

Ministério da Saúde
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

OSTEOARTRITE E DISPLASIA DO DESENVOLVIMENTO DO QUADRIL: ANÁLISE
DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO NO GENE QUE
CODIFICA O FATOR DE DIFERENCIAÇÃO DE CRESCIMENTO 5

Raphael Wallace Campos Cunha

Rio de Janeiro
2023

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

OSTEOARTRITE E DISPLASIA DO DESENVOLVIMENTO DO QUADRIL: ANÁLISE
DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO NO GENE QUE
CODIFICA O FATOR DE DIFERENCIAÇÃO DE CRESCIMENTO 5

Raphael Wallace Campos Cunha

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador (es): Prof. Dr. Marco Bernardo Cury Fernandes
Prof^a. Dr^a. Jamila Alessandra Perini Machado

Rio de Janeiro
Novembro
2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

C972a Cunha, Raphael Wallace Campos.

Osteoartrite e displasia do desenvolvimento do quadril: análise do perfil epidemiológico e avaliação do polimorfismo no gene que codifica o fator de diferenciação de crescimento 5 - *GDF5* / Raphael Wallace Campos Cunha. — 2023.

xii, 74f.

Orientadores: Marco Bernardo Cury Fernandes e Jamila Alessandra Perini Machado.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Rio de Janeiro, 2023.

1. Coxartrose. 2. Displasia do desenvolvimento do quadril. 3. Polimorfismo genético. 4 Gene *GDF5*. 5. Ortopedia. I. Fernandes, Marco Bernardo Cury; Machado, Jamila Alessandra Perini, orient. II. Título.

NLM WE 855

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

OSTEOARTRITE E DISPLASIA DO DESENVOLVIMENTO DO QUADRIL: ANÁLISE
DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO NO GENE QUE
CODIFICA O FATOR DE DIFERENCIAÇÃO DE CRESCIMENTO 5

Raphael Wallace Campos Cunha

Banca examinadora:

Dr. João Antonio Matheus Guimarães (titular interno)

Dr. Arnaldo Couto (titular interno)

Dr^a. Veronica Aran Ponte (titular externo)

Dr^a. Amanda Cavalcanti (revisora)

Dr^a. Mariana Chantre (suplente interno)

Dr. Osamu Kimura (titular externo)

Rio de Janeiro
Novembro
2023

*À minha família, que sempre me apoiou,
independente das circunstâncias.*

AGRADECIMENTOS

A professora e doutora Jamila Perini, pelos ensinamentos, paciência e todo o seu companheirismo.

Ao Dr. e amigo Lourenço Peixoto, pela inspiração, oportunidades e ensinamentos de vida, sendo assim minha referência na vida pessoal e profissional.

Ao Dr. Marco Bernardo Cury Fernandes, pelos conselhos e orientações.

A minha irmã que eu amo muito.

A meus pais que se sacrificaram para que tudo se tornasse possível.

A todos os envolvidos nas coletas dos dados no INTO, que me auxiliaram muito.

A todos os professores, que me deram sabedoria e todo o arcabouço para que essa tese fosse escrita.

Por fim, ao Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, por me abrir caminhos e pela oportunidade de crescer profissionalmente.

RESUMO

CUNHA, Raphael. Osteoartrite e displasia do desenvolvimento do quadril: análise do perfil epidemiológico e análise do polimorfismo no gene que codifica o fator de diferenciação do crescimento 5. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) - Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde, 2023.

A osteoartrite do quadril (coxartrose) e a displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ) são patologias que acometem 10% da população acima de 45 anos e 0,1% da população geral brasileira, respectivamente. Ambas as doenças são crônicas, podem provocar dor incapacitante, dificuldade de locomoção, impactando em gastos elevados com tratamento, podendo necessitar de procedimento cirúrgico como a artroplastia total de quadril. São doenças multifatoriais, com prognóstico influenciado por fatores ambientais e genéticos. O fator de diferenciação do crescimento 5 (*GDF5*) é uma proteína de membrana envolvida com o desenvolvimento e manutenção de estruturas intra-articulares, codificada por um gene polimórfico. O polimorfismo *GDF5* rs143384 G>A, localizado na região 5'-UTR, influencia na expressão do *GDF5* e consequentemente pode estar associado ao desenvolvimento e prognóstico da coxartrose e DDQ. Nesse contexto, o objetivo do trabalho foi determinar a frequência do polimorfismo *GDF5* rs143384 em indivíduos brasileiros e sua influência no desenvolvimento e prognóstico da DDQ e coxartrose. Para isso, foi realizado um estudo observacional do tipo caso-controle, envolvendo 50 casos de DDQ, 297 de coxartrose e 389 controles sem doença no quadril. Todos os pacientes foram recrutados no INTO. A genotipagem do polimorfismo foi realizada pela técnica de PCR em tempo real utilizando o sistema TaqMan. As diferenças entre as frequências do polimorfismo foram avaliadas pelo teste Chi-quadrado (χ^2) e as associações com o desenvolvimento e prognóstico das doenças, pelas razões de chance (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O sexo feminino teve prevalência de 72% no grupo displasia e 41% no grupo coxartrose, com média de idade de 46,3±12,8 e 58,8±12,9, respectivamente, e sobrepeso ou obesidade em quase 80% de ambos os casos. Cerca de 24% e 10% do grupo DDQ eram etilistas e tabagistas, enquanto na coxartrose 27,3% e 26,9%. A cor da pele autodeclarada branca foi de 56% no grupo DDQ e 43% na coxartrose. A prevalência de comorbidades foi maior no grupo coxartrose, sendo a hipertensão arterial (59%) e diabetes mellitus (18,5%) as mais frequentes. O grupo coxartrose teve a maioria de casos (66%) com acometimento há menos de 10 anos e 2,4% dos pacientes referiram história familiar da doença. A maioria dos casos de displasia (86%) apresentava a doença há mais de 10 anos e nenhum informou história familiar positiva. Além disso, cerca de 80% desses casos apresentavam luxação baixa na classificação de Hartofilakidis, sendo 50% com subluxação baixa (Crowe2) e 90% com coxartrose avançada (Tonnis 3). A frequência do genótipo variante *GDF5* rs143384 AA foi significativamente maior nos casos de displasia (32%) comparado ao grupo controle (19,6%; P trend = 0,03), sendo associado com o risco de desenvolvimento da doença (OR=2,4 IC95%=1,1-2,4) comparado ao grupo controle. Após análise ajustada pelas variáveis de confundimento (idade, etilismo e tabagismo) o genótipo *GDF5* AA foi associado com a risco de displasia comparado com o grupo coxartrose (OR=1,8 IC95%=1,2-2,9). A frequência do polimorfismo não foi significativamente diferente entre as classificações de Crowe, Tonnis e Hartofilakidis. O polimorfismo *GDF5* rs143384 foi associado com risco de ~2x no desenvolvimento da displasia, podendo auxiliar na busca de indivíduos em risco para traçar estratégias de tratamento individualizado, contribuindo para diagnóstico e tratamento destes pacientes.

Palavras-chave: Coxartrose, Displasia do desenvolvimento do quadril, Polimorfismo genético, Gene *GDF5*.

ABSTRACT

CUNHA, Raphael. Arthrosis and developmental hip dysplasia: analysis of epidemiological profile and assessment of polymorphism in the gene that codes the differential growth factor 5. Rio de Janeiro, 2023. Master Thesis. (Master's Degree in Applied Sciences to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health, 2023.

Hip osteoarthritis (coxarthrosis) and developmental hip dysplasia (DHD) affect 10% of the population above 45 years old and 0.1% of the general Brazilian population, respectively. Both chronic diseases can cause disabling pain and difficulty in mobility, leading to high treatment costs, and may require surgical procedures like total hip arthroplasty. They are multifactorial diseases, with prognosis influenced by environmental and genetic factors. Growth differentiation factor 5 (GDF5) is a membrane protein involved in developing and maintaining intra-articular structures encoded by a polymorphic gene. The GDF5 rs143384 G>A polymorphism in the 5'-UTR region influences GDF5 expression and may be associated with the development and prognosis of coxarthrosis and DHD. In this context, this study aimed to determine the frequency of the GDF5 rs143384 polymorphism in Brazilian individuals and its influence on the development and prognosis of DHD and coxarthrosis. An observational case-control study was conducted, involving 50 cases of DHD, 297 of coxarthrosis, and 389 controls without hip disease. All patients were recruited at INTO. Genotyping of the polymorphism was performed using real-time PCR with the TaqMan system. Differences in polymorphism frequencies were assessed by the Chi-square test (χ^2), and associations with the development and prognosis of the diseases were evaluated by odds ratios (OR) with a 95% confidence interval (CI). Females had a prevalence of 72% in the dysplasia group and 41% in the coxarthrosis group, with a mean age of 46.3 ± 12.8 and 58.8 ± 12.9 , respectively, and overweight or obesity in nearly 80% of both cases. About 24% and 10% of the DHD group were alcoholics and smokers; in coxarthrosis, it was 27.3% and 26.9%. Self-declared white skin color was 56% in the DHD group and 43% in coxarthrosis. The comorbidities were higher in the coxarthrosis group, the most frequent being hypertension (59%) and diabetes mellitus (18.5%). The coxarthrosis group had the most cases (66%) with onset less than ten years ago, and 2.4% of patients reported a family history of the disease. Most dysplasia cases (86%) had the disease for over ten years, and none reported a positive family history. Additionally, about 80% of these cases had low dislocation according to the Hartofilakidis classification, with 50% having low subluxation (Crowe2) and 90% having advanced arthrosis (Tonnis 3). The frequency of the GDF5 rs143384 AA variant genotype was significantly higher in the dysplasia cases (32%) compared to the control group (19.6%; P trend = 0.03), being associated with the risk of disease development ($OR=2.4$ $CI_{95\%}=1.1-2.4$) compared to the control group. After adjusting for confounding variables (age, alcoholism, and smoking), the GDF5 AA genotype was associated with the risk of dysplasia compared to the coxarthrosis group ($OR=1.8$ $CI_{95\%}=1.2-2.9$). The polymorphism frequency was not significantly different between the Crowe, Tonnis, and Hartofilakidis classifications. The GDF5 rs143384 polymorphism was associated with a ~2x risk in the development of dysplasia, potentially aiding in identifying individuals at risk to devise personalized treatment strategies and contributing to the diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: Coxarthrosis, Developmental dysplasia of the hip, Genetic polymorphism, *GDF5* gene.

SUMÁRIO

RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	X
LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE QUADROS E TABELAS	XII
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Anatomia óssea e ligamentar do quadril	1
1.2 Anatomia vascular do quadril	5
1.3 Anatomia muscular do quadril	5
1.4 Biomecânica do quadril	6
1.5 Doenças do quadril	7
1.6 Displasia do desenvolvimento do quadril	7
1.7 Tratamento da displasia do desenvolvimento do quadril	12
1.8 A osteoartrite do quadril (coxartrose)	15
1.9 Influência de fatores genéticos na displasia do quadril e na coxartrose	17
1.10 Fator de crescimento e diferenciação 5	18
1.11 Gene <i>GDF5</i> e seus polimorfismos	20
2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Principal	26

3.2	Objetivos específicos.....	26
4	MÉTODOS.....	27
4.1	Desenho e população do estudo	27
4.2	Diagnósticos de displasia do desenvolvimento do quadril e da coxartrose não displásica.....	27
4.3	Coleta de dados	29
4.4	Coleta de material biológico e Extração de DNA	30
4.5	Análise do polimorfismo	31
4.6	Análise estatística.....	32
5	RESULTADOS	34
5.1	Participantes do estudo	34
5.2	Dados clínicos dos casos: DDQ e coxartrose	35
5.3	Estudo caso controle: dados epidemiológicos	41
5.4	Análise genética.....	46
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÃO.....	60
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
	ANEXO A. APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP/INTO).....	67
	APÊNDICE A. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	70
	APÊNDICE B. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DOS CASOS	72
	APÊNDICE C. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DOS CONTROLES	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5'UTR	<i>Five prime untranslated region</i> (Região não codificante 5')
A	Adenina
ADAMTS5	Desintegrina metalopeptidase com trombospondina tipo 1
AP	Anteroposterior
ATQ	Artroplastia total do quadril
CAE	Centro de atenção especializada
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i> (Proteína Morfogenética Óssea)
DDQ	Displasia do desenvolvimento do quadril
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i> (Ácido etilenodiamino tetra-acético)
G	Guanina
GDF5	<i>Growth differentiation factor 5</i> (Fator de diferenciação de crescimento 5)
GWAS	Genoma wide association study (Estudo de associação Genoma wide)
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IC	Intervalo de confiança
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de massa corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
KG	Quilograma
MAF	<i>Minor allele frequency</i> (frequência do alelo menor)
MMP13	Metalopeptidase 13
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i> (Centro Nacional de informação em biotecnologia)
OA	Osteoartrite
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de chances)
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
PRG4	Proteoglicano 4
RC	Razão de chances
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (Polimorfismo de nucleotídeo único)
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TGF-β	<i>Transforming growth factor beta</i> (Fator de transformação de crescimento beta)
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor alfa</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
χ ²	Teste Qui-quadrado de Pearson

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1 - Radiografia simples de bacia normal de adulto do sexo feminino</u>	1
<u>Figura 2 - Relação da cápsula articular com a anatomia do quadril esquerdo</u>	3
<u>Figura 3 - Radiografia em AP de quadril direito de adulto</u>	4
<u>Figura 4 - Representação do ângulo de anteversão do colo do fêmur</u>	4
<u>Figura 5 - Radiografia de bacia de paciente adulto do sexo feminino, com quadril displásico esquerdo</u>	8
<u>Figura 6 - Representação dos grupos musculares com contratura que limitam a abdução do quadril em crianças com displasia</u>	9
<u>Figura 7 - Radiografias em anteroposterior de quadril direito normal de adulto</u>	10
<u>Figura 8 - Radiografia de bacia de paciente adulto com os dois quadris displásicos</u>	11
<u>Figura 9 - Radiografia de bacia de paciente adulto com os dois quadris displásicos</u>	11
<u>Figura 10 - Representação das osteotomias periacetabulares</u>	13
<u>Figura 11 - Radiografia de bacia de paciente que foi submetido à artroplastia total de quadril esquerdo</u>	13
<u>Figura 12 - Osteotomia de Salter</u>	14
<u>Figura 13 - Radiografia de bacia de adulto, mostrando osteoartrite grave em ambos os quadris</u>	16
<u>Figura 14 - Relação da proteína GDF5 na membrana celular, com a transcrição do gene PRG4</u>	20
<u>Figura 15 - Estrutura do gene GDF5 e seus principais polimorfismos</u>	21
<u>Figura 16 - Radiografia panorâmica de bacia de adulto do sexo feminino, com ambos os quadris displásicos</u>	28
<u>Figura 17 - Radiografia panorâmica de bacia de adulto com coxartrose bilateral</u>	29
<u>Figura 18 - Análise do polimorfismo GDF5 rs143384 G>A por PCR em tempo real utilizando o sistema TaqMan</u>	32
<u>Figura 19 - Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes na pesquisa</u>	34
<u>Figura 20 - Distribuição de casos de displasia, em relação a classificação de Crowe</u>	36
<u>Figura 21 - Distribuição de casos de displasia, em relação a classificação de Tonnis</u>	37
<u>Figura 22 - Distribuição de casos de displasia, em relação a classificação de Hartofilakidis</u>	37
<u>Figura 23 - Distribuição de frequência do polimorfismo GDF5 rs143384 na população estudada</u>	46

LISTA DE QUADROS E TABELAS

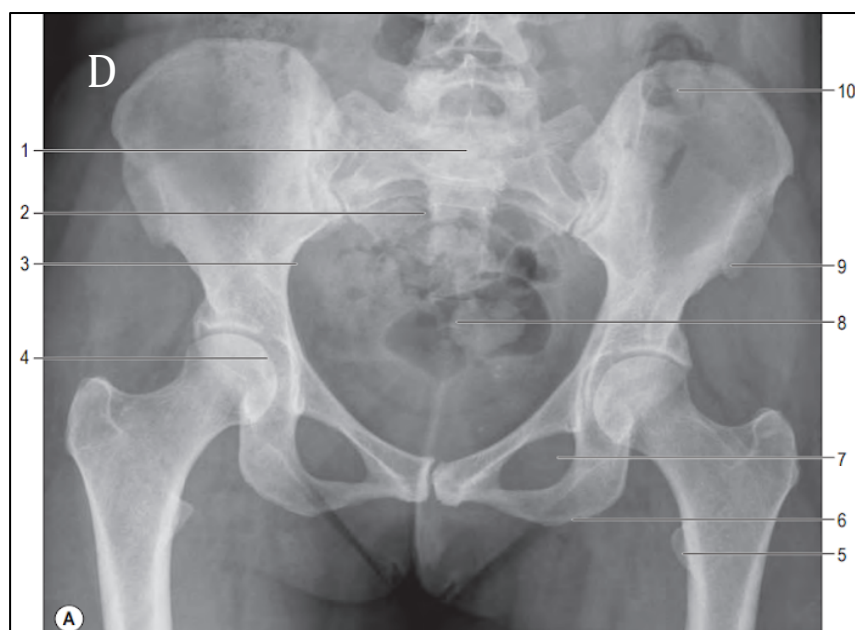
Tabela 1 - Comparação de características das doenças entre os casos de coxartrose e DDQ (n = 347).	35
Tabela 2 - Características funcionais e clínicas dos casos de displasia (n=50).	39
Tabela 3 – Fatores ambientais associados aos casos de displasia (n=50).	40
Tabela 4 - Comparação de comorbidades entre os casos de coxartrose e DDQ (n = 347).	41
Tabela 5 - Comparação dos dados demográficos entre os casos de coxartrose e os controles.	42
Tabela 6 - Comparação dos dados demográficos entre os casos de DDQ e os controles.	43
Tabela 7 - Valores médios de idade e IMC dos grupos controle e coxartrose (n = 686)..	44
Tabela 8 - Valores médios de idade e IMC dos grupos controle e displasia (n = 439). ...	44
Tabela 9 - Comparação dos dados demográficos entre os casos de coxartrose e displasia.	45
Tabela 10 - Análise de comparação da distribuição de frequência dos genótipos do polimorfismo GDF5 rs143384 na população estudada (n = 736).	47
Tabela 11 - Análise de associação do polimorfismo GDF5 rs143384 com o desenvolvimento da coxartrose.	48
Tabela 12 - Análise de associação do polimorfismo GDF5 rs143384 com o desenvolvimento da displasia.	49
Tabela 13 - Análise de associação do polimorfismo GDF5 rs143384 com o desenvolvimento da displasia e coxartrose comparados aos controles.	50
Tabela 14 - Análise de associação do polimorfismo GDF5 rs143384 com o desenvolvimento da displasia em comparação ao grupo coxartrose.	51
Tabela 15 - Análise de associação do polimorfismo GDF5 rs143384 com a gravidade dos casos de displasia	52

1 INTRODUÇÃO

1.1 Anatomia óssea e ligamentar do quadril

A articulação do quadril engloba o fêmur, em particular a região intracapsular proximal femoral, compreendida pela cabeça e colo do fêmur e o osso da pelve compreendendo as paredes anterior e posterior do acetábulo, a fossa acetabular e o fundo acetabular (**figura 1**). A articulação, também chamada de bola-soquete, é esferoidal multiaxial, permitindo movimentos nos três eixos do corpo: sagital, coronal e axial (GRAY'S ANATOMY, 2016).

Figura 1 - Radiografia simples de bacia normal de adulto do sexo feminino.



Legenda: 1: promontório sacral; 2: forame sacral anterior; 3: coluna anterior direita do anel pélvico; 4: fôvea acetabular direita; 5: pequeno trocanter do fêmur esquerdo; 6: tuberosidade isquiática esquerda; 7: forame obturatório esquerdo; 8: cóccix; 9: espinha ilíaca ântero-superior; 10: gases intestinais. (Adaptado de GRAY'S ANATOMY, 2016).

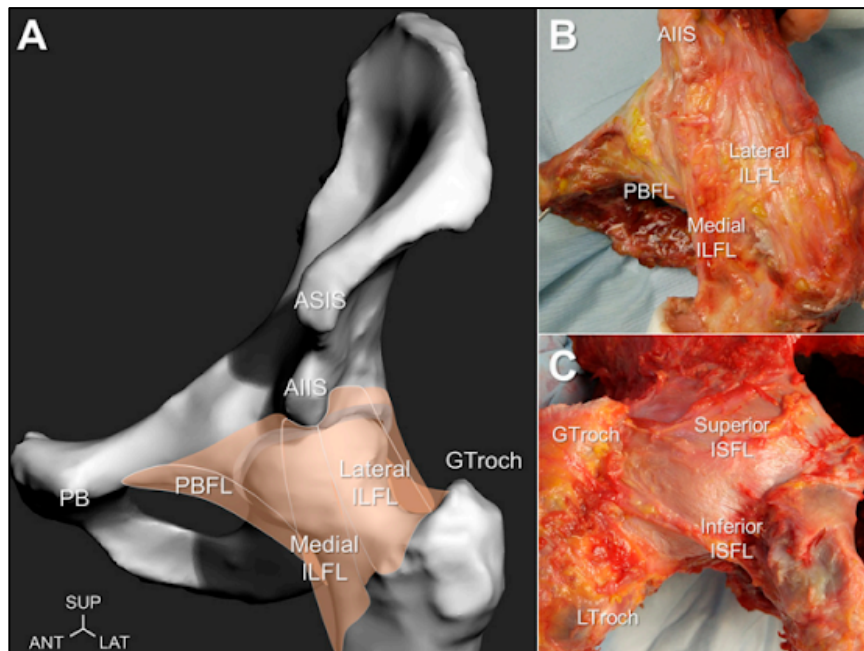
As superfícies articulares do acetábulo e cabeça femoral passam por um fenômeno de remodelação recíproca, de forma que uma se desenvolve dependendo da presença congruente

de sua contraparte. A cartilagem da cabeça femoral apresenta-se mais espessa em sua posição central do que periférica, em especial a área ântero-lateral e cobre quase a totalidade da cabeça, com exceção da área central onde o ligamento redondo é aderido. Já a cavidade acetabular é mais larga na sua porção ântero-superior, onde ocorre a maior sustentação de carga corporal, e mais fina na região púbica. A região da fossa acetabular, que fica localizada na região inferior do acetábulo e não está relacionada à sustentação de peso, não contém cartilagem, contendo somente tecido fibroelástico coberto por membrana sinovial (GRAY'S ANATOMY, 2016).

O labrum é um anel fibrocartilaginoso de forma triangular, composto de colágenos tipo 1, 2 e condrócitos que se adere diretamente ao osso, nas margens posterior, superior e anterior acetabulares e ligando-se inferiormente ao ligamento transverso. Com o avançar da idade, a quantidade de condrócitos diminui e, conseqüentemente, a produção de matriz extracelular diminui, tornando a densidade de colágenos tipo 1 e 2 se mais esparsa (NOGAMI et al., 2019). Suas funções descritas são de aprofundar a cavidade acetabular, avançando sobre a cabeça do fêmur e assim aumentando a estabilidade articular. São também descritas as funções de selar a articulação, permitindo melhor nutrição pelo líquido sinovial e de propriocepção. A retirada do labrum mostrou aumentar a fricção acetabular com a cabeça femoral, podendo predispor assim ao desenvolvimento de doenças degenerativas cartilaginosas (FERGUSON et al., 2003; SONG et al., 2012).

A cápsula articular que reveste a articulação é espessa e forte, em particular sua porção ântero-superior. Ela é composta de três grandes ligamentos: iliofemoral (superior), pubofemoral (anterior) e isquiofemoral (posterior). Esses ligamentos possuem suas fibras externas de forma longitudinal até se aderirem ao fêmur; e os ligamentos pubofemoral e isquiofemoral possuem confluência com fibras da zona orbicular que são circulares e internas, sem adesão óssea (**figura 2**) (GEOFFREY; JEFFERS; BEAULÉ, 2019 e TSUTSUMI; NIMURA; AKITA, 2022).

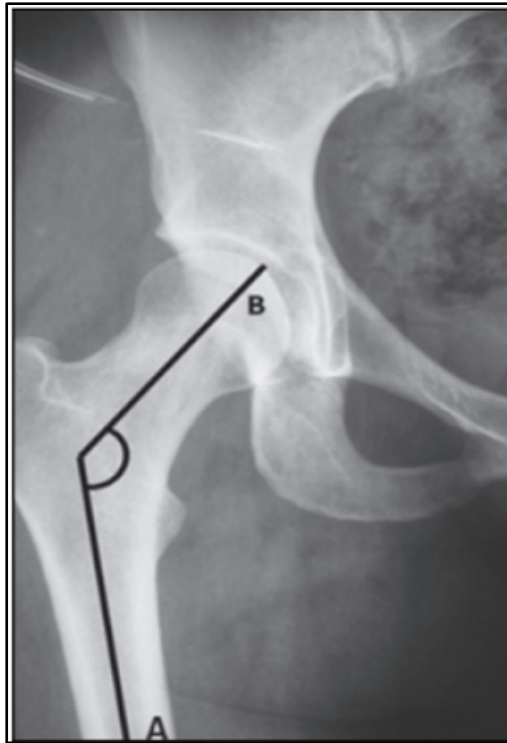
Figura 2 - Relação da cápsula articular com a anatomia do quadril esquerdo.



Legenda: A- SUP: superior; ANT: anterior; LAT: lateral; PB: púbis; PBFL: ligamento pubofemoral; AIIS: espinha íliaca ântero-inferior; ASIS: espinha íliaca ântero-superior; GTroch: trocânter maior; B- LTroch: trocânter menor; Superior ISFL: porção superior do ligamento isquiofemoral; Inferior ISFL: porção inferior do ligamento isquiofemoral; C- Medial ILFL: porção medial do ligamento iliofemoral; Lateral ILFL: porção lateral do ligamento iliofemoral. (Adaptado de GEOFFREY; JEFFERS; BEAULÉ, 2019).

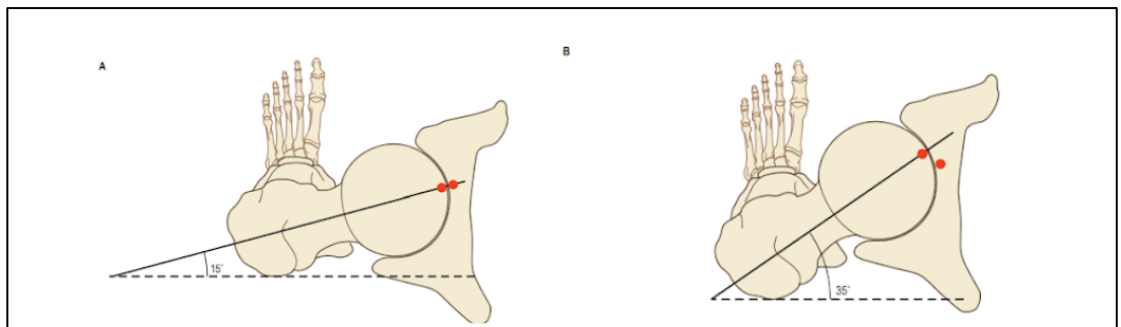
O fêmur apresenta curvaturas importantes na região do quadril. No plano coronal, o colo femoral é inclinado em cerca de 135° (ângulo cérvico-diafisário), com seu centro ao nível do ápice do grande trocânter (**figura 3**). No plano axial, o colo apresenta uma anteversão de 10-15° (**figura 4**), sendo maior ao nascimento (VR: 35-40°). No plano sagital, a diáfise femoral apresenta uma longa curvatura constante de cerca de 10° (GRAY'S ANATOMY, 2016).

Figura 3 - Radiografia em AP de quadril direito de adulto.



Legenda: Representação do ângulo cervico-diafisário (135°) medido entre o eixo longo do colo do fêmur e o eixo longo da diáfise femoral. (Adaptado de REIS et al., 2014).

Figura 4 - Representação do ângulo de anteversão do colo do fêmur.



Legenda: A- ângulo de anteversão do colo do fêmur do adulto, de 15° ; B- ângulo de anteversão do colo do fêmur de esqueleto imaturo, de 35° . O ângulo é traçado no eixo axial e tem como referência as linhas intercondilar no joelho e o eixo longo do colo do fêmur. (Adaptado de GRAY'S ANATOMY, 2016).

O acetábulo é formado pela confluência dos ossos ilíaco, ísquio, púbis ao nível da cartilagem trirradiada. A idade de fusão óssea depende do sexo, sendo mais precoce em meninas, com fechamento de 11-13 anos e de 12-14 anos em meninos (ALBERS et al., 2016).

O acetábulo apresenta uma anteversão de cerca de 12° no plano axial e de 45° no plano coronal (GRAMMATOPOULOS et al., 2019).

1.2 Anatomia vascular do quadril

A vascularização do quadril é diferente entre as fases etárias do indivíduo. Do nascimento aos quatro anos de idade, o sangue circula através de vasos metafisários diretos até a cabeça do fêmur. Durante a infância, a placa fisária existente no colo femoral limita a circulação direta pela metáfise, ocorrendo então anastomoses entre os vasos retinaculares, que são ramos das artérias circunflexas femoral lateral e medial, principal responsável pela circulação de sangue para a cabeça femoral. Esse padrão de circulação se mantém até a idade adulta (GRAY'S ANATOMY, 2016).

Uma menor contribuição da circulação de sangue se deve à artéria do ligamento redondo, a partir dos sete anos de idade. Outras contribuições à vascularização da cabeça femoral podem estar presentes, como a da artéria glútea inferior (SEELEY; GEORGIADIS; SANKAR, 2016).

1.3 Anatomia muscular do quadril

A musculatura do quadril é a mais espessa do corpo humano. A flexão do quadril é realizada primariamente pelos músculos iliopsoas e reto femoral, secundariamente. É necessário sinergia dos músculos abdominais para estabilizar a pelve e permitir correta flexão do quadril. A extensão é realizada pelos músculos glúteo máximo, bíceps femoral, semitendíneo, semimembranáceo e adutor magno. A abdução é realizada primariamente pelos glúteos médio e mínimo e secundária pelos músculos tensor da fáscia lata, piriforme e sartório. A adução é realizada pelos músculos: adutor curto, magno e longo. A rotação medial é realizada

pelas fibras anteriores dos músculos glúteo médio e glúteo mínimo. A rotação lateral é realizada pelos músculos glúteo máximo, piriforme, gêmeos superior e inferior, quadrado femoral e obturador interno (GRAY'S ANATOMY, 2016; SONG et al., 2020).

1.4 Biomecânica do quadril

A visão moderna da biomecânica do quadril, com base em métodos de estática gráfica e fotoelásticos define que a resultante articular, que é a soma vetorial do peso corporal supra pélvico e das forças musculares, está direcionada obliquamente ao eixo do colo do fêmur no quadril normal. Além disso, calculou que a distância do centro da cabeça femoral à linha média do corpo, por onde passa o peso corporal supra pélvico é o triplo da distância do centro da cabeça femoral à inserção da musculatura abductora do quadril. Dessa forma, para manter o equilíbrio pélvico no eixo coronal, a força da musculatura abductora necessita ser de três vezes o peso corporal acima do quadril (KUMMER, 1993).

Cerca de dois terços do peso corporal total se situam acima dos níveis do quadril, logo cada cabeça femoral sustenta cerca de um terço do peso corporal. O apoio monopodálico faz com que os dois terços do peso corporal sejam sustentados somente pelo quadril do membro inferior fixo ao solo (GRAY 'S ANATOMY, 2016).

A presença de displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ) altera a biomecânica do quadril, aumentando assim a força de reação a qual a articulação está submetida. Em comparação com quadris sadios, a distância até a inserção dos músculos abdutores do quadril em pacientes com DDQ é menor. Isso aumenta a força que o músculo tem que exercer para manter o equilíbrio estático e dinâmico da pelve (momento de força equivalente). O momento de força de abdução-adução e rotação é reduzido no grupo flexor do quadril - iliopsoas e reto femoral (SONG et al., 2020). Ocorre aumento da força de reação que a articulação está submetida também com o aumento da anteversão femoral, (SHEPHERD et al., 2023).

A biomecânica do quadril não está alterada somente em quadris displásicos, podendo estar alterada em outras doenças que acometem esta articulação (HEIDERSCHEIT; McCLINTON, 2016).

1.5 Doenças do quadril

A articulação do quadril pode ser sítio de diversas doenças musculoesqueléticas, tanto degenerativas, como a osteoartrite do quadril (também chamada de coxartrose), artrite reumatóide, osteonecrose da cabeça femoral, doença de Legg-Calvé-Perthes, epifisiólise, displasia do desenvolvimento do quadril, coxa vara, sinovite vilonodular, tumores ósseos e cartilaginosos e doenças agudas como tumores, sinovite transitória, fraturas e suas sequelas (BHARGAVA; JAMIESON; BOYLE, 2009; WARD; PARVIZI, 2016; GALA; CLOHISY; BEAULÉ, 2016; SOUZA et al., 2021;; KATZ; ARANT; LOESER, 2021).

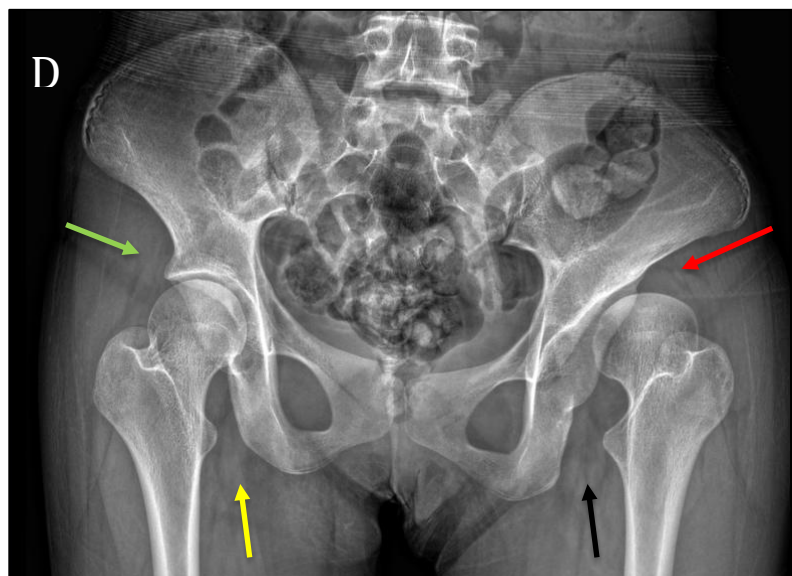
1.6 Displasia do desenvolvimento do quadril

A DDQ é uma das desordens mais comuns que afetam o quadril, tanto da população pediátrica como da população adulta. A incidência desta doença é de 1 a cada 1000 nascidos vivos, dependendo da população a ser estudada, pois fatores ambientais têm influência no desenvolvimento da DDQ. Por exemplo, em indígenas nativos americanos a incidência é maior que a média global, podendo estar relacionada à posição do quadril em extensão que a criança é colocada. Essa incidência aumentada também se observa na população japonesa, chinesa e indo-mediterrânea (LODER; SKOPELJA, 2011). No Brasil, a incidência é de 0,5% à 5% da população em estudo (GUARNIERO, 2015; MOTTA et al., 2021). De forma geral, a incidência é maior em meninas, em fetos macrossômicos, em mães primíparas, com oligodrâmnio, apresentação pélvica e em casos de gemelaridade. O quadril esquerdo é descrito como sendo

mais acometido, em 60% dos casos (VAQUERO-PICADO et al., 2019).

A DDQ caracteriza-se por uma incongruência entre a cabeça femoral e o acetábulo, essa vista através de radiografias na população adulta (**figura 5**) e ultrassonografia e radiografia em populações infantis. Esses exames são utilizados no diagnóstico da doença. Essa incongruência leva a alterações/deformidades na articulação como um todo (osso, cápsula articular, ligamentos e musculatura) em uma tentativa de manter o quadril reduzido. Inicialmente manifesta-se com espessamento do labrum e subluxação do quadril. Em um quadro evolutivo mais tardio, ocorrem lesões condrais extensas e até luxação do quadril, sendo esta irreduzível de forma fechada, haja vista a contratura de todo o tecido periarticular (AGOSTINIANI et al., 2020). Em pacientes com maturidade esquelética e com diagnóstico de DDQ, espera-se que o desenvolvimento de coxartrose ocorra precocemente. Essa coxartrose é chamada de coxartrose secundária à displasia (GALA; CLOHISY; BEAULÉ, 2016).

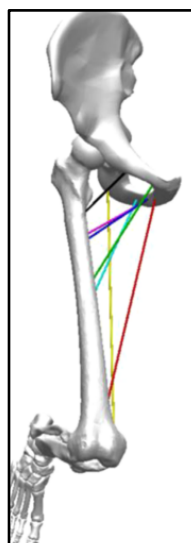
Figura 5 - Radiografia de bacia de paciente adulto do sexo feminino, com quadril displásico esquerdo.



Legenda: seta verde: quadril direito normal, com congruência femoroacetabular; seta amarela: distância radiográfica normal entre o pequeno trocanter e tuberosidade isquiática (VR: 1cm em rotação interna); seta vermelha: quadril displásico esquerdo, com subluxação da cabeça femoral; seta preta: distância entre o pequeno trocanter e a tuberosidade isquiática aumentada. (Fonte: arquivo pessoal).

A apresentação clínica depende do período de vida em que essa incongruência do quadril foi diagnosticada. Em recém nascidos, espera-se em um quadril displásico, a presença dos sinais de Barlow (luxação controlada do quadril pela ação do médico), de Ortolani (redução de um quadril luxável através de manobras realizadas por um médico), de Galeazzi (assimetria da altura dos joelhos quando posicionados os quadris em flexão de 60°), de Peter-Bade (assimetria de pregas cutâneas e inguinais) e do sinal de Nelaton positivo (quando traçada uma linha imaginária entre o grande trocânter e espinha ilíaca ântero-superior que deveria passar acima da cicatriz umbilical, passa abaixo da mesma). Em crianças a partir de 6 meses, o sinal de Hart (limitação da abdução do quadril) é altamente específico, por ocorrer contratura da musculatura adutora (**figura 6**). Em crianças a partir de 1 ano, quando a deambulação se inicia, ocorre a marcha de Trendelenburg (inclinação pélvica na fase de apoio da marcha, por insuficiência do músculo glúteo médio) (KOTLARSKY et al, 2015; NANDHAGOPAL; CICCIO, 2023).

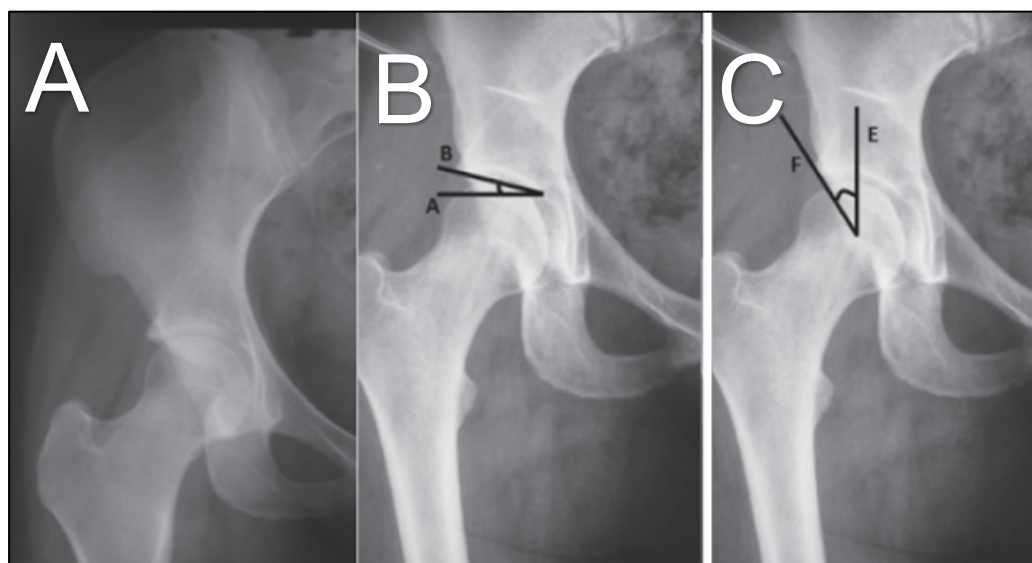
Figura 6 - Representação dos grupos musculares com contratura que limitam a abdução do quadril em crianças com displasia.



Legenda: linha preta: músculo pectíneo; linha rosa: músculo adutor magno mínimo; linha azul: músculo adutor breve; linhas verdes: músculos adutor longo e adutor magno médio; linha amarela: músculo adutor magno posterior; linha vermelha: músculo grácil. (Adaptado de Huayamave, 2015).

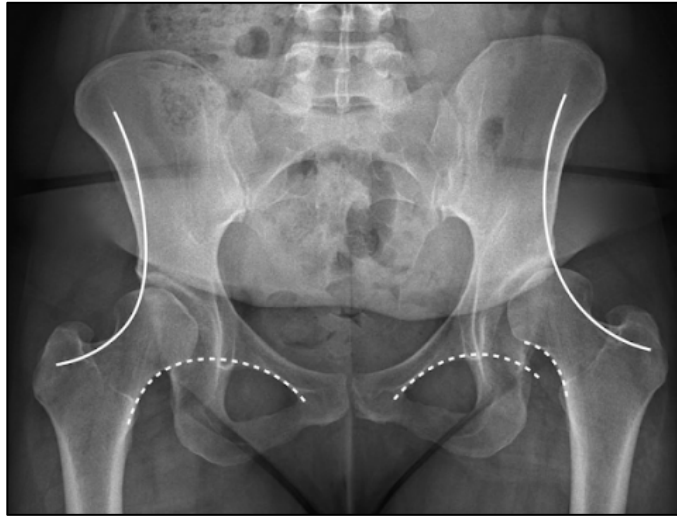
No diagnóstico radiográfico do quadril displásico são identificadas alterações como a diminuição no ângulo centro-borda acetabular (VR: 25-40°), quebra nos arcos de Shenton e de Calvé (KRAEUTLER,2017), ângulo de Tonnis no adulto aumentado (VR: 10°), ângulo de Sharp aumentado (VR: 45°) (HERRING, 2014; CANALLE; BEATY, 2017). Ocorre aumento da distância entre o pequeno trocanter e tuberosidade isquiática (VR: 1cm em rotação interna e sem rotação e 0,7cm em rotação externa) (GÓMEZ-HOYOS; MARTIN; MARTIN, 2016). Essas alterações podem ser visualizadas nas figuras 7, 8 e 9. No adulto, a DDQ é associada a dor crônica e encurtamento do membro afetado, sendo diagnosticada por radiografia simples da bacia e as alterações radiográficas descritas acima (HERRING, 2014; CANALLE; BEATY, 2017).

Figura 7 - Radiografias em anteroposterior de quadril direito normal de adulto.



Legenda: A) radiografia normal de quadril direito adulto; B) representação do ângulo de Tonnis (VR: 10°); C) representação do ângulo centro-borda lateral (VR: 25-40°). (Adaptado de REIS et al., 2014).

Figura 8 - Radiografia de bacia de paciente adulto com os dois quadris displásicos.



Legenda: linha tracejada: representação do arco de Shenton quebrado à esquerda e contínuo à direita; linha contínua: representação do arco de Calvé ou linha iliofemoral sem continuidade com a tábua externa do osso ilíaco. (Adaptado de KRAEUTLER et al, 2017).

Figura 9 - Radiografia de bacia de paciente adulto com os dois quadris displásicos.



Legenda: LCEA: ângulo centro-borda (VR: 25-40°); TA: ângulo de Tonnis (VR: 10°); SA: ângulo de Sharp (VR: 45°); TL: linha entre as gotas de lágrima; TD: distância entre cabeça femoral e o fundo da gota de lágrima (aumentada em quadris displásicos); seta amarela: aumento da distância entre o pequeno trocanter e a tuberosidade isquiática (VR: 1cm em rotação neutra e interna). (Adaptado de YANG et al, 2022).

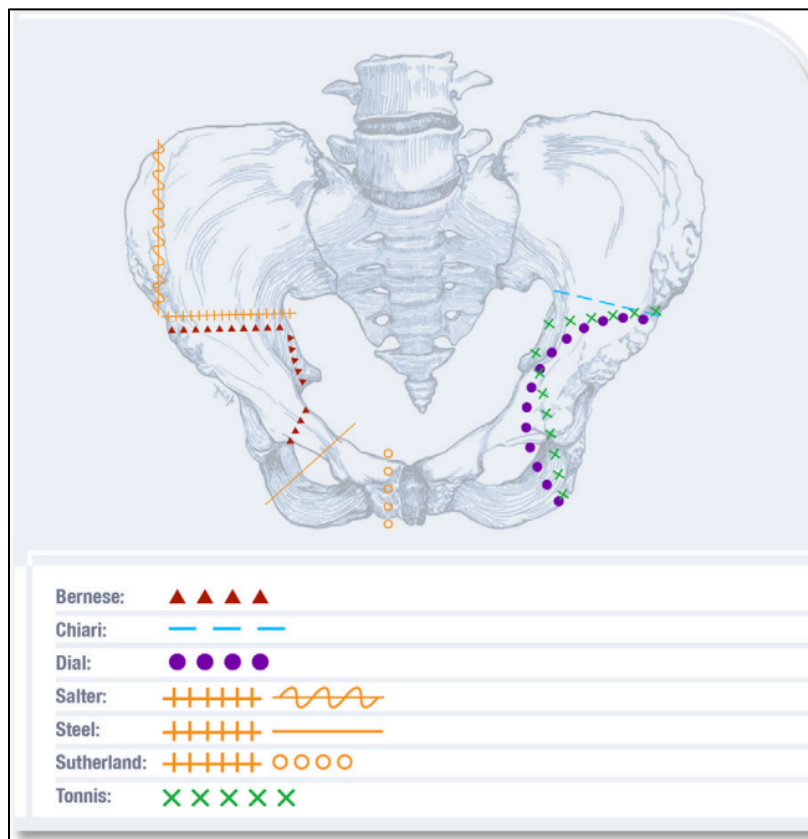
A DDQ é classificada conforme sua gravidade e seu grau de luxação pode mudar com o tempo. As duas classificações mais utilizadas na prática clínica são a de Crowe e de Hartofilakidis. A classificação de Crowe é dividida em graus de 1 a 4, de acordo com a

gravidade da displasia. O grau 1 é caracterizado por ser um quadril reduzido (incongruente, porém sem subluxação da cabeça do fêmur), o grau 2 por ter menos de 50% de subluxação do quadril (luxação baixa), o grau 3 por ter entre 50 e 100% de subluxação de quadril (luxação baixa) e o grau 4 com mais de 100% de luxação de quadril (luxação alta). A classificação de Hartofilakidis é divididas em três grupos: quadril reduzido, quando for incongruente e não houver subluxação da cabeça femoral; luxação baixa, quando existir de 1 a 99% de subluxação da cabeça do femoral; luxação alta, quando ocorrer mais de 100% de luxação da cabeça do fêmur (CLAVÉ, 2014).

1.7 Tratamento da displasia do desenvolvimento do quadril

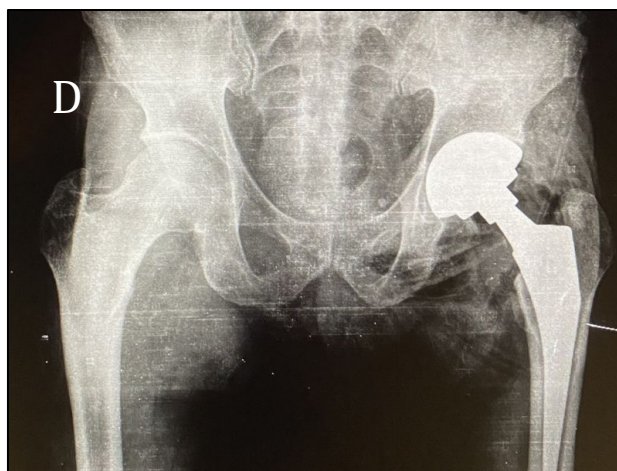
O tratamento depende da idade em que se desenvolveu a doença. Em crianças até seis meses, consiste no uso de suspensório de Pavlik. Em crianças de seis a dezoito meses, consiste no uso de aparelho gessado pélvico-podálico. Em crianças maiores de seis anos, consiste em tenotomia de adutores com ou sem osteotomias femorais e periacetabulares. Em quadris maduros, duas opções são possíveis: osteotomias (**figura 10**) ou artroplastia (**figura 11**). A escolha entre cada uma depende do grau de degeneração articular, sendo a osteotomia reservada a casos em que a cartilagem articular ainda não está muito degenerada e a artroplastia reservada em casos de degeneração articular avançada (VAQUERO-PICADO et al., 2019; BAGHDADI; SANKAR, 2020). Nos casos em que ocorre luxação completa do quadril, pode ser necessária a realização de osteotomia de encurtamento femoral concomitante ao procedimento de artroplastia total do quadril (ATQ) (SHI et al., 2019).

Figura 10 - Representação das osteotomias periacetabulares.



Legenda: Osteotomias periacetabulares que podem ser realizadas como forma de tratamento de quadris displásicos. (Adaptado de GALA; CLOHISY; BEAULÉ, 2016).

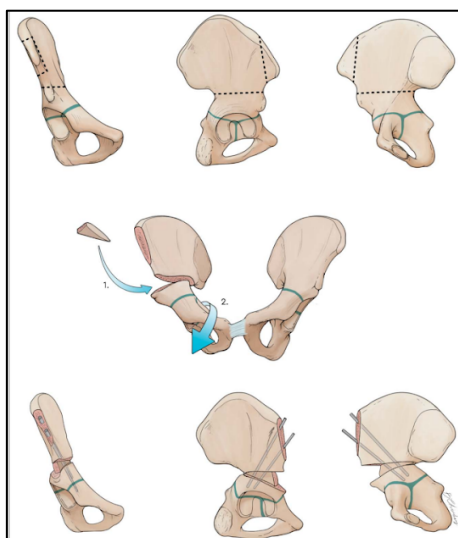
Figura 11 - Radiografia de bacia de paciente que foi submetido à artroplastia total de quadril esquerdo.



Legenda: Artroplastia total de quadril esquerdo não cimentada, de paciente com doença articular degenerativa prévia. Notam-se a ausência de parafusos de fixação do componente acetabular e a fixação dos componentes pela técnica press-fit. (Fonte: arquivo pessoal).

As osteotomias pélvicas visam preservar o quadril de crianças e adultos jovens sem degeneração da cartilagem articular, com o objetivo de melhorar a cobertura da cabeça femoral, estabilizar a articulação do quadril e prolongar a sobrevida da articulação. As osteotomias podem ser redirecionais, que irão remodelar parte do novo acetábulo, tendo como representantes as osteotomias de Dega, Pemberton e Salter (**figura 10**). Essas osteotomias estão mais indicadas em acetábulos rasos e largos, haja vista que irão reduzir o volume acetabular. As osteotomias de reorientação, descrita por Bernese, visam mudar a orientação do acetábulo como um todo. As osteotomias de salvamento visam aumentar a área de cobertura acetabular, sem alterar seu formato ou posição e tem como representante a osteotomia de Chiari. De todas as osteotomias, a descrita por Salter (**figura 12**) é a mais utilizada na infância do tratamento de displasia de quadril, sendo indicada entre 18 meses e 6 anos de vida (SELBERG et al., 2019; BAGHDADI; SANKAR, 2020). A osteotomia periacetabular pode ser realizada concomitante ou não à artroscopia do quadril, a depender de lesões intra-articulares no momento da cirurgia (KRAEUTLER et al., 2019).

Figura 12 - Osteotomia de Salter.



Legenda: Técnica cirúrgica da osteotomia de Salter, com a retirada de enxerto autólogo de crista ilíaca (fragmento triangular em 1), realização da osteotomia supra acetabular entre as incisuras isquiáticas maior e menor e fixação do enxerto com material de osteossíntese. (Adaptado de SELBERG et al., 2019).

1.8 A osteoartrite do quadril (coxartrose)

A osteoartrite já foi caracterizada como uma doença de “desgaste”, por conta da erosão da cartilagem, porém além do envolvimento de vários tecidos articulares, a osteoartrite tem sido principalmente caracterizada por uma falha no processo de reparação da cartilagem danificada devido a mudanças biomecânicas e bioquímicas na articulação. A cartilagem não é vascularizada, o que limita o fornecimento de nutrientes e oxigênio aos condroblastos. Em estágios iniciais, na tentativa de efetuar o reparo, aglomerados de condroblastos se formam nas áreas danificadas e a concentração de fatores de crescimento na matriz aumenta. No entanto, essa tentativa subsequentemente falha, levando a um desequilíbrio em favor da degradação. A síntese aumentada de proteinases (metaloproteinases da matriz e agrecanases), o aumento da apoptose de condroblastos e a síntese inadequada de componentes da matriz extracelular levam à formação de uma matriz incapaz de suportar as tensões mecânicas normais. Consequentemente, o tecido entra em um ciclo vicioso no qual a degradação prevalece sobre a síntese da matriz extracelular (MOLNAR et al., 2021). Acrescenta-se a isso, uma sinovite crônica secundária a entrada de detritos cartilagosos e mediadores catabólicos na cavidade sinovial. Macrófagos sinoviais produzem mediadores catabólicos e pró-inflamatórios, e a inflamação começa a afetar negativamente o equilíbrio entre a degradação e a reparação da matriz cartilaginosa. Esse processo, por sua vez, amplifica a inflamação sinovial, levando a alterações degenerativas, como: formação de osteófitos, redução do envelope cartilaginoso epifisário, remodelação óssea, inflamação articular e perda da função articular normal (VAN DEN BOSCH, 2021; NEDUNCHEZHIAN et al., 2022). A doença causa sintomas limitantes em cerca de 240 milhões de pessoas mundialmente (YAO et al., 2023; HALL et al., 2023). As principais articulações acometidas em casos de artrose são o joelho (gonartrose) e o quadril (coxartrose). As prevalências de gonartrose e coxartrose, na população acima de 45 anos, são de 30% e 10%, respectivamente. Os fatores de risco definidos são: idade avançada, sexo

feminino, obesidade e displasia de quadril. Os sintomas são: dor e rigidez articular, com piora pela manhã (BIJLSMA; BERENBAUM; LAFEVER, 2011; KATZ; ARANT; LOESER, 2021).

Radiograficamente, a redução do espaço articular, a esclerose subcondral e a presença de osteófitos auxiliam no diagnóstico (**figura 13**). Ocorre sinovite na articulação acometida, tendo como característica principal a predominância de macrófagos, refletindo a ativação da resposta imune inata da articulação (FERGUSON et al., 2018; KATZ; ARANT; LOESER, 2021).

Figura 13 - Radiografia de bacia de adulto, mostrando osteoartrite grave em ambos os quadris.



Legenda: Redução do espaço articular bilateralmente, com formação de cistos subcondrais, osteófitos e esclerose subcondral. (Fonte: arquivo pessoal).

Os pilares do tratamento da artrose são: educação do paciente, perda de peso, exercícios físicos sem impacto; prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais tópicos ou orais por curto período de tempo, devido a possíveis efeitos colaterais. As injeções intra-articulares de esteróides (infiltrações) podem proporcionar alívio da dor a curto prazo, assim como a utilização de ácido hialurônico nessas infiltrações (TANG et al, 2020). Em casos avançados de doença e casos refratários, a artroplastia total da articulação pode ser necessária (FERGUSON et al., 2018; KATZ; ARANT; LOESER, 2021).

1.9 Influência de fatores genéticos na displasia do quadril e na coxartrose

A influência de fatores genéticos no desenvolvimento da DDQ é amplamente aceita (KENANIDIS et al., 2020), assim como na etiologia da osteoartrite do quadril (TULUCE et al., 2017). A relação genética com a DDQ foi inicialmente descrita em 2007 na população oriental (MIYAMOTO et al., 2007). Há um aumento de sete vezes na incidência da DDQ entre irmãos e um aumento de 10 vezes nos pais de gêmeos, em comparação com a população geral. A taxa de concordância é de 41% entre gêmeos idênticos e 3% em gêmeos dizigóticos (HATZIKOTULAS et al., 2018), indicando a influência de fatores genéticos no desenvolvimento da doença (KENANIDIS et al., 2020).

Os estudos de associação que avaliam amplamente o genoma (GWAS – *genome wide association study*) são ferramentas para mapeamento genético de indivíduos, que permitem identificar regiões variantes do genoma, como polimorfismos genéticos, que podem estar associadas com determinadas doenças (ALTSHULER; DALY; LANDER, 2008). O polimorfismo genético é caracterizado como a ocorrência de múltiplos alelos em um local de um gene, no qual o alelo está frequente em mais de 1% da população. As variações alélicas podem resultar em alteração da expressão ou da funcionalidade dos produtos gênicos. O polimorfismo pode ocorrer pela substituição, deleção ou inserção de nucleotídeos na sequência do DNA. A troca de um único nucleotídeo é denominado polimorfismo de nucleotídeo único (SNP - *single nucleotide polymorphism*), podendo gerar genótipos (homozigotos ou heterozigoto), que podem ou não influenciar nos respectivos fenótipos (ALTSHULER; DALY; LANDER, 2008; KARKI et al., 2015).

Estudo de GWAS em indivíduos com osteoartrose/artrose em joelhos e quadris, nas populações europeia e asiática, identificaram variantes nos genes *ASTN2*, *FILIP1*, *KLHDC5*, *CHST11* e *GDF5* associados com a coxartrose (TSEZOU, 2014). Em indivíduos com DDQ, um estudo de GWAS na população europeia também identificou variantes associadas com o

desenvolvimento da doença nos genes *UQCC1*, *MMP24*, *RETSAT*, *PDGRI* e *GDF5* (HATZIKOTOULAS et al, 2018). O gene *GDF5* destaca-se no estudo da coxartrose e displasia pela sua função crucial em processos do sistema musculoesquelético (TAKAHATA et al., 2022) e por já ter sido associado com o desenvolvimento da DDQ (KENANIDIS et al., 2020; SADAT-ALI; AL-HABDAN; BUBSHAIT, 2018; HARSANYI et al., 2021).

1.10 Fator de crescimento e diferenciação 5

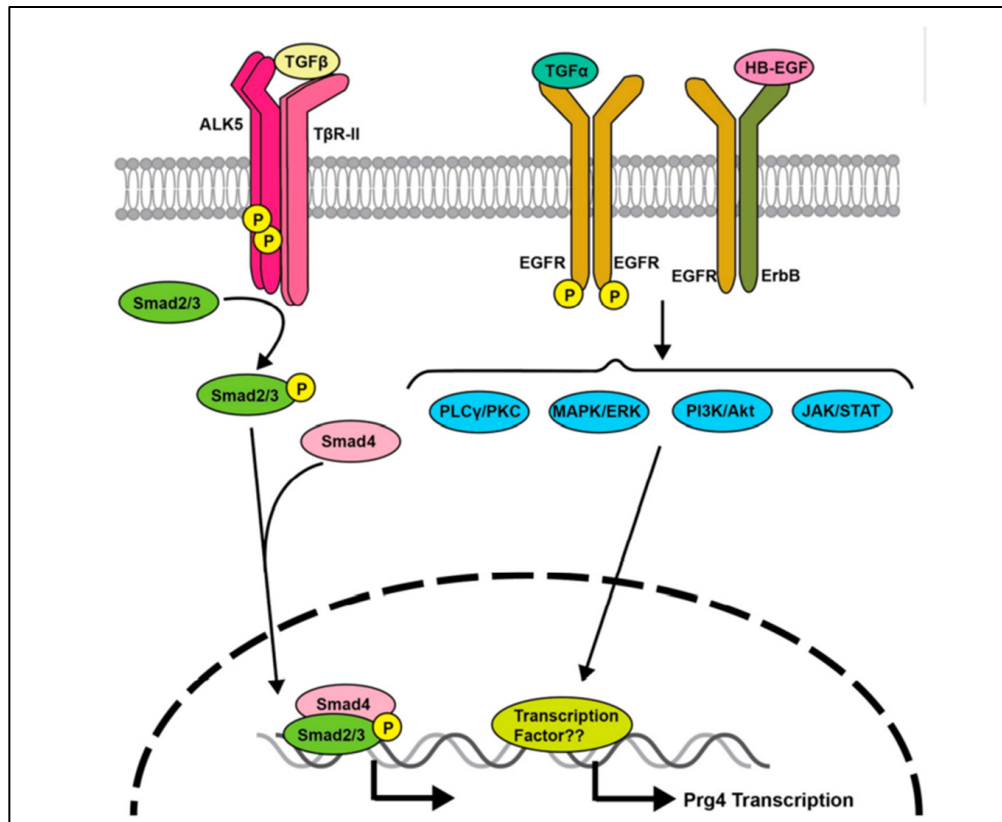
O fator de diferenciação de crescimento (*GDF5*) é uma proteína da família do fator de crescimento tumoral beta (*TGF-β*), que recruta e ativa fatores de transcrição, regulando a expressão gênica e o desenvolvimento de vários tipos de tecidos e células, incluindo cartilagem e articulações. Além disso, a proteína possui papel significativo em vários processos musculoesqueléticos, como ossificação endocondral, formação e manutenção ligamentar (TAKAHATA et al., 2022). O gene *GDF5* é expresso na cartilagem primordial do esqueleto apendicular, com mínima expressão no esqueleto axial (WU et al., 2012). Embora essa expressão no esqueleto axial seja pequena, já foi observado que a expressão de *GDF5* é reduzida no tecido degenerado do disco intervertebral de animais (GUO et al., 2021).

O processo de degeneração articular (artrose) envolve um componente genético e um ambiental. A perda de substâncias da matriz extracelular, como agreganos e proteoglicanos, leva a um desbalanço entre produção e degradação de tecido cartilaginoso. Esse processo gera um acúmulo das citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 (*IL-1*) e do fator de necrose tumoral alfa (*TNF-α*). Essas citocinas irão aumentar a expressão de enzimas relacionadas ao catabolismo da matriz extracelular, como metalopeptidase 13 (*MMP13*) e desintegrina metalopeptidase com trombospondina tipo 1 (*ADAMTS5*), que irão causar a progressão da destruição cartilaginosa. Estudos envolvendo animais com os genes *MMP13* e *ADAMTS5* silenciados mostraram uma supressão da progressão da artrose, corroborando com a tese acima.

O GDF5 está relacionado ao estímulo na formação da matriz extracelular, expressão de agregano, produção do colágeno tipo II e na redução da expressão de fatores catabólicos, especialmente ADAMTS5 e MMP13 *in vitro* (TAKAHATA et al., 2022).

A proteína GDF5 pode alterar a transcrição de *PRG4* e consequentemente a tradução de sua proteína. A proteína proteoglicano 4 (PRG4) é específica do tecido mais superficial da cartilagem articular, atuando como proteção no desenvolvimento de coxartrose ao aumentar a lubrificação e reduzir as forças de fricção. A ativação de *GDF5* promove a ativação de sua atividade de quinase e consequente fosforilação de proteínas Smad2 e Smad3 (**figura 14**), que serão translocadas do citoplasma para o núcleo celular, funcionando como fator de transcrição do gene *PRG4*. A redução na atividade de GDF5 mostrou reduzir a tradução de PRG4 (TAKAHATA et al., 2022).

Figura 14 - Relação da proteína GDF5 na membrana celular, com a transcrição do gene *PRG4*.



Legenda: A proteína de membrana GDF5, representada em verde, faz a fosforilação de proteínas smad2/3 que se juntam a proteínas citoplasmáticas smad4. Combinadas elas irão servir como fator auxiliar na transcrição do gene *PRG4*. Retirado de TAKAHATA et al., 2022.

Tendo em vista que o gene *GDF5* é expresso desde a fase embrionária e a proteína GDF5 é atuante no desenvolvimento e maturação de estruturas intra-articulares, a perda de sua eficiência pode causar malformações e doenças musculoesqueléticas (DAI et al., 2008). Mutações no gene *GDF5* já foram associadas com algumas doenças esqueléticas, como a displasia acromegálica, braquidactilia, condrodysplasia e hipoplasia fibular (WU et al., 2012).

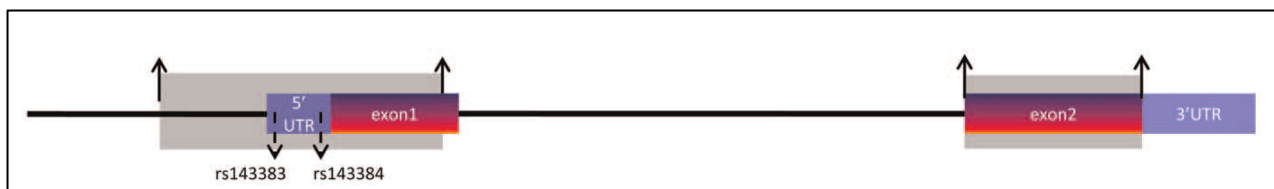
1.11 Gene *GDF5* e seus polimorfismos

O gene *GDF5* está localizado no cromossomo 20, na posição 20q11.2 e apresenta dois éxons. É um gene polimórfico, já tendo sido descritos diversos polimorfismos (WU et al., 2012;

YAN et al., 2021).

Já foi observado em pacientes com OA que polimorfismos no gene *GDF5* podem alterar a função da proteína final ou reduzir a expressão do gene no tecido articular (sinóvia, cápsula articular, menisco, gordura periarticular, tendões, cartilagem e ligamentos) (EGLI et al., 2009). Dentre os polimorfismos descritos no gene *GDF5* destacam-se os SNPs rs143383 e rs143384, localizados na região não codificante 5' (5'-UTR) do gene (**figura 15**), que afetam a expressão do fator e são os mais frequentes nas diferentes populações. Além disso, já foram associados com doenças do sistema musculoesquelético (EGLI et al., 2009; REYNARD et al., 2011; WU et al., 2012; CAPELLINI et al., 2017; MENG et al., 2019; STYRKARSDOTTIR, 2019; YAN et al., 2021, TAKAHATA et al., 2022), incluindo a displasia (ROUALT et al., 2010; HATZIKOTOULAS et al., 2018; KENANIDIS et al., 2020).

Figura 15 - Estrutura do gene *GDF5* e seus principais polimorfismo.



Legenda: O gene *GDF5* é composto de dois éxons e seus principais polimorfismos (rs143383 e rs143384) estão localizados na região não codificante 5' (5'-UTR) do gene. (Adaptado de WU et al., 2012).

Os polimorfismos rs143383 e rs143384 são caracterizados pela troca do nucleotídeo guanina (G) por adenina (A) na região 5'-UTR, podendo influenciar no nível de expressão do *GDF5* (DODD et al., 2013), já que a presença do alelo A provoca diminuição da atividade transcricional de *GDF5* (REYNARD; BARTER, 2011; WU, et al., 2012). Os dois SNPs ocorrem em desequilíbrio de ligação ($r^2 = 0.857$). Assim, tanto o SNP rs143383 quanto o rs143384 modulam a expressão de *GDF5* reduzindo a expressão do gene na presença do alelo A para ambos os SNPs (DODD et al., 2013; REYNARD et al., 2011; WU et al., 2012).

A distribuição de frequência do SNP *GDF5* rs143384 varia amplamente nas diferentes populações (entre 8,2 e 75,8%), de acordo com dados obtidos da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI, 2023). A população asiática (75,8%) apresenta a maior frequência do alelo variante (*minor allele frequency* - MAF) *GDF5* rs143384 A, seguido da população americana (65,5%), europeia (59,3%) e latino-americana (42,6%). A menor frequência foi observada na população africana (8,2%) e afro-americana (13,0%).

O alelo *GDF5* rs143384 A já foi associado com um risco aumentado de osteoartrite e outras doenças musculoesqueléticas, como por exemplo a tendinopatia do tendão de Aquiles e doença do disco lombar (DAI et al., 2008; POSTHUMUS et al., 2010; WILLIAMS et al., 2011), osteoartrite do joelho (STYRKARSDOTTIR, 2019; WU et al., 2012; CAPELLINI et al., 2017), dor no joelho (MENG et al., 2019), além de estar associado com a ocorrência de tumores de células germinativas testiculares (COOK et al., 2011), dor crônica pós operatória (YAN et al., 2021), redução da altura corporal, força de preensão e redução de gordura corporal (GUILHERME et al., 2022).

No caso da displasia do desenvolvimento do quadril, o alelo *GDF5* rs143384 A foi associado com uma chance aumentada em aproximadamente duas vezes no desenvolvimento da doença em estudo realizado na população europeia (ROUALT et al., 2010). Em estudo de GWAS envolvendo 5411 indivíduos (casos e controles) de origem europeia, o SNP rs143384 foi associado a DDQ com um risco de 1,44 vezes (HATZIKOTOULAS et al., 2018). Até o momento, não existem dados de frequência do SNP *GDF5* rs143384 G>A e consequentes estudos de associação do polimorfismo *GDF5* rs143384 na população brasileira com displasia e/ou coxartrose.

Assim, é fundamental obter informações de frequência na população brasileira, extensamente miscigenada para uma compreensão mais abrangente das associações genéticas envolvendo o SNP *GDF5* rs143384. O estudo de polimorfismos genéticos pode auxiliar na

identificação de biomarcadores de diagnóstico ou prognóstico, bem como na descoberta de alvos moleculares potenciais para um tratamento personalizado e individualizado de pacientes com coxartrose e displasia.

2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO/MS) é um órgão do Ministério da Saúde, referência na assistência de pacientes com doenças ortopédicas de alta complexidade, incluindo um número elevado de pacientes com coxartrose e quadris displásicos, que muitas vezes são referenciados de outros centros, já em estágio avançado da doença. Além disso, o INTO se destaca como desenvolvedor de conhecimentos e tecnologias voltadas ao aperfeiçoamento dos cuidados do sistema musculoesquelético.

A displasia do desenvolvimento do quadril e coxartrose são duas doenças comuns na população brasileira e que podem necessitar de tratamentos de longo prazo e cirúrgicos, onerando o Sistema Único de Saúde (SUS). No caso da DDQ, o acometimento ocorre desde a infância, necessitando de várias intervenções no quadril acometido e de reinternações. Além do custo, a perda de qualidade de vida e porventura limitação, causam complicações intangíveis ao paciente.

Estudos mostraram a presença da proteína GDF5 na cartilagem de humanos adultos e nos tecidos articulares. Logo, a redução da expressão de GDF5 pode afetar a morfologia acetabular, o desenvolvimento e manutenção dos ligamentos da articulação do quadril, contribuindo para o desenvolvimento e piora de doenças do quadril. A proteína GDF5 é codificada por um gene polimórfico, destacando-se o polimorfismo rs143384 G>A, localizado na região 5'-UTR, que influencia a expressão do gene e consequentemente pode estar associado ao desenvolvimento e prognóstico da coxartrose e DDQ. Nesse contexto, torna-se relevante investigar a suscetibilidade genética de ambas as doenças, com o intuito de identificar indivíduos em risco, formular políticas de prevenção, diagnóstico precoce, antecipar o prognóstico e até individualizar o tratamento destas doenças.

Dessa forma, temos a hipótese de que existe associação entre o polimorfismo rs143384 do gene *GDF5* com a suscetibilidade genética da DDQ e osteoartrite do quadril de causa não displásica, em comparação com o grupo controle. Além disso, temos como hipótese que a frequência do alelo variante A seja maior no grupo displasia e que os casos mais graves de displasia e osteoartrite de causa não displásica tenham maior associação com o polimorfismo rs143384 do gene *GDF5*.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

- Avaliar se existe associação entre o polimorfismo rs143384 do gene *GDF5* com a suscetibilidade genética da DDQ e osteoartrite do quadril de causa não displásica em uma amostra de pacientes atendidos pelo serviço do quadril do INTO.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes incluídos no estudo.
- Descrever a frequência dos alelos e genótipos do SNP estudado nos casos e nos indivíduos sem a doença no quadril.
- Determinar a magnitude de associação do polimorfismo estudado com o desenvolvimento da displasia do quadril e da osteoartrite do quadril.
- Avaliar a magnitude de associação do polimorfismo estudado com a gravidade das doenças.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho e população do estudo

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o registro CAAE nº 40817120.1.0000.5273 e parecer nº 4.507.590 no dia 22 de Janeiro de 2021 (**anexo A**).

Foi realizado um estudo observacional do tipo caso-controle envolvendo pacientes submetidos a ATQ pelo Centro de Atenção Especializada (CAE) do Quadril do INTO, no período de março/2021 a março/2022. Foram incluídos os pacientes submetidos a ATQ, com diagnóstico de DDQ e osteoartrite do quadril primária não displásica, com idade superior a 18 anos. A ausência de dados clínicos ou material biológico para análise dos polimorfismos e alterações celulares de interesse, histórico de infecção no quadril, fratura do colo femoral, além de causas secundárias de osteoartrite do quadril corresponderam aos critérios de exclusão.

No grupo controle foram incluídos voluntários saudáveis e sem doença no quadril, recrutados no banco de doadores de sangue do INTO (HEMOINTO). Esses voluntários não realizaram exames de imagem e foram incluídos através de parâmetros técnicos: negaram doença preexistente, traumas, perda de arco de movimento, encurtamento ou dor na articulação do quadril.

4.2 Diagnósticos de displasia do desenvolvimento do quadril e da coxartrose não displásica.

A DDQ foi diagnosticada radiograficamente pela presença de um dos parâmetros: ângulo centro-borda menor que 20°, quebra no arco de Shenton, quebra no arco de Calvé, ângulo de Tonnis maior que 10° e ângulo de Sharp maior que 45°. A doença foi classificada

segundo a classificação de Crowe em graus de 1 a 4, de acordo com a gravidade da displasia. O grau 1 é caracterizado por ser um quadril reduzido (incongruente, porém sem subluxação), o grau 2 por ter menos de 50% de luxação do quadril (luxação baixa), o grau 3 por ter entre 50 e 100% de luxação de quadril (luxação baixa) e o grau 4 com mais de 100% de luxação de quadril (luxação alta). Também foi utilizada a classificação de Hartofilakidis, que categorizou os casos em: quadril reduzido (sem subluxação), com luxação baixa e luxação alta (**figura 16**).

Figura 16 - Radiografia panorâmica de bacia de adulto do sexo feminino, com ambos os quadris displásicos.

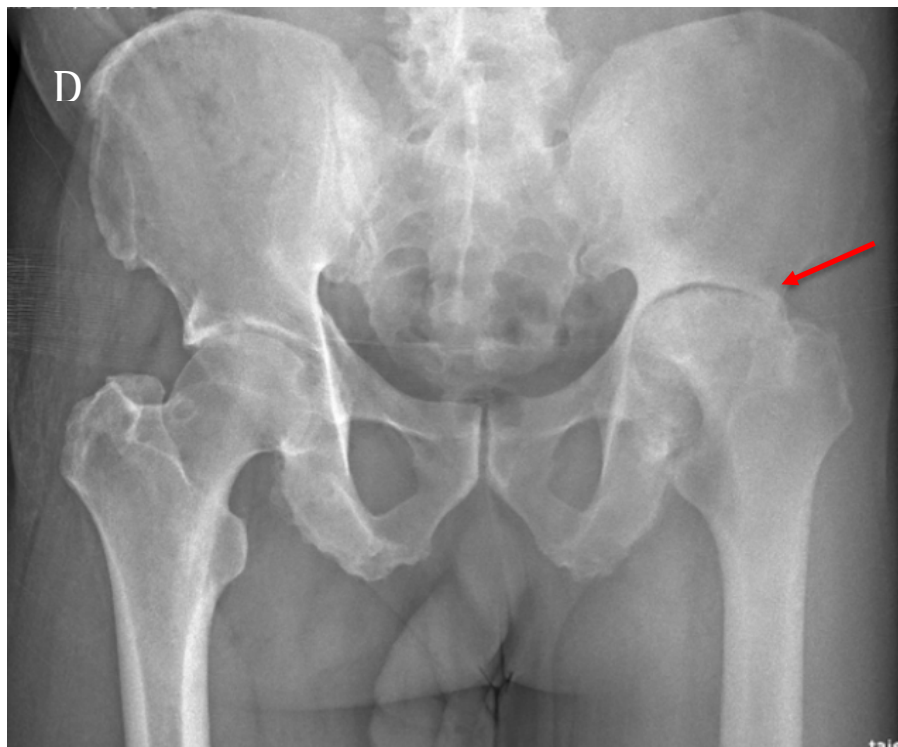


Legenda: Quadril direito: Nota-se redução avançada do espaço articular, com irregularidade e subluxação da cabeça femoral acima de 50% (Crowe 3), redução do ângulo centro-borda, aumento do ângulo de Tonnis e aumento do ângulo de Sharp; Quadril esquerdo: nota-se parafuso com arruela de osteotomia pélvica prévia, com as mesmas alterações do outro quadril (Crowe 3). Ambos os quadris apresentam luxação baixa pela classificação de Hartofilakidis. (Fonte: Arquivo pessoal).

A osteoartrite foi diagnosticada através de radiografia simples de bacia, com diminuição do espaço articular da articulação do quadril, cujo valor normal é de 3mm. A doença foi classificada segundo a classificação de Tonnis, que engloba 4 graus evolutivos. No grau 0 não há doença, logo a articulação é normal, no grau 1 ocorre leve redução do espaço articular

entre a cavidade acetabular e a cabeça femoral, no grau 2 ocorre moderada redução do espaço articular, com presença de osteófitos, cistos metafisários e esclerose e no grau 3 ocorre acentuada redução do espaço articular, com osteófitos maiores, mais presença de cistos subcondrais e esclerose óssea aumentada (**figura 17**).

Figura 17 - Radiografia panorâmica de bacia de adulto com coxartrose bilateral.



Legenda: Coxartrose bilateral, sendo inicial no quadril direito (Tonnis 1) e avançada no quadril esquerdo (Tonnis 3). Notam-se osteófitos maiores no quadril esquerdo e redução de espaço articular maior à esquerda, representados pela seta vermelha (Fonte: Arquivo pessoal).

4.3 Coleta de dados

Todos os indivíduos convidados a participar do presente estudo (três grupos) receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram orientados a lê-lo cuidadosamente e a inquirir a respeito de qualquer dúvida quanto ao projeto. Os pacientes foram entrevistados no mesmo dia de consultas já previstas para acompanhamento da doença no

ambulatório do CAE Quadril. A entrevista foi realizada em uma sala separada, conduzida por um dos pesquisadores responsáveis, sendo o TCLE devidamente apresentado ao paciente. Os indivíduos que concordaram com as condições estipuladas no TCLE (apêndice A) assinaram antes de serem incluídos no protocolo.

Os participantes do estudo responderam aos Questionários Demográfico e Clínico (apêndices B e C), que visam à obtenção de dados pessoais de identificação, informações demográficas: sexo, idade, peso, altura; e apresentação clínica da doença: idade do diagnóstico, estágio, condições associadas, classificação de Crowe, procedimentos cirúrgicos realizados, complicações intra-operatórias e aferição da funcionalidade do quadril pelo escore de Harris Hip (GUIMARÃES et al., 2010), lado acometido, tempo de doença, história familiar e do parto, procedimentos terapêuticos prévios, condições associadas: pé metatarso varo, pé torto congênito e torcicolo congênito; e condições associadas ao parto: gemelaridade, oligodrâmnio e primiparidade.

4.4 Coleta de material biológico e Extração de DNA

Após a aplicação do questionário e assinatura do TCLE, foi efetuada a coleta do epitélio da mucosa oral com auxílio de um swab ou amostra de sangue em tubo com EDTA para posterior extração do DNA. O DNA genômico foi isolado utilizando o kit de extração da Qiagen, conforme recomendações do fabricante.

O processo de extração foi realizado com etanol (96-100%), seguido da retenção do DNA em coluna específica. Em resumo, para extração de DNA foi realizada a lise do material de partida com 600 µl de tampão de lise G, 20 µl de Proteinase K e incubação da amostra a 65°C durante 15 minutos. Depois foram adicionados 300 µl de tampão de ligação A ao tubo de reação, misturando bem. Foi adicionada a coluna de sílica no tubo receptor 2,0 ml para transferência da suspensão e centrifugação por 2 minutos a 11.000 x g. A lavagem da amostra

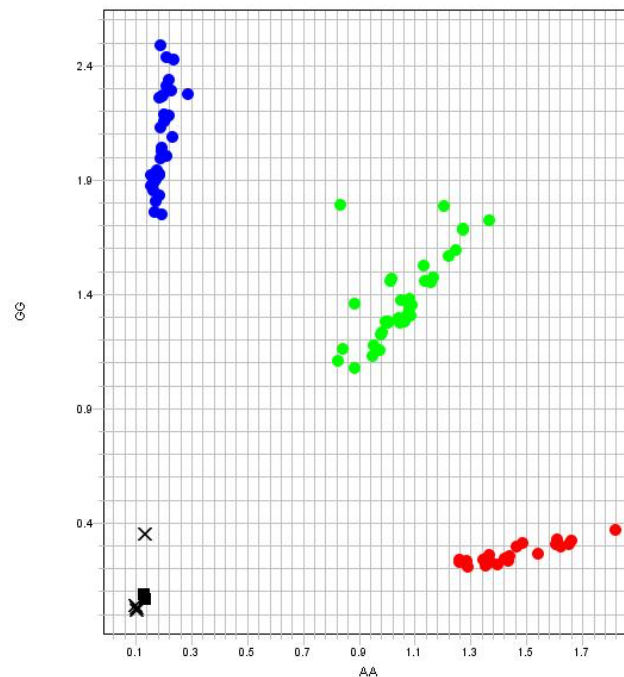
na coluna foi realizada duas vezes com 700 µl de tampão de lavagem adicionado a coluna e centrifugado a 11.000 x g durante 1 minuto, respectivamente. Por fim, o tubo foi centrifugado durante 4 minutos à velocidade máxima para a remoção completa de etanol, em seguida, foi colocada a coluna em um novo tubo de 1,5 ml e adicionados 100 µl de tampão de eluição pré-aquecido. Amostra foi incubada durante 1 minuto à temperatura ambiente e centrifugada durante 1 minuto a 11.000 x g. Assim, o DNA foi extraído e purificado da amostra biológica.

A concentração do DNA foi estimada por espectrofotometria utilizando o aparelho Nanodrop. As amostras de cada voluntário foram colocadas em tubos eppendorf de 1500 µl, devidamente etiquetados com o código interno do voluntário, a data de extração, e em seguida, foram armazenadas em freezer -20°C para posterior análise de genotipagem.

4.5 Análise do polimorfismo

A análise do polimorfismo rs143384 G>A, localizado na região 5'-UTR do gene *GDF5*, localizado no cromossomo 20, foi realizada pela técnica de PCR em tempo real utilizando o sistema TaqMan, com iniciadores e sondas específicos (CACCAAAGAGAACAGCGGCAGCAGC[A/G]AAGGTGCCTCTGGTTTGGCAGGAAA) e adquiridos da empresa Thermo Fisher Scientific (C_599144_1). Para todos os ensaios, as reações de PCR em tempo real foram realizadas em um volume final de 8 µl, com 30 ng de DNA, 1x Taqman Universal Master Mix (Applied Biosystems), 1x de cada ensaio específico de oligo e sonda, e H₂O q.s.p. As condições da PCR foram: 95°C por 10 minutos, acompanhados de 40 ciclos de desnaturação a 92°C por 15 segundos e anelamento a 60°C por 1 minuto. A detecção dos alelos foi realizada após 1 minuto a 60°C no aparelho 7500 Real-Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA), conforme ilustrado na **figura 18**. Cada ensaio de genotipagem foi realizado utilizando dois controles negativos e dois controles positivos de cada genótipo (selvagem, heterozigoto e homozigoto variante).

Figura 18 - Análise do polimorfismo GDF5 rs143384 G>A por PCR em tempo real utilizando o sistema TaqMan.



Legenda: Em azul estão os indivíduos com genótipo homozigoto *GDF5* rs143384 *GG*; em verde os heterozigotos *GDF5* rs143384 *GA*; em vermelho os homozigotos *GDF5* rs143384 *AA*. O quadrado em preto são os controles negativos e o “x” indicam as amostras que não amplificaram.

4.6 Análise estatística

A normalidade da população foi avaliada pelo teste de Shapiro – Wilk ou pelo teste Kolmogorov – Smirnov. As variáveis contínuas do estudo foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP) e as diferenças entre as médias foram analisadas utilizando o teste t de Student, enquanto os dados categóricos foram expressos em porcentagem e avaliados pelo teste Qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou teste exato de Fisher, quando necessário.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m^2). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2002), o IMC foi classificado em cinco grupos: baixo peso ($IMC \leq 18,5 \text{ kg}/m^2$), peso normal (18,6 - 24,9

kg/m²), sobrepeso (25 - 29,9 kg/m²), obesidade (30 - 39,9 kg/m²) e obesidade mórbida (IMC $\geq$ 40 kg/m²).

A frequência alélica e genotípica do polimorfismo *GDF5 rs143384 G>A* foi determinada por contagem direta dos alelos, e em seguida foi calculado o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). As frequências alélicas e genotípicas entre os grupos (casos e controles) foram comparadas pelo teste χ^2 ou, quando for o caso, o teste exato de Fisher.

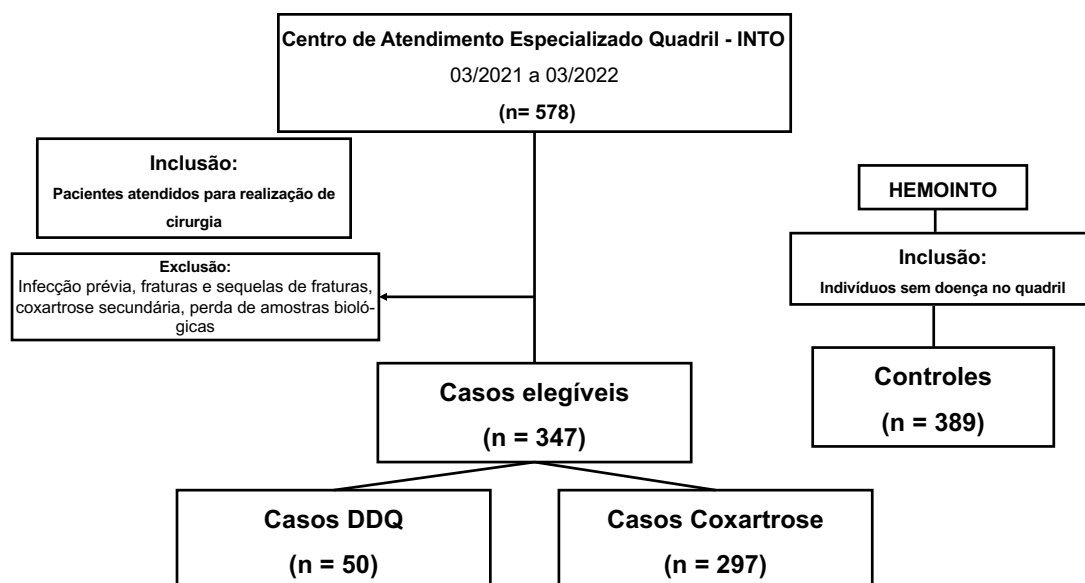
A magnitude de associação entre a presença do polimorfismo *GDF5 rs143384* e o desenvolvimento de coxartrose ou displasia do quadril foram estimadas pelas razões de chance (odds ratio - OR), com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%), com ajuste para possíveis fatores de confusão, utilizando modelos de regressão logística binária.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS, versão 20.0 e um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5.1 Participantes do estudo

No período de março de 2021 a março de 2022 foram recrutados 578 pacientes para a pesquisa. Os pacientes foram selecionados para participar da pesquisa ao internarem para realizar cirurgia pelo CAE Quadril do INTO. Após os critérios de exclusão, restaram 347 pacientes elegíveis para participarem da pesquisa. Destes, 297 tiveram o diagnóstico de coxartrose primária por causa não displásica e 50 tiveram o diagnóstico de displasia do quadril. O fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes na pesquisa está resumido na **figura 19**. No grupo controle foram incluídos 389 voluntários saudáveis e sem doença no quadril (após anamnese), recrutados no banco de doadores de sangue do INTO (HEMOINTO).

Figura 19 - Fluxograma de inclusão e exclusão de pacientes na pesquisa.



Legenda: Número de indivíduos em cada grupo do estudo, após a aplicação dos critérios de exclusão.

5.2 Dados clínicos dos casos: DDQ e coxartrose

O acometimento bilateral de quadris foi o mais comum nos dois grupos, representando 62,2% dos casos do grupo coxartrose e 48% do grupo displasia. O grupo coxartrose teve uma grande maioria de casos (66%) com acometimento há menos de 10 anos e apenas 2,4% dos pacientes referiram história familiar semelhante positiva. O grupo displasia teve sua maioria (86%) de pacientes com doença há mais de 10 anos e nenhum informou história familiar positiva. A comparação entre os grupos de casos de coxartrose e displasia, com relação às características de lateralidade, tempo de doença e histórico familiar estão descritos na **tabela 1**.

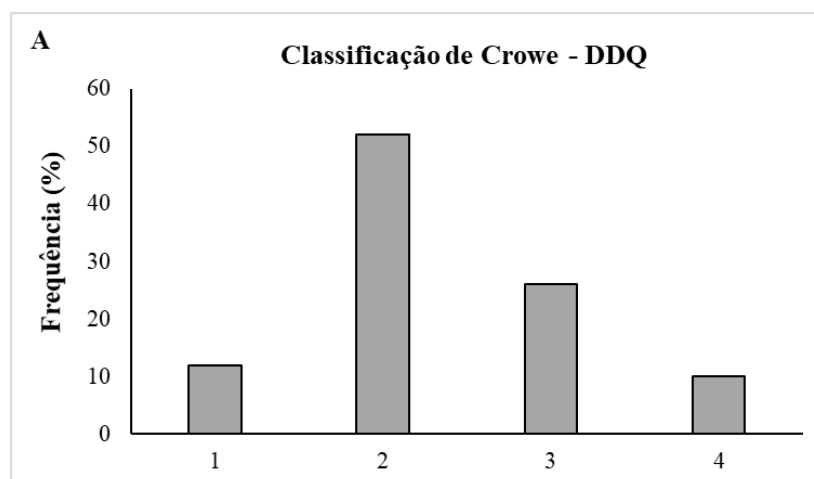
Tabela 1 - Comparação de características das doenças entre os casos de coxartrose e DDQ (n = 347).

	Coxartrose (n = 297)	DDQ (n = 50)	P valor^a
	n (%)		
Lado acometido			
Direito	56 (18,9)	10 (20)	0,08
Esquerdo	56 (18,9)	16 (32)	
Bilateral	185 (62,2)	24 (48)	
Tempo de doença			
<10 anos	296 (66)	7 (14)	<0,001
11-20 anos	81 (27,3)	12 (24)	
21-30 anos	10 (3,4)	12 (24)	
31-40 anos	6 (2)	12 (24)	
41-50 anos	4 (1,3)	5 (10)	
>50 anos	0	2 (4)	
Histórico familiar			
Não	290 (97,6)	50 (100)	0,27
Sim	7 (2,4)	0	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

A distribuição de casos de displasia, com relação a classificação de Crowe, está exposta na **figura 20**. Cerca de 78% dos casos displásicos apresentavam subluxação da cabeça femoral (Crowe 2 e 3), 12% não tinham subluxação da cabeça (Crowe 1) e os demais 10% dos casos apresentavam luxação da cabeça do fêmur da cavidade acetabular (Crowe 4).

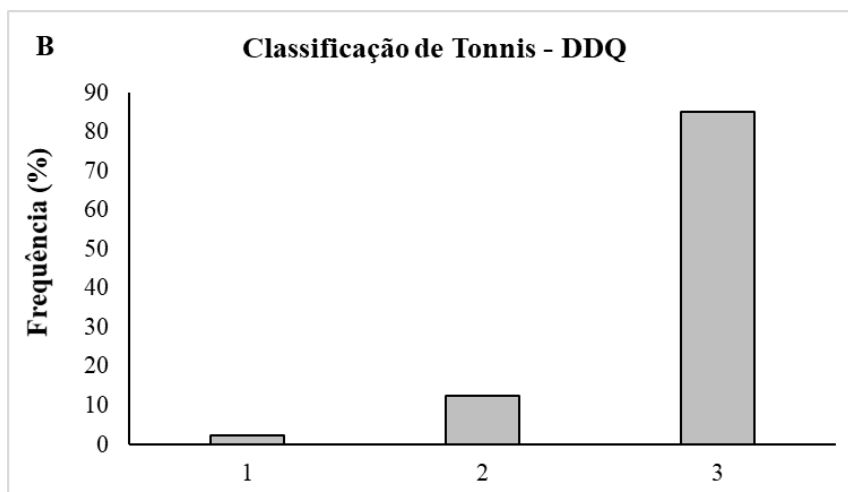
Figura 20 - Distribuição de casos de displasia, em relação a classificação de Crowe (n=50).



Legenda: Crowe 1: quadril reduzido; Crowe 2: até 50% de subluxação da cabeça femoral; Crowe 3: até 99% de subluxação; Crowe 4: Mais de 100% de luxação.

A distribuição de casos de displasia, em relação a classificação de Tonnis, é mostrada na **figura 21**. A classificação de Tonnis é descrita para coxartrose, porém como os casos de displasia já possuíam alteração degenerativa da articulação do quadril, esses puderam ser classificados segundo essa classificação. A grande maioria (85%) dos casos de DDQ possuíam coxartrose grave (Tonnis 3), cerca de 12,5% possuíam coxartrose moderada (Tonnis 2) e os demais 2,5% dos casos tinham coxartrose inicial (Tonnis 1).

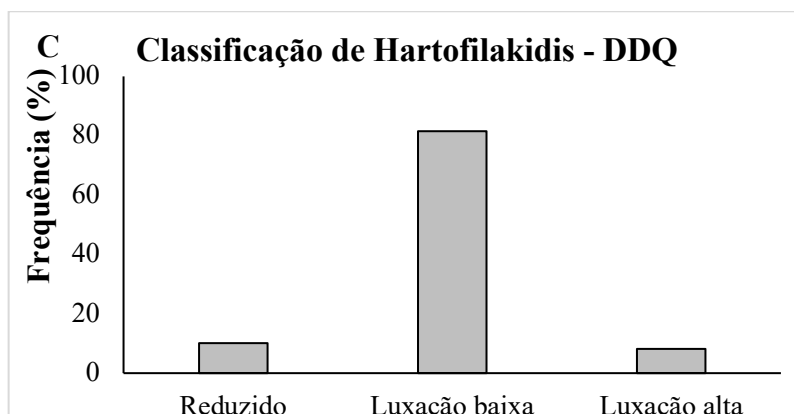
Figura 21 - Distribuição de casos de displasia, em relação a classificação de Tonnis (n=50).



Legenda: Tonnis 0: sem coxartrose; Tonnis 1: coxartrose leve; Tonnis 2: coxartrose moderada; Tonnis 3: coxartrose grave.

A **figura 22** mostra a separação dos casos de displasia, em relação a classificação de Hartofilakidis. A grande maioria (81%) dos casos de displasia possuía luxação baixa, cerca de 10% dos casos apresentavam-se com quadril reduzido e os demais 8% tinham luxação da cabeça femoral da cavidade acetabular.

Figura 22 - Distribuição de casos de displasia, em relação a classificação de Hartofilakidis (n=50).



Legenda: Hartofilakidis reduzido: quadril displásico, sem subluxação da cabeça femoral; Hartofilakidis luxação baixa: de 1 a 99% de subluxação; Luxação alta: mais de 100% de luxação.

As características funcionais e clínicas dos casos de displasia estão reunidas na **tabela**

2. Cerca de 54% dos casos de displasia não utilizavam apoio para deambular ou utilizava para distâncias longas (acima de 3 quarteirões), com 46% necessitando de apoio de rotina para deambulação. A maior parte dos casos (72%) se limitava a deambular a menos de três quarteirões. A grande maioria dos casos (94%) tinham dificuldade de subir e descer escadas ou não conseguiam. O mesmo percentual (94%) tinha dificuldade de calçar meias ou não conseguia. Somente 26% dos casos conseguiam se sentar por uma hora confortavelmente, com os demais 74% não conseguindo se sentar sem dor ou por cerca de meia hora. Cerca de 88% conseguiam tomar transporte público e cerca de 73% não apresentaram deformidade do quadril (contratura em flexão fixa inferior a 30°, contratura em adução fixa inferior a 10°, contratura em rotação interna fixa em extensão inferior a 10°, discrepância no comprimento dos membros inferior a 3,2 centímetros.

Tabela 2 - Características funcionais e clínicas dos casos de displasia (n=50).

Características clínicas	n (%)	Dor	n (%)
Claudicação		Nenhuma	2 (4)
Nenhuma	2 (4)	Leve	5 (10)
Leve	6 (12)	Moderada sem limitar	13 (26)
Moderada	24 (48)	Moderada e limitante	13 (26)
Grave	18 (36)	Intensa	15 (30)
		Incapacitante	2 (4)
Subir e descer escadas		Distância que consegue andar	
Normalmente	3 (6)	Ilimitada	8 (16)
Com apoio no corrimão	29 (58)	Até Seis quarteirões	6 (12)
Com muito esforço	16 (32)	Até Três quarteirões	25 (50)
Não consegue	2 (4)	Deambulador domiciliar	11 (22)
Apoio		Sentar	
Nenhum	22 (44)	Por uma hora	13 (26)
Bengala em caminhadas longas	5 (10)	Por até meia hora	30 (60)
Bengala quase sempre	2 (4)	Não consegue sentar sem dor	7 (14)
Uma muleta	1 (2)		
Duas muletas / Não anda	20 (40)	Transporte público	
		Não	6 (12,2)
Calçar meia		Sim	43 (87,8)
Sem dificuldades	3 (6)		
Com dificuldades	31 (62)	Deformidade	
Não consegue	16 (32)	Não	36 (73,5)
		Sim	13 (26,5)

Os fatores ambientais associados aos casos de displasia estão reunidas na **tabela 3**. Aproximadamente 75% dos casos de displasia não tiveram nenhuma condição associada ao parto (gemelaridade, oligodrâmnio e primiparidade) e 83% dos casos não tiveram condições ortopédicas associadas à doença (pé metatarso varo, pé torto congênito e torcicolo congênito). Não houve caso de história familiar de acometimento de quadris dos pacientes displásicos. A grande maioria (95%) dos pacientes com displasia de quadril nasceu de parto normal.

Tabela 3 – Fatores ambientais associados aos casos de displasia (n=50).

Condições ortopédicas prévias	N (%)
Não	40 (83)
Sim	8 (17)
Condições associadas ao parto	
Não	36 (75)
Sim	12 (25)
Histórico Familiar	
Não	50 (100)
Sim	0
Tipo de parto	
Normal	44 (95,7)
Cesária	2 (4,3)

Considerando-se as comorbidades dos pacientes incluídos no estudo, o grupo coxartrose apresentou um total de comorbidades maior que o grupo displasia. Além disso, houve diferença significativa na prevalência de hipertensão arterial sistêmica no grupo coxartrose em relação ao grupo displasia, acometendo 58% e 30% dos pacientes, respectivamente. O mesmo ocorreu na prevalência de Diabetes Mellitus, acometendo 18,5% e 2% dos pacientes, respectivamente. As demais comorbidades não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos. A separação dos casos de coxartrose e displasia, com relação a comorbidades nos grupos está exposto na **tabela 4**.

Tabela 4 - Comparação de comorbidades entre os casos de coxartrose e DDQ (n = 347).

Comorbidades	Coxartrose (n = 297)	DDQ (n = 50)	P valor ^a
	n (%)		
Hipertensão arterial	175 (58,9)	15 (30,0)	<0,001
Diabetes Mellitus	55 (18,5)	1 (2,0)	0,003
Tireoidismo	11 (3,7)	0	0,17
Doença cardíaca	10 (3,4)	0	0,19
Doença renal crônica	7 (2,4)	0	0,27
Doença respiratória	5 (1,7)	0	0,36
Outras	28 (9,4)	5 (10,0)	0,94

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. DDQ- displasia do desenvolvimento do quadril

5.3 Estudo caso controle: dados epidemiológicos

Nos 389 indivíduos do grupo controle, houve predomínio de mulheres (57%), com a grande maioria (90%) possuindo idade menor que 50 anos, com 69% apresentando sobrepeso ou obesidade. Aproximadamente 68% dos controles se declararam não brancos, sendo 62% tabagistas e cerca de 81% etilistas.

Foram tabelados os dados demográficos dos casos de coxartrose (n=297), em comparação aos controles (n=389), que estão reunidos na **tabela 5**. Nos 297 pacientes com coxartrose, houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (58%), com cerca de 73% dos pacientes com idade maior que 50 anos, com a maioria (77%) estando em condição de sobrepeso ou obesidade. Cerca de 57% desses pacientes se declaravam não branco e com a maioria (73%) não apresentando hábitos de fumo e etilismo. Comparando os casos de coxartrose com o grupo controle, houve diferença significativa para idade, IMC, cor da pele, tabagismo e etilismo. Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados o sexo.

Tabela 5 - Comparação dos dados demográficos entre os casos de coxartrose e os controles.

Variáveis	Controles (n = 389)	Coxartrose (n = 297)	P valor ^a
n (%)			
Sexo			
Feminino	222 (57,1)	175 (58,9)	0,63
Masculino	167 (42,9)	122 (41,1)	
Idade (anos)			
≤ 30	143 (36,8)	3 (1,0)	<0,001
31 – 40	122 (31,3)	27 (9,1)	
41 – 50	86 (22,1)	48 (16,2)	
51 - 60	38 (9,8)	82 (27,6)	
≥ 61	0	137 (46,1)	
IMC^c (kg/m²)			
≤ 18,50	2 (0,5)	0	0,02
18,51 a 24,9	117 (30,1)	67 (22,6)	
25,0 a 29,9	155 (39,8)	115 (38,7)	
≥ 30	115 (29,6)	115 (38,7)	
Cor da pele			
Branca	124 (31,9)	128 (43,1)	0,003
Não branca	265 (68,1)	169 (56,9)	
Tabagismo			
Não	147 (37,8)	217 (73,1)	<0,001
Sim	242 (62,2)	80 (26,9)	
Etilismo			
Não	317 (81,5)	216 (72,7)	0,006
Sim	72 (18,5)	81 (27,3)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

Foram tabelados os dados demográficos dos casos de displasia (n=50), em comparação aos controles (n=389), que estão reunidos na **tabela 6**. O grupo displasia, com 50 pacientes, apresentou uma grande maioria de indivíduos do sexo feminino (72%), com ligeira predominância de indivíduos com idade abaixo de 50 anos (60%), cerca de 76% desses pacientes tinham sobrepeso ou eram obesos. Houve discreta predominância de indivíduos de

etnia autodeclarada branca (56%), com grande maioria de pacientes sem apresentar hábitos regulares de fumo (90%) e cerca de 76% não ingerindo bebida alcoólica de rotina. O sexo, idade, IMC, cor da pele e tabagismo foram significativamente diferentes entre os casos de DDQ e os controles, contudo não houve diferença significativa em relação a variável etilismo.

Tabela 6 - Comparação dos dados demográficos entre os casos de DDQ e os controles.

Variáveis	Controles (n = 389)	DDQ (n = 50)	P valor^a
n (%)			
Sexo			
Feminino	222 (57,1)	36 (72)	< 0,001
Masculino	167 (42,9)	14 (28)	
Idade (anos)			
≤ 30	143 (36,8)	7 (14)	< 0,001
31 – 40	122 (31,3)	10 (20)	
41 – 50	86 (22,1)	13 (26)	
51 - 60	38 (9,8)	13 (26)	
≥ 61	0	7 (14)	
IMC^c (kg/m²)			
≤ 18,50	2 (0,5)	2 (4)	0,032
18,51 a 24,9	117 (30,1)	10 (20)	
25,0 a 29,9	155 (39,8)	17 (34)	
≥ 30	115 (29,6)	21 (42)	
Cor da pele			
Branca	124 (31,9)	28 (56)	0,001
Não branca	265 (68,1)	22 (44)	
Tabagismo			
Não	147 (37,8)	45 (90)	<0,001
Sim	242 (62,2)	5 (10)	
Etilismo			
Não	317 (81,5)	38 (76)	0,35
Sim	72 (18,5)	12 (24)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

Os 389 indivíduos do grupo controle tiveram média de idade de $35,47 \pm 10,53$ (18-59) anos e o IMC médio foi de $27,57 \pm 4,37$ (17,9-43,3) kg/m². As médias de idade e IMC dos

grupos controle e coxartrose estão reunidas na **tabela 7**. No grupo coxartrose, os 297 pacientes tiveram média de idade de $58,8 \pm 12,97$ (24-90). O IMC médio foi de $28,95 \pm 4,80$ (19,5-45,2) kg/m². A média de idade e IMC foi significativamente diferente entre os casos de coxartrose e controle.

Tabela 7 - Valores médios de idade e IMC dos grupos controle e coxartrose (n = 686).

Variáveis	Controles (n = 389)	Coxartrose (n = 297)	P valor ^a
Média ± DP (min-máx)			
Idade	35,47 ± 10,53 (18-59)	58,8 ± 12,97 (24-90)	<0,001
IMC	27,57 ± 4,37 (17,9-43,3)	28,95 ± 4,80 (19,5-45,2)	<0,001

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. DP = desvio padrão; min = valor mínimo; máx = valor máximo.

As médias de idade e IMC dos grupos controle e displasia estão reunidas na **tabela 8**. No grupo displasia, os 50 pacientes tiveram média de idade de $46,32 \pm 12,83$ (24-90). O IMC médio foi de $28,39 \pm 5,31$ (19,5-45,2). Os grupos foram semelhantes quanto ao IMC, porém houve diferença entre os dois grupos quanto a média de idade.

Tabela 8 - Valores médios de idade e IMC dos grupos controle e displasia (n = 439).

Variáveis	Controles (n = 389)	Displasia (n = 50)	P valor ^a
Média ± DP (min-máx)			
Idade	35,47 ± 10,53 (18-59)	46,32 ± 12,83 (24-90)	<0,001
IMC	27,57 ± 4,37 (17,9-43,3)	28,39 ± 5,31 (19,5-45,2)	0,22

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. DP = desvio padrão; min = valor mínimo; máx = valor máximo.

A comparação dos dados demográficos entre os casos de DDQ e coxartrose está reunida na **tabela 9**. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a variável etilismo. Todas as outras variáveis estudadas (sexo, idade, IMC, cor da pele e tabagismo) apresentaram diferença estatística entre os dois grupos.

Tabela 9 - Comparação dos dados demográficos entre os casos de coxartrose e displasia.

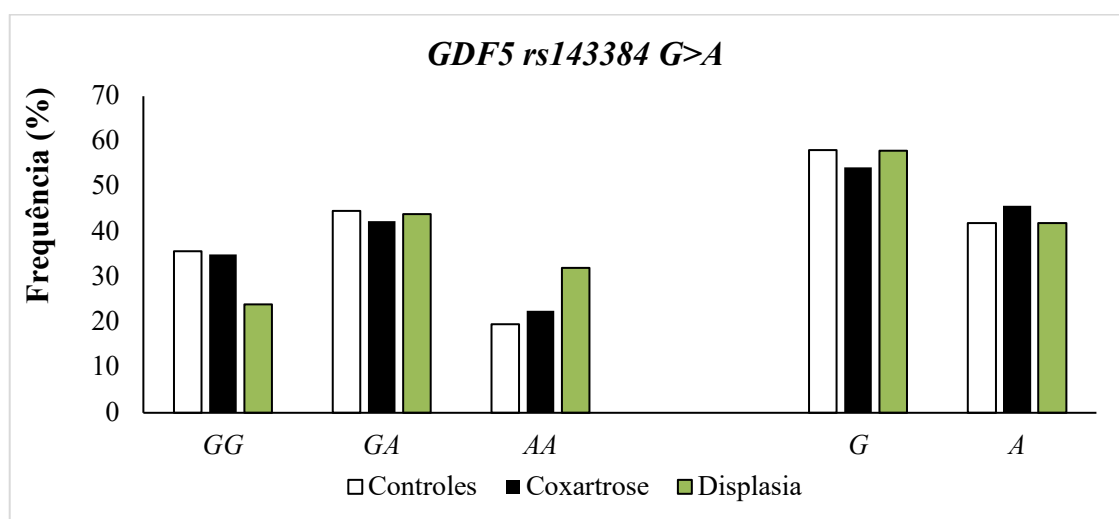
Variáveis	Coxartrose (n = 297)	DDQ (n = 50)	P valor ^a
n (%)			
Sexo			
Feminino	175 (58,9)	36 (72)	<0,001
Masculino	122 (41,1)	14 (28)	
Idade (anos)			
≤ 30	3 (1,0)	7 (14)	<0,001
31 – 40	27 (9,1)	10 (20)	
41 – 50	48 (16,2)	13 (26)	
51 - 60	82 (27,6)	13 (26)	
≥ 61	137 (46,1)	7 (14)	
IMC^c (kg/m²)			
≤ 18,50	0	2 (4)	0,032
18,51 a 24,9	67 (22,6)	10 (20)	
25,0 a 29,9	115 (38,7)	17 (34)	
≥ 30	115 (38,7)	21 (42)	
Cor da pele			
Branca	128 (43,1)	28 (56)	0,001
Não branca	169 (56,9)	22 (44)	
Tabagismo			
Não	217 (73,1)	45 (90)	<0,001
Sim	80 (26,9)	5 (10)	
Etilismo			
Não	216 (72,7)	38 (76)	0,35
Sim	81 (27,3)	12 (24)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

5.4 Análise genética

A frequência do polimorfismo *GDF5* rs143384 G>A está em equilíbrio de Hardy-Weinberg na população estudada ($P = 0,108$). A distribuição da frequência dos alelos e genótipos do polimorfismo *GDF5* rs143384 nos controles e nos grupos de casos (coxartrose e displasia) está descrita na **Figura 23**. A frequência do alelo *GDF5* rs143384 A foi 45,8% e 42%, respectivamente, nos casos de coxartrose e DDQ, e 41,9% nos controles. Comparando casos e os controles não foi observada diferença significativa na distribuição de frequência dos alelos (G e A) e genótipos (GG, GA e AA) do polimorfismo *GDF5* rs143384 ($P > 0,05$, teste χ^2). Contudo, foi observada uma tendência significativa de maior frequência do genótipo *GDF5* rs143384 AA no grupo displasia (32,0%) quando comparado com os controles (19,6%) ($P = 0,03$, teste *P trend*). Os testes de tendência de comparação dos três grupos estão reunidos na **tabela 10**. As demais comparações entre os grupos (controle *versus* coxartrose e coxartrose *versus* displasia não foram significativos [$P = 0,08$ e $0,07$, respectivamente]).

Figura 23 - Distribuição de frequência do polimorfismo *GDF5* rs143384 na população estudada (n = 736).



Legenda: Não houve diferença significativa entre os grupos, teste χ^2 . Controles (n = 389), coxartrose (n = 297) e displasia (n = 50).

Tabela 10 - Análise de comparação da distribuição de frequência dos genótipos do polimorfismo *GDF5 rs143384* na população estudada (n = 736).

Grupo comparação	Teste de tendência/valor-p
Controle x Displasia	0,03
Controle x Coxartrose	0,08
Coxartrose x Displasia	0,07

Ao avaliar a associação do polimorfismo *GDF5 rs143384* G>A com a suscetibilidade genética de ambas as doenças não foi observada associação do polimorfismo com o desenvolvimento da coxartrose nas análises univariada e multivariada (**Tabela 11**).

Por outro lado, o polimorfismo *GDF5 rs143384* foi associado com o risco de ocorrência de displasia de aproximadamente duas vezes na presença do genótipo homozigoto recessivo (*GDF5 AA*) comparado com o genótipo selvagem (*GDF5 GG*) e no modelo recessivo (*GDF5 GG + AA* versus *GA*) (**Tabelas 12**). Contudo, não foi observada associação após análise ajustada pelos fatores de confundimento (idade, etilismo e tabagismo).

Não houve associação do polimorfismo *GDF5 rs143384* G>A comparando todos os casos (coxartrose + displasia) com os controles na análise univariada e multivariada (**Tabela 13**).

Após análise ajustada pelos fatores de confundimento (idade e sexo) foi observada maior chance (cerca de duas vezes) da ocorrência da DDQ para os indivíduos que apresentam o genótipo homozigoto recessivo (*GDF5 AA*) comparando coxartrose *versus* displasia em relação ao genótipo selvagem *GDF5 GG* (**Tabelas 14**).

Ao avaliar a associação do polimorfismo *GDF5 rs143384* G>A com a gravidade dos casos de displasia do quadril, não foi observada associação do polimorfismo com a gravidade e consequente prognóstico da doença (**tabela 15**).

Tabela 11 - Análise de associação do polimorfismo *GDF5 rs143384* com o desenvolvimento da coxartrose.

Polimorfismo	Controles (n = 389)	Casos de coxartrose (n = 297)	<i>P</i> ^a	OR _{bruta} (CI 95%)	<i>P</i> ^a	OR _{ajustada} (CI 95%)
<i>GDF5 rs143384</i>		n (%)				
<i>GG</i>	139 (35,7)	104 (35)		1 ^b		1 ^b
<i>GA</i>	174 (44,7)	126 (42,4)	0,62	0,97 (0,69-1,36)	0,22	0,72 (0,43 - 1,22)
<i>AA</i>	76 (19,6)	67 (22,6)		1,18 (0,78-1,79)	0,45	0,88 (0,64 - 1,22)
<i>GG</i>	139 (35,7)	104 (35)		1 ^b		1 ^b
<i>GA + AA</i>	250 (64,3)	193 (65)	0,85	1,03 (0,75-1,41)	0,23	0,75 (0,46-1,20)
<i>GG + GA</i>	313 (80,5)	230 (77,4)	0,33	1 ^b		1 ^b
<i>AA</i>	76 (19,6)	67 (22,6)		1,20 (0,83-1,74)	0,82	0,97 (0,72-1,29)
<i>G</i>	452 (58,1)	322 (54,2)	0,15	1 ^b		1 ^b
<i>A</i>	326 (41,9)	272 (45,8)		1,17 (0,94-1,45)	0,55	1,11 (0,79-1,55)

OR = razão de chances. IC = intervalo de confiança 95%. ^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. OR_{bruta} referente a análise univariada entre o grupo controle e os casos de coxartrose. OR_{ajustada} referente a análise de associação corrigindo pela idade, etilismo e tabagismo comparando o grupo controle e os casos de coxartrose. 1^b = grupo de referência.

Tabela 12 - Análise de associação do polimorfismo *GDF5 rs143384* com o desenvolvimento da displasia.

Polimorfismo	Controles (n = 389)	Casos de Displasia (n=50)	<i>P</i> ^a	OR _{bruta} (CI 95%)	<i>P</i> ^a	OR _{ajustada} (CI 95%)
<i>GDF5 rs143384</i>	n (%)					
<i>GG</i>	139 (35,7)	12 (24)		1 ^b		1 ^b
<i>GA</i>	174 (44,7)	22 (44)	0,08	1,47 (0,70-3,07)	0,73	1,16 (0,50 - 2,70)
<i>AA</i>	76 (19,6)	16 (32)		2,44 (1,10-2,42)	0,48	1,19 (0,73 - 1,94)
<i>GG</i>	139 (34,7)	12 (24)		1 ^b		1 ^b
<i>GA + AA</i>	250 (64,3)	38 (76)	0,13	1,76 (0,89-3,48)	0,61	1,23 (0,56-2,68)
<i>GG + GA</i>	313 (80,5)	34 (68)	0,04	1 ^b		1 ^b
<i>AA</i>	76 (19,6)	16 (32)		1,94 (1,02-3,69)	0,41	1,18 (0,80-1,75)
<i>G</i>	452 (58,1)	58 (58)		1 ^b		1 ^b
<i>A</i>	326 (41,9)	42 (42)	0,99	1,00 (0,66-1,53)	0,62	0,88 (0,53-1,45)

OR = razão de chances. IC = intervalo de confiança 95%. ^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. OR_{bruta} referente a análise univariada entre o grupo controle e os casos de displasia. OR_{ajustada} referente a análise de associação corrigindo pela idade, etilismo e tabagismo comparando o grupo controle e os casos de displasia. 1^b = grupo de referência.

Tabela 13 - Análise de associação do polimorfismo *GDF5 rs143384* com o desenvolvimento da displasia e coxartrose comparados aos controles.

Polimorfismo	Controles (n = 389)	Total de casos (n=347)	<i>P</i> ^a	OR _{bruta} (CI 95%)	<i>P</i> ^a	OR _{ajustada} (CI 95%)
<i>GDF5 rs143384</i>	n (%)					
<i>GG</i>	139 (35,7)	116 (33,4)		1 ^b		1 ^b
<i>GA</i>	174 (44,7)	148 (42,7)	0,35	1,02 (0,73-1,42)	0,33	0,79 (0,49-1,27)
<i>AA</i>	76 (19,6)	83 (23,9)		1,31 (0,88-1,95)	0,72	0,95 (0,70-1,28)
<i>GG</i>	139 (34,7)	116 (33,4)		1 ^b		1 ^b
<i>GA + AA</i>	250 (64,3)	231 (66,6)	0,51	1,11 (0,82-1,50)	0,4	0,83 (0,53-1,29)
<i>GG + GA</i>	313 (80,5)	264 (76,1)	0,15	1 ^b		1 ^b
<i>AA</i>	76 (19,6)	83 (23,9)		1,30 (0,91-1,84)	0,91	1,02 (0,78-1,32)
<i>G</i>	452 (58,1)	380 (54,8)	0,20	1 ^b		1 ^b
<i>A</i>	326 (41,9)	314 (45,2)		1,15 (0,93-1,41)	0,61	1,08 (0,80-1,47)

OR = razão de chances. IC = intervalo de confiança 95%. ^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. OR_{bruta} referente a análise univariada entre o grupo controle e o total de casos (displasia + coxartrose). OR_{ajustada} referente a análise de associação corrigindo pela idade, etilismo e tabagismo comparando o grupo controle e o total de casos (displasia + coxartrose). 1^b = grupo de referência.

Tabela 14 - Análise de associação do polimorfismo *GDF5 rs143384* com o desenvolvimento da displasia em comparação ao grupo coxartrose.

Polimorfismo	Casos de coxartrose (n = 297)	Casos de Displasia (n=50)	<i>P</i> ^a	OR _{bruta} (CI 95%)	<i>P</i> ^a	OR _{ajustada} (CI 95%)
<i>GDF5 rs143384</i>	n (%)					
<i>GG</i>	104 (35)	12 (24)		1 ^b		1 ^b
<i>GA</i>	126 (42,4)	22 (44)	0,21	1,51 (0,72-3,20)	0,06	2,26 (0,96-5,32)
<i>AA</i>	67 (22,6)	16 (32)		2,07 (0,92-4,65)	0,02	1,81 (1,21-2,92)
<i>GG</i>	104 (35)	12 (24)		1 ^b		1 ^b
<i>GA + AA</i>	193 (65)	38 (76)	0,13	1,71 (0,86-3,41)	0,02	2,50 (1,15-5,43)
<i>GG + GA</i>	230 (77,4)	34 (68)	0,15	1 ^b		1 ^b
<i>AA</i>	67 (22,6)	16 (32)		1,62 (0,84-3,10)	0,08	1,39 (0,96-2,02)
<i>G</i>	322 (54,2)	58 (58)	0,48	1 ^b		1 ^b
<i>A</i>	272 (45,8)	42 (42)		0,86 (0,56-1,32)	0,43	0,82 (0,51-1,33)

OR = razão de chances. IC = intervalo de confiança 95%. ^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. OR_{bruta} referente a análise univariada entre o grupo coxartrose e o grupo displasia. OR_{ajustada} referente a análise de associação corrigindo pela idade, etilismo e tabagismo comparando o grupo coxartrose e o grupo displasia. 1^b = grupo de referência.

Tabela 15 - Análise de associação do polimorfismo GDF5 rs143384 com a gravidade dos casos de displasia

<i>GDF5</i> Polimorfismo	Classificação de Crowe			Classificação de Tonnis			Classificação de Hartofilakidis		
	Quadril displásico reduzido	Quadril displásico luxado	<i>P^a</i>	Coxartrose inicial	Coxartrose avançada	<i>P^a</i>	Quadril displásico Reduzido	Quadril displásico Luxado	<i>P^a</i>
<i>rs143384 G>A</i>									
Genótipos	(n = 45)	(n = 5)		(n = 1)	(n = 39)		(n = 45)	(n = 4)	
<i>GG</i>	11 (24,5)	1 (20)	0,74	0 (0)	9 (23,1)	0,3	11 (24,5)	1 (25)	0,97
<i>GA</i>	19 (42,2)	3 (60)		0 (0)	19 (48,7)		20 (44,4)	2 (50)	
<i>AA</i>	15 (33,3)	1 (20)		1 (100)	11 (28,2)		14 (31,1)	1 (25)	
<i>GG</i>	11 (24,4)	1 (20)	0,82	0 (0)	9 (23,1)	0,59	11 (24,4)	1 (25)	0,98
<i>GA + AA</i>	34 (75,6)	4 (80)		1 (100)	30 (76,9)		34 (75,6)	3 (75)	
<i>GG + GA</i>	30 (66,7)	4 (80)	0,54	0 (0)	28 (71,8)	0,12	31 (68,9)	3 (75)	0,8
<i>AA</i>	15 (33,3)	1 (20)		1 (100)	11 (28,2)		14 (31,1)	1 (25)	
Alelos									
<i>G</i>	54 (60)	4 (40)	0,22	1 (50)	48 (61,5)	0,74	55 (61,1)	3 (37,5)	0,19
<i>A</i>	36 (40)	6 (60)		1 (50)	30 (38,5)		35 (38,9)	5 (62,5)	

^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

O INTO promove ações como instituto de referência do SUS na assistência, no ensino, na pesquisa, na prevenção e na formulação de políticas públicas em traumatologia, ortopedia e reabilitação. É reconhecido nacional e internacionalmente como centro de excelência em assistência, ensino, pesquisa e gestão nas áreas de traumatologia, ortopedia e reabilitação. O Centro de Cirurgia de Quadril do INTO desenvolve pesquisas na área de cirurgia de quadril e participa ativamente em projetos educacionais e treinamento de residentes (<https://www.into.saude.gov.br/>).

O estudo investigou indivíduos com coxartrose primária de causa não displásica e a displasia do quadril, analisando fatores demográficos, características clínicas e genéticas, além de avaliar a associação entre o polimorfismo *GDF5* rs143384 G>A e essas condições.

Dentre as doenças degenerativas musculoesqueléticas atendidas pelo Centro de Cirurgia de Quadril do INTO, destacam-se a coxartrose e a displasia, que causam limitações físicas e funcionais aos pacientes, com alto custo de diagnóstico e tratamento, além de apresentar etiologia complexa e multifatorial (HUANG et al., 2018). A DDQ possui uma incidência entre 0,5% (GUARNIERO, 2010) e 5% na população brasileira (MOTTA et al, 2021). Na população mundial, essa incidência é de 0,1 a 3,4% (AL-ESSA et al., 2017). No período deste estudo, dos 578 casos atendidos pelo Centro de Cirurgia de Quadril do INTO para tratamento cirúrgico de alguma condição no quadril, 50 pacientes (8,7%) tiveram diagnóstico confirmado de DDQ. A frequência foi superior a descrita para população brasileira (GUARNIERO, 2010, MOTTA et al., 2021) e mundial (AL-ESSA, 2017), devido ao fato do INTO ser um hospital terciário do sistema público de saúde, sendo referência no diagnóstico e tratamento de doenças ortopédicas de alta complexidade, o que pode ter contribuído para o elevado número de casos na nossa amostra.

O tempo que os pacientes aguardam na fila de espera para serem submetidos ao tratamento cirúrgico também é uma característica do INTO, que recebe um volume significativamente elevado de pacientes,

referenciados de outros hospitais, e que acabam enfrentando um período longo para o tratamento definitivo. Este fato contribui para a idade elevada dos casos de DDQ do presente estudo (46 ± 12 anos) em relação a literatura cuja média de idade ao diagnóstico é de 22,8 meses (GOIANO et al., 2020). Há também impacto na ausência de registro sobre a apresentação pélvica e história familiar da doença, devido ao viés de memória, já que os voluntários foram recrutados adultos, no momento que foram submetidos ao procedimento cirúrgico para tratamento da DDQ.

Considerando a demografia de pacientes com DDQ, Motta e colaboradores (2021) avaliaram 678 pacientes no Brasil e observou um predomínio de 86% de casos do sexo feminino, 80% na etnia branca e cerca de 2% com história familiar da doença. Outro estudo, também envolvendo pacientes brasileiros com quadril displásico ($n=14.584$) foi observada uma frequência menor do sexo feminino (64,5%) e 46% eram brancos (SOUZA et al., 2020). No presente trabalho, 72% dos pacientes com DDQ eram do sexo feminino e 56% se autodeclararam com a cor da pele branca, frequência dentro do intervalo da descrita anteriormente para população brasileira (SOUZA et al., 2020, MOTTA et al., 2021). Na população norte-americana, a frequência da doença no sexo feminino é de cerca de 80-83% (PRICE; RAMO, 2012, LINDBERG et al., 2017), sendo 60% da etnia branca (LINDBERG et al, 2017). Esses achados ocorrem, provavelmente, em função da extensa miscigenação da população brasileira, formada originalmente por europeus, africanos e indígenas, contribuindo com a heterogeneidade da etnia dos pacientes do presente estudo (PENA et al., 2011).

Em relação ao acometimento bilateral dos quadris, observou-se que essa característica foi predominante em ambas as doenças, coxartrose e displasia. A maior parte dos casos de displasia teve acometimento bilateral (48%), seguido do acometimento isolado ao quadril esquerdo (32%). Esse dado está de acordo com um estudo realizado na população americana, em que o acometimento bilateral foi o mais comum, com 61% dos casos, 28% de acometimento do quadril esquerdo e apenas 10% do quadril direito (LINDBERG et al., 2017). Porém, nossos resultados diferem do estudo de Motta e colaboradores (2021), que avaliaram 678 casos de displasia em brasileiros e encontraram o acometimento isolado do quadril esquerdo em 56% dos casos. O *guideline* da Academia Americana de Pediatria informa que o quadril esquerdo é três vezes mais acometido que o quadril

do lado direito, na população dos Estados Unidos, sem quantificar o acometimento bilateral (HOMER, et al., 2000). Nos casos de coxartrose do presente estudo foi observado acometimento bilateral em 62% dos casos, com frequência idêntica entre os outros lados (19%). Esse padrão bilateral sugere uma possível predisposição genética (MIYAMOTO et al., 2007) ou influências sistêmicas subjacentes (CHUEIRE; REJAILI; SANTOS, 2002), que podem estar contribuindo para o desenvolvimento dessas condições ortopédicas.

Ao analisar o tempo de acometimento da doença, após o diagnóstico definitivo, surgem diferenças notáveis entre os grupos de coxartrose e displasia. No grupo coxartrose, 66% dos pacientes relataram um período de doença inferior a 10 anos. Essa observação sugere que a osteoartrite primária, por causa não displásica, se desenvolve em um período relativamente curto após o início dos sintomas. Tendo em vista a desabilitação causada pela doença, estruturas de saúde semelhantes ao SUS, como o NHS (*National Health System* – Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido) tem como meta o atendimento por um especialista ortopédico em até 18 semanas do encaminhamento do médico generalista e meta de tempo de espera em fila cirúrgica para realizar ATQ de até seis meses (JOHNSON; HORWOOD; GOOBERMAN-HILL, 2014). Por outro lado, no grupo displasia, 86% dos pacientes apresentaram a doença por mais de 10 anos. Essa descoberta mostra que a displasia do quadril é uma condição que tende a progredir ao longo do tempo, fato também observado nas populações norte-americana e canadense, que encontrou resolução espontânea em cerca de 90% das crianças tratadas precocemente com suspensório de Pavlik e gesso pélvico-podálico (NANDHAGOPAL; CICCIO, 2023). A rápida progressão da coxartrose primária e a longa duração da DDQ podem influenciar as abordagens de tratamento e manejo para cada grupo de paciente (JOHNSON et al., 2014; AL-ESSA et al., 2017 e NANDHAGOPAL; CICCIO, 2023).

A representação da distribuição de casos de DDQ, de acordo com a classificação de Crowe oferece informações valiosas sobre a gravidade das deformidades observadas nos pacientes estudados. A subluxação, ou seja, o deslocamento parcial da cabeça femoral para fora da cavidade acetabular foi uma característica predominante em 80% dos casos do presente trabalho, semelhante ao descrito para população do Iraque, que observou uma prevalência de 92% (DOSKI, 2022). Esses dados sugerem uma frequência significativa de

deformidades estruturais que afetam a congruência normal do quadril, entre a cabeça femoral e a cavidade acetabular, podendo contribuir para sintomas clínicos, limitações funcionais e para evolução da doença (NANDHAGOPAL; CICCIO, 2023).

A utilização da classificação de Tonnis para os casos de DDQ é aplicável e pertinente, visto que a displasia do quadril pode levar a modificações significativas na articulação, resultando em um grau variado de osteoartrite do quadril (PRICE e RAMO, 2012). Essa constatação indica que a deformidade estrutural e as modificações articulares decorrentes da displasia podem conduzir a osteoartrite grave, ou seja, uma deterioração grave da articulação do quadril ao longo do tempo, que também já foi evidenciada na população dinamarquesa (MECHLEMBURG, 2014). Porém, Cheng e colaboradores, em 2021, não observaram relação de causa e consequência entre displasia de quadril e osteoartrite, respectivamente, em 427 indivíduos com quadril displásico na população japonesa. Essa ausência de relação de causa e consequência entre as duas doenças pode ter ocorrido pelo fato de terem sido analisados somente casos leves de DDQ (Crowe 1 e 2), sem avaliação temporal ou de anamnese clínica, tendo utilizado somente imagens radiográficas para o diagnóstico das doenças.

No presente estudo, cerca de 94% dos casos de DDQ enfrentavam dificuldades ao subir e descer escadas, destacando a influência da displasia do quadril na mobilidade vertical. Da mesma forma, 94% dos casos de displasia relataram dificuldades ao calçar meias, refletindo as limitações na flexibilidade e na amplitude de movimento do quadril. Esses achados, são compatíveis com a perda de função de atividade de vida diária e dor e foram descritos também na população australiana (HALL et al, 2022). Essa análise das limitações funcionais e da capacidade de mobilidade em pacientes com displasia do quadril revela uma série de desafios enfrentados por esses indivíduos em suas atividades diárias.

Em relação às condições associadas ao parto, sugere-se que, para 95% dos pacientes adultos, do atual trabalho, essas condições específicas não parecem ter um papel significativo na etiologia da displasia do quadril. Diferentemente de Motta e colaboradores (2021), que avaliaram 678 recém-nascidos e encontraram

predominância em 59% de casos de displasia em indivíduos nascidos de parto vaginal e somente 41% de parto cesárea.

No grupo coxartrose, observou-se um total de comorbidades maior em comparação ao grupo DDQ, potencialmente relacionada a fatores como idade e estilo de vida. Por conta disso, diversos autores recomendam o rastreio de outras comorbidades clínicas, como hipertensão e Diabetes Mellitus como forma de tratamento multifatorial da coxartrose (BANNURU et al., 2019 e KOLASINSKI et al., 2020).

Fatores ambientais e genéticos podem ser responsáveis pelas principais causas de DDQ e/ou osteoartrite (KENANIDIS, 2020 e MIYAMOTO, 2007). A proteína GDF5 desempenha um papel importante na formação do esqueleto e no desenvolvimento articular (TAKAHATA, 2022). Por ser codificada por um gene polimórfico, pode apresentar expressão e/ou função variável entre os indivíduos em função da presença de polimorfismos genéticos. Um dos principais polimorfismo do gene *GDF5* (rs143384) está localizado na região 5'-UTR do gene, afetando sua expressão (DODD et al., 2013; REYNARD et al., 2011; WU, et al., 2012). Além disso, é o mais frequente em diferentes populações, variando entre 37 e 81% em indivíduos acometidos por doenças do sistema musculoesquelético (WU et al, 2012; MENG, 2019; STYRKARSDOTTIR, 2019; YAN et al., 2021, ROUALT, 2010; HATZIKOTOULAS et al, 2018; KENANIDIS et al, 2020). Este é o primeiro trabalho a descrever dados de frequência do *SNP GDF5* rs143384 G>A na população brasileira e a avaliar sua associação com doenças do quadril.

O alelo *GDF5* rs143384 A foi associado com uma chance aumentada em aproximadamente duas vezes no desenvolvimento da DDQ em estudo realizado na população europeia (ROUALT, 2010). Em estudo de GWAS envolvendo 5.411 indivíduos (casos e controles) de origem europeia, o *SNP* rs143384 A foi associado a DDQ com um risco de 1,44 vezes (HATZIKOTOULAS et al, 2018). No presente trabalho, foi observada uma tendência significativa de maior frequência do genótipo *GDF5* rs143384 AA no grupo displasia (32,0%) quando comparado com os controles (19,6%). Essa observação pode indicar uma possível associação entre o genótipo *GDF5* rs143384 AA e a predisposição à displasia do quadril. Além disso, foi observada uma associação entre esse polimorfismo e um maior risco de ocorrência de displasia, de aproximadamente duas

vezes, na presença do genótipo homozigoto recessivo (*GDF5* AA) em comparação com o genótipo selvagem (*GDF5* GG), assim como na presença do modelo recessivo (*GDF5* GG + AA versus GA). Após a análise ajustada pelos fatores de confundimento (idade e sexo) o genótipo *GDF5* rs143384 AA também foi um fator de risco (aproximadamente duas vezes) para o desenvolvimento da displasia quando comparado ao grupo coxartrose com osteoartrite primária de causa não displásica, considerando o genótipo selvagem *GDF5* rs143384 GG como referência. A presença do alelo *GDF5* rs143384 A provoca diminuição da atividade transcricional de *GDF5* (REYNARD et al., 2011; WU, et al., 2012) reduzindo a expressão do gene na presença do alelo A (DODD et al., 2013; REYNARD et al., 2011; WU et al., 2012), o que pode explicar a associação com a displasia do quadril, já que a perda de função da proteína GDF5, que é atuante na vida intra-uterina, pode levar a má formações no desenvolvimento musculoesquelético (TAKAHATA et al, 2022).

Ao analisar a associação do polimorfismo *GDF5* rs143384 G>A com a osteoartrite, os resultados indicam que não houve associação significativa entre esse polimorfismo e o desenvolvimento da doença, indicando que esse polimorfismo não parece estar diretamente associado ao risco de osteoartrite. Nossos resultados estão de acordo com estudo recente, que observou associação do polimorfismo *GDF5* rs143384 G>A apenas com a osteoartrite de joelho, após avaliar 21.458 participantes com osteoartrite de quadril e 27.321 com osteoartrite de joelho (STYRKARSDOTTIR et al., 2019). Entretanto, na população asiática, que avaliou 239 casos e 256 controles, a presença do polimorfismo *GDF5* rs143384 G>A foi associada ao risco de 1,3 a 1,8 vezes de desenvolver osteoartrite (MIYAMOTO et al., 2017).

Como é sabido e mencionando anteriormente, a população brasileira destaca-se pela extensa miscigenação, não sendo adequado extrapolar dados de outros grupos étnicos (PENA et al., 2011), destacando a importância do presente estudo. Além disso, até onde sabemos, não existem dados na literatura que comparem as duas doenças (osteoartrite do quadril e displasia do quadril) e avaliem a influência do polimorfismo *GDF5* rs143384.

Apesar dos avanços alcançados com a realização do trabalho, o presente estudo apresenta algumas limitações: o viés de memória nos dados, especialmente no que diz respeito às condições associadas ao parto

e histórico familiar da doença. Contudo, existem pontos relevantes que devem ser destacados: (i) todos os pacientes foram avaliados por cirurgiões ortopédicos experientes especialistas em quadril, confirmando o diagnóstico e excluindo outras deformidades do quadril; (ii) o número significativo de casos (n=347) e controles (n=389) em cada grupo; (iii) o pioneirismo em avaliar uma população miscigenada, como a brasileira, comparando a possível associação do polimorfismo com duas doenças frequentes no quadril e relevantes para a população. É o primeiro estudo a mostrar a realidade de um hospital público terciário de um país em desenvolvimento, atuando no diagnóstico e tratamento de duas doenças complexas e multifatoriais do quadril, conciliando pesquisa para identificação de biomarcadores genéticos e assistência clínica/médica. O desenvolvimento de tecnologia e conhecimento acerca da possível associação da displasia de quadril com o polimorfismo *GDF5* rs143384 ilustra o papel pioneiro do INTO em gerar e disseminar conhecimento. Os dados do presente estudo podem subsidiar a identificação de indivíduos em risco de desenvolvimento da displasia de quadril, antecipando um diagnóstico, evitando acompanhamento frequente, número excessivo de radiografias, má qualidade de vida e altos custos com o tratamento da doença.

A análise das frequências dos alelos e genótipos do polimorfismo *GDF5* rs143384 entre os grupos de coxartrose, displasia do quadril e controle revela um teste de tendência de associação significativa entre o genótipo AA e a displasia do quadril. A observação da associação entre esse polimorfismo e um maior risco de ocorrência de displasia pode fornecer bases genéticas para rastreio precoce dessa condição e evitar complicações, haja vista se tratar de uma doença de caráter progressivo. A influência dos fatores de confundimento e a variação dos modelos de análise ressaltam a necessidade de investigações mais aprofundadas e estudos adicionais para compreender melhor a relação entre o polimorfismo *GDF5* rs143384 G>A e essas doenças ortopédicas específicas.

Observou-se que o acometimento bilateral é comum, mais proeminente na coxartrose, enquanto a displasia progrediu ao longo do tempo. A compreensão da predominância da subluxação, contribui para uma melhor caracterização da população estudada e forneceu uma base para investigações futuras sobre os mecanismos subjacentes e as implicações clínicas da displasia do quadril. A perda de função da mobilidade vertical e amplitude de movimento do quadril destacou a necessidade de abordagens personalizadas de tratamento, visando a melhorar a qualidade de vida e a funcionalidade desses pacientes. O entendimento das dificuldades específicas que eles enfrentam é fundamental para a concepção de intervenções clínicas personalizadas e aprimoramento do cuidado multidisciplinar.

AGOSTINIANI, R.; ATTI G., BONFORTE S., et al. Recommendations for early diagnosis of Developmental Dysplasia of the Hip (DDH): working group intersociety consensus document. **Italian Journal of Pediatrics**. v. 46, p. 150, 2020.

ALBERS, C.E.; SCHWARZ, A.; HANKE, M.S.; KIENLE, K.P.; WERLEN, S. SIEBENROCK, KA. Acetabular Version Increases After Closure of the Triradiate Cartilage Complex. **Clin Orthop Relat Res**. v. 475, p. 983-994, 2017.

AL-ESSA, R.S.; ALJAHDALI, F.H. ALKHILAIWI, R.M.; PHILIP, W.; JAWADI, A.H.; KHOSHAL, K.I. Diagnosis and treatment of developmental dysplasia of the hip: A current practice of paediatric orthopaedic surgeons. **Journal of Orthopaedic Surgery**. v. 25, n. 2, p. 1-7, 2017.

ALTSHULER D.; DALY, M. J.; LANDER, E. S. Genetic Mapping in Human Disease. **Science**. v. 322, p. 881-888, 2008.

BANNURU, R.R. et al; OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**. v. 27, p.1578-1589, 2019.

BAGHDADI, S.; SANKAR, W.N. Residual Acetabular Dysplasia in the Reduced Hip. **Indian Journal of Orthopaedics**. v. 55, p. 1480-1489, 2020.

BHARGAVA, S.; JAMIESON, B.; BOYLE, G. Hip Pain in Preschool-Age Children. **Am Fam Physician**. v. 80, n. 4, p. 385-386, 2009.

BIJLSMA, J.W.; BERENBAUM, F.; LAFEVER, F. P. J. G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. **The Lancet**. v. 377, n. 18, jun, 2011.

Canalle, S.Terry; Beaty, James H. Campbell cirurgia ortopédica. 12 ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2017.

CAPELLINI, T.D. et al. Ancient selection for derived alleles at a GDF5 enhancer influencing human growth and osteoarthritis risk. **Nat Genet**. v. 49, n.8, p. 1202-1210, 2017.

CHENG, V.K. et al. Prevalence of radiographic hip dysplasia in japanese population-based study. **Modern Rheumatology**. 2021.

CHUEIRE, A.G.; REJAILI, W.A.; SANTOS, A.F. Protrusão acetabular. **Acta Ortop Bras**. v. 10, n.4, 2002.

CLAVÉ A. et al. Comparison of the inter- and intra-observer reproducibility of the Crowe, Hartofilakidis and modified Cochin classification systems for the diagnosis of developmental dysplasia of the hip. **Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research**. v. 100, p. 323-326, 2014.

COOK, M.B. et al. Genetic contributions to the association between adult height and testicular germ cell tumors. **International Journal of Epidemiology**. v. 40, p. 731-739, 2011.

DAI, J. et al. Association of a single nucleotide polymorphism in growth differentiate factor 5 with congenital dysplasia of the hip: a case-control study. **Arthritis Research & Therapy**. v. 10, n. 5, 2008.

- DODD, A.W.; SYDDALL, C.M.; LOUGHLIN, J. A rare variant in the osteoarthritis-associated locus GDF5 is functional and reveals a site that can be manipulated to modulate GDF5 expression. **European Journal of Human Genetics**. v. 21, p. 517-521, 2013.
- DOSKI, J.; MOSA, L.; HASSAWI, Q. An Upgrade of the International Hip Dysplasia Institute Classification for Developmental Dysplasia of the Hip. **Clinics in Orthopedic Surgery**. v. 14, p. 141-147, 2022.
- EGLI, R.J., et al. Functional analysis of the osteoarthritis susceptibility-associated GDF5 regulatory polymorphism. **Arthritis Rheumatol**. v. 60, n. 7, p. 2055-2064, 2009.
- FERGUSON, S.J.; BRYANT, J. T.; GANZ, R.; ITO, K. An in vitro investigation of the acetabular labral seal in hip joint mechanics. **Journal of Biomechanics**. v. 36, p. 171-178, 2003.
- FERGUSON, R.J.; PALMER, A.J.R.; TAYLOR, A.; PORTER, M.L.; MALCHAU, H.; GLYN-JONES, S. Hip and knee replacement 1. **The Lancet**. v. 392, n. 3, 2018.
- GALA, L., CLOHISY, J., BEAULÉ P. Hip dysplasia in the young adult. **J Bone Joint Surg Am**. v. 98, p. 63-73, 2016
- GEOFFREY, K.C.; JEFFERS, J.R.T.; BEAULÉ P.E. Hip Joint Capsular Anatomy, Mechanics, and Surgical Management. **J Bone Joint Surg Am**. v. 101, p. 2141-2151, 2019.
- GÓMEZ-HOYOS, B. R.; MARTIN, R. L.; MARTIN, H. D. Ischiofemoral impingement: defining the lesser trochanter-ischial space. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc**. v. 25, n.1, p. 72-76, 2016.
- GUILHERME J.P.L.F.; SEMENOVA, E.A.; LARIN, A.K.; YUSUPOV, R.A.; GENEROSOV, E.V.; AHMETOV, I.I. Genomic Predictors of Brisk Walking Are Associated with Elite Sprinter Status. **Genes**. v. 13, p.1710, 2022.
- GUIMARÃES, R.P. et al. Tradução e Adaptação TRANSCULTURAL do instrumento de avaliação do Quadril “Harris Hip Score”. **Acta Ortop Bras**. v. 18, n. 3, p. 142-147, 2010.
- GRAMMATOPOULOS, G. et al. Acetabular Version Increases During Adolescence Secondary to Reduced Anterior Femoral Head Coverage. **Clin Orthop Relat Res**. v. 477, p. 2470-2478, 2019.
- Gray, H. Gray’s anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 41st ed. London: Elsevier, 2016.
- GUARNIERO, R. DYSPLASIA OF HIP DEVELOPMENT: UPDATE. **Rev Bras Ortop**. v. 45, n. 2, p.116-121, 2010.
- Guo, S. et al. The Mechanisms and Functions of GDF-5 in Intervertebral Disc Degeneration. **Orthopaedic Surgery**. v. 13, p.734-741, 2021.
- HALL, M. et al. How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis? **Osteoarthritis and Cartilage**. v. 30, p. 32-41, 2022.
- HALL, M.; DOBSON, F.; KLYNE, D.M.; ZHENG, C.J.; LIMA, Y.L.; EGOROVA-BRUMLEY, N. Neurobiology of osteoarthritis: a systematic review and activation likelihood estimation meta-analysis. **Scientific Reports**. v.13, p. 124-142, 2023.
- HATZIKOTOULAS, K. et al. Genome-wide association study of developmental dysplasia of the hip identifies an association with GDF5. **Communications Biology**. v. 1, n. 56, 2018.

- HARSANYI, S.; ZAMBORSKY, R. KRAJCIOVA, L.; BOHMER, D.; KOKAVEC, M.; DANISOVIC, L. Association Analysis of GDF5 and Contributing Factors in Developmental Dysplasia of the Hip in Infants. **MEDSPORTPRESS**. v. 23, n. 6, p.335-339, 2021.
- HEIDERSCHEIT, B.; MCCLINTON, S. Evaluation and Management of Hip and Pelvis Injuries. **Phys Med Rehabil Clin N Am**. v. 27, p. 1-29, 2016.
- Herring, John A. Tachdjian Pediatric Orthopaedics from the Texas Scottish Rite Hospital for children. 5 ed. Elsevier. 2014.
- HOMER, C.J. et al. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Early Detection of Developmental Dysplasia of the Hip. **Pediatrics**. v. 105, n.4, 2000.
- HUAYAMAVE, V. et al, A patient-specific model of the biomechanics of hip reduction for neonatal Developmental Dysplasia of the Hip: Investigation of strategies for low to severe grades of Developmental Dysplasia of the Hip. **Journal of Biomechanics**. v. 48, p. 2026-2033, 2015.
- HUANG, X.; ZHANG, W.; SHAO, Z. Association between GDF5 rs143383 genetic polymorphism and musculoskeletal degenerative diseases susceptibility: a meta-analysis. **BMC Medical Genetics**. v. 19, n. 169, 2018.
- INTO, 2023. Disponível em: < <https://www.into.saude.gov.br/institucional/competencias/into>>. Acesso em 02 de outubro de 2023.
- JOHNSON, E. C.; HORWOOD, J.; GOOBERMAN-HILL, R. Conceptualising time before surgery: The experience of patients waiting for hip replacement. **Soc Sci Med**. v. 116, n. 100, p. 126-133, 2014.
- KARKI R.; PANDYA, D.; ELSTON, R.C.; FERLINI, C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. **BMC Medical Genomics**. v. 8, n. 37, 2015.
- KATZ, J.N.; ARANT, K.R.; LOESER, R.F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. **JAMA**. Fev, 2022.
- KENANIDIS, E.; GKEKAS, N.K.; KARASMANI, A.; ANAGNOSTIS, P.; CHRISTOFILOPOULOS, P.; TSIRIDIS, E. Genetic Predisposition to Developmental Dysplasia of the Hip. **J Arthroplasty**. v. 35, n. 1, p. 291-300, 2020.
- KOLASINSKI, S.L. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis Care & Research**. v. 72, n. 2, p.149–162, 2020.
- KOTLARSKY, P.; HABER, R.; BIALIK, V.; EIDELMAN, M. Developmental dysplasia of the hip: Whats has changed in the last 20 years? **World Journal of Orthopedics**. v. 6, n. 11, p. 886-901, 2015.
- KRAEUTLER, M.J. et al. The Iliofemoral Line: A Radiographic Sign of Acetabular Dysplasia in the Adult Hip. **The American Journal of Sports Medicine**. 2017.
- KRAEUTLER, M.J.; SAFRAN, M.R.; SCILLIA, A.J.; AYENI, O.R.; GARABEKYAN, T.; MEI-DAN, O. A Contemporary Look at the Evaluation and Treatment of Adult Borderline and Frank Hip Dysplasia. **The American Journal of Sports Medicine**. p. 1-10, 2019.

- KUMMER, B. Is the Pauwels' theory of hip biomechanics still valid? A critical analysis, based on modern methods. **Annals Of Anatomy**. v. 175, p. 203-210, 1993.
- LINDBERG, A.W.; BOMPADRE, V.; SATCHELL, E.K.; LARSON, A.C.R.; WHITE, K.K. Patient factors associated with delayed diagnosis of developmental dysplasia of the hip. **J Child Orthop**. v. 11, p. 223-228, 2017.
- LODER, R.T.; SKOPELJA, E.N. The Epidemiology and Demographics of Hip Dysplasia. **ISRN Orthopedics**. 2011.
- MECHLENBURG, I.; SOBALLE, K.; LAMM, M.; STILLING, M. Høfte styggigt. **Ugeskr Læger**. v. 176, n. 15, 2014.
- MENG W. et al. Genome-wide association study of knee pain identifies associations with GDF5 and COL27A1 in UK Biobank. **Communications Biology**. v. 2, p. 231, 2019.
- MYIAMOTO, Y. et al. A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. **Nature genetics**. v. 39, n. 4, 2007.
- MOLNAR, V. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. **Int. J. Mol. Sci**. v. 22, p. 9208, 2021.
- MOTTA, G.G.B.; CHIOVATTO, A.R.S.; CHIOVATTO, E.D.; DUARTE, M.L.; RODRIGUES, N.V.M.; IARED, W. Prevalence of Developmental Dysplasia of the Hip in a Maternity Hospital in São Paulo, Brazil. **Rev Bras Ortop**. v. 56, n. 5, 2021.
- NANDHAGOPAL, T.; CICCIO, F. Developmental Dysplasia Of The Hip. **NCBI Bookshelf**. 2023.
- NEDUNCHEZHIAN, U.; VARUGHESE, I.; SUN, A.R.; WU, X. CRAWFORD, R. PRASADAM, I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. **Frontiers in Immunology**. v. 13, Jul, 2022.
- NCBI. NCBI BLAST. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>>. Acesso em: jul/23.
- NOGAMI, R.; KAKU, N.; SHIMADA, T. TABATA, T.; TAGOMORI, H.; TSUMURA, H. Three-dimensional architecture of the acetabular labrum in the human hip joint. **Medical Molecular Morphology**. 2019.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial de Violência e Saúde. Genebra: OMS, 2002.
- PENA, S. D. J. et al. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. **Plos One**. v. 6, n. 2, 2011.
- POSTHUMUS, M.; COLLINS, M.; COOK, J.; HANDLEY, C.J.; RIBBANS, W.J.; SMITH, R.K.W.; SCHWELLNUS, M.P.; RALEIGH, S.M. Components of the transforming growth factor- β family and the pathogenesis of human Achilles tendo pathology – a genetic association study. **Rheumatology**. v. 49. P. 2090-2097, 2010.
- PRICE, C.T.; RAMO, B.A. Prevention of Hip Dysplasia in Children and Adults. **Orthop Clin N Am**. v. 43, p. 269-279, 2012.

- REIS, A.C.; RABELO, N.D.A.; PEREIRA, R. P.; POLESELLO, G.; MARTIN, R.L.; LUCARELI, P.R.G.; FUKUDA, T.Y. Radiological examination of the hip - clinical indications, methods, and interpretation: a clinical commentary. **The International Journal of Sports Physical Therapy**. v. 9, n. 2, p. 256, 2014.
- REYNARD, L. N.; BUI, C.; CANTY-LAIRD, E.G.; YOUNG, D.A.; LOUGHLIN, J. Expression of the osteoarthritis-associated gene GDF5 is modulated epigenetically by DNA methylation. **Human Molecular Genetics**. v. 20, n. 17, 2011.
- ROUALT, K. et al. Evidence of association between GDF5 polymorphisms and congenital dislocation of the hip in a Caucasian population. **Osteoarthritis and Cartilage**. v. 18, p. 1144-1149, 2010.
- SADAT-ALI, M.; AL-HABDAN, I.M.; BUBSHAIT, D. A. Genetic Influence in Developmental Dysplasia of the Hip in Saudi Arabian Children Due to *GDF5* Polymorphism. **Biochem Genet**. 2018.
- SEELEY, M.A.; GEORGIADIS, A.G.; SANKAR, W.N. Hip Vascularity: A Review of the Anatomy and Clinical Implications. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**. v. 24, n. 8, 2016.
- SELBERG, C.M.; CHIDSEY, B. SKELTON, A. MAYER, S. Pelvic Osteotomies in the Child and Young Adult Hip: Indications and Surgical Technique. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**. v. 00, p.1-8, 2019.
- SHEPHERD, M.C.; GAFFNEY, B.M.M.; SONG, K.; CLOHISY, J.C.; NEPPLE, J.J.; HARRIS, M.D. Femoral version deformities alter joint reaction forces in dysplastic hips during gait. **J Biomech**. v.135, 2023.
- SHI, X.T.; LI, C.F.; HAN, Y. SONG, Y.; LI, S.X.; LIU, J.G. Total Hip Arthroplasty for Crowe Type IV Hip Dysplasia: Surgical Techniques and Postoperative Complications. **Orthopaedic Surgery**. v. 00, 2019.
- SONG, K.; GAFFNEY, B.M.M; SHELBURNE, K.B.; PASCUAL-GARRIDO, C.; CLOHISY, J.C.; HARRIS, M.D. Dysplastic hip anatomy alters muscle moment arm lengths, lines of action, and contributions to joint reaction forces during gait. **J Biomech**. v. 110, 2020.
- SONG Y.; ITO, H.; KOUTIS, L.; SAFRAN, M.R.; CARTER, D.R.; GIORI, N.J. Articular cartilage friction increases in hip joints after the removal of acetabular labrum. **Journal of Biomechanics**. v. 45, p. 524–530, 2012.
- SOUZA, B.G.S.; VASCONCELOS, B.M.C.; PUJONI, H.P.; NOGUEIRA, M.C.; OLIVEIRA, V.M.; CHAOUBAH, A. Epidemiology and costs of surgical treatment of developmental dysplasia of hip in the Brazilian Public Health System in a decade. **Einstein**. v. 19, p. 1-11, 2021.
- STYRKARSDOTTIR U. GWAS of bone size yields twelve loci that also affect height, BMD, osteoarthritis or fractures. **Nature Communications**. v. 10, p. 2054, 2019.
- TANG, J.Z.; NIE, M.J.; ZHAO, J.Z.; ZHANG, G.C.; ZHANG, Q.; WANG, B. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**. v. 15, n. 403, 2020.
- TAKAHATA, Y. et al. Regulatory Mechanisms of *Prg4* and *Gdf5* Expression in Articular Cartilage and Functions in Osteoarthritis. **Int. J. Mol. Sci**. v. 23, p. 4672, 2022.
- TULUCE, Y.; YILDIRIM, I.H.; OZKOL, H.; EDIZ, L.; DELEN, V. et al. Is GDF5 gene promoter polymorphism +104T/C associated with osteoarthritis in the Eastern of Turkey population? **Cell Mol Biol**. v. 63, n. 8, 2017.

- TSEZOU, A. Osteoarthritis Year in Review 2014: genetics and genomics. **Osteoarthritis and Cartilage**. v. 22, p. 2017-2024, 2014.
- TSUTSUMI, M.; NIMURA, A.; AKITA, K. Clinical anatomy of the musculoskeletal system in the hip region. **Anatomical Science International**. v. 97, p. 157-164, 2022.
- VAN DEN BOSCH, M.H.J. Osteoarthritis year in review 2020: biology. **Osteoarthritis and Cartilage**. v. 29, p. 143-150, 2021.
- VAQUERO-PICADO, A.; GONZÁLEZ-MORÁN, G.; GARAY, E.G.; MORALEDA, L. Developmental dysplasia of the hip: update of management. **Effort open reviews**. v. 4, p. 548-558, 2019.
- WARD, D.; PARVIZI, J. Management of Hip Pain in Young Adults. **Orthop Clin N Am**. v. 47, p. 485-496, 2016.
- WILLIAMS, F.M.K.; POPHAM, M.; HART, D.J.; DE SCHEPPER, E.; BIERMA-ZEINSTRAS, S.; HOFMAN O. A.; UITTERLINDEN, A.G.; ARDEN, N.K.; COOPER, C.; SPECTOR, T.D.; VALDES, A.M.; VAN MEURS, J. GDF5 Single-Nucleotide Polymorphism rs143383 Is Associated With Lumbar Disc Degeneration in Northern European Women. **ARTHRITIS & RHEUMATISM**. v. 63, n. 3, p. 708-712, 2011.
- WU D.; LI, G.; JIN, W.; LI, Y.; ZHANG, Y. Positive Selection on the Osteoarthritis-Risk and Decreased-Height Associated Variants at the GDF5 Gene in East Asians. **PLOS ONE**. v. 7, n. 8, 2012.
- YAN S.; NIE, H.; BU, G.; YUAN, W.; WANG, S. The effect of common variants in *GDF5* gene on the susceptibility to chronic postsurgical pain. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**. v. 16, p.420, 2021.
- YANG G. et al. A New Parameter of Hip Instability in Developmental Dysplasia of the Hip (DDH): Teardrop Distance. **Frontiers in Surgery**. v. 9, 2022.
- YAO, Q. et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. **Springer Nature**. v. 8, n.56, 2023.

ANEXO A. Aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa (cep/into)

	INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD - INTO	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a displasia do desenvolvimento do quadril.		
Pesquisador: Jamila Alessandra Perini Machado		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 40817120.1.0000.5273		
Instituição Proponente: MINISTÉRIO DA SAÚDE		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 4.507.590		
Apresentação do Projeto:		
Trata-se da análise do projeto de pesquisa "Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a displasia do desenvolvimento do quadril." O projeto é relevante, o tema foi bem contextualizado e todas as pendências apontadas no parecer anterior foram atendidas satisfatoriamente.		
Objetivo da Pesquisa:		
Avaliar a influência de polimorfismos em genes selecionados e alterações celulares que podem estar envolvidos com a etiologia da displasia do desenvolvimento do quadril em uma amostra de pacientes atendidos pelo área do quadril do INTO.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
Como solicitado foi acrescentada a informação de que pode constituir um risco para o voluntário que a quebra eventual do sigilo. Da mesma forma foi acrescentado que os benefícios, se houverem, serão conhecidos apenas futuramente e que o voluntário não irá se beneficiar diretamente do resultado da pesquisa.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
O projeto é relevante tanto sob o ponto de vista clínico como institucional.		
Endereço: Avenida Brasil, nº 500 Bairro: São Cristóvão UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO CEP: 20.940-070 Telefone: (21)2134-5000 Fax: (21)2134-5228 E-mail: cep.into@into.saude.gov.br		

Página 01 de 02

Proct. 042/2008

Continuação do Parecer: 4.507.580

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados corretamente, inclusive com as correções solicitadas no TCLE.

Recomendações:

Incluir o título da pesquisa no topo do TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado em virtude do atendimento das pendências apontadas no parecer anterior.

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS nº 466 de 2012, faz-se necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

Informamos que qualquer alteração realizada no protocolo de pesquisa aprovado deverá ser submetida à apreciação do CEP/INTO através do envio de uma emenda utilizando a Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1676464.pdf	12/01/2021 15:27:04		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4461428.pdf	12/01/2021 15:26:51	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_CEP.pdf	12/01/2021 15:26:18	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DDQ_CEP_Revisado.pdf	12/01/2021 15:25:33	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Outros	Termo_Compromisso_Pesquisador_DDQ_Revisado.pdf	12/01/2021 15:24:48	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DDQ_Revisado.pdf	12/01/2021 15:23:27	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Cronograma	Cronograma_DDQ_Revisado.pdf	12/01/2021 15:22:57	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito

Endereço: Avenida Brasil, nº 500
Bairro: São Cristóvão
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO CEP: 20.940-070
Telefone: (21)2134-5000 Fax: (21)2134-5228 E-mail: cep.int@info.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



Continuação do Parecer: 4.507.590

Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Termo_Responsabilidade_Pesquisador.pdf	08/12/2020 11:35:51	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Outros	InstrumentoColeta_DDQ_CEP.pdf	08/12/2020 11:35:06	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Jamila_Perini.pdf	08/12/2020 11:33:20	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Orçamento	Orcamento_DDQ.pdf	04/12/2020 17:09:21	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração do Patrocinador	Patrocinador_DDQ.pdf	04/12/2020 17:04:39	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_DDQ.pdf	04/12/2020 17:04:01	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Infra_DDQ.pdf	04/12/2020 17:03:35	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 22 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Eduardo Branco de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil, n° 500
Bairro: São Cristóvão
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO CEP: 20.940-070
Telefone: (21)2134-5000 Fax: (21)2134-5228 E-mail: csp.into@info.saude.gov.br

Página 03 de 03

APÊNDICE A. Termo de consentimento livre e esclarecido

(De acordo com as normas da Resolução do CNS nº466 de 12/12/2012 e nº441 de 12/05/2011)

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa porque irá realizar cirurgia para substituição da articulação do quadril, mas a sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o seu médico ou com o INTO.

Os objetivos deste estudo são estudar o material genético de pessoas que têm problema de desenvolvimento do quadril para ajudar a entender o motivo e poder ajudar no futuro outras pessoas com a mesma doença. Sua participação nesta pesquisa consistirá em:

- 1) Responder a um questionário com perguntas sobre você e sobre sua doença.
- 2) Fornecer uma amostra das suas células para serem estudadas e avaliadas sobre possíveis causas para a sua doença no quadril. Essas células serão retiradas delicadamente da parte interna da sua boca, com um cotonete limpo e esterilizado.
- 3) Além das células da boca iremos estudar as células do seu osso. Para que o cirurgião possa ajustar a prótese na sua articulação ele precisa cortar um pouco do osso. Esses fragmentos de osso, que normalmente são descartados durante a cirurgia, serão utilizados no nosso estudo.

Todas as etapas do seu acompanhamento no INTO serão as mesmas com ou sem a sua participação na pesquisa. Um risco que você corre é ficar um pouco constrangido durante a coleta das células da sua boca. Os outros riscos têm relação com a cirurgia que você fará, que serão os mesmos você participando ou não dessa pesquisa.

O benefício relacionado com a sua participação é que no futuro poderá entender um pouco melhor a sua doença em outras pessoas. O presente estudo não trará benefício imediato para você. Como displasia do quadril é hereditária, os resultados dessa pesquisa podem ajudar a outras pessoas entender o risco que elas têm para desenvolver esta doença. Ao aceitar participar do presente estudo, você não terá nenhuma recompensa financeira, sendo sua participação voluntária.

As amostras coletadas serão utilizadas apenas para a realização da presente pesquisa. As informações obtidas com a realização dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os resultados da pesquisa serão divulgados de forma a não possibilitar sua identificação. O seu nome não será revelado ainda que informações do registro médico sejam utilizadas. Os resultados quando forem divulgados serão identificados com siglas que não

permitirão conhecer a sua identidade e não serão divulgados sob a forma de resultado para cada voluntário da pesquisa.

Este Termo foi redigido em três vias, sendo uma para você, outra para o pesquisador e uma para ser anexada ao seu prontuário, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Pesquisadores responsáveis: Jamila Alessandra Perini, Ana Carolina Leal, Raphael Wallace Campos Cunha.

Contato com o pesquisador responsável:

Endereço: Avenida Brasil, 500, São Cristóvão - Rio de Janeiro - RJ

Telefone:

(21) 2134-5014 ou 2134-5499.

e-mail: raphaelwcunha@gmail.com

**Responsável pela aplicação do termo
Assinatura e carimbo**

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO/MS.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar, sala nº 4, São Cristóvão, Rio de Janeiro-RJ

CEP:20940-070, Tel.: (21) 2134-5000/(21) 2134-5061

e-mail: cep.into@into.saude.gov.br

APÊNDICE B. Instrumento de coleta de dados dos casos

Instrumento de coleta do projeto “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com o desenvolvimento da Displasia do Desenvolvimento do Quadril”

Data da aplicação: ____/____/____

Amostra Biológica: () Swab saliva () Fragmento ósseo () Fragmento de cartilagem

Grupo: () coxartrose () displasia () controle

1 – Dados Epidemiológico do Paciente

Identificação (letras iniciais do nome do paciente): _____

Prontuário: _____

Sexo: () M () F Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos

Peso: ____ kg Altura: ____ m

Lado dominante: () Direito () Esquerdo

Cor da pele segundo IBGE: () Branca () Amarela () Parda () Preta () Indígena () Outros ____

Nível de escolaridade: () Sem alfabetização () Fundamental () Médio () Superior

Profissão: _____

Renda familiar segundo IBGE: () A () B () C () D

Classe	Salários mínimos	Renda familiar (R\$)
A	Acima 20	R\$ 15.760,01 ou mais
B	10 a 20	De R\$ 7.880,01 a R\$ 15.760,00
C	4 a 10	De R\$ 3.152,01 a R\$ 7.880,00
D	2 a 4	De R\$ 1.576,01 a R\$ 3.152,00

Qual a frequência do uso de bebida alcoólica? () Baixa () Moderada () Alta

Você fuma? () Não () Sim, tempo ____ anos

Número de cigarros? ____ por () dia / () semana

Outros? Qual? ____ por () dia / () semana

Comorbidades Associadas: _____

Medicações em uso: _____

2 – Quadro clínico do paciente

Tempo de doença – () < 10 anos; () 11-20anos; () 21-30 anos; () 31-40 anos; () 41-50 anos; () 51-60 anos; () >61

anos

Lado acometido - ()Direito ()Esquerdo ()Bilateral

Condições associadas:

Pé metatarso varo ()Sim ()Não

Pé torto congênito ()Sim () Não

Torticolo congênito ()Sim ()Não

Outros () Sim ()Não. Quais _____

História Familiar -()Pais; ()Irmãos; () Outros; ()Nenhum.

Detalhes da História Familiar:

Classificação de Crowe para displasia do quadril - ()1 ()2 ()3 ()4

Classificação de Hartofilakidis para displasia do quadril -

() reduzido () luxação baixa () luxação alta

Classificação de Tonnis para coxartrose - () 0 () 1 () 2 () 3 () 4

História do parto - () Parto normal () Parto cesárea

Complicações do parto: _____

Condições associadas ao parto -

Gemelaridade ()SIM ()NÃO

Mãe primípara ()SIM ()NÃO

Oligoidrâmnio ()SIM ()NÃO

Outros ()SIM ()NÃO Quais: _____

Procedimentos cirúrgicos realizados - ()LADO DIREITO; ()LADO ESQUERDO

()Nenhum; ()Suspensório de Pavlik; ()Gesso pélvico-podálico; ()Tenotomia de adutores; ()Osteotomia; ()Artroplastia; ()Outros

Descrição dos procedimentos -

Complicações intra-operatórias - ()Sim ()Não. Se sim, qual? _____

APÊNDICE C. Instrumento de coleta de dados dos controles

ID Voluntário Saudável: CTR-_____

Data da entrevista: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Entrevistador: _____

A - Identificação do Voluntário

A1 - Nome do voluntário: _____

A2 - Data nascimento: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_| A3 - Local de nascimento (estado): |_|_|

A4 - Sujeito potencial para: () Controle () Caso

A5 - Origem: () Funcionário INTO () Banco de Sangue () Outros. Especificar: _____

A6 - Prontuário ou Matrícula INTO: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

A7 - Endereço Atual: _____ N°: _____

A8 - Bairro: _____ A9 - Cidade: _____ A10 - Estado: |_|_|

A11 - CEP: |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_| A12 - Telefone de contato: (|_|_|) |_|_|_|_|_|-|_|_|_|_|

A13 - E-mail: _____

B - Dados Demográficos

B1 - Peso: _____ kg B2 - Altura: _____ m

B3 - Estado civil: () Estável – casado(a) ou companheiro(a) () Divorciado(a)/separado(a) () Viúvo(a) () Solteiro(a) () Sem informação

B4 - Nível de Instrução (Anos de estudos completos):

- () Analfabeto () Ensino Médio (2º Grau) INCOMPLETO () Ensino Superior COMPLETO
() Ensino Fundamental (1º Grau) INCOMPLETO () Ensino Médio (2º Grau) COMPLETO () Mestrado
() Ensino Fundamental (1º Grau) COMPLETO () Ensino Superior INCOMPLETO () Doutorado

B5 - Tem filhos?

() Não () Sim Quantos? _____

B6 - Em sua opinião, qual é a sua cor de pele ou etnia?

() Branca () Amarela () Parda () Indígena () Negra () Outros – especificar: _____

B7 - Cor da Pele segundo o Entrevistador:

() Branca () Amarela () Parda () Indígena () Negra () Outros – especificar: _____

C - Hábitos do Fumo

C1 - Já fumou por pelo menos 1 ano? () Nunca fumou () Somente no passado () Sim, ainda fuma

Você fumou cigarro, charuto, cachimbo ou maconha?	Nº cigarros por dia	Idade ao início	Idade ao término	Tempo de fumo em anos	Observação
() Cigarro					
() Charuto					
() Cachimbo					
() Maconha					

C2 - Já morou junto com um fumante (pai, irmão, mãe, marido, filhos, avós) ou trabalhou em um lugar fechado onde as pessoas fumassem?

() Não () Sim, em casa. () Sim, no trabalho.

C3 - Tempo em anos de exposição: |_|_|Anos

Sua idade quando essa pessoa iniciou o fumo	Sua idade quando essa pessoa parou o fumo
anos	anos ou ☐ nunca parou

D - Hábitos de bebida

D1 - Já ingeriu bebidas com álcool por pelo menos 1 vez ao mês?

☐ Nunca ☐ Só no passado ☐ Sim, ainda bebe

D2 - Com que frequência bebe ou bebia? ☐ Diariamente ☐ Semanalmente ☐ Quinzenalmente ☐ Mensalmente ☐ Em eventos e festaS

Tipo de Bebida	Idade de início	Tempo de uso em anos
☐ Cerveja		
☐ Vinho		
☐ Cachaça		
☐ Licores		
☐ Whisky ou Vodca		

E - Exercício Físico

E1 - Você pratica esporte ou exercício físico?

☐ Não ☐ Sim, Atualmente. ☐ Sim, No passado.

E2 - Qual esporte ou exercício físico você praticou mais frequentemente?	Horas Praticadas (por dia)	Frequência por semana	Tempo em anos

F - História Ocupacional

Ocupação/ Cargo	Tipo de companhia	Idade de início	Idade de término	Tempo em anos

G - História de Câncer na família

G1 - Algum familiar em 1º grau apresentou Câncer?

☐ Não ☐ Sim (Se, Sim especificar) ☐ Não sabe

G2 - Tipo de familiar:

(1) Mãe (3) irmã (5) filha (7) Tia Materna sanguínea (9) Tia Paterna sanguínea (11) Avó Paterna (13) Avó Materna
(2) Pai (4) irmão (6) filho (8) Tio Materno sanguínea (10) Tio Paterno sanguínea (12) Avô Paterno (14) Avô Materno

Tipo de familiar	Local ou tipo de câncer	Tipo de familiar	Local ou tipo de câncer	Tipo de familiar	Local ou tipo de câncer

H - Alguma vez o seu médico disse que você teve algumas das doenças abaixo?

H1 - Diabetes ☐ Não ☐ Sim ☐ Nunca investigou e/ou não sabe

H2 - Hiper ou Hipotireoidismo ☐ Não ☐ Sim ☐ Nunca investigou e/ou não sabe

H3 - HIV ☐ Não ☐ Sim ☐ Nunca investigou e/ou não sabe

H4 - Hepatite ☐ Não ☐ Sim
Qual? _____

H5 - Doença Paget ☐ Não ☐ Sim ☐ Nunca investigou e/ou não sabe

H6 - Algum tipo de câncer: ☐ Não ☐ Sim
Qual? _____

H7 - Outra Comorbidade: ☐ Não ☐ Sim
Qual? _____

I - História de Lesão Óssea

I1 - Já apresentou algum tipo de Lesão Óssea?

☐ Não ☐ Fratura ☐ Tumor Benigno ☐ Tumor Maligno ☐ Outro. Especificar:

I2 - Local

☐ Fêmur ☐ Tíbia ☐ Quadril ☐ Outros. Especificar:

J - História de Lesão Óssea na Família

J1 - Algum familiar em 1º grau apresentou algum tipo de Tumor Ósseo?

☐ Não ☐ Tumor Benigno ☐ Tumor Maligno ☐ Outro. Especificar: _____ ☐ Não sabe

J2 - Tipo de familiar:

☐ Mãe ☐ irmã ☐ filha ☐ Tia Materna sanguínea ☐ Tia Paterna sanguínea ☐ Avó Paterna ☐ Avó Materna
☐ Pai ☐ irmão ☐ filho ☐ Tio Materno sanguínea ☐ Tio Paterno sanguínea ☐ Avô Paterno ☐ Avô Materno

K - História de Doença no Quadril

K1 – Você já apresentou algum tipo de doença no quadril?

☐ Não ☐ Artrose ☐ Doença na infância ☐ Fratura ☐ Outro. Especificar: _____ ☐ Não sabe

K2 – Já foi submetido a algum procedimento ortopédico por problemas no quadril?

☐ Não ☐ Cirurgia ☐ Gesso ☐ Outro. Especificar: _____ ☐ Não sabe

K3 – Sente algum sintoma no quadril, atualmente?

☐ Não ☐ Dor ☐ Encurtamento de pernas ☐ Rigidez ☐ Outro. Especificar: _____ ☐ Não sabe

K4 – Já sentiu algum sintoma no quadril?

☐ Não ☐ Dor ☐ Encurtamento de pernas ☐ Rigidez ☐ Outro. Especificar: _____ ☐ Não sabe

K5 – Algum familiar em 1º grau já apresentou algum tipo de doença no quadril?

☐ Não ☐ Sim ☐ Não sabe

K6 - Tipo de familiar:

☐ Mãe ☐ irmã ☐ filha ☐ Tia Materna sanguínea ☐ Tia Paterna sanguínea ☐ Avó Paterna ☐ Avó Materna
☐ Pai ☐ irmão ☐ filho ☐ Tio Materno sanguínea ☐ Tio Paterno sanguínea ☐ Avô Paterno ☐ Avô Materno