



Abordagem geral da osteoartrite

General approach to osteoarthritis

Abordaje general de la artrosis

Bárbara Pires de Mello Barenco¹, Bettina Pires de Mello Barenco¹, Mariana Zamprogno da Costa¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Osteoartrite (OA). **Revisão bibliográfica:** A osteoartrite (OA) é a artrite mais prevalente em todo o mundo, afeta 240 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma doença articular crônica e incapacitante. No Brasil, a OA é a quarta causa mais comum que acomete os indivíduos em afastamento no trabalho, atingindo cerca de 27% da população. Fatores como sobrepeso, obesidade e fraqueza muscular e idade avançada têm grande influência no comprometimento articular dos pacientes. A OA consiste em uma doença inflamatória de baixo grau que afeta todos os tecidos da articulação, envolvendo degradação da cartilagem, remodelação óssea, osteófitos e sinovite. **Considerações finais:** A osteoartrite pode ser definida como uma síndrome heterogênea complexa com envolvimento de múltiplos tecidos articulares de gravidade variável, que geralmente acomete mais as articulações do joelho e quadril. Seu tratamento de primeira linha é feito com mudança de estilo de vida, com incremento de atividade física e redução do peso. Além disso, pode-se utilizar anti-inflamatórios não esteroidais orais e tópicos, acetaminofeno e Duloxetina como um adjuvante para a dor crônica. A terapêutica cirúrgica fica reservada para a OA em estágio final.

Palavras-chave: Osteoartrite, Fatores de risco, Joelho, Quadril.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Osteoarthritis (OA). **Bibliographic review:** Osteoarthritis (OA) is the most prevalent arthritis worldwide, affecting 240 million people worldwide, being a chronic and disabling joint disease. In Brazil, OA is the fourth most common cause that affects individuals on leave from work, affecting approximately 27% of the population. Factors such as overweight, obesity and muscle weakness and advanced age have a great influence on the joint involvement of patients. OA is a low-grade inflammatory disease that affects all tissues of the joint, involving cartilage degradation, bone remodeling, osteophytes and synovitis. **Final considerations:** Osteoarthritis can be defined as a complex heterogeneous syndrome with involvement of multiple joint tissues of varying severity, which usually affects more the knee and hip joints. Its first-line treatment involves changing your lifestyle, increasing physical activity and reducing weight. In addition, oral and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and Duloxetine can be used as an adjunct for chronic pain. Surgical therapy is reserved for end-stage OA.

Keywords: Osteoarthritis, Risk factors, Knee, Hip.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Artrosis (OA). **Revisión bibliográfica:** La osteoartritis (OA) es la artritis más prevalente a nivel mundial, afectando a 240 millones de personas en todo el mundo, siendo una enfermedad articular crónica e incapacitante. En Brasil, la OA es la cuarta causa más común que afecta a las personas con licencia laboral, afectando aproximadamente al 27% de la población. Factores como el

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

sobrepeso, la obesidad y la debilidad muscular y la edad avanzada tienen una gran influencia en la afectación articular de los pacientes. La OA es una enfermedad inflamatoria de bajo grado que afecta a todos los tejidos de la articulación e implica la degradación del cartílago, la remodelación ósea, osteofitos y sinovitis. **Consideraciones finales:** La artrosis se puede definir como un síndrome heterogéneo complejo con afectación de múltiples tejidos articulares de gravedad variable, que suele afectar más a las articulaciones de la rodilla y la cadera. Su tratamiento de primera línea consiste en cambiar el estilo de vida, aumentar la actividad física y reducir el peso. Además, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos orales y tópicos, el paracetamol y la duloxetina se pueden usar como complemento para el dolor crónico. El tratamiento quirúrgico se reserva para la OA en etapa terminal.

Palabras clave: Artrosis, Factores de riesgo, Rodilla, Cadera.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença articular crônica e incapacitante. No Brasil, a OA é a quarta causa mais comum que acomete os indivíduos em afastamento no trabalho, atingindo cerca de 27% da população. Fatores como sobrepeso, obesidade e fraqueza muscular e idade avançada têm grande influência no comprometimento articular dos pacientes. Nos Estados Unidos estima-se que mais de 40 milhões de pessoas sejam portadoras da osteoartrite (BERENBAUM F, et al., 2018; BALDIM CI, et al., 2019).

Trata-se de processo lento e gradual, altamente prevalente na população adulta, que causa dor, perda de função e de qualidade de vida. Em grande medida, OA é uma doença da velhice, portanto, sua prevalência está aumentando em decorrência da transição demográfica ocorrida em muitos países com a diminuição da taxa de natalidade e incremento da expectativa de vida (BERENBAUM F, et al., 2018; MILLERAND M, et al., 2019; PACCA DM, et al., 2018; BALDIM CI, et al., 2019).

A OA pode acometer pequenas, médias e grandes articulações, embora em termos de doença dolorosa, o joelho seja mais frequentemente acometido em até 10% dos homens e 13% das mulheres acima de 60 anos (JANG S, et al., 2021).

Essa enfermidade está associada a dor e rigidez da articulação levando em, alguns casos, a deformidades. Consiste em uma doença que acarreta em grande impacto socioeconômico em decorrência das limitações funcionais, dores crônicas e incapacidade que ocasionam absenteísmo no trabalho, além dos altos custos com a terapêutica tanto medicamentosa quanto cirúrgica (BALDIM CI, et al., 2019).

Dessa maneira, diante da grande incidência e dos impactos biopsicossociais da doença torna-se imperativo o estudo e conhecimento acerca da osteoartrite a fim de propiciar diagnóstico adequado e tratamento de modo a promover reabilitação e cuidado integral ao paciente. O objetivo do estudo foi analisar as características da Osteoartrite.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A OA é caracterizada por patologia envolvendo toda a articulação, incluindo degradação da cartilagem, remodelação óssea, formação de osteófitos e inflamação sinovial, levando a dor, rigidez, inchaço e perda da função articular normal. Portanto, a OA pode ser definida como uma síndrome heterogênea complexa com envolvimento de múltiplos tecidos articulares de gravidade variável (KOLASINSKI SL, et al., 2020; OO WM, et al., 2021; BERENBAUM F, et al., 2018).

Pode envolver quase qualquer articulação, mas geralmente afeta as mãos, joelhos, quadris e pés. O joelho e o quadril são duas articulações comumente acometidas. Quase 30% dos indivíduos com mais de 45 anos têm evidência radiográfica de OA de joelho, cerca de metade dos quais apresentam sintomas no joelho (KATZ JN, et al., 2021).

A OA é a artrite mais prevalente em todo o mundo e representa um grande desafio para os sistemas de saúde do século XXI. A AO consiste em uma artrite crônica e dolorosa e é uma das principais causas de

incapacidade em indivíduos afetados. A OA afeta 240 milhões de pessoas em todo o mundo, cerca de 10% dos homens e 18% das mulheres com mais de 60 anos de idade, trazendo morbidade substancial, incluindo incapacidade e redução da qualidade de vida, e contribuindo para a mortalidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 10% da população com mais de 60 anos tem sérios problemas médicos resultantes da AO. No Brasil, a prevalência de osteoartrite na população adulta é de 4,14% (NELSON AE, 2018; OO WM, et al., 2021; PEAT G e THOMAS MJ, 2021; PACCA DM, et al., 2018).

Globalmente, 80% dos pacientes com OA sofrem de limitações de movimento e 25% de dificuldade em realizar suas principais atividades diárias da vida, representando um impacto significativo da OA no comprometimento funcional e na incapacidade. Os custos socioeconômicos da OA foram relatados entre 0,25% e 0,50% do PIB de um país, chegando a cerca de US\$ 80 bilhões anualmente (GHOURI A e CONAGHAN PG, 2021; OO WM, et al., 2021; PEAT G e THOMAS MJ, 2021).

Fisiopatologia

Há muito caracterizada como um distúrbio de desgaste, a osteoartrite é agora entendida como tendo uma fisiopatologia complexa que afeta várias articulações e estruturas articulares, conforme capturado pela definição internacional de osteoartrite da Osteoarthritis Research Society de OA: desarranjo (metabolismo anormal do tecido articular) seguido por desarranjos anatômicos e/ou fisiológicos (caracterizados por degradação da cartilagem, remodelação óssea, formação de osteófitos, inflamação articular e perda da função articular normal), que podem culminar em doença. Essas alterações são mediadas por células, como condrócitos na cartilagem e osteoclastos, osteoblastos e osteócitos no osso (KATZ JN, et al., 2021; MARUOTTI N, et al., 2017).

Além disso, a OA consiste em uma doença inflamatória de baixo grau que afeta todos os tecidos da articulação, envolvendo degradação da cartilagem, remodelação óssea, osteófitos e sinovite. A sinovite observada na OA tem predomínio de macrófagos. O processo, denominado inflamatório, é caracterizado pela associação de inflamação de baixo grau, profundas alterações nos mecanismos intracelulares e diminuição da eficiência do sistema imunológico com o envelhecimento. A ativação da imunidade inata desempenha um papel crítico no desenvolvimento e progressão da AO (MILLERAND M, et al., 2019; MARUOTTI N, et al., 2017; KATZ JN, et al., 2021).

A imunidade inata, incluindo a ativação do inflamassoma, é desencadeada por pequenas moléculas endógenas chamadas alarminas ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs). Essas moléculas são liberadas no meio extracelular após estresse ou dano celular, ligam-se aos receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs), como os receptores Toll-like (TLRs) e o receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE), e ativam a secreção de fatores pró-inflamatórios, levando à inflamação estéril das articulações, o que ocasiona a perda da cartilagem articular (MILLERAND M, et al., 2019; VAN DEN BOSCH MHJ, 2021).

A característica patológica da OA é a perda da cartilagem articular, que é tipicamente reconhecida em radiografias simples como uma redução no espaço articular. A perda de cartilagem e a ruptura das articulações estão ligadas às tentativas de reparo com a formação de novos ossos e o desenvolvimento de esclerose subcondral e osteófitos (VAN DEN BOSCH MHJ, 2021; O'NEILL TW e FELSON DT, 2018).

Fatores de risco

As associações entre idade avançada (especialmente acima de 50 anos), sobrepeso e obesidade e aumento da taxa de OA são bem compreendidas. No entanto, desde meados do século XX, a prevalência de osteoartrite do joelho dobrou em comparação com as taxas industriais iniciais. Esse achado sugere que as interações com o ambiente moderno podem desempenhar um papel patogênico no desenvolvimento da osteoartrite. A diminuição da atividade física pode ser um fator importante, pois pode resultar em articulações cronicamente subcarregadas com menor teor de proteoglicanos e músculos mais fracos que são incapazes de proteger e estabilizar as articulações. Além disso, lesão articular anterior, trabalho que requer flexão ou agachamento, história familiar de OA e participação em esportes associados ao impacto repetitivo como futebol também constituem fatores de risco para osteoartrite (MANDL LA, 2019; MARUOTTI N, et al., 2017; EBELL MH, 2018).

Quadro clínico e diagnóstico radiológico

A dor é o sintoma predominante da OA e é o que geralmente leva os acometidos a procurar atendimento médico. A dor na OA é tipicamente agravada pelo uso da articulação e aliviada pelo repouso. Ela tende a ser localizada na(s) articulação(ões) afetada(s), embora possa ocorrer além e, em alguns casos, pode ser referida, por exemplo, a dor às vezes pode ser sentida na coxa/joelho em pacientes com OA de quadril. Nos estágios iniciais da doença, os sintomas, incluindo dor, são frequentemente intermitentes, tornando-se mais frequentes e graves à medida que a doença progride (BALDIM CI, et al., 2019; O'NEILL TW e FELSON DT, 2018).

Além da dor, outros sintomas como edema e sensibilidade nas articulações, rigidez, crepitação óssea e atrofia muscular também podem ocorrer. A rigidez piora pela manhã ou ao levantar após ficar sentado por muito tempo e melhora em 30 minutos (EBELL MH, 2018; KATZ JN, et al., 2021).

Por meio radiológicos como o Raio-X e a ressonância magnética, a OA é observada através do estreitamento do espaço intra-articular, formação de osteófitos com crescimento anormal do tecido ósseo sobre uma articulação, esclerose do osso subcondral e formações císticas (BALDIM CI, et al., 2019; JURAS V, et al., 2020).

Osteoartrite de joelho

A osteoartrite de joelho (OAJ) é uma forma de AO que acomete o joelho sendo caracterizada por deterioração da superfície articular com inflamação dos tecidos da periarticação (ligamentos periarticulares, capsulas, membrana sinovial e meniscos) além de remodelação do osso subcondral (REZZO TCS, et al., 2022). A prevalência de OA de joelho aumentou significativamente nas últimas décadas e continua a aumentar, em parte devido à crescente prevalência de obesidade e outros fatores de risco, mas também independentemente de outras causas. Estima-se que a prevalência OA de joelho entre adultos com 60 anos ou mais seja de aproximadamente 10% em homens e 13% em mulheres (PRIMORAC D, et al., 2020).

De acordo com informações da OMS, a OAJ é a principal causa de incapacidade crônica em todo o mundo em pessoas com idade superior a 70 anos. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Reumatologia afirma que a doença afeta mais idosos, com mais de 60 anos, com maior incidência entre mulheres e naqueles indivíduos com sobrepeso (REZZO TCS, et al., 2022).

Idade, lesões anteriores no joelho, mas também obesidade com índice de massa corporal (IMC) aumentado, desalinhamento articular e instabilidade que resultam em aumento do estresse mecânico são todos fortes fatores de risco para o desenvolvimento de OA de joelho. Ações repetitivas, como muitas vezes ajoelhar e levantar peso, juntamente com atividades esportivas profissionais, como corrida de longa distância, futebol, handebol e hóquei, estão associadas a maior risco de desenvolver OA, devido a lesões mais frequentes, causando defeitos na cartilagem, menisco e ruptura do ligamento cruzado anterior (LCA). A inatividade física também é outro importante contribuinte para o aumento da prevalência de OA, causando maior suscetibilidade a danos no joelho devido a articulações menos estáveis e mais fracas (PRIMORAC D, et al., 2020).

Osteoartrite de quadril

A osteoartrite do quadril é uma das condições osteoarticulares mais frequentes que acometem os idosos. Evidência radiográfica de OA de quadril é encontrada em quase 5% da população com idade superior a 65 anos, enquanto o risco estimado de OA de quadril sintomática ao longo da vida é de aproximadamente 25% (CHOUEIRI M, et al., 2021).

Os efeitos da OA nas grandes articulações das extremidades inferiores, incluindo os quadris, podem resultar em mobilidade reduzida e deficiência física acentuada que pode levar à perda de independência e ao aumento do uso de serviços de saúde. Como tal, a OA pode ter um efeito profundo nas atividades da vida diária e levar a incapacidade substancial e dependência para caminhar, subir escadas e levantar da posição sentada. Vários fatores de risco estão ligados ao desenvolvimento da OA do quadril, incluindo idade, sexo, genética, obesidade e fatores de risco articulares locais (LESPASIO MJ, et al., 2018).

Tratamento da osteoartrite

Um plano abrangente para o manejo da OA em um paciente individual pode incluir intervenções educacionais, comportamentais, psicossociais e físicas, bem como medicamentos tópicos, orais e intra-articulares, além do manejo cirúrgico com artroplastia, quando necessário. O paciente deve ser ensinado sobre a doença, devendo-se fornecer informações sobre o processo da doença, natureza, prognóstico, investigação e opções de tratamento para OA o que pode facilitar mudanças no comportamento de saúde além de melhorar o cumprimento dos conselhos do médico sobre o manejo da condição (KAN HS, et al., 2019; KATZ JN, et al., 2021; KOLASINSKI SL, et al., 2020). A maioria dos pacientes com OA deve ser tratada na atenção primária por tratamentos não cirúrgicos (SKOU ST e ROOS EM, 2019; BENNER RW, et al., 2019).

A obesidade está fortemente associada a um risco aumentado de desenvolver OA, a necessidade de artroplastia e incapacidade física. A principal forma de controle do peso é a modificação do estilo de vida, que pode incluir dieta hipocalórica, aumento da atividade física e/ou medicamentos antiobesidade. Evidências mostraram que a dor no joelho é reduzida em mais de 50% após a redução do peso corporal em cerca de 10%, e a redução de peso pode diminuir o risco de desenvolver OA sintomático em 50% (KAN HS, et al., 2019; KATZ JN, et al., 2021).

O exercício físico visa reduzir a dor e melhorar a mobilidade geral e a função articular; exercícios mais intensos podem fortalecer os músculos do joelho e quadril, principalmente. Os exercícios mais indicados são treinamento de força, exercício ativo de amplitude de movimento e equilíbrio, além da atividade aeróbica (KAN HS, et al., 2019; KOLASINSKI SL, et al., 2020).

A terapia por exercícios parece mais eficaz e segura para o alívio da dor do que os analgésicos farmacológicos tradicionais (SKOU ST e ROOS EM, 2019). O paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados para dor leve a moderada da OA, devido à sua eficácia, segurança e custo. Entretanto, não é mais o tratamento de primeira linha sugerido, pois uma meta-análise mostrou que o paracetamol tem baixa eficácia no controle da dor. O paracetamol deve ser administrado em doses e durações conservadoras, pois há preocupação com o aumento do risco de distúrbios gastrointestinais e falência de múltiplos órgãos (KAN HS, et al., 2019).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) orais continuam sendo a base do manejo farmacológico da OA, e seu uso é fortemente recomendado. Os AINEs não seletivos têm maiores riscos gastrointestinais superiores associados, enquanto os AINEs seletivos têm mais efeitos colaterais cardiovasculares, como infarto do miocárdio; além disso, os AINEs seletivos e não seletivos causam efeitos colaterais como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e toxicidade renal devendo o tratamento ser individualizado considerando os riscos individuais para o tratamento. Deve-se realizar monitoramento regular para o desenvolvimento de potenciais efeitos colaterais adversos gastrointestinais, cardiovasculares e renais e potenciais interações medicamentosas. As doses devem ser as mais baixas possíveis e o tratamento com AINEs deve ser continuado pelo menor tempo possível (KAN HS, et al., 2019; KATZ JN, et al., 2021; KOLASINSKI SL, et al., 2020; JONES IA, et al., 2019).

Os opiáceos devem ser evitados em pacientes com OA. Para osteoartrite de joelho pode-se utilizar, ainda, AINEs tópicos como o diclofenaco. Para dor da OA utiliza-se, também, a Duloxetina, recomendada como um potencial adjuvante ao tratamento convencional da OA para redução da dor (KAN HS, et al., 2019; KOLASINSKI SL, et al., 2020).

A artroplastia total do quadril (ATQ) e a artroplastia total do joelho (ATJ) são tratamentos cirúrgicos eficazes para a OA em estágio final, melhorando a função articular e a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com indicação, cuja mudança dos hábitos de vida com atividade física e controle de peso além da terapia farmacológica não surgiu resultado (COLOMINA J, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteoartrite pode ser definida como uma síndrome heterogênea complexa com envolvimento de múltiplos tecidos articulares de gravidade variável, que geralmente acomete mais as articulações do joelho e

quadril. Seu tratamento de primeira linha é feito com mudança de estilo de vida, com incremento de atividade física e redução do peso. Além disso, pode-se utilizar anti-inflamatórios não esteroidais orais e tópicos, acetaminofeno e Duloxetina como um adjuvante para a dor crônica. A terapêutica cirúrgica fica reservada para a OA em estágio final.

REFERÊNCIAS

1. BALDIM CI, et al. Causas, consequências e tratamento da osteoartrite do joelho e quadril: revisão sistemática. *Arqmudi*, 2019; 23(3): 455-66.
2. BENNER RW, et al. Knee Osteoarthritis: Alternative Range of Motion Treatment. *Orthop Clin North Am*, 2019; 50(4): 425-432.
3. BERENBAUM F, et al. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2018; 14(11): 674-681.
4. CHOUERI M, et al. Intraarticular Corticosteroids for Hip Osteoarthritis: A Review. *Carti*, 2021; 13(1): 122-131.
5. COLOMINA J, et al. Implementing mHealth-Enabled Integrated Care for Complex Chronic Patients with Osteoarthritis Undergoing Primary Hip or Knee Arthroplasty: Prospective, Two-Arm, Parallel Trial. *J Med Internet Res*, 2021; 23(9): e28320.
6. EBELL MH. Osteoarthritis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*, 2018; 97(8): 523-526.
7. GHOURI A e CONAGHAN PG. Prospects for Therapies in Osteoarthritis. *Calcif Tis Int*, 2021; 109(3): 339-350.
8. JANG S, et al. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(5): 2619.
9. JONES IA, et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheuma*, 2019; 15(2): 77-90.
10. JURAS V, et al. Current status of functional MRI of osteoarthritis for diagnosis and prognosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2020; 32(1): 102-109.
11. KAN HS, et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*. 2019; 25(2): 127-133.
12. KATZ JN, et al. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*, 2021; 325(6): 568-578.
13. KOLASINSKI SL, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*, 2020; 72(2): 220-233.
14. LESPASIO MJ, et al. Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2018; 22: 17-084.
15. MANDL LA. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27(3): 359-364.
16. MARUOTTI N, et al. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. *J Cell Phy*, 2017; 232(11): 2957-2963.
17. MILLERAND M, et al. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis. *Clin Ex Rh*, 2019; 37(5): 48-56.
18. NELSON AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018; 26(3): 319-325.
19. O'NEILL TW e FELSON DT. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. *Cur Os Rep*, 2018; 16(5): 611-616.
20. OO WM, et al. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*, 2021; 15: 2921-2945.
21. PACCA DM, et al. Prevalence of joint pain and osteoarthritis in obese brazilian population. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 2018, 31(01): e1344.
22. PEAT G e THOMAS MJ. Osteoarthritis year in review 2020: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021; 29(2): 180-189.
23. PRIMORAC D, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*, 2020; 11(8): 854.
24. REZZO TCS, et al. Ozonotherapy: adjuvant therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Research, Society and Development*, 2022; 11 (4): e38911427417.
25. SKOU ST e ROOS EM. Physical therapy for patients with knee and hip osteoarthritis: supervised, active treatment is current best practice. *Clin Exp Rheumatol*, 2019; 37(5): 112-117.
26. VAN DEN BOSCH MHJ. Osteoarthritis year in review 2020: biology. *Osteoa Cart*, 2021; 29(2): 143-150.