

# *Estudo clínico e laboratorial de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil*

Juliano Maximiano David<sup>1</sup>, Rodrigo Antonio Mattei<sup>2</sup>, Juliana Lustoza Mauad<sup>1</sup>, Lauren Gabrielle de Almeida<sup>1</sup>, Márcio Augusto Nogueira<sup>3</sup>, Poliana Vieira da Silva Menolli<sup>4</sup>, Rafael Andrade Menolli<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Estudos epidemiológicos brasileiros sobre artrite reumatoide são bastante escassos, e os dados existentes hoje são majoritariamente de literatura internacional. **Objetivos:** Determinar a incidência e algumas características clínicas e laboratoriais de pacientes com artrite reumatoide em Cascavel, PR, Brasil. **Pacientes e métodos:** Os dados foram coletados entre agosto de 2010 e julho de 2011 em todos os serviços de saúde do município que possuíam atendimento na especialidade de reumatologia: um hospital universitário, o Centro Regional de Especialidades do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CRE-CISOP) e quatro clínicas privadas da cidade. **Resultados:** Foram identificados 38 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, resultando em uma incidência estimada de 13,4 casos/100.000 habitantes/ano. Trinta e dois pacientes eram do gênero feminino, com média de idade de 47,6 anos. A faixa etária com maior incidência foi > 40 anos. O tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico foi de 12,4 meses. O fator reumatoide foi positivo em 68,4% dos casos, e 18,4% já apresentavam alterações radiológicas no momento do diagnóstico. O tratamento farmacológico dos pacientes também foi avaliado e mostrou estar de acordo com o encontrado na literatura. **Conclusão:** A incidência de artrite reumatoide obtida em Cascavel está abaixo das incidências observadas em estudos internacionais.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide, epidemiologia, Brasil.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica sistêmica de caráter autoimune, de etiologia desconhecida, que afeta grandes e pequenas articulações de maneira simétrica. É mais prevalente em mulheres (relação de 2:1), e sua incidência aumenta com a idade.<sup>1</sup>

A AR afeta cerca de 0,5%–1% da população, e apesar de não haver risco de vida, é uma doença que causa diminuição da qualidade de vida do paciente e leva a graves danos econômicos para a sociedade.<sup>2</sup>

A incidência da AR varia de acordo com a população e a área geográfica estudada. São majoritários os estudos epidemiológicos em países desenvolvidos, e raros os relatos sobre a incidência em países em desenvolvimento. Os estudos demonstram menor prevalência da doença em países em desenvolvimento, quando comparados a países desenvolvidos.<sup>3</sup>

Este trabalho teve como objetivos acrescentar dados à literatura nacional e internacional sobre a incidência da AR e descrever características clínicas e laboratoriais desses pacientes.

Recebido em 14/12/2011. Aprovado, após revisão, em 13/12/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Comitê de Ética: 239/2010. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE.

1. Acadêmico de Medicina, Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE

2. Farmacêutico; Residente em Ciências Farmacêuticas; Análises Clínicas

3. Médico Reumatologista; Professor Auxiliar, UNIOESTE

4. Mestre em Saúde Coletiva; Professora Assistente, UNIOESTE

5. Mestrado; Professor Assistente, UNIOESTE

Correspondência para: Rafael Andrade Menolli. Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Rua Universitária, 2069 – Bairro Universitário. CEP: 85819-110. Cascavel, PR, Brasil. E-mail: ramenolli@hotmail.com

## PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi realizado com base em revisão de prontuários médicos de pacientes diagnosticados com AR na cidade de Cascavel, PR, Brasil, no período de agosto de 2010 a julho de 2011. Fizeram parte do estudo todos os serviços de saúde no município que dispunham de atendimento em reumatologia: o Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), o Centro Regional de Especialidades do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CRE-CISOP) e quatro clínicas privadas de reumatologia.

A coleta dos dados foi realizada por busca ativa dos prontuários médicos. Em casos de pacientes com diagnóstico de AR confirmado por reumatologista, os prontuários foram investigados. Os dados foram coletados em planilha específica, construída e validada para minimizar as diferenças de registro nos diferentes serviços. Foram coletados dados de gênero, faixa etária, tempo desde a primeira queixa até o diagnóstico, manifestações clínicas e laboratoriais e terapia medicamentosa. Com relação aos dados clínicos e laboratoriais, foi verificado se preenchiam os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), 1987.<sup>4</sup> Não foram utilizados os novos critérios do ACR-EULAR 2010, pois eles ainda não haviam sido publicados no início do trabalho.

Os critérios de exclusão para o presente estudo foram: 1) pacientes com diagnóstico de AR não residentes em Cascavel; 2) pacientes residentes na cidade e diagnosticados por reumatologistas para AR, mas que não atingiram os critérios mínimos segundo o ACR.

O município de Cascavel situa-se no oeste do estado do Paraná, região sul do Brasil, e sua população em 2010 era de 283.193 habitantes (146.434 do gênero feminino e 139.771 do gênero masculino), segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).<sup>5</sup> Esses números foram utilizados para o cálculo de incidência. Cascavel é um polo regional de atenção à saúde no estado do Paraná, com ofertas de serviços de especialidades médicas para a população da denominada macrorregião oeste, formada por 25 municípios, atendendo cerca de 470.000 habitantes. Não é um polo específico para tratamento de AR, mas oferece atenção de especialistas em clínicas privadas e pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do consórcio CRE-CISOP e do ambulatório do HUOP.

Os dados foram apresentados em forma de frequências, medianas e médias com desvio-padrão, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, nº 239-2010, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná

(UNIOESTE), e não apresenta nenhum tipo de conflito de interesses.

## RESULTADOS

Foram identificados 38 pacientes com diagnóstico de AR, residentes no município de Cascavel. A incidência de casos de AR nos serviços estudados foi de 13,42 casos por 100.000 habitantes/ano. Dos pacientes, 32 eram do gênero feminino e 6 do gênero masculino. A incidência para o gênero feminino foi de 21,9/100.000 habitantes/ano, e para o masculino foi de 4,3/100.000 habitantes/ano, resultando em uma relação de 5,3 casos em mulheres para 1 caso em homens.

A média de idade no momento do diagnóstico foi de  $47,6 \pm 16,7$  anos (IC 95%: 42,2–53,0), variando entre 17 e 76 anos (mediana de 38 anos). O tempo médio entre o surgimento dos primeiros sintomas até o diagnóstico da doença foi de  $12,4 \pm 12,6$  meses (IC 95%: 7,8–17,0), variando entre 1 mês e 60 meses, com mediana de 9 meses. A incidência e a frequência de AR por faixa etária estão demonstradas na Tabela 1.

Neste estudo, 22 pacientes apresentaram 4 dos 7 critérios para o diagnóstico da AR, segundo os critérios do ACR de 1987; 12 pacientes apresentaram 5 critérios; 2 pacientes apresentaram 6 critérios; e 1 paciente apresentou os 7 critérios. O critério mais presente foi o das alterações radiográficas, observadas em 7 pacientes, dos quais 6 eram do gênero feminino. A Tabela 2 mostra as manifestações clínicas e laboratoriais abrangidas pelos critérios diagnósticos do ACR detectadas nos pacientes.

Outros exames laboratoriais a que foram submetidos os pacientes quando do diagnóstico foram a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), os quais se mostraram elevados em 31 (81,6%) e 26 (68,4%) pacientes.

**Tabela 1**

Frequência de casos e incidência de artrite reumatoide por faixa etária dos pacientes diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil, entre 2010–2011

Faixa etária (anos)	n	Frequência de casos (%)	População	Incidência/100.000 hab.
< 20	1	2,7	91.964	1,09
20–29	7	18,9	53.969	12,97
30–39	3	8,1	46.545	6,45
40–49	9	24,3	40.217	22,38
50–59	8	21,6	27.795	28,78
60–69	5	13,5	15.294	32,69

**Tabela 2**

Manifestações clínicas e laboratoriais abrangidas pelos critérios diagnósticos do ACR detectadas nos pacientes

Crítérios ACR	n (%)
Edema em 3 ou mais articulações	38 (100%)
Edema das articulações das mãos	38 (100%)
Edema simétrico	35 (92,1%)
Fator reumatoide	26 (68,4%)
Rigidez matinal	15 (39,5%)
Alterações radiológicas	7 (18,4%)
Nódulos subcutâneos	5 (13,2%)

ACR = American College of Rheumatology.

**Tabela 3**

Tratamento medicamentoso prescrito para os pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em Cascavel, PR, Brasil

Medicamento	n (%)
Metotrexato	31 (81,6%)
Prednisona	27 (71,1%)
Anti-inflamatórios não esteroidais	17 (44,7%)
Hidroxicloroquina	6 (15,8%)
Sulfassalazina	1 (2,6%)

**Tabela 4**

Associações medicamentosas prescritas para os pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em Cascavel, PR, Brasil

Medicamento	n (%)
MTX + hidroxicloroquina	4 (10,5%)
MTX + leflunomida	1 (2,6%)
MTX + sulfassalazina	1 (2,6%)
MTX + ciclofosfamida	1 (2,6%)
Prednisona + AINEs	15 (39,5%)

MTX = metotrexato; AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais.

Os medicamentos específicos para AR implementados no tratamento dos pacientes estão demonstrados na Tabela 3. As drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) descritos na Tabela 3 foram utilizados em conjunto em alguns casos. Essas associações estão mostradas na Tabela 4.

## DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos sobre a AR limitam-se praticamente aos países desenvolvidos,<sup>3,6</sup> sendo desconhecida a incidência em países em desenvolvimento.<sup>3,6-8</sup>

Observando índices internacionais, a incidência encontrada em Cascavel (13,4/100.000 habitantes/ano) está abaixo dos dados de países do norte da Europa e dos EUA,<sup>8</sup> que variam entre 20 a 50 casos por 100.000 habitantes/ano. O resultado de Cascavel aproxima-se mais dos valores encontrados no sul da Europa, de 9 a 24 casos por 100.000 habitantes/ano.<sup>7,3</sup> Uma razão para isso pode ser a maior proximidade climática entre esses países e o sul do Brasil, ambos de clima temperado.<sup>7,9</sup> Dados de incidência estão ilustrados na Tabela 5.

Estudos sobre a incidência da AR no Brasil são inexistentes, inviabilizando comparações entre este trabalho e o de outras localidades brasileiras; entretanto, dados de prevalência da AR no Brasil mostram índices menores que em outras localidades do mundo.<sup>6,10,11</sup>

Além das variações metodológicas e de critérios entre os estudos, o que pode explicar a prevalência e também a incidência menores encontradas nos países em desenvolvimento é a questão da menor urbanização nesses países e a dificuldade do paciente em chegar aos centros de saúde.<sup>12</sup>

Dados do *Norfolk Arthritis Register* demonstraram incidência para o gênero feminino de 54/100.000 habitantes/ano e de 24,5/100.000 habitantes/ano para o gênero masculino, evidenciando uma incidência cerca de duas vezes maior no gênero feminino.<sup>13</sup> Esses dados são semelhantes aos encontrados por Symmons *et al.*<sup>23</sup> em outro estudo europeu. A relação feminino/masculino em Cascavel foi maior que a encontrada nos países desenvolvidos, apesar de as incidências, tanto em homens quanto em mulheres, serem menores. Essa distância entre as incidências encontrada em nosso estudo pode estar

**Tabela 5**

Comparativo da incidência de artrite reumatoide em Cascavel, PR, Brasil, com dados internacionais (casos/100.000 habitantes)

Autor, local de estudo	Período	Total de casos de AR (n)	Incidência (por 100.000 habitantes)
Presente estudo, Cascavel (Brasil)	2010–2011	38	13,4
Doran <i>et al.</i> <sup>17</sup> Rochester (EUA)	1985–1994	147	32,7
Carbonell <i>et al.</i> , <sup>18</sup> Espanha	2004–2005	362	8,3
Kaipainen-Seppänen <i>et al.</i> , <sup>24</sup> Finlândia	1985	413	39
Pedersen <i>et al.</i> , <sup>25</sup> sul da Dinamarca	1995–2001	505	35
Drosos <i>et al.</i> , <sup>26</sup> Grécia	1987–1995	428	20

relacionada à postura cultural do homem brasileiro em buscar atendimento médico apenas quando os primeiros sintomas aparecem, e à dificuldade de acesso aos serviços de saúde.<sup>14</sup> Outro estudo nacional também mostrou relação feminino/masculino bastante elevada.<sup>10</sup>

A média de idade encontrada neste estudo é a faixa etária consagrada na literatura para ocorrência de pico de incidência da doença, isto é, após a quarta década de vida.<sup>1</sup> Estudos nacionais e internacionais relatam faixa etária semelhante.<sup>15,16</sup>

Ao se considerarem os critérios de classificação da AR como a presença ou a ausência de nódulos subcutâneos, os dados deste estudo sugerem positividade menor para esse critério em comparação com o estudo realizado no estado de São Paulo em 2007<sup>15</sup> (18% e 29%, respectivamente). Isso pode ser explicado pelo fato de o estudo de São Paulo ser de prevalência, no qual tanto casos novos quanto antigos foram considerados, enquanto o de Cascavel considerou somente os novos casos, nos quais as características da doença ainda não se desenvolveram em sua gravidade. Um estudo francês<sup>16</sup> que envolveu 14 centros de reumatologia, no período de 2002 a 2005, no qual 579 pacientes satisfizeram os critérios do ACR 1987 para diagnóstico da AR, foram encontrados os seguintes resultados: artrite em três ou mais articulações, 95,7%; artrite simétrica, 92,9%; rigidez matinal, 95%. Comparado ao nosso estudo, os valores não diferem muito (100%, 92,1% e 39,5%, respectivamente), exceto em relação à rigidez matinal, que pode ser explicada também por ser um estudo de prevalência.

Em relação à positividade para o fator reumatoide, os dados deste estudo são muito semelhantes a dois estudos brasileiros (68,4% em Cascavel, 71% em São Paulo<sup>15</sup> e 63% em Montes Claros<sup>10</sup>), apesar de os demais estudos nacionais serem de prevalência. Já em comparação a estudos de incidência, a presença do fator reumatoide está acima de dados internacionais.<sup>17,18</sup>

O início imediato do tratamento é importante para diminuir a atividade da doença e prevenir lesões que podem gerar incapacidades funcionais. Esse tratamento pode ser não medicamentoso, sintomático e com DMCD. O tratamento sintomático deve ser feito com AINEs e, se necessário, associado à prednisona. Se o uso de prednisona for prolongado, deve-se associar ao uso de cálcio mais vitamina D para prevenir danos ósseos.<sup>19</sup> Apenas 17 pacientes (44,7%) estavam em uso de AINEs durante o período do estudo; dado condizente com o encontrado na literatura, que indica o uso de AINEs nas menores doses e pelo menor período de tempo possível para evitar complicações. Se o tratamento com AINEs não estiver sendo efetivo para controlar as dores, deve-se revisar a terapia com DMCDs.<sup>18</sup> Dos 17 pacientes em uso de AINEs,

2 utilizavam em monoterapia, pois apresentavam sintomas brandos da doença.

Os efeitos adversos mais comuns em pacientes em uso de AINEs são os gastrintestinais,<sup>19</sup> o que explica o grande número de pacientes em uso de um inibidor da bomba de prótons para proteção gástrica, o omeprazol, utilizado em nosso estudo por 10 pacientes (26,3%).

A terapia com glicocorticoides esteve presente em 27 pacientes (71,1%), uma vez que são utilizados principalmente para conter as exacerbações da doença tanto em casos novos como em antigos.

Com relação às DMCDs, 25 dos 38 pacientes (65,8%) diagnosticados com AR no período do estudo, e que estavam em tratamento, utilizavam o metotrexato (MTX) em monoterapia. O MTX é recomendado para todos os pacientes diagnosticados com AR, independentemente da duração da doença. Ele é considerado o fármaco padrão para o tratamento da AR, por ser o mais bem tolerado.<sup>19,21</sup> Além disso, dois pacientes (5,3%) utilizavam a hidroxicloroquina em monoterapia. Esse medicamento é recomendado para aqueles que não apresentam prognóstico ruim e nos quais a doença apresenta-se em baixa atividade. O tratamento medicamentoso pode também envolver associações de dois ou mais DMCDs. As associações que demonstram melhores resultados são de MTX e hidroxicloroquina, indicadas para pacientes com atividade moderada da doença,<sup>21</sup> usados por quatro pacientes (10,5%). Outras associações recomendadas são do MTX com leflunomida, para pacientes com longa duração e baixa atividade da doença, e MTX com sulfasalazina, para pacientes com alta atividade da doença e pior prognóstico.<sup>21</sup> Em nosso estudo houve um paciente (2,6%) para cada uma dessas associações.

A importância de estudar a epidemiologia da AR baseia-se na necessidade de avaliar o impacto dessa doença na saúde da população e auxiliar nos cálculos e nas prioridades da organização dos cuidados de saúde.<sup>22</sup> Apesar disso, estudos de incidência para AR apresentam algumas dificuldades, como estabelecer em que ponto a doença realmente começa, definir qual critério é utilizado para o diagnóstico, além da demora entre o início dos sintomas e a procura do auxílio médico, o que pode falsamente diminuir as estimativas da incidência da doença.<sup>8,22</sup>

Novos critérios foram definidos pelo ACR-EULAR em 2010 para facilitar o diagnóstico precoce da AR.<sup>8</sup> Essa ação deve melhorar os estudos de incidência, pois muitos reumatologistas identificam e tratam pacientes com AR com base em sua experiência profissional, mesmo o paciente não preenchendo os critérios do ACR de 1987.<sup>23</sup>

Faz-se necessário desenvolver mais estudos envolvendo outras regiões para estabelecer se este resultado é um achado característico da população do país ou somente um achado isolado.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(3):199–219.
2. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845–51.
3. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36:182–8.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315–24.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. Available from: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br) [Accessed on 10, Dec 2011].
6. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4(3):130–6.
7. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9:A288–92.
8. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:733–45.
9. Chopra A, Abdel-Nasser A. Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:583–604.
10. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594–7.
11. Aho K, Kaipiainen-Seppänen O, Heliovaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27:325–34.
12. Kalla AA, Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(5):863–75.
13. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:269–81.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem 2009. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br> [Accessed on 28, Feb 2012].
15. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:84–90.
16. Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(3):386–9.
17. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46:625–31.
18. Carbonell J, Cobo T, Balsa T, Descalzo MA, Carmona L; SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatol* 2008; 47:1088–92.
19. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:151–9.
20. Rudolf M, Deighton C, Bosworth A, Hall J, Hammond A, Hennel S, et al. Rheumatoid Arthritis. National clinical guideline for management and treatment in adults. NICE Clinical Guidelines. London: Royal College of Physicians; 2009, n. 79.
21. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762–84.
22. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30(Suppl 1):S3–8.
23. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:793–800.
24. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Isomaki H, Laakso M. Incidence of rheumatoid arthritis in Finland during 1980–1990. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:608–11.
25. Pedersen JK, Kjær NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol Int* 2009; 29:411–15.
26. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987–1995. *J Rheumatol* 1997; 24:2129–33.