



Andréa Martins Oliveira

A hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos Identificados: critérios de diagnóstico e comorbidades.

Dissertação de mestrado em Evolução e Biologia Humanas orientada pela Professora Doutora Ana Luísa Santos e pela Mestre Carina Marques, apresentada no Departamento de Ciências da Vida da Universidade de Coimbra

Julho de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Universidade de Coimbra

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Ciências da Vida

A hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos Identificados: critérios de diagnóstico e comorbidades.

Andréa Martins Oliveira

(Nº 2003010097)

Orientadoras: Professora Doutora Ana Luísa Santos e Mestre Carina Marques

Mestrado em Evolução e Biologia Humanas

Frontispício

Figura:
Coluna vertebral dos indivíduos da Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra, n.ºs 82, 366 e 392.

Sumário

Índice de figuras.....	v
Índice de tabelas.....	vii
Lista de abreviaturas.....	ix
Resumo/palavras-chave.....	xi
Abstract/key words.....	xii
Agradecimentos.....	xiii

1. Introdução	1
1.1. A hiperostose idiopática difusa (HID): o estado da arte	1
1.2. A hiperostose frontal interna (HFI)	7
1.3. Hiperostose idiopática difusa: dos estudos paleopatológicos aos estudos clínicos	8
1.4. Objetivos	11
2. Material e Métodos	13
2.1. A Coleção de Esqueletos Identificados (CEI)	13
2.2. Critérios de seleção da amostra	13
2.3. Composição da amostra	14
2.4. Metodologia	21
2.4.1. Primeira observação	21
2.4.2. Segunda observação	23
2.5. Análise estatística	24
2.6. Registo fotográfico	24
3. Resultados	25
3.1. Prevalência geral da hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos identificados	25
3.2. A hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos Identificados	25
3.2.1. Sexo e idade à morte	27
3.2.2. Ocupação e estatuto socioeconómico	29
3.2.3. Causa de morte	29
3.2.4. Regressão logística	31
3.3. Distribuição das lesões	33
3.3.1. Coluna vertebral	33
3.3.2. Esqueleto apendicular	36
3.4. Hiperostose idiopática difusa e grupo controlo	39
3.5. Hiperostose idiopática difusa e hiperostose frontal interna	40
4. Discussão	41
4.1. Prevalência da hiperostose idiopática difusa	41
4.2. Critérios de diagnóstico	46
4.3. Distribuição das lesões	48
4.4. Estatuto socioeconómico	50

4.5. Causas de morte	55
5. Conclusões e perspectivas futuras	61
6. Referências bibliográficas	65

Apêndices

A - Distribuição dos indivíduos (n) da amostra por categoria profissional de acordo com a CNP-1980 (MT/SEE, 1980) com indicação das ocupações e percentagens por categoria.....	79
B - Distribuição dos indivíduos (n) da amostra por grupo de causa de morte de acordo com a CID-10 (WHO, 2010) com indicação das causas de morte e percentagens por grupo.....	81
C - Ficha de Registo I.....	85
D - Ficha de Registo II.....	87

Lista de figuras

- Figura 1: Distribuição dos indivíduos da amostra por sexo e idade à morte ($n_{\text{feminino}}=200$, $n_{\text{masculino}}=232$), com indicação da mediana (linha horizontal). 14
- Figura 2: Distribuição dos indivíduos da amostra por décadas de nascimento e morte. 15
- Figura 3: Distribuição dos indivíduos do sexo masculino da amostra por estatuto socioeconómico. 19
- Figura 4: Prevalência da hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos Identificados, de acordo com três metodologias (n = número de indivíduos; %=percentagem). 25
- Figura 5: Exemplos de ossificação do ligamento vertebral comum anterior na Coleção de Esqueletos Identificados. Esquerda: Esqueleto nº 198 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (HID) de acordo com a metodologia de Resnick e Niwayama (1976). Lado direito da região torácica (T6-T12) com anquilose (ponta de seta) e sem anquilose (seta longa), norma anterior. Direita: Esqueleto nº 82 diagnosticado com HID, de acordo com a metodologia de Rogers e Waldron (2001). Lado direito da região torácica (T7-L1). De salientar a inexistência dos espaços intervertebrais entre a T11-T12-L1 (setas), norma anterior. Estampa I
- Figura 6: Entesófitos extra-raquidianos na Coleção de Esqueletos Identificados. Esquerda: Calcâneo esquerdo do Esqueleto nº 151 com entesófitos, norma posterior; Direita, em cima: Ulna direita com entesófitos (seta) do Esqueleto nº 151, norma posterior. Direita, em baixo: Patelas do Esqueleto nº 230 com entesófitos exuberantes, norma anterior. Escala=1cm. Estampa I
- Figura 7: Representação gráfica da média de idade à morte dos indivíduos da amostra. A: Indivíduos sem ($n=410$) e com ($n=22$) hiperostose idiopática difusa (HID). B: Indivíduos do sexo feminino ($n=5$) e masculino ($n=17$) com HID. A linha horizontal indica o valor da mediana. 28
- Figura 8: Esquema de afetação dos segmentos vertebrais por ossificação do ligamento vertebral comum anterior (n =número de indivíduos). 34
- Figura 9: Representação gráfica das colunas vertebrais dos indivíduos da Coleção de Esqueletos Identificados com hiperostose idiopática difusa, com anquilose por ossificação do ligamento vertebral comum anterior (LVCA), e indicação do nº dos

esqueletos. Vermelho: vértebras anquilosadas; roxo: vértebras com ossificação do LVCA, sem anquilose.....	35
Figura 10: Ossificação do ligamento flavo ou amarelo na vértebra T7 do Esqueleto nº 65 da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Esquerda: ossificação na inserção distal (seta), norma póstero-superior. Direita: ossificação na inserção proximal (seta), norma inferior. Escala=1cm.....	Estampa II
Figura 11: Ossificação do ligamento supra-espinhal na coluna vertebral do Esqueleto nº 82 (setas) da Coleção de Esqueletos Identificados com hiperostose idiopática difusa, da vértebra T7 à vértebra L1. Escala=1cm.....	Estampa II
Figura 12: Ossificação do ligamento vertebral comum posterior (setas) da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa, nas vértebras cervicais do Esqueleto nº 65. Esquerda: Axis. Direita: Vértebra C3. Escala=1cm...	Estampa II
Figura 13: Percentagem (%) e número de indivíduos com entesófitos (n/N) nos membros dos indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados.....	36
Figura 14: Entesófitos (setas) nos íliacos no Esqueleto nº 368 da Coleção de Esqueletos Identificados com hiperostose idiopática difusa. Esquerda: Crista íliaca. Direita: Tuberosidades isquiáticas, norma inferior. Escala=1cm.....	Estampa III
Figura 15: Entesófitos nos fêmures dos indivíduos da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Esquerda: Pequeno trocânter do fêmur esquerdo do Esqueleto nº 366, norma medial. Direita: Entesófitos no grande trocânter (setas) dos fêmures direito e esquerdo (da esquerda para a direita) do Esqueleto nº 279, norma lateral. Escala=1cm.....	Estampa III
Figura 16: Entesófitos (setas) na tuberosidade tibial da tíbia direita e esquerda do Esqueleto nº 368 da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Escala=1cm.....	Estampa IV
Figura 17: Fusão bilateral para-articular das articulações sacroilíacas no Esqueleto nº 82 da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Escala=1cm.....	Estampa IV
Figura 18: Superfície endocraniana do osso frontal do Esqueleto nº 368 (sexo feminino, 75 anos) da Coleção de Esqueletos Identificados, exibindo hiperostose frontal interna de Tipo B.....	40

Lista de tabelas

Tabela 1: Algumas designações da hiperostose idiopática difusa de acordo com a literatura clínica publicada.....	2
Tabela 2: Distribuição dos indivíduos da amostra por sexo e grupos etários com respetiva percentagem (%).	15
Tabela 3: Distribuição dos indivíduos (n) do sexo masculino por categoria profissional de acordo com a CNP-1980 (MT/SEE, 1980), com indicação das respetivas percentagens (%).	17
Tabela 4: Distribuição dos indivíduos (n) por sexo e grupo de causa de morte com percentagem (%), de acordo com a CID-10 (WHO, 2010).	20
Tabela 5: Distribuição do número de indivíduos com hiperostose idiopática difusa, por faixa etária e sexo com indicação das percentagens (%).	27
Tabela 6: Distribuição dos indivíduos (n) do sexo masculino com hiperostose idiopática difusa, por estatuto socioeconómico e sexo, com indicação das percentagens (%).	29
Tabela 7: Distribuição dos indivíduos com hiperostose idiopática difusa (n), por sexo e grupo de causa de morte, de acordo com a CID-10 (WHO, 2010), com indicação das percentagens (%).	30
Tabela 8: Resultados da análise de regressão logística aplicada à amostra.....	32
Tabela 9: Total de vértebras observadas e vértebras com ossificação do ligamento vertebral comum anterior nos indivíduos com hiperostose idiopática difusa (N=22) da Coleção de Esqueletos Identificados e respetivas percentagens (%).	33
Tabela 10: Média de idade dos indivíduos por localização da anquilose, com indicação do desvio padrão (D.P.).	35
Tabela 11: Indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados com entesófitos nos membros superiores e inferiores.	37
Tabela 12: Indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados com afetação das articulações sacroilíacas.	37
Tabela 13: Bilateralidade de entesófitos nos indivíduos com hiperostose idiopática difusa (HID) e do grupo de controlo (GC), com indicação das percentagens (%), significância estatística (Sig.) e Razão de chances (OR).....	39

Lista de abreviaturas

C – cervical (vértebra)

CEI – Coleção de Esqueletos Identificados

CID – Classificação Internacional de Doenças

CNP – Classificação Nacional de Profissões

DDIV – doença do disco intervertebral

DISH – *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*

DM – diabetes *mellitus*

EA – espondilite anquilosante

HC – hormona do crescimento

HFI – hiperostose frontal interna

HID – hiperostose idiopática difusa

HVA – hiperostose vertebral anquilosante

L – lombar (vértebra)

LA – ligamento amarelo

LSE – ligamento supra-espinhal

LVCA – ligamento vertebral comum anterior

LVCP – ligamento vertebral comum posterior

MH – *maladie hyperostosique*

MT/SEE – Mercado de Trabalho/Sistema Estatístico Europeu

OA – osteoartrose

OR – razão de chances (*odd ratio*)

PHT – hormona paratiroide

PID – *polientosopatia iperostosante dismetabolica*

T – torácica (vértebra)

Resumo

A hiperostose idiopática difusa (HID) é uma doença do foro reumático, manifestando-se pela ossificação exuberante do ligamento vertebral comum anterior, no lado direito da região torácica da ráquis, e pela ossificação de enteses extra-raquidianas. Nesta dissertação pretendeu-se determinar a prevalência, distribuição por sexo e idade à morte da HID, e as suas manifestações no esqueleto em indivíduos da Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra (meados dos séculos XIX-XX), a sua eventual relação com um estatuto socioeconómico, causas de morte registadas e a hiperostose frontal interna (HFI).

Os indivíduos com mais de 20 anos de idade à morte, com coluna vertebral e esqueleto apendicular observáveis (n=432), foram analisados de acordo com as metodologias de Resnick e Niwayama (1976), Arlet e Mazières (1985) e Rogers e Waldron (2001), para determinar a prevalência da HID. Apenas os indivíduos diagnosticados com a última metodologia foram estudados pormenorizadamente. Para o diagnóstico da HFI foi utilizada a metodologia de Hershkovitz *et al.* (1999).

Com as diferentes metodologias obtiveram-se resultados estatisticamente significativos ($p=0,007$). Vinte e dois (5,1%/432) indivíduos (sexo masculino: 17 [7,3%] sexo feminino: 5 [2,5%]) foram diagnosticados com HID de acordo com a metodologia de Rogers e Waldron (2001). A média de idade à morte nos indivíduos com HID foi de $80,8 \pm 11,8$ anos (intervalo: 64-95 anos) no sexo feminino e $74,8 \pm 8,8$ anos (intervalo: 59-96 anos) no masculino. Estes pertenciam a estratos socioeconómicos baixos, falecendo de causas variadas. Apenas um (4,5%) indivíduo tinha HID e HFI, simultaneamente.

Em concordância com os estudos sobre HID, estes resultados demonstram que a doença afeta sobretudo o sexo masculino e indivíduos mais velhos, aumentando com a idade. Não se observou qualquer relação entre a doença, estatuto socioeconómico elevado ou causas de morte; só a idade e o sexo foram preditivos de HID.

Palavras-chave: HID, estatuto socioeconómico, causa de morte, hiperostose frontal interna, paleopatologia.

Abstract

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) is a rheumatic disease, manifested by flowing ossification of the anterior longitudinal ligament in the right anterolateral side of thoracic spine, and the ossification of extra-spinal entheses. The aim of this dissertation is to determine the prevalence of DISH, its distribution by sex and age at death, and its manifestation in the skeleton in the Coimbra Identified Skeletal Collection (19th-20th century), and assess its possible relation with socioeconomic status, causes of death and hyperostosis frontalis interna (HFI).

All individuals over 20 years old, with both spine and appendicular skeleton, were observed in a total of 432 individuals. The identification of DISH in the skeletal remains followed Resnick and Niwayama (1976), Arlet and Mazières (1985) and Rogers and Waldron (2001) methodologies. Only the individuals diagnosed by Rogers and Waldron (2001) methodology were studied in detail. HFI diagnose was based in Hershkovitz *et al.* (1999) criteria.

The difference of results obtained according to the different methodologies was statistically significant ($p=0,007$). Twenty two (5.1%) out of 432 subjects (males: 17, females: 5) were diagnosed with DISH. Female's mean age at death was 80.8 ± 11.8 years (interval: 64-95 years) and in males was 74.8 ± 8.8 years (interval: 59-96 years old). These individuals belonged to a lower socioeconomic status, died of various diseases and only had HFI (4,5%).

In agreement with other studies, our results showed that DISH affects mainly males and older individuals, increasing with age. There was no relationship between DISH and a high socioeconomic status or any causes of death, as attested in other papers.

Keywords: DISH, socioeconomic status, cause of death, hyperostosis frontalis interna, paleopathology.

Agradecimentos

Agradeço às minhas orientadoras, Professora Doutora Ana Luísa Santos e Mestre Carina Marques pela orientação, partilha de conhecimentos, disponibilidade e compreensão ao longo deste ano cheio de obstáculos.

Ao Departamento de Ciências da Vida, por permitir o estudo dos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados.

Aos professores deste mestrado pela transmissão do saber e inspiração.

Ao Dr. Sebastien Villotte, pela disponibilidade e conhecimento no caminho difícil que são as enteses.

Um agradecimento especial para o Dr. David Hunt (Smithsonian Collections), a Dr^a Giovana Belcastro (Coleção Identificada de Certosa, Bologna), a Dr^a Barbara Desantolo (*Colección Osteológica Profesor Doctor Rómulo Lambre*), a Dr^a Sylvia Jiménez (Coleção Identificada de Granada) e a Dr^a Susan Pfeiffer e Dr^a Kathrin David (*J. B. C. Grant Collection*) pelas informações cedidas sobre as coleções osteológicas identificadas.

Às funcionárias da biblioteca do Departamento de Ciências da Vida, D. Lina Alves pela boa disposição contagiante e disponibilidade e à D. Lina, incansável mais-valia nos meandros da biblioteca e sempre disposta a ajudar. Às funcionárias do Serviço de Documentação dos HUC e da biblioteca do Hospital Pediátrico, pela simpatia, disponibilidade e paciência, mesmo quando as referências bibliográficas tinham informações trocadas.

Ao Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS), pelo empréstimo do videoscópio que me permitiu observar os crânios e ao Bruno Magalhães pela partilha e por me ter ensinado a trabalhar com ele.

Um profundo agradecimento à minha “neta mais linda”, Ana Pelicano, pelos dias de estudo, pela boa insanidade dos fins de tarde, por (tentar) acreditar que consigo descansar e que sou humana! E à Ana Amarante. OBRIGADA pelos dois anos plenos de amizade, boa disposição e maus feitios. Desculpem-me pelos “AAA” adiados. Um dia tento compensar!

Para as minhas “meninas do sótão”, as de cá (Daniela, Dani Ela, Diana e Inês) e as de fora (Laura González [Gracias] e Nataša Sarkic [хваља]), obrigada pela ajuda, companhia, troca de conhecimento e partilha de insanidade.

Porque esta dissertação foi fruto de dois anos e não apenas de um, às minhas meninas que não são do sótão, Andreia, Célia, Letícia, Mariana e Sineiro. Sem vocês isto não teria sido igual.

Ao Kalil, por ter possibilitado as longas e tardias horas passadas no sótão. À Maria João, ao Álvaro e à Vassalo agradeço o incentivo e os almoços com boa disposição.

Ao Frazão, à Rute e à Sónia (a família por mim escolhida), pelo apoio, paciência e, acima de tudo, por compreenderem a minha devoção a este mestrado que me fez, tantas vezes, negligenciar-vos. Não há palavras que vos façam justiça.

Aos meus amigos que continuam a mostrar que a amizade não se mede pelas distâncias. À Lili, à Tininha, à Sara e à Maria de Fátima pela constante e profunda inspiração e por me fazerem crer que é possível fazer e querer mais.

À Lara e à Joana pela ajuda com o SPSS e à Inês Leandro pela ajuda, sempre que foi necessário. À Andreia Nunes, pelos espelhos bucais.

Um agradecimento especial a todas as pessoas com quem trabalhei durante este ano, por facilitarem a minha vida profissional em favor deste mestrado, em particular ao Sr. Fernando, um segundo pai.

Para a minha família, obrigada por aceitarem este meu lado lunar no gosto pelos esqueletos e suas doenças. Um agradecimento especial à minha mãe, por tudo, e à tia Fernanda pelo apoio nas alturas mais complicadas.

Um agradecimento às pessoas especiais e à música, por tornarem tudo mais simples e bonito.

À família que eu escolhi: Ana's, Frazão, Rute e Sónia.

*Friends will be friends
When you're through with life and all hope is lost
Hold out your hand 'cause friends will be friends
Right till the end.
(Friends will be friends, by Queen)*

1. Introdução

A dissertação que se aqui se apresenta intenta o estudo da hiperostose idiopática difusa (HID) na Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra (CEI).

1.1. A hiperostose idiopática difusa (HID): o estado da arte

A hiperostose idiopática difusa (HID) é uma doença do foro reumático que afeta o esqueleto (Resnick *et al.*, 1978), manifestando-se pela ossificação e calcificação de ligamentos e enteses raquidianas e extra-raquidianas (Utsinger, 1985; Mader *et al.*, 2013), afetando, geralmente, indivíduos de meia-idade (Terzi, 2014) e idosos (Crubézy, 1990), maioritariamente do sexo masculino (Forestier e Rotès-Querol, 1950; Hannallah *et al.*, 2007). De acordo com Kiss *et al.* (2002b) essa ossificação pode ocorrer em todos os ossos do esqueleto: do crânio, sob a forma de hiperostose frontal interna, embora seja considerada como uma entidade própria que pode ocorrer em simultâneo com a HID por outros autores (Resnick *et al.*, 1978; Arlet e Mazières, 1985) ao esqueleto pós-craniano, sob a forma de entesófitos¹, sendo particularmente notória no aspeto ântero-lateral da região torácica raquidiana pela ossificação do ligamento vertebral comum anterior² (Nascimento *et al.*, 2013), característica considerada patognomónica da doença por alguns autores (Mader *et al.*, 2009).

A HID teve várias designações (Tabela 1) antes e depois da sua primeira descrição e publicação como entidade independente por Forestier e Rotès-Querol (1950) e, ainda hoje, a sua terminologia não é consensual.

Atualmente esta condição é designada por *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* (DISH) nos países anglo-saxónicos (Resnick *et al.*, 1975), *maladie hyperostotique* (MH) nos países francófonos (Arlet e Mazières, 1985) e em Itália como *polientosopatia iperostotante dismetabolica* – PID – (Cammisa *et al.*, 1998). Em Portugal apelida-se de hiperostose idiopática difusa (Azevedo, 2002), ainda que alguns autores utilizem a palavra ‘esquelética’ na sua designação (Ribeiro, 2011) ou

¹ Entesófitos são projeções ósseas evidentes, normalmente com comprimento superior à largura e afilados no final (Villotte *et al.*, 2016).

² *Ligamentum longitudinale anterius* (Pina, 1995).

hiperostose vertebral anquilosante (HVA) nas publicações menos recentes (Queirós *et al.*, 1974).

Tabela 1: Algumas designações da hiperostose idiopática difusa de acordo com a literatura clínica publicada³.

Designação	Autor(es)
<i>Zuckergusswirbelsäule</i>	Wenzel, 1824; Rokitansky, 1856 ⁺
<i>Heredo-traumatic kyphosis of Bechterew</i>	Léri, 1904*
<i>Moniliform Hyperostosis</i>	Meyer e Forster, 1938*
<i>Spondylitis Ossificans Ligamentosa</i>	Oppenheimer, 1942
<i>Melorheostosis of the spine</i>	Lacapère, 1949*
<i>Senile ankylosing hyperostosis of the spine</i>	Forestier e Rotès-Querol, 1950
<i>Spondylitis hyperostotica</i>	Ott, 1953 **
<i>Physiologic vertebral ligamentous calcification</i>	Smith <i>et al.</i> , 1955 **
<i>Generalized juxtaarticular ossification of ligaments of the vertebral column</i>	Sutro <i>et al.</i> , 1956**
<i>Vertebral hyperostosing discosomatic osteoarthritis</i>	Biressi e Mussa, 1957***
<i>Ankylosing hyperostosis of the spine</i>	Forestier e Lagier, 1971
<i>Metabolic hyperostotic spondylopathy</i>	Giordano, 1975***
<i>Diffuse Idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)</i>	Resnick <i>et al.</i> , 1975
<i>Diffuse enthesopathic hyperostosis</i>	Lagier e Band, 1978***
<i>Maladie hyperostotique (MH)</i>	Arlet e Mazières, 1985
<i>Vertebral osteophytosis</i>	Resnick e Niwayama, 1995

*In Forestier e Rotès-Querol, 1950

**In Resnick *et al.*, 1978

***In Verdone, 2010

⁺ In Cammisa *et al.*, 1998

Forestier e Rotès-Querol (1950) limitaram o diagnóstico da doença à coluna vertebral e a indivíduos idosos, designando-a como “hiperostose vertebral anquilosante senil”. O adjetivo “senil” foi retirado mais tarde, uma vez que a enfermidade pode, raramente, afetar jovens adultos (Forestier e Lagier, 1971).

³ As várias designações da doença mantiveram-se de acordo com o original para evitar erros de tradução e para servir de apoio a pesquisas futuras sobre a doença pelas várias expressões e não só por DISH / HID.

As alterações extra-raquidianas passaram a integrar as características da HID que definem a HID com Forestier e Certonciny (1956, *in* Arlet e Mazières, 1985), mas a inclusão destas tornou-se mais consensual duas décadas depois com o trabalho de Resnick *et al.* (1975). Atualmente considera-se que as manifestações da HID podem ocorrer em qualquer zona de inserção muscular, ligamentosa e tendinosa (Crubèzy, 1990; Mader e Verlaan, 2012), ou seja, é uma doença das enteses (Benjamin *et al.*, 2006).

Frequentemente assintomática (Hannallah *et al.*, 2014) e, por isso, descoberta acidentalmente no contexto clínico (Mader, 2003), especialmente em fases iniciais (das quais ainda pouco se conhece), as características desta enfermidade afetam outras estruturas (Ngian e Littlejohn, 2010) podendo causar dores e outras complicações como disfagia, perda de peso, perfuração faríngea, obstrução das vias respiratórias e diminuição da flexibilidade da coluna (Resnick, 2002; Mader *et al.*, 2013; Terzi, 2014; van Horn *et al.*, 2014; Murayama *et al.*, 2015). Não existe um tratamento para a HID, mas sim para a sua sintomatologia, quer por terapia medicamentosa quer por fisioterapia (Al-Herz *et al.*, 2008). Em situações extremas, como a disfagia, o tratamento é feito através de cirurgia (Dutta *et al.*, 2014).

O diagnóstico da doença, no contexto clínico, faz-se através de imagiologia pósterio-anteriores e laterais, de acordo com os critérios de diagnóstico desenvolvidos por Resnick e Niwayama (1976) que se descreverão adiante.

A HID é uma entidade clínica autónoma (Mader, 2003; 2008; Verdone, 2010), ainda que esta independência continue a ser discutida (Mader e Verlaan, 2012). Doença do envelhecimento, as suas manifestações raramente são visíveis em adultos jovens (Resnick *et al.*, 1978; Nascimento *et al.*, 2013) sendo mais comum em pessoas a partir dos 40 anos (Weinfield *et al.*, 1997). A HID afeta maioritariamente o sexo masculino na proporção de 2:1 (Utsinger *et al.*, 1976; Mader e Verlaan, 2012), sendo a extensão das lesões superior também no sexo masculino (Julkunen *et al.*, 1975).

A prevalência nos estudos epidemiológicos atuais é variada (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004), podendo ir de 0,8% (Kim *et al.*, 2004) a 12,8% (Spagnola *et al.*, 1978) no sexo feminino e de 3,8% (Julkunen *et al.*, 1971) a 48% (Spagnola *et al.*, 1978) no masculino.

No que ao estudo paleopatológico diz respeito, Rogers e Waldron (1995 e 2001) adotaram e adaptaram (Rogers e Waldron, 1995; 2001) os critérios de diagnóstico utilizados no contexto clínico por Resnick e Niwayama (1976). Rogers *et al.* (1985)

foram os primeiros a enfatizar a importância da HID no contexto paleopatológico. Os autores observaram treze casos de HID (2,3%) em 560 esqueletos e milhares de vértebras desarticuladas de vários períodos cronológicos (da 21ª dinastia egípcia até meados do século XIX, da presente era). A prevalência da HID na paleopatologia é também variável, podendo oscilar entre 0,8%, como se verificou numa amostra de 389 indivíduos adultos pré-colombianos a leste do Vale do Rio Tennessee, na América do Norte (Smith *et al.*, 2013) e, excepcionalmente, 100%, observado em 27 clérigos da basílica de Saint Servaas (época medieval) entre 43 e 75 anos de idade à morte (Janssen e Maat, 1999 in Verlaan *et al.*, 2007).

A HID é tida como uma das enfermidades mais facilmente identificáveis em esqueletos pela ossificação exuberante do ligamento vertebral comum anterior (LVCA), quase sempre presente no lado direito (exceto em casos de *situs inversus*) da região torácica (Mader *et al.*, 2009), provavelmente porque a presença da aorta inibe a ossificação e calcificação das enteses do lado esquerdo (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004). Outros ligamentos vertebrais podem ossificar, nomeadamente o ligamento vertebral comum posterior, sugerido no contexto clínico por Choi *et al.* (2011) e os ligamentos amarelo e supra-espinhal, indicados por Rogers e Waldron (1985), no contexto paleopatológico. Além das enteses vertebrais, qualquer entese extra-raquidiana pode ossificar ou calcificar, sendo as mais comuns, as inserções do tricípite braquial na ulna, do quadricípite crural na patela, do ligamento patelar na tibia e a do tendão de Aquiles no calcâneo (Crubèzy, 1990). As investigações paleopatológicas acrescentam a ossificação de ligamentos na crista ilíaca e na tuberosidade isquiática, nos trocânteres femorais, na fossa trocântérica e na linha áspera (van der Merwe *et al.*, 2012).

A etiologia da doença mantém-se desconhecida, embora a HID tenha sido associada a várias condições (Nascimento *et al.*, 2014) como microtrauma (Pappone *et al.*, 1996), doenças hormonais como a acromegalia (Littlejohn *et al.*, 1986), neoplasias (Scutellari *et al.*, 1995) e fatores genéticos (Shapiro *et al.*, 1976; Spagnola *et al.*, 1978; Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004). Ainda assim, as principais associações fazem-se às doenças do foro metabólico, como a obesidade e a diabetes *mellitus* (Kiss *et al.*, 2002a), hiperinsulinemia, com ou sem diabetes *mellitus*, gota, dislipidemia, uso prolongado de iso-retinol (Mader, 2003) e doenças cardiovasculares (Miyazawa e Akiyama, 2006). Outros estudos não suportam a associação da HID à diabetes (Hájková *et al.*, 1965; Sencan *et al.*, 2005) e às doenças cardiovasculares (Zincarelli *et al.*, 2012; Orden *et al.*,

2014). A hiperostose frontal interna (Arlet e Mazières, 1985) é também associada à HID. Por ser uma doença observável nos ossos, será descrita com algum pormenor.

Tal como na medicina, também no contexto paleopatológico é crucial fazer o diagnóstico diferencial. Apesar de serem consideradas patognomónicas por alguns autores (Mader *et al.*, 2009), as manifestações ósseas da HID podem ser confundidas com as de outras doenças, nomeadamente com a acromegalia, hipoparatiroidismo, gota⁴, fluorose, osteofitose do corpo vertebral são causas de proliferação óssea anómala no esqueleto axial (Cammisa *et al.*, 1998). Do diagnóstico diferencial devem constar também hipervitaminose A (Resnick *et al.*, 1978), osteoartrose (Verdone, 2010), a doença dos discos intervertebrais e as espondilartropatias (Resnick *et al.*, 1978), sendo a espondilite anquilosante a que causa maior confusão no diagnóstico (Olivieri *et al.*, 2013).

À hiperprodução da hormona de crescimento (HC) pela glândula pituitária chama-se acromegalia, a saber, hiperpituitarismo, quase sempre provocada por um adenoma pituitário (Muhammad *et al.*, 2015). Caracteriza-se pelo crescimento desproporcional dos ossos, pelo crescimento excessivo dos tecidos moles (Kreitschmann-Andermahr *et al.*, 2016), levando a danos nos vários sistemas do corpo (Roelfsema, 2015). Nos esqueletos dos adultos, após o encerramento epifisário, a hormona de crescimento estimula apenas a cartilagem, pelo que as zonas afetadas serão as das cartilagens (especialmente do côndilos mandibulares), das costelas, do esterno, da púbis e dos discos intervertebrais (Ortner, 2003). Observa-se, também, o alargamento dos ossos e dos seios frontais, o aumento de espessura na abóbada craniana, osteófitos raquidianos que levam ao alargamento ântero-posterior dos corpos vertebrais e uma altura exagerada (Roberts e Manchester, 2010).

Hipoparatiroidismo é uma disfunção no metabolismo do cálcio consequente de uma deficiência na hormona paratiroide (PHT), sendo causada por várias condições patológicas (De Sanctis *et al.*, 2012), podendo ser adquirida ou hereditária (Clarke, 2014). Essa disfunção hormonal causa acentuada remodelação óssea resultando no aumento da mesma (Clarke, 2014), podendo estar relacionada com a formação de entesófitos quando na presença de espaços intervertebrais inalterados e ossificação de zonas de inserção muscular e ligamentosa (Resnick *et al.*, 1978).

⁴ A gota é apenas parte do diagnóstico diferencial clínico, pelo que não voltará a ser referida nesta dissertação.

Fluorose é uma condição provocada pelo excesso de fluor no organismo, resultante da poluição ou desastres naturais que contaminam solos, água e plantas (Brickley e Ives, 2008). Manifesta-se, primariamente, na dentição (manchas que lhe conferem aspeto em mosaico e *pitting*) e pode causar ossificação de ligamentos espinhais e fusão vertebral (Brickley e Ives, 2008), bem como formação óssea anormal, associada a zonas de inserção muscular, tendinosa e ligamentosa (Gupta *et al.*, 2016).

A hipervitaminose A, tal como o nome indica, traduz-se na intoxicação por vitamina A, podendo causar espessamento periosteal e calcificação de cartilagens e ligamentos (Binkley e Krueger, 2000) e outras lesões ósseas não específicas (Resnick *et al.*, 1978). O excesso de Vitamina A no organismo estimula a reabsorção óssea ao mesmo tempo que estimula a formação de osso, fragilizando o esqueleto (Genaro e Martini, 2004).

Osteoartrose (OA) é uma doença sistémica, multifatorial e progressiva que afeta as articulações sinoviais (De Pavia-Mota *et al.*, 2005). Afeta maioritariamente as mulheres (Mader, 2003), particularmente depois dos 50 anos (Vaz, 2002), sendo também uma enfermidade associada a idades avançadas (Grime *et al.*, 2010). A coluna cervical e lombar, as articulações das mãos e dos joelhos (sexo feminino), coxofemoral (sexo masculino) e dos pés são as mais afetadas (Seda e Seda, 2002). Nos ossos observam-se alterações degenerativas nas articulações sinoviais caracterizadas pela perda de cartilagem, que leva a lesões ósseas pelo contacto direto entre os ossos (Aufderheide e Rodríguez-Martín, 1998). A anquilose é incomum, há porosidade anormal e esclerose subcondral e muita formação de osteófitos (Waldron, 2009). O diagnóstico é feito pela observação de eburnação (patognomónica) e/ou porosidade e labiação (Rogers e Waldron, 1995).

A doença do disco intervertebral (DDIV) destrói o núcleo pulposo levando à redução dos discos e, conseqüentemente, dos espaços intervertebrais, esclerose óssea reativa e nódulos cartilagosos, de Schmorl (Resnick *et al.*, 1978; Resnick e Kransdorf, 2005). É mais comum nas regiões cervical média e inferior, torácica superior e lombar inferior, manifestando-se por porosidade num ou nos dois pratos vertebrais e osteófitos marginais (Waldron, 2009).

Espondilite anquilosante (EA) é uma artrite inflamatória dentro de um grupo de espondilartropatias com base genética semelhante (Dean *et al.*, 2014). Geralmente a doença é detetada em pacientes com cerca de 30 anos e raramente depois dos 45 anos, maioritariamente do sexo masculino (Dean *et al.*, 2014). Na EA há erosão, esclerose e

anquilose intra-articular das articulações sacroilíacas e anquilose intra-articular das articulações apofisárias (Resnick e Kransdorf, 2005) e ocorre em quase todos os pacientes (Marques, 2007). A produção de sindesmófitos mais finos e a ossificação dos discos intervertebrais (Roberts e Manchester, 2010), conduzem à fusão das vértebras que se remodelam em forma de cana de bambu (Aufderheide e Rodriguez-Martín, 1998; Waldron, 2009) pode ser observada *in vivo* (Resnick e Kransdorf, 2005) e em esqueletos (Waldron, 2009; Roberts e Manchester, 2010).

A HID é, portanto, uma doença antiga da qual ainda há muito a descobrir.

1.2. A hiperostose frontal interna (HFI)

Pela primeira vez descrita por Morgagni, em 1719, a HFI é «uma doença da placa endocraniana que remodela num fenótipo mais esponjoso» (Hershkovitz *et al.*, 1999: 315-316). Nestes termos, ainda que afete toda a área do osso frontal na sua fase mais agressiva, poupa a linha média, não ultrapassa a “linha” da artéria meníngea média (Champion e Cope, 2012), e não atinge o díploe nem a tábua externa do crânio (Raikos *et al.*, 2011). Uma vez que esta enfermidade raramente produz sinais ou sintomas clínicos, o diagnóstico é normalmente acidental (Raikos *et al.*, 2011), afetando mais as mulheres acima dos 50 anos, sendo, provavelmente, dependente da idade (May *et al.*, 2011). As taxas de prevalência referem que 5% do sexo masculino e 25% do sexo feminino são afetados pela HFI (Antón, 1997).

A etiologia da HFI é desconhecida mas o desequilíbrio endócrino parece ser a hipótese mais consensual (She e Szakacs, 2004). Neste sentido, o estímulo prolongado do estrogénio, durante o período reprodutivo das mulheres, pode ser o motivo da maior frequência no sexo feminino (Hershkovitz *et al.*, 1999). Já os homens afetados sofrem, provavelmente, de distúrbios hormonais (Hershkovitz *et al.*, 1999; Yamakawa *et al.*, 2006).

Esta parece ser uma doença de incidência moderna cuja frequência tem aumentado nas últimas décadas (She e Szakacs, 2004), presumivelmente devido à mudança do estilo de vida, principalmente no comportamento reprodutivo (May *et al.*, 2011).

Apesar de ter sido descrita no primeiro quartel do século XVIII, não são conhecidos muitos casos no registo arqueológico (Devriendt *et al.*, 2004; Chudá e

Dörnhöferová, 2011), sendo os mais antigos no *Homo erectus* – Sangiran 2 – e os neandertais “Gibraltar 1” e “Shanidar 5” (Antón, 1997).

No que à coexistência desta enfermidade com a hiperostose idiopática difusa concerne, Arlet e Mazières (1985) referem que 30 a 45 % dos casos de HID coexistem com a HFI. Alguns autores referem que a HFI pode mesmo ser causada pela HID (Smithe e Littlejohn, 1998).

Em coleções osteológicas contemporâneas identificadas, apenas se conhece o estudo feito na Terry Collection, sob a tutela do Museu Nacional de História Nacional, no Smithsonian Institution, que será abordado em outro capítulo. Em coleções osteológicas arqueológicas conhece-se um estudo de caso da coexistência de HID e HIF na Eslováquia (Chudá e Dörnhöferová, 2011).

1.3. Hiperostose idiopática difusa: dos estudos paleopatológicos aos estudos clínicos

A antiguidade da HID verifica-se na literatura paleopatológica, sendo esta doença representada no contexto fóssil e arqueológico. Rotschild (1987) observou lesões, vertebrais e extra-vertebrais, em tudo semelhantes à HID em saurópodes de vários museus de História Natural nos Estados Unidos da América. Vários mamíferos (cães, cavalos e baleias) observados por Lagier (1989) apresentavam lesões compatíveis àquelas que são causadas pela HID.

Os casos mais antigos de HID são em dois neandertais, do Paleolítico Médio, um recuperado na gruta de Shanidar (Iraque) e outro em Kiik-Koba, Ucrânia (Crubèzy e Trinkaus, 1992; Trinkaus *et al.*, 2008). No entanto, as lesões não são particularmente exuberantes ou distintivas da enfermidade (um osteófito exuberante na vértebra L3 e entesófitos no esqueleto apendicular, no caso de Shanidar 1 e entesófitos apendiculares no espécime de Kiik-Koba 1, com ausência da coluna vertebral). O caso que apresenta características mais notórias da enfermidade é o do indivíduo neolítico de Kitoi (6900 a. C.) encontrado na Rússia Siberiana e cujas lesões (ossificação do ligamento vertebral comum anterior nas vértebras T6-T11 e entesófitos no esqueleto apendicular) são, em tudo, indicativas de HID (Faccia *et al.*, 2015). Assim, o caso mais antigo de hiperostose idiopática difusa é, provavelmente, o do indivíduo 76.1, do Neolítico (Faccia *et al.*, 2015).

No continente americano, Arriaza (1993) e Smith *et al.* (2013) intentaram perceber a prevalência da HID em épocas pré-colombianas. Na primeira investigação, o autor observou 1,5% (5/340) da doença, enquanto na segunda a prevalência foi de 0,8% (3/389), sendo mais baixa relativamente ao continente europeu.

O conhecimento sobre as prevalências da HID nos continentes asiático e africano é escasso, porque não existem casos ou por falta de investigações nesse sentido (Arriaza *et al.*, 1993; Suzuki *et al.*, 1993; Saleem e Hawass, 2004; Oxenham *et al.*, 2006). Ainda assim, a prevalência de 13,4% numa investigação, em África, de uma amostra núbia (Arriaza *et al.*, 1993), e de 14,3% numa amostra japonesa (1500-300 a. C.), na Ásia, revelam que as prevalências nestes continentes não diferem das do continente europeu e americano.

A Europa é o continente onde as prevalências da HID são melhor conhecidas, dado que é também onde se reúnem mais investigações, mas ainda longe da realidade. Abrangendo várias cronologias, Rogers *et al.* (1985), Jankauskas (2003) e Verlaan *et al.* (2007) tentaram perceber as prevalências da HID ao longo do tempo, com amostras europeias (os primeiros incluíram no estudo uma múmia egípcia). As investigações são mais frequentes em indivíduos da época Medieval, provavelmente a que melhor se conhece no que à HID diz respeito (Mays, 2000; Rogers e Waldron, 2001; Vidal, 2000) e Moderna (Kacki e Villotte, 2006; Núñez *et al.*, 2013). São cada vez mais as investigações para determinar a presença da HID em indivíduos de coleções arqueológicas, em consequência dos estudos clínicos que associam a HID à obesidade e a doenças como a diabetes *mellitus* (Julkunen *et al.*, 1971; Kiss *et al.*, 2002a) – ambas fortemente relacionadas entre si (Hussain *et al.*, 2010; Swinburn *et al.*, 2011). Considerando cenários de obesidade conferidos pelas elevadas prevalências da HID e a associação entre nutrição e estatuto socioeconómico, Waldron (1985) sugeriu que a prevalência de HID nos contextos religiosos que investigou se devia aos excessos alimentares dos monges que só eram possíveis pelo seu estatuto. Esta ideia tem sido ora suportada (Rogers e Waldron, 2001; Giuffra *et al.*, 2010), ora contestada (Ozga, 2009). A análise de isótopos estáveis de $\delta^{13}\text{C}$ e $\delta^{15}\text{N}$ começa a ser utilizada para confirmar ou refutar essa associação (Müldner e Richards, 2007). Spencer (2008) analisou amostras de colagénio de 93 indivíduos⁵ (de 9 sítios arqueológicos), com e sem HID, pertencentes à vida monástica e leiga, através da análise de isótopos e da identificação

⁵ Dos 93 indivíduos da amostra, 34 tinham diagnóstico definitivo de HID, 7 tinham diagnóstico provável, 6 com diagnóstico possível e 46 indivíduos não tinham indícios da doença (Spencer, 2008).

dos componentes da dieta dos indivíduos, sem encontrar indícios de que a HID está associada à vida monástica ou ao estatuto socioeconómico, ainda que os valores de $\delta^{15}\text{N}$ tenham indicado que o consumo de proteína animal fosse mais elevado nos indivíduos com HID. O mesmo aconteceu no estudo de Müldner e Richards (2007), que verificaram que os indivíduos com HID tinham valores mais elevados de $\delta^{15}\text{N}$ do que a média de valores em indivíduos sem a doença.

A prevalência da HID em épocas mais recuadas pode estar longe da realidade. Por um lado, é possível que muitos casos paleopatológicos tenham sido confundidos com outras doenças como a espondilite anquilosante (Mays, 2000) e a osteoartrose (Crubèzy, 1990). Por outro, a escolha dos critérios de diagnóstico pode não ser sempre a mais adequada (van der Merwe *et al.*, 2012).

Investigações em coleções osteológicas identificadas, contemporâneas, são também raras (Cunha, 1993; Marques e Matos, 2010; Wilczak e Mulhern, 2012; Plischuk e Inda, 2015)⁶, mantendo-se a variedade de prevalências.

No contexto clínico as investigações tentam perceber as manifestações das lesões, particularmente, as extra-raquidianas (Resnick *et al.*, 1975; 1978) e os seus padrões de distribuição, por geografia, sexo e idade (Spagnola *et al.*, 1978; Weinfield *et al.*, 1997; Westerveld *et al.*, 2008; Mader e Verlaan, 2012).

Acima de tudo, as investigações no contexto clínico perseguem a etiologia da HID através da sua associação a outras doenças (Miedany *et al.*, 2000; Mader *et al.*, 2005; Secan *et al.*, 2005; Miyazama e Akiyama, 2006; Silva e Skare, 2012; Zincarelli *et al.*, 2012; Orden *et al.*, 2014). Todavia, os estudos clínicos continuam a ser poucos para o conhecimento dos vários aspetos da doença (Cammisa *et al.*, 1998; Childs, 2004; Hannallah *et al.*, 2007; Mader *et al.*, 2013; Mazières, 2013; Nascimento *et al.*, 2014).

⁶ Algumas instituições que albergam coleções identificadas foram contactadas, nesse sentido, mas as informações confirmaram a ausência de investigações sobre a prevalência da doença.

1.4. Objetivos

A presente dissertação pretende incrementar o conhecimento sobre a hiperostose idiopática difusa (HID), utilizando os indivíduos adultos da Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra (CEI).

Ao longo da história desta enfermidade têm sido vários os métodos propostos para determinar a sua prevalência em contexto clínico (Resnick e Niwayama, 1976; Arlet e Mazières, 1985; Utsinger, 1985) e paleopatológico (Rogers *et al.*, 1985; Rogers e Waldron, 1995; 2001). Na tentativa de perceber as eventuais diferenças e impacto de resultados, um dos objetivos deste trabalho passa pela aplicação de três dos mais utilizados métodos de diagnóstico, dois clínicos (Resnick e Niwayama, 1976; Arlet e Mazières, 1985) e um paleopatológico (Rogers e Waldron, 2001).

Através da comparação do perfil biodemográfico dos indivíduos da CEI afetados pela HID com os resultados obtidos em outras coleções identificadas pretende-se averiguar quais os grupos etários e sexual mais afetados pela enfermidade.

O contexto socioeconómico no qual viveram os indivíduos que compõem a Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra (CEI) é de grande relevância para este trabalho, uma vez que a doença é, na paleopatologia, frequentemente associada a excessos alimentares, típicos de estatutos socioeconómicos elevados (Jankauskas, 2003), como é o caso das ordens religiosas do passado (Waldron, 1985; 2009). Ao compararem-se estes resultados com os de outras coleções osteológicas, intenta-se desmistificar ou corroborar essa correlação.

Também se testa, neste trabalho, a coexistência da HID e da hiperostose frontal interna (HFI), tendo em conta a sua existência na literatura clínica (Resnick *et al.*, 1978; Arlet e Mazières, 1985) e paleopatológica (Wilczak e Mulhern, 2010).

Por fim, com recurso à informação que existe relativamente a cada um dos indivíduos da CEI, nomeadamente, as causas de morte, propõe-se perceber a eventual ligação entre estas e a doença em apreço, uma vez que no contexto clínico são várias as doenças associadas com a HID (Miedany *et al.*, 2000; Kiss *et al.*, 2002a; Mader e Lavi, 2009; Orden *et al.*, 2014).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. A Coleção de Esqueletos Identificados (CEI)

A presente dissertação tem por base uma amostra de 459 indivíduos que pertencem à Coleção de Esqueletos Identificados (CEI), sob a tutela da Universidade de Coimbra. O estudo de esqueletos provenientes de coleções identificadas possibilita a caracterização de uma amostra que representa parte da população que viveu num determinado local e período cronológico.

A CEI⁷ é composta pelos esqueletos de 505 indivíduos, dos quais se conhecem dados pessoais como o nome, o local de nascimento, o sexo, a idade à morte, o local, causa e data de falecimento, a profissão, o estado civil e a filiação (Rocha, 1995).

Os indivíduos, com idades entre os 7 e os 96 anos, terão nascido entre 1822 e 1921 e falecido entre 1904 e 1936, sendo 266 do sexo masculino e 239 do feminino (Santos, 2000).

As principais causas de morte estão relacionadas com doenças infecciosas (principalmente a tuberculose), doenças cardiovasculares e respiratórias, problemas digestivos e neoplasias. A maioria das profissões correspondem a ocupações artesanais (Santos, 2000).

2.2. Critérios de seleção da amostra

A seleção da amostra teve como base o critério da idade, uma vez que se pretendia determinar a prevalência de HID nos adultos da CEI. Não sendo conhecidos casos da doença em não adultos, todos os indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos foram observados. Esta é também a idade adulta convencionada em estudos paleopatológicos, de acordo com Buikstra e Ubelaker (1994).

A preservação da coluna vertebral é essencial para a acuidade e fiabilidade do diagnóstico de HID. Foram observados apenas os indivíduos com pelo menos 14 vértebras presentes e a maioria das vértebras torácicas (sete) observáveis. A presença da maioria dos ossos do esqueleto apendicular (ilíacos, ossos longos e extremidades) foi um critério adicional para pesquisar todas as manifestações ósseas causadas pela enfermidade.

⁷ Para conhecimento mais alargado desta coleção ver Rocha (1995), Santos (2000) e Cunha e Wasterlein (2007).

Para determinar a presença de hiperostose frontal interna nos indivíduos que formam a amostra, o requisito exigido foi a presença do osso frontal observável.

2.3. Composição da amostra

Na CEI, em 459 indivíduos com idade à morte igual ou superior a 20 anos, 432 possuíam os requisitos necessários para este estudo.

Sexo e estrutura etária

Na presente dissertação observaram-se 200 indivíduos do sexo feminino (46,3%) e 232 indivíduos do sexo masculino (53,7%), não existindo diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ($\chi^2 = 2,370$; g.l.=1; $p=0,124$).

Quando se examina a média da idade à morte por sexo (Figura 1), observa-se que a subamostra feminina é composta por indivíduos com média de $50,2 \pm 19,8$ anos (intervalo: 20-95 anos; mediana: 47,5 anos) enquanto no sexo esta foi de $46,2 \pm 17,2$ anos (intervalo: 20-96 anos; mediana: 43,5 anos).

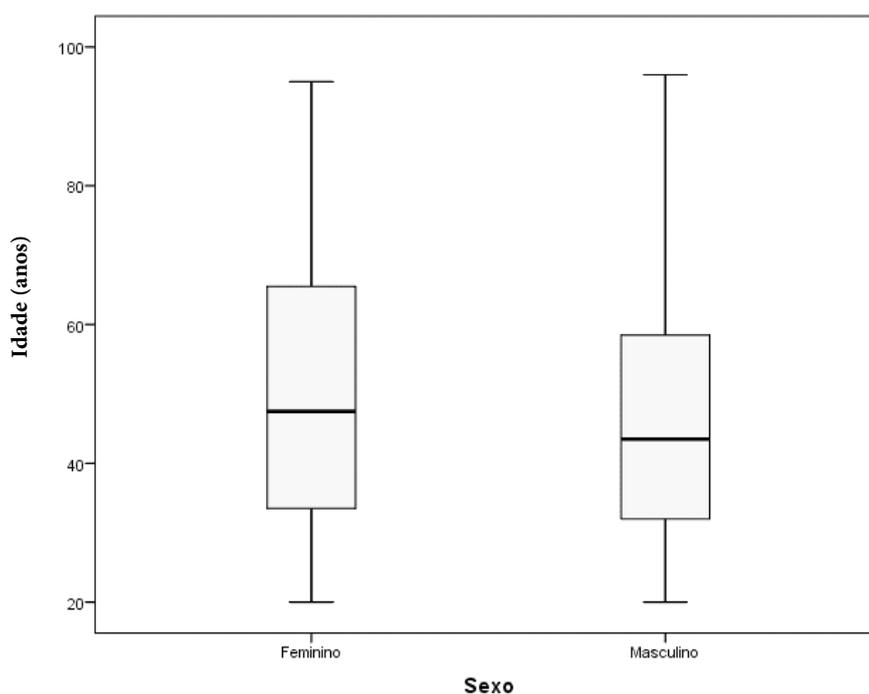


Figura 1: Distribuição dos indivíduos da amostra por sexo e idade à morte ($n_{\text{feminino}}=200$, $n_{\text{masculino}}=232$), com indicação da mediana (linha horizontal).

Tabela 2: Distribuição dos indivíduos da amostra por sexo e grupos etários com respectiva percentagem (%).

Classe etária (anos)	Total		Sexo feminino		Sexo masculino	
	N	%	n	%	n	%
20-30	93	21,5	42	9,7	51	11,8
31-40	89	20,6	37	8,6	52	12,0
41-50	68	15,7	31	7,2	37	8,6
51-60	74	17,1	29	6,7	45	10,4
61-70	41	9,5	19	4,4	22	5,1
71-80	48	11,1	28	6,5	20	4,6
81-90	16	3,7	12	2,8	4	0,9
91-100	3	0,7	2	0,5	1	0,2
Total	432	100	200	46,3	232	53,7

Legenda: N – número total de indivíduos observados em cada parâmetro; n – número de indivíduos por sexo, em cada classe etária.

Os indivíduos em estudo foram distribuídos em oito classes etárias, com intervalos de dez anos (Tabela 2). Assim, verifica-se que 75% da amostra é composta por indivíduos até aos 60 anos de idade à morte, sendo a maioria do sexo masculino (42,8%). A partir dos 70 anos, há maior número de indivíduos do sexo feminino. Ainda assim, quando se analisam as faixas etárias, não há diferenças estatisticamente significativas entre sexos ($\chi^2=11,142$; g.l.= 7; $p=0,133$).

Ano de nascimento e ano de morte

Os indivíduos da amostra nasceram entre 1822 e 1912 e faleceram entre 1910 e 1936, abrangendo grande parte do século XIX e as quatro décadas iniciais do século XX (Figura 2).

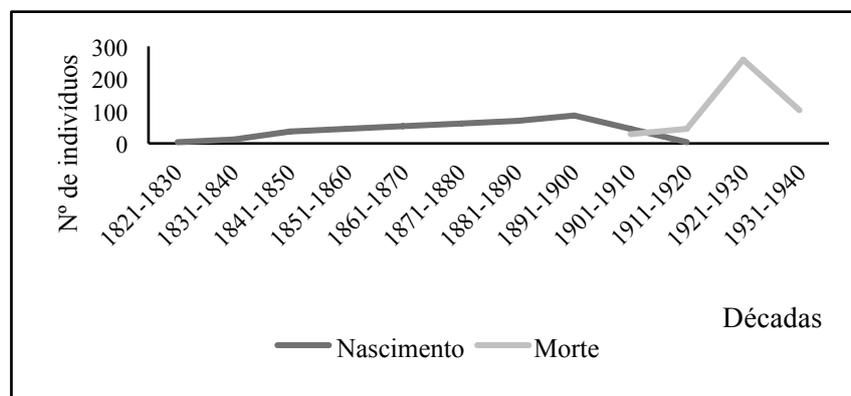


Figura 2: Distribuição dos indivíduos da amostra por décadas de nascimento e

A maioria dos indivíduos nasceu entre 1861 e 1891 (63,2% [273/432]), sendo a cronologia da morte balizada no século XX, principalmente entre 1921 e 1940 (83,1% [359/432]).

Ocupação

O registo da ocupação de cada um dos indivíduos estudados constitui uma importante fonte de informação acerca da sua vivência. Assim, para este estudo, foram criadas oito categorias profissionais (Apêndice A) a partir da “Classificação Nacional de Profissões – CNP – 1980” (MT/SEE, 1980)⁸, que se podem observar na Tabela 3. A opção pelo agrupamento das ocupações a partir da “Classificação Nacional de Profissões” deveu-se à pretensão de criar estatuto socioeconómico com base nestas informações e não de correlacionar as lesões da enfermidade com as atividades profissionais, como acontece em outros estudos (Henderson *et al.*, 2013; Lopreno *et al.*, 2013).

Foram ainda criadas três categorias profissionais para agrupar as profissões que não se enquadravam em nenhum dos grupos anteriores: ix) Sem profissão como registo; x) Categoria não profissional: profissões ambíguas, reformados, indigentes, asilados; xi) Profissão inespecífica: "trabalhador"/ jornaleiro/ empregado público. A 12ª categoria profissional criada foi a das “Domésticas”. O isolamento desta categoria deveu-se à ambiguidade do termo, composto de tarefas que poderiam ir desde cuidados infantis a atividades agrícolas (Alves-Cardoso e Henderson, 2013).

⁸ A opção pela “Classificação Nacional de Profissões” (2010) em vigor, atualmente, não se aplica no contexto da CEI, por ser muito específica.

Tabela 3: Distribuição dos indivíduos (n) do sexo masculino por categoria profissional de acordo com a CNP-1980 (MT/SEE, 1980), com indicação das respectivas percentagens (%).

Categoria profissional	Total		Sexo feminino		Sexo masculino		
	N	%	n	%	n	%	
Pessoal de profissões científicas, técnicas, artísticas e de profissões similares	6	1,4	0	0,0	6	2,6	
Diretores e quadros superiores administrativos	3	0,7	0	0,0	3	1,3	
Pessoal administrativo e trabalhadores similares	3	0,7	0	0,0	3	1,3	
Pessoal do comércio e vendedores	14	3,3	0	0,0	14	6,1	
Pessoal dos serviços de proteção e segurança, dos serviços pessoais e domésticos e trabalhadores similares	38	8,9	16	8,0	22	9,6	
Agricultores, criadores de animais, trabalhadores agrícolas e florestais, pescadores e caçadores	6	1,4	1	0,5	5	2,2	
Trabalhadores das indústrias extrativa e transformadora e condutores de máquinas fixas e de transportes	86	20,0	3	1,5	83	36,2	
Domésticas	179	41,7	179	89,5	0	0,0	
Membros das Forças Armadas	17	4,0	0	0,0	17	7,4	
Categoria não profissional: estudantes (inclui crianças sem profissão), profissões ambíguas, reformados, indigente, asilado	16	3,7	1	0,5	15	6,6	
Profissão inespecífica: “trabalhador” / jornaleiro/ empregado público	61	14,2	0	0,0	61	26,6	
	Total	429*	100	200	100	229	100

Legenda: N – número total de indivíduos observados em cada parâmetro; n – número de indivíduos por sexo, em cada categoria profissional; * - em 232 indivíduos do sexo masculino, três não têm registo de profissão.

A subamostra do sexo feminino distribuiu-se por cinco categorias (Tabela 3). A maioria (89,5%) ocupava-se das lides da casa, isto é, eram domésticas (179/200). Dezas seis (8%) eram criadas de servir e as restantes tinham como ocupação “costureira” (3/3; 1,5%) “lavradora” (1/1; 0,5%) e “asilada” (1/1; 0,5%).

A distribuição da subamostra do sexo masculino, exposta na Tabela 3, é muito diversificada, repartindo-se por dez das doze categorias criadas, não existindo registo da ocupação de três indivíduos. Mais de metade dos indivíduos trabalhavam em profissões que exigiam muito esforço físico e pouca formação escolar, como pedreiros, carpinteiros, empregados de fábricas e trabalhadores (72,5% [166/229]). Um pequeno grupo tinha profissões qualificadas (3,9%; 9/229), 17 indivíduos (7,4%) ocupavam cargos militares (terrestres e marítimos) e 15 (6,5%) integravam a categoria não profissional (proprietários e reformados).

Excetuando as categorias profissionais dos “diretores e quadros administrativos”, do “Pessoal administrativo e trabalhadores similares”, do “Pessoal dos serviços de proteção e segurança, dos serviços pessoais e domésticos e trabalhadores similares” e dos “Agricultores, criadores de animais, trabalhadores agrícolas e florestais, pescadores e caçadores”, os resíduos padronizados ajustados indicaram diferenças significativas nas restantes categorias profissionais quando se observam os resultados entre os sexos feminino e masculino ($\chi^2=502,114$; g.l.=10; $p < 0,001$, com ajuste de Monte Carlo).

Com base em documentos com registo de profissões antigas, relatos sobre o horário de trabalho e remuneração dos operários, em *A História da Vida Privada em Portugal*, no tipo de enterramento e no título associado ao nome (nomeadamente, Don e Dona), Correia (2012) conseguiu agrupar 12700 indivíduos sepultados no Cemitério da Conchada, entre 1884 e 1910, em cinco classes sociais (alta, média alta, média baixa, baixa e pobres). Neste trabalho, com base nesse conhecimento e no registo da ocupação dos indivíduos da CEI, agruparam-se os indivíduos do sexo masculino da amostra em três estatutos socioeconómicos (alto, médio e baixo) – Figura 3. Dada a ambiguidade do termo “Domésticas”, os indivíduos do sexo feminino não foram distribuídos por nenhuma das classes sociais, uma vez que a maioria tinha “doméstica” como registo de ocupação.

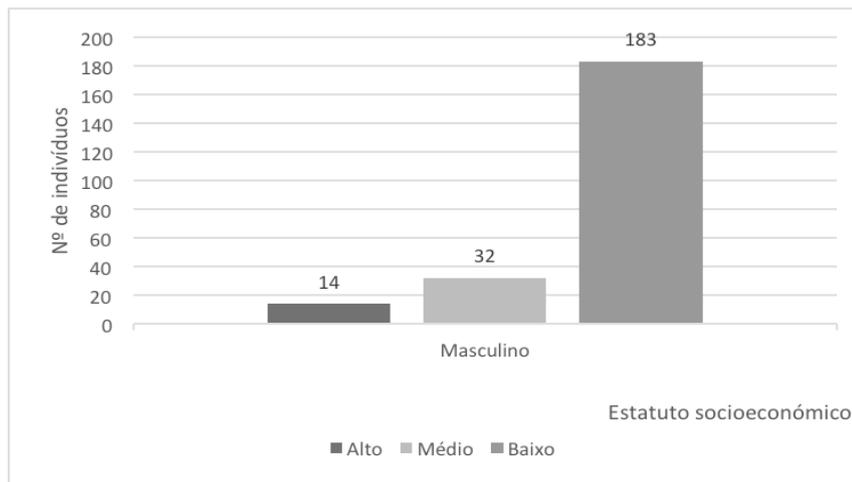


Figura 3: Distribuição dos indivíduos do sexo masculino da amostra por estatuto socioeconómico.

Causa de morte

A categorização das causas de morte foi efetuada de acordo com a 10ª revisão da “Classificação Internacional de Doenças – CID-10” (WHO, 2010), que, em Portugal, está em vigor desde 1 de Janeiro de 2016 (Despacho n.º 10537/2013), existem XX grupos de doenças nos quais se agruparam as causas de morte dos indivíduos que compõem a amostra (Apêndice B).

Ao analisar as causas de morte para cada um dos sexos (Tabela 4) observa-se que os indivíduos do sexo feminino pereceram, sobretudo, de doenças do sistema circulatório (25,0%; n=50 [12 de hemorragia cerebral]), doenças infecciosas e parasitárias (24,5%; n=49, tendo 37 falecido de tuberculose), neoplasias (13,0%; n=26, principalmente no útero [n=9]) e doenças dos sistemas digestivo (12,0%; n=24, dos quais 6 faleceram de oclusão intestinal) e respiratório (10,0%; n=20, sobretudo de bronco-pneumonias (9) e pneumonias (8)). Quanto aos indivíduos do sexo masculino, as principais causas de morte foram as doenças infecciosas e parasitárias (34,9%; n=81 [59 dos quais de tuberculose]), as doenças do sistema circulatório (22,0%; n=51 [13 dos quais de hemorragia cerebral]) e do sistema respiratório (10,8%; n=25 [principalmente broncopneumonias - n=19 e pneumonias – n=16]).

Diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ($\chi^2= 33,697$; g.l.=13; $p=0,002$) estão presentes no grupo das doenças infecciosas e parasitárias ($n_{\text{masculino}}=81$ e $n_{\text{feminino}}=49$) e no das neoplasias ($n_{\text{masculino}}=14$ e $n_{\text{feminino}}=26$), visíveis através dos valores dos resíduos padronizados ajustados.

Tabela 4: Distribuição dos indivíduos (n) por sexo e grupo de causa de morte com percentagem (%), de acordo com a CID-10 (WHO, 2010).

Grupo causa de morte	Total		Sexo feminino		Sexo masculino	
	N	%	n	%	n	%
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	130	30,1	49	24,5	81	34,9
Neoplasias [tumores]	40	9,3	26	13,0	14	6,0
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos que envolvem mecanismos imunitários	6	1,4	3	1,5	3	1,3
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	2	0,5	0	0,0	2	0,9
Doenças do sistema nervoso	8	1,9	2	1,0	6	2,6
Doenças do ouvido e da apófise mastoide	1	0,2	0	0,0	1	0,4
Doenças do sistema circulatório	101	23,4	50	25,0	51	22,0
Doenças do sistema respiratório	45	10,4	20	10,0	25	10,8
Doenças do sistema digestivo	41	9,5	24	12,0	17	7,3
Doenças do sistema músculo-esquelético e do tecido conjuntivo	1	0,2	0	0,0	1	0,4
Doenças do sistema geniturinário	14	3,2	5	2,5	9	3,9
Gravidez, parto e puerpério	7	1,6	7	3,5	0	0,0
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados noutra parte	20	4,6	10	5,0	10	4,3
Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas	16	3,7	4	2,0	12	5,2
Total	432	100	200	100	232	100

Legenda: N – número total de indivíduos observados em cada grupo; n – número de indivíduos por sexo, em cada grupo de causa de morte.

2.4. Metodologia

As observações da amostra desenvolveram-se em duas fases, ambas realizadas sem conhecimento prévio dos dados biográficos dos indivíduos. Na primeira, identificaram-se os indivíduos que apresentavam manifestações compatíveis com o diagnóstico de HID. Após essa identificação, na segunda fase, observaram-se pormenorizadamente os esqueletos dos indivíduos com evidências de HID.

2.4.1. Primeira observação

Os esqueletos foram observados macroscopicamente (com recurso a lâmpada) e os dados recolhidos anotados na Ficha de Registo I (Apêndice C). O registo teve em conta os critérios definidos na seleção da amostra (2.2) e as evidências de HID, a saber, a presença de ossificação do ligamento vertebral comum anterior (LVCA) em, pelo menos, três vértebras contíguas (principalmente na região torácica) e de entesófitos no esqueleto apendicular (Rogers e Waldron, 2001).

Desde a primeira descrição da HID, por Forestier e Rotès-Querol (1950), inúmeros métodos para o diagnóstico da doença foram propostos (van der Merwe *et al.*, 2012), dos mais restritos (Resnick e Niwayama, 1976; Arlet e Mazières, 1985; Utsinger, 1985) aos mais abrangentes (Rogers *et al.*, 1985; Crubèzy, 1990; Rogers e Waldron, 1995). Para perceber se existem diferenças significativas entre o número de indivíduos identificados com HID em consequência do método usado, a prevalência de HID calculou-se com os critérios de diagnóstico de três métodos, dois clínicos (Resnick e Niwayama, 1976; Arlet e Mazières, 1985) e um desenvolvido pela paleopatologia (Rogers e Waldron, 2001).

No que contende ao primeiro método, Resnick e Niwayama, em 1976, definiram, pela primeira vez, critérios específicos para o diagnóstico da HID em pacientes e em cadáveres. Com base em investigações anteriores (Resnick *et al.*, 1975), para o diagnóstico positivo e definitivo da doença devem observar-se: i) calcificação e ossificação exuberante no aspeto ântero-lateral em pelo menos quatro corpos vertebrais contíguas, com ou sem excrescências ósseas nos corpos afetados, sem especificação da região afetada; ii) preservação relativa da altura dos discos (adaptando-se espaços intervertebrais à análise direta do osso) nas regiões afetadas e ausência de alterações extensivas de doença degenerativa dos discos; iii) ausência de anquilose das articulações apofisárias e ausência de erosão, esclerose ou fusão óssea da articulação

sacroilíaca. Para que o diagnóstico seja definitivo, têm de ser observados os três critérios. O primeiro permite a distinção com a osteofitose, o segundo, com a doença do disco intervertebral e o terceiro impede o equívoco com a espondilite anquilosante.

Relativamente ao segundo método, clínico, Arlet e Mazières (1985) propuseram que a calcificação e ossificação exuberante no aspeto ântero-lateral, deve afetar, pelo menos, três corpos vertebrais contíguos, especialmente na região torácica inferior. Na região cervical pode haver afetação do processo odontoide e do atlas (anteriormente). No segmento lombar, a ossificação é muitas vezes grande mas descontínua e enraizada nos corpos vertebrais, em sentido ascendente. Para estes autores, as lesões sacroilíacas ocorrem sob a forma de pontes ósseas, levando a fusão para-articular e são próprias da HID.

Por fim, o terceiro método, o mais recente e específico para a paleopatologia, foi concebido por Rogers e Waldron (2001). Estes autores propõem, para um diagnóstico positivo de HID a presença simultânea de: i) hiperostose exuberante da coluna, afetando pelo menos três vértebras consecutivas, com ou sem anquilose; ii) essas alterações devem confinar-se ao lado direito das vértebras torácicas (nos casos de *situs inversus* a ossificação acontece do lado oposto); iii) devem existir evidências de calcificações ou ossificações extra-raquidianas nos ligamentos e enteses. Na ausência de outras doenças, a preservação dos espaços intervertebrais e a ausência de envolvimento das articulações apofisárias, podem confirmar a HID mas não devem ser usados como critérios de diagnóstico.

Seguindo a associação entre hiperostose idiopática difusa (HID) e a hiperostose frontal interna (HFI) referida na literatura clínica, as manifestações da HFI sinalizaram-se, nesta fase, em todos os indivíduos da amostra (n=432), uma vez que as doenças parecem coexistir com alguma frequência (Arlet e Mazières, 1985; Wilczak e Mulhern, 2012). O registo efetuou-se utilizando a metodologia desenvolvida por Hershkovitz *et al.* (1999) que, por sua vez, se baseou na extensão, aparência, margem e forma das lesões, na localização na superfície endocraniana do frontal e no não envolvimento dos outros ossos do crânio.

A metodologia de Hershkovitz *et al.* (1999) pressupõe quatro fases de lesões na superfície interna do osso frontal: Tipo A, quando se observam ilhas ósseas elevadas, isoladas, singulares ou múltiplas, uni ou bilaterais, com margens denticuladas. Geralmente são de tamanho inferior a 10mm e localizam-se na zona ântero-medial do frontal; Tipo B - verificam-se crescimentos ósseos nodulares, sem margens discretas e

com pequenas elevações em menos de 25% do frontal. Áreas nodulares isoladas também podem ser observadas. Crescimentos ósseos nodulares mais extensivos, associados a espessamento irregular até 50% da superfície craniana interna surgem no Tipo C. Observa-se, igualmente, uma tendência para maior elevação e coalescência. Por fim, no Tipo D, aparecem crescimentos ósseos contínuos em mais de 50% da superfície interna do crânio. Toda a área é irregularmente elevada com margens demarcadas e definidas.

Os crânios foram observados com recurso a um videoscópio da marca *Cartull* (com cabeça de 4,9 mm) e espelhos bucais, nº 3 (*GIMA*) e nºs 4 e 5 (*Stainless*).

2.4.2. Segunda observação

Na segunda observação, todos os esqueletos com diagnóstico positivo de HID foram analisados pormenorizadamente, de forma a serem percecionadas todas as manifestações da doença, enfatizando-se as zonas dos ligamentos e enteses (Rogers e Waldron, 2001). A análise executou-se macroscopicamente, utilizando um candeeiro com lupa, sendo os resultados anotados na Ficha de Registo II (Apêndice D), aos indivíduos com diagnóstico positivo através do método de Rogers e Waldron (2001), por se tratar de um método da paleopatologia e, por isso, o mais adequado para este estudo.

Nesta observação, procedeu-se, ainda, na coluna vertebral, à pesquisa de osteófitos, sindesmófitos, anquilose para e intra-articular e ossificação dos ligamentos vertebrais comuns anterior e posterior (OLVCA e OLVCP, respetivamente) do ligamento amarelo ou flavo (OLA) e do ligamento supra-espinal (OLSE). A ossificação destes ligamentos, de acordo com Rogers e Waldron (1995) é comumente observada em esqueletos com HID.

Finda a segunda observação, a informação biodemográfica dos indivíduos, designadamente o local de nascimento, o sexo, a idade à morte, o local, a causa e a data de falecimento, a profissão e o estado civil foram acrescentados à base de dados.

De forma a testar a HID como sendo uma doença das enteses, raquidianas e extra-raquidianas, particularmente entesófitos (Mazières, 2013) formou-se um grupo controlo (n=22, a partir da amostra inicial [N=432]), tendo em conta o sexo e a idade (com diferença máxima até 10 anos) e, sempre que possível, a profissão e a causa de morte, relativamente aos indivíduos com HID. Para este, constituíram critérios de exclusão ossos com evidências de lesões indicadoras de perda de massa óssea

(osteoporose, por exemplo), trauma, espondilartropatias e tafonomia, impeditivos da observação direta do osso. A ficha de registo utilizada foi a mesma dos indivíduos com HID (Apêndice D).

2.5. Análise estatística

A descrição das variáveis quantitativas foi efetuada com recurso a medidas de tendência central e dispersão, nomeadamente média, mediana e desvio padrão. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada com a análise dos valores de assimetria e curtose, já a homogeneidade de variâncias foi avaliada com o teste de *Levene*, como descrito em Marôco (2014). A comparação de dois ou mais grupos para este tipo de variáveis foi efetuada com o teste *t-Student* e *ANOVA one way*, com correção de Welch quando necessário).

Para análise de dados qualitativos recorreu-se ao Qui-Quadrado (X^2) de Fisher, recorrendo-se ao ajuste de Monte Carlo ou teste Exato de Fisher sempre que os pressupostos necessários não existiam. Recorreu-se também ao valor da razão de chances (*odds ratio*) com um intervalo de 95% de confiança. Quando a variável dependente era nominal dicotómica e as variáveis independentes qualitativas ou dicotómicas aplicou-se a regressão logística como descrita em Marôco (2014).

Os testes aplicados foram considerados significativos quando o valor de *p* foi inferior ou igual a 0,05.

A base de dados foi criada no programa Microsoft® Office Excel 365 e os testes estatísticos foram efetuados com recurso ao programa *SPSS Statistics* (v. 22 IBM, SPSS, Chicago, IL).

2.6. Registo fotográfico

As lesões mais significativas e ilustrativas dos elementos usados no diagnóstico da doença foram registadas fotograficamente, através de uma câmara Canon EOS 600D com objetivas EF-S 18-135mm f/3.5-5.6 IS e EF-S 18-55 mm f/3.5-5.6 IS II.

3. Resultados

De forma a facilitar a percepção dos resultados optou-se por uma divisão entre a prevalência da HID, a sua distribuição por sexo e idade, causa de morte, ocupação e estatuto socioeconómico e das lesões pelo esqueleto.

3.1. Prevalência geral da hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos identificados

A aplicação de várias metodologias (Capítulo 2) resultou em diferentes valores de prevalência da HID na CEI (Figura 4).

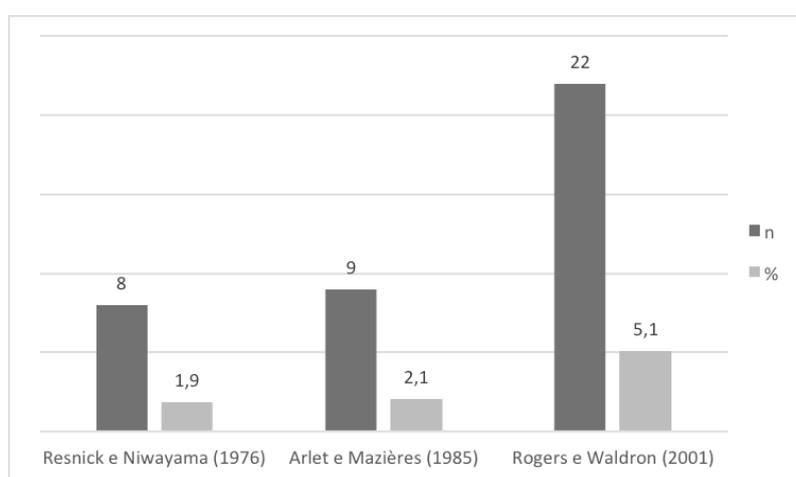


Figura 4: Prevalência da hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos Identificados, de acordo com três metodologias (n= número de indivíduos; %=percentagem).

De acordo com a análise da amostra, a prevalência mais baixa da doença é a que resulta do diagnóstico através da metodologia de Resnick e Niwayama (1976), – Figura 5 – sendo de 1,9% (8/432), enquanto os critérios de Arlet e Mazières (1985) indicam 2,1% (9/432). Quando aplicados os critérios de Rogers e Waldron (2001), – Figura 6 – a prevalência é de 5,1% (22/432). A comparação dos resultados das metodologias revelou diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2=9,909$; g.l.=2; $p=0,007$) entre a metodologia de Rogers e Waldron (2001) e as restantes.

3.2. A hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos Identificados

A análise estatística da distribuição da HID na amostra foi feita com os indivíduos cujo diagnóstico de Rogers e Waldron (2001) foi positivo (22/432).

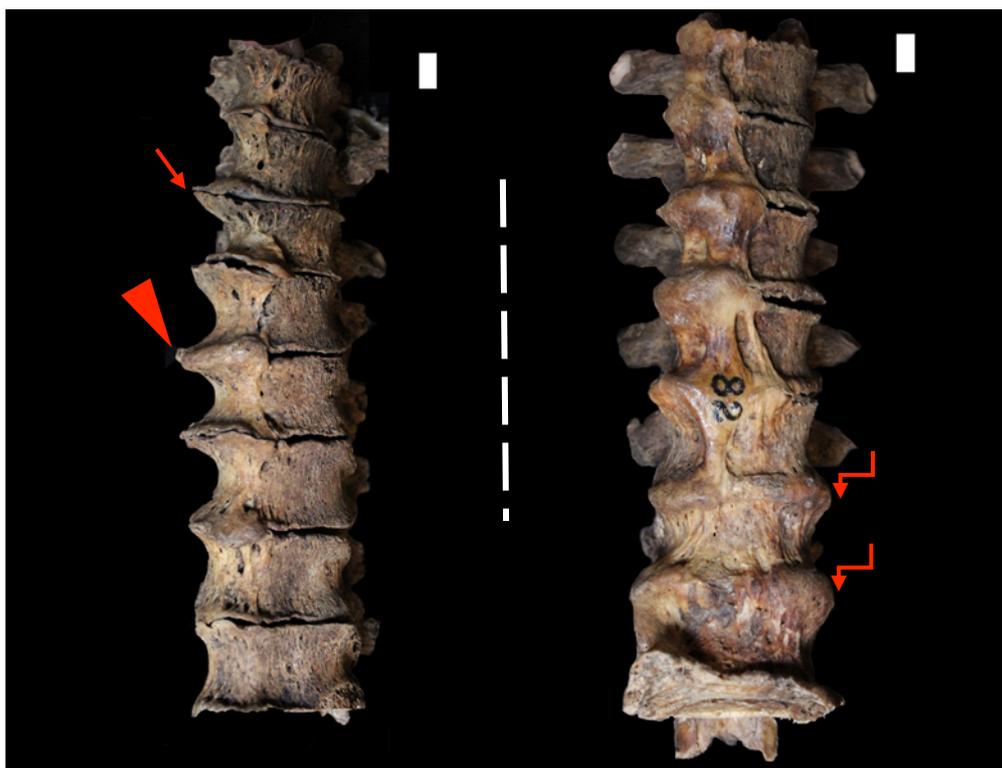


Figura 5 – Exemplos de ossificação do ligamento vertebral comum anterior na Coleção de Esqueletos Identificados. Esquerda: Esqueleto nº 198 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (HID) de acordo com a metodologia de Resnick e Niwayama (1976). Lado direito da região torácica (T6-T12) com anquilose (ponta de seta) e sem anquilose (seta longa), norma anterior. Direita: Esqueleto nº 82 diagnosticado com HID, de acordo com a metodologia de Rogers e Waldron (2001). Lado direito da região torácica (T7-L1). De salientar a inexistência dos espaços intervertebrais entre a T11-T12-L1 (setas), norma anterior.

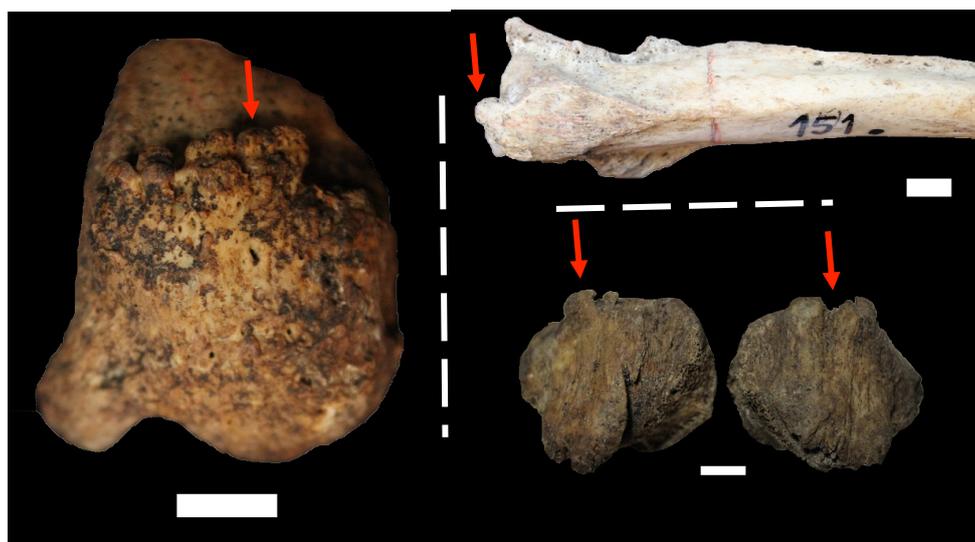


Figura 6 - Entesófitos extra-raquidianos na Coleção de Esqueletos Identificados. Esquerda: Calcâneo esquerdo do Esqueleto nº 151 com entesófitos, norma posterior; Direita, em cima: Ulna direita com entesófitos (seta) do Esqueleto nº 151, norma posterior. Direita, em baixo: Patelas do Esqueleto nº 230 com entesófitos exuberantes, norma anterior. Escala=1cm.

3.2.1. Sexo e idade à morte

Quando se analisa a distribuição de HID pelos sexos, a diferença é estatisticamente significativa ($\chi^2=5,520$; g.l.=1; $p=0,019$), tendo sido a HID diagnosticada em 7,3% (17/232) dos indivíduos sexo masculino e em 2,5% (5/200) indivíduos do sexo feminino. O valor da razão de chances (*odd ratio*) indica que os indivíduos do sexo masculino têm aproximadamente 3 vezes mais chances de ter HID do que os do sexo feminino (OR=3,084).

A distribuição por classes etárias também revelou diferenças estatisticamente significativas na análise dos indivíduos com diagnóstico positivo de HID ($\chi^2=60,725$; g.l.=7; $p < 0,001$, com ajuste de Monte Carlo). A análise dos resíduos padronizados ajustados indica que a proporção entre indivíduos com HID e sem HID é significativa em cada uma das classes etárias, diferença esta que só não se verificou na de 51-60 anos (59 anos é a idade do indivíduo mais novo com HID), tendo sido diagnosticados o maior número dos 91-100 anos (66,7% [2/3]), dos 81-90 anos (25,0% [4/16]), seguindo-se a dos 61-70 anos (17,0% [7/41]), e dos 71-80 anos (16,7% [8/48], quando considerados todos os indivíduos da classe etária).

Na Tabela 5 pode observar-se que não foram diagnosticados casos de HID nos indivíduos com idade à morte entre as classes etárias 20-30, 31-40 e 41-50 anos. As classes etárias entre os 51 e 70 anos têm maior número de indivíduos do sexo masculino ($n_{\text{masculino}}=67$ e $n_{\text{feminino}}=48$), enquanto as classes etárias entre os 71 e os 100 anos contabilizam maior número de indivíduos do sexo feminino ($n_{\text{masculino}}=25$ e $n_{\text{feminino}}=42$).

Tabela 5: Distribuição do número de indivíduos com hiperostose idiopática difusa, por faixa etária e sexo com indicação das percentagens (%).

Classe etária (anos)	Total		Sexo feminino		Sexo masculino	
	n/N	%	n/N ¹	%	n/N ²	%
20-50	0/250	0	0/110	0	0/140	0
51-60	1/74	1,4	0/29	0	1/45	2,2
61-70	7/41	17,1	1/19	5,3	6/22	27,3
71-80	8/48	16,7	1/28	3,6	7/20	35
81-90	4/16	25	2/12	16,7	2/4	50
91-100	2/3	66,7	1/2	50	1/1	100
Total	22/432	5,1	5/200	2,5	17/232	7,3

Legenda: n/N - número de indivíduos com HID/número total de indivíduos na classe etária; n/N¹ - número de indivíduos com HID/número total de indivíduos do sexo feminino por cada classe etária; n/N² - número de indivíduos com HID/número total de indivíduos do sexo masculino por cada classe etária.

Não existem casos femininos de HID diagnosticados na classe etária dos 51-60 anos, estando o maior número entre os 81-90 anos (2/12 [16,7%]). No sexo masculino, o número mais elevado de casos positivos de HID foi observado entre os 71-80 anos (7/20 [35,0%]), seguindo-se a classe dos 61-70 anos (6/22 [27,3%]). Esta distribuição não apresentou diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2=3,495$; g.l.=4; $p=0,653$).

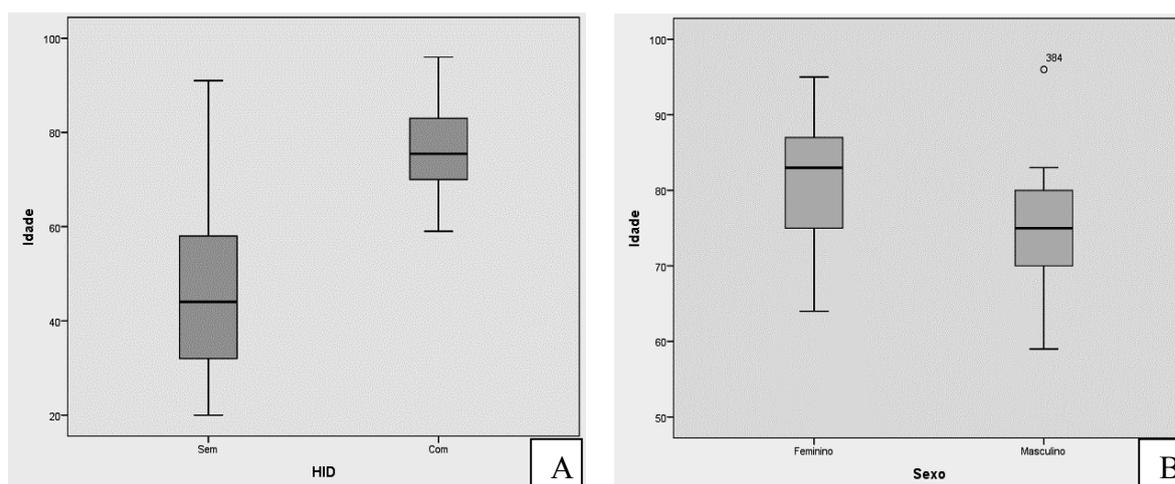


Figura 7: Representação gráfica da média de idade à morte dos indivíduos da amostra. A: Indivíduos sem ($n=410$) e com ($n=22$) hiperostose idiopática difusa (HID). B: Indivíduos do sexo feminino ($n=5$) e masculino ($n=17$) com HID. A linha horizontal indica o valor da mediana.

Quando se compararam as médias de idade à morte (Figura 7 A), observou-se que os indivíduos diagnosticados com HID eram, em média, mais velhos do que os que não tinham a doença ($76,1 \pm 9,6$ anos [mediana: 75,5; intervalo: 59-96 anos] e $46,6 \pm 17,7$ anos [mediana: 44,0; intervalo: 20-91 anos], respetivamente), tendo estes valores uma diferença estatisticamente significativa ($t=-13,309$; g.l.=29,320; $p<0,001$, com correção de Welch).

Ao compararem-se as médias de idade à morte, por sexos, nos indivíduos diagnosticados com a enfermidade (Figura 7 B), verificou-se uma média de idade à morte ligeiramente superior no sexo feminino face ao sexo masculino ($80,8 \pm 11,8$ anos [mediana: 83,0; intervalo: 64-95 anos] e $74,8 \pm 8,8$ anos [mediana: 75,0; intervalo: 59-96 anos], respetivamente). No entanto, esta diferença não se revelou estatisticamente significativa ($t=1,255$; g.l.=20; $p=0,224$).

3.2.2. Ocupação e estatuto socioeconómico

Os indivíduos com diagnóstico positivo de HID distribuem-se por seis dos doze grupos de ocupação criados a partir da “Classificação Nacional de Profissões – CNP – 1980” (MT/SEE, 1980). Assim, todos os indivíduos do sexo feminino com a doença (n=5) eram “domésticas”, enquanto os indivíduos do sexo masculino agrupavam-se nas categorias dos “Trabalhadores das indústrias extrativa e transformadora e condutores de máquinas fixas e de transporte” (6/83; 7,2%), da “Profissão inespecífica: “trabalhador” / jornaleiro / empregado público” (4/61; 6,6%), da “Categoria não profissional: profissões ambíguas; reformados; indigente, asilado” (3/15; 20%), dos “Agricultores, criadores de animais, trabalhadores agrícolas e florestais, pescadores e caçadores” (2/5; 40%), do “Pessoal do comércio e vendedores” (1/14; 7,1%) e do “Pessoal dos serviços de protecção e segurança, dos serviços pessoais e domésticos e trabalhadores similares” (1/22; 4,5%).

Estes grandes grupos (Capítulo 2) serviram como base para a atribuição do estatuto socioeconómico dos indivíduos do sexo masculino (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos indivíduos (n) do sexo masculino com hiperostose idiopática difusa, por estatuto socioeconómico e sexo, com indicação das percentagens (%).

Estatuto socioeconómico	Sexo masculino	
	n/N	%
Alto	1/14	7,1
Médio	3/32	9,4
Baixo	13/183	7,1
Total	17/229*	7,4

Legenda: n/N - número de indivíduos com HID/número total de indivíduos observados em cada parâmetro, * - Em 232 indivíduos do sexo masculino, três não têm registo de profissão.

Quando se analisou a distribuição dos indivíduos do sexo masculino da CEI, com e sem diagnóstico de HID, pelo estatuto socioeconómico, não se observaram diferenças estatisticamente significativas ($x^2= 0,194$; g.l.=2; $p=0,885$).

3.2.3. Causa de morte

Nos indivíduos com diagnóstico de HID, destacaram-se (Tabela 7) as “doenças do sistema circulatório”⁹ (8/101; 7,9% - três indivíduos do sexo feminino e cinco do sexo masculino), as “doenças associadas a sintomas, sinais e achados anormais de

⁹ Miocardite crónica (n=1), assistolia cardíaca (n=1), arteriosclerose (n=2), hemorragia cerebral (n=1), amolecimento cerebral (n=1), endocardite (n=1) e lesão orgânica do coração (n=1).

exames clínicos e de laboratório, não classificados noutra parte¹⁰ (4/20; 20,0%) e as doenças do sistema respiratório¹¹ e do sistema geniturinário¹² (2/14; 14,3%).

Tabela 7: Distribuição dos indivíduos com hiperostose idiopática difusa (n), por sexo e grupo de causa de morte, de acordo com a CID-10 (WHO, 2010), com indicação das percentagens (%).

Grupo causa de morte	Total		Sexo feminino		Sexo masculino	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	0/130	0,0	0/49	0,0	0/81	0,0
Neoplasias [tumores]	2/40	5,0	1/26	3,8	1/14	7,1
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos que envolvem mecanismos imunitários	0/6	0,0	0/3	0,0	0/3	0,0
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	1/2	50,0	0/0	0,0	1/2	50,0
Doenças do sistema nervoso	1/8	12,5	0/2	0,0	1/6	16,7
Doenças do ouvido e da apófise mastoide	0/1	0,0	0/0	0,0	0/1	0,0
Doenças do sistema circulatório	8/101	7,9	3/50	6,0	5/51	9,8
Doenças do sistema respiratório	3/45	6,7	0/20	0,0	3/25	12,0
Doenças do sistema digestivo	0/41	0,0	0/24	0,0	0/17	0,0
Doenças do sistema músculo-esquelético e do tecido conjuntivo	1/1	100	/00	0,0	1/1	100
Doenças do sistema geniturinário	2/14	14,3	0/5	0,0	2/9	22,2
Gravidez, parto e puerpério	0/7	0,0	0/7	0,0	0/0	0,0
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados noutra parte	4/20	20,0	1/10	10,0	3/10	30,0
Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas	0/16	0,0	0/4	0,0	0/12	0,0
Total	22/432	5,1	5/200	2,5	17/232	7,3

Legenda: n/N - número de indivíduos com HID/número total de indivíduos observados em cada parâmetro.

Entre os indivíduos com e sem HID, as diferenças nas causas de morte foram estatisticamente significativas ($\chi^2=39,720$; g.l.=13; $p<0,001$), nos grupos de “algumas doenças infecciosas e parasitárias”, nas quais não foram diagnosticados casos de HID. O mesmo ocorreu no grupo das “doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas” (coma diabético [n=1]), no grupo dos “sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos

¹⁰ Caquexia senil (n=2), senilidade (n=1) e fleimão gangrenoso no braço direito (n=1), nas doenças não classificadas noutra parte.

¹¹ Broncopneumonia (n=2) e embolia pulmonar (n=1), nas doenças do sistema respiratório.

¹² Uremia (n=1) e nefrite crónica (n=1), nas doenças do sistema geniturinário.

e de laboratório, não classificados noutra parte” e no grupo das “doenças do sistema músculo-esquelético e do tecido conjuntivo¹³”, para estes últimos grupos a diferença observou-se com uma maior proporção de casos nos indivíduos com HID.

3.2.4. Regressão logística

Para analisar a significância das variáveis em conjunto sobre a probabilidade de ter hiperostose idiopática difusa, assim como para perceber a existência de variáveis preditivas recorreu-se à regressão logística (Tabela 8).

O sexo ($X^2_{\text{Wald}}=8,542$; $p=0,003$) e a idade ($X^2_{\text{Wald}}=19,220$; $p<0,001$) são os únicos fatores preditivos da HID quando se controlam todas as variáveis. Com o aumento da idade, aumenta também a prevalência da doença, o rácio de chances de ter HID aumenta 1,155 por cada ano de idade, ou, dito de outra forma, as chances aumentam 15,5% por cada ano. Há claramente um maior número de homens afetados, sendo a razão de chances de 12,013 para o diagnóstico positivo da doença no sexo masculino. Tendo em conta a idade e o sexo, verificamos que nem o estatuto socioeconómico ($X^2_{\text{Wald}}=0,160$; $p=0,923$) nem a causa de morte ($X^2_{\text{Wald}}=4,850$; $p=0,978$) são preditivos da hiperostose idiopática difusa. Ou seja, as diferenças significativas obtidas pelo teste de Qui-quadrado deixaram de ter relevância estatística quando foi tido em conta o efeito da idade à morte e do sexo.

¹³ Reumatismo crónico com insuficiência (n=1).

Tabela 8: Resultados da análise de regressão logística aplicada à amostra.

Variáveis na equação	B	d.p.	Wald	g.l.	Sig.	Exp (B)	95% C.I. para EXP(b)	
							Inferior	Superior
Sexo (1)	2,486	0,851	8,542	1	0,003	12,013	2,268	63,629
Idade	0,144	0,033	19,220	1	0,000	1,155	1,083	1,232
Causa de morte			4,831	13	0,979			
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	-0,441	9276,532	0,000	1	1,000	0,643	0,000	
Neoplasias	16,898	8811,494	0,000	1	0,998	21809386,9	0,000	
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos que envolvem mecanismos imunitários	0,845	16793,759	0,000	1	1,000	2,328	0,000	
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	17,966	8811,494	0,000	1	0,998	63452001,1	0,000	
Doenças do sistema nervoso	15,804	8811,494	0,000	1	0,999	7303549,75	0,000	
Doenças do ouvido e da apófise mastoide	0,729	41147,506	0,000	1	1,000	2,074	0,000	
Doenças do sistema circulatório	15,753	8811,494	0,000	1	0,999	6944728,54	0,000	
Doenças do sistema respiratório	16,461	8811,494	0,000	1	0,999	14084095,7	0,000	
Doenças do sistema digestivo	-0,362	10261,128	0,000	1	1,000	0,696	0,000	
Doenças do sistema músculo-esquelético e do tecido conjuntivo	37,798	41147,506	0,000	1	0,999	2,604E+ 16	0,000	
Doenças do sistema geniturinário	17,284	8811,494	0,000	1	0,998	32078416,8	0,000	
Gravidez, parto e puerpério	4,128	17267,142	0,000	1	1,000	62,073	0,000	
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados noutra parte	17,271	8811,494	0,000	1	0,998	31661068,6	0,000	
Estatuto socioeconómico			0,077	2	0,962			
Alto	0,353	1,305	0,073	1	0,787	1,423	0,110	18,360
Médio	-0,20	0,802	0,001	1	0,980	0,980	0,204	4,717
Constante	-30,043	8811,494	0,000	1	0,997	0,000		

B: estimativas dos parâmetros das equações; d.p.: desvio padrão; Wald: estatística de Wald; g.l.: graus de liberdade; Sig.: significância da estatística de Wald; Exp (B): razão de chances; 95% C.I.: intervalo de confiança de 95% para razão de chances.

3.3. Distribuição das lesões

3.3.1. Coluna vertebral

A ossificação do ligamento vertebral comum anterior (LVCA) em pelo menos três vértebras torácicas, do lado direito da coluna vertebral, foi um dos principais critérios de diagnóstico na hiperostose idiopática difusa. Com a análise da coluna pretendeu-se observar a afetação nos restantes segmentos raquidianos (Tabela 9).

Tabela 9: Total de vértebras observadas e vértebras com ossificação do ligamento vertebral comum anterior nos indivíduos com hiperostose idiopática difusa (N=22) da Coleção de Esqueletos Identificados e respetivas percentagens (%).

Vértebras	n/N	%
Atlas	3/21	14,3
Áxis	2/20	10,0
C3	0/19	0,0
C4	7/19	36,8
C5	8/21	38,1
C6	8/21	38,1
C7	4/21	19,0
Subtotal cervical	32/142	22,5
T1	1/21	4,8
T2	4/20	20,0
T3	4/20	20,0
T4	10/21	47,6
T5	13/21	61,9
T6	16/21	76,2
T7	20/22	90,9
T8	21/22	95,5
T9	21/22	95,5
T10	21/22	95,5
T11	17/22	77,3
T12	15/22	68,2
Subtotal torácica	163/256	63,7
L1	6/21	28,6
L2	6/22	27,3
L3	3/22	13,6
L4	4/22	18,2
L5	4/22	18,2
Subtotal lombar	23/109	21,1
Total	218/507	43,0

N – número total de vértebras observadas nos indivíduos com HID; n- número de vértebras com ossificação do ligamento vertebral comum anterior (com ou sem anquilose).

Na região cervical a ossificação foi observada em 32 (22,5%) das 142 vértebras observáveis, na região torácica 163 (63,7%) das 256 vértebras observáveis exibiram

ossificação, enquanto na região lombar a ossificação ocorreu em 23 (21,1%) das 109 vértebras observáveis.

O número médio de vértebras afetadas por indivíduo é de $9,91 \pm 4,85$ (mínimo 3 e máximo 22). As torácicas foram as mais afetadas, particularmente a T7 (90,9%) e da T8 à T10 (95,5%), contrastando com a região torácica superior (1/21 T1 [4,8%] e 4/20 [20,0%] nas T2 e T3). No segmento cervical as vértebras mais afetadas foram a C5 (8/21 [38,1%]) e a C6 (8/21 [38,1%]) e no segmento lombar a L1 (6/21 [28,6%]) e L2 (6/22 [27,3%]) foram as mais afetadas. As vértebras menos afetadas foram o atlas (3/21) e o áxis (2/20), na região cervical e a L3 (3/22) e L4-L5 (4/22, cada uma). Não foi observada a ossificação do LVCA na C3 (0/19) em nenhum indivíduo.

Em dez indivíduos (46,0%) só se observou ossificação no segmento torácico, em dois indivíduos (9,1%) o segmento torácico e o lombar exibiam ossificação do ligamento, em três indivíduos (13,6%) a ossificação foi observada apenas nos segmentos torácico e cervical e sete indivíduos (31,8%) apresentavam ossificação do LVCA nos três segmentos (Figura 8). Contudo, estas diferenças na proporção dos diferentes padrões de distribuição não é estatisticamente significativa ($\chi^2=7,455$; g.l.=3; $p=0,059$).

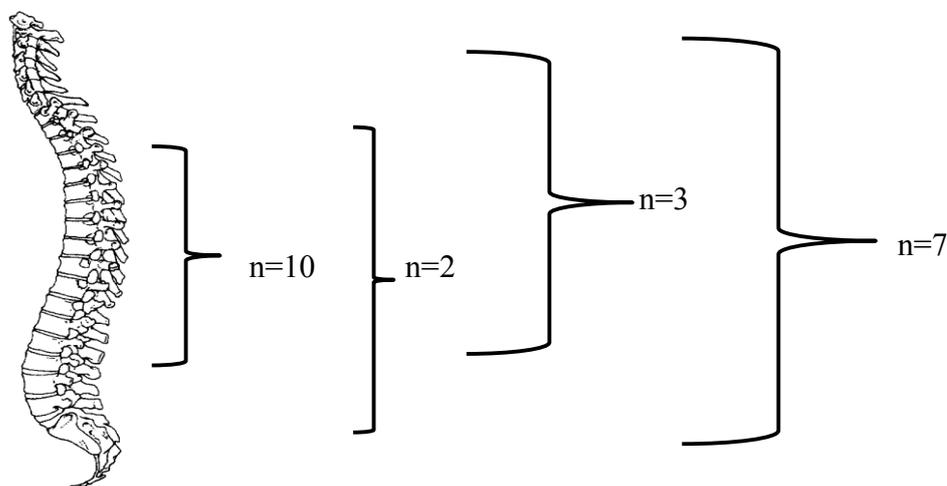


Figura 8: Esquema de afetação dos segmentos vertebrais por ossificação do ligamento vertebral comum anterior (n=número de indivíduos).

A ossificação do LVCA pode causar anquilose vertebral. Como se pode verificar na Figura 9, em três indivíduos (13,6%) não se observou anquilose de qualquer vértebra, em catorze indivíduos (63,6%) a anquilose limitou-se ao segmento torácico,

quatro indivíduos (18,2%) tinham anquilose nos segmentos torácico e lombar e um (4,5%) nos segmentos torácico e cervical. Quando se comparou a anquilose entre os vários segmentos, a diferença manifestou-se estatisticamente significativa ($\chi^2=18,364$; g.l.=3; $p<0,001$). A média de idades dos indivíduos (Tabela 10) sem anquilose e com as várias localizações de anquilose não se revelou estatisticamente significativa (ANOVA $F=340,202$; g.l.=2; $p=0,172$).

Tabela 10: Média de idade dos indivíduos por localização da anquilose, com indicação do desvio padrão (D.P.).

Anquilose vertebral	n/N	%	Média idade (anos)	D. P.
Não tem	3/22	13,6	74,0	9,539
Torácica	14/22	63,6	74,0	8,162
Torácica + cervical	1/22	4,5	80,0	0,000
Torácica + lombar	4/22	18,2	84,25	13,226

Legenda: n/N - número de indivíduos com anquilose/ total de indivíduos observados em cada parâmetro.

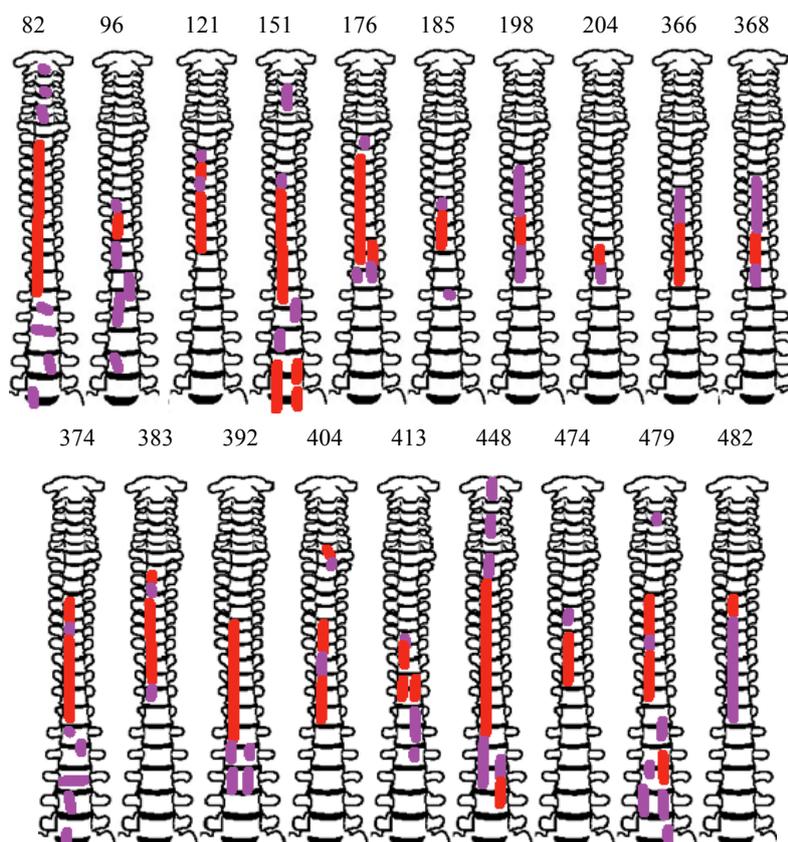


Figura 9: Representação gráfica das colunas vertebrais dos indivíduos da Coleção de Esqueletos Identificados com hiperostose idiopática difusa, com anquilose por ossificação do ligamento vertebral comum anterior (LVCA), e indicação do nº dos esqueletos. Vermelho: vértebras anquilosadas; roxo: vértebras com ossificação do LVCA, sem anquilose.



Figura 10 – Ossificação do ligamento flavo ou amarelo na vértebra T7 do Esqueleto nº 65 da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Esquerda: ossificação na inserção distal (seta), norma póstero-superior. Direita: ossificação na inserção proximal (seta), norma inferior. Escala=1cm.

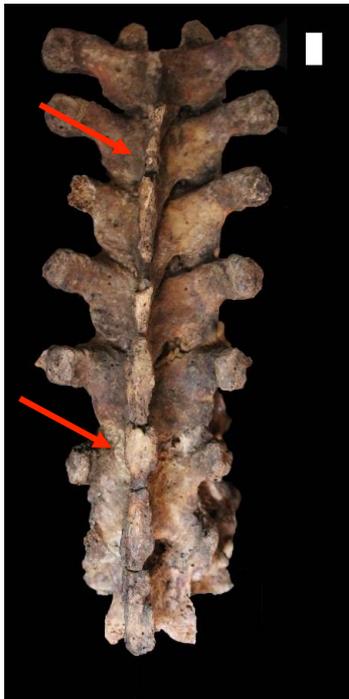


Figura 11 – Ossificação do ligamento supra-espinhal na coluna vertebral do Esqueleto nº 82 (setas) da Coleção de Esqueletos Identificados com hiperostose idiopática difusa, da vértebra T7 à vértebra L1. Escala=1cm.



Figura 12 – Ossificação do ligamento vertebral comum posterior (setas) da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa, nas vértebras cervicais do Esqueleto nº 65. Esquerda: Axis. Direita: Vértebra C3. Escala=1cm.

A ossificação do LVCA foi observada em três indivíduos do grupo controlo. Ainda que quatro vértebras (C6-T2) tivessem ossificação num dos indivíduos, as vértebras afetadas não cabem nos critérios de diagnóstico. Além desta, na HID ocorre a ossificação de outros ligamentos vertebrais. Assim, 21/22 indivíduos tinham ossificação do ligamento amarelo (LA) - (Figura 10) – e 22/22 indivíduos tinham ossificação do ligamento supra-espinhal (LSE) – Figura 11. Em dois indivíduos viu-se ossificação do ligamento vertebral comum posterior (LVCP), no segmento cervical (Figura 12).

De referir, ainda, que todos os indivíduos (22/22) tinham osteófitos na coluna e 4/22 exibiam alguns sindesmófitos.

3.3.2. Esqueleto apendicular

Além da afetação da coluna vertebral, a hiperostose idiopática difusa pode também manifestar-se em outras zonas de inserção de ligamentos, tendões e músculos, nomeadamente nos ossos dos membros superiores e inferiores (Figura 13).

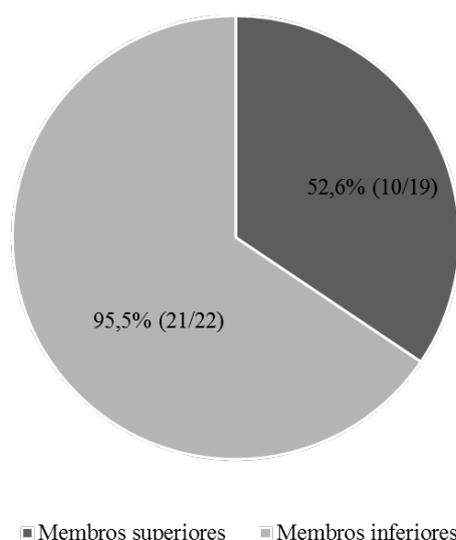


Figura 13: Percentagem (%) e número de indivíduos com entesófitos (n/N) nos membros dos indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados.

Nos indivíduos em que os ossos são pares a percentagem foi calculada sempre que pelo menos um osso foi afetado (Tabela 11). Um indivíduo (sexo masculino) apenas apresentava entesófitos no membro superior, enquanto doze tinham entesófitos só no membro inferior. Nove indivíduos tinham entesófitos em ambos os membros. Nove indivíduos tinham entesófitos em ambos os membros.

Tabela 11: Indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados com entesófitos nos membros superiores e inferiores.

Osso	Entese	n/N	%
Ulna	I. M. tricípite braquial	10/19	52,6
Íliaco	Crista ilíaca	19/22	86,4
	Tuberosidade isquiática	21/22	95,5
Fémur	I. M. psoas-ilíaco	13/21	61,9
	I. mm. pequeno e médio glúteo	15/21	71,4
Patela	I. M. quadricípite crural	16/22	72,7
Tíbia	I. ligamento patelar	10/21	47,6
Calcâneo	I. tendão de Aquiles	20/22	90,9

Legenda: n/N - número de indivíduos com HID/número total de indivíduos observados em cada parâmetro, I – Inserção, M – músculo, mm - músculos.

No membro superior, observaram-se entesófitos no olecrânio, na zona de inserção do músculo tricípite braquial (52,6%). No membro inferior, observaram-se entesófitos nos ilíacos (Figura 14) (tuberosidade isquiática – 95,5% e crista ilíaca – 86,4%), calcâneo (90,9%), no grande e pequeno trocânteres do fémur (Figura 15) (71,4% e 61,9%), na patela (72,7%), e na tuberosidade tibial (Figura 16) (47,6%). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os entesófitos nos ossos dos membros superiores e inferiores em relação à presença de entesófitos (*Fisher exact test: p=0,303*).

A anquilose (para-articular) das articulações sacroilíacas (Tabela 12) foi observada em seis indivíduos diagnosticados com HID, dois dos quais com anquilose sacroilíaca bilateral (Figura 17). Cinco indivíduos exibiam anquilose da articulação sacroilíaca esquerda e três exibiam a anquilose na sacroilíaca direita. Todos os indivíduos afetados eram do sexo masculino.

Tabela 12: Indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados com afetação das articulações sacroilíacas.

Nº Esqueleto	Sexo	Idade à morte (anos)	Sacroilíaca esquerda	Sacroilíaca direita
82	M	70	Anquilosada	Anquilosada
151	M	70	Não anquilosada	Anquilosada
198	M	75	Anquilosada	Anquilosada
204	M	80	Anquilosada	Não anquilosada
392	M	83	Anquilosada	Não anquilosada
413	M	65	Anquilosada	Não anquilosada



Figura 14 – Entesófitos (setas) nos ilíacos no Esqueleto n° 368 da Coleção de Esqueletos Identificados com hiperostose idiopática difusa. Esquerda: Crista ilíaca. Direita: Tuberosidades isquiáticas, norma inferior. Escala=1cm.



Figura 15 – Entesófitos nos fêmures dos indivíduos da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Esquerda: Pequeno trocânter do fêmur esquerdo do Esqueleto n° 366, norma medial. Direita: Entesófitos no grande trocânter (setas) dos fêmures direito e esquerdo (da esquerda para a direita) do Esqueleto n° 279, norma lateral. Escala=1cm.



Figura 16 – Entesófitos (setas) na tuberosidade tibial da tíbia direita e esquerda do Esqueleto nº 368 da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Escala=1cm.



Figura 17 – Fusão bilateral para-articular das articulações sacroilíacas no Esqueleto nº 82 da Coleção de Esqueletos Identificados, com hiperostose idiopática difusa. Escala=1cm.

3.4. Hiperostose idiopática difusa e grupo controle

Para a testar a hiperostose idiopática difusa como uma doença das enteses (na coluna vertebral e no esqueleto apendicular), particularmente na formação de entesófitos, compararam-se os indivíduos diagnosticados com HID (n=22) e um mesmo número de indivíduos sem indícios da doença com sexo, idade à morte idênticos, e, sempre que possível, ocupação e causa de morte correspondentes.

Na coluna vertebral, os 44 indivíduos tinham osteófitos e ossificação do ligamento supra-espinhal. Apenas um não exibia ossificação do ligamento amarelo e dos três indivíduos com ossificação do ligamento vertebral comum posterior, dois pertenciam ao grupo dos indivíduos com HID e um ao grupo de controle.

No esqueleto apendicular, a pesquisa por entesófitos revelou algumas diferenças. Na Tabela 13 foram calculadas as percentagens de entesófitos para os ossos pares.

Tabela 13: Bilateralidade de entesófitos nos indivíduos com hiperostose idiopática difusa (HID) e do grupo de controle (GC), com indicação das percentagens (%), significância estatística (Sig.) e Razão de chances (OR).

Osso	Entese	HID		GC		Sig.	OR
		n/N	%	n/N	%		
Ulna	I.M. tricípite braquial	4/15	26,7	1/19	5,3	0,19	5,625
Íliacos	Crista ilíaca	13/18	72,2	9/21	42,9	0,095	3,182
	Tuberosidade isquiática	19/21	90,5	13/22	59,1	0,095*	7,500
Fêmur	I.M. psoas-ilíaco	14/20	70,0	5/22	22,7	0,001	10,200
	I. mm. pequeno e médio glúteo	11/20	55,0	5/22	22,7	0,124	2,625
Patela	I.M. quadricípite crural	16/22	72,7	5/22	22,5	0,002	7,111
Tíbia	I. ligamento patelar	7/22	31,8	4/21	19,0	0,149	2,500
Calcâneo	I. tendão de Aquiles	16/17	94,1	10/21	4,8	0,002*	2,417

N – número total de indivíduos observados para cada parâmetro; n- número de indivíduos com entesófitos bilaterais para cada parâmetro; I. – inserção; M. – músculo; mm – músculos; * - Fisher exact test.

Entre os indivíduos com diagnóstico positivo de HID e os indivíduos do grupo controle há diferenças estatisticamente significativas quanto à presença de entesófitos extra-raquidianos, nomeadamente na inserção do músculo psoas-ilíaco no pequeno trocânter do fêmur ($\chi^2=12,053$; g.l.=1; $p=0,001$), da inserção do músculo quadricípite crural na patela ($\chi^2=9,433$; g.l.=1; $p=0,002$) e da inserção do tendão de Aquiles no calcâneo (Fisher exact test: $p=0,002$), com maior proporção nos indivíduos com HID e maior probabilidade dos indivíduos com esta doença terem entesófitos.

3.5. Hiperostose idiopática difusa e hiperostose frontal interna

Nos 432 indivíduos da amostra, só foi possível observar a hiperostose frontal interna em 429 (por ausência do frontal ou alterações tafonómicas). Assim, em 429 indivíduos, 20 (4,7%) tinham lesões indicativas de HFI. Destes, dezasseis eram do sexo feminino (16/200 [8,0%]) e quatro eram do masculino (4/229 [1,7%]).

Em 22 indivíduos com diagnóstico positivo de HID, um do sexo feminino (75 anos de idade à morte, tendo cancro da cabeça do pâncreas como causa de morte e doméstica como ocupação) foi diagnosticado com HFI, de tipo B (Figura 18). Quando controlado para a idade e para o sexo, não se observou relação entre HID e HFI ($X^2_{\text{wald}}=0.021$; $p=0,840$).



Figura 18: Superfície endocraniana do osso frontal do Esqueleto nº 368 (sexo feminino, 75 anos) da Coleção de Esqueletos Identificados, exibindo hiperostose frontal interna de Tipo B.

4. Discussão

Neste capítulo discutem-se os resultados obtidos sobre a presença da HID nos indivíduos da CEI, segundo os distintos critérios recomendados para o seu diagnóstico, seguindo-se a distribuição das lesões pelo esqueleto. Será analisada também a distribuição de hiperostose idiopática difusa por sexo e idade, estatuto socioeconómico e causa de morte dos indivíduos.

4.1. Prevalência da hiperostose idiopática difusa

A hiperostose idiopática difusa é um fenómeno global, geográfica e temporalmente (Rogers *et al.*, 1985). Através de uma breve revisão da literatura, pode observar-se que a enfermidade não tem limites no tempo ou no espaço. Ainda que sejam muito poucos os registos da doença no continente americano antes da época contemporânea (Arriaza, 1993; Smith *et al.*, 2013), comparativamente com os continentes europeu e asiático, a doença não é específica de qualquer período cronológico ou contexto geográfico ou sociocultural (Spencer, 2008). A enfermidade afeta humanos e não humanos (Rotschild, 1987; Kranenburg *et al.*, 2014), e parece ter aumentado ao longo do tempo, acompanhando o aumento da esperança média de vida (Spencer, 2008).

Três dados principais podem ser observados quando se estuda a HID, quer no contexto paleopatológico, quer no contexto clínico: a variedade das prevalências, a associação da enfermidade a idades avançadas e a diferença entre sexos. Em conformidade com estas informações, o sexo ($X^2_{\text{Wald}}=8,542$; $p=0,003$) e a idade ($X^2_{\text{Wald}}=19,220$; $p<0,001$) foram os únicos fatores preditivos da HID quando se controlaram todas as variáveis nos indivíduos da CEI.

No contexto paleopatológico as prevalências são muito variadas e são inúmeras as publicações sobre a HID. Na Europa, no Reino Unido, registou-se 8,6% (ou 7,3%, considerando apenas os indivíduos do sexo masculino, não existindo referência à idade) de prevalência de HID no priorado medieval de Merton (Waldron, 1985). Rogers *et al.* (1985) verificaram a prevalência de 2,3% (13/560) de HID numa amostra composta por 559 esqueletos e uma múmia egípcia. Em 44 indivíduos da Época Medieval do cemitério da igreja de São João de Almedina (Coimbra), a prevalência de HID foi 11,4% (Cunha, 1993). Em 1996, Crubèzy estudou duas amostras arqueológicas, uma da

República Checa e outra da Eslováquia nas quais observou uma prevalência de HID de 11,1% (4/36) e 7,4% (2/27), respectivamente. Um caso excepcional, com 100% de prevalência de HID, foi estudado por Janssen e Maat (1999) em 27 indivíduos entre 43 e 75 anos de idade à morte da basílica de Saint Servaas, em Maastricht (Verlaan *et al.*, 2007). Mays (2000) observou 3,4% (5/149) e 15,9% (11/69) de HID num estudo comparativo entre uma amostra rural de Wharram Percy (Yorkshire) e uma amostra de benfeitores leigos. Um estudo de Vidal (2000) mencionou 2,8% (1/35) a 3,7% (1/27) de HID em esqueletos do sexo masculino de dois cemitérios franceses da Alta Idade Média, sem especificar a idade à morte dos indivíduos. Na catedral de Wells, a prevalência foi de 6,6% (6/93) no cemitério leigo, 13,3% na Lady Chapel e 23,1% (3/13) na Stillington's Chapel (Rogers e Waldron, 2001). Em 2003, Jankauskas estudou 458 indivíduos lituanos, de sítios arqueológicos de cronologia variados, determinando taxas de HID de cerca de 18,0% (sexo masculino) e 2,6% (sexo feminino), verificando o aumento de prevalência relacionado com a idade (3/105 indivíduos entre 30 e 40 anos, 22/121 entre 40-50 anos e 26/86 com idade à morte igual ou superior a 50 anos). Em 2006, Kacki e Villotte referiram uma prevalência de HID entre os 2,6 e os 3,3% (1,5% para o sexo feminino [3/202] e 15,6% para o sexo masculino [5/32]) no cemitério do convento des *Soeurs Grises* em Beauvais (França), na Época Moderna. Verlaan *et al.* (2007) verificaram 40,4% (17/42) indivíduos com HID, num cemitério em Maastricht (Holanda). Núñez *et al.* (2013) observaram dois indivíduos do sexo masculino na Finlândia, os únicos casos de HID que se conhecem naquele país antes da época moderna.

No continente americano, Arriaza (1993) observou, no Chile, HID em 4% (5/127; três do sexo feminino e dois do sexo masculino) com estimativa de idade à morte acima dos 40 anos, numa coleção arqueológica da Universidade de Tarapacá. Ozga (2009), estudou a população do cemitério de Milwaukee County Institution Grounds, Wisconsin, no qual observou 1,23% de indivíduos com HID. Ainda no continente americano, a oriente do Vale do Rio Tennessee (América do Norte), a prevalência foi de 0,8% (3/389) em indivíduos pré-colombianos (Smith *et al.*, 2013).

Nos continentes asiático e africano conhecem-se poucos casos de HID (Arriaza *et al.*, 1993; Suzuki *et al.*, 1993; Saleem e Hawass, 2004; Oxenham *et al.*, 2006). Oxenham *et al.* (2006) observaram duas amostras arqueológicas para conhecer a prevalência de HID em dois períodos culturais nipônicos. No período *Jomom* (1500-300

a. C.) 2/14 indivíduos tinham lesões consistentes co HID, enquanto no período *Okhotsk* (500–900) nenhum dos 39 indivíduos observados tinha indícios de HID. Em África, Arriaza *et al.* (1993) observaram 13,4% (18/134), numa amostra de indivíduos núbios do período meroítico, enquanto Saleem e Hawass (2004) identificaram HID em quatro múmias egípcias (Amenhotep III [50anos], Ramsés II [87], Merenptah [55 anos] e Ramsés III [60 anos]) de 1492-1153 a. C.. Estas prevalências são equiparáveis com os resultados europeus.

Nas coleções osteológicas identificadas¹⁴, existem alguns estudos sobre a HID. Em Coimbra (Portugal), num estudo que envolveu 51 indivíduos das coleções de esqueletos identificados a prevalência foi de 27,4%, sendo o maior número de casos entre os 40 e os 60 anos de idade à morte (Cunha, 1993). Rotschild e Woods (1991), observaram 498 indivíduos da *Todd Skeletal Collection* diagnosticando 27% dos indivíduos do sexo masculino e 5 % dos indivíduos do sexo feminino com HID. Na Universidade de La Plata (Argentina), a análise de 100 indivíduos da *Colección Osteológica Profesor Doctor Rómulo Lambre*, revelou uma prevalência de 6% (6/100; três indivíduos de cada sexo, sendo o mais novo com 61 anos) (Plischuk e Inda, 2014). Na *Terry Collection* (Wilczak e Mulhern, 2012), a prevalência de HID foi também analisada, conjuntamente com a de HFI. Na Coleção de Esqueletos Identificados de Évora sabe-se da existência de um caso de HID num indivíduo do sexo masculino com 68 anos de idade à morte, ainda que não exista nenhuma investigação sistemática sobre a prevalência da doença na coleção (Alfaiate *et al.*, 2013).

A pesquisa em publicações portuguesas, pelas várias designações, sobre a HID, em coleções osteológicas identificadas revelou apenas a existência da publicação supracitada (Cunha, 1993) numa subamostra da CEI e a prevalência de 8,8% na Coleção de Esqueletos Identificados do Museu Bocage, em Lisboa (Marques e Matos, 2010). Não foram encontradas dissertações sobre HID, especificamente, em Portugal.

Todos estes dados são igualmente observados na literatura clínica. Na investigação de Julkunen *et al.* (1971) observou-se que 3,5% (94/2691) e 2,2% (70/3238) dos homens e mulheres, respetivamente, numa amostra da população finlandesa (12.858 pessoas) tinham HID. Em 1996, Pappone *et al.*, detetaram uma predominância feminina (47 indivíduos do sexo feminino e 22 do sexo masculino [desconhece-se o número exato de indivíduos observados para cada sexo]) na

¹⁴ Algumas instituições que albergam coleções identificadas foram contactadas, nesse sentido, mas as informações confirmaram a ausência de investigações sobre a prevalência da doença.

prevalência da HID do Centro Médico de Salvatore Maugeri (Itália). Num estudo de 2364 pacientes de dois hospitais do *Midwest* americano, Weinfield *et al.* (1997) reportaram uma prevalência de 25% e 15% para homens e mulheres, respetivamente, acima dos 50 anos, observando um aumento destes valores para 35% e 26% em homens e mulheres acima dos 70 anos. Kiss *et al.* (2002b) registaram, num grupo de 635 pacientes húngaros, uma prevalência de 27,3% (84/307) homens e 12,8% (42/328) mulheres, tendo a prevalência aumentado acima dos 75 anos (36,6% e 25,9%, respetivamente). Westerveld *et al.* (2008) observaram 17% de HID em radiografias de 501 pacientes, na Holanda, verificando um aumento da prevalência nos homens e com a da idade.

Na Coleção de Esqueletos Identificados a prevalência é de 5,1% (22/432). Estes valores aproximam-se das prevalências registadas na Europa por Rogers e Waldron (2001) no cemitério leigo da Catedral de Wells (6,6%), dos valores (6%) da *Colección Osteológica Profesor Doctor Rómulo Lambre*, La Plata (Plischuk e Inda, 2014), e da prevalência (4%) em indivíduos de uma coleção arqueológica da Universidade de Tarapacá, embora um pouco mais baixos (Arriaza, 1993). A prevalência de HID na CEI é baixa quando comparada com os resultados de Verlaan *et al.* (2007) ou de Janssen e Maat (1999), com prevalências de 40,4% e 100%, respetivamente. Porém, relativamente alta quando comparada com 0,8% de prevalência registada por Smith *et al.* (2013) em indivíduos de períodos pré-colombianos a oriente do Vale do Rio Tennessee (América do Norte). A distribuição etária dos indivíduos da CEI é notória. A maioria dos indivíduos faleceram antes dos 50 anos, acometidos por doenças infecciosas como a tuberculose. A diferença da média de idades entre os indivíduos, com e sem a doença, é estatisticamente significativa ($p < 0,001$). As lesões da HID demoram cerca de 10 anos a desenvolver-se de forma a tornarem-se evidentes, ou seja, provavelmente, as manifestações da doença iniciam-se na terceira ou na quarta década de vida dos indivíduos, sendo exuberantes anos depois (Mader, 2008). A morte prematura dos indivíduos pode não ter possibilitado o desenvolvimento de lesões visíveis macroscópica ou radiologicamente, dificultando o diagnóstico da enfermidade em fases iniciais, alterando, assim, os valores reais da doença. As prevalências da HID são, pelo que foi dito, variadas, independentemente da geografia das populações estudadas.

Quando se analisou a distribuição de HID pelos sexos, a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,019$), tendo sido a HID diagnosticada em 7,3% (17/232) dos indivíduos do sexo masculino e em 2,5% (5/200) do feminino. Os

indivíduos do sexo masculino tinham aproximadamente 3 vezes mais chances de ter HID do que os do sexo feminino (OR=3,084). Se a comparação dos resultados da CEI com outros tiver em conta o sexo dos indivíduos, as prevalências igualam os resultados de Waldron (1985) no priorado de Merton (7,3%). No entanto, este foi o único resultado semelhante ao da CEI. Algumas das investigações referidas têm prevalências mais reduzidas de HID para o sexo masculino (Vidal, 2000; Kacki e Villotte, 2006) e em outros a prevalência no sexo masculino é maior (Jankauskas, 2003; Verlaan *et al.*, 2007). As prevalências no sexo feminino são mais equiparáveis entre estudos. Na CEI, para o sexo feminino a prevalência foi de 2,5%, resultados semelhantes aos de Jankauskas (2003) e de Kacky e Villotte (2006) com 2,6% de prevalência em ambos, de Arriaza (1993) com 2,3% e de Plischuk e Inda (2014) com 3%. No contexto clínico as prevalências são quase sempre mais elevadas (Weinfield *et al.*, 1997; Kiss *et al.* (2002b); Westerveld *et al.*, 2008). Esta diferença de prevalências entre o contexto paleopatológico e o clínico pode ser vista de várias formas, pelo acesso ao número de indivíduos (pacientes *vs* esqueletos), pelo eventual aumento da prevalência da doença na atualidade, e por fatores tafonómicos.

Importa, ainda, salientar um importante aspeto na prevalência da HID, o da idade. É comum a todas as investigações, independentemente do contexto, que a prevalência da HID está estreitamente associada à idade, aumentando proporcionalmente com esta (Westerveld *et al.*, 2008). Esta associação torna-se problemática em estudos comparativos, uma vez que os investigadores optam por valores etários diferentes. Weinfield *et al.* (1997) analisou indivíduos acima dos 50 e dos 70 anos, enquanto Kiss *et al.* (2002b) registaram que a prevalência aumenta acima dos 75 anos. O mesmo acontece com os estudos em contexto paleopatológico. Arriaza observou indivíduos acima dos 40 anos de idade à morte, enquanto Jankauskas (2003) dividiu a amostra por três grupos etários (30-40 anos, 40-50 anos e acima dos 50 anos).

A prevalência da HID pode não corresponder, de todo, à frequência correta da doença. As investigações consistem no estudo de amostras das populações. No contexto clínico estas amostras são constituídas essencialmente por populações hospitalares, por si só, enviesadas. O facto de a doença ser frequentemente assintomática impede também que se conheça o número real de casos (Mazières, 2013). No contexto paleopatológico as amostras não representam a população viva de onde provêm, fornecendo apenas informações sobre a morbidade e mortalidade dos não sobreviventes (Wood *et al.*, 1992). Além do que foi dito, a variação da prevalência pode dever-se, ainda, aos

critérios aplicados para o diagnóstico da doença (Zincarelli *et al.*, 2012), a seguir tratados.

4.2. Critérios de diagnóstico

Desde o primeiro estudo da doença publicado por Forestier e Rotès-Querol (1950) foram várias as metodologias aplicadas e na atualidade não existe, ainda, um consenso (Mader *et al.*, 2013).

Na Coleção de Esqueletos Identificados, para a observação da HID, apenas foram utilizadas as metodologias de Resnick e Niwayama (1976), Arlet e Mazières (1985) e Rogers e Waldron (2001) que prevêm o diagnóstico positivo (definitivo) da enfermidade.

Com as três metodologias utilizadas para determinar a prevalência de HID na CEI obtiveram-se resultados estatisticamente significativos ($p < 0,005$). Quando aplicado o método de Resnick e Niwayama (1976) os resultados foram de 1,9% (8/432), comparativamente com a metodologia de Arlet e Mazières (1985), cujo resultado foi de 2,1 % (9/432) e com os critérios de Rogers e Waldron (2001), através dos quais se registou 5,1% (22/432). Estas diferenças devem-se, essencialmente, às limitações das primeiras metodologias (Resnick e Niwayama, 1976; Arlet e Mazières, 1985) desenvolvidas que limitam a doença às lesões raquidianas, não considerando a possibilidade da coexistência desta, por exemplo, com a osteoartrose (OA) e com a doença degenerativa dos discos, tipicamente associadas à idade. Sendo todas estreitamente associadas à idade, é possível assumir-se que nos indivíduos que padecem de HID podem coexistir (Mader *et al.*, 2005; 2013). De acordo com Sarzi-Puttini e Azteni (2004), a HID pode contribuir para o desenvolvimento da OA ou até agravá-la. Esta possível coexistência de doenças é prevista nos critérios de Rogers e Waldron (2001) que tiram dos critérios de exclusão a não preservação dos espaços intervertebrais e a ausência de envolvimento das articulações apofisárias, que os outros dois métodos rejeitam quando as lesões são muito evidentes.

Um outro estudo foi conduzido para perceber as diferenças entre a aplicação de várias metodologias. Van der Merwe *et al.* (2012) aplicaram quatro metodologias no diagnóstico de HID (Resnick e Niwayama, 1976; Arlet e Mazières, 1985; Utsinger, 1985; Rogers e Waldron, 2001) a uma amostra de 232 indivíduos do século XVI e 21 da época contemporânea de Deft e Leiden (Holanda), observando, igualmente, diferenças

estatisticamente significativas. Assim, de acordo com os critérios de Resnick e Niwayama (1976), 5,5% (14/253) dos indivíduos foram diagnosticados com HID, enquanto com os critérios de Arlet e Mazières (1985) a prevalência foi de 11,5% (29/253). Através da metodologia de Utsinger (1985) o resultado foi de 11,1% (28/253) e com os critérios de Rogers e Waldron (2001) obtiveram-se 17,0% (43/253) de prevalência da doença. Os autores utilizaram os diagnósticos definitivo, provável e possível em todas as metodologias, mesmo quando só um dos métodos o previa (Utsinger, 1985), comparando-as, duas a duas, sem testar as diferenças entre todas, o que torna difícil a comparação entre estes resultados e os obtidos na CEI. Não obstante, é possível verificar que as diferenças existem e são significativas com a aplicação dos diferentes métodos.

No contexto clínico, aplicar diferentes metodologias também pode resultar em diferentes valores. Num estudo coreano de 2004, Kim *et al.* observaram que com os critérios de Resnick e Niwayama (1976) a prevalência de HID era de 2,9% (104/3595) e com os de Julkunen *et al.* (1971) os valores subiam para 4,1% (146/3595). No primeiro método a ossificação do ligamento vertebral comum anterior devia ser observada em pelo menos quatro vértebras, enquanto no segundo as lesões deviam ser vistas em pelo menos três vértebras.

Com base nos resultados da CEI, e na pesquisa efetuada na literatura clínica e paleopatológica, recomenda-se a utilização dos critérios de diagnóstico de Rogers e Waldron (2001) no diagnóstico da HID. Estes critérios têm em conta não só as lesões (na coluna vertebral e no esqueleto apendicular), como também a idade dos indivíduos ao não excluírem os casos em que a OA e a doença degenerativa dos discos possam ocorrer em simultâneo com a HID. A utilização de qualquer um dos outros métodos tem consequência direta nos valores da prevalência da doença, diminuindo-os drasticamente.

Outras metodologias poderiam ser utilizadas, como a de Utsinger (1985). No entanto, esta prevê o diagnóstico provável e possível. As comparações devem efetuar-se com o que é passível disso mesmo e nenhum dos restantes métodos possui estes diagnósticos. Além disto, de acordo com Rogers e Waldron (2001: 362), « Noting that changes seen in a skeleton are ‘probably’ DISH (Mays, 1991) is not helpful—either they are or they are not. In other words, either the changes meet the criteria or they do not». Por isto, não pareceu coerente utilizar-se uma metodologia que não pudesse ser comparada totalmente. Ainda assim, o método de Utsinger (1985) que prevê o

diagnóstico definitivo de HID usa os critérios de Resnick e Niwayama, pelo que os resultados, neste parâmetro, seriam iguais.

4.3. Distribuição das lesões

A hiperostose idiopática difusa é uma doença do foro reumático que afeta qualquer entese e se caracteriza, principalmente, pela ossificação do ligamento vertebral comum anterior (LVCA) e por entesófitos no esqueleto apendicular (Utsinger, 1985; Rogers e Waldron, 2001).

As descrições mais antigas limitavam-na às lesões da coluna vertebral (Forestier e Rotès-Querol, 1950), sendo, até à atualidade, o único local que reúne consenso no diagnóstico definitivo da doença (Mader *et al.*, 2013).

As investigações epidemiológicas indicam que a afetação na coluna ocorre em 100% dos casos no segmento torácico, seguindo-se o lombar e o cervical, sendo as vértebras mais afetadas, tendencialmente, as da região torácica inferior, nomeadamente da T7 à T11/T12 (Resnick e Niwayama, 1976, Miedany *et al.*, 2000). Ainda assim, parece haver, atualmente, uma maior preocupação com a prevalência da doença e com a sua etiologia, principalmente nos artigos mais recentes (Mader, 2003; 2008; Orden *et al.*, 2014).

Nos indivíduos da CEI com diagnóstico positivo de HID, a região torácica inferior foi a mais afetada pela ossificação do LVCA, particularmente entre as vértebras T7 e T10, com mais de 90% de afetação. Todavia, a região lombar é ligeiramente menos afetada do que a região cervical (21,1% e 22,5%, respetivamente). No contexto clínico, Resnick e Niwayama (1976) sugerem, pelas suas observações, que a região lombar é, a seguir à torácica, a mais afetada. O mesmo acontece no contexto paleopatológico (Ozga, 2009). Não parece relevante explorar a maior afetação cervical em relação à lombar, dado que as diferenças são pequenas. No que diz respeito à anquilose das vértebras, esta é mais comum no segmento torácico (19/22 indivíduos tinham anquilose das vértebras torácicas, 14/22 se considerarmos apenas os indivíduos cuja anquilose se restringia ao segmento torácico). Comparando a anquilose dos vários segmentos verificaram-se diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2=18,364$; g.l.=3; $p<0,001$), cujos resíduos padronizados ajustados indicaram que há diferenças estatisticamente significativas entre ter anquilose apenas nas vértebras torácicas (n=14) e ter nas torácicas em conjunto com as cervicais (n=1) ou as lombares (n=4). Porém, não é possível comparar estes

resultados, uma vez que não existem análises estatísticas para a anquilose dos diferentes segmentos.

Na coluna vertebral, além da ossificação do ligamento vertebral comum anterior (LVCA) é frequente a ossificação dos ligamentos amarelo (ou flavo) e supra-espinhal (Mader, 2003), podendo ocorrer ossificação de cartilagens, nomeadamente as costais (Mader, 2008). A coocorrência da ossificação do ligamento vertebral comum anterior e posterior é também conhecida (Ehara *et al.*, 1998) embora seja pouco frequente (Khalid *et al.*, 2000). Choi *et al.* (2006) sugerem que possam ter o mesmo mecanismo de origem, ainda que este seja desconhecido. A ossificação do LVCP manifesta-se principalmente nas cervicais, sendo mais frequente no continente asiático e afeta mais os homens que as mulheres, especialmente a partir dos 50 anos (Saetia *et al.*, 2011). Na CEI, apenas três indivíduos tinham ossificação do LVCP, um no grupo controlo e dois com HID. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, podendo deduzir-se que se trata de um fenómeno que pode ocorrer, mas parece ser raro.

Pelo contrário, a ausência de ligação entre a ossificação dos ligamentos amarelo (LA) e supra-espinhal (LSE) parece ser clara. Quer os indivíduos com HID (n=22), quer os indivíduos do grupo controlo (n=22) apresentavam todos ossificação do LSE e somente um não tinha qualquer ossificação do LA, pertencente ao grupo controlo.

Resnick *et al.* (1975) sugeriram que à HID estavam associados entesófitos no esqueleto apendicular, ao observarem que 100% dos pacientes (21/21) tinham entesófitos nos íliacos, 12/21 (11 bilaterais) apresentavam entesófitos na ulna e 8/21 no ombro e úmero. Os trabalhos paleopatológicos e clínicos indicam padrões de entesófitos extra-raquidianos semelhantes nos indivíduos com HID. As zonas mais comuns são as das inserções do músculo tricípite braquial¹⁵, do músculo quadricípite crural¹⁶ na patela, do ligamento patelar¹⁷ na tibia e do tendão de Aquiles no calcâneo (Rogers e Waldron, 2001; Mader, 2003). Outras zonas do esqueleto podem ser afetadas pela doença, nomeadamente, a pélvis (Utsinger, 1985; Terzi, 2014), os ossos dos membros superiores (Resnick *et al.*, 1975; 1978; Arlet e Mazières, 1985) e os dos membros inferiores (Resnick *et al.*, 1975; Mader, 2003).

¹⁵ *Musculus triceps brachii* (Pina, 1995).

¹⁶ *Musculus quadriceps femoris* (Pina, 1995).

¹⁷ *Ligamentum patellae* (Pina, 1995).

De acordo com alguns investigadores (Utsinger, 1985; Mader, 2008), na ausência de lesões na coluna, as alterações das enteses extra-raquidianas podem permitir o diagnóstico de HID.

Nos indivíduos diagnosticados positivamente com HID não se observou qualquer significância entre a afetação dos membros superiores e inferiores, sendo que todos tinham entesófitos nos membros inferiores. Apenas se verificaram diferenças estatisticamente significativas na inserção dos músculos psoas-íliaco no pequeno trocânter do fêmur ($p=0,001$) e do quadricípite crural na patela ($p=0,002$) e na inserção do tendão de Aquiles no calcâneo ($p=0,002$) para a bilateralidade de entesófitos quando comparados com o grupo de controlo. A comparação destes valores com os de outras investigações, não validam o diagnóstico da HID pelas lesões extra-vertebrais, denotando-se resultados heterogêneos. O calcâneo e a ulna foram os mais afetados na investigação de Ozga (2009), enquanto o olecrânio e a patela foram os locais com valores significativamente diferentes na investigação de Van der Merwe *et al.* (2012). Plischuk e Inda, 2014 registaram que, à exceção das patelas, o calcâneo, olecrânio e os íliacos foram os mais afetados. As alterações das enteses periféricas são comuns na HID (Mader e Lavi, 2009; Mader, 2008), mas as evidências epidemiológicas e paleopatológicas mostram que elas têm origens multifatoriais (Mader *et al.*, 2009; Van der Merwe *et al.*, 2012). Não parece, por isso, razoável diagnosticar HID com base nestas lesões.

4.4. Estatuto socioeconómico

A observação clínica de HID em indivíduos diabéticos ou com tendência hiperglicémica (Kiss *et al.*, 2002a) e com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado (Julkunen *et al.*, 1971) levou alguns investigadores da área da paleopatologia a considerar a doença como um indicador de estatuto socioeconómico (Waldron, 1985; Arriaza, 1993; Rogers e Waldron, 2001; Jankauskas, 2003; Mays, 2000). A grande prevalência de HID em populações monásticas (maioritariamente masculinas), membros de classes económicas elevadas, conhecidos pelos seus excessos alimentares e vida sedentária, conduziu também a essa associação, proposta pela primeira vez por Waldron (1985). O autor sugeriu que a HID era muito comum nos indivíduos que seguiam a vida monástica na Época Medieval, e consequentemente estaria associada a uma alimentação excessivamente calórica e a estatutos socioeconómicos elevados, típicos das populações

religiosas. Se assim fosse, as elevadas prevalências ajudariam a caracterizar o *status* das populações onde a doença é frequente ou, pelo menos, ajudariam a perceber se dentro de determinadas populações há diferenças de estatuto entre os indivíduos, na ausência de outras informações.

Alguns estudos comparam as populações de mosteiros com populações laicas da mesma cronologia e local (Mays, 2000; Rogers e Waldron, 2001; Jankauskas, 2003; Spencer, 2008), mas as amostras são pequenas. Assim, a associação entre a vida monástica e / ou o estatuto socioeconómico elevado e a HID deve ter em conta que aquele tipo de vida além de pautado por excessos alimentares e sedentarismo proporcionava também condições de vida que permitiam que aquelas pessoas vivessem mais tempo (Mays, 2006), aumentando a probabilidade de desenvolver as lesões típicas da doença. De acordo com Mays (2006), é discutível se a ligação entre índice de massa corporal (IMC) elevado e HID é suficientemente forte para que a frequência da enfermidade possa ser interpretada como um indicador de obesidade/dieta.

Num estudo na Lituânia, numa amostra de indivíduos desde a Idade do Ferro à Época Moderna, Jankauskas (2003) observou diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos de estatuto elevado com HID e os indivíduos mais pobres ($r= 0,195$, $p < 0.01$; $F= 9.34$, $p < 0.01$), mas apenas na amostra masculina, entre os indivíduos de classe alta e média, não se tendo verificado o mesmo nos indivíduos do sexo feminino. Dado que esses contextos foram inferidos pelo tipo de enterramentos, espólio associado e local de sepultamento (por exemplo, no interior ou fora do espaço religioso), as diferenças podem ser apenas entre sexos e não devidas ao estatuto socioeconómico propriamente dito. Rogers e Waldron (2001) associaram a HID à diabetes uma vez que na catedral de Wells, as prevalências foram de 13,3% (Lady Chapel), 23,1% (Stillington Chapel) e 11,5% (Royal Mint). De acordo com os autores, esta elevada prevalência estaria relacionada com a dieta, possibilitada pelo seu estatuto socioeconómico. Ainda assim, os autores consideram que encontrar um esqueleto com HID não pode ser, *per se*, indicativo de que o indivíduo seguia a vida religiosa ou de estatuto socioeconómico alto. Núñez *et al.* (2012) observaram dois indivíduos do sexo masculino na Finlândia (século XVII) pertencentes à classe social alta e dos quais se pressupõe que tinham uma dieta rica em proteínas e gorduras. Verlaan *et al.* (2007) verificaram 17/51 indivíduos com HID, num cemitério em Maastricht (Holanda). Os autores consideraram que estes, sem garantias de que fosse essa a realidade dos indivíduos, seguiam a vida monástica.

A sustentar a associação entre estatuto socioeconómico elevado e HID estão os casos de Cosimo I e Ferdinand I, membros da família italiana Medici que tinham HID (Giuffra *et al.*, 2010). Os arquivos documentais referem que Cosimo I tinha uma alimentação moderada, embora as suas representações em pinturas mostrem um indivíduo robusto, enquanto Ferdinand I foi sempre muito robusto e obeso depois dos 40 anos (Giuffra *et al.*, 2010). Os arquivos históricos dizem que os Medici se alimentavam de carne e vinho, informação que foi confirmada por análises de isótopos (Giuffra *et al.*, 2010). A análise de isótopos poderá dar novas perspetivas à discussão da relação entre estatuto socioeconómico e HID, no sentido de identificar componentes de dietas.

Num outro estudo de isótopos, Müldner e Richards (2007) observaram que quatro indivíduos diagnosticados com HID, no cemitério de Gilbertine Priory de St. Andrew (Fishergate, Reino Unido) tinham valores de $\delta^{13}\text{C}$ de -18,9‰ e $\delta^{15}\text{N}$ de 13,0‰ sendo esses valores mais altos do que a média dos restantes indivíduos não diagnosticados com a doença. Estes valores são consistentes com uma dieta rica em proteína animal, com inclusão de alimentos marinhos (Müldner e Richards, 2007). Neste cemitério havia divisão por zonas de enterramentos entre ricos e pobres, mas não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados os locais de enterramento (Müldner e Richards, 2007). Estes dados, inconclusivos, não contradizem a teoria de Rogers e Waldron (2001), na assunção da dieta como um dos possíveis fatores predisponentes da HID (Müldner e Richards, 2007). Ainda assim, há que ter em atenção estas conclusões, uma vez que há estudos que defendem que os valores dos isótopos estáveis podem ser influenciados por algumas patologias (White e Armelagos, 1997). Segundo Katzenberg e Lovell (1999), os ossos podem assinalar períodos de lesão, doença ou stresse nutricional, em diferentes proporções de isótopos estáveis.

Spencer (2008) comparou, através da análise de isótopos estáveis de $\delta^{13}\text{C}$ e $\delta^{15}\text{N}$, as dietas de populações monásticas e não monásticas, com e sem hiperostose idiopática difusa, em indivíduos de oito sítios da Idade Média tardia (séculos XII a XVI). A autora detetou diferenças estatisticamente significativas nos valores de $\delta^{15}\text{N}$ entre os indivíduos com e sem a doença e entre os indivíduos que seguiam a vida monástica com e sem a doença. Por um lado, isto pode indicar uma associação entre a HID e um consumo elevado de proteína (inferido pelos valores de $\delta^{15}\text{N}$). Por outro lado, quando a análise foi feita separando os indivíduos por sítio, sexo ou categorias leigas essas

diferenças não foram estatisticamente significativas, podendo indiciar que os valores de azoto não estejam relacionados com a doença mas com outras patologias que não sejam visíveis nos ossos. Parece, efetivamente, haver uma relação entre a hiperostose idiopática difusa e a dieta, nomeadamente com o consumo de proteína animal (Müldner e Richards, 2007; Spencer, 2008), mas esta é ainda difícil de explicar.

Contrastando com as informações referidas, outros estudos parecem refutar a ligação entre HID e o estatuto socioeconómico elevado. A população medieval, num estudo em Coimbra, era de classe média/alta, comparativamente à população do século XIX/XX que pertencia a estratos mais desfavorecidos (Cunha, 1993). A prevalência da doença foi maior na população mais recente – 11,4% e 27,4%, respetivamente (Cunha, 1993). Ozga (2009) estudou a população do cemitério de Milwaukee County Institution Grounds, no qual observou indivíduos com HID. Esses indivíduos seriam maioritariamente imigrantes, com fracas condições de vida, porquanto dificilmente teriam excessos alimentares e, concomitantemente, não seriam obesos, considerando que a HID é resultado de vários fatores juntos, que não estatuto socioeconómico elevado ou obesidade (Ozga, 2009).

Nos indivíduos da CEI, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos de estatuto baixo, médio e alto, quando se aplicaram testes de qui-quadrado. Além destes, os resultados da regressão logística, controlando o sexo e a idade dos indivíduos, não revelaram qualquer tipo de associação entre a HID e o estatuto socioeconómico. A maioria dos indivíduos diagnosticados com HID na CEI pertenceriam à classe baixa (n=13; 7,1%) e apenas um indivíduo pertencia à classe alta (proprietário). Esta informação pode, por um lado, ser utilizada como suporte das investigações que não associaram a HID a estatutos socioeconómicos elevados ou, por outro lado, pode ser um indicador de que basear a categorização do estatuto exclusivamente na profissão não seja suficientemente preciso e não permita, por isso, quaisquer conclusões.

À época em que viveram os indivíduos da CEI, as condições socioeconómicas em Portugal eram baixas, existindo uma acentuada diferenciação entre as classes sociais (Veiga, 2004). Sendo os indivíduos diagnosticados com hiperostose idiopática difusa maioritariamente de estatuto mais baixo e dadas as condições de vida pode deduzir-se, conseqüentemente, que a sua alimentação seria bastante limitada, sendo difícil de imaginar um cenário de obesidade, especialmente quando as suas profissões exigiriam muito esforço físico.

Todavia, a alimentação (especialmente o consumo excessivo de gorduras vegetais e animais) não é a única causa de excess de peso. Fatores genéticos, sedentarismo, problemas hormonais e envelhecimento podem contribuir para cenários de obesidade (Santos, 2011). Ora, os indivíduos da CEI com HID eram, sobretudo, pessoas com ocupações que exigiam grande esforço físico (e.g. trabalhadores, carpinteiros, caldeireiros), o que coloca de parte o sedentarismo como possível causa de obesidade. Não se podem descartar, no entanto, os fatores genéticos e hormonais nas causas de obesidade destes indivíduos, ainda que não nos seja possível inferir sobre este aspeto.

O estatuto socioeconómico está estreitamente relacionado com a alimentação (Santos, 1995). Poucas são as informações relativas à alimentação em Portugal nos séculos XIX e XX, ao contrário do que acontece com a alimentação para épocas mais recuadas da História, mas prevê-se que esta seria insuficiente face ao esforço que era exigido em determinadas profissões. Sabe-se que a alimentação da época era quase limitada ao pão, aos vegetais e às batatas, sendo essencialmente constituída por sopas e caldos, acompanhadas de pão (Roque, 1982). Raramente as populações mais pobres acediam a carne e a peixe, e quando acontecia, este era comercializado em condições totalmente desadequadas na maioria das vezes (Roque, 1982). De acordo com Grenha (2011), o vinho e o azeite retiravam monotonia às refeições, embora não fizessem parte do consumo diário. Porém, a documentação da época há inúmeras referências às tabernas como antros de vício e ao alcoolismo como problema de saúde pública e social, pelo que parece provável que o álcool, nomeadamente o vinho, fosse de fácil acesso (Roque, 1982). Além disto, em Portugal, foram várias as crises cerealíferas ao longo do século XIX (1836, 1846-47 e meados dos anos 50) que levaram à comercialização de cereais adulterados e prejudiciais à saúde (Roque, 1982), sugerindo que além do baixo consumo alimentar, a qualidade dos alimentos nem sempre era a melhor. Grenha (2011) refere que a proporção calórica não era baixa, mas muito desequilibrada em termos nutricionais (raras quantidades de proteína, comparativamente com grandes quantidades de hidratos de carbono). Ainda assim, mesmo que a dieta fosse baseada em hidratos de carbono, que se sabem ser importante contributo para a obesidade (Swinburn *et al.*, 2004), o esforço físico exigido pelas profissões dos indivíduos seria impeditivo da acumulação de gordura.

Sob o ponto de vista quantitativo é difícil saber ao certo quais os alimentos que estes indivíduos consumiam e as suas quantidades, ainda que possa deduzir que as

populações das camadas inferiores da sociedade fossem as mais sujeitas quer à escassez, quer à má qualidade dos bens alimentares.

Os indivíduos da CEI, nomeadamente os indivíduos diagnosticados com HID, pertenciam ao estatuto socioeconómico baixo, tendo acesso limitado a bens alimentares que lhes possibilitassem uma dieta rica e equilibrada.

4.5. Causas de morte

A etiologia da hiperostose idiopática difusa continua desconhecida, embora sejam várias as doenças às quais tem sido associada a inúmeras condições (Pappone *et al.*, 1996; Mader, 2003) e doenças (Arlet e Mazières, 1985; Littlejohn *et al.*, 1986; Scutellari *et al.*, 1995; Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004; Miyazawa e Akiyama, 2006).

Os fatores genéticos devem ser ponderados quando se fala da etiologia da HID (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004). As tentativas de perceber a existência de genes relacionados com a doença têm tido resultados diferentes, particularmente os estudos do gene HLA-B27 (Shapiro *et al.*, 1976; Spagnola *et al.*, 1978). Em 1976, Shapiro *et al.*, demonstraram que 34% (16/47) de pacientes com HID tinham o antígeno B27, sendo as diferenças estatisticamente significativas entre estes resultados e os do grupo controlo utilizado. Contrariando estes resultados, num estudo na população de índios Pima, uma tribo com frequência de HID, a rondar os 48% e os 12% nos homens e mulheres, respetivamente (Spagnola *et al.*, 1978) verificou-se a inexistência de diferenças significativas na comparação de indivíduos com e sem HID. Estudos em famílias açorianas afetadas pela doença sugerem também uma base genética (Bruges-Armas *et al.*, 2006). Um outro gene tem sido sugerido na etiologia da HID, a proteína COL6A1 tem sido associada a pacientes com HID, mas sem dados conclusivos (Mader *et al.*, 2013). Posto isto, a existência de causas genéticas na etiologia da HID deve ser mais exploradas para conclusões mais precisas.

Variadíssimos estudos têm sido empreendidos na tentativa de identificar a associação de agentes metabólicos, nomeadamente a diabetes *mellitus* (DM) e a obesidade com a HID (Mader e Verlaan, 2012), embora com resultados contrastantes. A primeira publicação sobre HID dava conta de 6/9 pacientes obesos (Forestier e Rotès-Querol, 1950). Num estudo americano de 200 pacientes com HID, Utsinger (1985) observou que 40% eram obesos, 16% tinham hiperglicemia e 10% DM, ajudando na possibilidade da origem da doença ser causada por fatores metabólicos. Na Hungria,

131 pacientes com HID (69 e 62 indivíduos do sexo masculino e feminino, respetivamente, com idade média de 65 anos) tinham excesso de peso desde os 25 anos de idade e eram mais propensos a terem DM (Kiss *et al.*, 2002a). A investigação destes autores revelou uma forte correlação entre obesidade e HID. Mata *et al.* (1997) sugerem, pelos resultados das suas investigações, o excesso de peso em idade jovem como um fator de risco para o desenvolvimento da HID. Pelo contrário, Secan *et al.* (2005), não encontraram diferenças significativas na prevalência de HID em pacientes turcos com (N=133) e sem (N=133) DM. Apenas 12% dos pacientes com DM e 6,8% dos pacientes sem a condição tinham manifestações de HID (Secan *et al.*, 2005).

Mader e Lavi (2009) estudaram 18 (num total de 140) pacientes com HID abaixo dos 50 anos de idade (grupo A), comparando-os com grupos semelhantes de pacientes com osteoartrose (grupo B) e diagnóstico positivo de HID depois dos 60 anos (grupo C). Os autores observaram que o grupo A tinha mais dores lombares e torácicas e tendinites, foi o mais afetado com alterações das enteses e era mais propenso à obesidade e a ter um parente de 1º grau com hipertensão e DM, observando que as características entre os pacientes diagnosticados mais cedo ou mais tarde eram semelhantes. Concluíram ainda que os pacientes com HID tinham maior tendência para desenvolver DM depois do diagnóstico da doença (Mader e Lavi, 2009). Mader *et al.* (2009) verificaram elevada relação entre obesidade e HID, ao observarem diferenças estatisticamente significativas entre a circunferência de cintura em 47 pacientes com HID e 48 pacientes de um grupo de controlo, sendo esta maior nos indivíduos com HID.

A hiperostose idiopática difusa é mais comum na DM de tipo 2¹⁸ e em obesos, podendo a prevalência de HID ser entre 13 e 40% neste tipo de diabetes (Silva e Skare, 2012). Fatores metabólicos surgem também referidos na investigação de Miedany *et al.* (2000), em 40 pacientes egípcios e 50 colunas maceradas de indivíduos com HID (com igual número num grupo de controlo), verificando que 50% dos indivíduos com HID eram obesos, 80% tinham hiperlipidemia, 60% tinham DM, 45% tinham hipertensão e 40% tinham hiperuricemia. Uma revisão clínica pelas investigações dos fatores metabólicos na HID concluiu que a obesidade (particularmente a obesidade abdominal) está fortemente relacionada com a HID, que a DM de tipo 2 aumenta nos pacientes com HID e que a insulina, provavelmente, tem um papel importante na fisiopatologia da

¹⁸ A diabetes de tipo 2 é causada pela junção de vários fatores, genéticos como a deficiência na secreção de insulina e a resistência à insulina, e fatores ambientais, como a obesidade, excessos alimentares, sedentarismo, stresse e envelhecimento (Kaku, 2010).

HID, ainda que não se saiba explicar como (Pillai e Littlejohn, 2014). Littlejohn e Smith (1985) observaram que os níveis de glicose nos pacientes com HID eram em média 164% mais elevado do que em pacientes sem a doença, sugerindo que hiperinsulinemia pode, direta ou indiretamente, causar o crescimento de osso novo que ocorre na HID.

A ligação a doenças cardiovasculares está longe de ser comprovada. Zincarelli *et al.* (2012) estudaram a prevalência de HID numa população italiana de 436 pacientes com doenças cardiovasculares, sem verificarem correlação entre as duas condições. Os autores verificaram uma certa tendência para um aumento progressivo da prevalência da HID em alguns fatores de risco vasculares, sem compreenderem se em indivíduos que não têm esses fatores de risco há ou não progressão de HID, uma vez que não usaram qualquer grupo de controlo. Miyazama e Akiyama (2006) compararam 45 indivíduos com HID, 45 indivíduos com espondilose cervical de grau I e II e 45 indivíduos com espondilose cervical de grau III e IV, cujos resultados indicaram uma associação de HID com fatores de risco de acidente vascular cerebral e doença cerebrovascular. Um estudo recente mostrou que os pacientes com HID são mais frequentemente afetados pelo síndrome metabólico, bem como maior risco de desenvolver doença arterial coronária (Mader *et al.*, 2009). Miedany *et al.* (2000) sugerem que os pacientes que sofrem de hiperlipidemia, DM e, possivelmente, hiperinsulinemia são mais predispostos a desenvolver aterosclerose, mas alertam para a necessidade de mais investigações neste sentido. Orden *et al.* (2014) observaram uma relação estatisticamente significativa entre HID e esclerose valvular aórtica, mesmo quando se controlou a idade e o sexo dos sujeitos, em 1000 pacientes de Buenos Aires, Argentina. As duas doenças partilham fatores de risco, comorbidades e mecanismos patogénicos, sendo que essa pode ser uma explicação para esta coocorrência (Orden *et al.*, 2014).

Face ao exposto, fatores metabólicos como a diabetes *mellitus* e a obesidade (Terzy, 2014), a hiperinsulinemia, entre outros, são considerados fatores de risco de doenças cardiovasculares (Mader *et al.*, 2005), sugerindo que a HID está associada a uma multiplicidade de fatores que podem não atuar individualmente na patogénese da doença. Assim, muito há a fazer para perceber a etiologia da hiperostose idiopática difusa (Mazières, 2013), uma vez que todas estas condições, altamente correlacionadas, podem incidir em indivíduos com HID.

No presente estudo, as causas de morte dos indivíduos com HID são muito variadas, mesmo num pequeno grupo de indivíduos como acontece neste caso.

O teste de qui-quadrado revelou a existência de diferenças estatisticamente significativas nas causas de morte dos indivíduos com diagnóstico positivo da HID e os indivíduos que não tinham a doença. No entanto, quando aplicada a regressão logística, não se observaram quaisquer relação entre as causas de morte e a HID.

A amostra dos indivíduos diagnosticados com HID na CEI é muito reduzida, pelo que as inferências feitas a este respeito devem ser encaradas com cautela. Além disto, o registo das causas de morte dos indivíduos retrata o último momento da vida dos indivíduos e não a sua vida ou o seu historial clínico.

Partilhando associação com estatutos socioeconómicos altos (Flohr e Witzel, 2010) e a obesidade (Verdy *et al.*, 1978) a HFI é uma outra entidade clínica que tem sido associada à HID. Esta entidade afeta mais mulheres do que homens, estando, tal como a HID, associada à idade (May *et al.*, 2012).

Nos indivíduos da CEI com diagnóstico positivo de HID (n=22), apenas um indivíduo (4,5%) tinha também hiperostose frontal interna (HFI). Se os resultados forem analisados por sexo, observa-se que em 20% (1/5) dos indivíduos da CEI do sexo feminino HID e HFI coexistiam, enquanto nos indivíduos do sexo masculino com HID a prevalência conjunta foi nula.

Chudá e Dörnhöferová (2011), observaram que um indivíduo do sexo feminino da catedral de St. Martin, Eslováquia, tinha HFI e HID. A coexistência das duas entidades foi também investigada em 406 indivíduos da *Terry Collection*. Em 194 indivíduos do sexo feminino, 27 (13,9%) tinham as duas doenças, enquanto em 212 indivíduos do masculino apenas cinco (2,4%) tinham HID e HFI. Naquele estudo verificou-se que os indivíduos com HFI eram mais propensos a ter HID (Wilczak e Mulhern, 2012). O risco de HID para mulheres com HFI era nove vezes maior do que para mulheres sem HIF, incluindo em idades mais jovens (Wilczak e Mulhern, 2012).

Os resultados obtidos para a coexistência de HID e HFI na CEI, não permitem inferências, uma vez que apenas se verificou um indivíduo com coexistência entre HFI e HID. Por um lado, isto pod ser explicado pelo reduzido número de indivíduos do sexo feminino com HID na CEI, uma vez que a HFI é associada a esse sexo. Por outro lado, é possível que o videoscópio e os espelhos bucais, não sendo as ferramentas mais adequadas para a observação da doença, tenham conduzido ao subdiagnóstico da doença nos indivíduos da CEI. Na Terry Collection, todos os crânios pertencem a indivíduos autopsiados e, como tal, a superfície endocraniana da região frontal foi observada diretamente.

No contexto clínico, Resnick *et al.* (1978) observaram alguns casos de hiperostose frontal interna (HFI) mas não referem percentagens, enquanto Arlet e Mazières (1985) indicam que em pacientes com HID, entre 30 e 45 % têm HFI.

Efetivamente, há alguns estudos de caso da doença, mas sendo uma entidade clínica quase sempre assintomática, dificilmente se conhecerão as prevalências da doença na atualidade. O mesmo parece acontecer em contextos paleopatológicos.

Assim, infere-se que as doenças podem coexistir, mas não parece haver qualquer tipo de relação entre ambas.

5. Conclusões e perspectivas futuras

A hiperostose idiopática difusa (HID) é uma doença que afeta o esqueleto, manifestando-se pela ossificação do ligamento vertebral comum anterior no lado direito da região torácica da coluna vertebral e pela ossificação de enteses extra-raquidianas. Trata-se de uma das doenças mais facilmente identificáveis no esqueleto (Mader *et al.*, 2009). Como foi visível ao longo desta dissertação, a prevalência da enfermidade é muito variada, seja em contexto clínico, seja em contexto paleopatológico. A doença é um fenómeno global, geográfica e cronologicamente (Spencer, 2008).

Na Coleção de Esqueletos Identificados, a prevalência de HID foi de 5,1% (22/432). Destes, 17 (7,3%) indivíduos eram do sexo masculino e 5 (2,5%) do sexo feminino, não existindo na idade, diferenças estatisticamente significativas entre ambos. O indivíduo mais jovem com diagnóstico positivo de HID tinha 59 anos de idade à morte e o mais velho tinha 96 anos. A média de idade à morte nos indivíduos com HID foi superior no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino, mas as diferenças não se revelaram estatisticamente significativas. Um dado interessante resulta da associação da HID à idade. Quer nos estudos paleopatológicos, quer nos estudos epidemiológicos, a HID afeta sobretudo adultos a partir dos 50 anos, podendo sugerir, no contexto paleopatológico, idades acima dos 50 anos de idade à morte, quando outros indicadores etários não estão presentes.

Através da utilização de diferentes metodologias, considerou-se que os critérios de diagnóstico de Rogers e Waldron (2001) são os mais adequados para contextos paleopatológicos, uma vez que estes não excluem a coexistência da HID com outras doenças típicas do envelhecimento como é o caso da osteoartrose e da doença degenerativa do disco intervertebral, nem se limitam às lesões da coluna vertebral.

As manifestações da doença foram observadas sobretudo no lado direito do segmento torácico raquidiano. No esqueleto apendicular, as zonas mais afetadas foram as inserções do músculo psoas-iliaco no pequeno trocânter femoral, do músculo quadricípite crural na patela e do tendão de Aquiles no calcâneo. Na ausência da coluna vertebral ou de lesões típicas da HID nesta, as manifestações extra-raquidianas não devem ser utilizadas para um diagnóstico definitivo da doença. Podem apenas confirmá-la, conjuntamente com a ossificação do ligamento vertebral comum anterior na ráquis.

A HID é muitas vezes considerada como indicador de estatuto socioeconómico elevado. Na CEI, à semelhança de outras coleções arqueológicas, essa associação não foi verificada.

Na busca pelo conhecimento da sua etiologia, a maioria das investigações tem focado a associação entre a HID e as doenças metabólicas, especialmente à obesidade e à diabetes *mellitus*, às doenças cardiovasculares e à hiperostose frontal interna (HIF). Com base nas causas de morte dos indivíduos da CEI com HID, nenhuma conexão foi feita e em apenas um indivíduo com HID se observou HFI.

Quando se aplicou a análise estatística pelo qui-quadrado as diferenças foram estatisticamente significativas para o sexo, a idade à morte e as causas de morte. No entanto, com a regressão logística, o sexo e a idade foram os únicos factores preditivos da doença, sugerindo que a regressão logística é o método adequado quando se estuda a HID.

Em um indivíduo do sexo feminino, com 75 anos de idade à morte observou-se a coexistência de HID e HFI, sugerindo que as doenças podem existir em simultâneo no mesmo indivíduo, ainda que não pareçam estar relacionadas.

A HID é um fenómeno patológico cujas manifestações não se alteraram ao longo do tempo e, por isso, é facilmente detetada em restos osteológicos e em populações atuais, possibilitando, assim, verificar a sua afetação nas populações, ao longo do tempo.

Dito isto, a paleopatologia e a medicina devem explorar a doença, em conjunto, utilizando em seu favor as ferramentas que permitam reconhecê-la e dominar todas as suas vertentes. Destarte, é necessário ter em conta não só a escolha dos critérios de diagnóstico da HID (evitando-se o seu subdiagnóstico), como também a própria composição das amostras, evitando enviesamentos. Mais investigações nas populações de conventos, mosteiros e cemitérios laicos, com cronologias semelhantes e distintas devem ser feitas para perceber se há ou não aumento de prevalência, temporal e geograficamente.

Em conjunto com a vertente epidemiológica, seria interessante tentar perceber quanto tempo demora a doença a desenvolver-se e quais as lesões que surgem primeiro, as raquidianas ou as extra-raquidianas, no sentido de possibilitar um diagnóstico da HID em fases iniciais, adoptando e adaptando essa informação ao contexto.

A vertente da análise de isótopos estáveis deve ser também explorada para tentar conhecer componentes da dieta das populações do passado de forma a corroborar ou desmistificar a associação entre HID e dieta.

Fundamentalmente, do conhecimento paleopatológico ao clínico ou vice-versa: o futuro planeia-se no presente com conhecimento do passado.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alfaiate, F.; Vieira, N.; Fernandes, T. 2013. Is this a DISH? *In*: Malgosa, A.; Isidro, A.; Ibáñez-Gimeno, P.; Prats-Muñoz, G. (eds) *Vetera Corpora Morbo Afflicta: Actas del XI Congreso Nacional de Paleopatología*. Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona: 55 – 62.

Al-Herz, A.; Snip, J. P.; Clark, B.; Esdaile, J. M. 2008. Exercise therapy for patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clinical Rheumatology*, 27 (2): 207-210.

Antón, S. C. 1997. Endocranial hyperostosis in Sangiran 2, Gibraltar 1, and Shanidar 5. *American Journal of Physical Anthropology*, 102:111 - 122.

Alves-Cardoso, F.; Henderson, C. 2013. The Categorisation of Occupation in Identified Skeletal Collections: A Source of Bias? *International Journal of Osteoarchaeology*, 23: 186-196.

Arlet, Mazières, B. J. 1985. La Maladie Hyperostotique. *La Revue de Médecine Interne*, 6: 553-564.

Arriaza, B. T. 1993. Seronegative Spondyloarthropathies and Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Ancient Northern Chile. *American Journal of Physical Anthropology*, 91: 263-278.

Arriaza, B.T.; Charles, C. F.; Rothschild, B. M. 1993. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Meriotic Nubians from Semna South, Sudan. *American Journal of Physical Anthropology*, 92: 243-248.

Aufderheide, A.C.; Rodríguez-Martín, C. (eds.) 1998. *The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology*. Cambridge, Cambridge University Press.

Azevedo, S.A. 2002. Hiperostose idiopática difusa. *In*: Queiroz, M.V. (coord.) *Reumatologia. Clínica e terapêutica das doenças reumáticas I*. Volume 3. Lisboa, Lidel: 109-113.

Benjamin, M.; Toumi, H.; Ralphs, J. R.; Bydder, G.; Best, T. M.; Milz, S.; 2006. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *Journal of Anatomy*, 208: 471-490.

Binkley, N.; Krueger, D. 2000. Hypervitaminosis A and Bone. *Nutrition Reviews*, 58 (5): 138-144.

Brickley, M.; Ives, R. 2008. *The Bioarchaeology of Metabolic Bone Disease*. Oxford, Academic Press.

Bruges-Armas, J.; Couto, A. R.; Timms, A.; Santos, M.R.; Bettencourt, B. F.; Peixoto, M. J.; Colquhoun, K.; McNally, E. G.; Carneiro, V.; Herrero-Beaumont, G.; Brown, M. A. 2006. Ectopic calcification among families in the Azores: clinical and radiological manifestations in families with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and chondrocalcinosis. *Arthritis & Rheumatology*, 54:1340–1349.

Buikstra, J.; Ubelaker, D. 1994. *Standards for data collection from human skeletal remains: proceedings of a seminar at the Field Museum of Natural History*. Fayetteville, Arkansas: Arkansas Archaeological Survey Research Series; 44.

Cammisa, M.; De Serio, A.; Guglielmi, G. 1998. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *European Journal of Radiology*, 27: S7-S11.

Champion, T.; Cope, J. M. 2012. A severe case of hyperostosis frontalis interna and multiple comorbidities. *International Journal of Anatomical Variations*, 5: 76 - 78.

Childs, S. G. 2004. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Orthopaedic Nursing* 23(6): 375-382.

Choi, B-W.; Song, K-J.; Chang, H. 2011. Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: A Review of Literature. *Asian Spine Journal*, 5 (4): 267-276.

Chudá, E. P.; Dörnhöferová, M. 2011. Hyperostosis frontalis interna – a find in women individual from Modern Times (St. Martin Cathedral, Spisska Kapitula, Slovakia). *Antropowebzin*, 2: 97-101.

Clarke, B. L. 2014. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58 (5): 545-552.

Correia, M. 2012. *A doença num contexto sócio económico cultural. Memórias e realidades de Coimbra no século XIX e XX*. Dissertação de Mestrado em Antropologia Médica. Departamento de Ciências da Vida, Universidade de Coimbra.

Crubezy, E. 1996. Etiopathogenesis of skeletal hyperostosis: a study of a European population that lived 7700 years ago. *Revue du Rhumatisme*, 63: 481-484.

Crubèzy, E. 1990. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Diagnosis and importance in paleopathology. *Journal of Paleopathology*, 3: 107-118.

Crubèzy, E.; Trinkaus, E. 1992. Shanidar 1: A Case of Hyperostotic Disease (DISH) in the Middle Paleolithic. *American Journal of Physical Anthropology* 89: 411-420.

Cunha, E., Wasterlain, S.N. 2007. The Coimbra identified osteological collections. In: G. Grupe, G.; Peters, J. (Eds.) *Skeletal series and their socio-economic context*.

Documenta Archaeobiologiae. Vol. 5. Verlag Marie Leidorf GmbH, Rahden/Westf: 23–33.

Cunha, E. 1993. Évolution de la maladie hyperostotique à Coimbra de l'époque médiévale à la fin du XIXe siècle. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 5 (1-2): 313-320.

Dean, L. E.; Jones, G. T.; MacDonald, A. G.; Downham, C.; Sturrock, R. D.; Macfarlane, G. J. 2014. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 53: 650-657.

De Pavia-Mota, E.; Larios-González, MG.; Briceño-Cortés, G. 2005. Manejo de la osteoartrosis en Medicina Familiar y Ortopedia. *Archivos en Medicina Familiar y General*, 7 (5): 93-98.

Despacho n.º 10537/2013, D.R. n.º 155, Parte C, Série II de 2013-08-13.

De Sanctis, V.; Soliman, A.; Fiscina, B. 2012. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 19: 435–442.

Devriendt, W.; Piercecchi-Marti, M. D.; Ardagna, Y.; Mahieu, E.; Hershkovitz, I.; Signoli, M.; Dutour, O. 2004. Two Neolithic Cases of Hyperostosis Frontalis Interna. *International Journal of Osteoarchaeology*, 14: 414 – 418.

Devriendt, W.; Piercecchi-Marti, M-D.; Adalian, P.; Sanvoisin, A.; Dutour, O.; Leonetti, G. 2005. Hyperostosis Frontalis Interna: Forensic Issues. *Journal of Forensic Sciences*, 50 (1): 1-4.

Dutta, S.; Das Biswas, K.; Mukherjee, A.; Basu, A.; Das, S.; Sem, I.; Sinha, R. 2014. Dysphagia Due to Forestier Disease: Three Cases and Systematic Literature Review. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 66 (1): S379–S384.

Ehara, S.; Shimamura, T.; Nakamura, R.; Yamazaki, K. 1998. Paravertebral ligamentous ossification: DISH, OPLL and OLF. *European Journal of Radiology*, 27: 196–205.

El Miedany, Y. M.; Wassif, G.; El Baddini, M. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Is it of vascular aetiology? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 18: 193-200.

Faccia, K.; Water-Rist, A.; Lieverse, A. R.; Bazaliiskii, V. I.; Stock, J. T.; Katzenberg, M. A.. 2016. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in a middle Holocene forager from Lake Baikal, Russia: Potential causes and the effect on quality of life. *Quaternary International*, 405, Parte B: 66-79.

Flohr, S.; Witzel, C. 2010. Hyperostosis frontalis interna – A marker of social status? Evidence from the Bronze-Age “high society” of Qatna, Syria. *HOMO – Journal of Comparative Human Biology*, 62: 30-43.

Forestier, J.; Rotès-Querol, J. 1950. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. *Annals of Rheumatic Diseases*, 9 (4): 321 - 330.

Forestier, J.; Lagier, R. 1971. Ankylosing hyperostosis of the spine. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 74: 65 - 83.

Genaro, P. S.; Martini, L. A. 2004. Vitamin A Supplementation and Risk of Skeletal Fracture. *Nutrition Reviews*, 62 (2): 65-72.

Giuffra, V.; Giusiani, S.; Villari, N.; Fornaciari, G. 2010. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the Medici, Grand Dukes of Florence (XVI century). *European Spine Journal*, 19 (2): S103-S107.

Grenha, P. A. M. 2011. *Transformações do consumo alimentar na época contemporânea*. Dissertação de Mestrado em Alimentação – Fontes, Cultura e Sociedade, área de especialização em Gastronomia e Sociabilidade na Época Contemporânea, apresentada à Faculdade de Letras da Universidade de Coimbra.

Grime, J.; Richardson, J. C.; Ong, B. N. 2010. Perceptions of joint pain and feeling well in older people who reported being healthy: a qualitative study. *British Journal of General Practice*, 60: 597-603.

Gupta, N.; Nupta, N.; Chhabra, P. 2016. Image Diagnosis: Dental and Skeletal Fluorosis. *The Permanente Journal* [em linha], 20 (1): e105–e106. DOI: 10.7812/TPP/15-048.

Hannallah, D.; White, A. P.; Goldberg, G.; Albert, T. J. 2007. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. *Operative Techniques in Orthopedics*, 17: 174-177.

Hershkovitz, I.; Greenwald, C.; Rothschild, B. M.; Latimer, B.; Dutour, O.; Jellema, L.M.; Wish-Baratz, S. 1999. Hyperostosis frontalis interna: an anthropological perspective. *American Journal of Physical Anthropology*, 109: 303 - 325.

Hájková, Z.; Středa, A.; Krha, F. 1965. Hyperostotic spondylosis and diabetes mellitus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 24: 536-543.

Henderson, C. Y.; Craps, D. D.; Caffell, A. C.; Millard, A. R.; Gowland, R. 2013. Occupational Mobility in 19th Century Rural England: The Interpretation of Enteseal Changes. *International Journal of Osteoarchaeology*, 23: 197-210.

Hussain, A.; Hydrie, M. Z. I.; Claussen, B.; Asghar, S. 2010. Type 2 Diabetes and obesity: A review. *Journal of Diabetology*, 2 (1): s. p.

Jankauskas, R. 2003. The incidence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and social status correlations in Lithuanian skeletal materials. *International Journal of Osteoarchaeology*, 13 (5): 289–293.

Julkunen, H.; Heinonen, O. P.; Pyrala, K. 1971. Hyperostosis of the spine in an adult population. Its relation to hyperglycaemia and obesity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 30: 605 – 612.

Julkunen, H.; Heinonen, O. P.; Knekt, P.; Maatela, J. 1975. The epidemiology of hyperostosis of the spine together with its symptoms and related mortality in a general population. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 4: 23-27.

Kacki, S.; Villotte, S. 2006. Maladie hyperostotique et mode de vie: intérêt d'une démarche bioarchéologique. Exemple du cimetière du Couvent des Soeurs Grises de Beauvais (Oise), XVe-XVIIIe siècles. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, 18 (1-2): 55-64.

Khalid, M.; Mannan, K. A.; Hussain, S.; Reyazuddin. 2000. Ossification of posterior longitudinal ligament (OPLL) presenting as cervical myelopathy. *Indian Journal of Radiology Imaging*, 10 (4): 253-254.

Kaku, K. 2010. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *Japan Medical Association Journal*, 53(1): 41-46.

Katzenberg, M. A.; Lovell, N. 1999. Stable isotope variation in pathological bone. *International Journal of Osteoarchaeology*, 9: 316-324.

Kim, S. K.; Choi, B. R.; Kim, C. G.; Chung, S. H.; Choe, J. Y.; Joo, K. B.; Bae, S. C.; Yoo, D. H.; Jun, J. B. 2004. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Korea. *The Journal of Rheumatology*, 31: 2032-2035.

Kiss, C.; Szilágyi, M.; Paksy, A.; Poor, G. 2002a. Risk factors for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A case-control study. *Rheumatology*, 41: 27–30.

Kiss, C. S.; O'Neill, T. W.; Mituszova, M.; Szilágyi, M.; Poór, G. Y. 2002b. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a population-based study in Hungary. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 31:226-229.

Kranenburg, H-J. C.; Hazewinkel, H. A. W.; Meij, B. P. [resumo] 2014. Naturally Occurring Spinal Hyperostosis in Dogs as a Model for Human Spinal Disorders. *Institute for Laboratory Animal Research Journal*, 55 (1): 150-163.

Kreitschmann-Andermahr, I.; Siegel, S.; Kleist, B.; Kohlmann, J.; Starz, D.; Buslei, R.; Koltowska-Häggström, M.; Strasburger, C. J.; Buchfelder, M. 2016. Diagnosis and management of acromegaly: the patient's perspective. *Pituitary*, 19 (3): 268-276.

Lagier, R. 1989. Spinal hyperostosis in comparative pathology. A useful approach to the concept. *Skeletal Radiology*, 18 (2): 99-107.

Lopreno, G. P.; Alves-Cardoso, F.; Assis, S.; Milella, M.; Speith, N. 2013. Categorization of Occupation in Documented Skeletal Collections: Its Relevance for the Interpretation of Activity-Related Osseous Changes. *International Journal of Osteoarchaeology*, 23: 175-185.

Macedo Santos, F. M. M. 2011. *Sedentarismo e Obesidade: de causas longínquas a causas actuais. Do Holocénico ao ambiente urbano construído*. Dissertação de Doutoramento em Ciências de Evolução e Biologia Humanas. Departamento de Ciências da Vida, Universidade de Coimbra. Dissertação de Doutoramento em Ciências do Desporto apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

Mader, R. 2003. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: a Distinct Clinical Entity. *The Israel Medical Association Journal*, 5: 506-508.

Mader, R.; Dubenski, N.; Lavi, I. 2005. Morbidity and mortality of hospitalized patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatology International*, 26: 132-136.

Mader, R. 2008. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Time for a change. *The Journal of Rheumatology*, 35:377-379.

Mader, R.; Novofestovski, I.; Adawi, M.; Lavi, I. 2009. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in Patients with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38: 361-365.

Mader, R.; Verlaan, J.-J. 2012. Exploring factors responsible for bone formation in DISH. *Nature Reviews Rheumatology*, 8: 10-12.

Mader, R.; Verlaan, J.-J.; Buskila, D. 2013. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: clinical features and pathogenic mechanisms. *Nature Reviews Rheumatology*, 9: 741–750.

Marôco, J. 2014. *Análise estatística com o SPSS Statistics*. 6ª ed.. Pero Pinheiro, ReportNumber.

Marques, C.; Matos, V. 2010. Diffuse idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH): paleoepidemiological profile on the Modern Identified Skeletal Collection from the Museu Bocage, Portugal. *18th European Meeting of the Paleopathological Association. Vienna, Austria. 23-26th August 2010* [poster].

Marques, C. 2007. *Da ráquis à periferia: o percurso das espondilartropatias na Coleção de Esqueletos Identificados do Museu Bocage, Lisboa*. Dissertação de

Mestrado de Evolução e Biologia Humanas. Departamento de Ciências da Vida, Universidade de Coimbra.

Mata, S.; Fortin, P. R.; Fitzcharles, M. A.; Starr, M. R., Joseph, L.; Watts, C. S.; Gore, B.; Rosenberg, E.; Chhem, R. K.; Esdaile, J. M. 1997. A controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Clinical features and functional status. *Medicine*, 76: 104-107.

May, H.; Peled, N.; Dar, G.; Hay, O.; Abbas, J.; Masharawi, Y.; Hershkovitz, I. 2010. Identifying and classifying hyperostosis frontalis interna via computerized tomography. *The Anatomical Record*, 293: 2007-2011.

May, H.; Peled, N.; Dar, G.; Abbas, J.; Hershkovitz, I. 2011. Hyperostosis Frontalis Interna: What Does it Tell Us About our Health? *American Journal of Human Biology*, 23: 392 - 397.

May, H.; Mali, Y.; Dar, G.; Abbas, J.; Hershkovitz, I.; Peled, N. 2012. Intracranial Volume, Cranial Thickness, and Hyperostosis Frontalis Interna in the Elderly. *American Journal of Human Biology*, 24: 812-819.

Mays, S. 2000. Diffuse Idiopathic Hyperostosis (DISH) in skeletons from two mediaeval english cemetery. *Journal of Paleopathology*, 12 (1): 25-36.

Mays, S. 2006. The Osteology of Monasticism in Mediaeval England. In: Gowland, R.; Knüsel, C. (eds). *Social archaeology of funerary remains*. Oxford, Oxbow Books: 179-189.

Mays, S. 2016. Bone-Formers and Bone-Losers in na Archaeological Population. *American Journal of Physical Anthropology*, 159: 577-584.

Mazières, B. 2013. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier-Rotes-Querol disease): What's new? *Joint Bone Spine*, 80: 466 - 470.

Miyazama, N.; Akiyama, I. 2006. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis associated with risk factors for stroke. *Spine*, 31: 225–229.

MT/SEE. 1980. Classificação Nacional de Profissões - versão 1980. [Em Linha]. Lisboa, SICT. [Consultado em 05-04-2016]. Disponível em: smi.ine.pt/Versao/Download/5.

Muhammad, A.; van der Lely, A. J.; Neggers, S.J.C.M.M. 2015. Review of current and emerging treatment options in acromegaly. *The Netherlands Journal of Medicine*, 73 (8): 362-367.

Müldner, G.; Richards, M. 2007. Diet and diversity at later medieval Fishergate: the isotopic evidence. *American Journal of Physical Anthropology*, 134: 162-174.

Murayama, K.; Inoue, S.; Tachibana, T.; Maruo, K.; Arizumi, F.; Tsuji, S.; Yoshiya, S. 2015. Ossified Posterior Longitudinal Ligament With Massive Ossification of the Anterior Longitudinal Ligament Causing Dysphagia in a Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis Patient. *Medicine*, 94 (32): 1-6.

Nascimento, F. A.; Gatto, L. A. M.; Lages, R. O.; Neto, H. M.; Junior, Z. D.; Koppe, G. L. 2014. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: A review. *Surgical Neurology International*, 5 (3): 122 – 125.

Ngian, G-S.; Littlejohn, G. O. 2010. Is DISH Painful? *The Journal of Rheumatology*. 37 (9):1797-1799.

Núñez, M.; Väre, T.; Junno, J. A.; Niinimäki, S.; Niskanen, M. 2013. DISH in two members of Finland's 17th-century upper class. In: Malgosa, A.; Isidro, A.; Ibáñez-Gimeno, P.; Prats-Muñoz, G. (eds) *Vetera Corpora Morbo Afflicta: Actas del XI Congreso Nacional de Paleopatología*. Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona: 477 – 488.

Olivieri, I.; D'Angelo, S.; Palazzi, C.; Padula, A.; Mader, R.; Khan, M. A. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: Differentiation From Ankylosing Spondylitis. *Current Rheumatology Reports*, 11: 321 - 328.

Oppenheimer, A. 1942. Calcification and ossification of vertebral ligaments (spondylitis ossificans ligamentosa): Roentgen study of pathogenesis and clinical significance. *Radiology*, 38: 160-173.

Orden, A. O.; David, J. M.; Díaz, R. P.; Nardi, N. N.; Ejarque, A. C.; Yöchler, A. B. 2014. Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and aortic valve sclerosis. *Medicina*, 74 (3): 205-209.

Ortner, D. 2003. *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. 2nd. San Diego: Academic Press.

Oxenham, M. F.; Matsumura, H.; Nishimoto, T. 2006. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Late Jomon Hokkaido, Japan. *International Journal of Osteoarchaeology*, 16: 34-46.

Ozga, A. T. 2009. *Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis In A Late Nineteenth Early Twentieth Century Almshouse Cemetery*. A thesis submitted to the graduate school in partial fulfillment of the requirements for the degree Master of Arts. Ball State University, Muncie, Indiana.

Pappone, N.; Di Girolamo, C.; Del Puente, A.; Scarpa, R.; Oriente, P. 1996. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): a retrospective analysis. *Clinica Rheumatology*, 15(2): 121-124.

Pillai, S.; Littlejohn, G. 2014. Metabolic Factors in Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis – A Review of Clinical Data. *The Open Rheumatology Journal*, 8: 116-128.

Pina, J. A. E. 1995. *Anatomia humana da locomoção*. Lisboa, LIDEL.

Plischuk, M.; Inda, A. M. 2015. Hiperostosis Esquelética Difusa Idiopática en una colección osteológica contemporánea (La Plata, Buenos Aires, Argentina). *Revista del Museo de Antropología*, 8 (1): 147-156.

Portal do Ministério da Saúde. 2002. *10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10)*. [Em linha]. [Lisboa], Ministério da Saúde [Consultado em 05-04-2016]. Disponível em: [http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/10%C2%AA_Revis%C3%A3o_da_Classifica%C3%A7%C3%A3o_Estat%C3%ADstica_Internacional_de_Doen%C3%A7as_e_Problemas_Relacionados_com_a_Sa%C3%BAde_\(CID-10\)](http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/10%C2%AA_Revis%C3%A3o_da_Classifica%C3%A7%C3%A3o_Estat%C3%ADstica_Internacional_de_Doen%C3%A7as_e_Problemas_Relacionados_com_a_Sa%C3%BAde_(CID-10)).

Queirós, M. V.; Figueirinhas, J.; Teixeira, M. A. 1974. A hiperostose vertebral anquilosante e as suas relações com a gota úrica: a diabetes mellitus e a obesidade. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2 (2): 115 – 120.

Queiroz, M. V. 2002. Espondilartrias seronegativas. II – Espondilartrite Anquilosante. In: Queiroz, M.V. (coord.) *Reumatologia. Clínica e terapêutica das doenças reumáticas II*. Volume 2. Lisboa, Lidel: 230-240.

Raikos, A.; Paraskevas, G. K.; Yusuf, F.; Kordali, P.; Meditskou, S.; Al-Haj, A.; Brand-Saberi, B. 2011. Etiopathogenesis of hyperostosis frontalis interna: A mystery still. *Annals of Anatomy*, 193: 453– 458.

Resnick, D.; Shaul, S. R.; Robins, J. M. 1975. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology*, 115: 513-524.

Resnick, D.; Niwayama, G. 1976. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Radiology*, 199: 559–568.

Resnick, D.; Shapiro, R.F.; Wiesner, K. B.; Niwayama, G.; Utsinger, P. D.; Shaul, S. R. 1978. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) [Ankylosing Hyperostosis of Forestier and Rotes-Querol]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 7 (3): 153-187.

Resnick, D. 2002. (ed.) *Diagnosis of bone and joint disorders*. Vol. 4. Philadelphia, W.B Saunders.

Resnick, D.; Kransdorf, M. J. 2005. *Bone and joint imaging*. Philadelphia, Elsevier Saunders.

Ribeiro, A. 2011. Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa. *Boletim Informativo da Sociedade Portuguesa de Reumatologia*, 12: 22-25.

Roberts, C.; Manchester, K. (eds.) 2010. *The Archaeology of Disease*. 3th edition. Gloucestershire, Sutton Publishing.

Rocha, M. A. T. 1995. Les collections ostéologiques humaines identifiées du Musée Anthropologique de l'Université de Coimbra. *Antropologia Portuguesa*, 13: 7-38.

Roelfsema, F. 2015. Treatment of Acromegaly: Are We Satisfied With the Current Outcome? *EBioMedicine*, 2: 5-6.

Rogers, J.; Watt, I; Dieppe, P. 1985. Palaeopathology of spinal osteophytosis, vertebral ankylosis, ankylosing spondylitis, and vertebral hyperostosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 44: 113-120.

Rogers, J.; Waldron, T. 1995. *A field guide to joint disease in archaeology*. Chichester: Wiley.

Rogers, J.; Waldron, T. 2001. DISH and the Monastic Way of Life. *International Journal of Osteoarchaeology*, 11: 357–365.

Roque, J. L. 1982. *Classes populares no distrito de Coimbra no século XIX: 1830-1870: contributo para o seu estudo*. Tese de Doutoramento em História, Faculdade de Letras, Universidade de Coimbra.

Rotschild, B. M.; Woods, R. J. 1991. Arthritis in an early 20th century geriatric population. *Age*, 14 (1): 17-19.

Rotschild, B. M. 1987. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis as Reflected in the Paleonthologic Record: Dinosaurs and Early Mammals. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 17 (2): 119-125.

Saleem, S. N.; Hawass, Z. 2014. Ankylosing Spondylitis or Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Royal Egyptian Mummies of the 18th–20th Dynasties? Computed Tomography and Archaeology Studies. *Arthritis & Rheumatology*, 66 (12): 3311–3316.

Santos, A. L. 2000. *A skeletal picture of tuberculosis: macroscopic, radiological, biomolecular, and historical evidence from Coimbra identified skeletal collection*. Tese

de Doutoramento em Antropologia biológica, Departamento de Antropologia, Universidade de Coimbra.

Santos, A.L. 1995. Death, sex and nutrition: analysis of the cause of death in the Coimbra human skeletal collection. *Antropologia Portuguesa*, 13: 81-91.

Sarzi-Puttini, P.; Atzeni, F. 2004. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Current Opinion in Rheumatology*, 16: 287–292.

Seda, H.; Seda, A. C. 2002. Osteoartrose. III – Clínica e Terapêutica. In: Queiroz, M.V. (coord.) *Reumatologia. Clínica e terapêutica das doenças reumáticas II*. Volume 2. Lisboa, Lidel: 94-107.

Sencan, H.; Elden, H.; Nacitarhan, V.; Sencan, M.; Kaptanoglu, E. 2005. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. *Rheumatology International*, 25: 518-521.

Shapiro, R. F.; Utsinger, P. D.; Wiesner, K. B.; Resnick, D.; Bryan, B. L.; Castles, J. J. 1976. The Association of HLA-B27 with Forestier's Disease (Vertebral Ankylosing Hyperostosis). *The Journal of Rheumatology*, 3(1): 4-8.

She, R.; Szakacs, J. 2004. Hyperostosis frontalis interna: case report and review of literature. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 34: 206–208.

Silva, M. B. G.; Skare, T. L. 2012. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(4): 594-609.

Scutellari, P. N.; Orzincolo, C.; Castaldi, G. [resumo] 1995. Association between diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and multiple myeloma. *Skeletal Radiology*, 24 (7): 489-492.

Smith, M. O.; Dorsz, J. R.; Betsinger, T. K. 2013. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in pre-Columbian North America: Evidence from the eastern Tennessee River Valley. *International Journal of Paleopathology*, 3: 11– 18.

Smythe, H.; Littlejohn, G. 1998. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. In Klippel, J.; Dieppe, P. (eds.): *Rheumatology*. London, Mosby: 10.1-10.6.

Spagnola, A. M.; Bennett, P. H.; Terasaki, P. I. 1978. Vertebral Ankylosing Hyperostosis (Forestier's Disease) And Hla Antigens In Pima Indians. *Arthritis and Rheumatism*, 21 (4): 467-472.

Spencer, R. K. 2008. *Testing hypotheses about diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) using stable isotope and aDNA analysis of late medieval British populations*. Durham theses, Durham University.

Swinburn, B. A.; Caterson, I.; Seidell, J. C.; James, W. P. T. 2004. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutrition*: 7(1A), 123–146.

Suzuki, T.; Fujita, H.; Narasaki, S.; Kondo, O; Adachi, K. 1993. A Study of Skeletal Remains with Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) from the Edo Period, Japan. *Anthropological Science*, 101: 273-290.

Talarico Jr., E. F.; Prather, A. D.; Hardt, K. D. 2008. A Case of Extensive Hyperostosis Frontalis Interna in an 87-Year-Old Female Human Cadaver. *Clinical Anatomy*, 21: 259-268.

Terzi, R. 2014. Extraskelatal symptoms and comorbidities of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *World Journal of Clinical Cases*, 2 (9): 422-425.

Trinkaus, E.; Maley, B.; Buzhilova, A. 2008. Brief communication: paleopathology of the Kiik-Koba 1 neandertal. *American Journal of Physical Anthropology* 137: 106-112.

Utsinger, P. D.; Donald Resnick, D.; Shapiro, R. 1976. Diffuse Skeletal Abnormalities in Forestier Disease. *Archives of Internal Medicine*, 136: 763-768.

Utsinger, P.D. 1985. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clinics Rheumatic Diseases*, 11: 325-351.

Van der Merwe, A. E.; Maat, G. J. R; Watt, I. 2012. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: Diagnosis in a palaeopathological context. *HOMO – Journal of Comparative Human Biology*, 63: 202-215.

Van Horn, A. S.; Blight, A. A.; Edwards, C. C. 2014. Dysphagia With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis / Forestier's Disease. *The Journal for Nurse Practitioners*, 10 (9): 737-740.

Vaz, A. L. 2002. Osteoartrose. I - Etiopatogenia. In: Queiroz, M.V. (coord.) *Reumatologia. Clínica e terapêutica das doenças reumáticas II*. Volume 3. Lisboa, Lidel: 89-91.

Veiga, T. R. 2004. *A População Portuguesa no século XIX*. Porto: Edições Afrontamento.

Verdone, F. 2010. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in the Third Millennium: Is There (Yet) Cause for Concern? *The Journal of Rheumatology*, 37 (6): 1356 - 1357.

Verdy, M.; Guimond, J.; Fauteux, P.; Aube, M. 1978. Prevalence of hyperostosis frontalis interna in relation to body weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 31: 2002-2004.

Verlaan, J. J.; Oner, F. C.; Maat, G. J. R. 2007. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in ancient clergymen. *European Spine Journal*, 16: 1129-1135.

Vidal, P. 2000. Approche paléo-épidémiologique de la maladie hyperostotique. *Revue du Rhumatisme*, 67: 214-218.

Villotte, S.; Assis, S.; Alves-Cardoso, F.; Henderson, C. Y.; Mariotti, V.; Milella, M.; Pany-Kucera, D.; Speith, N.; Wilczak, C. A.; Jurmain, R. 2016. In search of consensus: Terminology for enthesal changes (EC). *International Journal of Paleopathology*, 13: 49-55.

Waldron, T. 1985. DISH at Merton Priory: evidence for a "new" occupational disease? *British Medical Journal*, 291: 1762-1763.

Waldron, T. 2009. *Palaeopathology*. Cambridge: Cambridge University Press.

Weinfeld, R.M.; Olson, P.N.; Maki, D.D.; Griffiths, H.G. 1997. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) in two large American Midwest metropolitan hospital populations. *Skeletal Radiology*, 26: 222 - 225.

Westerveld, L. A.; van Ufford, H.M.; Verlaan, J.J.; Oner, F.C. 2008. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in an outpatient population in The Netherlands. *The Journal of Rheumatology*, 35: 1635-1638.

White, C. D.; Armelagos, G. J. [resumo] 1997. Osteopenia and stable isotope ratios in bone collagen of Nubian female mummies. *American Journal of Physical Anthropology*, 103 (2): 185-199.

WHO. 2010. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th Revision. Geneva: World Health Organization.

Wilczak, C.; Mulhern, D. 2012. Co-occurrence of DISH and HFI in the Terry Collection. *International Journal of Osteoarchaeology*, 22 (4): 452-459.

Yamakawa, K.; Mizutani, K.; Takahashi, M.; Matsui, M.; Mezaki, T. 2006. Hyperostosis frontalis interna associated with hypogonadism in an elderly man. *Age and Ageing*, 35: 202-203.

Zincarelli, C.; Iervolino, S.; Di Minno, M. N. D.; Miniero, E.; Rengo, C.; Di Gioia, L.; Vitale, D.; Nicolino, A.; Furgi, G.; Pappone, N. 2012. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis. Prevalence in Subjects With Severe Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Arthritis Care & Research*, 64 (11): 1765-1769.

Apêndice A - Distribuição dos indivíduos (n) da amostra por categoria profissional de acordo com CNP-1980 (MT/SEE, 1980) com indicação das ocupações e percentagens por categoria.

Categoria profissional		n/432	%
Pessoal de Profissões Científicas, Técnicas, Artísticas e de Profissões Similares		6	
			1,4
Analista	1		
Enfermeiro	1		
Engenheiro	1		
Fotógrafo	2		
Professor	1		
Directores e Quadros Superiores Administrativos		3	0,7
Industrial	3		
Pessoal Administrativo e Trabalhadores Similares		3	0,7
Ajudante maquinista	1		
Carteiro	1		
Escriturário	1		
Pessoal do comércio e Vendedores		14	3,3
Comerciante	5	Negociante 2	
Empregado do comércio	6	Tendeiro 1	
Pessoal dos Serviços de Protecção e Segurança, dos Serviços Pessoais e Domésticos e Trabalhadores Similares		38	8,9
Ajudante farmácia	1	Moço de fretes 4	
Barbeiro	3	Polícia 1	
Contínuo	2	Polícia civil 2	
Criado de servir	17	Servente HUC 1	
Criado de mesa	3	Taberneiro 1	
Empregado de limpeza	1	Vigia municipal 1	
Empregado penitenciária	1		
Agricultores, Criadores de Animais, Trabalhadores Agrícolas e Florestais, Pescadores e Caçadores		6	1,4
Agricultor	4		
Castrador	1		
Lavradora	1		
Trabalhadores das Indústrias Extractiva e Transformadora e Condutores de Máquinas Fixas e de Transporte		86	20,0
Alfaiate	6	Costureira 3	
Caldeireiro	1	Dourador 1	
Canalizador	1	Empregado caminhos-de-ferro 2	
Canteiro	2	Empregado fabril 1	
Cantoneiro	1	Ferroviário 3	
Carpinteiro	11	Fundidor 1	
Carregador	2	Funileiro 3	
Carreiro	3	Gráfico 1	
Carroceiro	2	Guarda fios 2	
Cesteiro	1	Manipulador de cal 1	
Cocheiro	3	Manipulador de massas 1	
Condutor	1	Manipulador de pão 1	
Cortidor	1	Marítimo 1	

Apêndice A - Distribuição dos indivíduos (n) da amostra por categoria profissional de acordo com CNP-1980 (MT/SEE, 1980) com indicação das ocupações e percentagens por categoria (continuação).

Categoria Profissional			n/429	%
Trabalhadores das Indústrias Extractiva e Transformadora e Condutores de Máquinas Fixas e de Transporte			86	20,0
Metalúrgico	1 Sapateiro	10		
Moço padeiro	1 Serrador	1		
Oleiro	1 Serralheiro	2		
Padeiro	1 Tintureiro	1		
Paliteiro	1 Torneiro mecânico	1		
Pedreiro	4 Vidreiro	1		
Pintor	5			
Doméstica			179	41,7
Membros das Forças Armadas			17	4,0
1° Cabo músico	1 Soldado do 5° g.a.m.	1		
2° Sargento	1 Soldado Do R De Inf N14	1		
Major da administração militar	1 Soldado G N R Batalhao N5	1		
Marinheiro artilheiro	1 Soldado G N Republicana	1		
Militar	1 Soldado Infantaria 28 N° 145	1		
Militar soldado infantaria n23	1 Soldado N327 Da 2 C Do R I N19	1		
Sold n152 comp adm bat metr n2	1 Soldado Reg Art L N2	1		
Soldado batalhao n°5 g n r	1 Soldado Reg Cavalaria N8	1		
Soldado da g n r	1			
Categoria não profissional: profissões ambíguas ("proprietários"); reformados; indigente, asilado			16	3,7
1° Sargento reformado	1 Empregado público aposentado	1		
1ª Cabo reformado	1 Guarda-Cívico reformado	1		
2ª Sargento reformado	1 Major reformado	1		
Asilado	3 Proprietário	7		
Profissão inespecífica: "trabalhador"/ jornaleiro/ empregado público			61	14,2
Empregado público	5			
Jornaleiro	1			
Trabalhador	55			

Apêndice B - Distribuição dos indivíduos (n) da amostra por grupo de causa de morte de acordo com a CID-10 (WHO, 2010) com indicação das causas de morte e percentagens por grupo.

Grupo de doença	n/432	%
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	130	30,1
Aspergilose pulmonar	1	Tétano 1
Astomo difuso do dorso	1	Tuberculose 3
Enterite aguda	1	Tuberculose Mesenterica 1
Febre tifoide	4	Tuberculose peritorial e pleural com 1 hepatite
Gangrena gasosa	1	Tuberculose pulmonar 78
Lepra	1	Tuberculose pulmonar e intestinal 1
Osteo-artrite tuberculosa	1	Tuberculose pulmonar aberta 1
Peritonite Tuberculosa e Esplenomegalia	1	Tuberculose pulmonar bilateral 3
Pleuresia-peritonite tuberculosa	1	Tuberculose pulmonar bilateral faríngea 1
Pleuresia tuberculosa	2	Tuberculose pulmonar e laríngea 5
Pustula maligna do antebraço esquerdo	1	Tuberculose pulmonar e renal 1
Sarampo	1	Tuberculose pulmonar mesentérica 1
Septicemia	7	Tuberculose renal esquerda choque 1 operatório
Septico-pioernia	4	Tuberculose renal meningite 1 tuberculose
Sífilis	1	Variola hemorrágica 2
Sífilis cerebral	1	
		40 9,3
Neoplasias		
Cancro coloide de Epiplon	1	Carcinoma gástrica? 1
Cancro da cabeça do pâncreas	1	Linfosarcoma do pescoço e mediastino 1
Cancro do estômago	5	Mioma intra-ligamentar do útero 1
Cancro do fígado	3	Mioma do utero bilateral 1
Cancro do intestino	3	Mioma uterino 1
Cancro do recto	1	Neoplasma do intestino 1
Cancro do recto e do colo do útero	1	Osteosarcoma maxilar superior 1 esquerdo
Cancro do útero	6	Sarcoma do intestino 1
Cancro inoperável do colo do útero	1	Sarcoma do pelve 1
Carcinoma abdominal	1	Tufadenoma/linfadenoma do 1 pescoço
Carcinoma do estômago	3	Tumor cerebral 2
Carcinoma do útero	1	Tumor mediastinal 1
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos que envolvem mecanismos imunitários	6	1,4
Anemia aguda	1	Purpura 2
Anemia cerebral	1	Purpura hemorrágica 1
Anemia perniciosa	1	

Apêndice B - Distribuição dos indivíduos (n) da amostra por grupo de causa de morte de acordo com a CID-10 (WHO, 2010) com indicação das causas de morte e percentagens por grupo (continuação).

Grupo de doença	n/432	%
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	2	0,5
Coma diabético	2	
Doenças do sistema nervoso	8	1,9
Epilepsia	2 Meningite	1
Loucura epiletica	1 Meningite cerebro epinal	1
Meningeocemia	1 Paralisia geral	2
Doenças do ouvido e da apófise mastoide	1	0,2
Mastoidite A esquerda com trombo-flebite	1	
Doenças do sistema circulatório	101	23,4
Amolecimento cerebral	1 Grande insuficiência cardíaca	1
Aneurisma da aorta	4 Hemorragia cerebral	22
Aortite	1 Inanição cardíaca	1
Apoplexia cerebral	1 Insuficiência aguda	1
Aritmia completa com assistolia	1 Insuficiência cardíaca	8
Arteriosclerose	6 Insuficiência mitral	1
Assistolia	4 Insuficiência valvular	1
Assistolia cardíaca	2 Lesão cardíaca	4
Assistolia por miocardite crónica	1 Lesão do coração	2
Cardiopatia	2 Lesão orgânica do coração	1
Congestão cerebral	1 Lesão vavular	4
Congestão com hemorragia cerebral	2 Miocardite	4
Endocardite	4 Miocardite crónica	5
Endocardite crónica	2 Sincope cardíaca	12
Esclerose cardiorenal	1 Trombo-flabite ibofemural	1
Doenças do sistema respiratório	45	10,4
Asma	1 Gangrena pulmonar	2
Bronco-pneumonia bilateral	2 Gripe	1
Bronco-pneumonia dupla crónica	1 Pleuresia purulenta	1
Bronco-pneumonia hiper aguda	1 Pneumonia	8
Bronco-pneumonia	15 Pneumonia dupla	2
Bronquite crónica	2 Pneumonia e abscesso pulmonar	1
Congestão pulmonar	2 Pneumonia gripal	4
Embolia pulmonar	1 Pneumonia lombar dupla	1
Doenças do sistema digestivo	41	9,5
Apendicite aguda	1 Dilatação aguda do estômago Embaraço gástrico e dilatação aguda	2
Apendicite aguda	1 post operatória estômago	1
Cirroze alcoolica	1 Enterite crónica	1
Cirroze coma	1 Estenose pilórica	1
Cirroze do figado	2 Etmose/estenose pilórica	1
Cirroze hepática	1 Hematemeses?	1
Cirroze hepática hipertófica do figado	1 Hérnia crural direita estrangulada	1
Coleceстите aguda	1 Hérnia inguinal direita estrangulada	1
Coleceстите calculosa	1 Hérnia inguinal estrangulada	1

Apêndice B - Distribuição dos indivíduos (n) da amostra por grupo de causa de morte de acordo com a CID-10 (WHO, 2010) com indicação das causas de morte e percentagens por grupo (continuação).

Grupo de doença		n/432	%
Doenças do sistema digestivo		41	9,5
Oclusão intestinal	7 Peritonite extra generalizada	1	
Peritonite	4 Úlcera do estômago	1	
Peritonite aguda	3 Úlcera gastrica	1	
Peritonite enquistada	1 Úlceras pilóricas	1	
Doenças do sistema músculo-esquelético e do tecido conjuntivo		1	0,2
Reumatismo crónico	1		
Doenças do sistema geniturinário		14	3,2
Coma urémico	1 Nefrite aguda toxica	1	
Cistite aguda	1 Peri-nefrite superada	1	
Mal de Bright	1 Piolenefrite bilateral	1	
Nefrite aguda	1 Uremia	2	
Nefrite crónica	2 Uremia no CC Hypertrofia da??	1	
Nefrite	2		
Gravidez, parto e puerpério		7	1,6
Puerperal	Rotura do útero com feto ferido no ventre		
	1	1	
Peritonite puerperal	1 Placenta previa	1	
Infecção puerperal	1 Parto distocico de feto macarado	1	
Septicemia puerpural	1		
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados noutra parte		20	4,6
Morte súbita	1 Fleimão fistulizado da perna esquerda	1	
Anúria	1 Gangrena	1	
Caquexia senil	3 Gangrena seca de pe esquerdo	1	
Colapso	1 gangrena dos membros inferiores	1	
Debilidade	1 Ignorada	1	
Debilidade senil	1 Indagnosticada	1	
Fleimão gangrenoso de perineo	1 Pleurisia putrida a direita	1	
Fleimão gangrenoso braço direito	1 Senelidade	3	
Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas		16	3,7
	Fractura da abobada craniana e base do		
Suicídio por submersão	1 crânio	2	
Suicídio por envenenamento com subli	1 Ferimento por arma de fogo	2	
Queimaduras extensas	1 Suicídio por tiro de espingarda caçadeira	1	
Asfixia por estrangulamento	1 Ferimentos múltiplos por arma de fogo	1	
	Ferida perfurante por arma de fogo no		
Fratura da coluna vertebral	3 ventre	1	
Asfixia por submersão na água	1 Ferida perfurante por cornada	1	

APÊNDICE C

Ficha de Registo I

Data _____

Nº de esqueleto: _____

Coluna

	Presente	Ausente	Não observável	Ossificação LVCA
Cervicais				
Torácicas				
Lombares				

Ossos da bacia (Ausência/Presença (0/1) Observável/Não observável (2/3))

- Íliaco esquerdo: _____
- Íliaco direito: _____
- Sacro: _____

Esqueleto apendicular: _____

(Ausência/Presença (0/1); Observável/Não observável (2/3); Sim/Não (4/5) Entesófitos: _

Observações:

Hiperostose frontal interna (Ausência/Presença [0/1]; Tipo A, B, C ou D)



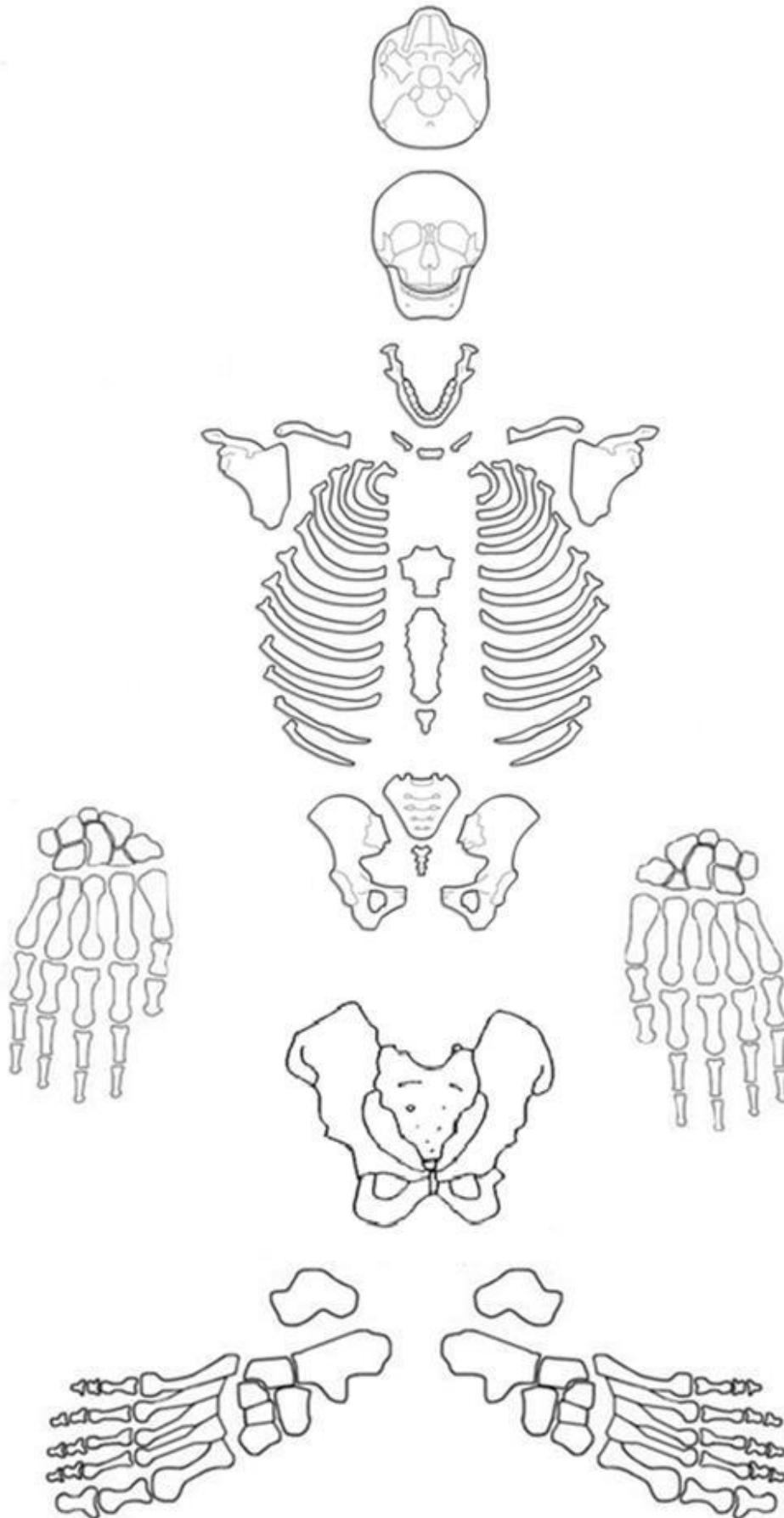
Observações:

Apêndice D

Ficha de registo II

Data _____

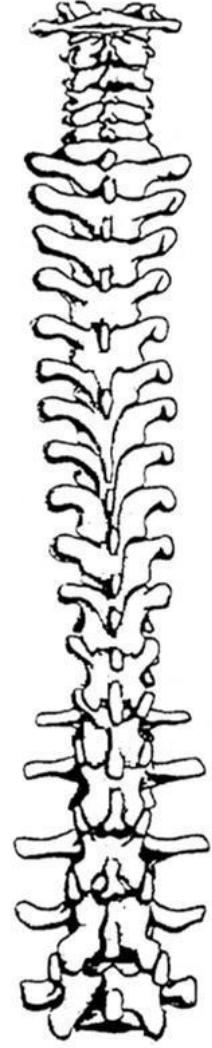
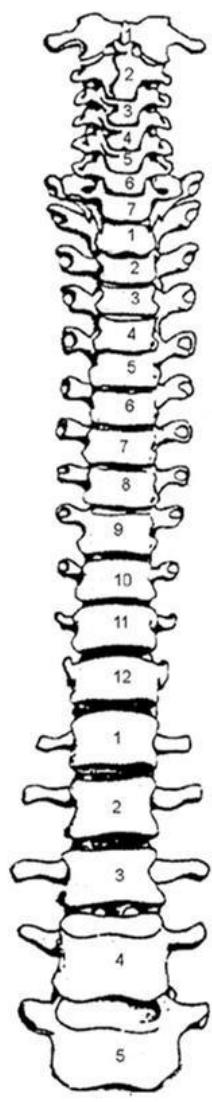
Nº de esqueleto: _____



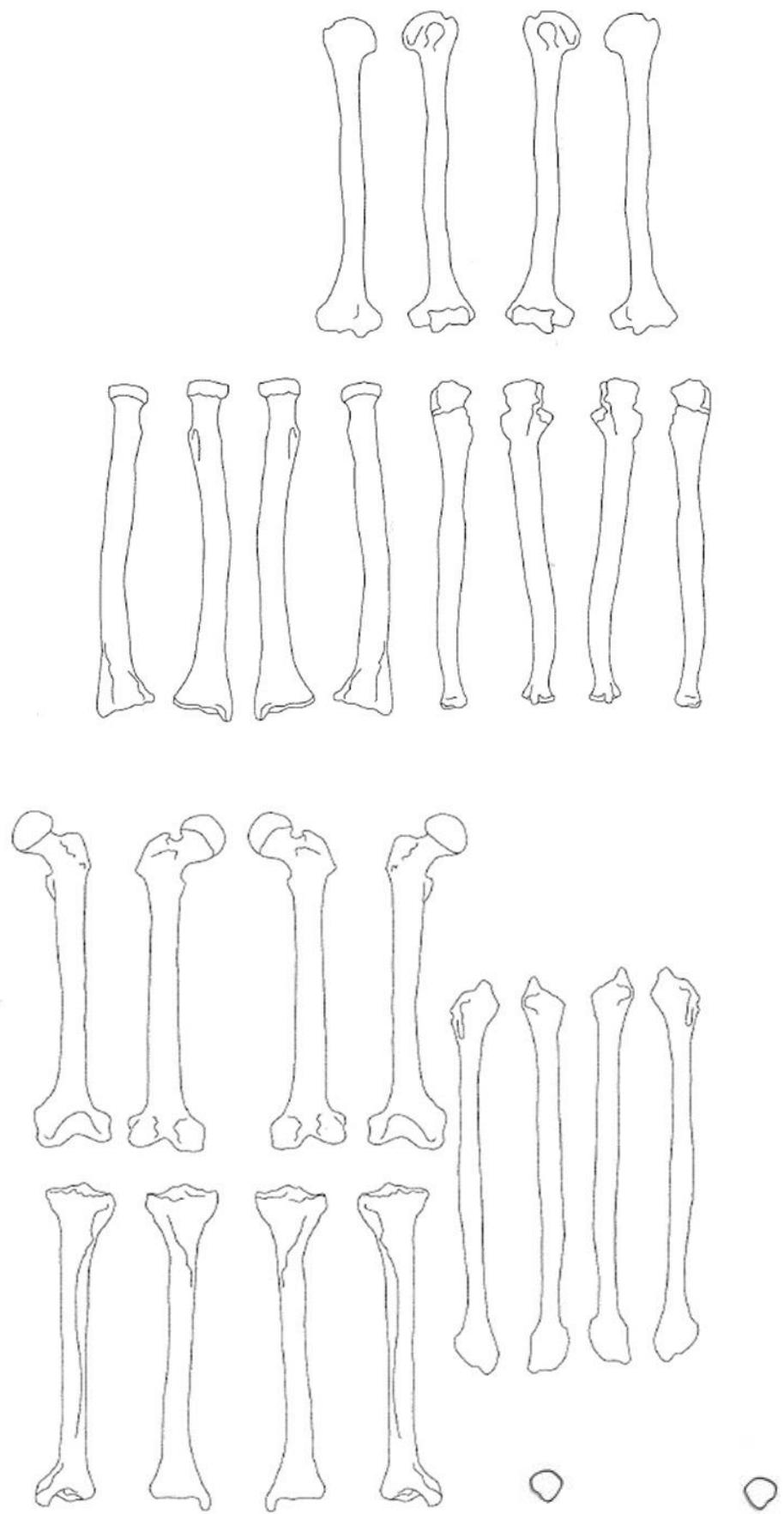
<input type="checkbox"/>	Presente
<input type="checkbox"/>	Ausente
<input type="checkbox"/>	Não observável
<input type="checkbox"/>	Alterações tafonómicas
<input type="checkbox"/>	Artrose
<input type="checkbox"/>	Entesófitos
<input type="checkbox"/>	Calcificação
<input type="checkbox"/>	Anq. Para-articular
<input type="checkbox"/>	Anq. Intra-articular

I- Registo Coluna

Local	P/A/NO	OLVCA	OLVCP	OLA	OLSE
Atlas					
Axis					
C3					
C4					
C5					
C6					
C7					
T1					
T2					
T3					
T4					
T5					
T6					
T7					
T8					
T9					
T10					
T11					
T12					
L1					



	Ossificação
	Osteófitos
	Sindesmófitos
	Anquilose para-articular
	Anquilose intra-articular



	Presente
	Ausente
	Não observável
	Alterações tafonómicas
	Artrose
	Entesófitos
	Calcificação
	Anq. Para-articular
	Anq. Intra-articular

Observações:
