



Ana Paula Ramalho Veiga

Os Casos de Hiperostose Idiopática Difusa na Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: Um contributo para a Identificação Individual

Dissertação de Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
realizada sob orientação do Professor Doutor Francisco Corte Real Gonçalves e Mestre Carina Marques

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Paula Ramalho Veiga

Os Easos de Hiperostose Idiopática Difusa na
Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI:
Um contributo para a Identificação Individual

Dissertação de Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses
apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,
realizada sob orientação do Professor Doutor Francisco Corte Real
Gonçalves e Mestre Carina Marques

Julho de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Frontispício

Figura: Coluna vertebral do indivíduo nº 71 da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI. Radiografia convencional, fotografia em norma lateral direita e fotografia em norma anterior, da esquerda para a direita, respetivamente.

“Whatever man does, wherever he is living,
deaths will continue to occur, often by violence, errors, or mistakes”

Pinheiro (2006: 35)

Sumário

Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Siglas	xv
Resumo.....	xvii
Abstract	xix
Agradecimentos.....	xxi
1. Introdução	1
1.1. Hiperostose Idiopática Difusa: definição e epidemiologia.....	1
1.1.1. Critérios de diagnóstico.....	5
1.1.2. Estudos em contexto clínico e paleopatológico.....	7
1.1.3. Etiologia	9
1.1.4. Sinais, sintomas e tratamento	11
1.2. Antropologia Forense.....	13
1.3. Objetivos	15
2. Material e Métodos.....	17
2.1. Material	17
2.1.1. Coleção de Esqueletos Identificados do Século XXI.....	17
2.1.2. Critérios de seleção da amostra	19
2.1.3. Descrição da amostra	19
2.2. Métodos.....	21
2.2.1. Critérios de diagnóstico utilizados	21
2.2.2. Diagnóstico diferencial	22
2.2.3. Fases de observação	26
2.2.4. Erro inter-observador	29
2.2.5. Análise radiográfica	29
2.2.6. Registo fotográfico.....	30
2.2.7. Análise estatística.....	30
3. Resultados	33
3.1. Análise Esquelética	33
3.1.1. Prevalência	33
3.1.2. Distribuição das lesões	39
3.1.2.1. Coluna vertebral	39

3.1.2.2. Esqueleto apendicular	50
3.2. Análise Radiográfica	59
3.2.1. Indivíduos com HID	59
3.2.2. Esqueletos com diagnóstico indefinido	61
4. Discussão.....	65
4.1. Prevalência da HID	65
4.2. Distribuição das lesões	77
4.3. HID e Antropologia Forense	84
4.4. Limitações	88
5. Conclusão	91
6. Bibliografia	93

Apêndices

Apêndice I – Ficha de Registo I.

Apêndice II – Ficha de registo II.

Apêndice III – Lista de indivíduos radiografados e respetiva região vertebral.

Apêndice IV – Critérios de diagnóstico radiográfico da HID segundo Resnik e Kransdorf (2005).

Lista de Tabelas

<i>Tabela 2.1:</i> Número de esqueletos da amostra por sexo e medidas de tendência central e de dispersão para a idade à morte.....	20
<i>Tabela 2.2:</i> Frequências absolutas (n) e relativas (%) da amostra por faixa etária (em anos) e sexo.....	20
<i>Tabela 2.3:</i> Frequências absolutas (n) e relativas (%) da amostra (227) por ano de morte e sexo.....	21
<i>Tabela 3.1:</i> Número de esqueletos com HID por sexo e medidas de tendência central e de dispersão para a idade à morte.....	34
<i>Tabela 3.2:</i> Frequências absolutas (n) e relativas (%) dos casos de HID (n=41) por faixas etárias (anos) e sexo na amostra de esqueletos analisada (n=227) e nos indivíduos com HID (n=41).....	36
<i>Tabela 3.3:</i> Frequências absolutas (n) e relativas (%) dos casos de HID (41) por ano de morte e sexo na amostra de esqueletos analisada (227).....	38
<i>Tabela 3.4:</i> Resultados da análise da regressão logística aplicados à amostra.....	39
<i>Tabela 3.5:</i> Frequências absolutas (n) e relativas (%) do número de vértebras com ossificação ou anquilose do LVCA e das respectivas regiões nos indivíduos com HID..	42
<i>Tabela 3.6:</i> Frequências absolutas (n) e relativas (%) das lesões na articulação sacroilíaca dos indivíduos com HID e apenas dos indivíduos com ossificação ou anquilose (com lesão).....	51
<i>Tabela 3.7:</i> Frequências em números absolutos (n) e relativos (%) dos entesófitos, dos esqueletos com HID e dos esqueletos com lesão, no esqueleto apendicular por lateralidade.....	57
<i>Tabela 3.8:</i> Resultados dos testes de proporções realizados às zonas de enteses descritas na literatura como as mais frequentemente afetadas nos indivíduos com HID.....	58
<i>Tabela 3.9:</i> Comparação da anquilose na coluna vertebral na análise radiográfica e na observação do osso seco a olho nu’	59

Tabela 4.1: Breve compilação dos estudos realizados em contexto paleopatológico e clínico sobre a HID, referindo a amostra utilizada, o local e a prevalência do sexo feminino, masculino e geral para cada estudo apresentado.....70

Tabela 4.2: Distribuição dos indivíduos por sexo quando se consideram os indivíduos com mais de 20 anos (toda a amostra), com mais de 50 e mais de 70 anos de idade à morte.....74

Lista de Figuras

- Figura 2.1:* Representação esquemática da contagem do número de vértebras com anquilose (esquerda) e número total de vértebras afetadas (direita) (azul escuro - anquilose; azul claro - ossificação).....28
- Figura 3.1:* Diagrama de extremos e quartis representando a distribuição da idade à morte dos indivíduos com (n=41) e sem (n=186) HID (esquerda), assim como por sexo ($n^{\text{feminino}}=16$, $n^{\text{masculino}}=25$) nos indivíduos com HID. A linha na horizontal representa a mediana, a caixa os valores entre o 1º e 3º quartil, as linhas verticais os valores mínimo e máximo, e os círculos os *outliers*.....37
- Figura 3.2:* Exemplos de ossificação do ligamento vertebral comum anterior na Coleção de esqueletos Identificados do Séc. XXI: a) esqueleto nº 71 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (T5 a L1), norma lateral direita; b) esqueleto nº 160 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (T5 a L1), norma anterior; c) esqueleto nº 187 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (T6 a T12), norma lateral esquerda. Escala=5cm.....40
- Figura 3.3:* Esquema dos segmentos vertebrais com ossificação do LVCA (com ou sem anquilose). Nas três chavetas em linha (à esquerda) apresenta-se o número de indivíduos que apresentavam alterações em cada segmento: cervical em 58,5% (24/41), torácico em 100% (41/41) e lombar em 63,4% (26/41) dos indivíduos. Nas restantes, o cruzamento entre segmentos: apenas no torácico em 22,0% (9/41), no cervical e torácico em 14,6% (6/41), no torácico e lombar em 19,5% (8/41), e nos três segmentos em conjunto em 43,9% (18/41) dos indivíduos.....41
- Figura 3.4:* Diagrama de extremos e quartis representando a distribuição do número total de vértebras com afetação do LVCA por sexo ($n^{\text{feminino}}=16$, $n^{\text{masculino}}=25$) nos indivíduos com HID (n=41). A linha na horizontal representa a mediana, a caixa os valores entre o 1º e 3º quartil, as linhas verticais os valores mínimo e máximo.....43
- Figura 3.5:* Diagrama de extremos e quartis representando a distribuição do número total de vértebras com alterações do LVCA por faixa etária nos indivíduos com HID (n=41). A linha na horizontal representa a mediana, a caixa os valores entre o 1º e 3º quartil, as linhas verticais os valores mínimo e máximo.....44

Figura 3.6: Representação gráfica das colunas vertebrais dos indivíduos com HID, com indicação da anquilose do LVCA (azul forte) e ossificação do LVCA (azul claro) e indicação do nº do esqueleto.....46

Figura 3.7: Ossificação de ligamentos para além do LVCA nos indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) ossificação do ligamento vertebral comum posterior na vértebra C3 do Esqueleto nº 253; b) ossificação do ligamento amarelo na vértebra T10 do Esqueleto nº 83, norma posterior; c) ossificação do ligamento amarelo na vértebra T12 do Esqueleto nº 64, norma inferior; d) ossificação do ligamento supra-espinhoso (T4 a T12) do Esqueleto nº 64, norma lateral direita. Escala=5cm.....49

Figura 3.8: Indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) preservação dos espaços do disco intervertebral (setas) no Esqueleto nº 83 (T6 a T10), norma anterior; b) preservação do espaço das articulações apofisárias (setas) no Esqueleto nº64 (T4 a T12), norma lateral esquerda. Escala=5cm.....50

Figura 3.9: Fusão bilateral para-articular, na região ântero-superior (setas vermelhas), com preservação do espaço da articulação (setas amarelas) sacroilíaca no esqueleto nº 27, com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa, da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI. Escala=5cm.....52

Figura 3.10: Entesófitos na região ilíaca (setas) nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos na crista ilíaca, Esqueleto nº15; b) Entesófitos na tuberosidade isquiática, Esqueleto nº 253; c) Entesófitos no buraco obturador, Esqueleto nº 71. Escala=5cm...53

Figura 3.11-1: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos no tubérculo maior e/ou menor do úmero, Esqueleto nº 190; b) entesófitos no epicôndilo medial e/ou lateral do úmero, Esqueleto nº 64; c) entesófitos na inserção do músculo tricípite braquial na ulna, Esqueleto nº 64. Escala=5cm.....54

Figura 3.11-2: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos no grane trocânter do fêmur do Esqueleto nº 187; b) entesófitos

no pequeno trocânter do fémur, Esqueleto nº 253; c) entesófitos ao longo da linha áspera do fémur, Esqueleto nº 253. Escala=5cm.....55

Figura 3.11-3: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos na parte anterior das patelas, Esqueleto nº 85; b) entesófitos na inserção do ligamento patelar na tíbia, Esqueleto nº 253; c) entesófitos na inserção do músculo solear na parte posterior da tíbia, Esqueleto nº 253. Escala=5cm.....55

Figura 3.11-4: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos na inserção do tendão de aquiles na parte posterior do calcâneo, Esqueleto nº 253; b) entesófitos na Fáschia plantar no calcâneo, Esqueleto nº 253. Escala=5cm.....56

Figura 3.12: Comparação de radiografia convencional (a) com fotografia do osso seco (b) na Coleção de Esqueletos Identificada do séc. XXI: Esqueleto nº 73 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa, região torácica (T3 a T9), norma lateral esquerda. Setas à direita das imagens, ligeira redução do espaço do disco intervertebral. Setas à esquerda das imagens, redução do espaço das articulações apofisárias posteriores. Escala=10cm em a e escala=5cm em b.....60

Figura 3.13: Comparação de radiografia convencional (a) com fotografia do osso seco (b) na Coleção de Esqueletos Identificada do séc. XXI: Esqueleto nº 6 com diagnóstico indefinido, região torácica e lombar superior (T3 a L2), norma lateral esquerda. Notória a presença de sindesmófitos generalizados (chaveta) e não preservação do espaço do disco intervertebral, características típicas de espondiloartropatias Escala=10cm em a e escala=5cm em b.....62

Figura 3.14: Erosão no osso navicular do Esqueleto nº 18, com diagnóstico indefinido, da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI. Escala=5cm.....63

Figura 4.1: Comparação de radiografia convencional (a) com fotografia do osso seco (b) na Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: Esqueleto nº 220 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa, região torácica (T3 a T12), norma lateral direita. A ossificação e anquilose é mais notória e exuberante na fotografia ao osso seco do que na radiografia convencional. Escala=10cm em a e escala=5cm em b.....81

Lista de Siglas

AP – artrite psoriática

AR – artrite reativa

CEI/XXI – Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI

DCV – Departamento de Ciências da Vida

DDD – doença degenerativa do disco

DISH – diffuse idiopathic skeletal hyperostosis

EA – espondilite anquilosante

EP – espondilartropatias

HID – hiperostose idiopática difusa

LA – ligamento amarelo

LSE – ligamento supra-espinhal

LVCA – ligamento vertebral comum anterior

LVCP – ligamento vertebral comum posterior

UC – Universidade de Coimbra

Resumo

Objetivos: A Hiperostose Idiopática Difusa (HID) é uma doença reumática crónica, não inflamatória, caracterizada por afetar as enteses raquidianas, particularmente o ligamento vertebral comum anterior na região ântero-lateral direita do segmento torácico, e extra-raquidianas. Os dois objetivos primordiais desta dissertação foram estudar a prevalência e perfil epidemiológico desta doença na Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI (CEI/XXI) da Universidade de Coimbra e explorar a possível utilidade desta doença para a Antropologia Forense, nomeadamente como auxiliar no estabelecimento do perfil biológico (sexo e idade à morte) e o seu potencial como fator de individualização.

Metodologia: Os esqueletos da CEI/XXI foram selecionados com base nos seguintes parâmetros: idade igual ou superior a 20 anos de idade à morte, sexo e idade conhecidos, 58,3% da coluna vertebral observável. A conjugação destes parâmetros resultou num total de 227 esqueletos observáveis. O diagnóstico de HID foi realizado segundo os critérios de Rogers e Waldron (2001). Para a realização de radiografias foram selecionados os esqueletos que apresentavam seis ou mais vértebras com anquilose no ligamento vertebral comum anterior (n=20).

Resultados: A prevalência de HID na CEI/XXI foi de 18,1% (41/227), ao sexo masculino pertenciam 25 (23,1%) indivíduos e ao sexo feminino 16 (13,4%). A média de idade à morte dos indivíduos com HID (n=41) foi de 78,0 anos (d.p.=10,9, mediana=80,0, intervalo=31-92 anos). No sexo masculino apurou-se uma média de idade de 70,4 anos (d.p.=8,0, mediana=82,0, intervalo=61-92 anos) e no sexo feminino de 80,5 anos (d.p.=10,9, mediana=80,0, intervalo=31-92 anos). As diferenças entre a idade à morte dos indivíduos com e sem HID não se revelaram estatisticamente significativas. No entanto, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos e os indivíduos com e sem HID. A média do número de vértebras com anquilose do ligamento vertebral comum anterior no osso seco e na análise radiográfica foi muito semelhante.

Discussão e conclusão: A variável idade à morte, apesar de não apresentar diferenças significativas entre os indivíduos com e sem HID segue o padrão esperado e notado noutros estudos de contexto clínico e paleopatológico. Também a variável sexo segue o padrão da maioria dos estudos de contexto clínico e paleopatológico. Ou seja,

existem mais indivíduos com HID do sexo masculino e a prevalência da doença aumenta com o aumento da idade à morte. Contudo, não nos permite tirar conclusões claras sobre a associação da HID com a determinação do sexo e estimativa da idade à morte. Apenas permite dizer que, perante um indivíduo com HID, a probabilidade deste ser do sexo masculino é superior à de ser do sexo feminino e que é provável que tenha mais de 40 anos de idade à morte. No que à análise radiográfica diz respeito, verificou-se que a média de vértebras com anquilose no osso seco é praticamente igual à média verificada na análise radiográfica *post mortem*, permitindo assim sugerir que esta possa ser uma ferramenta útil em Antropologia Forense como fator de individualização. Para se conseguir conclusões mais assertivas quanto ao papel da HID na identificação individual seria importante a presença de Raio-X *ante mortem* dos indivíduos, conseguindo-se assim fazer verdadeiras comparações entre dados *ante e post mortem*.

Palavras-Chave: HID; Antropologia Forense; Identificação; Fator de identidade.

Abstract

Aims: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) is a chronic, non-inflammatory rheumatic disease characterized by enthesial alterations, observed particularly in the anterior longitudinal ligament in the right anterolateral thoracic region and entheses of the appendicular skeleton. The two main aims of the present dissertation are to study the prevalence of this disease in the University of Coimbra's 21st Century Identified Skeleton Collection (ISC/XXI) and to explore the possible usefulness of this condition in Forensic Anthropology, namely in aiding the establishment of the biological profile (sex and age at death) and its potential as an individualization factor.

Methodology: The ISC/XXI skeletons were selected according to the following criteria: over 20 years of age at death, known sex and age at death, 58.3% of the vertebral column observable (n=227). The diagnosis of DISH was performed according to Rogers and Waldron (2001) criteria. The selection of individuals for radiographic exam was based on the presence of six or more vertebrae with ankyloses through the anterior longitudinal ligament (n=20).

Results: The prevalence of DISH in the ISC/XXI was 18.1% (41/227), 25 (23.1%/108) were male and 16 (13.4%/119) female. The mean age at death of individuals with DISH (n=41) was 78.0 years of age (sd.=10.9, median=80.0, age range=31-92 years of age). In males, the mean age was 70.4 years old (sd=8.0, median=82.0, age range=61-92 years of age) and in females was 80.5 years old (sd=10.9, median=80.0, age range=31-92 years of age). Differences between sex and the age at death of individuals with and without DISH were not statistically significant. The mean number of vertebrae with ankylosis of the anterior longitudinal ligament in the dry bone and radiographic analysis was very similar.

Discussion and conclusions: The variable age at death, although not significant, follows the expected pattern shown on other clinical and paleopathological studies. The variable sex also follows the pattern of most studies. Meaning that there are more male individuals with DISH and the prevalence of the disease grows with increasing age at death. However, based on this, one cannot draw clear conclusions about the association of DISH with determination of sex and age at death. It only allows us to say that an individual with DISH is more likely to be male than female and is likely to be over 40

years of age. Regarding the radiographic analysis, it was confirmed that the average of vertebrae with ankylosis in the dry bone is very similar to the average verified in the radiographic analysis. DISH can be an important element to Forensic Anthropology as an individualization factor. In order to establish further conclusions about the role of DISH in individual identification, future studies comparing *ante mortem* and *post mortem* X-rays are needed.

Keywords: DISH; Forensic Anthropology; Identification; Identification factor.

Agradecimentos

Findado o trabalho da presente dissertação, quero agradecer a todos os que fizeram parte deste longo ano e que, direta ou indiretamente, contribuíram para que a sua realização fosse possível.

Ao orientador, Professor Doutor Francisco Corte Real, pela prontidão com que aceitou orientar esta dissertação e pela paciência ao longo deste trabalho.

À orientadora, Mestre Carina Marques, os seus conselhos, apoio, disponibilidade, compreensão, partilha de conhecimentos e, principalmente, pelos "puxões de orelha" que muito contribuíram para o sucesso deste trabalho. À Mestre os meus profundos agradecimentos.

Ao Laboratório de Antropologia Forense e à Professora Doutora Eugénia Cunha que, além de ceder, prontamente, o acesso à Coleção de Esqueletos Identificada do séc. XXI mostrou-se sempre disponível para ajudar. Aos restantes colegas do laboratório pela ajuda com as caixas, pelo esclarecimento de dúvidas e pela disponibilidade horária.

À técnica de radiologia, Teresa Rafael, pela disponibilidade e colaboração na realização das radiografias convencionais.

Aos meus pais, Dulce e João Paulo, pelo amor, força e confiança no meu trabalho, tudo o que sou hoje a vós o devo. Obrigada!

À família por todo o carinho, apoio e por compreenderem a minha ausência.

Ao meu namorado, João Pimentel, pela ajuda na edição de fotografias, pelo transporte do material osteológico até ao hospital, pelo incentivo, pela companhia, segurança, apoio e paciência e por todo o amor. Muito obrigada!

À Andréa Oliveira, pela partilha de conhecimentos, realização do erro inter-observador e pela prontidão a ajudar em todas as etapas deste percurso. Obrigada!

À minha irmã de coração, Lúcia Mendes, que mesmo longe, sinto-te sempre perto. Obrigada pela compreensão da minha ausência ao longo deste período, pela força, companheirismo e amizade de uma vida.

À Tatiana Fragata, pelos dias passados na biblioteca, pelo esclarecimento de dúvidas e pela troca de ideias sobre como fazer uma tese. À Joana Oliveira Dinis, pela

partilha da sua experiência e por me prevenir para o ano difícil que se aproximava. Às duas, pelas horas de almoço partilhadas, pela amizade, carinho, motivação e por nunca deixarem cair o sentimento de que era possível. À Sara Freitas e à Sara Figueira, pelas palavras de apoio, que mesmo longe sempre cá chagaram.

À Daniela Vilas Boas, que sempre se disponibilizou a ajudar e foi um importante auxílio em questões relacionadas com a formatação. Bem como pela força transmitida ao longo deste projeto de mestrado.

Aos colegas de licenciatura e de mestrado, que de uma maneira ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho.

[Esta página foi intencionalmente deixada em branco]

1. Introdução

No presente capítulo apresenta-se o estado da arte da hiperostose idiopática difusa (HID) com uma sucinta descrição da doença, dos seus critérios de diagnóstico, e caracterização etiológica e epidemiológica. Será apresentada uma compilação dos principais estudos desenvolvidos em contexto clínico e paleopatológico. De seguida será dada ênfase à Antropologia Forense e como para esta disciplina a HID pode ser útil. Por fim serão definidos os objetivos desta dissertação.

1.1. Hiperostose Idiopática Difusa: definição e epidemiologia

A hiperostose idiopática difusa (HID), é uma doença crónica, não inflamatória, do foro reumático que afeta as enteses e ligamentos raquidianos e extra-raquidianos (Resnick *et al.*, 1978; Arlet e Mazières, 1985; Smythe e Littlejohn, 1999; Nascimento *et al.*, 2014). As alterações da coluna vertebral resultam da ossificação do ligamento vertebral comum anterior (LVCA), culminando frequentemente em anquilose. O osso formado ao longo das vértebras tem aspeto de “cera de vela derretida”, sendo a localização preferencial a coluna torácica, nomeadamente o aspeto ântero-lateral dos corpos vertebrais com predileção do lado direito. Contudo, todas as partes da coluna podem ser afetadas (Resnick *et al.*, 1978). Nas vértebras cervicais e lombares não parece haver preferência de lateralidade para os crescimentos ósseos. Estas características são bastante identificativas, exceto se existir uma doença concomitante que torne o diagnóstico diferencial numa tarefa árdua (Rogers e Waldron, 2001).

Forestier e Rotès-Querol, em 1950, foram os primeiros a descrever a HID. O nome proposto para a doença foi *senile ankylosing hyperostosis of the spine* pois enfatizava a hiperostose, lesão mais forte da doença, e os achados clínicos mais comuns, rigidez e idade avançada (Forestier e Rotès-Querol, 1950). As designações atribuídas à HID, antes e depois da descrição de Forestier e Rotès-Querol (1950) têm sido várias e ainda hoje não se encontra harmonizada. O termo mais comum para descrever a doença é *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis* nos países anglo-saxónicos (Resnick *et al.*, 1975) e *maladie hyperostotique* nos países francófonos (Arlet e Mazières, 1985). Em Portugal designa-se normalmente de *hiperostose idiopática difusa* (Azevedo, 2002) mas

também pode surgir como *hiperostose vertebral anquilosante* (Queiroz *et al.*, 1974) ou *hiperostose esquelética idiopática difusa* (Ribeiro, 2011). Em Oliveira (2016) encontram-se descritas algumas variantes terminológicas que a HID sofreu ao longo do tempo.

Para além do LVCA, outros ligamentos da coluna vertebral podem estar ossificados, como o ligamento vertebral comum posterior (LVCP) e o ligamento amarelo (LA) (Mazières e Rovensky, 2000; Ngian e Littlejohn, 2010). O LVCP é afetado na maioria das vezes na coluna cervical e o LA na coluna torácica e lombar (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004). Pode ainda encontrar-se ossificado o ligamento supra-espinhoso (LSE) que pode estar acometido em todas as zonas da coluna vertebral (Rogers e Waldron, 1995).

Não só na coluna vertebral existem ossificações características da HID. Tem sido descrito o envolvimento das enteses extra-raquidianas, quer no contexto clínico (Resnick *et al.*, 1975; Nascimento *et al.*, 2014) quer no paleopatológico (Rogers e Waldron, 2001; Ortner, 2003). As lesões extra-raquidianas podem afetar qualquer osso (Rotès-Querol, 1983), mas são mais frequentemente encontradas alterações das enteses no olecrânio ulnar, ossos coxais, patela, tíbia e calcâneo (Resnick *et al.*, 1975; Cammisa *et al.*, 1998).

Em paleopatologia, a HID tem sido descrita pela ossificação do LVCA com aparência de cera de vela (*candle wax*) na superfície ântero-lateral de três vértebras contíguas, mais proeminente na região torácica direita, podendo ocorrer a fusão da coluna vertebral (Rogers e Waldron, 1995; Waldron, 2009; Holgate e Steyn, 2016). Ainda na coluna vertebral é comum encontrar-se ossificado o LA e o LSE. Os espaços das articulações apofisárias são mantidos bem como os espaços do disco intervertebral, quando não existe outra doença em concomitância (Rogers e Waldron, 1995). Os ligamentos sacrais podem formar pontes bilaterais ou unilaterais e pode dar-se fusão para-articular da articulação sacroilíaca (Rogers e Waldron, 1995; Waldron, 2009). Tal como no contexto clínico, no paleopatológico as alterações extra-raquidianas mais comumente afetadas são a inserção do músculo tricípite braquial na ulna, do músculo quadricípite crural na patela, do ligamento patelar na tíbia e do tendão de Aquiles no calcâneo (Rogers e Waldron, 1995; Waldron, 2009). Para o diagnóstico de HID não é necessário que as vértebras estejam fundidas, existindo esqueletos em que a ossificação do LVCA está presente em várias vértebras contíguas, sendo óbvio o diagnóstico de

HID (Rogers e Waldron, 1995). Porém, a falta de experiência pode levar à confusão com outras doenças (Waldron, 2009).

Apesar da prevalência permanecer indeterminada, podemos dizer que epidemiologicamente a HID é uma doença comum, encontrada em 3-6% da população. As suas características raramente são visíveis em jovens adultos (Resnick *et al.*, 1978; Nascimento *et al.*, 2013), não se encontrando descrito nenhum caso em não adultos na literatura. É uma doença característica de indivíduos de idade avançada, nomeadamente a partir dos 40 anos de idade (Mazières e Rovensky, 2000), em pessoas de meia idade e idade avançada (Azevedo, 2002; Kiss *et al.*, 2002a; Mazières, 2013; Nascimento *et al.*, 2014). É duas vezes mais prevalente em homens do que em mulheres (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004). A prevalência aumenta para mais de 10% em homens com mais de 70 anos (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004).

Na literatura paleopatológica, a HID é comumente encontrada em cerca de 10% dos indivíduos com mais de 65 anos e, tal como em contexto clínico, a prevalência no sexo masculino é o dobro da do feminino (Ortner, 2003).

No que toca a diferenças populacionais e etnoculturais é mais comum em populações de origem europeia, nos japoneses, nos índios Pima, em populações africanas e judeus em Jerusalém, e menos frequente em afro-americanos (Childs, 2004). As investigações têm mostrado que a HID é mais prevalente em países desenvolvidos. Esta prevalência pode ser influenciada pela maior facilidade de acesso a análises radiográficas nos países onde a doença é mais frequente (Mader *et al.*, 2013).

O registo paleopatológico tem realçado a relação entre a HID e determinado estatuto social, ligando indiretamente o estilo de vida (estatuto social) à ocorrência desta doença (Holgate e Steyn, 2016). A razão pela qual o estilo de vida monástico ou o alto estatuto social contribuirá para prevalências elevadas de HID não é clara. A explicação sugerida poderá residir nas atividades quotidianas nos mosteiros com uma provável associação com a dieta (Rogers e Waldron, 2001; Verlaan *et al.*, 2007). Waldron (1985) foi o primeiro a referir esta associação sugerindo que a HID poderia ser uma doença característica de determinadas atividades ocupacionais. Certo é que existem algumas evidências que sugerem que monges medievais, ou pelo menos abades e padres comiam abundantemente e bem, no entanto, isso não confirma o diagnóstico de que a dieta monástica e a falta de exercício induzissem corpulência/obesidade. A investigação levada a cabo por Rogers e Waldron (2001) com o intuito de ligar a HID a um estilo de vida monástico ou de elevado estatuto social foi produzida em material arqueológico de

dois locais distintos de Londres, Wells Cathedral e Royal Mint. Em ambos os locais foi recolhido material esquelético de cemitérios onde se enterrava a população geral, mas também de igrejas e capelas onde se enterravam padres e benfeitores. A prevalência de HID encontrada em igrejas e capelas é significativamente maior do que a encontrada em cemitérios comuns, sugerindo que é bastante improvável que aconteça por coincidência. Outro estudo analisou uma amostra esquelética da Idade de Ferro e outra do período moderno na Lituânia (Jankauskas, 2003). Em ambas as amostras houve correlação entre a presença de HID e o estatuto social mais elevado. No entanto, analisando os sexos separadamente apenas existiam diferenças significativas entre os grupos sociais no sexo masculino (Jankauskas, 2003). Seguindo a mesma suposição desta correlação, na Holanda, numa população de presumível clero e alto estatuto social a HID foi encontrada em números relativamente altos numa idade relativamente jovem ($\bar{x}=49\pm 13,0$ anos), suportando assim a hipótese do estilo de vida monástico predispor a HID (Verlaan *et al.*, 2007). Em Florença, apresentou-se o caso de dois esqueletos, Grand Dukes Cosimo I (1519–1574) e seu filho Ferdinand I (1549–1609), que mostram características típicas de HID (Giuffra *et al.*, 2010). Dois membros de classe alta do séc. XVII na Finlândia (Nuñez *et al.*, 2013) e dois casos encontrados na necrópole da idade romana na Hungria (Hlavenková *et al.*, 2013) corroboram esta premissa. Porém, esta relação não é consensual. Apesar de todas estas associações, deve ter-se cuidado para não assumir que cada esqueleto encontrado com HID deve ser necessariamente de um monge ou indivíduo de elevado estatuto social (Waldron, 2009). São necessários estudos mais aprofundados para se perceber a ligação entre a vida monástica, a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2 (Waldron, 1985). A HID por si só não é, de forma alguma, indicativa de estatuto social elevado (Jankauskas, 2003). Os estudos de Cunha (1993) mostram percentualmente que a HID era mais frequente na população estudada do séc. XIX/XX que pertencia a estratos sociais mais baixos comparativamente à população medieval de classe média a alta. Nas dissertações de Ozga (2009) e Oliveira (2016), a relação entre a HID e o elevado estatuto socioeconómico não foi verificada. Os isótopos estáveis de $\delta^{13}\text{C}$ e $\delta^{15}\text{N}$ foram utilizados por Spencer (2008) para testar a ligação da HID a excessos alimentares que apenas eram possíveis pelo estatuto conferido pela vida monástica. Esta investigadora utilizou amostras de 93 indivíduos (46 sem HID, 34 com diagnóstico definitivo, 7 provável e 6 possível), de nove locais arqueológicos, pertencentes à vida monástica e não monásticos. Não encontrou indícios de que a HID está ligada à vida monástica ou ao estatuto socioeconómico. No entanto,

os valores de isótopos de $\delta^{15}\text{N}$ para a identificação da dieta indicaram que o consumo de proteínas animais foram mais elevados nos indivíduos com HID do que nos indivíduos sem HID. Müldner e Richards (2007) obtiveram os mesmos resultados, os indivíduos com HID tinham valores de $\delta^{15}\text{N}$ mais elevados do que os indivíduos sem HID.

1.1.1. Critérios de diagnóstico

Os critérios de diagnósticos para a HID não se encontram padronizados. Nos estudos desenvolvidos os investigadores escolhem os critérios a utilizar ou optam por definir os seus próprios critérios baseados nos critérios já existentes (Julkunen *et al.*, 1971; Ozga, 2009; Plischuk e Inda, 2015). Existem várias publicações sobre os critérios de diagnóstico para a HID (e.g. Crubézy, 1990; Mader *et al.*, 2012; Mazières, 2013). Seguidamente é apresentada uma síntese dos critérios de diagnóstico que mais diferem entre si e são citados na literatura com maior frequência. São apresentados critérios desenvolvidos em contexto clínico (Forestier e Rotès-Querol, 1950; Julkunen *et al.*, 1975; Resnick e Niwayama, 1976; Arlet e Mazières, 1985; Utsinger, 1985) e paleopatológico (Crubézy, 1990; Rogers e Waldron, 2001).

Como já referido, os primeiros a descrever esta doença foram Forestier e Rotès-Querol em 1950, num estudo de contexto clínico. Caracterizaram a HID pela existência de crescimentos ósseos do corpo vertebral que se estendem desde uma vértebra até à outra. Estes crescimentos estão frequentemente presentes na região ântero-lateral do lado direito da coluna torácica, sendo que se podem estender do áxis ao sacro. Na região torácico-lombar e lombar a ossificação pode cobrir também o lado esquerdo e anterior dos corpos vertebrais. A hiperostose apresenta um espessamento considerável ao nível dos discos intervertebrais mas não têm ligação com ele.

Julkunen e colaboradores (1975), no seu estudo, em contexto clínico, na população da Finlândia consideraram a HID aquando da presença de uma ponte óssea proeminente e completa conectando duas vértebras em dois ou mais locais diferentes da coluna torácica.

O critério mais utilizado, em contexto clínico, para o diagnóstico da HID é o de Resnick e Niwayama desenvolvido em 1976 (Mader *et al.*, 2009). Para o diagnóstico definitivo da doença é necessário: 1) ossificação ou calcificação exuberante, de pelo menos quatro corpos vertebrais contíguos, ao longo da face ântero-lateral com ou sem crescimentos ósseos nos corpos afetados; 2) relativa preservação da altura dos discos

intervertebrais nas regiões afetadas e ausência de extensas alterações de DDD; 3) ausência de anquilose óssea das articulações apofisárias e erosão, esclerose ou fusão das articulações sacroilíacas. Estes três critérios permitem a distinção de osteofitose, DDD e EA, respetivamente (Resnick e Niwayama, 1976).

Arlet e Mazières (1985) propuseram alterações aos critérios de Resnick e Niwayama (1976), definindo, clinicamente, a HID pela ossificação ou calcificação exuberante, devendo afetar pelo menos três corpos vertebrais contíguos. Sugeriram que os espaços do disco intervertebral nem sempre aparecem preservados, passando a incluir assim os casos em que coexiste a HID com a DDD. As lesões a nível da articulação sacroilíaca são próprias da HID e caracterizadas por pontes ósseas para-articulares.

Uma outra revisão, em contexto clínico, aos critérios de Resnick e Niwayama (1976) foi feita por Utsinger (1985) que caracteriza a HID sob três formas, definitiva, provável e possível. Os critérios propostos são: 1) ossificação contínua e ântero-lateral de pelo menos 4 corpos vertebrais contíguos, primariamente na coluna toracolombar; 2) ossificação contínua e ântero-lateral de pelo menos dois corpos vertebrais; 3) entesófitos simétricos e periféricos na parte posterior do calcânhar, parte superior da patela ou olecrânio, com a margem do osso cortical bem definida. Para um diagnóstico de HID definitivo basta existir o critério 1, para o provável o 2 e 3 e para o possível o 2 ou o 3. Utsinger (1985) exclui dos seus critérios a afetação da altura do disco intervertebral e a anquilose das articulações apofisárias e inclui os critérios extra-raquidianos.

Em contexto paleopatológico, Crubézy, em 1990, referiu que existem efeitos ósseos importantes que não entram nos critérios de diagnóstico desta doença. Referiu que a articulação coxofemoral está frequentemente afetada, o LVCP pode ser afetado e, para além dos entesófitos extra-raquidianos que refere Utsinger (1985), são frequentemente afetados o ombro, nomeadamente o acrómio, tubérculo maior do úmero e o sulco bicipital, a pélvis e a inserção do ligamento cuneiforme na tíbia.

Os critérios de Rogers e Waldron (2001) foram desenvolvidos exclusivamente para estudos paleopatológicos (Holgate e Steyn, 2016). Rogers e Waldron (2001) caracterizam a HID como sendo uma doença que causa hiperostose da coluna vertebral, confinada ao lado direito da região torácica, afetando pelo menos três vértebras, com ou sem anquilose. É obrigatória a presença de ligamentos ou enteses extra-raquidianas ossificadas. Estes critérios de diagnóstico irão ser abordados com mais detalhe no subcapítulo 2.2.1. deste trabalho.

O diagnóstico errado de HID, bem como a concomitância desta com outras doenças, acontece frequentemente na prática clínica, e no contexto paleopatológico. Aquando da leitura de publicações antigas deve ter-se em conta o desconhecimento da HID como uma identidade própria. Nos estudos paleopatológicos, a HID foi frequentemente confundida com outras doenças, com osteofitose, espondilite anquilosante (EA) (Crubézy, 1990) e doença degenerativa do disco (DDD) (Mazières e Rovensky, 2000). Forestier e Rotès-Querol, em 1950, depararam-se desde logo com a dificuldade no diagnóstico diferencial. A HID desenvolve-se maioritariamente em pessoas idosas onde a osteoartrose pode co-existir pelo que as características de ambas podem ser encontradas em conjunto. As alterações ântero-laterais diretas, na coluna torácica, permitem um diagnóstico correto de HID, mesmo quando a osteoartrose está em concomitância (Forestier e Rotès-Querol, 1950).

1.1.2. Estudos em contexto clínico e paleopatológico

Desde que Forestier e Rotès-Querol (1950) descreveram a doença, diversos estudos paleopatológicos e clínicos têm surgido sobre a HID. Esta doença já foi observada em todos os continentes (Mader *et al.*, 2013). Encontra-se descrita em dinossauros, répteis pré-históricos (Rotschild, 1987) e outros animais (Kranenburg *et al.*, 2014), sendo todos espécimes cronologicamente de idade mais avançada, tal como acontece na espécie humana (Rotschild, 1987). Estudos paleopatológicos em populações antigas já identificaram a doença em neandertais (Crubézy e Trinkaus, 1992; Trinkaus *et al.*, 2008), múmias egípcias, esqueletos romanos e populações britânicas (Smythe e Littlejohn, 1999). Estudos têm sido feitos em várias populações de diferentes locais e temporalmente separadas (Spencer, 2008).

Em contexto clínico, o primeiro estudo foi o de Forestier e Rotès-Querol, em 1950, numa amostra de 9 indivíduos radiografados e 2 espécimes de autópsia. Os indivíduos afetados eram todos de idade avançada (50 a 73 anos) e foi verificada uma tendência para afetar homens (todos os indivíduos estudados eram do sexo masculino). O sintoma mais usual era a rigidez da coluna e as articulações periféricas só estavam afetadas em dois casos. A obesidade foi característica em seis dos nove indivíduos estudados.

Na paleopatologia, o diagnóstico mais precoce foi feito por Lagier e Baud, em 1978, num estudo anatómico e radiológico em esqueletos macerados. A primeira

investigação paleoepidemiológica em populações antigas foi feita por Rogers e colaboradores (1981) em esqueletos medievais e saxónicos (Crubézy, 1990).

No que ao espaço geográfico diz respeito foram realizados, em contexto clínico, estudos na América (Resnick *et al.*, 1975; Spagnola *et al.*, 1978; Utsinger, 1985; Boachie-Adjei e Bullough, 1987; Weinfeld *et al.*, 1997), no Japão (Kagotani *et al.*, 2015; Hirasawa *et al.*, 2016), Inglaterra (Vernon-Roberts *et al.*, 1974; Mata *et al.*, 1997), Itália (Pappone, 1996; Pappone *et al.*, 2015), Holanda (Westerveld *et al.*, 2008), Hungria (Kiss *et al.*, 2002b) e Finlândia (Julkunen *et al.*, 1971; Julkunen *et al.*, 1975). Em Portugal não foi encontrado nenhum estudo epidemiológico de contexto clínico.

Quando passamos a falar da literatura paleopatológica é importante referir os locais e o tempo cronológico a que a amostra se reporta. No continente americano foram feitos estudos numa coleção contemporânea (séc. XX) da Argentina (Plischuk e Inda, 2015), nos EUA, numa amostra pré-colombiana (Smith *et al.*, 2013), numa amostra dos séculos XIX-XX da Terry Collection (Wilczak e Mulhern, 2012), final do séc. XIX e numa amostra do início do séc. XX (Ozga, 2009) e, no Chile, em múmias e esqueletos do norte datados de 7000 a.C. a 1530 d.C. (Arriaza, 1993). No continente asiático os estudos têm sido feitos maioritariamente no Japão em diferentes períodos culturais como o Período Edo de 1603 a 1867 (Suzuki *et al.*, 1993), entre 1500 a.C. a 300 a.C. e entre os anos 500 e 900 d.C. (Oxenham *et al.*, 2006). Em África os estudos recaem sobre múmias e esqueletos do antigo Egipto, do meio do séc. XIX (Rogers *et al.*, 1985) e múmias reais do Egipto da 18^a e 20^a dinastias (Saleem e Hawass, 2014). No Reino Unido foi estudada a população medieval (Waldron, 1985; Mays, 2000; Rogers e Waldron, 2001; Müldner e Richards, 2007; Spencer, 2008). Na Europa foram, ainda, feitos estudos em necrópoles Romanas (séc. IV) na Hungria (Hlavenková *et al.*, 2013), em sítios do séc. XVII na Finlândia (Núñez *et al.*, 2013), duas séries esqueléticas do séc. XVI e uma de disseções anatómica na Holanda (Van der Merwe *et al.*, 2012) e do séc. I e II (Verlan *et al.*, 2007), em esqueletos do séc. XVI em Florença, Itália (Giufra *et al.*, 2010), dos séc. VI a VIII em França (Vidal, 2000) e no cemitério do convento Soeurs Grises em França do séc. XV ao XVIII (Kacki e Villotte, 2006), na Lituânia uma série do primeiro e segundo milénios (Jankauskas, 2003).

Em Portugal foram já efetuados alguns estudos sobre a prevalência da HID. Foi desenvolvido um estudo comparativo entre duas séries de esqueletos uma da época medieval, entre o séc. XII e XV, e outra do séc. XIX e XX (Cunha, 1993), na Coleção de Esqueletos Identificados do Museu Bocage de Lisboa do final do séc. XIX início do

séc. XX (Marques e Matos, 2014) e, mais recentemente foi desenvolvido um estudo na Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra que nos reporta dados de meados do séc. XIX a meados do XX (Oliveira, 2016).

A prevalência da HID varia imenso, quer em estudos de contexto clínico quer paleopatológicos. (Julkunen *et al.*, 1971; Cunha, 1993; Smith *et al.*, 2013; Pappone *et al.*, 2015). A prevalência masculina é reportada pela maioria dos estudos em ambos os contextos de investigação, bem como o aumento da prevalência com a idade (Rotès-Querol, 1983; Rogers e Waldron, 1995; Azevedo, 2002; Ortner, 2003)

1.1.3. Etiologia

A etiologia da HID permanece em discussão, não existindo consenso sobre os fatores que poderão estar na sua origem. Apesar disso, as doenças metabólicas (Mader *et al.*, 2009) e cardiovasculares (Mader e Lavi, 2009) aparentam ser as que estão mais ligadas à HID. Algumas investigações têm sugerido a etiologia da doença ligada a fatores genéticos (Tsukahara *et al.*, 2005) ou microtrauma (Pappone *et al.*, 1996). No entanto, outras investigações refutam que a etiologia da HID esteja ligada a doenças cardiovasculares (Zincarelli *et al.*, 2012), diabetes *mellitus* (Sencan *et al.*, 2005) ou fatores genéticos como o HLA (Spagnola *et al.*, 1978).

Desde Forestier e Rotès-Querol (1950) que a ligação entre a HID e obesidade surge. Vários são os estudos que ligam a diabetes *mellitus* e a obesidade a pessoas com HID (Arkkila e Gautier, 2003; Kiss *et al.*, 2002a), no entanto, não existe consenso, existindo investigadores que refutam esta teoria (Sencan *et al.*, 2005).

Orden e colaboradores (2014) encontraram uma associação significativa entre HID e esclerose da válvula aórtica, sendo a maior prevalência de esclerose da válvula aórtica em pacientes com HID face aos que não tinham a doença. Acredita-se que o fornecimento de sangue arterial à coluna vertebral é o espelho que reflete o processo de formação de osso novo e demonstra que a HID é um processo ativo de ossificação. O fornecimento de sangue às vértebras é um fator de predisposição que contribui para o início, progressão e localização da HID (Miedany *et al.*, 2000).

Miyazawa e Akiyama (2006) encontraram associação significativa entre a estenose ou oclusão da artéria cerebral média, significativamente mais elevada nos pacientes com HID. Esta enfermidade poderá estar relacionada também a um aumento do risco de acidente vascular cerebral e doenças cerebrovasculares. Um outro estudo

testou igualmente a associação entre a HID e fatores tradicionais de risco vascular em pacientes diagnosticados previamente com doenças cardiovasculares. No entanto, os sujeitos com e sem HID mostraram uma prevalência similar de todos os fatores tradicionais de risco vascular (Zincarelli *et al.*, 2012).

A associação entre a HID e mieloma múltiplo foi investigada por Scutellari e colaboradores (1995). Os resultados foram positivos, sendo a prevalência da HID e mieloma múltiplo é mais elevada do que no grupo controlo ou na população geral (Scutellari *et al.*, 1995).

A associação da HID com fatores genéticos tem, igualmente, sido investigada. Recentemente foi associada a variantes de nucleótidos de COL6A1, mais especificamente o COL6A1 e examinado para a suscetibilidade de ossificação do LVCP, num grupo de japoneses e noutro de checos. Foi encontrada uma associação significativa entre este gene e a doença para o grupo de japoneses, mas não para os checos (Tsukahara *et al.*, 2005). A coexistência de HID e o antigene HLA foi também pesquisada. Devido ao facto de existir uma elevada prevalência de HID e de HLA-B27 em índios Pima pensou-se que poderia existir uma associação entre estas duas prevalências. No entanto, nenhuma associação significativa foi encontrada (a frequência do antigene foi encontrada similarmente ente os pacientes com HID, 16,0%, e os do grupo controlo, 20,0%), não podendo ser classificada pelo HLA-B 27 associado às espondiloartropatias (EP) (Spagnola *et al.*, 1978).

Alguns estudos têm comprovado que os pacientes com HID apresentam um índice de massa corporal e uma circunferência da cintura significativamente elevada, sendo significativamente mais propensos a ser afetados por distúrbios metabólicos do que os pacientes sem HID (Mader *et al.*, 2009). Mader e Lavi (2009) estudaram três grupos distintos de pacientes, grupo A com HID abaixo dos 50 anos, grupo B pacientes com osteoartrose e o grupo C com HID depois dos 60 anos. Constatou-se que o grupo A era mais propenso à obesidade e a ter um historial familiar com hipertensão ou diabetes *mellitus* do que o grupo B. Sugerindo que as anormalidades metabólicas associadas à HID têm um risco significativo de propensão de desenvolvimento em pacientes com esta doença. Assim sendo, o diagnóstico precoce da doença tem implicações práticas para prevenir o risco de desenvolver distúrbios metabólicos, bem como o risco de desenvolver doenças cardíacas (Mader e Lavi, 2009). O risco de desenvolver doenças cardíacas coronárias foi significativamente mais elevado em pacientes com HID (Mader *et al.*, 2009).

Estudos têm demonstrado que a insulina pode realçar outros fatores de crescimento e essas hormonas de alguma maneira influenciam o crescimento de osso (Littlejohn, 1985). Uma outra investigação propôs que a insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina promove o crescimento de osso nas regiões de enteses, o que parece explicar a associação da diabetes *mellitus* às desordens músculo-esqueléticas (Arkkila e Gautier, 2003). Foi sugerido que a insulina, através da capacidade para promover diferenciação de células mesenquimais pode contribuir para a calcificação e ossificação das enteses que é o principal processo desta condição (Mader *et al.*, 2009). O novo osso é sintetizado por osteoblastos, células de origem mesenquimal que participam na formação óssea membranosa e endocondral. Uma doença óssea pode desenvolver-se devido a um desequilíbrio entre a perda e formação óssea, mas também pode resultar de trauma, infecção, inflamação ou neoplasia. A formação anormal de osso pode ocorrer em resposta a estímulos mecânicos, inflamatórios e metabólicos, podendo estar localizada no osso ou nos tecidos moles (Vlam *et al.*, 2006). A ossificação das enteses pode estar relacionada à diferenciação anormal osteoblástica das células do tronco mesenquimal, normalmente encontradas à volta dos discos intervertebrais, no periósteo vertebral, LVCA e LVCP (Berthelot *et al.*, 2013).

1.1.4. Sinais, sintomas e tratamento

A HID está ainda mal definida e muitos médicos não estão familiarizados com as suas características clínicas e radiológicas. É considerada uma doença assintomática (Mader *et al.*, 2013; Nascimento *et al.*, 2014) e benigna (Azevedo, 2002), por isso esta enfermidade não têm merecido muita atenção por parte dos clínicos (Mader *et al.*, 2013). Alguns autores argumentam que a HID é uma excentricidade radiológica sem relevância clínica (Mader e Verlaan, 2012), todavia, outros caracterizam-na como uma doença com entidade própria, com características radiográficas e patológicas que diferem consideravelmente de outras doenças que com ela podem ser confundidas (Resnick e Niwayama, 1976; Resnick *et al.*, 1978). Muitas vezes os pacientes com esta condição são vistos por ortopedistas e radiologistas para transtornos reumáticos coexistentes e os sintomas da HID são obscurecidos por essas mesmas doenças (Resnick *et al.*, 1978). Forestier e Rotès-Querol em 1950 já a consideraram uma doença que traria poucos problemas para o doente e que a rigidez a nível da coluna era bem

tolerada. Quando os sintomas surgem são distintos dos demais distúrbios da coluna vertebral e podem causar dor significativa e incapacidade (Al-Herz *et al.*, 2008). As manifestações clínicas da HID variam consoante a gravidade e o local afetado, a maioria ocorrendo devido à alteração da fisionomia esqueleto (Terzi, 2014).

A HID provoca dor nas costas a nível cervical, torácico e/ou lombar, afetação das articulações periféricas (Nascimento *et al.*, 2014; Terzi, 2014; Holgate e Steyn, 2016), rigidez matinal, reduzida amplitude de movimentos (Mader *et al.*, 2013; Nascimento *et al.*, 2014; Terzi, 2014), disfagia, obstrução das vias aéreas (Nascimento *et al.*, 2014), perda de altura, doença de refluxo, dificuldade na intubação e pneumonia por inspiração (Terzi, 2014).

A rigidez da coluna, manifestação mais importante, resulta do crescimento e anquilose do LVCA. É habitualmente uma queixa dolorosa de ligeira a moderada, podendo evoluir consoante a extensão da ossificação e/ou anquilose. As queixas dolorosas são igualmente frequentes e a sua origem é difícil de distinguir visto que geralmente estão associadas a alterações degenerativas da coluna (Azevedo, 2002). Estudos comparativos em homens com e sem HID indicaram que a dor nas costas ocorre menos em indivíduos sem HID. Estudos contraditórios revelam efeitos clínicos profundos de HID, que dependem da localização e gravidade de manifestações (Mader e Verlaan, 2012).

A maioria dos pacientes não necessitam de tratamento e raramente procuram acompanhamento médico dada a ausência de sintomas da doença (Hannallah *et al.*, 2007; Mader *et al.*, 2013). O tratamento da doença é parco (Al-Herz *et al.*, 2008) visto que ainda não foram feitos estudos bem definidos que avaliem a eficácia de qualquer tratamento para esta doença (Nascimento *et al.*, 2014). Medicamentos anti-inflamatórios ou radioterapia de baixa intensidade podem reduzir a formação de osso apesar de nenhum tratamento ter sido sugerido para alterar o curso natural da HID (Al-Herz *et al.*, 2008). Talvez devido ao longo período que esta doença demora a ser detetada, estudos têm demonstrado que ela leva cerca de uma década a ser notada em radiografia (Mader *et al.*, 2013).

As intervenções terapêuticas sugeridas onde se obteve sucesso clínico são a redução de peso e o aumento da atividade física, fisioterapia, alterações alimentares para uma dieta mais saudável, sendo o tratamento sintomático feito através de analgésicos, sedativos, medicamentos anti-inflamatórios e relaxantes musculares (Azevedo, 2002; Mader *et al.*, 2013; Nascimento *et al.*, 2014). As intervenções cirúrgicas na ausência de

fraturas são raramente necessárias, exceto em casos de estenose grave da coluna, osteófitos cervicais de grandes dimensões ou obstrução das vias aéreas (Mader *et al.*, 2013). Vários casos de disfagia e obstrução das vias aéreas causadas por HID têm sido descritos na literatura (Marçal *et al.*, 2010; Verlaan *et al.*, 2011; Dutta *et al.*, 2014; Murayama *et al.*, 2015). A prevenção e tratamento de comorbidades como as anomalias metabólicas devem ser despistadas (Ribeiro, 2011) devido ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares.

1.2. Antropologia Forense

“Forensic anthropology represents the application of knowledge and techniques of physical anthropology to problems of medicolegal significance” (Ubelaker, 2006: 4).

Os objetivos do antropólogo forense são geralmente ajudar na identificação de restos humanos, ajudar a entender o que aconteceu, especialmente quando a evidência de crime está presente (Ubelaker, 2006). Em Antropologia Forense é comum ouvir-se falar das dez questões chave. Se é ou não é osso, se é humano, se é moderno, que ossos estão presentes, se existe mais do que uma pessoa presente (Pickering e Bachman, 2009a), os quatro parâmetros do perfil biológico (sexo, idade, afinidades populacionais e estatura) e, por último, mas não menos relevante, quais os fatores de identidade, morfológicos, patológicos e distintivos daquele indivíduo (Cunha, 2006; Pinheiro e Cunha, 2006).

Nesta investigação existe a tentativa de entender a importância da HID em três questões da Antropologia Forense, o estabelecimento do sexo, idade à morte e fatores de individualização. Atualmente o parâmetro do perfil biológico pode ser estabelecido através de métodos morfológicos, métricos ou moleculares (Berg, 2013). Quando de trata de métodos morfológicos o sexo é determinado através da morfologia do osso ilíaco e do crânio (Buikstra e Ubelaker, 1994). A análise métrica é realizada na pélvis, crânio e ossos longos (Buikstra e Ubelaker, 1994). A análise molecular é realizada através de um teste de ADN para testar a presença ou ausência do cromossoma-Y (Berg, 2013).

Geralmente a idade à morte, na idade adulta, é estabelecida através das suturas cranianas (Masset, 1989), o método de Suchey-Brooks pelas alterações da sínfise púbica ao longo da vida (Brooks e Suchey, 1990), método de Lovejoy aplicado aos padrões que

a superfície auricular vai adquirindo (Lovejoy *et al.*, 1985; Meindl e Lovejoy, 1989), o método de Iscan e colaboradores (1984) aplicado na extremidade esternal das costelas onde as alterações degenerativas aumentam com o avançar da idade (Loth e Iscan, 1989) e o método de Lamendin pela transparência radicular que começa a ser notória a partir de certa altura da vida (Lamendin *et al.*, 1992). Outros métodos podem ser utilizados, como dentários (desgaste e abrasão, alteração da cor, retração gengival, deposição de cimento, reabsorção da raiz, alterações regressivas na polpa, perda de água na dentina, deposição de dentina secundária) sugeridos por Bang (1989), morfológicos, como a cartilagem tiroideia, escápula, esterno (Loth e Iscan, 1989) ou radiográficos, nomeadamente a avaliação da desmineralização ou osteoporose (Sorg *et al.*, 1989).

Sendo que as alterações degenerativas padronizadas, de algumas partes do esqueleto são utilizadas para estimar a idade à morte, será que, a HID como doença característica de idades avançadas, pode servir como auxiliar na estimativa da idade à morte? Em estudos, de contexto clínico e paleopatológico, o sexo e a idade têm sido muitas vezes associados à doença a investigar (Marques e Matos, 2014; Kagotani *et al.*, 2015; Oliveira, 2016). Se o sexo e a idade realmente forem significativos para o desenvolvimento da HID, talvez se possa dizer que perante um indivíduo com HID existe mais chance de ser um homem e que a probabilidade de ter mais de 40 anos é elevada.

A identificação positiva de um indivíduo depende quase sempre de características idiossincráticas. A procura e observação de características esqueléticas distintas implica a distinção entre pseudopatologia, alteração morfológica e patologia (Cunha e Cattaneo, 2006). Por vezes só a experiência do antropólogo, nomeadamente do antropólogo forense com olho treinado, pode fazer esta distinção, bem como indicar quais os traços esqueléticos mais úteis para a identificação e a capacidade para descrever as alterações que as patologias ósseas possam ter no estilo de vida do indivíduo (Cunha e Cattaneo, 2006). A identificação individual baseia-se em métodos de comparação radiográfica, comparação de registos (como procedimentos cirúrgicos, padrões dentários, patologias e irregularidades) e sobreposição craniofacial (Christensen e Anderson, 2013).

Do exame *post mortem* faz parte uma análise radiológica como procedimento padrão, por isso, a comparação entre características *ante* e *post mortem* aquando a presença de uma identificação presumida é muitas vezes feita com base em estudos radiográficos, excluindo ou fortificando as suspeitas da identidade do indivíduo

(Klepinger, 2006). Atualmente, a comparação radiográfica para identificações positivas é baseada na opinião do especialista que o realiza com o conhecimento da morfologia dos ossos, que avalia um determinado conjunto de características recolhidas em registos *ante* e *post mortem*. A variação radiográfica dos registos *ante mortem* dos indivíduos, quer em termos de qualidade quer do tipo de radiografia efetuado, é notório quando se utilizam radiografias nos processos comparativos *post mortem*. Posto isto, é necessário estabelecer um sistema para fazer comparações radiográficas que tenha em conta elementos do esqueleto que possam constar dos registos médicos radiográficos dos indivíduos. As identificações positivas devem ser fundamentadas com características que tenham sido submetidas a testes estatísticos e provadas como sendo únicas de determinado indivíduo (Ross *et al.*, 2016).

1.3. Objetivos

Para esta investigação propõem-se dois objetivos primordiais. Um deles prende-se com o estudo da epidemiologia da HID na CEI/XXI, o segundo é explorar a utilidade desta doença para a Antropologia Forense.

Tendo em mãos a CEI/XXI, uma coleção extremamente envelhecida ($\bar{x}=77,5$ anos; d.p.=14,6, mediana=81, intervalo=25-100 anos, N=267) e atual, torna-se pertinente estudar uma doença cuja prevalência aumenta com a idade numa população da atualidade. A prevalência e epidemiologia da HID será estudada com recurso à visualização direta do osso seco e análise radiográfica convencional. A preponderância do sexo masculino sobre o feminino para desenvolver HID, o aumento da prevalência com a idade serão variáveis a analisar, bem como a frequência das regiões raquidianas e extra-raquidianas mais afetadas. O estudo comparativo engloba a comparação dos resultados deste estudo com os dados da Coleção de Esqueletos Identificados do Museu Bocage, Lisboa (Marques e Matos, 2014) e da Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra (Oliveira, 2016) visto serem coleções geograficamente próximas e pouco distantes temporalmente. Será também efetuada a comparação com estudos paleopatológicos e clínicos já efetuados e descritos na literatura existente.

Irá ser explorado o potencial que esta doença poderá ter para auxiliar no estabelecimento do perfil biológico, nomeadamente, para o sexo e idade à morte em Antropologia Forense. No que concerne ao potencial da doença como fator de

individualização irá ser explorado o facto de não existirem duas alterações patológicas ósseas iguais em dois indivíduos.

A análise radiográfica tem como finalidade a confirmação da preservação da altura dos espaços intervertebrais bem como a preservação das articulações apofisárias. Serão, ainda, comparadas as anquiloses ósseas do LVCA entre a observação do osso seco e a radiologia convencional efetuada.

2. Material e Métodos

No seguinte capítulo são apresentados o material e os métodos utilizados para realizar esta dissertação. Inicialmente é apresentada a CEI/XXI, definidos os critérios de seleção da amostra e exposta a descrição da amostra. De seguida são definidos os critérios de diagnóstico da HID, o diagnóstico diferencial, as fases de observação e o erro inter-observador. Será ainda referida a análise radiográfica, o registo fotográfico e a análise estatística.

2.1. Material

2.1.1. Coleção de Esqueletos Identificados do Século XXI

As coleções de esqueletos identificados são uma fonte de informação inestimável para a investigação em disciplinas que colocam questões ao material esquelético (Cunha e Wasterlain, 2007). Para a antropologia elas podem ser vistas como um verdadeiro laboratório, permitindo a validação de métodos osteológicos. Na Antropologia Forense as coleções osteológicas tiveram e continuam a ter um valor incalculável, visto que permitiram a validação de métodos para aferir o perfil biológico individual (sexo, idade, estatura e ancestralidade) e também o estudo de alterações patológicas que possam ser fundamentais para identificação individual (Cunha e Wasterlain, 2007).

Desde o final do séc. XIX que, em Portugal, se tem instigado o desejo de criar coleções que nos permitam aceder à informação do passado (Cardoso, 2006). A primeira a surgir em Portugal foi a Coleção Ferraz de Macedo (Cardoso, 2006), mais tarde substituída pela Coleção Luís Lopes ou Nova Coleção de Lisboa (Cardoso, 2006; Curate, 2010), pertencentes ao Museu Bocage. Em Coimbra surgiu primeiramente a Coleção Escolas Médicas, seguindo-se a Coleção das Trocas Internacionais e a Coleção de Esqueletos Identificados (Rocha, 1995). Todas elas do séc. XIX e XX¹. Com o avançar dos tempos é necessário renovar metodologias, conhecer as alterações e

¹ Para saber mais sobre as coleções de Lisboa e Coimbra poderão ser consultados os trabalhos de Curate (2010), Cardoso (2006) e Rocha (1995).

tendências seculares de crescimento, envelhecimento e doenças, pelo que o aparecimento da CEI/XXI foi imperativo (Ferreira *et al.*, 2014).

Para o presente estudo utilizou-se a CEI/XXI do Laboratório de Antropologia Forense da Universidade de Coimbra (UC). Esta coleção resultou de uma parceria entre o Departamento Ciências da Vida e a Câmara Municipal de Santarém desde 2009. Assim sendo, os esqueletos não reclamados ou abandonados após o período legal, do Cemitério de Capuchos, são exumados e cedidos à UC. Segundo a portaria nº 411/98 de 30 de dezembro é permitido realizar exumações não-judiciais em Portugal três anos após a inumação desde que os corpos já se encontrem esqueletizados, permitindo assim a reutilização da sepultura (Ferreira *et al.*, 2014).

Posteriormente à exumação, realizada pelos coveiros do cemitério de Santarém (T. Ferreira, 2017, *com. pess.*), os esqueletos chegam ao Laboratório de Antropologia Forense onde têm de ser limpos e armazenados com um número de série. A Câmara Municipal de Santarém fornece informações sobre o nome, a idade à morte, o sexo, nacionalidade, a data de morte e exumação para cada indivíduo. Estas informações são associadas ao número de série de cada esqueleto numa base de dados Excel à qual apenas os investigadores têm acesso, preservando assim a confidencialidade das informações de cada indivíduo (Ferreira *et al.*, 2014).

O estado de conservação da coleção é bastante razoável, estando presentes, na maioria dos indivíduos, a totalidade dos ossos. Os ossos em melhor estado de preservação são o crânio e os ossos longos, contrariamente às costelas, às vértebras, às escápulas, o osso coxal e o sacro, mais frequentemente ausentes ou degradados tafonomicamente (Ferreira *et al.*, 2014). A perda de alguns ossos pode ser explicada pela sua recuperação incompleta durante a exumação, facto frequente em exumações de cemitérios, onde a deteção e recuperação de ossos fragmentados e/ou pequenos é, por vezes, deixada para trás (Ferreira *et al.*, 2014).

A CEI/XXI é composta, até à data, por 267 esqueletos portugueses, que morreram entre 1982 e 2012 e foram exumados entre 1999 e 2015. Este número tem vindo a aumentar com o passar dos anos e prospeta-se que assim continue, visto que a parceria entre a Câmara Municipal de Santarém e o DCV da UC perdure até tempos vigentes. Os indivíduos da coleção apresentam idades entre os 25 e os 100 anos com uma média de idade de 77,5 anos (d.p.=14,6, mediana=81,0 anos). O sexo masculino está representado por 124 indivíduos com idades compreendidas entre os 25 e 96 anos (\bar{x} =73,4, d.p.=15,9, mediana=78,0 anos) e o feminino por 143 indivíduos com idades

compreendidas entre os 28 e 100 anos (\bar{x} =81,0, d.p.=12,5, mediana=83,0 anos). Dois indivíduos foram excluídos dos testes estatísticos por falta de dados.

2.1.2. Critérios de seleção da amostra

A elegibilidade dos indivíduos da coleção para o presente estudo teve por base três critérios: a idade, o sexo e o estado de preservação da coluna vertebral e esqueleto apendicular. Visto que a HID afeta apenas indivíduos adultos, foram selecionados apenas os indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos, sendo este o limite etário convencionado para classificar os indivíduos como adultos nos estudos paleopatológicos (Buikstra e Ubelaker, 1994). No entanto, o indivíduo mais jovem da coleção apresentava uma idade à morte de 25 anos de idade o que faz com que este critério não exclua nenhum indivíduo da amostra. Os indivíduos da coleção com sexo ou idade à morte desconhecidos foram também excluídos devido ao facto do sexo e a idade serem duas variáveis a ter em consideração quando se estuda a HID.

No que concerne à preservação da coluna vertebral estabeleceu-se um número mínimo de vértebras observáveis. Apenas foram selecionados os indivíduos com 14 ou mais vértebras observáveis (58,3%) e sete ou mais presentes na região torácica (58,3%), considerando que a validade do método para o diagnóstico de HID depende desta parte do esqueleto axial. A presença de pelo menos um osso dos membros superiores e um dos membros inferiores foi também tida em consideração dada a importância de pesquisar características apendiculares causadas pela doença. Optou-se por não estabelecer um número igual de indivíduos por sexo ou por faixa etária a fim de estabelecer a prevalência geral de HID na CEI/XXI.

O resultado da aplicação dos critérios de seleção resultou num total de 227 esqueletos, ou seja, 85% da CEI/XXI (n=267).

2.1.3. Descrição da amostra

Os 227 indivíduos que cumpriram os critérios de seleção da amostra supramencionados apresentam uma amplitude etária entre os 28 e os 100 anos, sendo a média de idades de 77,5 anos (d.p.=14,2, mediana=81,0 anos). Dados adicionais encontram-se representados na Tabela 2.1.

Analisando o sexo separadamente, observou-se que 108 (47,6%) indivíduos pertenciam ao sexo masculino com um intervalo etário dos 28 aos 96 anos (\bar{x} =73,7, d.p.=14,7, mediana=77,0 anos) e do sexo feminino estavam presentes 119 indivíduos (52,4%) entre os 29 e os 100 anos (\bar{x} =81,0, d.p.=12,8, mediana=84,0 anos) (Tabela 2.1).

Tabela 2.1: Número de esqueletos da amostra por sexo e medidas de tendência central e de dispersão para a idade à morte.

Sexo	N (%)	Média	d.p.	Mín.	Máx.	Mediana
Masculino	108 (47,6)	73,7	14,7	28	96	77,0
Feminino	119 (52,4)	81,0	12,8	29	100	84,0
Total	227 (100)	77,5	14,2	28	100	81,0

Legenda: N - número de indivíduos; % - percentagem; d.p. - desvio padrão (anos); Mín.- mínimo (anos); Máx.- máximo (anos).

Ao distribuir os indivíduos da amostra por oito classes etárias, com intervalos de 10 anos, constata-se que a faixa etária predominante na amostra é a dos 81 aos 90 anos de idade com 42,3% (96/227) dos indivíduos da amostra, seguindo-se a faixa etária dos 71 aos 80 anos com quase metade dos indivíduos da faixa etária dominante, 22% (50/227) (Tabela 2.2).

Tabela 2.2: Frequências absolutas (n) e relativas (%) da amostra por faixa etária (em anos) e sexo.

Classe etária (anos)	Total		Sexo masculino		Sexo feminino	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
21-30	2/227	0,9	1/108	0,9	1/119	0,8
31-40	6/227	2,6	5/108	4,6	1/119	0,8
41-50	7/227	3,1	3/108	2,8	4/119	3,4
51-60	12/227	5,3	8/108	7,4	4/119	3,4
61-70	28/227	12,3	19/108	17,6	9/119	7,6
71-80	50/227	22	28/108	25,9	22/119	18,5
81-90	96/227	42,3	38/108	35,2	58/119	48,7
91-100	26/227	11,5	6/108	5,6	20/119	16,8
Total	227/227	100	108/108	100	119/119	100

No que ao ano de morte diz respeito existem indivíduos que morreram entre 1982 e 2012, sendo que a prevalência mais elevada é no ano de 2008 com 18,1%

(41/227), seguindo-se o ano de 2007 com 16,7% (38/227), o ano de 2009 no qual a prevalência de indivíduos é de 14,5% (33/227) e 2001 com 14,1% (32/227) de indivíduos (Tabela 2.3).

Tabela 2.3: Frequências absolutas (n) e relativas (%) da amostra (n=227) por ano de morte e sexo.

Ano de morte	Total		Sexo masculino		Sexo Feminino	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
1982	1/227	0,4	1/108	0,9	0/119	0
1996	4/227	1,8	1/108	0,9	3/119	2,5
1997	6/227	2,6	5/108	4,6	1/119	0,8
1998	10/227	4,4	6/108	5,6	4/119	3,4
1999	3/227	1,3	2/108	1,9	1/119	0,8
2000	27/227	11,9	12/108	11,1	15/119	12,6
2001	32/227	14,4	15/108	13,9	17/119	14,3
2003	7/227	3,1	4/108	3,7	3/119	2,5
2004	3/227	1,3	1/108	0,9	2/119	1,7
2005	2/227	0,9	1/108	0,9	1/119	0,8
2006	8/227	3,5	3/108	2,8	5/119	4,2
2007	38/227	16,7	14/108	13	24/119	20,2
2008	41/227	18,1	23/108	21,3	18/119	15,1
2009	33/227	14,5	12/108	11,1	21/119	17,6
2010	6/227	2,6	4/108	3,7	2/119	1,7
2011	5/227	2,2	4/108	3,7	1/119	0,8
2012	1/227	0,4	0/108	0	1/119	0,8
Total	227/227	100	108/108	100	119/119	100

2.2. Métodos

2.2.1. Critérios de diagnóstico utilizados

Existem vários critérios de diagnóstico para a HID, desenvolvidos quer no contexto clínico, quer no paleopatológico. Estes podem ser divididos em duas categorias, os critérios que apenas envolvem características raquidianas (Resnick e Niwayama [1975] e Arlet e Mazières [1985]) e os que incluem características raquidianas e extra-raquidianas (Utsinger [1985] e Rogers e Waldron [2001]). Ainda não se chegou a um consenso no que toca à standardização do método de diagnóstico para esta doença no contexto antropológico. Investigações utilizando diferentes critérios

de diagnóstico na mesma amostra, (Van der Merwe e colaboradores, 2012; Oliveira, 2016) para estimar a prevalência da HID, concluíram que as prevalências da doença observadas variam significativamente dependendo do critério utilizado

Segundo as narrativas de Van der Merwe e colaboradores (2012) e Oliveira (2016) a metodologia de Rogers e Waldron (2001) é a mais adequada para contextos paleopatológicos, visto que os critérios de Resnick e Niwayama (1976) e Arlet e Mazières (1985) têm limitações, apenas considerando as lesões raquidianas e excluem possíveis casos de HID em concomitância com outras doenças igualmente associadas à idade. Ao contrário, os critérios de Rogers e Waldron (2001) não têm como pré-requisito a ausência de outras doenças para diagnosticar positivamente a HID. Tendo em conta que a HID é uma doença característica de indivíduos mais velhos, tal como acontece com outras doenças (osteoartrite e DDD), a coexistência destas doenças pode acontecer (Van der Merwe *et al.*, 2012). Assim, serão utilizados os critérios de diagnóstico de Rogers e Waldron (2001).

Rogers e Waldron (2001) apresentam três critérios que devem ser verificados em simultâneo para se fazer um diagnóstico de HID:

- 1) Hiperostose exuberante da coluna vertebral, com ou sem anquilose, que afete no mínimo três vértebras contíguas;
- 2) estas alterações têm de ser confinadas ao lado direito da região torácica da coluna vertebral (exceto nos casos de *situs inversus* onde a hiperostose se irá encontrar do lado esquerdo da coluna torácica);
- 3) evidências de calcificações ou ossificações extra-raquidianas de ligamentos e enteses.

Enunciam ainda dois critérios adicionais, nomeadamente, a preservação do espaço do disco intervertebral e a ausência de envolvimento intra-articular das articulações apofisárias.

2.2.2. Diagnóstico diferencial

A HID é relativamente fácil de diagnosticar no contexto paleopatológico, quando as lesões ósseas estão bem desenvolvidas e o esqueleto está completo e em bom estado de preservação, contudo o problema coloca-se com o diagnóstico de fases precoces da doença (Holgate e Steyn, 2016). O diagnóstico diferencial desta doença

com outras que com ela partilham a formação exuberante de osso na coluna e entesófitos apendiculares devem sempre ser considerados.

A HID necessita de ser distinguida da osteofitose do corpo vertebral (Nascimento *et al.*, 2014), DDD (Mader *et al.*, 2012), EP (Marques, 2007; Olivieri *et al.*, 2013), acromegalia, fluorose, traumas (Azevedo, 2002), neuroartropatia axial (Cammisa *et al.*, 1998) e hipoparatiroidismo (Resnick *et al.*, 1978). Para os critérios extra-raquidianos há que considerar igualmente as EP, acromegalia, osteoartropatia hipertrófica, paquidermoperiostose, hipervitaminose A e a doença por deposição de perfosfato de cálcio (Resnick *et al.*, 1978).

Apresenta-se em seguida uma breve descrição das características das doenças que apresentam maior dificuldade de diagnóstico em amostras esqueléticas.

Osteofitose do corpo vertebral caracteriza-se pela formação de pequenas e grandes pontes osteofíticas na coluna vertebral (Resnick *et al.*, 1978). É uma alteração muito frequente que afeta a coluna vertebral com maior prevalência nos homens, estando presente em quase todos os indivíduos com mais de 60 anos (Mann e Hunt, 2005), no entanto, pode distinguir-se da HID pela não afetação do LVCA e o seu desenvolvimento não ocorre exclusivamente na região ântero-lateral direita no segmento torácico (Nascimento *et al.*, 2014). A presença de osteofitose, quando em associação com HID, não foi um fator que impediu o diagnóstico desta.

Com o avançar da idade, inicia-se a desidratação fisiológica e patológica do núcleo pulposo, centro do disco intervertebral, da qual resulta a DDD (Resnick *et al.*, 1978). Esta é diagnosticada por “*pitting*” acentuado, por vezes associado a crescimento de osso nas superfícies superiores e inferiores dos corpos vertebrais. Existem protrusões ósseas marginais (osteófitos) e degradação do disco intervertebral. As regiões mais afetadas são a cervical média e inferior, torácica superior e lombar inferior, enquanto na HID a região mais afetada é a torácica (Rogers e Waldron, 1995). Os osteófitos marginais estão presentes na maioria da coluna vertebral de indivíduos com mais de 40 anos de idade e a sua frequência e tamanho aumenta com o avançar da idade. A diferença nos crescimentos ósseos na coluna vertebral é também notória, os osteófitos da DDD crescem da margem da vértebra, iniciando-se num ponto de ligação das fibras do anel fibroso, enquanto na HID os crescimentos ósseos começam a desenvolver-se no centro ântero-lateral da vértebra (Rogers e Waldron, 1995). A presença de HID e DDD em concomitância foi registada no presente trabalho.

As EP são um grupo de doenças inflamatórias crônicas, onde estão agrupadas as seguintes entidades clínicas: a espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP), artrite reativa (AR), artropatia das doenças crônicas do intestino e as EP indiferenciadas, de acordo com a classificação do *European Spondyloarthritis Study Group* (Zochling *et al.*, 2005; Sieper *et al.*, 2006). Estas entidades clínicas têm características distintas e uma predisposição genética comum, estando todas elas ligadas a pelo menos uma variante do antígeno HLA-B27 (Zochling *et al.*, 2005). Afetam predominantemente a coluna vertebral, a articulação sacroilíaca, e as articulações das extremidades. As enteses e as regiões articulares são o alvo preferencial do processo inflamatório. A principal EP de que se deve distinguir a HID é a EA (Mader *et al.*, 2012). A articulação sacroilíaca e as articulações da coluna vertebral são as mais afetadas na EA. Apesar de partilharem algumas características, como a predominância da doença no sexo masculino (Queiroz, 2002), encontram-se diferenças entre ambas. A EA inicia-se na segunda ou terceira década de vida enquanto a HID é uma doença de idade mais avançada. Normalmente, as lesões na EA iniciam-se na articulação sacroilíaca, progredindo depois para a região lombar e segmentos suprajacentes. A anquilose da coluna adquire uma forma típica designada por “coluna de bambu” (Rogers e Waldron, 1995; Rogers, 2000; Waldron, 2009). A EA produz sindesmófitos finos que se estendem de uma vértebra à outra, diminuição do espaço e ossificação do disco intervertebral, bem como esclerose, erosão e ossificação intra-articular (Resnick e Kransdorf, 2005). Enquanto na HID a ossificação é fluida e predominante na região ântero-lateral direita, com preservação do espaço do disco intervertebral, sem erosão, esclerose e fusão intra-articular na sacroilíaca (Resnick e Kransdorf, 2005). No presente trabalho, a presença de erosão, esclerose ou anquilose intra-articular foram critérios de exclusão para a inclusão dos indivíduos no diagnóstico positivo de HID.

A acromegalia é uma doença rara causada pela exposição prolongada a níveis elevados da hormona de crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 produzidos por um adenoma pituitário (Kreitschmann-Andermahr *et al.*, 2016). Entre as várias manifestações clínicas é aqui importante salientar as osteoarticulares (Lugo *et al.*, 2012). Findado o encerramento apofisário, a zona mais afetada é a cartilagem, designadamente os côndilos mandibulares, costelas, esterno, púbis e os discos intervertebrais (Ortner, 2003) ao contrário da HID que não afeta a cartilagem, mas sim ligamentos e enteses. A deposição óssea periosteal é mais marcada nos pontos terminais dos ossos e inserções de tendões e ligamentos, provocando o crescimento de osteófitos

para-articulares e hiperostose óssea que, ao contrário da HID, atinge diretamente a superfície articular (Resnick *et al.*, 1978). Os corpos vertebrais podem apresentar crescimento ósseo extenso com aumento ântero-posterior e lateral dos corpos vertebrais (Ortner, 2003) que se assemelham à HID (Waldron, 2009).

Os íons de fluor existem naturalmente na água potável e facilmente se acumulam no esmalte dentário, sendo esta tanto maior quando a concentração de fluor presente (Waldon, 2009). A fluorose dentária é o primeiro indicador da fluorose. No entanto, níveis tóxicos de fluorose podem ter impacto no processo de formação e reabsorção de osso, bem como na ossificação de tecidos moles (Bickley e Ives, 2008). O crescimento de osso pode ocorrer em qualquer superfície, mas aparece, frequentemente, em associação com inserções de ligamentos e tendões, principalmente no ligamento sacroilíaco (Resnick *et al.*, 1978). As costelas e as vértebras mostram crescimentos ósseos nos ligamentos para-articulares (Ortner, 2003). Distingue-se pela redução do canal medular que não acontece na nossa doença de interesse (Ortner, 2003) e pela presença de esclerose óssea nas extremidades em indivíduos com fluorose (Resnick *et al.*, 1978).

O diagnóstico diferencial de trauma pode ser desafiador em paleopatologia (Ortner, 2003). O trauma mais frequente são as fraturas. Depois de uma fratura óssea, o osso inicia um processo de remodelação que pode acarretar consequências como é o caso de deformidades, infeções, osteoartrite secundária ou anquilose (Waldron, 2009). O colapso ou fraturas vertebrais podem levar a respostas ósseas de formação de osso e osteófitos na margem das vértebras (Mann e Hunt, 2005) o que por vezes pode simular as ossificações de HID. No presente estudo, aquando a presença de fraturas vertebrais os indivíduos foram excluídos do diagnóstico da doença.

A neuroartropatia axial, ou coluna de Charcot, é um processo de destruição progressiva da coluna vertebral que pode levar ao desenvolvimento de vários distúrbios neurológicos associados à perda da capacidade de localizar espacialmente o próprio corpo e sensação de dor. O processo destrutivo envolve o disco intervertebral, os corpos vertebrais adjacentes e as facetas articulares (Lacout *et al.*, 2009). As alterações da coluna vão criando esclerose e aumentando os osteófitos (Resnick *et al.*, 1978). Em contraste, na HID os processos destrutivos e a esclerose não se verificam.

2.2.3. Fases de observação

A análise dos esqueletos foi dividida em duas fases. A primeira onde se realizou uma observação de todos os indivíduos da CEI/XXI, e a segunda fase onde se registou detalhadamente as alterações ósseas dos indivíduos com HID.

Na primeira observação dos 267 esqueletos da CEI/XXI foi contabilizado o número de vértebras presentes e dada atenção à ossificação do LVCA, em pelo menos três vértebras contíguas, na região torácica da coluna vertebral e a presença ou ausência de ossos dos membros superiores ou inferiores. Observou-se ainda a presença de anquilose para-articular na articulação sacroilíaca. Para o registo destes dados foi criada a “Ficha de Registo I” (Apêndice I). Nesta primeira fase, foram também registados os casos em que as alterações tafonómicas, número reduzido de vértebras, outras patologias reumáticas concomitantes ou fraturas vertebrais impossibilitavam a observação e/ou um diagnóstico fidedigno de HID. Nesta fase foram apurados os 227 indivíduos que compõem a amostra.

Na segunda fase foram observados novamente 102 indivíduos que já tinham sido diagnosticados com HID, possíveis casos de HID, ou que suscitavam dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial. Depois de uma análise minuciosa de todo o esqueleto foram registadas as especificidades e a localização das lesões no esqueleto raquidiano e extra-raquidiano, dos indivíduos com diagnóstico positivo de HID na “Ficha de registo II” (Apêndice II).

Para o diagnóstico e registo das alterações esqueléticas foram utilizadas as definições de osteófito, entesófito, sindesmófito, ossificação para-vertebral, ossificação do LVCA, anquilose e erosão articular definidas em Marques (2007). As regiões anatómicas observadas na segunda fase foram as articulações e enteses que já estão referenciadas na literatura clínica e paleopatológica como zonas de alteração frequentes nestas doenças, assim como áreas importantes para o diagnóstico diferencial.

Na coluna vertebral foram observadas as ossificações do LVCA e LVCP (Resnick e Niwayama, 1976), o LA e o LSE. Observaram-se também a preservação dos espaços do disco intervertebral e as alterações das articulações apofisárias e costo-vertebrais (Rogers e Waldron, 1995). Foi ainda notada a presença de DDD bem como de artrose nos processos posteriores, dada a possível coexistência entre estas doenças e a HID (Mader, 2003). A ossificação do LVCA foi estudada por região (cervical, torácica e lombar) e por vértebra. Alterações do LVCP, LA, LSE, assim como a presença de

osteófitos ou sindesmófitos foram analisados apenas por região, assim sendo no capítulo dos resultados onde se lê “o LSE estava afetado na região lombar” bastava uma vértebra da região lombar daquele indivíduo estar afetada para se considerar a região em questão afetada. Para a contagem do número de vértebras afetadas ou número de vértebras com anquilose, a contagem foi feita pelo número de vértebras que apresentavam pontes ósseas do LVCA, como se exemplifica na Figura 2.1.

No que concerne à região pélvica, foi dada especial importância à articulação sacroilíaca, anotando-se a preservação ou não do espaço articular. Quando existia ossificação ou anquilose desta região, foram distinguidas a sua apresentação para-articular da intra-articular. As inserções ligamentares na crista ilíaca e na tuberosidade isquiática foram analisadas pois podem encontrar-se afetadas (Resnick *et al.*, 1975).

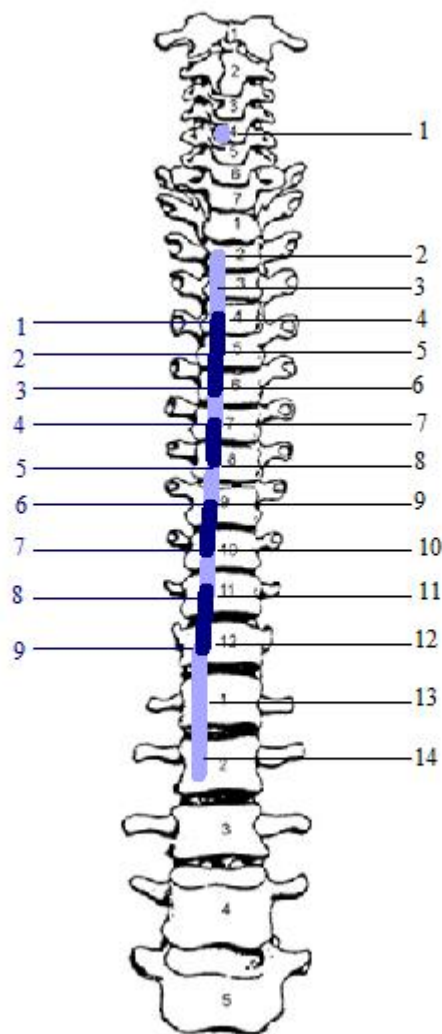


Figura 2.1: Representação esquemática da contagem do número de vértebras com anquilose (esquerda) e número total de vértebras afetadas (direita) (azul escuro - anquilose; azul claro - ossificação).

No esqueleto apendicular foram analisadas as enteses e articulações. O registo das alterações das enteses nos membros superiores foi efetuado na epífise proximal do úmero, nomeadamente as inserções ligamentares no tubérculo maior e menor e, na epífise distal foram observadas as inserções na epitroclea e epicôndilo. No cotovelo deu-se particular relevância à inserção do músculo tricípite braquial na ulna. Nos membros inferiores foram procurados entesófitos no pequeno e grande trocânter do fémur, respetivamente na inserção do músculo psoas-íliaco e na inserção dos músculos pequeno e médio glúteo, sendo também analisada a linha áspera. Atentou-se ainda à inserção do músculo quadricípite crural na parte anterior da patela, à inserção do ligamento patelar na tuberosidade anterior da tíbia e inserção do músculo solear na linha

oblíqua da tíbia. Foram procurados entesófitos no calcâneo, nomeadamente na inserção do tendão de Aquiles e inserção da fáschia plantar. As lesões entésicas analisadas foram escolhidas por serem as referidas na literatura clínica e paleopatológica como os locais mais propensos a desenvolver lesões deste tipo (Resnick *et al.*, 1975; Cammisa *et al.*, 1998; Jankauskas, 2003).

As articulações sinoviais do esqueleto apendicular foram observadas para registar a presença de erosão articular, um aspeto primordial para a distinção entre o HID e as espondiloartropatias. Foi dada particular atenção às mãos e aos pés, onde foram observadas as regiões articulares e periarticulares de todos os ossos, com vista a despistar sinais de doença erosiva. Nestas regiões foi igualmente registada a presença de anquilose articular (distinguindo a fusão intra-articular e para-articular).

2.2.4. Erro inter-observador

O cálculo do erro inter-observador tem como finalidade avaliar a replicabilidade das observações entre vários investigadores. Consiste na observação repetida dos mesmos esqueletos por dois ou mais investigadores para os dados serem comparados à posteriori (Buikstra e Ubelaker, 1994). O erro inter-observador foi efetuado posteriormente à segunda observação. Ao acaso foi escolhida cerca de 10% da amostra (22 indivíduos sendo que 11 com diagnóstico positivo e 11 com negativo de HID). Para a realização do erro inter-observador foi necessária a colaboração da Mestre Andréa Oliveira, que classificou os indivíduos com diagnóstico positivo ou negativo de HID seguindo os mesmos critérios de diagnóstico (Rogers e Waldron, 2001). Para calcular o erro inter-observador foi utilizado apenas o coeficiente entre as observações concordantes, que varia entre zero e um, sendo a unidade uma concordância perfeita.

2.2.5. Análise radiográfica

O exame radiográfico foi realizado em 20 esqueletos diagnosticados com HID. O critério de seleção para a análise radiográfica consistiu em cada indivíduo apresentar mais do que seis vértebras com anquilose na coluna vertebral. O exame radiográfico foi efetuado apenas no segmento raquidiano e em norma lateral (a lista de indivíduos radiografados é apresentada no Apêndice III). A sua execução foi realizada no Serviço

de Radiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra com recurso a uma máquina Philips Digital Diagnostic.

As alterações resultantes da HID foram anotadas e descritas tendo em conta os critérios de diagnóstico radiográfico de Resnick e Kransdorf (2005) (Apêndice IV) e com vista a perceber se os pressupostos de Rogers e Waldron (2001) para o diagnóstico da doença foram cumpridos. Foram analisadas o número de vértebras com anquilose visível na imagem radiográfica, a preservação do espaço intervertebral e a manutenção do espaço entre as apófises posteriores, apenas entre as vértebras anquilosadas (para os eventuais problemas de posicionamento entre as vértebras apenas com ossificação não influenciar os resultados).

2.2.6. Registo fotográfico

Em paralelo com ambas as fases de observação executou-se o registo fotográfico das lesões características utilizadas no diagnóstico da HID bem como as que contribuem para o diagnóstico diferencial. Para este registo utilizou-se uma máquina fotográfica digital Canon PowerShot A3300 IS.

2.2.7. Análise estatística

Para caracterizar o perfil biodemográfico dos indivíduos que compõem a CEI/XXI, e o perfil biodemográfico da amostra, foram utilizados os dados fornecidos pelo Laboratório de Antropologia Forense da Universidade de Coimbra, que se encontram registados numa base de dados em Excel. Os dados recolhidos durante a primeira e a segunda observação dos esqueletos foram inseridos numa base de dados criada no programa *IMB SPSS Statistics versão 23.0*, para *Windows 7 Home Premium 64-bit SP1*.

A análise estatística, efetuada também no programa *IMB SPSS Statistics*, para as variáveis qualitativas fez-se com recurso aos testes estatísticos do Qui-Quadrado de Pearson ou o rácio de verosimilhança de Fisher (*likelihood ratio*) dependendo do número de observações (Marôco, 2011). Optou-se por utilizar a simulação de Monte Carlo ou o teste exato de Fisher quando não se verificaram as condições para a aplicação do teste de Qui-Quadrado (Marôco, 2011).

Para as variáveis quantitativas foi testada a normalidade da distribuição dos dados com recurso aos testes de Kolmogorov-Smirnov e também aos valores de assimetria e curtose. O teste de Levene foi utilizado para testar a homogeneidade da variância (Marôco, 2011). Usaram-se os testes paramétricos quando estes pressupostos não se encontravam violados (t-teste para amostras independentes, com correção de Welch quando necessário) ou a opção de testes não paramétricos (Mann-Whitney) para o incumprimento dos parâmetros mencionados. A comparação de dois ou mais grupos para variáveis quantitativas foi realizada pela ANOVA *one way*.

Para perceber a relação funcional entre uma variável dependente e uma ou mais variáveis independentes utilizou-se a regressão linear. Para variáveis dependentes do tipo nominal dicotómico e variáveis independentes qualitativas ou quantitativas aplicou-se a regressão logística, sendo permitido também avaliar a significância de cada variável independente no modelo (Marôco, 2011).

Para todos os testes realizados foi utilizado o intervalo de confiança de 95% e a significância estatística com p menor ou igual a 0,05.

3. Resultados

Com vista a descrever os esqueletos com diagnóstico positivo de HID na CEI/XXI optou-se por dividir este capítulo em análise esquelética, onde se inclui a descrição biodemográfica e a distribuição das lesões no esqueleto, de seguida a análise radiográfica. Na última secção deste capítulo apresentam-se brevemente os esqueletos que apresentaram dúvidas de diagnóstico.

3.1. Análise Esquelética

3.1.1. Prevalência

A prevalência de HID na CEI/XXI é de 18,1% (41/227), quando aplicados os critérios de Rogers e Waldron (2001). Este valor não inclui 10 (4,4%) esqueletos que, apesar de apresentarem alguns dos critérios de HID, também exibem alterações ósseas que fazem parte dos critérios de exclusão. Estes indivíduos serão descritos na secção 3.2.2, não sendo incluídos na descrição que se inicia.

Na análise do erro inter-observador não foram encontradas diferenças significativas entre as observações feitas para o desenvolvimento deste trabalho e as observações da Mestre Andréa Oliveira. Em 22 esqueletos, observados por ambas separadamente, obteve-se um coeficiente de erro com valor um, o que indica concordância perfeita (22/22=1).

A distribuição por sexos dos 41 indivíduos com diagnóstico positivo de HID apresenta uma superioridade numérica do sexo masculino sobre o feminino. Do sexo masculino existem 25 casos, que correspondem a 61,0% (25/41) dos indivíduos com HID, ou 23,1% (25/108) do total de homens na amostra. Nos indivíduos do sexo feminino foram observados 16 casos, ou seja, 39,0% (16/41) dos indivíduos com HID, ou 13,4% (16/119) do total de mulheres da amostra (Tabela 3.1 e 3.2). Apesar de existirem mais indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino com HID, a análise estatística permite afirmar que a prevalência de HID é independente do sexo ($\chi^2=3,602$; g.l.=1; $p=0,058$, $n=227$).

Tabela 3.1: Número de esqueletos com HID por sexo e medidas de tendência central e de dispersão para a idade à morte.

Sexo	N [%]	Média	d.p.	Mín.	Máx.	Mediana
Masculino	25 [61,0]	76,4	12,2	31	88	79,0
Feminino	16 [39,0]	80,5	8,0	61	92	82,0
Total	41	78,0	10,9	31	92	80,0

Legenda: n - número de indivíduos; %- percentagem calculada considerando o número total de indivíduos com HID, d.p. - desvio padrão (anos); Mín.- mínimo (anos); Máx.- máximo (anos).

Distribuindo os indivíduos com HID por faixa etária verifica-se uma maior prevalência entre os 71–80 e os 81–90 anos (30,0% [15/50] e 19,8% [19/96], respetivamente). A prevalência mais elevada nos indivíduos do sexo masculino com HID é de 32,1% (9/28) e a feminina de 27,3% (6/22), encontrando-se na faixa etária dos 71 aos 80 anos. Nas faixas etárias entre os 20–30, 41–50 e os 51–60 anos não foram diagnosticados casos de HID. Na faixa etária entre os 31 e 40 anos está presente um indivíduo (16,7%, 1/6), do sexo masculino (20,0%, 1/5), e na faixa etária entre os 91–100 anos encontra-se a prevalência mais baixa (3,8%, 1/26) (Tabela 3.2). A análise estatística inferencial permite afirmar que a prevalência de HID é dependente da faixa etária ($\chi^2=17,670$; g.l.=7; $p=0,017$, com ajuste de Monte Carlo, $n=227$). A análise dos resíduos estandardizados indica que o único intervalo etário onde se encontram diferenças significativas entre os indivíduos com e sem HID é na faixa etária dos 71-80 anos, com uma proporção mais elevada de HID, e na faixa etária dos 91-100 anos com menor proporção de indivíduos com HID.

Procurou-se também comparar se existem diferenças entre os sexos tendo em conta as faixas etárias nos indivíduos com e sem HID. A análise estatística inferencial permite afirmar que não há diferenças estatisticamente significativas para o sexo masculino ($\chi^2=11,416$; g.l.=7; $p=0,121$, com ajuste de Monte Carlo, $n=227$) nos indivíduos com e sem HID para cada faixa etária, e um resultado similar foi obtido para o sexo feminino ($\chi^2=7,415$; g.l.=7; $p=0,387$, com ajuste de Monte Carlo, $n=227$).

A média de idades dos indivíduos com HID ($n=41$) é de 78,0 anos (d.p.=10,9, mediana=80,0), tendo o mais novo 31 anos de idade à morte e o mais idoso 92 anos (Tabela 3.1). A média de idades dos indivíduos sem HID é de 77,4 anos (d.p.=14,9, mediana=81,0, Mín.=28, Máx.=100) (Tabela 3.1 e Figura 3.1). Depois de se verificar os pressupostos de aplicação dos testes paramétricos para a normalidade e homogeneidade

de variâncias verifica-se que estes são cumpridos para a normalidade, usando os valores de assimetria (-1,331) e curtose (1,847), tendo-se recorrido ao teste paramétrico t-teste para amostras independentes, com correção de Welch. As diferenças observadas entre a idade à morte dos indivíduos com e sem HID não são estatisticamente significativas ($t=-0,291$; g.l.=77,209; $p=0,772$, $n=227$).

Tabela 3.2: Frequências absolutas (n) e relativas (%) dos casos de HID (n=41) por faixas etárias (anos) e sexo na amostra de esqueletos analisada (n=227) e nos indivíduos com HID (n=41).

Faixa etária (anos)	Esqueletos da amostra						Esqueletos com HID					
	Total		Sexo masculino		Sexo feminino		Total		Sexo masculino		Sexo feminino	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
20-30	0/2	0,0	0/1	0,0	0/1	0,0	0/41	0,0	0/25	0,0	0/16	0,0
31-40	1/6	16,7	1/5	20,0	0/1	0,0	1/41	2,4	1/25	4,0	0/16	0,0
41-50	0/7	0,0	0/3	0,0	0/4	0,0	0/41	0,0	0/25	0,0	0/16	0,0
51-60	0/12	0,0	0/8	0,0	0/4	0,0	0/41	0,0	0/25	0,0	0/16	0,0
61-70	5/28	17,9	4/19	21,1	1/9	11,1	5/41	12,2	4/25	16,0	1/16	6,3
71-80	15/50	30,0	9/28	32,1	6/22	27,3	15/41	36,6	9/25	36,0	6/16	37,5
81-90	19/96	19,8	11/38	28,9	8/58	13,8	19/41	46,3	11/25	44,0	8/16	50,0
91-100	1/26	3,8	0/6	0,0	1/20	5,0	1/41	2,4	0/25	0,0	1/16	6,3
Total	41/227	18,1	25/108	23,1	16/119	13,4	41/41	100	25/25	100	16/16	100

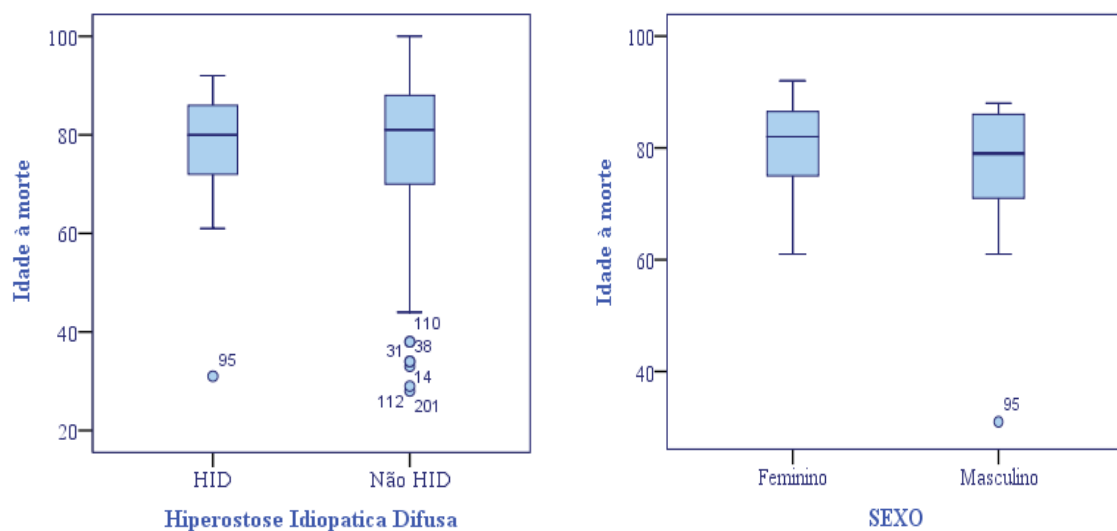


Figura 3.1: Diagrama de extremos e quartis representando a distribuição da idade à morte dos indivíduos com ($n=41$) e sem ($n=186$) HID (esquerda), assim como por sexo ($n_{\text{feminino}}=16$, $n_{\text{masculino}}=25$) nos indivíduos com HID. A linha na horizontal representa a mediana, a caixa os valores entre o 1º e 3º quartil, as linhas verticais os valores mínimo e máximo, e os círculos os *outliers*.

Os indivíduos do sexo masculino com HID têm uma amplitude etária entre os 31 e 88 anos ($\bar{x}=70,4$, d.p.=12,2, mediana=79,0). No que aos esqueletos do sexo feminino diz respeito, a amplitude etária varia entre os 61 e os 92 anos ($\bar{x}=80,5$, d.p.=8,0, mediana=82,0) (Tabela 3.1). Na Figura 3.1 podemos encontrar a representação gráfica das idades dos indivíduos com HID por sexo. Dada a violação dos pressupostos de normalidade e homogeneidade de variâncias, aplicou-se o teste de Mann-Whitney (U) para a avaliação de diferenças na idade à morte por sexos nos indivíduos com HID, não revelando diferenças estatisticamente significativas ($U=154,000$, $p=0,218$).

O ano de morte dos indivíduos com HID varia entre 1982 e 2010, sendo que a percentagem mais elevada dos indivíduos com HID se encontra nos anos de 1981 (1/1) e 2005 (2/2) com 100% dos indivíduos da amostra com HID, seguindo-se o ano de 1999 com 67,7% (2/3) dos indivíduos com a doença (Tabela 3.3).

Tabela 3.3: Frequências absolutas (n) e relativas (%) dos casos de HID (n=41) por ano de morte e sexo na amostra de esqueletos analisada (n=227).

Ano de morte	Total		Sexo masculino		Sexo Feminino	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
1982	1/1	100,0	1/1	100,0	0/0	0,0
1996	0/4	0,0	0/1	0,0	0/3	0,0
1997	0/6	0,0	0/5	0,0	0/1	0,0
1998	2/10	20,0	1/6	16,7	1/4	25,0
1999	2/3	66,7	1/2	50,0	1/1	100,0
2000	5/27	18,5	3/12	25,0	2/15	13,3
2001	5/32	15,6	2/15	13,3	3/17	17,6
2003	3/7	42,9	1/4	25,0	1/3	33,3
2004	0/3	0,0	0/1	0,0	0/2	0,0
2005	2/2	100,0	1/1	100,0	1/1	100,0
2006	2/8	25,0	2/3	66,7	0/5	0,0
2007	7/38	18,4	3/14	21,4	4/24	16,7
2008	7/41	17,1	6/23	26,1	1/18	5,6
2009	4/33	12,1	2/12	16,7	2/21	9,5
2010	2/6	33,3	2/4	50,0	0/2	0,0
2011	0/5	0,0	0/4	0,0	0/1	0,0
2012	0/1	0,0	0/0	0,0	0/1	0,0
Total	41/227	18,1	25/108	23,1	16/119	13,4

Para perceber se as variáveis descritas (sexo, idade à morte e ano de morte) são fatores preditivos de HID foi realizada uma regressão logística. A amostra total foi considerada (n=227) no modelo, e HID vs não HID foi definida como variável dependente, e as variáveis sexo, idade à morte e ano de morte como variáveis independentes. Constatou-se que o modelo ($\chi^2=4,885$; g.l.=3; $p=0,180$, 81,9% das predições corretas) revela que os casos de HID não aumentam significativamente com o aumento da idade à morte ($p=0,410$, 95%; IC: 0,985 – 1,038), nem aumentam com o ano de morte ($p=0,404$, 95%; IC: 0,900 – 1,043). Contudo, há um aumento de casos de HID no sexo masculino, que se encontra dentro do limite de significância ($p=0,047$, 95%; IC: 1,009 – 4,262), quando foi considerado o efeito da idade à morte (Tabela 3.4). Ou seja, com duas vezes mais de probabilidade de ocorrer nos homens (Tabela 3.4).

Tabela 3.4: Resultados da análise da regressão logística aplicados à amostra.

	B	S.E.	Wald	g.l.	p	Exp(β)	95%C.I. Exp(β)
Idade à morte	0,011	0,013	0,678	1	0,410	1,011	0,988-1,038
Sexo (1)	0,729	0,368	3,934	1	0,047	2,073	1,009-4,262
Ano de morte	-0,031	0,038	0,695	1	0,404	0,969	0,900-1,043
Constante	-2,675	1,125	5,651	1	0,017	0,069	

Significância do modelo no geral: $\chi^2=4,199$; g.l.=2; p=0,122, 81,9% das predições corretas β : estimativas dos parâmetros das equações; d.p.: desvio padrão; Wald: estatística de Wald; g.l.: graus de liberdade; p: significância da estatística de Wald; Exp (B): razão de chances; 95% C.I.: intervalo de confiança de 95% para razão de chances. O sexo masculino é a variável de referência.

3.1.2. Distribuição das lesões

3.1.2.1. Coluna vertebral

A ossificação do LVCA na coluna torácica (com ou sem anquilose) é um requisito nos critérios de diagnóstico utilizados neste estudo, pelo que ocorre em todos os indivíduos com diagnóstico positivo de HID (Figura 3.2). A coluna cervical tem lesões deste tipo em 58,5% (24/41) dos indivíduos e a lombar em 63,4% (26/41). Quando cruzamos as três zonas da coluna vertebral observamos que em 22,0% (9/41) dos indivíduos apenas se encontravam com ossificação ou anquilose do LVCA na coluna torácica, em 14,6% (6/41) tinham as regiões cervical e torácica afetadas, em 19,5% (8/41) dos esqueletos tinham afetada a região torácica e a lombar, e 43,9% (18/41) dos indivíduos tinham as três regiões da coluna afetadas (Figura 3.3).



Figura 3.2: Exemplos de ossificação do ligamento vertebral comum anterior na Coleção de esqueletos Identificados do Séc. XXI: a) esqueleto nº 71 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (T5 a L1), norma lateral direita; b) esqueleto nº 160 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (T5 a L1), norma anterior; c) esqueleto nº 187 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa (T6 a t12), norma lateral esquerda. Escala=5cm.

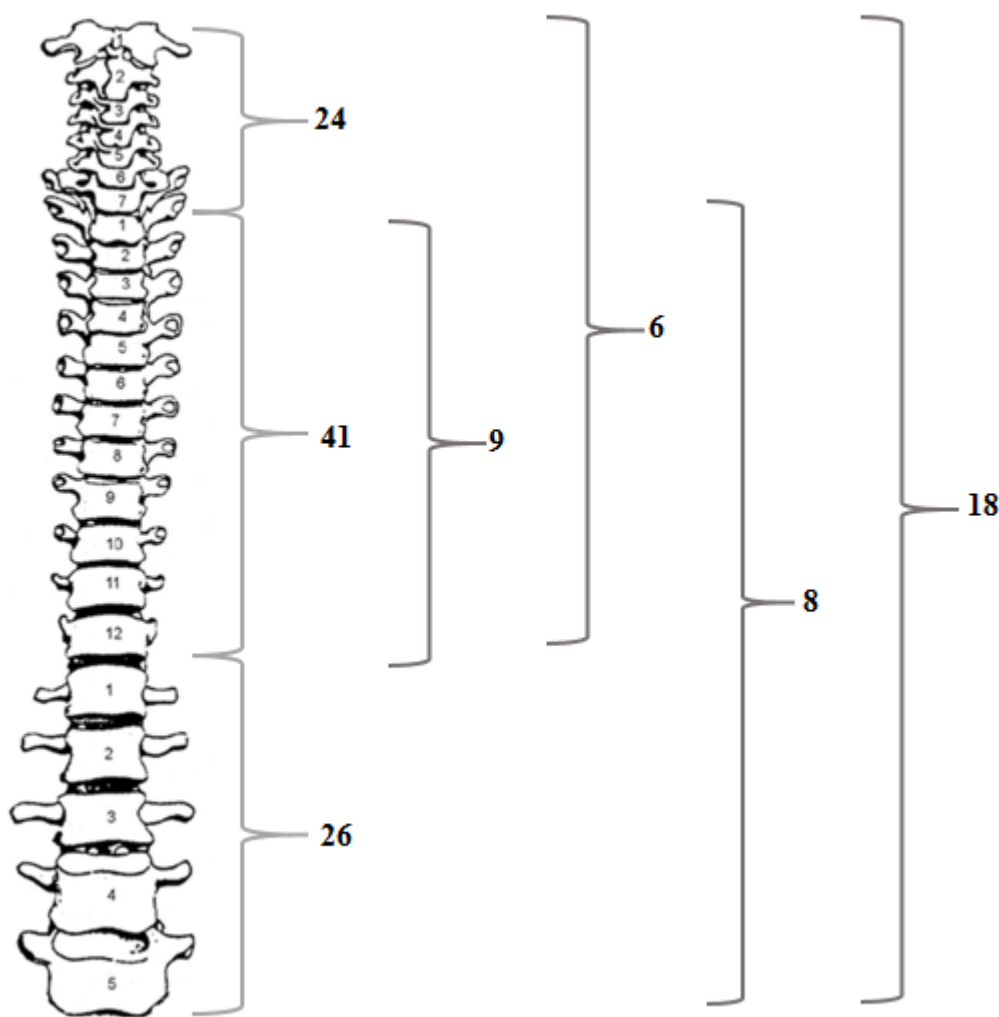


Figura 3.3: Esquema dos segmentos vertebrais com ossificação do LVCA (com ou sem anquilose). Nas três chavetas em linha (à esquerda) apresenta-se o número de indivíduos que apresentavam alterações em cada segmento: cervical em 58,5% (24/41), torácico em 100% (41/41) e lombar em 63,4% (26/41) dos indivíduos. Nas restantes, o cruzamento entre segmentos: apenas no torácico em 22,0% (9/41), no cervical e torácico em 14,6% (6/41), no torácico e lombar em 19,5% (8/41), e nos três segmentos em conjunto em 43,9% (18/41) dos indivíduos.

O número total de vértebras com ossificação do LVCA, com ou sem anquilose, nos indivíduos diagnosticados com HID foi de 472 vértebras em 938 vértebras observáveis (50,3%). A média de vértebras afetadas por indivíduo foi de 11,5 (d.p.=4,2, mediana=11,0), com um mínimo de quatro vértebras afetadas e um máximo de 21. Na coluna cervical (C) encontram-se 28,1% (72/256) de vértebras com lesão no LVCA, sendo a C5 e C6 (44,4% e 36,8%, respetivamente) as mais afetadas da região. Na região torácica (T) é notória, igualmente, uma maior presença de alterações na região inferior

(T6 a T11), sendo que em 485 vértebras observáveis 330 (68,0%) apresentavam ossificação do LVCA. Contrariamente ao que se verifica nas duas regiões superiores da coluna vertebral, a região superior lombar (L) é a mais afetada nomeadamente a L1 (51,2%) e L2 (43,6%), encontrando-se 35,5% das vértebras com anquilose ou ossificação do LVCA (70/197) (Tabela 3.5). A média do número de vértebras com ossificação ou anquilose do LVCA na região cervical é de 3,0 (d.p.=1,5, mediana=3,0, Mín.=1, Máx.=7, n=24), no segmento torácico é de 8,1 (d.p.=2,1, mediana=8,0, Mín.=4, Máx.=12, n=41) e no lombar de 2,7 (d.p.=1,5, mediana=2,5, Mín.=1, Máx.=5, n=26).

Tabela 3.5: Frequências absolutas (n) e relativas (%) do número de vértebras com ossificação ou anquilose do LVCA e das respetivas regiões nos indivíduos com HID.

Região/Vertebra	n/N	%
Atlas	11/37	29,7
Axis	8/36	22,2
C3	5/36	13,9
C4	11/35	31,4
C5	16/36	44,4
C6	14/38	36,8
C7	6/38	15,7
Subtotal	72/256	28,1
T1	4/40	10,0
T2	7/38	18,4
T3	14/40	35,0
T4	25/40	62,5
T5	31/40	77,5
T6	35/40	87,5
T7	38/41	92,7
T8	37/41	90,2
T9	40/41	97,7
T10	37/41	90,2
T11	33/41	80,5
T12	29/40	72,5
Subtotal	330/485	68,0
L1	20/39	51,2
L2	17/39	43,6
L3	12/38	31,6
L4	10/40	25,0
L5	11/38	28,9
Subtotal	70/197	35,5
Total	472/938	50,3

A média do número total de vértebras com ossificação do LVCA (com ou sem anquilose) nos homens é de 13,3 (d.p.=3,8, mediana=13,0, Mín.=4, Máx.=15). De acordo com o teste *t-Student*, as diferenças entre as médias dos dois sexos são estatisticamente significativas ($t=3,936$; $df=39$; $p=0,001$; $d=1,151$, $n=41$). A dimensão do efeito do número total de vértebras afetadas ($d=1,151$) é elevada, de acordo com o I.C. a 95% $]-6,858; -2,202[$, os indivíduos do sexo feminino apresentam, entre 2,2 a 6,9 menos vértebras afetadas do que os indivíduos do masculino (Figura 3.4).

Não é possível afirmar que o número médio de vértebras com ossificação do LVCA, com ou sem anquilose variou significativamente entre as faixas etárias ($F=63,520$; $df=3$; $p=0,313$, $n=40$) (Figura 3.5). Para a realização do teste estatístico foi retirada a faixa etária 31-40 anos por apenas apresentar um indivíduo.

A regressão linear não permitiu identificar a idade à morte como preditor no número total de vértebras com ossificação do LVCA (com ou sem anquilose), já que este modelo não é significativo ($r=0,271$; $r^2=0,074$; $p=0,086$, $n=41$).

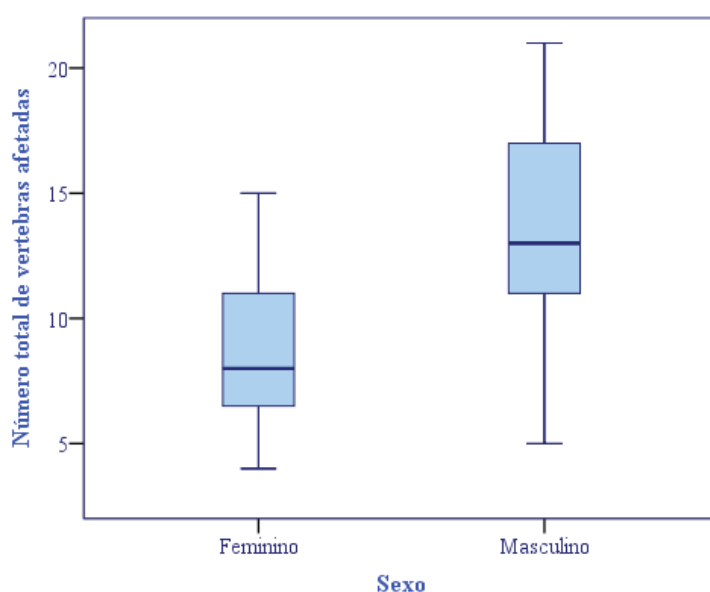


Figura 3.4: Diagrama de extremos e quartis representando a distribuição do número total de vértebras com afetação do LVCA por sexo ($n_{\text{feminino}}=16$, $n_{\text{masculino}}=25$) nos indivíduos com HID ($n=41$). A linha na horizontal representa a mediana, a caixa os valores entre o 1º e 3º quartil, as linhas verticais os valores mínimo e máximo.

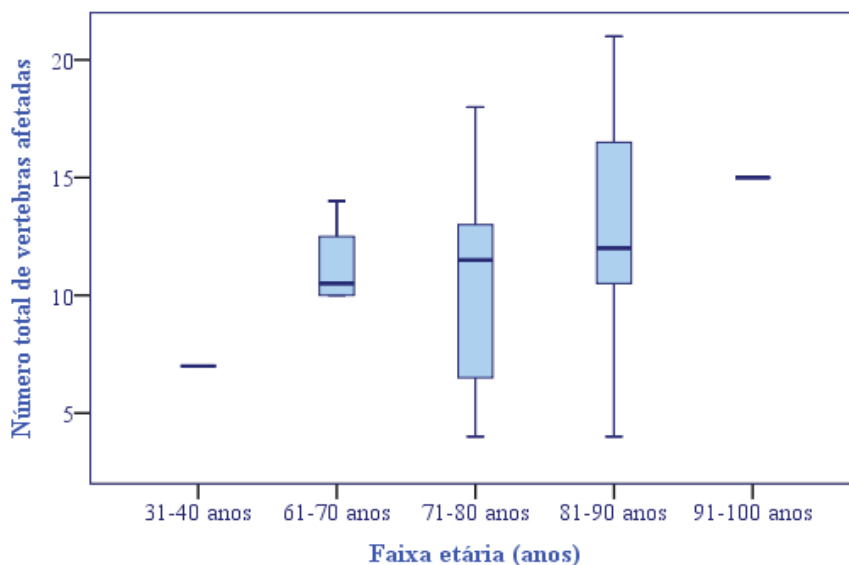


Figura 3.5: Diagrama de extremos e quartis representando a distribuição do número total de vértebras com alterações do LVCA por faixa etária nos indivíduos com HID (n=41). A linha na horizontal representa a mediana, a caixa os valores entre o 1º e 3º quartil, as linhas verticais os valores mínimo e máximo.

A anquilose do LVCA está presente em trinta e sete colunas, quatro apenas apresentam com ossificação do mesmo ligamento. Sendo que a média de vértebras com anquilose por esqueleto 5,9 (d.p.=3,7, mediana=6,0) com um mínimo de 0 e um máximo de 14. Para melhor se perceber a distribuição das lesões na coluna vertebral foi efetuado um esquema de cada coluna vertebral com ossificação do LVCA, com ou sem anquilose (Figura 3.6).

A média do número total de vértebras com anquilose do LVCA nos homens é de 7,2 (d.p.=3,3, mediana=7,0, Mín.=2, Máx.=14, n=23) e nas mulheres de 5,29 (d.p.=2,8, mediana=5,0, Mín.=2, Máx.=11, n=14). De acordo com o teste t-Student, as diferenças observadas entre o número total de vértebras com anquilose nos dois sexos não são estatisticamente significativas ($t=1,769$; $df=39$; $p=0,085$; $d=1,139$, $n=41$).

O número total de vértebras com anquilose do LVCA não teve um efeito estatisticamente significativo entre as diferentes faixas etárias ($F=75,115$; $df=3$; $p=0,113$, $n=40$). Para a realização do teste estatístico foi retirada a faixa etária 31-40 anos por apenas só apresentar um indivíduo.

A regressão linear permitiu identificar a idade à morte como preditor número total de vértebras com anquilose do LVCA, já que este modelo é significativo ($r=0,317$; $r^2=0,101$; $p=0,043$, $n=41$).

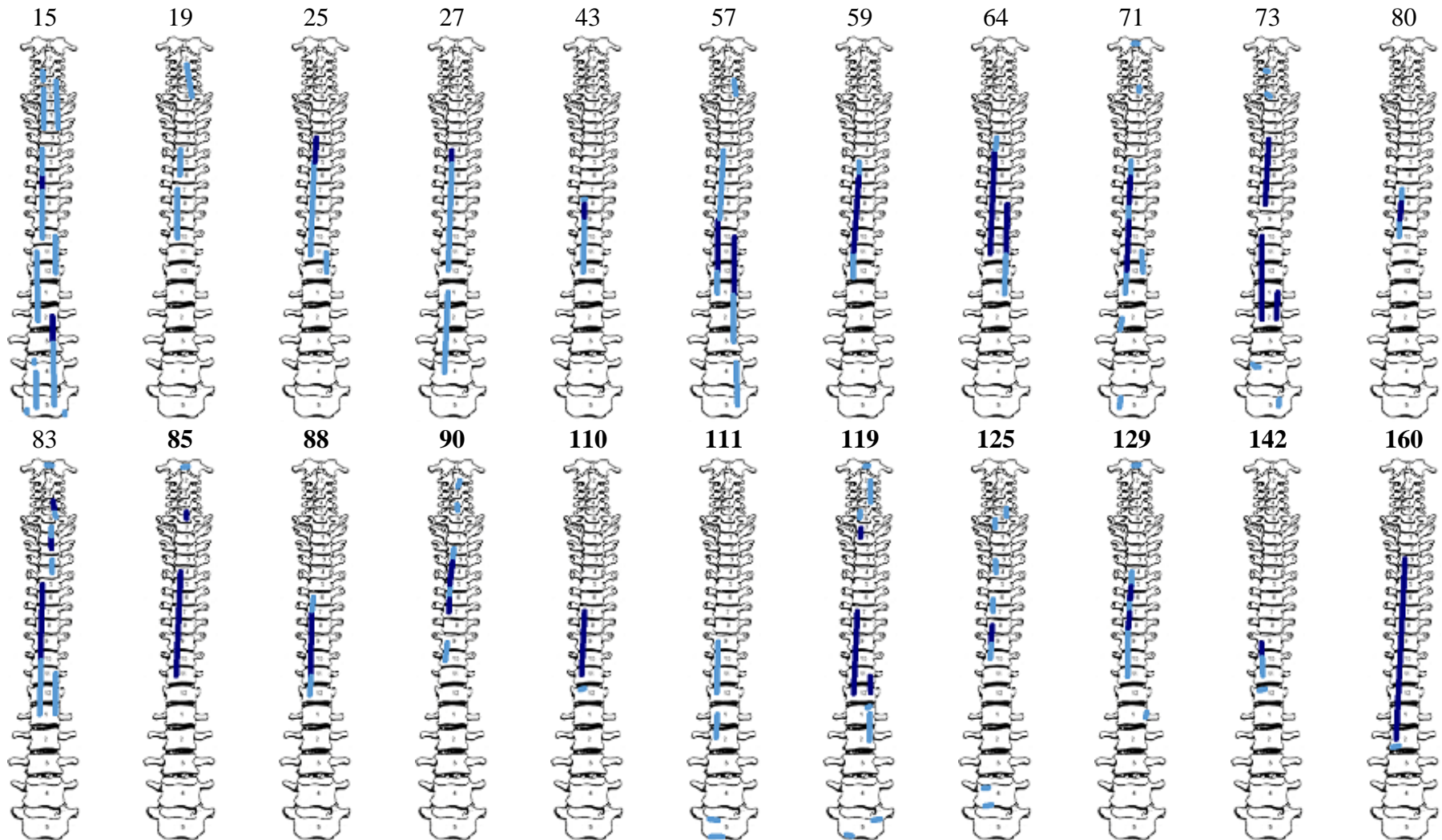


Figura 3.6: Representação gráfica das colunas vertebrais dos indivíduos com HID, com indicação da anquilose do LVCA (azul forte) e ossificação do LVCA (azul claro) e indicação do n° do esqueleto.

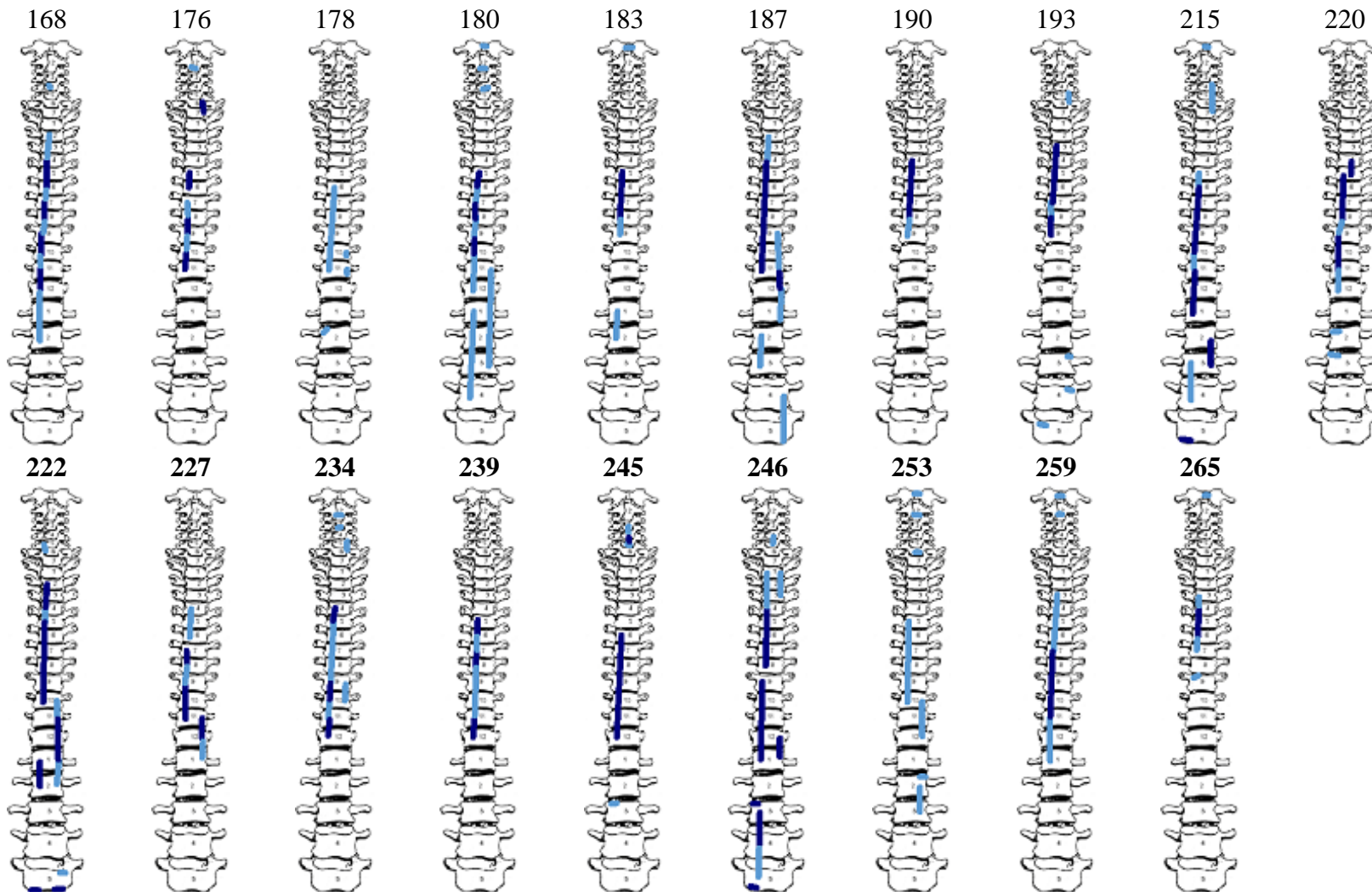


Figura 3.6: Representação gráfica das colunas vertebrais dos indivíduos com HID, com indicação da anquilose do LVCA (azul forte) e ossificação do LVCA (azul claro) e indicação do nº de esqueleto (continuação).

Para além do LVCA, outros ligamentos da coluna vertebral estavam acometidos. A ossificação do LVCP verificou-se apenas em 14,6% (6/41) dos esqueletos e acometeu a região cervical, no segmento torácico e lombar o LVCP não se encontrava ossificado. O LA encontrou-se ossificado em 92,7% (38/41) no segmento cervical, 97,5% (39/40) no torácico e 75,6% (31/41) no lombar. A ossificação do LSE está presente em trinta e oito esqueletos, tendo afetado a região cervical, torácica e lombar, ossificado em 10,5% (4/38), 97,3% (36/37) e 89,3% (25/28), respetivamente (Figura 3.7).

A presença de sindesmófitos (no máximo em duas vértebras) encontrou-se em 19,5% (8/41) esqueletos, todos na região torácica. A artrose nos processos posteriores da coluna vertebral [não observável em 2,4% (1/41) na região lombar] bem como a DDD [ausente em 2,4% (1/41) esqueletos na região cervical] foram praticamente uma constante nesta amostra de indivíduos com HID.

As articulações apofisárias, um critério adicional de diagnóstico (Rogers e Waldron, 2001), não apresentam anquilose em 75,6% (31/41) dos esqueletos, existindo fusão para-articular em 24,4% (10/41) dos indivíduos com HID. Um outro critério de confirmação é a preservação do espaço do disco intervertebral, encontrando-se sem alterações em todos os indivíduos diagnosticados com HID. Mais três locais articulares foram verificados no esqueleto axial. As articulações esternoclaviculares não apresentam anquilose em nenhum dos indivíduos, as articulações esternocostais não apresentam fusão em 82,9% (34/41), verificando-se fusão para-articular em 17,1% (7/41) e as articulações costovertebrais não têm alterações em 90,2% (37/41) dos indivíduos, ostentando fusão para-articular em 9,8% (4/41) dos esqueletos com HID (Figura 3.8).

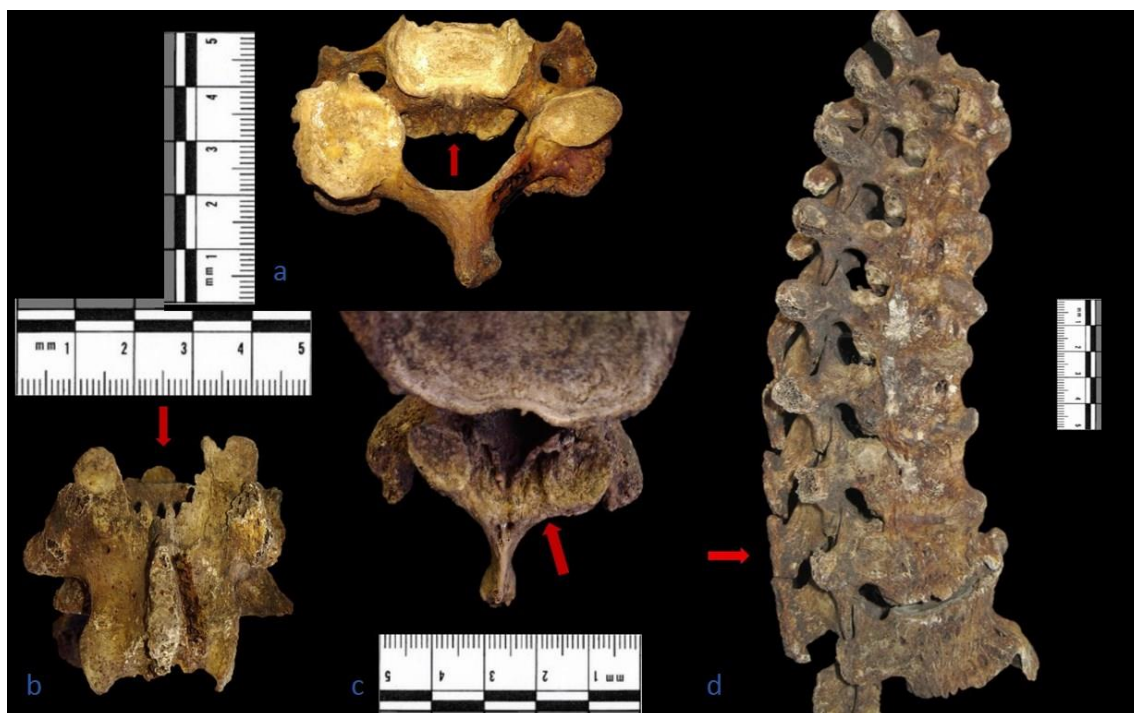


Figura 3.7: Ossificação de ligamentos para além do LVCA nos indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) ossificação do ligamento vertebral comum posterior na vértebra C3 do Esqueleto nº 253; b) ossificação do ligamento amarelo na vértebra T10 do Esqueleto nº 83, norma posterior; c) ossificação do ligamento amarelo na vértebra T12 do Esqueleto nº 64, norma inferior; d) ossificação do ligamento supra-espinhoso (T4 a T12) do Esqueleto nº 64, norma lateral direita. Escala=5cm.

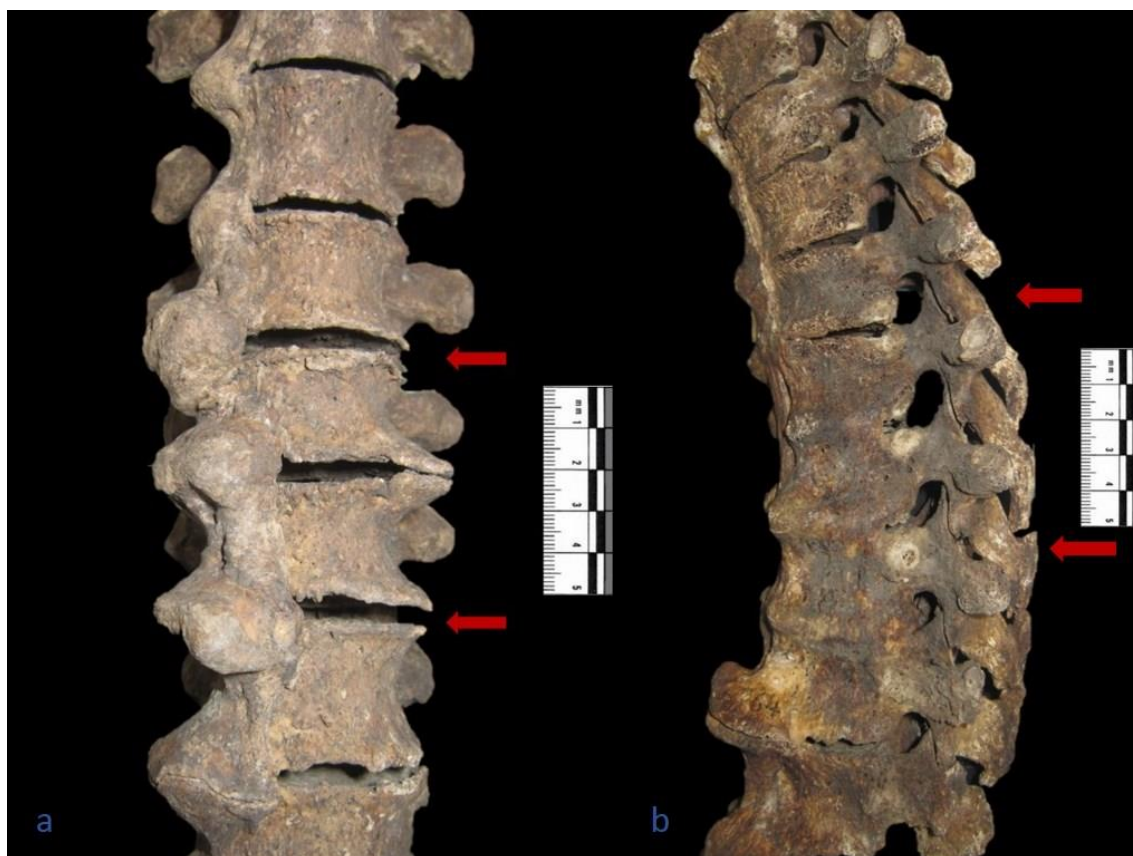


Figura 3.8: Indivíduos com hiperostose idiopática difusa da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) preservação dos espaços do disco intervertebral (setas) no Esqueleto nº 83 (T6 a T10), norma anterior; b) preservação do espaço das articulações apofisárias (setas) no Esqueleto nº64 (T4 a T12), norma lateral esquerda. Escala=5cm.

3.1.2.2. Esqueleto apendicular

Os entesófitos apendiculares em indivíduos com HID fazem parte dos critérios de diagnóstico utilizados nesta investigação (Rogers e Waldron, 2001), pelo que em todos os esqueletos diagnosticados com HID existe, no mínimo, um entesófito apendicular.

A articulação sacroilíaca² apresenta ossificação para-vertebral em 51,2% (21/41) dos esqueletos com HID. A ossificação e anquilose bilateral apresentam os valores mais elevados, sendo 19,5% (8/41) e 12,2% (5/41) do total de número de indivíduos com HID, respetivamente (Figura 3.9). O teste binomial de proporções entre alterações

² A articulação sacroilíaca foi incluída no subcapítulo esqueleto apendicular devido aos entesófitos dos coxais, no entanto esta região é constituída por dois ossos do esqueleto apendicular, os ilíacos, e um osso do esqueleto axial, o sacro.

esquerda (n=4), direita (n=5) e bilaterais (n=16) revelou diferenças significativas ($p < 0,001$, n=21). Há que ter em consideração que não se encontrou nenhum caso com anquilose direita ou esquerda, entre os quarenta e um esqueletos com HID (Tabela 3.6 e 3.8).

Tabela 3.6: Frequências absolutas (n) e relativas (%) das lesões na articulação sacroilíaca dos indivíduos com HID e apenas dos indivíduos com ossificação ou anquilose (com lesão).

		Esqueletos com HID		Esqueletos com lesão	
		n/N	%	n/N	%
Ossificação	Esquerda	4/41	9,8	4/13	30,8
	Direita	1/41	2,4	1/13	7,7
	Bilateral	8/41	19,5	8/13	61,5
	Subtotal	13/41	31,7	13/13	100
Anquilose	Esquerda	0/41	0,0	0/5	0,0
	Direita	0/41	0,0	0/5	0,0
	Bilateral	5/41	12,2	5/5	100
	Subtotal	5/41	12,2	5/5	100
Ossificação Esquerda e Anquilose Direita		3/41	7,3	3/3	100
Total		21/41	51,2		



Figura 3.9: Fusão bilateral para-articular, na região ântero-superior (setas vermelhas), com preservação do espaço da articulação (setas amarelas) sacroilíaca no esqueleto nº27, com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa, da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI. Escala=5cm.

A crista ilíaca apresentava entesófitos em 82,9% (34/41) dos indivíduos com HID. Entesófitos no buraco obturador foram observados em 7,3% (3/41) dos indivíduos. A tuberosidade isquiática apresentava entesófitos em 76,3% (29/38) dos indivíduos com HID e tuberosidade isquiática observável (Figura 3.10). A distribuição dos entesófitos por lateralidade nestas regiões encontra-se descrita na Tabela 3.7.



Figura 3.10: Entesófitos na região ilíaca (setas) nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos na crista ilíaca, Esqueleto nº15; b) Entesófitos na tuberosidade isquiática, Esqueleto nº 253; c) Entesófitos no buraco obturador, Esqueleto nº 71. Escala=5cm.

O membro superior foi ligeiramente menos afetado que o membro inferior, ostentando entesófitos em 90,2% (37/41) face a 97,5% (39/40) dos esqueletos com HID. Um dos indivíduos apresentava amputação dos membros inferiores, pelo que a observação não foi possível. A análise estatística inferencial permite afirmar que não há uma diferenças significativas entre a afetação dos membros superiores e inferiores ($p=0,644$, $n=40$ com o teste exato de Fisher). Como se pode verificar na Tabela 3.7, as inserções ligamentares mais afetadas foram a inserção dos músculos pequeno e médio glúteo no grande trocânter 75,0% (30/40), a inserção do músculo psoas-ilíaco no pequeno trocânter 62,5% (18/40) do fêmur, a inserção do músculo quadricípite crural na patela 75,0% (24/32) e a inserção do tendão de Aquiles na parte posterior do calcâneo 76,8% (30/39). Os entesófitos direitos e esquerdos simultaneamente apresentam um maior número de indivíduos em todos os locais analisados quando comparados com os que apresentam osteófitos apenas do lado direito ou do lado esquerdo (Tabela 3.7 e Figuras 3.11-1, 2, 3 e 4).



Figura 3.11-1: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos no tubérculo maior e/ou menor do úmero, Esqueleto n° 190; b) entesófitos no epicôndilo medial e/ou lateral do úmero, Esqueleto n° 64; c) entesófitos na inserção do músculo tricípite braquial na ulna, Esqueleto n° 64. Escala=5cm.

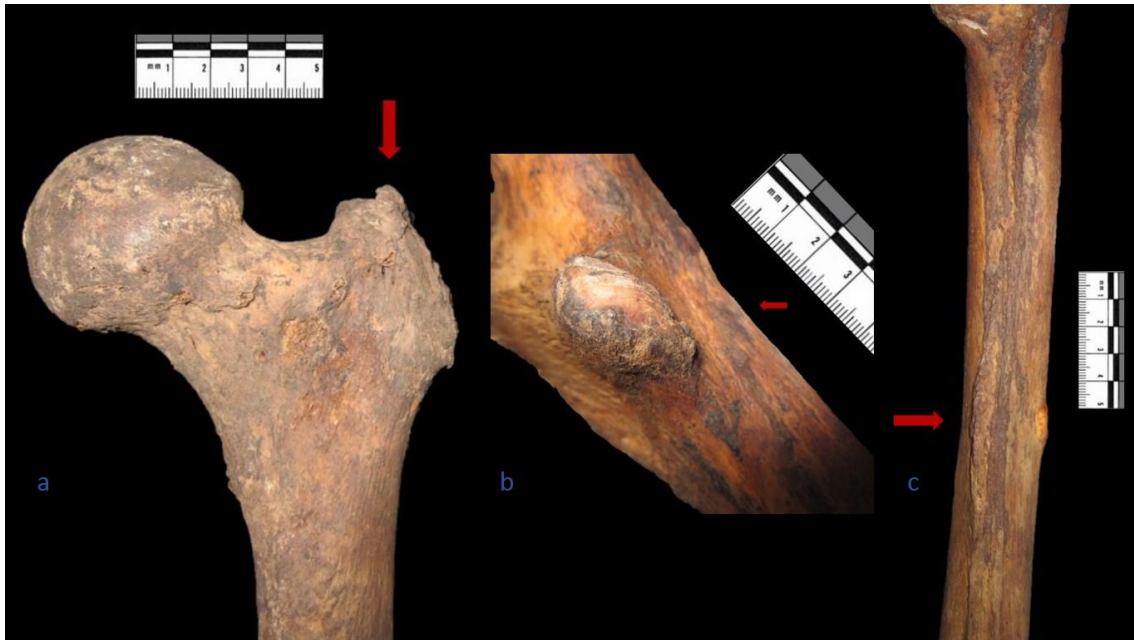


Figura 3.11-2: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos no grane trocânter do fêmur do Esqueleto nº 187; b) entesófitos no pequeno trocânter do fêmur, Esqueleto nº 253; c) entesófitos ao longo da linha áspera do fêmur, Esqueleto nº 253. Escala=5cm.

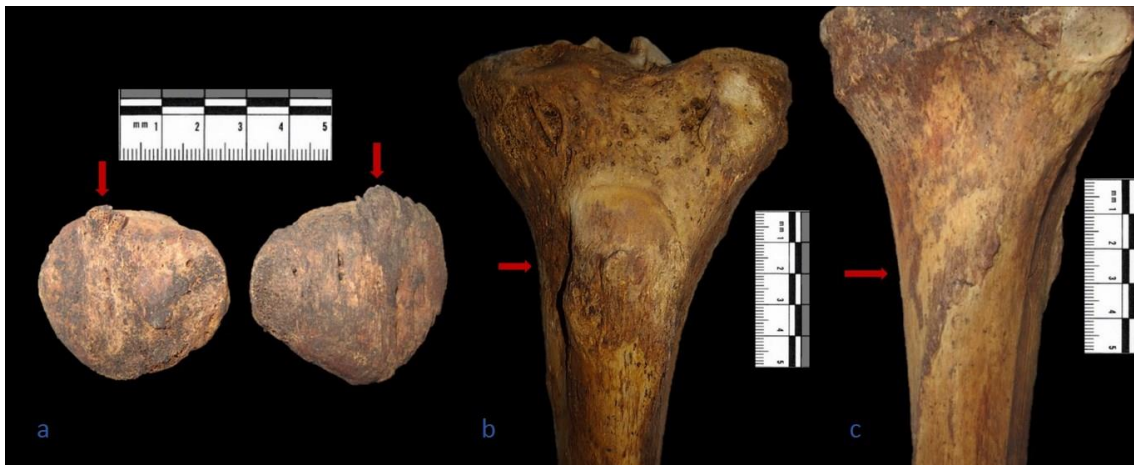


Figura 3.11-3: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos na parte anterior das patelas, Esqueleto nº 85; b) entesófitos na inserção do ligamento patelar na tíbia, Esqueleto nº 253; c) entesófitos na inserção do músculo solear na parte posterior da tíbia, Esqueleto nº 253. Escala=5cm.



Figura 3.11-4: Figura 3.11-3: Entesófitos (setas) no esqueleto apendicular nos esqueletos com hiperostose idiopática difusa nos esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: a) entesófitos na inserção do tendão de aquiles na parte posterior do calcâneo, Esqueleto nº 253; b) entesófitos na Fáschia plantar no calcâneo, Esqueleto nº 253. Escala=5cm.

O teste binomial de proporções entre enteses direitas, esquerdas e bilateral são apresentados na Tabela 3.8. A distribuição das enteses entre o lado direito, esquerdo e bilateral apresenta diferenças estatisticamente significativas em todas as enteses para as que foi realizado o teste das proporções, tuberosidade isquiática ($p=0,001$, $n=29$), crista ilíaca ($p=0,001$, $n=34$), ulna ($p=0,048$, $n=12$), patela ($p=0,034$, $n=24$) e calcâneo posterior ($p=0,001$, $n=30$). Observado os valores residuais observa-se que as enteses direita e esquerda em simultâneo são as mais elevadas em todos os locais de inserção analisados (Tabela 3.8).

Tabela 3.7: Frequências em números absolutos (n) e relativos (%) dos entesófitos, dos esqueletos com HID e dos esqueletos com lesão, no esqueleto apendicular por lateralidade.

Entesófitos														
Inserção	Esqueletos com HID						Esqueletos com lesão							
	Total		Direito		Esquerdo		Bilateral		Direito		Esquerdo		Bilateral	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Tuberosidade isquiática	29/38	76,3	2/38	5,3	6/38	15,8	21/38	55,3	2/29	6,9	6/29	20,7	21/29	72,4
Crista ilíaca	34/41	82,9	1/41	2,4	11/41	26,8	22/41	53,7	1/34	2,9	11/34	32,4	22/34	64,8
Ligamento no tubérculo maior e/ou menor do úmero	12/41	29,3	1/41	2,4	2/41	4,9	9/41	22,0	1/12	8,3	2/12	16,7	9/12	75,0
Ligamento no epicôndilo medial e/ou lateral do úmero	11/41	26,8	0/41	0,0	2/41	4,9	9/41	22,0	0/11	0,0	2/11	18,2	9/11	81,8
Músculo tricípite braquial na ulna	12/39	30,8	1/39	2,6	3/39	7,7	8/39	20,5	1/12	8,3	3/12	25,0	8/12	66,7
Músculos pequeno e médio glúteo no grande trocânter do fêmur	30/40	75,0	5/40	12,5	1/40	2,5	24/40	60,0	5/30	16,7	1/30	3,3	18/30	60,0
Músculo psoas-ilíaco no pequeno trocânter do fêmur	25/40	62,5	4/40	10,0	3/40	7,5	18/40	45,0	4/25	16,0	3/25	12,0	18/25	72,0
Ligamento na linha áspera do fêmur	16/40	40,0	0/40	0,0	2/40	5,0	14/40	35,0	0/16	0,0	2/16	12,5	14/16	87,5
Músculo quadricípite crural na patela	24/32	75,0	6/32	18,8	4/32	12,5	14/32	43,8	6/24	25,0	4/24	16,7	14/24	58,3
Ligamento patelar na tíbia	18/39	46,2	2/39	5,1	4/39	10,3	12/39	30,8	2/18	11,1	4/18	22,2	12/18	66,7
Músculo solear na parte posterior da tíbia	14/40	35,0	1/40	2,5	4/40	10,0	9/40	22,5	1/14	7,1	4/14	28,6	9/14	64,3
Tendão de aquiles na parte posterior do calcâneo	30/39	76,9	3/39	7,7	5/39	12,8	22/39	56,4	3/30	10,0	5/30	16,7	22/30	73,3
Fáscia plantar no calcâneo	10/39	23,1	1/39	2,6	0/39	0,0	9/39	23,1	10/39	10,0	0/10	0,0	9/10	90,0

Legenda: n - Número de entesófitos; N - Número total de indivíduos com HID e a região observável/Número total de indivíduos com HID e lesão na região, respectivamente em esqueletos com HID e esqueletos com lesão; % - percentagem.

Tabela 3.8: Resultados dos testes de proporções realizados às zonas de enteses descritas na literatura como as mais frequentemente afetadas nos indivíduos com HID.

Zona de entese	χ^2	g.l.	p	n	Lateralidade	n observado	n esperado	n residual
Sacroilíaca	18,00 0	2	<0,00 1	2 1	Direito	4	7,0	-3,0
					Esquerdo	1	7,0	-6,0
					Bilateral	16	7,0	9,0
Tuberosidade isquiática	20,75 9	2	<0,00 1	2 9	Direito	2	9,7	-7,7
					Esquerdo	6	9,7	-3,7
					Bilateral	21	9,7	11,3
Crista ilíaca	19,47 1	2	<0,00 1	3 4	Direito	1	11,3	-10,3
					Esquerdo	11	11,3	-0,3
					Bilateral	22	11,3	10,7
Ulna	6,500	2	0,048	1 2	Direito	1	4,0	-3,0
					Esquerdo	3	4,0	-1,0
					Bilateral	8	4,0	4,0
Patela	7,000	2	0,034	2 4	Direito	6	8,0	-2,0
					Esquerdo	4	8,0	-4,0
					Bilateral	14	8,0	6,0
Calcânhar posterior	21,80 0	2	<0,00 1	3 0	Direito	3	10,0	-7,0
					Esquerdo	5	10,0	-5,0
					Bilateral	22	10,0	12,0

Legenda: χ^2 - Resultado do teste Qui-quadrado; g.l.- graus de liberdade; p - significância da estatística, valor de Fisher reportado; n - Número de entesófitos por zona; n observado - número de entesófitos observados; n esperado - número de entesófitos esperados; n residual - número de entesófitos residuais.

A média de enteses com entesófitos por indivíduo é de 12,3 (d.p.=5,9, mediana=12,0) com um mínimo de 3 e um máximo de 25 entesófitos por indivíduo. A regressão linear não permitiu identificar a idade à morte como preditor do número total de enteses afetadas por indivíduo, já que o modelo não é significativo ($r=0,175$; $r^2=0,031$; $p=0,274$, $n=41$).

3.2. Análise Radiográfica

3.2.1. Indivíduos com HID

Pela visualização das radiografias dos 22 indivíduos com HID conformou-se o diagnóstico de HID, contudo mostrou alguma divergência dos valores de vértebras com lesão.

Avaliou-se a contagem do número de vértebras com anquilose do LVCA nas radiografias, que resultou num total de 146 vértebras com anquilose, com uma média de 7,3 (d.p.=1,7, mediana=7,0) por coluna vertebral e um máximo e mínimo de 11 e 5, respetivamente. Repetimos a contagem no osso seco, tendo em conta a região correspondente à radiografada. No osso seco encontraram-se 153 vértebras com anquilose sendo a média por coluna vertebral de 7,7 (d.p.=1,9, mediana=7,5) com o máximo e mínimo de 12 e 5³, respetivamente. Os resultados foram os apresentados na tabela que se segue (Tabela 3.9).

Tabela 3.9: Comparação da anquilose na coluna vertebral na análise radiográfica e na observação do osso seco a olho nu³.

	Radiografia	Osso seco
N	146	153
Média	7,3	7,7
Mediana	7,0	7,5
d.p.	1,7	1,9
Máx.	11	12
Mín.	5	5

Legenda: N - Número total de vértebras com anquiloses; d.p. -desvio padrão; Máx. - máximo; Min. - mínimo.

No que toca à preservação do espaço do disco intervertebral encontramos-lo preservado em 90,0% (18/20) dos indivíduos existindo apenas uma ligeira redução em 10,0% (2/20), sendo que apenas um espaço do disco intervertebral em cada esqueleto apresentava esta alteração. A preservação do espaço das articulações apofisárias posteriores foi encontrada em 95,0% (19/20) dos indivíduos, sendo que em 5,0% (1/20)

³ O número mínimo de vértebras com anquilose do ligamento vertebral comum anterior no osso seco (Mín.=5) é inferior ao critério estabelecido para levar o esqueleto à radiografia (Mín.=6), esta diferença verifica-se devido ao facto do critério ter sido estabelecido para a coluna vertebral no total, no entanto, apenas foi radiografado o segmento vertebral de interesse, maioritariamente a região torácica.

não se observou preservação num espaço da articulação das apófises posteriores. Encontramos nestas duas variáveis diferenças entre a observação no osso seco e na análise radiográfica em três indivíduos cuja observação no osso seco não se revelou notória e na análise radiográfica sim (Figura 3.12). Como se observa na Figura 3.12 o espaço do disco intervertebral não parece estar alterado no osso seco, no entanto, na análise radiográfica existe ligeira alteração dessa mesma altura. Tal como acontece com a apófise posterior, onde no osso seco aparenta existir apenas artrose nas apófises posteriores e no Raio-X aparenta existir fusão da articulação apofisária posterior.



Figura 3.12: Comparação de radiografia convencional (a) com fotografia do osso seco (b) na Coleção de Esqueletos Identificada do séc. XXI: Esqueleto nº 73 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa, região torácica (T3 a T9), norma lateral esquerda. Setas à direita das imagens, ligeira redução do espaço do disco intervertebral. Setas à esquerda das imagens, redução do espaço das articulações apofisárias posteriores. Escala=10cm em a e escala=5cm em b.

3.2.2. Esqueletos com diagnóstico indefinido

No total foram encontrados 4,4% (10/227) esqueletos que apresentavam aspectos que eram compatíveis com o diagnóstico de HID. Na parte ântero-lateral direita da coluna vertebral torácica, apresentam fusões e/ou ossificações do LVCA em pelo menos três vértebras consecutivas típicas da doença, no entanto, apresentavam também características que não são típicas de HID, como erosão nas articulações das mãos ou dos pés (n=7), ausência acentuada de preservação dos espaços do disco intervertebral (n=2), anquilose intra-articular nas articulações apofisárias posteriores (n=1) ou presença de mais de duas vértebras com sindesmófitos na coluna vertebral (n=7).

A análise radiográfica permitiu excluir seis casos como possíveis HID. Dois indivíduos apresentavam sindesmófitos generalizados e não preservação espaço do disco intervertebral, características mais típicas de espondiloartropatias (Figura 3.13). Três dos esqueletos não apresentavam preservação do espaço intervertebral, em dois destes a ausência da preservação junta-se à erosão detetada nos ossos das mãos e pés (observação no osso seco). Um dos esqueletos apresentava fusão intra-articular das articulações apofisárias no osso seco que se confirmou na análise radiográfica, juntando a não preservação dos espaços do disco intervertebral.

Nos restantes quatro casos, apesar das radiografias não serem conclusivas, três esqueletos foram excluídos do diagnóstico positivo de HID porque apresentavam erosão nas articulações dos ossos dos pés e/ou mãos (Figura 3.14). O último caso foi excluído do diagnóstico positivo de HID pela generalizada presença de sindesmófitos na região torácica.

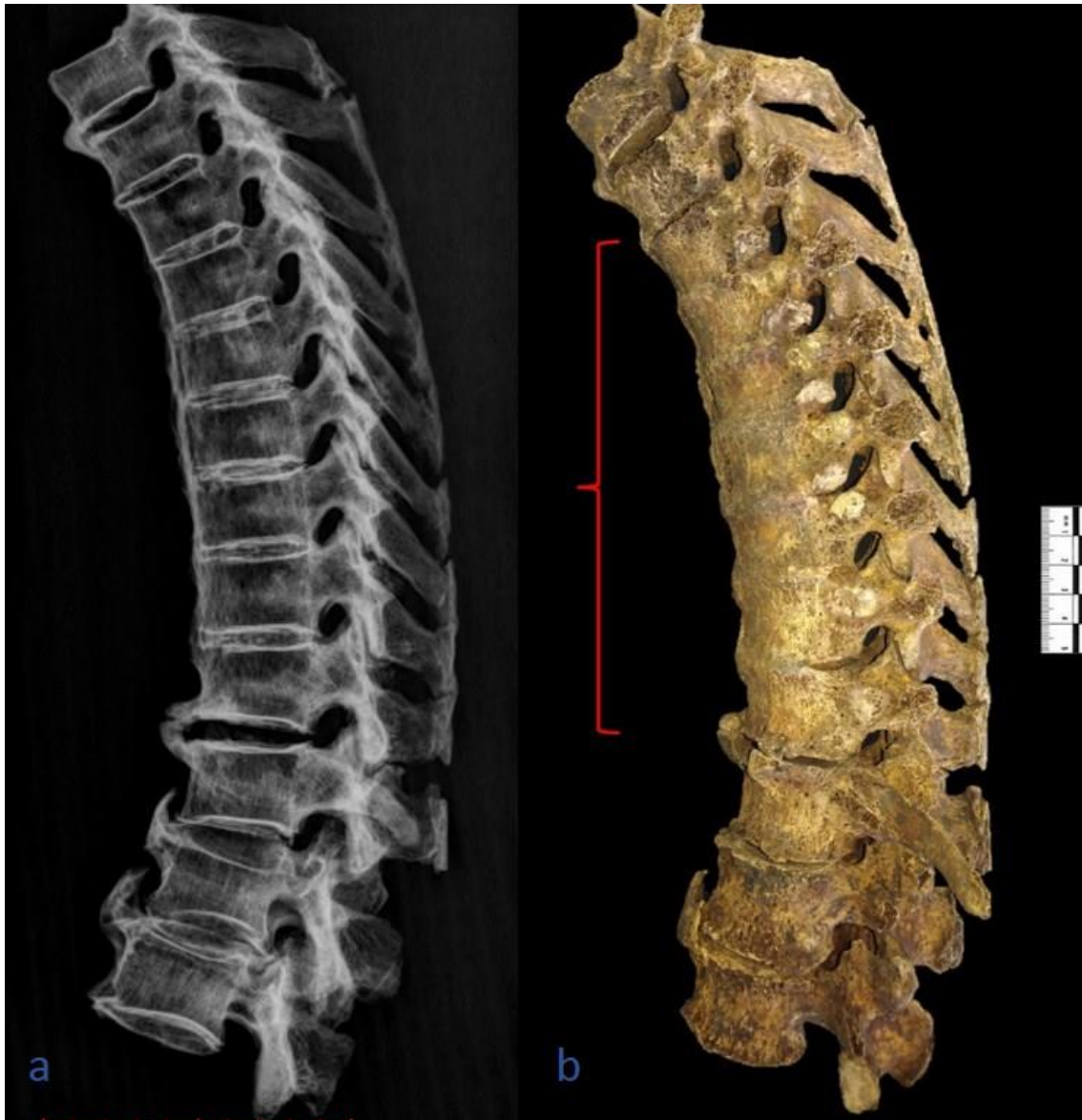


Figura 3.13: Comparação de radiografia convencional (a) com fotografia do osso seco (b) na Coleção de Esqueletos Identificada do séc. XXI: Esqueleto nº 6 com diagnóstico indefinido, região torácica e lombar superior (T3 a L2), norma lateral esquerda. Notória a presença de sindesmófitos generalizados (chaveta) e não preservação do espaço do disco intervertebral, características típicas de espondiloartropatias Escala=10cm em a e escala=5cm em b.

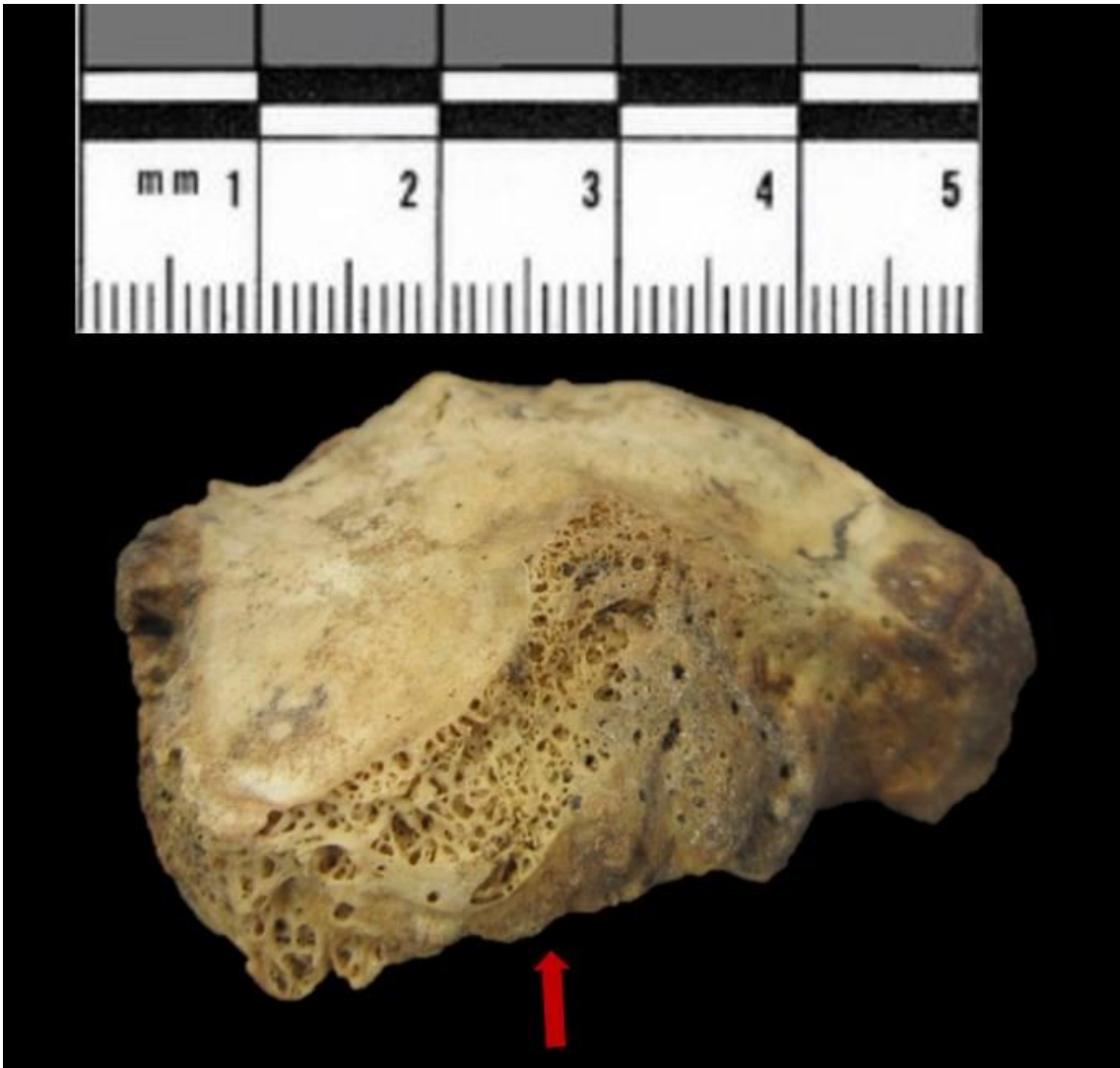


Figura 3.14: Erosão no osso navicular do Esqueleto nº 18, com diagnóstico indefinido, da Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI. Escala=5cm.

4. Discussão

Pretende-se, neste capítulo, discutir os aspetos biodemográficos dos indivíduos com diagnóstico compatível de HID na CEI/XXI, comparar os resultados com os demais descritos na literatura e discutir-se a distribuição das lesões no esqueleto. Com o propósito de reforçar a ponte entre a HID e a Antropologia Forense, dar-se-á ênfase ao auxílio da HID na determinação do perfil biológico e como fator de identidade. Por último, realiza-se uma breve descrição das limitações deste estudo.

4.1. Prevalência da HID

A HID tem sido descrita desde 1950 (Forestier e Rotès-Querol, 1950). É uma doença comum na população atual, sendo expectável encontrá-la em 3-6% dos indivíduos (Mazières e Rovensky, 2000). A HID é transversal a todos os continentes e em todos os grupos étnicos (Mader *et al.*, 2013). Apesar de primariamente descrita em humanos, é uma doença diagnosticada também noutros animais (Lagier, 1989; Kranenburg *et al.*, 2014). Foi igualmente descrita em antepassados humanos (Trinkaus *et al.*, 2008) e não humanos (Rothschild, 1987). Através do trabalho de pesquisa bibliográfica realizado consegue-se perceber que na paleopatologia a HID também não está restrita geográfica nem temporalmente (Spencer, 2008).

Em contexto clínico, a HID continua a ser confundida com DDD e EA (Verdone, 2010). Existem alguns estudos sobre a concomitância da HID com outras doenças, nomeadamente com a artrite psoriática (AP) (Pappone *et al.*, 2015), EA (Olivieri *et al.*, 2013), DDD (Mader *et al.*, 2012; Mader, 2003; Resnik *et al.*, 1978). Kagotani e colaboradores (2015) desenvolveram um estudo para avaliar a concomitância da HID com a osteofitose lombar e osteoartrite do joelho foi realizado com participantes de áreas montanhosas e costeiras do Japão. A prevalência de espondilose lombar foi maior nos indivíduos com HID do que sem HID, a mesma tendência se verifica relativamente à osteoartrose do joelho (Kagotani *et al.*, 2015). Kim e Jun (2006) descreveram num paciente de EA, com 11 anos de duração, coexistência de HID e ossificação do LVCP. Anteriormente já tinha sido descrito um caso de um

paciente que demonstrou ter características de HID e características de EA (Kozanoglu *et al.*, 2002).

Estudos paleopatológicos revelam que casos de HID foram, no passado, confundidos com casos de EA. Uma investigação em múmias do antigo Egito datadas entre a 18ª e 20ª dinastia põem em causa a antiguidade da EA. Nesta investigação foram realizadas tomografias computadorizadas de treze múmias egípcias, nenhuma com o diagnóstico de EA, nove com o LVCA de estrutura linear densa ao longo do lado ântero-lateral dos corpos vertebrais e quatro preenchem os critérios de Resnick e Niwayama (1976) para o diagnóstico de HID (Saleem e Hawass, 2014). Rogers e colaboradores (1985) fizeram uma revisão de material arqueológico desde a 21ª dinastia até ao meio do séc. XIX de múmias e esqueletos do Egito. No passado tinha sido registada uma elevada prevalência de EA nestes esqueletos. Este estudo revelou uma alta prevalência de osteofitose do corpo vertebral e HID, o que comprova as dúvidas acerca dos relatos anteriores da frequência da EA (Rogers *et al.*, 1985). Aquando a leitura de bibliografia antiga, principalmente anterior a 1950, em contexto clínico e paleopatológico, deve ter-se em atenção o supracitado nos dois parágrafos anteriores, deve interpretar-se as lesões descritas para se perceber se não se está perante casos de diagnóstico errado ou concomitância de doenças.

Na tabela 4.1 encontra-se uma compilação de alguns dos estudos sobre a prevalência da HID em contexto paleopatológico e clínico, onde se pode observar a variabilidade de prevalências entre estudos sobre a enfermidade. A prevalência da HID, em estudos de contexto clínico, varia entre 30,0% (Pappone *et al.*, 2015) e 1,9% (Julkunen *et al.*, 1971). Na paleopatologia, a prevalência geral varia entre 0,8% (Smith *et al.*, 2013) e 40,4% (Verlaan *et al.*, 2007).

No presente estudo, a prevalência de HID, obtida através dos critérios de diagnóstico de Rogers e Waldron (2001), é de 18,1% (41/227). Interpelando estes resultados com os demais descritos na literatura paleopatológica constata-se uma aproximação aos resultados de Mays (2000), que estudou 69 esqueletos medievais de Ispwich Blackfriars em Inglaterra, com 15,9% de prevalência. Rogers e Waldron (2001), numa das suas amostras referente ao séc. XIV na Wells Cathedral (Stillington's Chapel), obtiveram uma prevalência de 23,1% (3/13), enquanto Van der Merwe e colaboradores (2012) encontraram uma prevalência de 17,0% (43/253), aquando a utilização dos critérios de Rogers e Waldron (2001), em 232 esqueletos do séc. XVI e 21 disseções anatómicas na Holanda.

Estudos com resultados díspares, inferiormente, são os de Ozga (2009), numa amostra de esqueletos americanos do Wisconsin do séc. XIX e XX, cuja prevalência foi de 1,2% (12/973), e a investigação de Smith e colaboradores (2013) que encontraram apenas 0,8% (3/389) de prevalência em restos esqueléticos de indivíduos pré-colombianos do norte da América. Rogers e colaboradores (1985) encontraram uma prevalência de 2,3% (13/560) numa amostra de esqueletos de Wells Cathedral, séc. XIII. Em França, Vidal (2000) obteve uma prevalência de 2,8% (1/35) numa amostra esquelética de Chatel Saint-Germain, da alta idade média e 3,7% (1/27) numa outra amostra de Raucourt do mesmo período, enquanto Kacki e Villotte (2006) estudaram 243 esqueletos obtendo resultados entre os 2,6 e 3,3%, entre o séc. XV a XVIII. Numa amostra chilena, desde 2000 a.C. a 1500 d.C., apuraram-se 4% (5/127) de indivíduos entre múmias e esqueletos (Arriaza, 1993). Em todos os estudos referidos, as amostras são temporalmente distantes (Tabela 4.1), o de Ozga (2009) é o mais recente, ainda assim distanciado por dois séculos.

Estudos díspares por excesso obtiveram-se numa população da Holanda onde a prevalência foi de 40,4% (17/42) numa amostra de restos esqueléticos de 51 indivíduos (Verlaan *et al.*, 2007). Sallem e Hawan (2014), numa em 13 múmias egípcias datadas entre 1492-1153 a.C. obtiveram uma prevalência de 30,8%. Na literatura consultada estes são os únicos estudos onde a prevalência foi superior a 30,0%. Prevalências tão elevadas de HID são muito incomuns, principalmente numa população relativamente jovem (\bar{x} =49,5 anos de idade à morte dos indivíduos com HID). Os autores sugerem que os indivíduos em estudo seriam, provavelmente, de elevado estatuto socioeconómico (extrapolando pelo seu local de enterramento, dentro dos limites de igreja, normalmente reservado a sacerdotes, monges e cidadãos de elevado estatuto socioeconómico) onde a oferta de alimentos era abundante e o trabalho sedentário (Verlaan *et al.*, 2007).

No contexto clínico, encontram-se resultados semelhantes aos da presente investigação com o estudo de Westerveld e colaboradores (2008) com 17,0% (85/501) em pacientes da Holanda e Hirasawa e colaboradores (2016), em pacientes hospitalares do Japão, onde se obteve uma prevalência de 17,6% (98/558). Estudos divergentes por defeito resultaram das investigações feitas por Julkunen e colaboradores (1971) em análises Raio-X de indivíduos da população finlandesa com 1,28% (164/12.858) de prevalência. Kagotani e colaboradores (2015) encontraram 10,8% (177/1647) de prevalência de HID na população de várias comunidades do Japão. Disparidades por

excesso verificaram-se num estudo desenvolvido em Nova York por Boachie-Adjei e Bollough (1987) com prevalência de 28,0% (21/75) em colunas removidas de procedimentos autópticos. Em Itália, Pappone e colaboradores (1996) obtiveram 27,9% (69/247) de prevalência no Centro Médico de Salvatore Maugeri e, anos mais tarde, 30,0% (24/80) de prevalência de HID em doentes italianos (Pappone *et al.*, 2015) (Tabela 4.1).

Em suma a prevalência da presente investigação enquadra-se nas prevalências, quer em estudos paleopatológicos quer em contexto clínico, existindo uma grande amplitude de prevalências em ambos os contextos. No contexto paleopatológico, a prevalência desta investigação é superior à maioria da reportada nos restantes estudos, existindo apenas três amostras paleopatológicas com prevalências superiores (Cunha, 1993; Rogers e Waldron, 2001; Verlaan *et al.*, 2007) (Tabela 4.1-vermelho). Regra geral as prevalências em estudos de contexto clínico são um pouco mais elevadas do em contexto paleopatológicos, sendo as prevalências superiores a 10,0% uma constante nos estudos mais recentes. Isto pode dever-se ao facto de se utilizar dados mais recentes (aumentando a prevalência da HID com o aumento da esperança média de vida), à facilidade a acesso a estes dados de pacientes hospitalares e a fatores tafonómicos que podem influenciar o diagnóstico em material do passado. Note-se que as comparações diretas entre estudos de contextos clínicos e paleopatológicos, bem como em estudos realizados no mesmo contexto com diferentes critérios de diagnóstico, devem ser olhadas com cuidado, uma vez que os critérios de diagnóstico utilizados influenciam os resultados obtidos. Van der Merwe e colaboradores (2012) levaram a cabo um estudo de duas amostras esqueléticas da Holanda, utilizando quatro critérios de diagnóstico diferentes para estabelecer a prevalência da HID. Segundo os critérios de Resnick e Niwayama (1976). a prevalência foi de 5,5%, com os critérios de Arlet e Mazières (1985) foi de 11,5%, seguindo Utsinger (1985) com 11,1% e a maior prevalência foi de 17,0% segundo os critérios de Rogers e Waldron (2001). Oliveira (2016) investigou a prevalência da HID, na Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra, segundo três critérios de diagnóstico diferentes. Quando utilizados os critérios de Resnick e Niwayama (1976) a prevalência foi de 1,9%, com os critérios de Arlet e Mazières (1985) 2,1% e segundo os critérios de Rogers e Waldron (2001) uma prevalência de 5,1%. Para que se possa estudar a prevalência da HID em populações de esqueletos e fazer comparações interdisciplinares é crucial que os critérios de

diagnóstico sejam estandardizados para os diferentes observadores (Rogers e Waldron, 2001).

Conclui-se que o perfil etário, sexual ou cronologia da amostra utilizada, bem como os critérios de diagnóstico utilizados podem ser fatores bastante influentes na variabilidade das prevalências em diferentes estudos.

Apesar de geograficamente próximos, os resultados da presente investigação divergem dos recentes estudos feitos em coleções identificadas portuguesas, onde foram utilizados os mesmos critérios de diagnóstico. Oliveira (2016), numa amostra de esqueletos do séc. XX, da Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra, encontrou uma prevalência geral de 5,1% (22/432) de HID. Marques e Matos (2014) encontraram uma prevalência de 8,8% (45/514) numa amostra de esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do Museu Bocage, séc. XIX e XX. Os resultados das investigações de Oliveira (2016) e Marques e Matos (2014) foram inferiores aos resultados obtidos na CEI/XX1 (18,1%; 41/229). A idade à morte pode ser o fator divergente entre estas três amostras. Sendo que a amostra utilizada na corrente investigação apresenta uma média de idade à morte ($\bar{x}=77,5\pm 14,2$ anos) superior em relação à amostra da Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra ($\bar{x}=48\pm 18,5$ anos) e à Coleção de Esqueletos Identificada do Museu Bocage ($\bar{x}=61,6\pm 18,4$ anos). A distância cronológica das três coleções (séc. XIX, XX e XXI) junta-se ao facto anterior para a variação de prevalências encontrada. Pois sendo a HID uma doença característica de idades avançadas (Weinfield *et al.*, 1997) e estando a esperança média de vida a aumentar na população atual (WHO, 2016), é espectável que a prevalência de HID aumente em populações bastante próximas geograficamente e distantes temporalmente. Estes três estudos confirmam que a prevalência aumentou, possivelmente com o aumento a esperança média de vida da população. Nigian e Littlejohn (2010) e Spencer (2008) também referem que a prevalência da HID parece ter vindo a aumentar com o aumento da esperança média de vida. No entanto, note-se que a prevalência obtida na presente investigação é também semelhante aos resultados de alguns estudos em populações cronologicamente distantes, como Mays (2000) com amostras de esqueletos medievais e Rogers e Waldron (2001) do séc. XVI, em Inglaterra, e Van der Merwe e colaboradores (2012), séc. XVI na Holanda, o que não é perfeitamente consistente com a ideia do aumento de HID em populações atuais.

Tabela 4.1: Breve compilação dos estudos realizados em contexto paleopatológico e clínico sobre a HID, referindo a amostra utilizada, o local e a prevalência do sexo feminino, masculino e geral para cada estudo apresentado.

Estudo	Contexto	Amostra/Local	Feminino	Masculino	Total
Presente	Paleopatológico	229 esqueletos da CEI/XXI, Coimbra, Portugal (séc. XIX)	13,4%	23,1%	18,1%
Oliveira (2016)	Paleopatológico	432 esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados, Coimbra, Portugal (séc. XX)	2,5% ¹	7,3% ¹	5,1% ¹
Plischuk e Inda (2015)	Paleopatológico	100 esqueletos da Coleção Osteológica Professor Doutor Rómulo Lambre, La Plata, Argentina (séc. XX)	9,1*	4,5%*	6,0%*
Marques e Matos (2014)	Paleopatológico	514 esqueletos da Coleção de Esqueletos Identificados do Museu Bocage, Lisboa, Portugal (Séc. XIX e XX)	6,2%	11,7%	8,8%
Saleem e Hawass, (2014)	Paleopatológico	13 múmias egípcias do Museu do Cairo datadas entre 1492-1153 a.C. (imagens de TC)	0,0%*	40,0%*	30,8%*
Smith <i>et al</i> (2013)	Paleopatológico	398 esqueletos pré-colombianos de River Valley, Leste Tennessee, America do Norte (séc. XIV e XV)	0,0%*	1,2%	0,8%
Van der Merwe <i>et al.</i> (2012)	Paleopatológico	232 esqueletos de duas amostras do séc. XVI e 21 amostra de disseções anatómicas modernas de Leiden, Holanda	14,2% ¹	20,5% ¹	17,0% ¹
Ozga (2009)	Paleopatológico	973 esqueletos humanos do cemitério de Milwaukee County Institution Grounds, Wisconsin (Séc. XIX e XX)	0,0%*	1,4%*	1,2%
Verlaan <i>et al.</i> (2007)	Paleopatológico	51 esqueletos de vários locais da Lituânia (275 a 1975 d.C.)	45,5%*	35,7%	40,4%
Kacki e Vilotte (2006)	Paleopatológico	243 esqueletos do cemitério do convento <i>Soeurs Grises</i> , França (séc. XV a XVIII)	1,5-2%	15,6-18,8%	2,6-3,3%
Jankauskas (2003)	Paleopatológico	142 esqueletos do 1º milénio 316 esqueletos do 2º milénio, Lituânia	2,6±1,3%	18,0±2,4%	9,1±2,9% 13,29±1,91%

Tabela 4.1: Breve compilação dos estudos realizados em contexto paleopatológico e clínico sobre a HID, referindo a amostra utilizada, o local e a prevalência do sexo feminino, masculino e geral para cada estudo apresentado (continuação).

Rogers e Waldron (2001)	Paleopatológico	15 esqueletos homens, Wells Cathedral – Lady Chapel (séc. XIII)	-	-	13,3%
		13 esqueletos homens, Wells Cathedral – Stillington’s Chapel (séc. XVI)	-	-	23,1%
		93 esqueletos homens, Wells Cathedral	-	-	6,5%
		52 esqueletos homens, Royal Mint (séc. XIV)	-	-	11,5%
		99 esqueletos homens, Royal Mint Inglaterra	-	-	0,0%
Vidal (2000)	Paleopatológico	35 esqueletos, Chatel Saint-Germain, França (alta idade média)	-	-	2,8%
		27 esqueletos de Raucourt, França (alta idade média)	-	-	3,7%
Mays (2000)	Paleopatológico	69 esqueletos medievais de Ispwich Blackfriars e	5,0%	20,4%	15,9%
		149 esqueletos medievais de Wharram Percy, Inglaterra	0	5,9%	3,4%
Cunha (1993)	Paleopatológico	44 esqueletos da época medieval e	-	-	11,4%
		51 esqueletos do séc. XIX e XX, Portugal	-	-	27,4%
Arriaza (1993)	Paleopatológico	504 múmias e esqueletos do Chile, desde 2000 a.C. a 1500 d.C.	-	-	4%
Rogers et al. (1985)	Paleopatológico	560 esqueletos de Wells Cathedral, achados arqueológicos desde 1070 a.C. ao séc. XIX. Inglaterra	-	-	2,3%
Waldron (1985)	Paleopatológico	42 esqueletos do período medieval de Merton (Merton Priory), Inglaterra	0,0%*	7,3%	8,6%
Hirasawa et al. (2016)	Clínico	558 pacientes hospitalares, com Raio-X e	10,9%	23,3%	17,6% (Raio-X)
		TC, no Japão	14%	38,7%	27,2% (TC)
Kagotani et al. (2015)	Clínico	3.040 da base de dados ROAD ⁴ , Japão	4,8%	22,0%	10,8%

⁴ ROAD: Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability

Tabela 4.1: Breve compilação dos estudos realizados em contexto paleopatológico e clínico sobre a HID, referindo a amostra utilizada, o local e a prevalência do sexo feminino, masculino e geral para cada estudo apresentado (continuação).

Pappone et al. (2015)	Clínico	80 doentes da Fundação de Salvatore Maugeri e Unidade de Pesquisa de Artrite Psoriática, Itália	29,4%*	30,4%*	30,0%
Westerveld et al. (2008)	Clínico	Radiografias de 501 pacientes holandeses	12,1%	22,7%	17,0%
Kiss et al. (2002b)	Clínico	Radiografias de 635 pacientes húngaros	12,8%	27,3%	-
Weinfeld et al. (1997)	Clínico	2364 pacientes do Hospital e Clínica da Universidade de Minnesota e Centro Médico de Hennepin County, EUA	15,0%	25,0%	-
Pappone (1996)	Clínico	247 pacientes do Centro Médico de Salvatore Maugeri, Itália	47+	22+	27,94%
Boachie-Adjei e Bullough (1987)	Clínico	75 colunas removidas consecutivamente de autópsias realizadas nos EUA	23,3%*	31,1%*	28,0%
Julkunen et al. (1975)	Clínico	8.993 pessoas da população finlandesa	2,6%	3,8%	2,6%*
Henrard e Bennet, 1973 in Spagnola et al. (1978)	Clínico	População Pima do Arizona, EUA	4,7%	25,0%	-
Julkunen et al., (1971)	Clínico	Análise de raio-X a 12.858 pessoas da população finlandesa	2,2%	3,5%	1,23%

- Informação não disponível nos artigos;

*Percentagens calculadas com base nos dados apresentados pelos respetivos autores;

+Não havia dadas que permitissem calcular percentagens;

1 – Estudos onde se utilizaram vários critérios de diagnóstico. Nesta tabela apresentam-se os valores obtidos para os critérios de Rogers e Waldron (2001).

A HID é descrita como uma doença de idades avançadas, nomeadamente em indivíduos com mais de 40 anos (Weinfeld *et al.*, 1997). Esta variável é um fator importante a discutir quando se fala de HID. Independentemente do contexto (clínico ou paleopatológico), com o aumento da idade aumenta também a prevalência de enfermidade (Westerveld *et al.*, 2008). Em estudos comparativos deve ter-se em conta o perfil etário das amostras e o limite etário estabelecido em cada estudo. Alguns autores optam por analisar indivíduos com mais de 15 anos de idade (e.g. Julkunen *et al.*, 1971), idade igual ou superior a 20 anos (e.g. Marques e Matos, 2007; Oliveira, 2016), mais de 50 anos (e.g. Westerveld *et al.*, 2008). Alguns autores subdividem a sua amostra em grupos etários de 10 anos (e.g. Marques e Matos, 2007; Oliveira, 2016), ou subdividem entre os 20 e os 50 anos, agrupando os indivíduos com mais de 50 anos (e.g. Jankauskas, 2003). Vários estudos reportam que a prevalência da HID aumenta com o avançar da idade. Kacki e Villotte (2006), no estudo realizado em França, concluíram que o modo de vida influencia a expressão da doença, que pode ser atribuído a diferenças da longevidade dos indivíduos, ou a comportamentos alimentares. No presente estudo, apesar da prevalência de HID não incrementar proporcionalmente com o aumento da idade à morte ($\chi^2_{\text{wald}}=0,678$; $p=0,410$), este parece atingir preferencialmente os indivíduos mais velhos, nomeadamente entre os 71 e 80 anos com valores significativamente mais elevados (15/50; 30,0%) (Tabela 3.3, no capítulo 3). Na análise estatística inferencial observa-se que a prevalência dos indivíduos com e sem HID é dependente da faixa etária ($\chi^2=17,670$; g.l.=7; $p=0,017$, com ajuste de Monte Carlo, $n=227$). Em comparação com a prevalência geral, verificamos que nos indivíduos com mais de 50 anos a prevalência de HID sobe para 18,7% (40/212), sendo que no sexo masculino aumenta para 24,2% (24/99) e no feminino 14,2% (16/113). Considerando os indivíduos com mais de 70 anos os resultados são 20,4% (35/172) no total, 28,6% (20/70) e 15% (15/100) para o sexo masculino e feminino, respetivamente (Tabela 4.2). Este facto vai de encontro ao descrito na literatura, ou seja, a prevalência da HID tende a ser mais elevada com o aumento da idade.

Em contexto paleopatológico, Arriaza (1993) diagnosticou uma prevalência de HID em 1,5% (5/340) dos indivíduos da sua amostra com mais de 15 anos de idade e esta aumentou para 4,0% (5/127) quando se consideram apenas os indivíduos com mais de 40 anos. Jankauskas (2003) quando considera apenas indivíduos acima dos 50 anos obteve uma prevalência de 30,2% (26/86), sendo o valor geral de 11,4% (52/458), na amostra com mais de 20 anos de idade à morte. Em contexto clínico, Weinfeld e

colaboradores (1997) observaram prevalências de 25,0% e 15,0% no sexo masculino e feminino, respetivamente, ao considerarem indivíduos com mais de 50 anos. Na mesma investigação os autores verificaram uma prevalência de HID nos homens de 28,0% e nas mulheres de 26,0%, tendo a das mulheres aumentado muito mais do que a dos homens, aproximando os seus valores aos dos indivíduos masculinos nos pacientes com mais de 80 anos de idade.

Todavia, em alguns estudos depois dos 70 ou 80 anos de idade verifica-se um decréscimo na prevalência da doença, principalmente no sexo feminino, tendo sido já reportados casos em estudos de contexto paleopatológico (Marques e Matos, 2014) e em contexto clínico (Hirasawa *et al.*, 2016). Na presente investigação também se verificou um decréscimo nas faixas etárias dos 81-90 (19/96; 19,8%) anos e 91-100 (1/26; 3,8%) anos de idade à morte depois do pico de prevalência na faixa etária dos 71-80 nos esqueletos da amostra. Este decréscimo foi mais acentuado nos indivíduos do sexo feminino, como se pode verificar na Tabela 3.3, do capítulo 3. Entre as faixas etárias dos 71-80 anos para os 81-90 anos, a prevalência quebra de 32,1% para 28,9% no sexo masculino e de 27,3% para 13,8% no sexo feminino. Que pode dever-se ao facto de a esperança média de vida ao nascimento em Portugal ser de 81 anos na população geral, 84 e 78 para as mulheres e homens, respetivamente (WHO, 2015), pelo que a sobrevivência dos indivíduos depois dos 80 anos de idade é mais reduzida.

Tabela 4.2: Distribuição dos indivíduos por sexo quando se consideram os indivíduos com mais de 20 anos (toda a amostra), com mais de 50 e mais de 70 anos de idade à morte.

Idade	Feminino		Masculino		Total	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
>20	16/119	13,4	25/108	23,1	41/227	18,1
>50	16/113	14,2	24/99	24,2	40/212	18,7
>70	15/100	15,0	20/70	28,6	35/172	20,4

Note-se que, no presente estudo, foi encontrado um *outlier*, ou seja, um indivíduo situado no extremo da distribuição, não característico do que normalmente é associado à HID (Figura 3.1, no capítulo 3). Trata-se de um indivíduo do sexo masculino com 31 anos de idade à morte e que desenvolveu HID precocemente na sua vida. Apesar de bastante incomum não é um achado único, já que foi relatado um caso

de um esqueleto do sexo feminino entre os 20 e os 29 anos de idade (Marques e Matos, 2014) e três indivíduos entre os 30 e os 40 anos de idade (Jankauskas *et al.*, 2003).

A HID é prevalente no sexo masculino, este é duplamente mais afetado que o feminino (Mader e Verlaan, 2012) sendo que já foi reportada diferença em triplo (Oliveira, 2016). Na presente investigação, os indivíduos com HID do sexo masculino apresentam uma prevalência superior, 23,1% (25/108), em comparação com o sexo feminino, 13,1% (16/119), superioridade estatisticamente significativa quando se controla para a idade ($\chi^2_{\text{wald}}=3,934$, $p=0.047$; $OR=2,073$). Este resultado assemelha-se à maioria dos estudos descritos na literatura (e.g. Marques e Matos, 2014 Kagotani *et al.*, 2015 Oliveira, 2016). Contudo, quer em estudos de contexto clínico (Pappone, 1996), quer paleopatológico (Verlaan *et al.*, 2007; Plischuk e Inda, 2015) já foram reportadas prevalências superiores no sexo feminino em comparação com o masculino. Pappone (1996) na sua amostra de 247 pacientes do Centro médico de Salvador Maugeri, em Itália, encontrou 47 mulheres com HID e apenas 22 homens, no entanto, não se conhece o número total de mulheres e homens em estudo. Verlaan e colaboradores (2007) encontraram uma prevalência de 45,5% (5/11) e 35,7% (10/28) em indivíduos do sexo feminino e masculino, respetivamente. Plischuk e Inda (2015) encontraram uma prevalência feminina de 9,1% (3/33) e masculina de 4,5% (3/67), estas diferenças foram estatisticamente significativas. Estes dois estudos são uma minoria face a todos os outros que revelam a predominância masculina, pelo que não devem ser considerados como padrão.

A prevalência, para o sexo masculino, da presente investigação assemelha-se a alguns estudos no contexto paleopatológico. Mays (2000) encontrou uma prevalência de 20,4% (10/49) em esqueletos masculinos medievais de Ispwich Blackfriars (Inglaterra), Jankauskas (2003) verificou $18,0\pm 2,4\%$ em duas amostras esqueléticas do 1º e 2º milénios, na Lituânia e, em esqueletos holandeses, nos quais Van der Merwe e colaboradores (2012) obtiveram 20,5% (26/127). No que aos estudos do contexto clínico diz respeito, os resultados na amostra da CEI/XXI no sexo masculino, assemelham-se, de igual modo, a algumas investigações. Num estudo mais antigo, no Arizona, de Henrard e Bennet (1973 in Spagnola *et al.*, 1978), foram encontrados 25,0% de homens da população Pima com HID. Weinfeld e colaboradores (1997) verificaram 25,0% (276/1.107) de HID em pacientes hospitalares dos EUA, semelhante aos resultados de Westervels e colaboradores, (2008) de 22,7% (52/229) em pacientes holandeses. Hirasawa e colaboradores (2016), na análise radiográfica de pacientes

hospitalares japoneses verificaram valores de 23,3% (70/300) e, ainda no mesmo país, Kagotani e colaboradores (2015) obtiveram uma prevalência de 22,0% (126/573) numa base de dados de indivíduos radiografados. Quer em contexto clínico quer paleopatológico, foram já reportadas prevalências no sexo masculino superiores aos do presente estudo. Bouachie-Adjei e Bullough (1987), Kiss e colaboradores (2002b), Verlaan e colaboradores (2007), Salleem e Hawas (2014), Pappone e colaboradores (2015) e Hirasawa e colaboradores (2016). Prevalências inferiores encontram-se nos estudos de Julkunen e colaboradores (1971), Julkunen e colaboradores (1975), Mays (2000), Verlaan e colaboradores (2007), Smith e colaboradores (2013), Marques e Matos (2014) e Oliveira (2016).

Passando a referir apenas o sexo feminino, resultados semelhantes no contexto paleopatológico, são a investigação de Van der Merwe e colaboradores (2012), onde a prevalência foi de 14,2% para duas amostras de esqueletos e uma de dissecções anatómicas holandesas. No contexto clínico, equipara-se aos resultados de Weinfeld e colaboradores (1997) com uma prevalência de 15,0% em 2.364 pacientes hospitalares dos EUA. Kiss e colaboradores (2002b) obtiveram, entre 635 pacientes húngaros, 12,8% com HID e Westervels *et al.* (2008) analisaram 501 radiografias de pacientes holandeses resultando numa prevalência de 12,1% de HID. Recentemente, Hiperasawa e colaboradores (2016) registaram uma prevalência de 14,0% de HID em pacientes hospitalares analisados com recurso a tomografia computadorizada. Em contexto clínico e paleopatológico existem estudos divergentes dos obtidos nesta investigação, em relação à prevalência de HID no sexo feminino, são os de Julkunen e colaboradores (1971), Henrard e Bennet (1973), Mays (2000), Jankauskas (2003) Kacki e Villotte (2006), Marques e Matos (2014), Kagotani e colaboradores (2015) e Oliveira (2016), todos dispare inferiormente. Prevalência feminina superior apenas é reportada por Bouachie-Adjei e Bullough (1987), Verlaan e colaboradores (2007) e Pappone e colaboradores (2015).

O efeito do ano de morte foi também considerado, no entanto revelou que os casos de HID não aumentam significativamente ($\chi^2_{\text{wald}}=0,695$; $p=0,404$). Isto pode dever-se ao facto de o intervalo cronológico da presente amostra ser bastante reduzido, os indivíduos morreram entre 1982 e 2012, encontrando-se a frequência mais elevada nos anos de 1982, 1999 e 2005.

No entanto, há que ter em consideração que os estudos realizados em coleções osteológicas são feitos em material esquelético, que representam apenas os indivíduos

falecidos. Quer os estudos realizados em material esquelético, quer os estudos de contexto clínico, realizados em hospitais, não são representativos da população geral, mas de uma parte específica da população. Perceber a prevalência da doença na população geral seria importante, mas para isso não se podem utilizar apenas grupos restritos de pessoas ou esqueletos. Acresce ainda o facto de nem todos os indivíduos falecidos serem doados à CEI/XXI, pelo que a mortalidade dos indivíduos do concelho de Santarém não está representada na totalidade. Conclui-se então que o nosso estudo não corresponde à real frequência da doença, mas sim à frequência da doença num grupo restrito de indivíduos.

4.2. Distribuição das lesões

A HID tem sido caracterizada como uma doença de ossificação das enteses (região de inserção de tendões, ligamentos, ou capsulas articulares) (Mazières e Rovensky, 2000). A coluna vertebral, nomeadamente as alterações do LVCA na região torácica direita, referidas por todos os autores na documentação consultada e em todos os critérios de diagnóstico da doença, é uma constante nos esqueletos com HID (Mazieres, 2013). A coluna torácica está afetada em todos os casos de HID, seguindo-se a região lombar e depois a cervical (Resnick e Niwayama, 1976). Na região torácica, a parte inferior é a mais afetada (T6 a T11), a região cervical é igualmente afetada com mais regularidade na parte inferior (C4 a C7) e a região lombar encontra-se predominantemente afetada na parte superior (L1 a L3) (Resnick *et al.*, 1978). No presente estudo o LVCA estava ossificado ou anquilosado na coluna torácica em todos os esqueletos, contudo, a coluna cervical e lombar foram afetadas em número similar 58,5% (24/41) e 63,4% (26/41), respetivamente, não se verificando uma predominância da região lombar sobre a cervical como sugere Resnick e Niwayama (1976). A região cervical estava predominante afetada na C5 e C6, com valores percentuais de 44,4 e 36,8, respetivamente. Na região torácica, o segmento inferior, da T6 à T11, estava afetado em mais de 80,0% dos indivíduos e na região lombar o predomínio de vértebras com ossificação ou anquilose do LVCA foi superior na L1 e L2, com 51,2% e 43,6% de vértebras afetadas, respetivamente. Estes dados vão de encontro ao descrito na literatura clínica (Resnick *et al.*, 1978). A região cervical inferior, torácica inferior e lombar superior foram igualmente as mais afetadas no estudo de Oliveira (2016). Porém os

valores percentuais deste estudo foram superiores na região cervical e lombar [C5 com 44,4% dos indivíduos com ossificação do LVCA, C6 com 36,8%, L1 com 51,2% e L2 com 43,6% (presente estudo); C5 com 38,1%, igual percentagem em C2, L1 com 28,6 e L2 com 27,3 (Oliveira, 2016)], os resultados na região torácica foram semelhantes (T7 a T10 superior a 90,0% em ambos os estudos). Quando cruzadas as três regiões da coluna vertebral verifica-se que estavam afetadas simultaneamente em 43,9% dos indivíduos. Em Oliveira (2016), as três regiões da coluna vertebral foram afetadas em simultâneo em 31,8%, percentagem um pouco inferior à da amostra da CEI/XXI.

A ossificação do LVCA, sem anquilose, estava apenas presente em quatro indivíduos, sendo que os restantes apresentam um misto de ossificação e anquilose (37/4, 90,2%). A média de vértebras com ossificação do LVCA, com ou sem anquilose, por indivíduo é de 11,5 vértebras e a média de vértebras apenas com anquilose foi de 5,9 vértebras. Os testes estatísticos não permitiram verificar diferenças significativas entre número total de vértebras com ossificação do LVCA (com ou sem anquilose) considerando a idade à morte. Ou seja, não nos permite fazer uma associação entre a idade à morte e o número de vértebras afetadas, estes dois fatores não aumentam proporcionalmente um em relação ao outro. As médias dos dois sexos são estatisticamente significativas no que ao número total de vértebras afetadas diz respeito, podemos dizer que os indivíduos do sexo masculino apresentam mais vértebras com ossificação do LVCA que os do sexo feminino (Figura 3.4, capítulo 3). Quando nos referimos apenas as vértebras com anquilose do LVCA, a idade à morte foi preditor, ou seja, indivíduos de idade avançada vão apresentar mais vértebras anquilosadas se encontra na coluna vértebras do indivíduo. Nenhuma relação entre o sexo e o número de vértebras com anquilose do LVCA foi encontrada.

Outros ligamentos da coluna vertebral podem estar ossificados: o LVCP mais prevalente na região cervical (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004), o LA, principalmente nas regiões torácica e lombar (Sarzi-Puttini e Atzeni, 2004), e o LSE que pode estar envolvido em toda a coluna (Rogers e Waldron, 1995). O LVCP estava afetado apenas em 14,6% dos esqueletos, sendo que as lesões estavam restritas à parte superior da coluna cervical. A ossificação do LA manifestou-se em todas as zonas da coluna vertebral, sendo 92,7% na região cervical, 97,5% na torácica e 75,6% na lombar. O LSE estava também acometido em todas as regiões da coluna vertebral, maioritariamente na região torácica com 97,3% das colunas acometidas, seguindo-se a região lombar com 89,3% e a cervical com 10,5%. Tal como sugere a literatura o LVCP apenas se

encontrava ossificado na região cervical. O LA foi extremamente comum em todas as regiões, incluindo na região cervical, não descrita por Sarzi-Puttini e Atzeni (2004). O LSE afetou todas as regiões da coluna como sugerem Rogers e Waldron (2001), estando ossificado maioritariamente no segmento torácico. Em Oliveira (2016) o LVCP foi afetado com menos frequência (9,1%), o LA afetou 95,5% dos indivíduos com HID, na corrente investigação esteve presente em 100,0% e o LSE está ossificado em 100,0% dos indivíduos com HID em ambas as investigações. A ossificação do LVCP parece não ser um fenómeno muito comum entre os indivíduos com HID, no entanto, são conhecidos casos de ossificação do ligamento vertebral comum anterior e posterior (Ehara *et al.*, 1998). A ossificação do LVCP foi um achado frequente em pacientes masculinos, de idade avançada na população asiática, não se conhecendo o mecanismo que leva a esta ossificação (Choi *et al.*, 2006). A presença de ossificação do LA e LSE é quase uma constante nos indivíduos com HID quer no presente estudo quer em Oliveira (2016).

Também sinais de artrose nos processos posteriores e DDD foram uma constante nos indivíduos com HID desta amostra, facto que é visível quando se analisa o registo radiológico efetuado. Apesar dos critérios de Resnick (2005) não referirem a coexistência de DDD, esta ocorre frequentemente em concomitância com a HID. Isto deve-se ao facto de serem doenças comuns e ambas características de idades mais avançadas, pelo que a concomitância de osteoartrose nas apófises posteriores, a DDD e a HID podem frequentemente ser encontrada (Mader *et al.*, 2012). Os critérios utilizados neste estudo (Rogers e Waldron, 2001), possibilitam a existência de outras doenças em concomitância e a presença de DDD não é um critério de exclusão.

A preservação do espaço do disco intervertebral e a manutenção das articulações apofisárias são dois critérios auxiliares de diagnóstico que devem ser analisados (Rogers e Waldron, 2001). Estes dois critérios encontram-se preservados em todos os esqueletos na análise a “olho nu” do osso seco, no entanto, na análise radiográfica 10,0% dos indivíduos apresentavam ligeira diminuição do espaço do disco intervertebral com apenas um espaço intervertebral alterado em cada segmento radiografado e 5% com aparente anquilose das articulações apofisárias posteriores. Estes factos podem dever-se à concomitância da DDD e de artrose nas apófises posteriores das vértebras, visto que são ambas doenças características de idades mais avançadas.

A análise radiográfica foi importante para o diagnóstico diferencial, nomeadamente entre a HID, DDD e espondiloartropatias. Na DDD, para perceber se os

crescimentos surgiam ou não marginalmente e no caso da EA, para verificar se o espaço do disco vertebral e as articulações apofisárias posteriores se encontravam mantidos como nos sugerem os critérios auxiliares de diagnóstico da enfermidade (Rogers e Waldron, 2001). Na comparação radiográfica com o osso seco verificou-se que a radiografia convencional é menos informativa no que toca à visualização do LVCA, sendo que a imagem do osso seco com ossificação do LVCA é mais exuberante do que a imagem radiográfica correspondente (Figura 4.1). Porém, para a visualização da preservação do espaço do disco vertebral e manutenção do espaço das articulações apofisárias posteriores, é um método bastante eficaz. Rogers e colaboradores (1990) realizaram um estudo sobre osteoartrose do joelho onde em 24 joelhos com osteoartrose diagnosticaram a doença em 16 casos e através de radiografias apenas em 2. Este facto realça o facto da análise radiográfica nem sempre permitir identificar doenças, nomeadamente a osteoartrose (Rogers *et al.*, 1990). Estas conclusões podem estender-se a outras doenças, nomeadamente à HID e ao facto dos estudos baseados em análises radiográficas nem sempre representarem resultados reais. Complementar a análise do osso seco a “olho nu”, com análise radiográfica parece ser a melhor opção, pois são dois métodos de análise que se completam. O que não for visível a “olho nu” pode tornar-se em radiografia convencional e vice-versa.

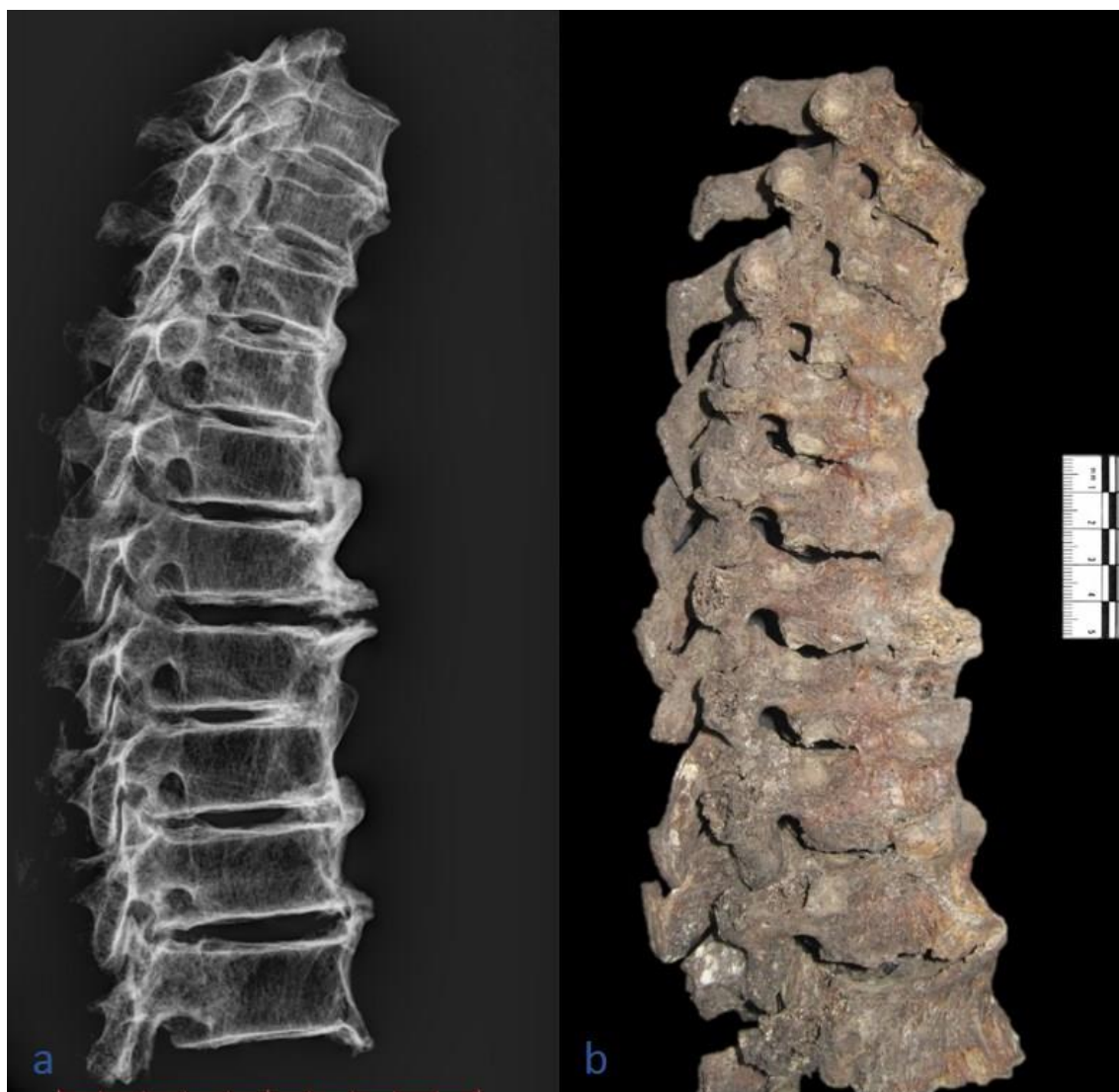


Figura 4.1: Comparação de radiografia convencional (a) com fotografia do osso seco (b) na Coleção de Esqueletos Identificados do séc. XXI: Esqueleto nº 220 com diagnóstico de hiperostose idiopática difusa, região torácica (T3 a T12), norma lateral direita. A ossificação e anquilose é mais notória e exuberante na fotografia ao osso seco do que na radiografia convencional. Escala=10cm em a e escala=5cm em b.

Foi necessário criar uma outra categoria para além do grupo de indivíduos com e sem HID. Estes apresentavam características na coluna vertebral que não permitiam incluí-los no grupo HID, mas também não permitia excluí-los com certeza. No total foram incluídos na categoria “diagnóstico indefinido” 10 indivíduos. Após a análise radiográfica concluiu-se que deste grupo, três poderiam ser considerados HID pela ossificação do LVCA ser característica da doença e pelo estado de preservação do espaço do disco intervertebral e das articulações das apófises posteriores. No entanto, estes indivíduos apresentam erosão nos ossos do carpo, metacarpo, tarso e/ou metatarso

pelo que permaneceram fora do grupo HID. Os restantes indivíduos foram afastados do diagnóstico de HID pela não preservação do disco e/ou das apófises posteriores ou por apresentarem sindesmófitos generalizados no segmento radiografado. A análise radiográfica foi extremamente importante para esclarecer dúvidas no diagnóstico destes esqueletos, nomeadamente para a visualização do espaço do disco intervertebral e articulações apofisárias.

Resnick e colaboradores (1975) foram os primeiros a considerar os entesófitos apendiculares como característicos de HID. Posteriormente, os entesófitos apendiculares foram introduzidos nos critérios de diagnóstico de Utsinger (1985) e mais tarde nos de Rogers e Waldron (2001). As lesões fora da coluna vertebral podem afetar qualquer osso periférico (Rotès-Querol, 1983). Os locais afetados com mais frequência são a ulna, pélvis, patela, tíbia e calcâneo (Cammisa *et al.*, 1998; Rogers e Waldron, 2001). Outros locais são também referidos como possíveis locais de afetação do esqueleto apendicular, nomeadamente enteses nos membros superiores e inferiores (Resnick *et al.*, 1975)

Na presente investigação, a articulação sacroilíaca encontrava-se com ossificação para-articular em mais de metade dos indivíduos (51,2%), sendo que a ossificação bilateral foi a encontrada com mais frequência (19,5%), seguindo-se a anquilose bilateral (12,2%) dos esqueletos com HID. Os outros dois locais de inserção ligamentar procurados no íliaco foram afetados com muita frequência, sendo eles a crista ilíaca (82,9%) e a tuberosidade isquiática (76,3%). Na presente investigação, a tuberosidade isquiática tinha entesófitos presentes em 76,3% e a crista ilíaca em 82,9% dos indivíduos com HID. O estudo de Rogers e Waldron (2001) está em consonância com os resultados aqui obtidos, referindo que a articulação sacroilíaca está muitas vezes acometida, sem padrão de distribuição. O crescimento sacroilíaco é para-articular e ocorre maioritariamente pela margem ântero-superior (Rogers e Waldron, 1995). Autores de estudos paleopatológicos, como Crubézy (1990) e Jankauskas (2003), referem também a tuberosidade isquiática e a crista ilíaca como dois locais anatómicos onde a entese está particularmente afetada na HID. As inserções ligamentares mais afetadas, no que aos membros superiores e inferiores diz respeito, foram a inserção do tendão de Aquiles na parte posterior do calcâneo (76,9%), a inserção dos músculos pequeno e médio glúteo no grande trocânter (75,0%) femoral, a inserção do músculo quadricípite crural na patela (75,0%) e a inserção do músculo psoas-ilíaco no pequeno trocânter (62,5%) do fémur. Este estudo exclui a ulna, referida como uma das mais

afetadas por alguns autores (Cammisa *et al.*, 1998) e inclui dois lugares de inserções ligamentares na epífise proximal do fémur, lugares referidos por Crubézy (1990) como sítios de ossificação ligamentar na HID. Ozga (2009) encontrou entesófitos apendiculares com mais frequência na ulna e calcâneo, Van der Merwe e colaboradores (2012) na ulna e patela, Plischuk e Inda (2015) na pélvis, ulna, patelas e calcâneo. Oliveira (2016) reportou prevalências elevadas nas mesmas regiões do presente estudo, a saber: a tuberosidade isquiática (90,5%), crista ilíaca (72,2%), fémur (músculo psoas-ilíaco 70,0%; músculos pequeno e médio glúteo 55,0%), patela (72,7%) e calcâneo (94,1). No corrente estudo mostrou-se que a idade à morte não é um preditor do número total de enteses com entesófitos por indivíduo, pelo que a ideia de que quanto mais idoso é o indivíduo com HID, mais entesófitos vai apresentar no esqueleto apendicular não pode ser inferida pela presente investigação, o mesmo se verifica no estudo de Oliveira (2016, *com. pess.*). Esta ausência de associação pode dever-se ao facto de não se saber quando os indivíduos começaram a desenvolver a doença e de serem todos de idade avançada, a amplitude etária da amostra é bastante reduzida.

A presença de entesófitos bilateralmente ocorreu com frequência elevada em todas as inserções ligamentares analisadas. Estes resultados podem sustentar o estudo de Littlejohn e colaboradores (1982 *in* Mader, 2009) que defende que os entesófitos característicos de HID são bilaterais. Oliveira (2016) observou diferenças estatisticamente significativas em entesófitos bilaterais, entre indivíduos com e sem HID, na inserção do músculo psoas-ilíaco no pequeno trocânter do fémur, do quadricípite crural na patela e na inserção do tendão de Aquiles no calcâneo. Van der Merwe e colaboradores (2012) obtiveram significância estatística na ulna e patela e Ozga (2009) encontrou valores superiores no calcâneo e ulna.

Resnick e colaboradores (1978) sugeriram que as alterações apendiculares tinham sido pouco valorizadas até à data. Os seus resultados no estudo do esqueleto apendicular foram tão frequentes e distintos que estes autores propuseram que o diagnóstico da doença poderá ser feito mesmo quando as alterações radiográficas na coluna são ténues. Referem ainda que a HID pode ocorrer apenas no esqueleto apendicular, mas o diagnóstico não é sugerido porque é considerada uma doença da coluna vertebral. Outros autores contrariam esta indicação referindo que as alterações da coluna são fundamentais para o diagnóstico de HID. Além disso, os entesófitos não são patognomónicos de HID, e quando encontrados de forma isolada não podem ser considerados indicativos da enfermidade, não se desenvolvendo apenas em indivíduos

afetados por esta doença (Van der Merwe *et al.*, 2012). Deste modo, as alterações raquidianas são as que fornecem um diagnóstico da doença (Mader *et al.*, 2013).

4.3. HID e Antropologia Forense

No que concerne ao estabelecimento do perfil biológico (sexo, idade à morte, afinidades populacionais e estatura), a HID poderá ser um dado auxiliar no sexo e na idade à morte. Como foi discutido na secção 4.1, na globalidade dos estudos encontrados na literatura sobre a HID, têm-se verificado que o sexo masculino e as idades mais avançadas são dois elementos importantes na ocorrência de HID, sendo estas duas variáveis significativas entre indivíduos com e sem a doença. Contudo, no nosso estudo esta relação não se verificou. Apenas quando utilizadas as duas variáveis em conjunto (sexo e idade) para perceber se são fatores preditores de HID, se verifica um aumento de indivíduos no sexo masculino, tendo estes duas vezes mais probabilidade de desenvolver HID do que os do feminino (OR=2,073). Tendo isto em consideração, pode dizer-se que, perante um indivíduo com HID de sexo desconhecido existe mais probabilidade deste ser do sexo masculino do que do feminino. Porém, os estudos não mostram diferenças de um modo consistente, o que levanta questões quanto à relevância que a HID poderia ter como auxiliar na determinação do sexo dos indivíduos. Riddler (2002), na sua dissertação apresentou um estudo sobre o uso da HID para determinar a idade à morte. Utilizou a Terry Collection para estabelecer um método de estimativa da idade através da HID. A autora dividiu os indivíduos com HID por sexo e criou cinco categorias para a HID (ausente, incipiente, suave, moderado e severo). As equações de regressão foram calculadas com base no sexo e na categoria em que o indivíduo se inseria. O grau de severidade das lesões provocadas pela doença, utilizado nas equações de regressão, foi calculado pelo volume das ossificações raquidianas e extra-raquidianas. Os resultados de *R-square* para as equações de regressão que utilizavam apenas com medidas da coluna vertebral foram baixos, portanto, a adição de medidas apendiculares à regressão foi crucial. Para indivíduos do sexo masculino com grau de incipiente/suave usa-se uma equação de regressão, para o sexo masculino de moderado/severo outra. O mesmo se aplica aos indivíduos do sexo feminino. Este estudo mostrou uma relação muito forte entre a HID e a idade, tornando

possível produzir equações de regressão que permitem estimar a idade à morte baseada no sexo e categoria de HID no esqueleto. Devem ser utilizados dados da coluna vertebral e do esqueleto apendicular em simultâneo e regressões diferentes para homens e mulheres para se conseguir bons resultados com as equações de regressão desenvolvidas. No entanto, estudos noutras populações são necessários, para se poder criar uma metodologia que se possa aplicar a todas as populações e em vários períodos temporais. Uma vez que a *Terry collection* representa uma população relativamente recente, as equações de regressão criadas por esta autora são uteis, preferencialmente, no contexto forense do que em estudos com esqueletos antigos, pelo menos até sem realizados estudos em populações antigas (Riddler, 2002).

Apesar dos nossos resultados não terem sido estatisticamente significativos e da existência de um indivíduo que desenvolveu HID muito jovem [não sendo este o primeiro caso a ser descrito na literatura, mas um fenómeno extremamente raro (Jankauskas, 2003; Marques e Matos, 2014)], a relação entre a HID e a idades avançadas parece ser óbvia. Pode dizer-se que existe a probabilidade de se tratar de um indivíduo idoso (97,6% (40/41) dos indivíduos com HID têm idade superior a 60 anos de idade à morte). Tendo em conta a associação que a maior parte dos estudos reforça entre a HID e a idade e a forte associação de Riddler (2002), podemos concluir que a HID serve para balizar a faixa etária dos indivíduos que desenvolverem esta doença.

Conhecendo a importância do perfil biológico, bem como todas as etapas na Antropologia Forense, um erro na determinação do sexo ou da idade à morte pode ter consequências gravíssimas, não permitindo a identificação positiva de um indivíduo num caso forense (Cunha e Cattaneo, 2006), podendo esse ficar sem identificação para sempre (Pinheiro e Cunha, 2006). Deste modo, mais estudos são necessários para apurar a importância que a HID poderá ter no auxílio na determinação do perfil biológico.

As modificações patológicas que se manifestam no esqueleto são o resultado do desequilíbrio entre a formação e a reabsorção de osso (Cunha, 2008). Apesar do número de doenças que deixam alterações no osso ser reduzido (Cunha, 2001), as lesões patológicas no osso são de importância indubitável no contexto forense (Pickering e Bachman, 2009b). A análise de patologias esqueléticas é extremamente importante para a identificação positiva da vítima, quando comparadas com registos médicos e radiológicos *ante mortem* (Rodriguez-Martín, 2006). Os conhecimentos de osteopatologia são uma ferramenta importante para o conhecimento da epidemiologia das doenças, tanto no que toca a esqueletos do passado como na Antropologia Forense.

Desde que a lesão patológica esteja registada no material esquelético é possível que existam registos clínicos dessa mesma patologia do indivíduo que leve à identificação positiva deste, tornando-as, assim, importantes para o antropólogo forense (Krogman e Iscan, 1986). Alguns tipos mais comuns de radiografias *ante mortem* incluem os realizados à cabeça e tórax. Muitas das características esqueléticas contidas dentro de uma radiografia ao tórax, segmento corporal com uma grande quantidade de ossos (por norma 12 pares de costelas e 24 vértebras), podem ser úteis na identificação dos indivíduos (Adams, 2007). Algumas doenças desenvolvidas durante a vida deixam marcas nos ossos que podem fornecer pistas para a identificação, uma vez que as alterações ósseas permanentes são diferentes em cada indivíduo (Pickering e Bachman, 2009b).

Ross e colaboradores (2016) desenvolveram um estudo com o intuito de avaliar características anatómicas que fossem visíveis em radiologia. O objetivo foi desenvolver um sistema padrão para definir características correspondentes na identificação positiva através da comparação radiológica. Utilizaram características radiológicas da cabeça, coluna e parte proximal do fémur. Para a coluna vertebral, os resultados obtidos foram os seguintes: na coluna cervical uma ou mais característica correspondente *ante e post mortem* é necessária para 99% de certeza de identificação positiva; na ausência da cervical, a coluna lombar exige quatro ou mais características correspondentes entre dados *ante e post mortem* para a probabilidade de 98% de identificação positiva; se não existirem quatro características lombares então serão necessárias uma ou mais características torácicas para uma probabilidade de 79% de identificação positiva (Ross *et al.*, 2016). Sendo a HID uma doença que provoca alterações da morfologia da coluna, principalmente a nível torácico, mas que pode estender-se às regiões cervical e lombar (Resnick *et al.*, 1978), é de notar que as características patológicas podem ser utilizadas para a identificação positiva em Antropologia Forense (Cunha e Cattaneo, 2006; Pickering e Bachman, 2009b). Tal como acontece com os osteófitos da osteoartrose, também o crescimento ósseo do LVCA na HID pode funcionar como fator de identidade. Os osteófitos e as ossificações nunca são iguais em duas pessoas diferentes, a forma, o contorno, a extensão pode ser comparada a raio-X *ante-mortem*, permitindo assim uma identificação positiva dos indivíduos (Cunha, 2006).

Neste estudo, foram comparados o número de vértebras com aquilose, exatamente nos mesmo segmentos vertebrais, em radiografias convencionais realizadas

com a observação feita no osso seco. Os resultados foram bastante semelhantes, sendo que a média da contagem na observação no osso seco ($\bar{x}=7,7$) foi levemente superior à contagem efetuada no raio-X ($\bar{x}=7,3$). Apesar de ambas terem sido efetuadas no osso seco, esta análise demonstra que existem poucas diferenças nas observações, revelando o potencial para a comparação entre raios-X *ante e post mortem* quando não ocorreu um tempo elevado entre os primeiros e os segundos. A HID tem uma progressão relativamente célere (10 anos de desenvolvimento), pelo que o padrão radiológico pode ser alterado num relativo curto espaço de tempo (Mader, 2008).

Os exames radiográficos são parte das ferramentas básicas da Antropologia Forense (Ross *et al.*, 2016), existindo já o termo Radiologia Forense (Raio-X, MRI, TC), devido ao peso que a radiologia tem demonstrado para vivos e mortos na Medicina Legal (Bakker *et al.*, 2016). Este estudo não nos permite tirar conclusões assertivas, pois a amostra de indivíduos radiografados utilizada era pequena e não existiam registos *ante mortem* dos mesmos. Porém, sabemos que as alterações patológicas no osso são idiossincráticas e antropólogos forenses experientes conseguem fazer identificações positivas com base nas alterações esqueléticas patológicas conhecidas *ante mortem*.

A HID não pode ser diretamente associada à obesidade, como sugerem Rogers e Waldron (2001), pois os estudos sobre este tema são contraditórios. A prevalência das alterações hipertróficas na diabetes é superior à prevalência na população geral, parecendo existir uma tendência para afetar pessoas com diabetes tipo 2 e obesas (Arkkila e Gautier, 2003). Kiss e colaboradores (2002a) testaram o elevado índice de massa corporal, níveis de ácido úrico e a diabetes *mellitus* em pacientes com HID. Os resultados foram positivos no índice de massa corporal, mas não em relação aos níveis de ácido nem à presença de diabetes *mellitus*. Sugeriram que é provável que os pacientes com HID que apresentem histórico de diabetes *mellitus*, tivessem ganho mais peso e os seus índices de massa corporal fossem mais elevados (Kiss *et al.*, 2002 a). Contudo, Sencan e colaboradores (2005) estudaram a prevalência da HID em 133 doentes diabéticos e 133 não diabéticos com concordância de sexo, peso e idade. Este estudo contraria a associação da HID à diabetes *mellitus*, pois não foram descobertas diferenças estatisticamente significativas entre a prevalência de HID nos pacientes com e sem diabetes *mellitus* (Sencan *et al.*, 2005). Esta falta de concordância não nos permite, em Antropologia Forense, ligar um caso de HID à obesidade por si só.

4.4. Limitações

Aquando da realização desta dissertação foram surgindo algumas limitações. Para começar, apesar de esta ser uma coleção de esqueletos identificados, são desconhecidas algumas características dos indivíduos da coleção que nos permitiria alongar a discussão sobre a doença. São exemplo disso a profissão, estatuto socioeconómico e causa de morte, três pontos que, normalmente, se conhecem de coleções osteológicas, nomeadamente de coleções um pouco mais antigas como a Coleção de Esqueletos Identificados da Universidade de Coimbra (Rocha, 1995) e a Coleção de Esqueletos Identificados do Museu Bocage (Cardoso, 2006). Não tendo estes dados, nada se pode concluir acerca da associação entre a HID e o modo de vida monástico, como tem sido sugerido por vários autores, como é o caso de Waldron (1985), Rogers e Waldron (2001) e Verlaan e colaboradores (2007). Uma outra limitação das coleções osteológicas é o facto de não permitirem prever a prevalência para a população geral, apenas dando informações sobre os valores de morbidade e mortalidade (Wood *et al.*, 1992).

Nos 227 esqueletos analisados da coleção encontraram-se muitos indivíduos com colapsos vertebrais, pelo que foram excluídos do diagnóstico positivo de HID. Mesmo quando as alterações da coluna eram típicas de HID, um colapso vertebral, em qualquer segmento da coluna, exclui o indivíduo do possível diagnóstico da doença. Os crescimentos ósseos em colunas com colapsos vertebrais podem surgir como compensação àquela alteração específica da coluna, o que em nada se relaciona com a ossificação do LVCA que acontece na HID (Mann e Hunt, 2005).

O diagnóstico diferencial entre a HID e outras patologias que afetam o esqueleto de forma semelhante é realmente uma dificuldade neste tipo de investigações. Tal como sugeriu Mader (2012), a coexistência da HID com osteófitos característicos de DDD é frequente e a destriça entre ambos pode tornar-se uma tarefa difícil, bem como a diferenciação entre HID e as EP (Mader *et al.*, 2012). As dificuldades no diagnóstico diferencial foram um dos motivos que levaram à realização de Raio-X, o que por si acarretou outras limitações. Em alguns casos não se conseguiu realizar as radiografias em norma lateral devido à fusão de costelas em ambos os lados da coluna, impossibilitando o posicionamento das vértebras lateralmente. A sobreposição de

estruturas ósseas é também um limite relevante, já que muitas vezes não permitiu a visualização das estruturas pretendidas sem suscitar dúvidas.

Um outro facto que teria sido extremamente interessante de analisar teria sido existência de dados clínicos, nomeadamente de Raio-X *ante mortem*. Teria assim sido possível comparar o Raio-X *ante mortem* com o *post mortem*, e tirar conclusões mais precisas sobre o potencial da HID como fator de individualização em Antropologia Forense.

5. Conclusão

A HID é um distúrbio esquelético que afeta a coluna vertebral, predominantemente a região torácica direita, devido à ossificação do LVCA (Resnick e Niwayama, 1976) e ossificação de enteses apendiculares (Resnick *et al.*, 1975). A real prevalência da HID permanece desconhecida, devido essencialmente a três fatores. Ser, na maioria dos casos, assintomática (Mader *et al.*, 2013; Nascimento *et al.*, 2014), as amostras hospitalares e paleopatológicas não representam a população, revelam apenas a morbidade e mortalidade da população (Wood *et al.*, 1992) e os critérios de diagnóstico desta doença não se encontram uniformizados (Zincarelli *et al.*, 2012).

Na amostra da CEI/XXI, a prevalência de HID é de 18,1% (41/227). Entre eles, 23,1% (25/108) pertenciam ao sexo masculino e 13,4% (16/119) ao feminino (segundo critérios de Rogers e Waldron, 2001). A prevalência masculina revelou-se o dobro da feminina. O indivíduo mais jovem com diagnóstico de HID tinha 31 anos de idade à morte e o mais idoso 92 anos. A média de idades dos indivíduos com HID na amostra é de 78,0 anos.

As alterações raquidianas da doença foram notórias especialmente do lado direito da coluna vertebral torácica. Os três segmentos da coluna vertebral estavam afetados em 18 dos 41 indivíduos com HID. Observaram-se, predominantemente, entesófitos apendiculares nos dois locais analisados da pélvis (tuberosidade isquiática e crista ilíaca) músculo pequeno e médio glúteo no grande trocânter e músculo psoas-ilíaco no pequeno trocânter do fêmur, músculo quadricípite crural na patela e inserção do tendão de Aquiles na parte posterior do calcâneo. Todos estes locais de entese revelaram uma prevalência de 75% ou superior entre os indivíduos com HID. As alterações extra-raquidianas devem ser utilizadas apenas para confirmar a doença, sendo as alterações da ráquis que conferem o diagnóstico definitivo à doença.

A etiologia da doença permanece atualmente desconhecida. As associações mais frequentes estão relacionadas com as doenças metabólicas (nomeadamente a diabetes *mellitus* e a obesidade) e cardiovasculares (Mader *et al.*, 2009). Mais estudos sobre este tema são necessários para que seja obtido o consenso sobre a etiologia da HID.

O estatuto socioeconómico elevado tem vindo a ser associado à HID (Rogers e Waldron, 2001). No presente estudo, nada se pode concluir acerca desta associação.

A coexistência da HID com a DDD foi uma constante e visto que são ambas doenças ligadas a indivíduos de idade avançada, é possível que estas doenças se desenvolvam conjuntamente.

As diferenças entre o sexo dos indivíduos com e sem HID foram estatisticamente significativas quando se considerou o efeito da idade à morte. O mesmo não se verificou quanto à idade à morte dos indivíduos com e sem HID. O ano de morte, não foi estatisticamente significativo entre os indivíduos com e sem HID

As conclusões que da associação da HID com a Antropologia Forense são ainda poucas. Sabemos que este estudo segue o padrão, ou seja, predominância do sexo masculino e indivíduos idosos. Podemos dizer que existe uma clara relação entre a HID, o sexo e a idade à morte. Um contratempo é o facto de existir um indivíduo que desenvolveu HID muito jovem (31 anos). Casos de HID em idades inferiores a 40 anos raramente são descritos na literatura, pelo que este facto não deve ser um impedimento para a ligação da HID à idade à morte. Para contrabalançar, 40/41 desenvolveram HID apenas a cima dos 60 anos de idade. Mais estudos sobre esta tema deveriam se efetuados, nomeadamente em amostras de maior dimensão. Conclui-se que a HID pode ser um bom fator de individualização para a Antropologia Forense. Esta efemeridade reúne características idiossincráticas, que aquando a existência de radiografias *ante mortem* podem cruzar-se com radiografias *post mortem* e levar à identificação positiva de um indivíduo. Investigações comparativas requerem-se, para fortalecer esta conclusão.

A patologia no esqueleto tem estado em desenvolvimento nas últimas décadas devido ao “boom” da paleopatologia (Rodríguez-Martín, 2006). Existe muito por investigar, muitas vertentes a explorar e muitos métodos por uniformizar. As investigações sobre a HID são ainda poucas e a uniformização dos critérios de diagnóstico seria um avanço crucial para a comparação direta de prevalências em vários pontos geográficos e temporais (Rogers e Waldron, 2001).

O contributo da paleopatologia para a Antropologia forense é um campo novo e promissor. Comparando os registos patológicos *ante mortem* com o osso seco ou com os registos *post mortem* pode ajudar na identificação positiva de um indivíduo que, na ausência destas informações, poderia ficar sem identificação para sempre (Rodríguez-Martín, 2006).

6. Bibliografia

Adams, B. J. 2007. Positive Identification. In: Adams, B. J. *Forensic Anthropology*. New York, Chelsea House Publishers: 76-81.

Aekkila, P. E. T.; Gautier, J-F. 2003. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Practice & Research clinical Rheumatology*, 17 (6): 945-970.

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.

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.

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

Bakker, H. M.; Soerdjbalie-Maikoe, V.; Kubat, B.; Maes, A.; Bakker, B. S. 2016. Forensic imaging in legal medicine in the Netherlands: Retrospective analysis of over 1700 cases in 15 years' experience. *Journal of Forensic Radiology and imaging*, 6: 1-7.

Berg, G. E. 2013. Determining the Sex of Unknown Human Skeletal Remains. In: Tersigni-Tarrant, M. T. A.; Shirley, N. R. (eds.): *Forensic Anthropology: An Introduction*. Boca Ratón, CRC Press: 139-160.

Berthelot, J-M.; Le Goff, B.; Maugars, Y. 2013. Pathogenesis of hyperostosis: A key role for mesenchymatous cells? *Joint Bone Spine*, 80: 592-596.

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

Boachie-Adjei, O.; Bullough, P. G. 1987, Incidence of Ankylosing Hyperostosis of the Spine (Forestier's Disease) at Autopsy. *The Spine Journal*, 12(8): 739-743.

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

Brooks, S.; Suchey, J. M. 1990. Skeletal age determination based on the os pubis: a comparison of the Acsádi-Nemeskéri and Suchey-Brooks methods. *Human Evolution*, 5 (3): 227-238.

Buikstra, J.; Ubelaker, D. 1994. Documentation of sex differences and age changes in adults. In: Buikstra, J.; Ubelaker, D. (eds.): *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:15-38.

Buikstra, J.; Ubelaker, D. 1994. Intra- and Inter-observer error. In: Buikstra, J.; Ubelaker, D. (eds.): *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: 183-184.

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

Cardoso, H. 2006. Brief Communication: The collection of identified human skeletons housed at the Bocage Museum (National Museum of Natural History), Lisbon, Portugal. *American Journal of Physical Anthropology*, 129 (2): 173-176.

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

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

Christensen, A. M.; Anderson, B. E. 2013. Methods of Personal Identification. In: Tersigni-Tarrant, M. T. A.; Shirley, N. R. (eds.): *Forensic Anthropology: An Introduction*. Boca Ratón, CRC Press: 397-420.

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. 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.

Cunha, 2006. Pathology as a Factor of Personal Identity in Forensic Anthropology. In: Schmit, A.; Cunha, E.; Pinheiro, J. (eds.): *Forensic Anthropology and Medicine: Complementary Sciences From Recovery to Cause of Death*. New Jersey, Humana Press: 333-358.

Cunha, E.; Cattaneo, C. 2006. Forensic Anthropology and Forensic Pathology: The State of the Art. In: Schmit, A.; Cunha, E.; Pinheiro, J. (eds.): *Forensic Anthropology*

and Medicine: Complementary Sciences From Recovery to Cause of Death. New Jersey, Humana Press: 39-56.

Cunha, E.; Wasterlain, S. 2007. The Coimbra identified osteological collections. IN: *Documenta Archaeobiologiae*. Munique.

Curate, J. F. T. 2010. *O perímetro do declínio: Osteoporose e fracturas de fragilidade em três amostras osteológicas identificadas portuguesas: séculos XIX & XX*. Dissertação em Antropologia Biológica, Departamento ciências da Vida, Universidade de Coimbra.

Dutta, S.; 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 (supl 1): 379-S384.

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

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.

Ferreira, M.T.; Vicente, R.; Navega, D.; Gonçalves, D.; Curate, F.; Cunha, E. 2014. A new forensic collection housed at the University of Coimbra, Portugal: The 21st century identified skeletal collection. *Forensic Science International*, 245: 202.e1-5.

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.

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.

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

Hirasawa, A.; Wakão, N.; Kamiya, M.; Takeuchi, M.; Kawanami, K.; Murotani, K.; Matsou, T.; Deie, M. 2016. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in

Japan - the first report of measurement by CT and review of the literature. *Journal of Orthopaedic Science*, 21: 287-290.

Hlavenková, L.; Gábor, O.; Běňuš, R.; Smrčka, V.; Jambor, J.; Hajdu, T. 2013. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis from Roman Hungary. *Journal of Biological and Clinical Anthropology*, 70/3: 261-271.

Holgate, R. L. V.; Steyn, M. 2016. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis: Diagnostic, Clinical, and Paleopathological Considerations. *Clinical Anatomy*, 29: 870-877.

Iscan, M. Y.; Loth, S. R.; Wright R. K. 1984. Metamorphosis at the Sternal Rib End: A New Method to Estimate Age at Death in White Males. *American Journal of Physical Anthropology*, 65: 147-156.

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.; Pyorala, 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.

Kagotani, R.; Yohida, M.; Muraki, S.; Oka, H.; Hashizume, H.; Yamada, H.; Enyo, Y.; Ishimoto, Y.; Teraguchi, M.; Tanaka, S.; Nakamura, K.; Kawaguchi, H.; Akune, T.; Yoshimura, N. 2015. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 33: 221-229

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.; Szilagy, 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.

Kozanoglu, E.; Guzel, R.; Guler-Uysal, F.; Goncu, K. 2002. Coexistence of Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis and Ankylosing Spondylitis: A case Report. *Clinical Rheumatology*, 21: 258-260.

Klepinger, L. L. 2006. Skeletal Markers of Activity and Life History. In: Klepinger, L. L. (ed.): *Fundamentals of Forensic Anthropology*. New Jersey, Wiley-Liss: 89-98.

Kranenburg, H-J.; Hazewinkel, H. A. W.; Meji, B. P. 2014. Naturally Occurring Spinal Hyperostosis in Dogs as a Model for Human Spinal Disorders. *ILAR 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.

Krogman, W. M.; Iscan, M. Y. 1986. Factors of Individualization. In: Krogman, W. M.; Iscan, M. Y. (eds.): *The Human Skeleton in Forensic Medicine*. Springfield, Charles C Thomas: 376-412.

Lacout, A.; Lebreton, C.; Mompoin, D.; Mokhtari, S.; Vallée, C. A.; Carlier, R. Y. 2009. CT e MRI of spinal neuroarthropathy. *American Journal of Roentgenology*, 193 (6): W505-W514.

Lagier, R.; Baud, C. A. 1989. Diffuse Enthesopathic Hyperostosis – Anatomical and Radiological Study on a Macerated Skeleton. *Fortschr. Röntgenstr*, 129 (5): 588-597.

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

Lamendin, H.; Baccino, E.; Humbert, J.F.; Tavernier, J.C.; Nossintchouk, R.M.; Zerilli, A. 1992. A simple technique for age estimation in adult corpses: the two criteria dental method. *Journal of Forensic Sciences* 37 (5):1373-1379.

Littlejohn, G. O. 1985. Insulin and new bone formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clinical rheumatology*, 4 (3): 294-300.

Lovejoy, C. O.; Meindl, R. S.; Pryzbeck, T. R.; Mensforth, R. P. 1985. Chronological Metamorphosis of the Auricular Surface of the Ilium: A New Method for the Determination of Adult Skeletal age at Death. *American Journal of Physical Anthropology*, 64: 15-28.

Lugo, G.; Pena, L.; Cordido, F. 2012. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *International Journal of Endocrinology*, 2012: 540398.

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

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

Mader, R.; Lavit, I. 2009. Diabetes mellitus and hypertension as risk factors for early diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Osteoarthritis and Cartilage*, 17: 825-828.

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.; Sarzi-Puttini, P.; Atzeni, F.; Olivieri, I.; Pappone, N.; Verlaan, J-J.; Buskila, D. 2009. Extraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Rheumatology*, 48: 1478-1481.

Mader, R.; Buskila, D.; Verlaan, J.-J.; Atzeni, F.; Olivieri, I.; Pappone, N.; Di Girolamo, C.; Sarzi-Puttini, P. 2012. Developing new classification criteria for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: back to square one. *Rheumatology*, 52 (2): 326-330.

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.

Maertens, M.; Mielants, H.; Verstraete, K.; Veys, E.M. 1992. Evaluation of the Involvement of Axial Entheses and Sacroiliac Joints in Relation to Diagnosis: Comparison among Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH), Osteoarthritis and Ankylosing Spondylitis. *Clinical rheumatology*, 11(4): 551-557.

Mann, R. W.; Hunt, D. R. 2005. Diseases of Individual Bones. In: Mann, R. W.; Hunt, D. R. (eds.): *Photographic Regional Atlas of Bone Disease: A Guide to Pathologic and Normal Variation in The Human Skeleton*. 3rd Edition. Springfield, Charles C Thomas: 19-173.

Marçal, N.; Pereira, G.; Soares, J.; Gonçalves, M.; Godinho, T. 2010. Hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH): Uma Causa de disfagia. *Revista portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérebro-Facial*, 48 (3): 155-157.

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.

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

Mazières, B.; Rovensky, J. 2000 Non-inflammatory enthesopathies of the spine: a diagnostic approach. *Baillière´s Clinical Rheumatology*, 14(2): 201-217.

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

Miedany, Y. M.; Wassif, g.; El Baddini, M. 2000. Diffuse idiopathic skeletal Hyperostosis (DISH): Is it a vascular aetiology? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 18: 193-200.

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

Morôco, J. (ed.): 2011. *Análise estatística com o SPSS Statistics*. 5th edition.

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.

Oliveira, A. 2016. *A hiperostose idiopática difusa na Coleção de Esqueletos Identificados: critérios de diagnóstico e comorbidades*. Dissertação de Mestrado de Evolução e Biologia Humanas. Departamento de Ciências da Vida, Universidade de Coimbra.

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. *Clinical Rheumatology*, 15(2): 121-124.

Pappone, N.; Di Minno, M.N.; Iervolino, S.; Lupoli, R.; Mader, R.; Zincarelli, C.; Peluso, R. 2015. The impact of concomitant diffuse idiopathic skeletal hyperostosis on the achievement of minimal disease activity in subjects with psoriatic arthritis. *Rheumatology international*, 35(12): 2041-2046.

Pickering, R.; Bachaman, D. 2009a. Ten Key Questions. In: Pickering, R.; Bachaman, D. (ed.): *The use of Forensic Anthropology*. 2nd edition. Boca Ratón, CRC Press: 71-102.

Pickering, R.; Bachaman, D. 2009b. Skeletal Trauma and Identifying Skeletal Pathology. In: Pickering, R.; Bachaman, D. (ed.): *The use of Forensic Anthropology*. 2nd edition. Boca Ratón, CRC Press: 145-167.

Pinheiro, J. 2006. Cecay Process of a Cadaver. In: Schmit, A.; Cunha, E.; Pinheiro, J. (eds.): *Forensic Anthropology and Medicine: Complementary Sciences From Recovery to Cause of Death*. New Jersey, Humana Press: 85-116.

Pinheiro, J.; Cunha, E. 2006. Forensic Investigation of Corpses in Various States of Decomposition: A Multidisciplinary Approach. In: Schmit, A.; Cunha, E.; Pinheiro, J. (eds.): *Forensic Anthropology and Medicine: Complementary Sciences From Recovery to Cause of Death*. New Jersey, Humana Press: 159-196.

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.

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. (ed.): *Reumatologia. Clínica e terapêutica das doenças reumáticas II*. Volume 2. Lisboa, Lidel: 230-240.

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.; 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.

Riddle, J. E. 2002. *Using diffuse idiopathic skeletal hyperostosis to determine age at death*. University of Nevada, Las Vegas.

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

Rodriguez-Martin, C. 2006. Identification and Differential Diagnosis of Traumatic Lesions of the Skeleton. In: Schmit, A.; Cunha, E.; Pinheiro, J. (eds.): *Forensic Anthropology and Medicine: Complementary Sciences From Recovery to Cause of Death*. New Jersey, Humana Press: 197-223.

Rogers, J.; Watt, I; Dieppe, P. 1981. Arthritis in Saxon and medieval Skeletons. *British medical journal*, 283: 1668-70.

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.; Watt, I; Dieppe, P. 1990. Comparison of visual and radiographic detection of bony changes at the knee joint. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 300 (6721): 367-368.

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

Rogers, J. 2000. The paleopathology of joint disease. In: Cox, M.; Mays, S. (eds.): *Human Osteology in Archaeology and Forensic Science*. London, Greenwich Medical Media: 163-182.

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

Ross, A. H.; Lanfear, A. K.; Maxwell, A. B. 2016. Establishing Standards for Side-by-Side Radiographic Comparisons. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 37 (2): 86-94.

Rotés Querol, J. 1984. Hiperostosis anquilosante vertebral. In: Rotés Querol, J. (ed.): *Reumatología Clínica*. Barcelona, ESPAXS: 462-476.

Rotschild, B. M. 1987. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis as Reflected in the Paleontologic 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.

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

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

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.

Sieper, J.; Rudwaleit, M.; Khan, M. A.; Braun, J. 2006. Concepts and epidemiology of spondylarthritis. *Best Practice & Research clinical Rheumatology*, 20 (3): 401-417.

Smythe, H. A.; Littlejohn, G. 1999. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. In: Klippel, J. H.; Dieppe, P. A. (eds.): *Rheumatology*. Volume 2. 2nd Edition. London, Mosby: 10.1-10.6.

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.

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.

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.

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.

Tsukahara, S.; Miyazawa, N.; Akagawa, H.; Forejtova, S.; Pavelka, K.; Tanaka, T.; Toh, S.; Tajima, A.; Akiyama, I.; Inoue, I. 2005. COL6A1, the Candidate Gene for Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament, Is Associated With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Japanese. *The Spine Journal*, 30(20): 2321-2324.

Ubelaker, D. H. 2006. Introduction to Forensic Anthropology. In: Schmit, A.; Cunha, E.; Pinheiro, J. (eds.): *Forensic Anthropology and Medicine: Complementary Sciences From Recovery to Cause of Death*. New Jersey, Humana Press: 3-12.

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.

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.

Vernon.Roberts, B.; Pirie, C. J.; Trenwith, V. 1974. Pathology of the dorsal spine in ankylosing hyperostosis. *Annals of the Rheumatic Disease*, 33: 281-288.

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

Verlaan, J-J.; Boswijk, P. F. E.; Ru, J. A.; Dhert, W. J. A.; Oner, C. 2011. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine: an underestimated cause of dysphagia and airway obstruction. *The Spine Journal*, 11: 1058-1067.

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

Vlam, K.; Loris, R. J. U.; Luyten, F. P. 2006. Mechanisms of Pathologic New Bone Formation. *Current Rheumatology Reports*, 8: 332-337.

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.

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

Wood, J. W.; Milner, G. R.; Harpending, H. C.; Weiss, K. M. 1992. The Osteological Paradox: Problems of Inferring Prehistoric Health from Skeletal Samples. *Current Anthropology*, 33 (4): 343-370.

World Health Organization. 2015. *Data and Statistics Portugal*. World Health Organization. [Consultado em 08-07-2017]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/countries/portugal/data-and-statistics>.

World Health Organization. 2016. *Life Expectancy increased by 5 years since 2000, but health inequalities persist*. Geneva: World Health Organization.

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.

Zochling, J.; Brandt, J.; Braun, J. 2005. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on indifferntiated spondyloarthritis. *Reumatology*, 44: 1483-1491.

Apêndices

Apêndice I – Ficha de Registo I.

Coleção de Esqueletos Identificados do Séc. XXI	
Data de observação	
Esqueleto nº	

Coluna vertebral

	Nº de vértebras			Ossificação/ Anquilose	DDD	Artrose nas apófises posterior
	Presente	Ausente	Observável			
Cervical						
Torácica						
Lombar						
Total						

Pélvis

	Presente/Ausente	Fusão
Osso ilíaco		
Sacro		

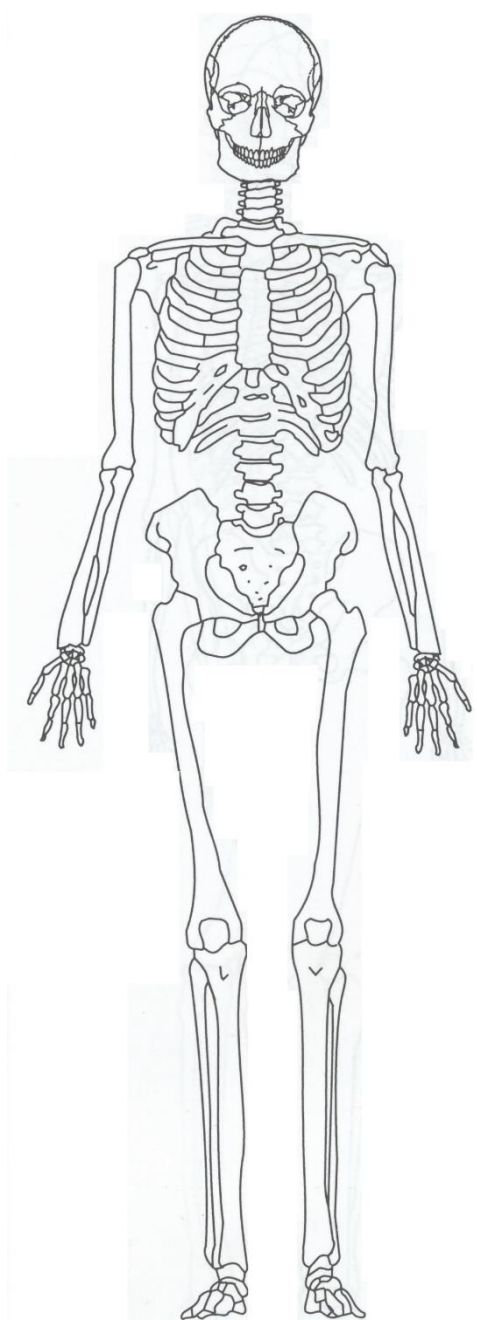
Esqueleto apendicular

	Presente/Ausente
Ossos do membro superior	
Ossos do membro inferior	

Observações:

Apêndice II – Ficha de registo II.

Coleção de Esqueletos Identificados do Séc. XXI	
Data de Observação	
Esqueleto n°	
Idade	
Sexo	

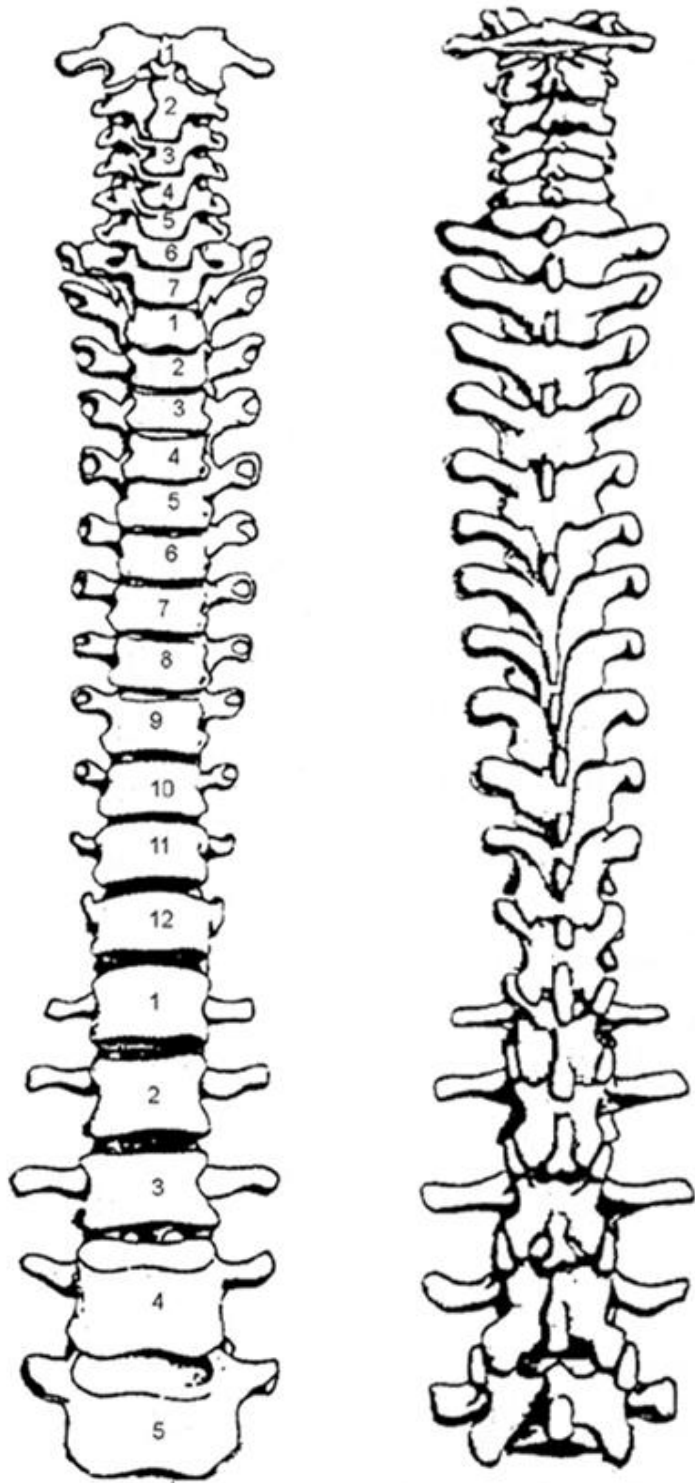


	Ausente
	Presente
	Não Observável
	Entesófitos
	Artrose
	Anquilose para-articular
	Anquilose Intra-articular

Coluna vertebral

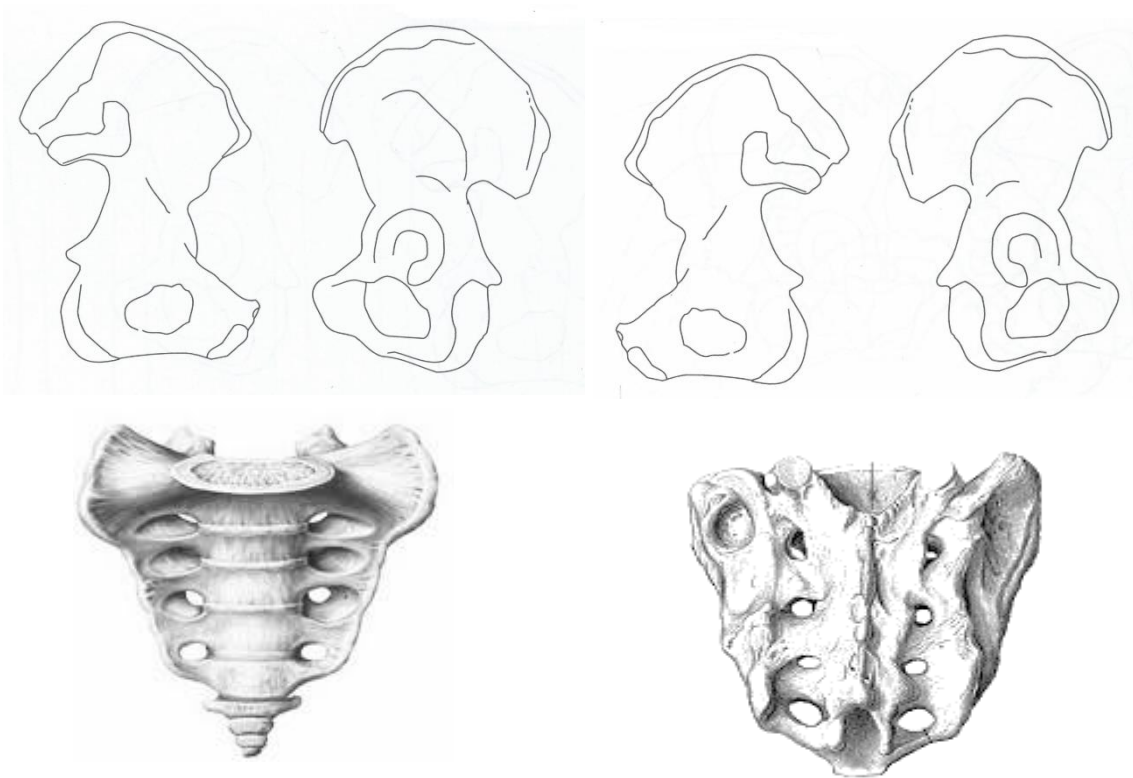
	A/P/NO	OLVCA		OLVCP	OLA	OLSE	Osteófitos	Sindesmófitos	DDD	Artrose AP
		c/A	s/A							
Atlas										
Áxis										
C3										
C4										
C5										
C6										
C7										
T1										
T2										
T3										
T4										
T5										
T6										
T7										
T8										
T9										
T10										
T11										
T12										
L1										
L2										
L3										
L4										
L5										

	Articulações apofisárias	Espaços intervertebrais	Esterno - clavicular	Esterno - costais	Costo - vertebrais
Preservado					
Anquilose inter-articular					
Anquilose intra-articular					

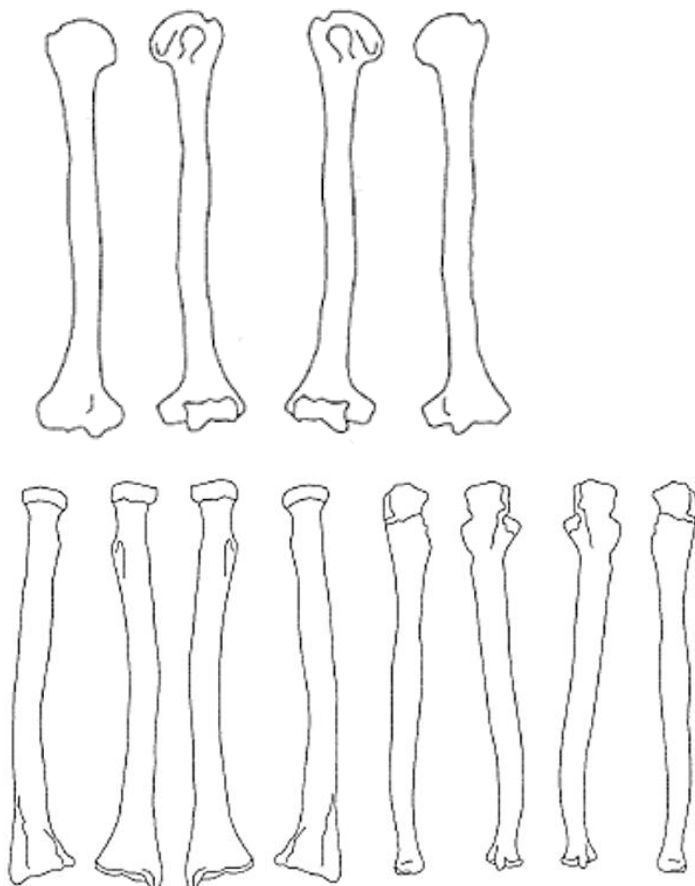


	Anquilose para-articular
	Anquilose intra-articular
	Ossificação
	Sindesmófitos
	Osteófitos
	Artrose

Pélvis

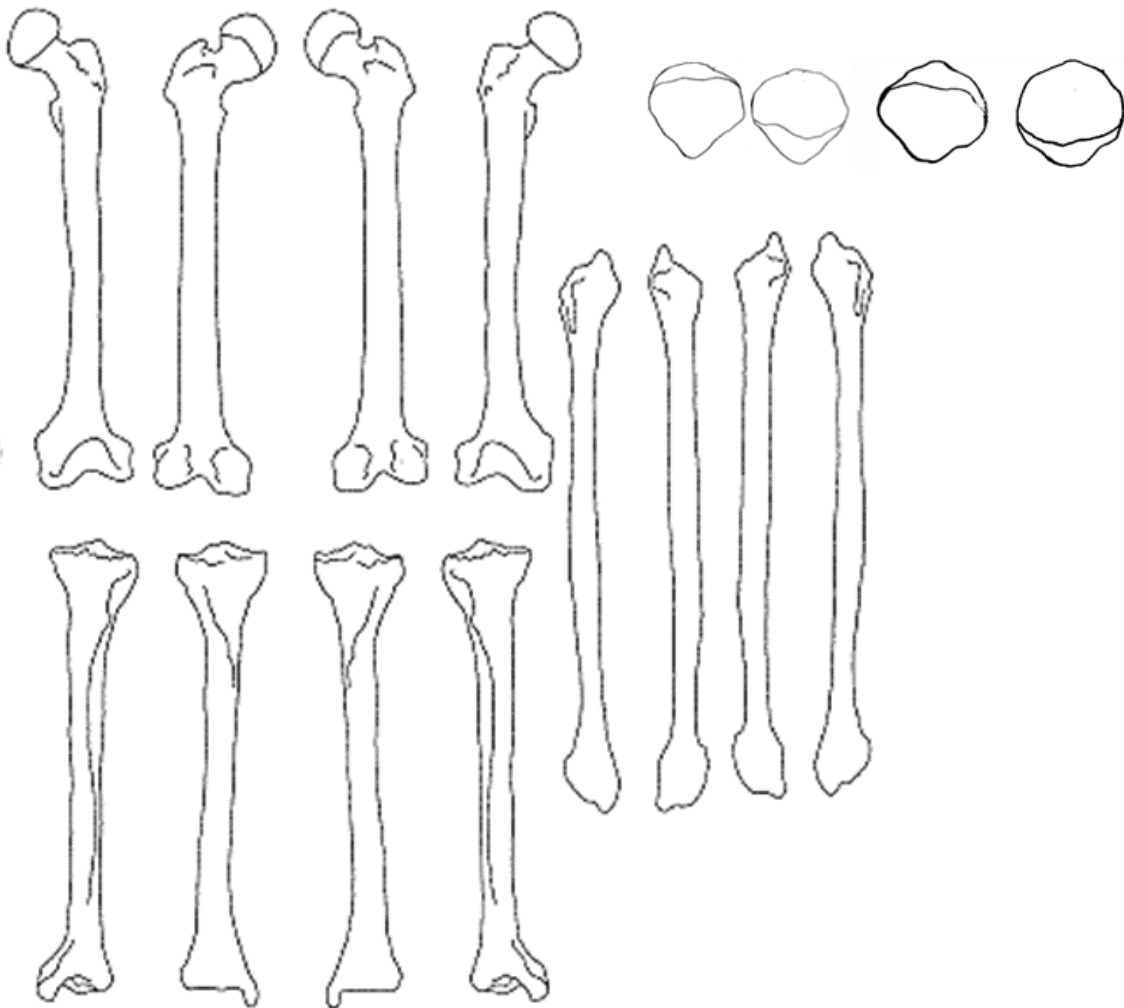


Ossos longos dos membros superiores

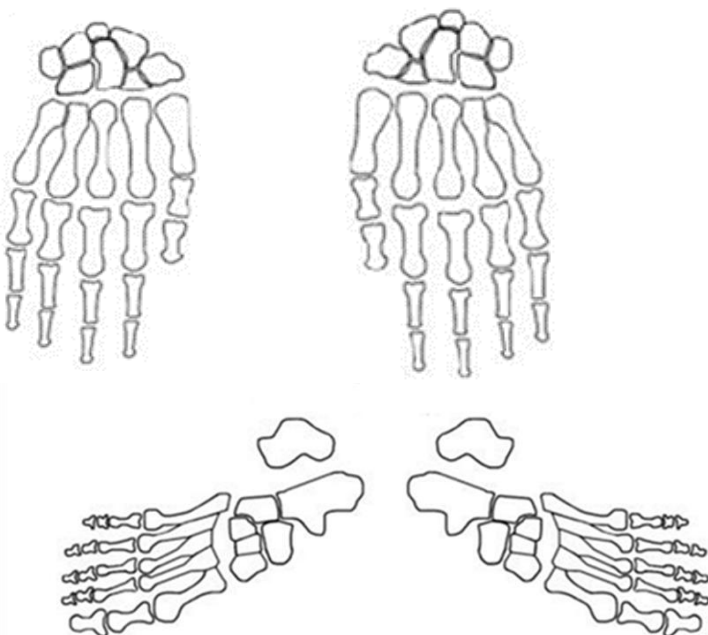


	Ausente
	Presente
	Não Observável
	Entesófitos
	Artrose
	Anquilose para-articular
	Anquilose Intra-articular

Ossos longos dos membros inferiores



Pés e mãos



<input type="checkbox"/>	Ausente
<input type="checkbox"/>	Presente
<input type="checkbox"/>	Não Observável
<input type="checkbox"/>	Entesófitos
<input type="checkbox"/>	Artrose
<input type="checkbox"/>	Anquilose para-articular
<input type="checkbox"/>	Anquilose Intra-articular

Apêndice III – Lista de indivíduos radiografados e respetiva região vertebral.

Nº do esqueleto	Diagnóstico	Região vertebral
CEI/XXI – 6	Indefinido	T3 a L2
CEI/XXI – 17	Indefinido	T6 a L1
CEI/XXI – 28	Indefinido	T4 a T12
CEI/XXI – 55	Indefinido	T4 a T12
CEI/XXI – 58	Indefinido	T7 a T12
CEI/XXI – 59	HID	T6 a T12
CEI/XXI – 64	HID	T4 a L1
CEI/XXI – 65	Indefinido	T3 a T12
CEI/XXI – 71	HID	T5 a L1
CEI/XXI – 73	HID	T3 a L2 (radiografado por secções)
CEI/XXI – 83	HID	T4 a L1
CEI/XXI – 85	HID	T3 a L11
CEI/XXI – 113	Indefinido	T3 a L1
CEI/XXI – 115	Indefinido	C5 a Sacro (radiografado por secções)
CEI/XXI – 119	HID	T7 a L2
CEI/XXI – 134	Indefinido	T3 a T12
CEI/XXI – 160	HID	T3 a L2
CEI/XXI – 168	HID	T2 a L1
CEI/XXI – 176	HID	C5 a T12
CEI/XXI – 180	HID	T3 a T12
CEI/XXI – 187	HID	T2 a T12
CEI/XXI – 193	HID	T3 a T9
CEI/XXI – 214	Indefinido	C7 a L5 (radiografado por secções)
CEI/XXI – 215	HID	T1 a L3
CEI/XXI – 220	HID	T3 a L12
CEI/XXI – 222	HID	T2 a T10
CEI/XXI – 227	HID	T7 a L1
CEI/XXI – 234	HID	T4 a T12
CEI/XXI – 239	HID	T5 a T12
CEI/XXI – 246	HID	C2 a C5 e C7 a L3 (radiografado por secções)

Legenda: Nº - Número; C – cervical; T – Torácica; L – Lombar.

Apêndice IV – Critérios de diagnóstico radiográfico da HID segundo Resnik e Kransdorf (2005).

- Calcificação fluida e ossificações no aspeto ântero-lateral de pelo menos quatro corpos vertebrais contíguos (mais comum nas vértebras torácicas com predileção pelo lado direito; nas cervicais e lombares não parece haver preferência de lateralidade);
- Preservação relativa da altura dos discos intervertebrais no segmento vertebral envolvido e ausência de alterações extensas de doença degenerativa do disco (inclui fenómeno de vacou e esclerose da margem do corpo vertebral);
- Ausência de anquilose óssea de articulações apofisárias e erosão, esclerose ou fusão intra-articular da articulação sacroilíaca.