos, J. et al. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporosis International*, 27(1), pp. 105-113.
- Olpin, S. E. et al. (2015). The investigation and management of metabolic myopathies. *Journal of Clinical Pathology*, 68(6), pp. 410-417.
- Pai, B., & Shaw, N. (2011). Understanding rickets. *Paediatrics and Child Health*, 21(7), pp. 315-321.
- Panico, A. et al. (2011). Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Medical*

- Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(8), CR442.
- Park, J. S. et al. (2015). Parathyroid hormone, calcium, and sodium bridging between osteoporosis and hypertension in postmenopausal Korean women. *Calcified Tissue International*, 96(5), pp. 417-429.
- Perez-Rossello, J. M. et al. (2012). Rachitic changes, demineralization, and fracture risk in healthy infants and toddlers with vitamin D deficiency. *Radiology*, 262(1), pp. 234-241.
- Platzer, A. et al. (2019). Analysis of gene expression in rheumatoid arthritis and related conditions offers insights into sex-bias, gene biotypes and co-expression patterns. *PloS one*, 14(7), e0219698.
- Prasad, M., & Hussain, S. (2015). Glutaric aciduria type II presenting as myopathy and rhabdomyolysis in a teenager. *Journal of Child Neurology*, 30(1), pp. 96-99.
- Price, P., Parthemore, J., & Deftos, L. (1980). New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 66(5), pp. 878-883.
- Quesada-Gomez, J., & Bouillon, R. (2018). Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporosis International*, 29(8), pp. 1697-1711.
- Quinlivan, R. et al. (2010). McArdle disease: a clinical review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(11), pp. 1182-1188.
- Radominski, S. C. et al. (2017). Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57, pp. s452-s466.
- Rahimdel, A. et al. (2016). Relationship between bone density and biochemical markers of bone among two groups taking carbamazepine and sodium valproate for epilepsy in comparison with healthy individuals in Yazd. *Electronic Physician*, 8(11), pp. 3257- 3265.
- Rajaa, A. F., & Saeed, A. A. (2011). Biochemical changes among Iraqi peoples with osteomalacia in saladdin area. *Medical Journal of Tikrit*, 2(172), pp. 22-29.
- Reid, I. R., & Maslowski, K. (2017). Long-term bone scintigraphy results after intravenous zoledronate in Paget's disease of bone. *Calcified Tissue International*, 101(1), pp. 43-49.

- Richards, M. et al. (2012). Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): an enigma unravelled? *Human Genetics*, 131(3), pp. 325-340.
- Roddy, E., & Doherty, M. (2010). Gout. Epidemiology of gout. *Arthritis Research & Therapy*, 12(6), pp. 223-234.
- Rodrigues, A. et al. (2018). Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis-2018 update. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 43(1), pp. 123-144.
- Romero Barco, C. M., Manrique Arija, S., & Rodríguez Pérez, M. (2012). Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 8(3), pp. 149-152.
- Ros, I. et al. (2005). Hypophosphatemic osteomalacia: a report of five cases and evaluation of bone markers. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 23(3), pp. 266-269.
- Roux, C., & Dougados, M. (1999). Treatment of patients with Paget's disease of bone. *Drugs*, 58(5), pp. 823-830.
- Saito, M., & Marumo, K. (2010). Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporosis International*, 21(2), pp. 195-214.
- Saure, C. et al. (2018). Energy expenditure, body composition, and prevalence of metabolic disorders in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(2), pp. 81-85.
- Schiaffino, S. et al. (2013). Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *The FEBS Journal*, 280(17), pp. 4294-4314.
- Schlee, S. et al. (2018). Crystal arthritides-gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 51(5), pp. 579-584.
- Schurman, L. et al. (2017). Guías Argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. *Medicina (Buenos Aires)*, 77, pp. 46-60.
- Seibel, M. J., & Meier, C. (2010). Biochemical markers of bone turnover—basic biochemistry and variability. *Osteoporosis* (pp. 97-130): Springer.
- Silverman, S. et al. (2013). Bone turnover markers: progress and potential in osteoporosis treatment [Em linha]. Disponível em

- https://www.medscape.org/viewarticle/759085_transcript [Consultado em 12/08/2019]
- Simões, D. et al. (2018). The population impact of rheumatic and musculoskeletal diseases in relation to other non-communicable disorders: comparing two estimation approaches. *Rheumatology International*, 38(5), pp. 905-915.
- Siouti, E., & Andreakos, E. (2019). The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis. *Biochemical Pharmacology* vol(165), pp. 152-169.
- So, B., Cheng, A., & Szeto, G. (2017). Cumulative IT use is associated with psychosocial stress factors and musculoskeletal symptoms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(12), pp. 1541-1552.
- Sociedade Portuguesa de Reumatologia. (2019). Artrite reumatóide: como se trata [Em linha]. Disponível em <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide/como-se-trata-/170>[Consultado em 20/08/2019]
- Sociedade Portuguesa de Reumatologia. (2014). Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout [Em linha]. Disponível em https://www.spreumatologia.pt/files/guideline/31_portuguese-recommendations-for-the-diagnosis-and-management-_file.pdf[Consultado em 30/08/2019]
- Starup-Linde, J. (2013). Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Frontiers in Endocrinology*, 4, pp. 1697–1708
- Starup-Linde, J. et al. (2014). Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients - a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporosis International*, 25(6), pp. 1697-1708.
- Szulc, P. (2018). Bone turnover: biology and assessment tools. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(5), pp. 725-738. doi:10.1016/j.beem.2018.05.003
- Szulc, P., & Bauer, D. C. (2013). Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis *Osteoporosis* (pp. 1573-1610): Elsevier.
- Takahashi, M. et al. (2004). Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Research Therapy*, 6(3), pp. R208-R212.
- Tavares, V. et al. (2007). Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 32(1), pp. 49-59.

- Tedesco, F. S. et al. (2010). Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(1), pp. 11-19.
- Thompson, C. E. (2017). Elevated CPK: no short cut to muscular dystrophy diagnosis. *Internal Medicine*, vol(12), pp. 9-14.
- Turan, S. et al.(2011). Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatasez-scores in different types of rickets. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 3(1), pp. 7-11.
- Turki, A. et al. (2012). Functional muscle impairment in facioscapulohumeral muscular dystrophy is correlated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radical Biology and Medicine*, 53(5), pp. 1068-1079.
- Van Der Zee-Neuen, A. et al. (2017). Work outcome in persons with musculoskeletal diseases: comparison with other chronic diseases & the role of musculoskeletal diseases in multimorbidity. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), pp. 10-19.
- Varela, A., & Jolette, J. (2018). Bone toolbox: biomarkers, imaging tools, biomechanics, and Histomorphometry. *Toxicologic Pathology*, 46(5), pp. 511-529.
- Visconti, M. R., Usategui-Martín, R., & Ralston, S. H. (2017). Antibody Response to Paramyxoviruses in Paget's Disease of Bone. *Calcified Tissue International*, 101(2), pp. 141-147.
- Walker, J. (2014). Pathogenesis, diagnosis and management of osteomalacia. *Nursing Older People*, 26(6), vol(26), pp. 32-37.
- Wang, M. et al. (2014). Biomarkers identified by urinary metabonomics for noninvasive diagnosis of nutritional rickets. *Journal of proteome research*, 13(9), pp. 4131-4142.
- Wasant, P. et al. (2010). Glutaric aciduria type 2, late onset type in Thai siblings with myopathy. *Pediatric Neurology*, 43(4), pp. 279-282.
- Watts, N. B. (1999). Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clinical Chemistry*, 45(8), pp. 1359-1368.
- Wei, Y., & Bai, L. (2016). Recent advances in the understanding of molecular mechanisms of cartilage degeneration, synovitis and subchondral bone changes in osteoarthritis. *Connective Tissue Research*, 57(4), pp. 245-261.
- Xu, J., & Guo, J. (2018). Markov chain based simulation analysis of bone mineral density and changes in the level of biochemical markers of bone transformation in postmenopausal women. *Cluster Computing*, pp. 1-8.

- Xue, Y. et al. (2017). Compound heterozygous mutations in electron transfer flavoprotein dehydrogenase identified in a young Chinese woman with late-onset glutaric aciduria type II. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), pp. 185-193.
- Yikilkan, H. et al. (2013). Parathyroid hormone and optimal vitamin D status in postmenopausal women. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43(6), pp. 990-994.
- Yoon, K.-H. et al. (2012). The change of bone metabolism in ovariectomized rats: analyses of microCT scan and biochemical markers of bone turnover. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 51(6), pp. 323-327.
- Yusof, N. A., Mohamad, C. A. C., & Hassan, A. N. (2018). Anatomy of musculoskeletal system in the light of the Qur'an and Hadith. *International Medical Journal Malaysia*, 17, pp. 97-103.