

# **Epidemiologia, Fatores de Risco e Agregação Familiar da Osteoartrose Avançada da Anca e Joelho: a Realidade da Ilha Terceira**

Dissertação de Mestrado

Luís Paulo Pontes Ferraz Pinheiro

Mestrado em  
**Ciência Biomédicas**



Ponta Delgada  
[2024]

# **Epidemiologia, Fatores de Risco e Agregação Familiar da Osteoartrose Avançada da Anca e Joelho: a Realidade da Ilha Terceira**

Dissertação de Mestrado

Luís Paulo Pontes Ferraz Pinheiro

## **Orientadores**

Professora Doutora Manuela Lima

Professora Catedrática

Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade dos Açores

Doutora Mafalda Raposo

Investigadora

Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto

Doutor Jácome Armas

Diretor de Serviço

Serviço Especializado de Epidemiologia e Biologia Molecular (SEEBMO)

Dissertação de Mestrado submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas

## **Agradecimentos**

Começo por agradecer à minha família, sem eles nada disto teria sido possível. À minha mulher, Susana, pelo amor e inesgotável paciência e compreensão com que me tem acompanhado todos estes anos, com sacrifícios pessoais, para que eu possa evoluir profissionalmente. Ao João, ao Pedro e à Isabel, meus filhos, pelas inúmeras horas de alegria; fazem-me esquecer todos os meus problemas, mostrando-me que é tão fácil ser feliz quando não se tem preocupações! À minha mãe e ao meu pai, que me motivam e apoiam em todo o meu percurso académico e profissional; sei que, mesmo que todos os outros falhem, eles estarão lá.

Aos meus orientadores, Professora Doutora Manuela Lima, Doutora Mafalda Raposo e Doutor Jácome Ármaz, pelos muitos ensinamentos transmitidos e muitas horas de reuniões de trabalho, com discussões científicas enriquecedoras.

A todos os meus colegas de trabalho, que sempre mostraram disponibilidade para me ajudar neste desafio. Ao Diretor de Serviço de Ortopedia, Dr. Fernando Artur, pela facilitação nos ajustes efetuados nas minhas atividades assistenciais, nesta fase de mestrado. Aos técnicos superiores do SEEBMO, Doutora Ana Rita Couto, Doutora Bruna Parreira e Doutor Bruno Bettencourt, pela motivação e colaboração. Aos assistentes administrativos dos Serviços de Ortopedia, Imagiologia e Análises Clínicas, pela competência, boa disposição e permanente disponibilidade. Um agradecimento especial às assistentes administrativas Ângela Borges, Sara Simas e Mariana Martins, incansáveis nos contatos aos doentes e gestão das agendas das consultas de avaliação.

A todos agradeço o apoio, ensinamentos e amizade.

**Índice**

Resumo .....	7
Abstract.....	9
1. Introdução.....	11
1.1. Perfil epidemiológico da osteoartrose (OA) e da OA avançada, com indicação para artroplastia .....	11
1.2. Fisiopatologia, definição e diferentes fenótipos de OA.....	16
1.3. Fatores de risco para a OA da anca e a OA do joelho.....	21
1.3.1. Fatores de risco sistémicos .....	22
1.3.1.1. Demográficos: idade, genética, sexo e escolaridade.....	22
1.3.1.2. Excesso de peso / obesidade e outras doenças associadas .....	22
1.3.2. Fatores de risco articulares .....	23
1.3.2.1. Alinhamento dos membros inferiores e morfologia articular .....	23
1.3.2.2. Sobrecarga e traumatismo articular .....	24
1.4. Agregação familiar, hereditabilidade, genética e epigenética da OA .....	25
1.5. Pertinência e objetivos.....	27
2. Sujeitos e métodos.....	29
2.1. Definição de caso e amostra .....	29
2.2. Considerações Éticas e Consentimento Informado.....	31
2.3. Formulário de recolha de dados .....	31
2.4. Metodologia.....	32
2.4.1. Caracterização epidemiológica da doença na ilha Terceira.....	32
2.4.2. Avaliação clínica dos doentes e identificação de fatores de risco .....	33
2.4.3. Avaliação e interpretação dos exames imagiológicos .....	33
2.4.4. Avaliação dos exames analíticos .....	33
2.4.5. Caracterização morfológica e divisão por grupos fenotípicos.....	35
2.4.6. Avaliação da agregação familiar.....	36
2.4.7. Comparação dos fatores de risco, características morfológicas e agregação familiar nos três grupos criados com base na distribuição geográfica não uniforme do risco de desenvolvimento de OA .....	38
2.4.8. Análises estatísticas .....	38
3. Resultados.....	39
3.1. Caracterização epidemiológica .....	39
3.1.1. Prevalência da OA da anca e da OA do joelho na Ilha Terceira .....	39
3.1.2. Caracterização geral da coorte: distribuição por idade de diagnóstico e sexo.....	39
3.2. Risco de desenvolvimento de OA da anca e do joelho, estratificado por freguesia de naturalidade dos doentes .....	41
3.3. Fatores de risco.....	43

3.3.1. OA da anca .....	43
3.3.2. OA do joelho .....	44
3.4. Caracterização clínica, morfológica e fenotípica .....	45
3.4.1. OA da anca .....	45
3.4.2. OA do joelho .....	48
3.5. Relação entre o risco não uniforme de desenvolvimento de OA na ilha Terceira e caracterização clínica, de fatores de risco e morfológica .....	51
3.5.1. OA da anca .....	51
3.5.2. OA do joelho .....	55
3.6. Agregação familiar .....	61
4. Discussão e conclusões .....	64
4.1. Caracterização epidemiológica geral da coorte .....	64
4.2. OA da anca .....	66
4.3. OA do joelho .....	68
4.4. Comparação dos três grupos criados com base no risco de desenvolvimento de doença de acordo com a freguesia de naturalidade .....	71
4.5. Conclusões .....	72
5. Bibliografia .....	74
Anexo 1 - Parecer da Comissão de Ética do Hospital Santo Espírito da Ilha Terceira (HSEIT)	
Anexo 2 - Parecer da Comissão de Ética da Universidade dos Açores	
Anexo 3 - Aprovação do Projeto de Investigação pelo Conselho de Administração do Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira (HSEIT)	
Anexo 4 - Termo de Consentimento Informado para participação no Projeto de Investigação	
Anexo 5 - Formulário de recolha de dados – OA da anca	
Anexo 6 – Formulário de recolha de dados – OA do joelho	

**Índice de Figuras**

Figura 1. Fisiopatologia da OA.....	18
Figura 2. Fatores de risco, alterações estruturais e alterações nos condrócitos na OA.....	21
Figura 3. Fluxograma para recrutamento dos doentes.....	30
Figura 4. Definição dos fenótipos: “remodelação óssea”, “degradação de cartilagem”, “inflamação”, “dor” ....	36
Figura 5. Distribuição da coorte por idade ao diagnóstico e sexo.....	40
Figura 6. Número de doente com OA avançada da anca e do joelho inscritos para cirurgia entre 2019 e 2021, distribuído por freguesia de naturalidade e respetivas prevalências de período.....	41
Figura 7. Idades dos doentes com OA avançada da anca.....	45
Figura 8. Fenótipos nos doentes com OA avançada da anca.....	47
Figura 9. Idades dos doentes com OA avançada do joelho.....	48
Figura 10. Fenótipos nos doentes com OA avançada do joelho.....	50
Figura 11. Comparação entre idades ao início de sintomas e idades ao diagnóstico nos doentes com OA avançada da anca.....	51
Figura 12. Comparação entre distribuição por sexo nos doentes com OA avançada da anca.....	52
Figura 13. Comparação dos fenótipos nos doentes com OA avançada da anca.....	54
Figura 14. Comparação entre idades ao início de sintomas e idades ao diagnóstico nos doentes com OA avançada do joelho.....	55
Figura 15. Comparação entre distribuição por sexo nos doentes com OA avançada do joelho.....	56
Figura 16. Comparação dos fenótipos nos doentes com OA avançada do joelho.....	58
Figura 17. Radiografias de doentes naturais de freguesias com OR aumentado de desenvolvimento de OA.....	59
Figura 18. Radiografias de doentes naturais de freguesias com OR normal e diminuído de desenvolvimento de OA.....	60

**Índice de tabelas**

Tabela 1. Prevalência e incidência mundial de OA da anca e/ou joelho.....	12
Tabela 2. Prevalências de OA da anca e do joelho em Portugal. Prevalência total e estratificada por sexo.....	13
Tabela 3. Prevalência de OA em Portugal, estratificada por região.....	13
Tabela 4. Prevalência de OA da anca e/ou OA do joelho em Portugal, estratificada por grau de severidade..	13
Tabela 5. Prevalência mundial e nacional de realização de ATA e ATJ.....	14
Tabela 6. Prevalência e incidência mundial de OA estratificadas por região.....	15
Tabela 7. Prevalência de OA do joelho estratificada por região: urbana ou rural.....	16
Tabela 8. Fenótipos na OA.....	20
Tabela 9. Fatores de risco para a OA da anca e do joelho.....	21
Tabela 10. Risco de recorrência entre irmãos ( $\lambda_s$ ) na OA da anca e na OA do joelho.....	25
Tabela 11. Hereditabilidade da OA da anca, da OA do joelho e de características relacionadas com a OA.....	26
Tabela 12. Critérios clínicos e radiográficos utilizados para a definição de caso.....	29
Tabela 13. Avaliação e interpretação dos exames imagiológicos dos doentes.....	33
Tabela 14. Limites da normalidade dos parâmetros analíticos estudados.....	35
Tabela 15. Definição de subgrupos de acordo com as alterações analíticas.....	35
Tabela 16. Prevalência de período (12 meses) da OA da anca e OA do joelho.....	39
Tabela 17. <i>Odds Ratio</i> para desenvolvimento de OA da anca e do joelho por Concelho e Freguesia de naturalidade.....	42
Tabela 18a. Fatores de risco nos doentes com OA avançada da anca (proporções).....	43
Tabela 18b. Fatores de risco nos doentes com OA avançada da anca (IMC).....	43
Tabela 19a. Fatores de risco nos doentes com OA avançada do joelho (proporções).....	44
Tabela 19b. Fatores de risco nos doentes com OA avançada do joelho (IMC).....	44
Tabela 20. Patologias associadas nos doentes com OA avançada da anca.....	46
Tabela 21. Caracterização morfológica dos doentes com OA avançada da anca.....	47
Tabela 22. Patologias associadas nos doentes com OA avançada do joelho.....	49
Tabela 23. Caracterização morfológica dos doentes com OA avançada do joelho.....	50
Tabela 24. Comparação entre fatores de risco nos doentes com OA avançada da anca.....	52
Tabela 25. Comparação entre as patologias associadas nos doentes com OA avançada da anca.....	53
Tabela 26. Comparação entre as caracterizações morfológicas nos doentes com OA avançada da anca.....	54
Tabela 27. Comparação entre fatores de risco nos doentes com OA avançada do joelho.....	56

Tabela 28. Comparação entre as patologias associadas nos doentes com OA avançada do joelho.....	57
Tabela 29. Comparação entre as patologias associadas nos doentes com OA avançada do joelho.....	58
Tabela 30. Número total de familiares com sintomas sugestivos de doença e/ou diagnóstico (reportado) ou com OA da anca e/ou joelho com diagnóstico confirmado.....	61
Tabela 31. Proporção de familiares afetados, estratificado por articulação envolvida (anca e/ou joelho).....	61
Tabela 32. Proporção de familiares afetados, estratificado por sexo.....	62
Tabela 33. Proporção de familiares afetados, estratificado grupo de freguesias com <i>OR</i> normal, aumentado ou diminuído para o desenvolvimento da doença.....	62
Tabela 34 - Agregação familiar na Ilha Terceira (risco relativo - $\lambda$ ).....	63
Tabela 35 - Agregação familiar no grupo de freguesias com <i>OR</i> aumentado para OA da anca e joelho (risco relativo - $\lambda$ ).....	63

## Resumo

Das doenças músculo-esqueléticas, a osteoartrose (OA) é a mais prevalente, sendo uma das principais causas de incapacidade nos adultos. Em média, as pessoas começam a apresentar sintomas de dor e diminuição da mobilidade e função articular aos 55 anos, implicando uma diminuição da qualidade de vida e produtividade. O tratamento da OA consiste apenas no controlo da dor e, na doença avançada, na substituição articular (artroplastia), não existindo atualmente medicamentos capazes de modificar a doença.

Desenhámos um estudo observacional de avaliação - transversal, de base hospitalar, com o objetivo geral de caracterização demográfica, epidemiológica e clínica da OA avançada da anca e do joelho na população da ilha Terceira. A amostra foi constituída por doentes naturais e residentes na ilha Terceira, com diagnóstico de OA avançada da anca e/ou do joelho. Um total de 254 doentes, 58 doentes com OA avançada da anca e 196 doentes com OA avançada do joelho, foram avaliados em consulta. Foi aplicado um formulário de recolha de dados sociodemográficos e clínicos e avaliados exames de imagem e parâmetros analíticos. Estes dados permitiram fazer uma caracterização demográfica, de fatores de risco e morfológica dos doentes, assim como uma definição de fenótipo: “lesão de cartilagem”, “remodelação óssea”, “inflamação”, “dor”. A análise de agregação familiar também foi efetuada. Por se ter identificado uma distribuição geográfica não uniforme no risco de desenvolvimento destas doenças na ilha, foram criados e comparados *clusters* de doentes, com base nesse risco (*OR* normal, aumentado e diminuído).

Encontrámos na ilha Terceira uma prevalência de OA avançada da anca de 0,51/1000 habitantes e uma prevalência de OA avançada do joelho de 1,64/1000 habitantes, valores superiores aos identificados em Portugal, a partir de dados do estudo EpiReumaPT. Ser natural de Agualva, Vila Nova, Fontinhas, Vila de S. Sebastião ou Santa Bárbara aumenta o risco de desenvolver OA; ser natural de Santa Luzia, São Pedro, São Bento, Terra Chã, Santa Cruz da Praia da Vitória ou Porto Matins diminui o risco de desenvolver OA; ser natural das restantes freguesias da ilha acarreta um *OR* semelhante ao valor médio verificado na ilha Terceira. Tanto na OA avançada da anca como na OA avançada do joelho confirmámos que os fatores de risco estão presentes numa proporção muito significativa de doentes e sobrepõem-se àqueles identificados por outros autores, nomeadamente o excesso de peso/obesidade, a sobrecarga articular derivada de atividades profissionais ou desportos de alto impacto e as alterações morfológicas causadoras de incongruência articular. No que se refere às características morfológicas na OA da anca e na OA do joelho encontrámos uma proporção

significativa de doentes com doença bilateral, associada a poliosteoartrose e a calcificações peri-articulares. O fenótipo mais frequentemente encontrado na OA da anca foi a associação entre lesão da cartilagem e remodelação óssea (41,4%); na OA do joelho os fenótipos mais frequentes foram a remodelação óssea (23,0%), a degradação da cartilagem (22,4%) e a remodelação óssea com inflamação (23,5%).

Na comparação entre os três grupos com base no *OR* para desenvolvimento da doença evidenciou-se, no grupo de doentes das freguesias com *OR* aumentado, uma idade ao início de sintomas significativamente mais precoce, padrões de fatores de risco específicos, características morfológicas e fenotípicas particulares e maior agregação familiar. Isto levou-nos a ponderar que nestas freguesias poderá haver uma contribuição genética mais significativa para o aparecimento da OA, por maior frequência de variantes de risco, o que poderá estar eventualmente relacionado com algum isolamento geográfico. As características morfológicas encontradas, com envolvimento de várias articulações, remodelação óssea predominante e calcificações ectópicas, sugerem eventual presença de variantes genéticas de risco relacionadas com aspetos da formação e remodelação do osso e da cartilagem. A proporção muito alta de doentes com poliosteoartrose e calcificações ectópicas exuberantes, nas freguesias com *OR* aumentado, leva-nos a concluir que pode haver uma relação com os achados de Bruges-Armas e colegas relativos a outras patologias reumáticas prevalentes na ilha e com apresentações atípicas (condrocalcinose e hiperostose esquelética idiopática difusa).

Como perspetivas futuras, que derivam deste estudo, consideramos relevante um estudo de base populacional, de âmbito regional (multicêntrico), para caracterização epidemiológica detalhada destas doenças na região; seria igualmente importante efetuar estudos de genética e epigenética, com particular enfoque nos doentes naturais das freguesias com alto risco de desenvolvimento de OA e comparando com a restante população. Os resultados obtidos neste estudo permitiram-nos ainda identificar os descendentes dos doentes com OA avançada como um grupo de população com risco relevante de desenvolvimento de OA. Do ponto de vista de investigação, desenhar estudos epidemiológicos e de análise de biomarcadores neste grupo de familiares com doença ligeira seria uma área a explorar. Além disso, estas pessoas devem ser avaliadas clinicamente, para atuar-se precocemente sobre os fatores de risco modificáveis de forma prevenir a progressão para doença grave.