

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

Ronaldo Nunes Godinho

**SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO E DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UM ESTUDO NA CIDADE DE SANTA MARIA**

Santa Maria, RS, Brasil

2017

Ronaldo Nunes Godinho

**SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO E DOENÇA CARDIOVASCULAR:
UM ESTUDO NA CIDADE DE SANTA MARIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Farmacologia**.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Melissa Orlandin Premaor

Santa Maria, RS – Brasil
2017

Ronaldo Nunes Godinho

**SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO E DOENÇA CARDIOVASCULAR: UM ESTUDO
NA CIDADE DE SANTA MARIA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Farmacologia**.

Aprovado em 04 de agosto de 2017:

Melissa Orlandin Premaor, Dr^a. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Carlos Fernando de Mello, Dr. (UFSM)

Henrique Luiz Staub, Dr. (PUCRS) - Parecer

Santa Maria, RS
2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu filho Martim, a quem pretendo deixar um legado de estudos, honradez e êxitos por méritos alcançados, à minha esposa, Priscila Mezadri Strapasson, pela compreensão e ombro amigo nas dificuldades, à minha família que me apoiou sempre para que eu tivesse a melhor formação profissional e à professora Melissa Premaor, que propiciou a realização deste sonho.

RESUMO

SUPLEMENTAÇÃO DE CÁLCIO E DOENÇA CARDIOVASCULAR: UM ESTUDO NA CIDADE EM SANTA MARIA

AUTOR: Ronaldo Nunes Godinho
ORIENTADORA: Melissa Orlandin Premaor

Não há consenso sobre a suplementação de cálcio em mulheres pós-menopáusicas e os efeitos no risco cardiovascular. Estudos realizados em diferentes populações têm mostrado resultados discordantes. Apesar da população brasileira ter baixa ingestão de cálcio o risco cardiovascular em indivíduos que tomam cálcio não é conhecido. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a suplementação de cálcio e doenças cardiovasculares (DCV) em mulheres na pós-menopausa atendidas na atenção primária, no sul Brasil. Está sendo feito um estudo guarda-chuva no município de Santa Maria (paralelo 29º Sul), Brasil, do qual um braço é o presente estudo transversal realizado de 01 março a 31 agosto de 2013. Foram recrutadas mulheres na pós-menopausa com idade, entre 55 anos ou mais, que tiveram pelo menos uma consulta na sua unidade básica de saúde nos dois anos anteriores ao estudo. As participantes foram questionadas sobre suplemento de cálcio, comorbidades e DCV. Modelos de regressão lineares generalizados foram realizados para avaliar a associação e ajustados para idade, tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão e fraturas. Das 1301 mulheres convidadas a participar do estudo, 1.057 responderam ao questionário. A idade média [média (DP)] foi de 67,2 (7,6) anos. A frequência de suplementação de cálcio foi de 18,6%. Não houve associação entre a insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica e suplementação de cálcio [RP (IC 95%) - 0,3 (-0,9, 0,4), - 0,2 (-0,8, 0,4); - 0,5 (-1,0, 0,02); respectivamente]. Em conclusão, não encontramos aumento do risco de DCV em mulheres que usam suplementação de cálcio na atenção primária no município de Santa Maria.

Palavras-chaves: Cálcio. Doenças Cardiovasculares. Mulheres pós-menopausa.

ABSTRACT

CARDIOVASCULAR DISEASE AND CALCIUM SUPPLEMENTATION: A CROSS-SECTIONAL STUDY PRIMARY CARE IN SOUTH BRAZIL

AUTHOR: Ronaldo Nunes Godinho
ADVISOR: Melissa Orlandin Premaor

There is no consensus about calcium supplementation in postmenopausal women and its effects on the cardiovascular risk. Studies carried out in different populations have shown divergent results. Despite the fact that the Brazilian population has low calcium intake, the cardiovascular risk in subjects taking calcium is not known. The aim of this study was to evaluate the association between calcium supplementation and cardiovascular disease in postmenopausal women attending the primary care in Brazil. We conducted a cross-sectional study in the municipality of Santa at Santa Maria (parallel 29o South), Brazil from 1 March to 31 August 2013. Post-menopausal women aged 55 years or older who had at least one appointment at their GP practice in the two years prior the study were recruited from March 1st to August 31st, 2013. Women with cognitive impairment were excluded. The subjects were questioned about the calcium supplement, comorbidities, and CVD. Generalized linear regression models were performed to evaluate the association and adjust for age, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension and fractures. From the 1301 women invited to participate in the study, 1057 completed the questionnaire. Their mean [mean (SD)] age was 67.2(7.6) years. The frequency of calcium supplementation was 18.6%. There was no association between heart failure, stroke, and ischemic heart disease and calcium supplementation [PR(95% CI) - 0.3 (-0.9, 0.4), - 0.2 (-0.8, 0.4); - 0.5 (-1.0, 0.02); respectively]. In conclusion, we found no increased risk of CVD in women using calcium supplementation at the primary care in South Brazil.

Key words: Calcium. Cardiovascular disease. Post-menopausal women.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Molécula de Hidroxiapatita	13
Figura 2 – Composição óssea normal	14
Figura 3 – Esquema de unidade metabólica basal (BMU)	16
Figura 4 – Amostras de ossos de ratos	17
Figura 5 – Recomendação de ingestão de cálcio para adultos	19
Figura 6 – Revisão da literatura.....	20
ARTIGO	
Tabela 1 - Characteristics of the studied women.....	41
Tabela 2 - Generalized linear regression analysis for the use of calcium as a factor associated with cardiovascular diseases in postmenopausal women.....	42
Figura 1 - Flow-chart of the study	43
Figura 2 - Frequency of self-reported cardiovascular diseases according to the use of calcium supplementation. The data are displayed in proportional distribution (%). There are no significant differences between the groups. HF means heart failure and CAD coronary artery disease.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D	25-hidroxivitamina D
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BMU	<i>Basic multicellular unit</i>
CMO	Conteúdo Mineral Ósseo
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM 1	Diabetes mellitus tipo 1
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2
DMO	Densidade Mineral óssea
DXA	Densitometria Mineral Óssea
EUA	Estados Unidos da América
FRAX	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
FRISC	Escore de Imobilização e Fratura
GLOW	Global longitudinal study of osteoporosis in women
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de geografia e estatística
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de massa corpórea
IGF1	Fator de crescimento da similar à insulina I
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OB	Osteoblastos
OC	Osteoclastos
OP	Osteoprotegerina
OR	<i>Odds ratio</i>
PNB	Produto Nacional Bruto
PTH	Paratormônio
RANK-L	Rank ligante
RP	Razão de Prevalência
RR	Risco Relativo
RX	Radiografia
SOF	<i>Study of osteoporotic fractures</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 JUSTIFICATIVA.....	11
1.2 OBJETIVOS	11
1.2.1 Objetivo Geral.....	11
1.2.2 Objetivos específicos.....	11
2 DESENVOLVIMENTO	12
2.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1.1 Osteoporose e fraturas	12
2.1.2 Metabolismo do cálcio	13
2.1.3. Estrutura Óssea	15
2.1.4 <i>Crosstalk</i> entre remodelamento ósseo e metabolismo do cálcio	15
2.1.5 Suplementação de cálcio e fratura.....	18
2.1.6 Suplementação de cálcio e doenças cardiovasculares	19
2.2 METODOLOGIA.....	24
2.2.1 Delineamento	24
2.2.2 Entrevistadores e treinamento.....	24
2.2.3 População-alvo	24
2.2.4 Critérios de inclusão e exclusão	24
2.2.5 Variáveis coletadas.....	25
2.2.6 Fator em estudo	25
2.2.7 Desfecho.....	26
2.2.8 Procedimentos	26
2.2.9 Cálculo do tamanho da amostra	26
2.2.10 Análise estatística	27
2.2.11 Aspectos éticos	27
3 ARTIGO	29
3.1 APRESENTAÇÃO	29
3.2 RESUMO.....	30
3.3 REFERENCIAL TEÓRICO... ..	31
3.4 MATERIAIS E MÉTODOS... ..	32
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
3.6 RESULTADOS.....	35
3.7 DISCUSSÃO	35
3.8 CONCLUSÃO... ..	37
3.9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS... ..	38
4 CONCLUSÃO	45
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS A – CARTA DE APROVAÇÃO DO NEPeS	52
ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP	53
ANEXO C – REVISTA PARA QUAL FOI ENCAMINHADO O ARTIGO	55

1 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma patologia que tem uma prevalência aumentada em pessoas idosas, especialmente mulheres pós-menopausa. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o total da população brasileira esperada até 2050 é de 260 milhões de pessoas, dos quais 30% terão mais de 65 anos de idade (Site IBGE, 2015). Sendo a idade um dos fatores de risco para osteoporose, é esperada uma elevação do número de pessoas com esta doença. Considerando a definição de osteoporose de acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) temos o diagnóstico densitométrico, onde a densidade mineral óssea (DMO) do indivíduo deve estar 2,5 ou menos desvio padrão abaixo da DMO em relação à média para jovens saudáveis ou o diagnóstico clínico dado pela ocorrência de fratura por fragilidade (Kanis, J. A. 1994) e juntando isso aos dados do IBGE expostos acima, a tendência em nosso país é que se tenha um maior número de pessoas com risco de desenvolver osteoporose nos próximos anos. Tendo em vista o aumento da expectativa de vida na população brasileira, tal como no restante do mundo deve-se pensar em fatores de prevenção para tal doença.

A ingestão de cálcio como dieta ou suplementação vinha sendo definida como um fator de proteção contra o aparecimento de osteoporose e fraturas na década de 90 (Reid, I. R. 1993). Porém, alguns estudos foram publicados nos últimos anos a respeito da suplementação de cálcio em pacientes com risco de desenvolvimento de osteoporose que apresentaram resultados contraditórios em relação ao risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) pelo uso da suplementação de cálcio. Bolland et. al afirmaram que uso de suplementação de cálcio aumentava o risco cardiovascular em sua metanálise de 2010 e reanálise 2011, contrapondo os dados da Coorte *Women Health Initiative* (WHI) publicados 2006 e reanalisados em 2014 (Donneyong, M. M. et al. 2014), que afirmava que a ingestão de cálcio era fator de proteção para doenças cardiovasculares. Também no ano de 2010, Shah et. al publicaram os resultados de uma coorte londrina que incluiu 9910 mulheres entre 60 e 89 anos de idade, com seguimento de dois anos para cada paciente. Nessa coorte a ingestão de cálcio não foi associada ao aumento de DCV ou morte. Em 2014 Paik et. al reportaram os dados de uma coorte Norte Americana que avaliava o uso de cálcio por 4 anos em 70.245 mulheres. Novamente, eles não encontraram aumento no número de acidente vascular cerebral (AVC) ou doença arterial coronariana (DAC).

Têm-se dados que apontam que até 20% das pessoas com fratura de fêmur em decorrência da osteoporose morrem em um ano e dos sobreviventes 50% ficam incapacitados para realizar atividades básicas do cotidiano (Cummings e Melton 2002), do que depreende ser a osteoporose uma doença com risco elevado de levar o indivíduo à incapacidade funcional e/ou óbito. Por outro lado, recentemente foram publicados alguns estudos, sendo atualmente os dados mais impactantes os de Bolland et. al que afirmaram que uso de suplementação de cálcio aumentava o risco cardiovascular em sua metanálise de 2010 e reanálise 2011. Tentou-se então, entender qual alternativa traria mais benefício e menos risco a nossa população, se o uso da suplementação de cálcio ao prevenir o aparecimento e/ou progressão da osteoporose com seus riscos de fratura e óbito nos indivíduos ou não usar a suplementação de cálcio pelo risco trazido ao indivíduo com aumento do risco de aparecimento de DAC e conseqüentemente maior número de IAM, além de óbitos. Buscando o conhecimento da frequência de doenças cardiovasculares em sujeitos que recebem suplementação de cálcio em nosso meio. Esse conhecimento pode vir a auxiliar no entendimento se a suplementação de cálcio é segura para a população idosa.

Outro ponto é que, a despeito de não ter sido mencionado nos resultados da meta-análise elaborada por Boland et. al., um efeito-dose dependente da quantidade de ingestão diária de cálcio pode ter contribuído para os resultados encontrados. Ao analisarmos com atenção tal estudo notamos uma ingestão diária de cálcio superior aos níveis atuais recomendados pela OMS. Além disso, Pinheiro et.al (2009) descrevem não haver associação entre ingestão de cálcio e aumento do risco de fraturas na população brasileira. Nesse mesmo estudo a ingestão de cálcio de nossa população foi descrita como abaixo das recomendações nutricionais. Somados a isso, em nosso meio existem poucos estudos comparando a nossa população com as populações estudadas nos estudos citados anteriormente. Alguns aspectos, como por exemplo, a miscigenação racial existente no Brasil ou a dieta da nossa população podem modificar a associação entre a ingestão de cálcio e as DCV. Por esse motivo, o presente estudo foi delineado para avaliar se a ingestão de suplementos de cálcio se associa a DCV. Logo, o objetivo principal foi investigar se existe uma associação entre a suplementação de cálcio e as doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa atendidas nas UBS do município de Santa Maria – RS – Brasil.

1.1 JUSTIFICATIVA

Existe pouca informação na literatura brasileira a respeito do uso de suplementação de cálcio como prevenção e/ou tratamento de osteoporose. Além disso, dispomos de dados conflitantes quanto ao uso da suplementação de cálcio e aumento de risco de DCV na literatura internacional. Essa escassez de informação deixa muitos questionamentos a serem respondidos. Dentre essas dúvidas a principal possivelmente seja se o uso de suplementação de cálcio realmente aumenta o risco cardiovascular, haja vista, que esse tipo de suplemento pode ser adquirido de forma espontânea pela população, sem receita médica.

Devido à paucidade de dados sobre o assunto em nosso meio, este estudo foi proposto de forma transversal de modo a ajudar a responder algumas questões inicialmente sem agregar risco maior que o mínimo a população participante do estudo. Acredita-se ser de grande valia tais dados, tanto pelo pioneirismo no Brasil nesse levantamento quanto, pela resposta gerada a partir desses dados referentes a segurança cardiovascular do uso de cálcio em nosso meio.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo principal do presente estudo foi estabelecer se a suplementação de cálcio está associada ao aumento da prevalência de doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa da cidade de Santa Maria/RS.

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência de doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa em uso ou não de suplementação de cálcio, com ajustes para fatores de risco conhecidos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 Osteoporose e fraturas

De acordo com a OMS deve-se definir osteoporose pela ocorrência fratura por fragilidade ou diagnóstico densitométrico de osteoporose, onde a DMO do individuo estiver inferior a 2,5 desvios padrão (DP) da DMO média de um banco de dados de jovens saudáveis (Kanis, J. A. 1994).

A maior complicação da osteoporose é um aumento no risco de fraturas, especialmente as que podem ocorrer espontaneamente em atividades de rotina. Estas fraturas ocorridas de forma espontânea ou por trauma de baixa intensidade, como uma queda da própria altura, são chamadas de fraturas por fragilidade (Cummings, 2002). São estas fraturas que evidenciam a necessidade da prevenção e tratamento da osteoporose, pois podem ocorrer a qualquer momento nos pacientes com esta patologia.

Quanto ao gênero e idade, mulheres na pós-menopausa têm um maior risco de desenvolver osteoporose, além de serem mais longevas. Fatos que corroboram para a escolha dos indivíduos a serem incluídos nesse estudo (Pinheiro, M. M. et. al. 2010).

As fraturas osteoporóticas são amplamente reconhecidas como as principais causas de morbidade e mortalidade na população idosa, e impõem altos custos aos serviços de saúde (Poole, 2006;). Os principais sítios em que ocorrem fraturas por fragilidade são o rádio distal (fratura de Colles), coluna vertebral e fêmur proximal. Sendo a fratura do fêmur considerada a mais grave por sua taxa de mortalidade ser de aproximadamente entre 12% a 20% nos primeiros 12 meses e pelo fato de 50% dos sobreviventes ficarem incapacitados (Cummings, 2002), onerando os custos do sistema de saúde pública de forma significativa (Oliveira, 2013).

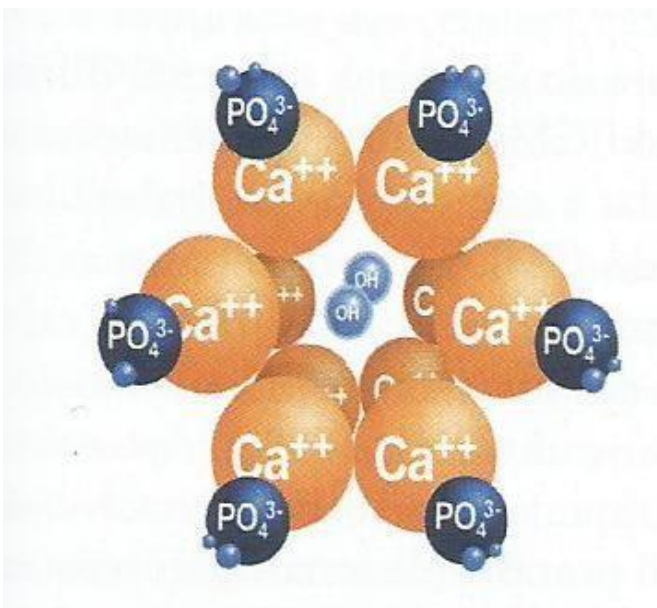
Sabe-se há algum tempo que a população mundial vem aumentando sua expectativa de vida. Por ser a osteoporose uma patologia que incide predominantemente em idosos se pensa

que esta deve receber uma atenção cada vez maior, quer seja na sua prevenção ou no seu tratamento. De acordo com o IBGE a população brasileira esperada em 2050 será de 260 milhões, dos quais 30% terão mais de 65 anos de idade, logo o Brasil terá em breve um número grande de pessoas predispostas a desenvolver osteoporose.

2.1.2 Metabolismo do cálcio

O tecido ósseo é formado principalmente por hidroxiapatita, cuja fórmula química é $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, representada esquematicamente pela figura 1.

Figura 1 – Molécula de Hidroxiapatita



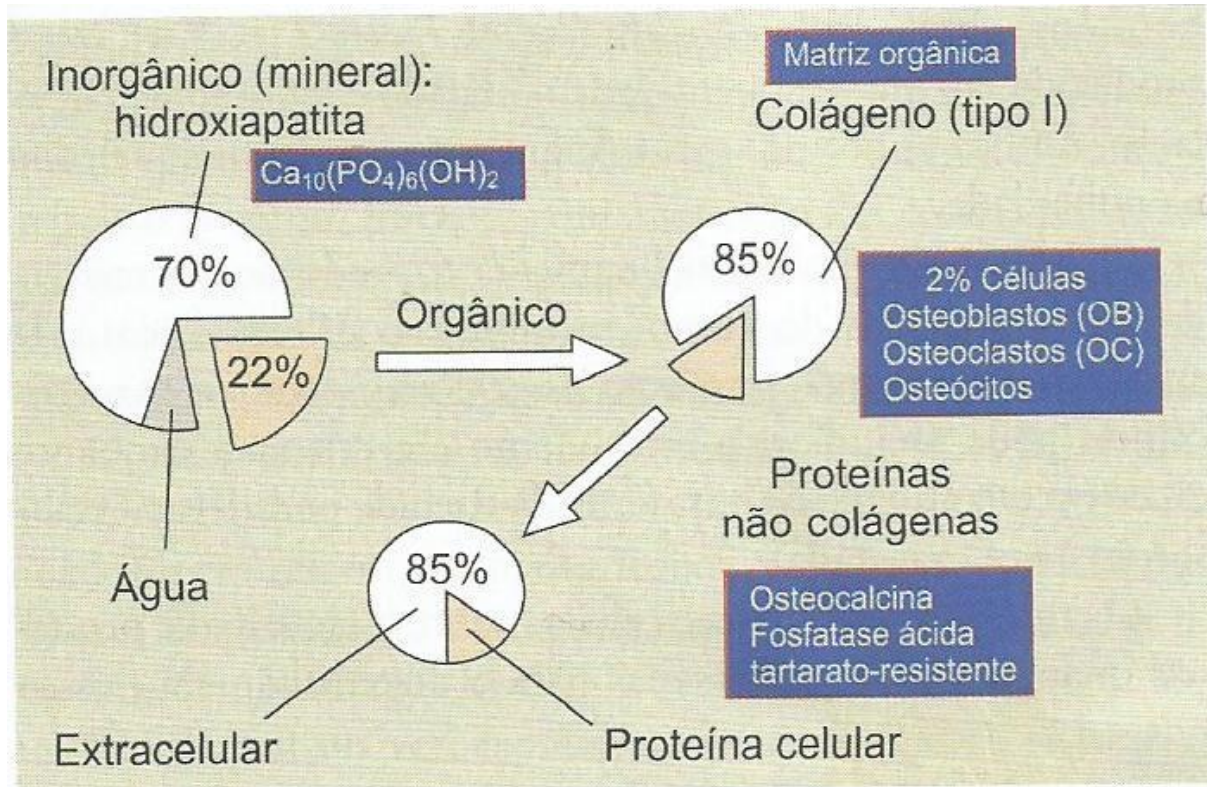
Fonte: (Carvalho, M. A. P. 2014, p. 275)

A hidroxiapatita mostrada anteriormente tem como componentes principais cálcio e fosfato. Sendo que 99% do cálcio e 80% do fosfato corporais estão depositados no esqueleto humano (Carvalho, 2014).

Esse material mineral (inorgânico) representa em torno de 70% do conteúdo ósseo, sendo, portanto, responsável pela resistência e densidade mineral óssea (DMO). Somado a 8% de água e 22% de material orgânico (Figura 2). O conteúdo orgânico, principal responsável

pelo remodelamento ósseo e homeostase dos demais conteúdos, é formado por matriz de colágeno tipo I e células como osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, além de osteocalcina. (Carvalho, 2014)

Figura 2 – Composição óssea normal



Fonte: (Carvalho, M. A. P. 2014, p. 275)

A regulação do nível de cálcio ósseo em relação à concentração sérica sanguínea se dá por influência do paratormônio (PTH). Quando o nível sérico de cálcio está baixo, as paratireoides liberam PTH, que age nos rins estimulando a produção da forma ativa da vitamina D (1,25OH vitamina D ou calcitriol) que aumenta a absorção intestinal de cálcio. Além disso, PTH age diretamente no osso promovendo a liberação de cálcio para a corrente sanguínea. A vitamina D, por sua vez, também ajuda na regulação do metabolismo do cálcio e fósforo, bem como hormônio de crescimento (GH), *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), hormônio tireoidiano, entre outros. Esta busca incessante do organismo humano para manter o cálcio sérico sanguíneo estável que nos indica a necessidade de uma ingestão adequada de cálcio pela dieta ou suplementação de cálcio, pois como dito resumidamente acima, em caso calcemiabaixa, o PTH liberado mobilizará cálcio ósseo e aumentará a reabsorção intestinal de

cálcio. Caso não se tenha a ingestão adequada restará somente o osso para essa mobilização e mais cálcio ósseo será removido propiciando mais facilmente a osteoporose ou piorando a patologia caso já exista. (Carvalho, 2014)

2.1.3 Estrutura óssea

Levando-se em conta a funcionalidade e apresentação estrutural do osso podemos classificá-lo em cortical ou trabecular. O osso cortical é predominantemente formado por material inorgânico sendo o maior responsável pela resistência óssea, enquanto o osso trabecular tem predominância de material orgânico, ao que lhe compete o remodelamento ósseo e manutenção da homeostasia do cálcio e fosfato. São regiões com maior quantidade de osso trabecular em nosso organismo a coluna vertebral, o calcâneo, e as extremidades de ossos longos como fêmur, rádio distal e rádio ultra-distal. (Carvalho, 2014)

A DMO é a razão entre a massa óssea ou conteúdo mineral ósseo (CMO) e a área ou região que ela ocupa, expressa em g/cm². O padrão-ouro para determinar a DMO é a Densitometria Mineral Óssea (DXA) que avalia massa óssea através da absorciometria por RX. A determinação de baixa massa óssea pela DMO é um importante preditor de risco de fratura (Kanis, 2002).

A qualidade óssea é algo mais complexo que inclui além da DMO outros componentes como a microarquitetura óssea, que está associada ao grau de mineralização conferido pela hidroxiapatita dando rigidez e sustentação ao esqueleto, e a trama de colágeno que contribui para a flexibilidade.

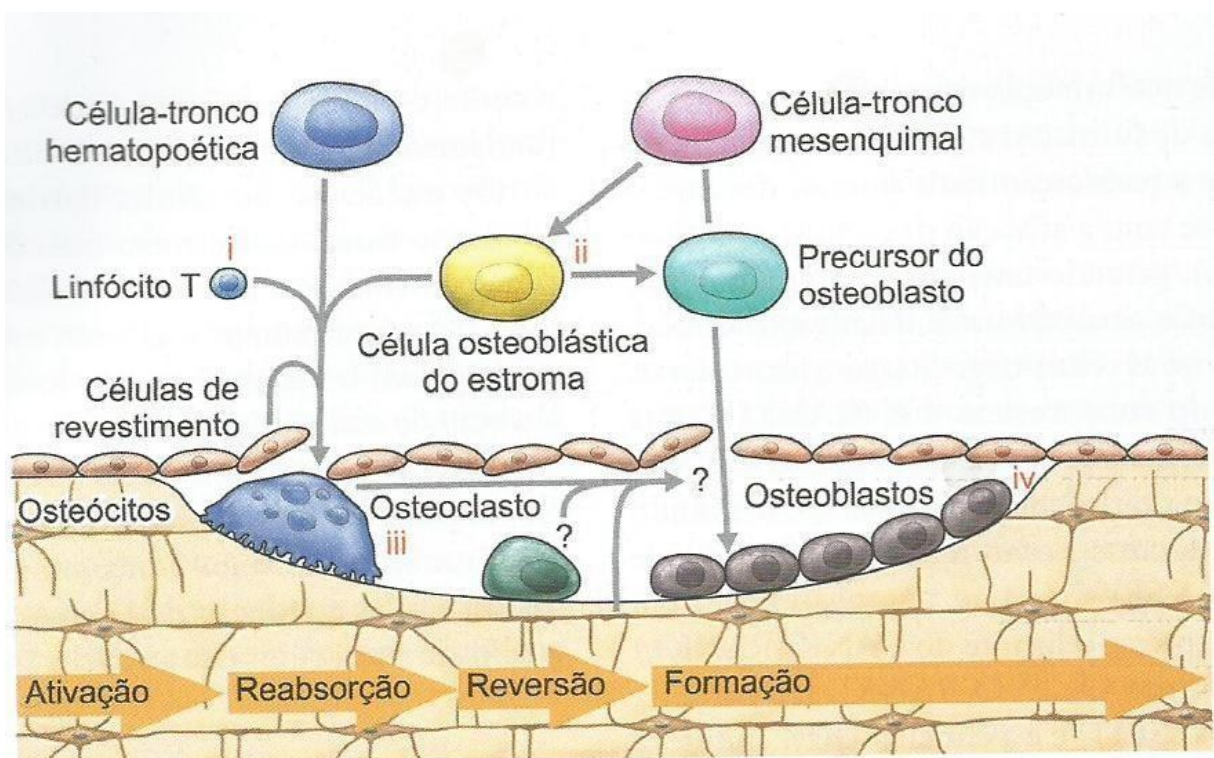
2.1.4 *Crosstalk* entre remodelamento ósseo e metabolismo do cálcio

Outro ponto importante a respeito do metabolismo do cálcio é o remodelamento que está constantemente acontecendo para a renovação dos tecidos ósseos. Este processo tem início com as células precursoras de osteoclastos (OC) que levarão à liberação de citocinas de ativação celular. De grande importância para esse processo, o fator de liberação nuclear k-B

(RANK), uma proteína expressa na superfície de OC e que se liga a citocina chamada ligante do RANK (RANKL) expresso nos osteoblastos (OB). Alguns hormônios, como PTH, e citocinas, como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) alfa estimulam a maturação de OC através do estímulo à expressão do RANKL pelos OB. Os OB também produzem a osteoprotegerina (OPG), um receptor que se liga ao RANKL impedindo de se ligar ao RANK, funcionando como *feedback* negativo que não deixa ocorrer a ativação de OC. As concentrações relativas de RANKL e OPG determinam a extensão da proliferação e diferenciação de osteoclastos e assim a massa óssea (Hofbauer, 2004).

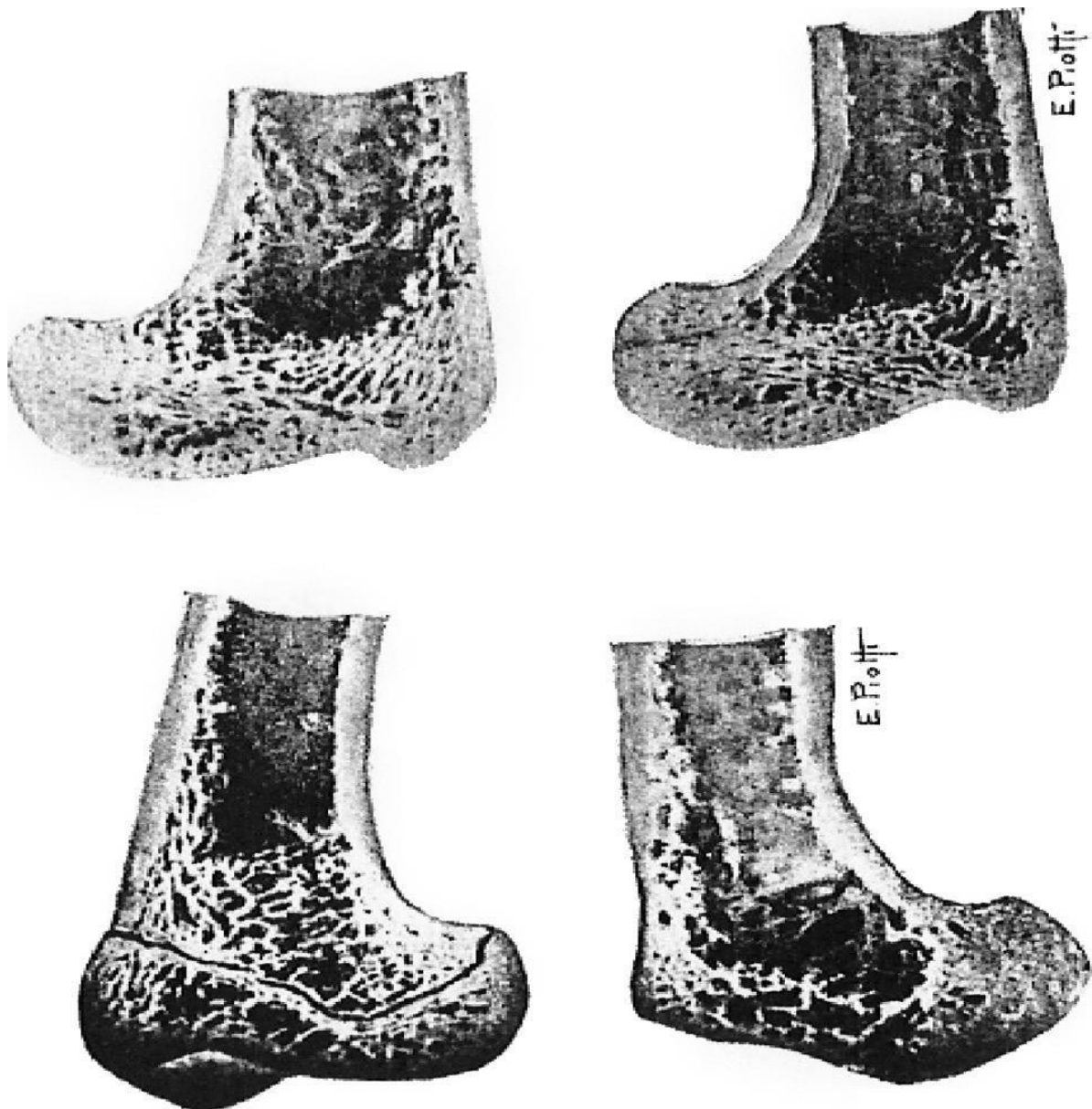
Dessa forma, em síntese, após a sua ativação os OC desencadeiam um processo de reabsorção óssea que dura em torno de 10 dias, seguido de um processo de formação óssea comandado pelos OB com duração de 90 dias, que culmina com a mineralização da matriz orgânica mediante a presença de cálcio, vitamina D e fosfato. Esse constante remodelamento ósseo que permite o rearranjo celular tornando as unidades multicelulares do osso (*basic multicellular units*, BMUs – figura 3) mais resistentes e ao mesmo tempo flexíveis para suportar os constantes impactos, bem como recuperar-se de micro traumatismos que ocorrem diariamente.

Figura 3 – Esquema de unidade metabólica basal (UMB)



A não ocorrência desses processos de forma harmônica propicia o aparecimento de patologias, como por exemplo, a osteoporose, que se dá pelo predomínio da reabsorção em relação à formação óssea, com consequência ocorre afinamento nas trabéculas formadas, redução da DMO, gerando um osso frágil suscetível a fraturas. Na figura 4 tem-se um exemplo de fragilidade óssea em ratos.

Figura 4 - Amostras de ossos de ratos: À direita ratos que receberam dieta pobre em cálcio e à esquerda os controles:



Fonte: Adaptado (Marcus, R. 2013, p. 37)

2.1.5 Suplementação de cálcio e fratura

Nos últimos anos houve um maior avanço no tratamento de osteoporose e uma série de intervenções para reduzir o risco de fraturas (Poole, 2006). Dentre as principais intervenções estão cessar o tabagismo, reduzir a ingestão de sal, proteína, cafeína e álcool, praticar exercícios físicos regularmente e promover ajustes na rotina das pessoas para evitar quedas: que vão desde a instalação de corrimões até a revisão de medicamentos que possam estar causando hipotensão postural (Cosman, 2014). Além desses citados tem-se a ingestão diária de Vitamina D, cálcio e os chamados medicamentos específicos.

Quanto à necessidade de reposição de Vitamina D oral, tem-se uma ideia em que o ideal é que suspeita de hipovitaminose D, especialmente em pessoas com fatores de risco como a baixa exposição solar e em idosos, devemos obter uma medida do nível sérico. Níveis entre 30-100 ng/ml são considerados ideais, 21-29 ng/ml considerado insuficiente, e abaixo de 20 ng/ml deficiente. Tanto em níveis insuficientes quanto deficientes deve-se fazer uma reposição com posterior manutenção de Vitamina D em níveis adequados (Holic, 2011).

Na década de 90 houve o surgimento dos medicamentos bisfosfonatos e moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, com posterior melhoramento de suas moléculas. Sabe-se que tais medicamentos são mais eficazes quando as concentrações de cálcio e Vitamina D estão adequadas nos organismo. A identificação precoce da população de alto risco para desenvolver fraturas osteoporóticas e tratamento com medicamentos anti-osteoporose é considerada uma estratégia efetiva para diminuir esta condição (Cosman, 2014).

Em 1993 Reid, e col. afirmaram que “os presentes dados confirmam os efeitos benéficos da suplementação de cálcio na DMO e indicam que a diferença na DMO observada aos 2 anos é mantida, pelo menos, ao longo de 4 anos”. Essa informação perpetuou por algum tempo, sendo corroborada pelas diretrizes do *Institute of Medicine 199*, vide figura de suplementação diária de cálcio na figura 6.

Figura 5 – Recomendação de ingestão de cálcio para adultos

Grupo por faixa etária e sexo	Recomendação de ingestão diária de cálcio (mg/dia)
Mulheres e homens 19 a 50 anos	1000
Homens 50 a 70 anos	1000
Mulheres 50 a 70 anos	1200
Mulheres e homens > 70 anos	1200
Gestantes ou lactantes 19 a 50 anos	1000

Fonte: Adaptado, *Institute Of Medicine 2010*

2.1.6 Suplementação de cálcio e doenças cardiovasculares

Já estava se solidificando o conhecimento de que para a prevenção de osteoporose necessitaríamos de usar uma suplementação de cálcio (Reid, 1993), aliado a reposição oral de Vitamina D (Premaor, 2006) e prática de exercício físico regular, até que Boland e col. (2008, 2010 e 2011) descreveram que o uso de suplementação de cálcio aumentou o risco de doenças cardiovasculares como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Insuficiência Cardíaca (IC) além de também aumentar mortalidade. Isso contraria os achados da coorte norte-americana WHI (2006) que relatava que a ingestão de cálcio era fator de proteção para doenças cardiovasculares. Concomitantemente, Shah e col. (2010) publicaram os resultados de uma coorte londrina afirmando que a suplementação de cálcio não influenciou no aumento de doenças cardiovasculares. Recentemente Paik e col. (2014) reportaram os dados de uma coorte norte-americana com quatro anos de seguimento em que não se evidenciou aumento de doenças cardiovasculares ou da mortalidade. Bem como, Ford e col. (2014) reporta os dados do estudo RECORD, onde afirma que o uso de Vitamina D diminui o risco de doenças cardiovasculares independente do uso ou não de suplementação de cálcio. Os estudos que avaliaram a suplementação de cálcio e DCV estão resumidos na figura 6.

Figura 6 – Quadro resumindo os principais estudos encontrados na revisão da literatura

Autor	N	Tipo do Estudo	População (sexo)	Idade	Desfecho
Al-Delaimy, W. K. 2003	39800	Coorte	homens	40-75 anos	Os resultados sugerem que nem ingestão dietética nem suplementar de cálcio estão sensivelmente associadas ao risco de DAC ^a entre homens.
Frost, R. J. 2007	33	Estudo prospectivo	homens	42-62 anos	Os pacientes com ICC ^b demonstram uma diminuição progressiva da DMO ^c quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade. O aumento da reabsorção óssea por insuficiência renal com hiperparatireoidismo secundário consecutivo é um motivo principal para perda de DMO ^c na ICC ^b . A suplementação de cálcio por si só não pode evitar suficientemente a diminuição da DMO ^c .
Bolland, M. J. 2008	1471	Ensaio clínico randomizado placebo-controlado	Mulheres na pós-menopausa >55 anos	>55 anos	A suplementação de cálcio em mulheres pós-menopáusicas saudáveis está associada a tendência de aumento nas taxas de eventos cardiovasculares. Este efeito potencialmente prejudicial deve ser equilibrado contra os prováveis benefícios do cálcio no osso.
Shah, S. M. 2010	9910	Coorte	Mulheres	60-89	Dois anos após o início, as mulheres que receberam suplementação com cálcio e vitamina D de forma consistente não experimentam mais eventos cardiovasculares ou óbitos do que as mulheres que receberam suplementação mínima.

Bolland, M. J. 2010	15 estudos com 11.921 indivíduos	Metanálise	Mista	Mediana 69 anos (medias 51 até 77 anos)	Os suplementos de cálcio (sem vitamina D coadministrada) estão associados a um risco aumentado de IAM ^d . Como os suplementos de cálcio são amplamente utilizados, esses aumentos modestos no risco de doença cardiovascular podem se traduzir em uma grande carga de doenças na população. É justificada uma reavaliação do papel dos suplementos de cálcio no manejo da osteoporose.
Bolland, M. J. 2011	36 282	Reanálise da metanálise de 2010	Mulheres	> 50 anos	Os suplementos de cálcio com ou sem vitamina D aumentam modestamente o risco de eventos cardiovasculares, especialmente o IAM ^d , um achado obscurecido no estudo WHI, CaD pelo uso generalizado de suplementos pessoais de cálcio. É justificada uma reavaliação do papel dos suplementos de cálcio no manejo da osteoporose.
Chalupka, S. 2012	23.980	Coorte	misto	35-64	Após um seguimento de 11 anos, foram documentados 354 IAM ^d , 260 AVC e 267 mortes por DCV ^g . Em comparação com o quartil mais baixo, o terceiro quartil da ingestão total de cálcio na dieta e nos produtos lácteos teve um risco significativamente reduzido de IAM, com HR ^e de 0,69 (IC 95% 0,50 a 0,94) e 0,68 (IC 95% 0,50 a 0,93), respectivamente. As associações para risco de AVC ^f e mortalidade por DCV ^g foram globalmente nulas. Em comparação com os não usuários de qualquer suplemento, os usuários de suplementos de cálcio apresentaram um aumento significativo no risco de IAM ^d (HR ^e = 1,86; IC 95% : 1,17 a 2,96), que foi mais pronunciado para os usuários de suplemento de cálcio apenas (HR ^e = 2,39; 95% CI 1.12 a

					5.12)
Welles, C. C. 2012	903	Coorte	Mista (82% homens)	53-81	Maior ingestão de cálcio não está associada a maiores taxas globais de eventos cardiovasculares ou mortalidade em pacientes ambulatoriais com DAC ^a estável.
Larsson, S. C. 2013	11 estudos com 9095 casos	Meta-análise	Mista	> 34 anos	A ingestão dietética de cálcio pode ser inversamente associada ao AVC ^f em populações com ingestão de cálcio baixa a moderada e em populações asiáticas.
Ford, J.A. 2014	5292	Meta-análise	Mista	> 60	Foi avaliado se a suplementação de cálcio e vitamina D reduz o risco de insuficiência cardíaca, IAM ^d e AVC ^f através de um estudo controlado randomizado confirmado pelo registro médico. A suplementação de vitamina D pode proteger contra a insuficiência cardíaca em pessoas mais velhas, mas não parece proteger contra IAM ^d ou AVC ^f .
Yaron, M. 2014	11	Estudo controlado randomizado com intervenção	Mista	36 +/- 6,1	Avaliado se a ingestão de cálcio não tem efeito prejudicial clinicamente significativo sobre as propriedades vasculares dos jovens saudáveis. Não houve alterações clinicamente significativas nos parâmetros vasculares nem em comparação com a linha de base, nem entre os estudos.
Paik, J. M. 2014	74.245	Coorte	Mulheres seguidas por 24 anos	30-55anos no início do estudo	Os achados não suportam a hipótese de que a ingestão de suplementos de cálcio aumenta o risco de DCV ^g em mulheres.
Levitan, E. B. 2014	3340	Braço do WHI com seguimento de mediana de 4,6	mulheres	50-79 anos	Os resultados foram semelhantes quando as ingestões de nutrientes totais (dietéticas e suplementares) foram examinadas. Em resumo, entre os participantes do WHI

		anos			com hospitalização incidente de insuficiência cardíaca, as ingestões de Ca, Mg e K não foram significativamente associadas à mortalidade subsequente.
Donneyong, M. M. 2015	35 983	Coorte WHI	mulheres	50-79	A suplementação de cálcio e vitamina-D não reduziu significativamente a incidência de insuficiência cardíaca na coorte global, no entanto, foi benéfica entre mulheres pós-menopáusicas sem precursores de insuficiência cardíaca maiores, embora de pouco valor em subgrupos de alto risco. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados e investigar o mecanismo subjacente.

^aDAC - doença arterial coronariana

^bICC - insuficiência cardíaca congestiva

^cDMO - densitometria mineral óssea

^dIAM – infarto agudo do miocárdio

^eHR – *Hazard Ratio*

^fAVC – acidente vascular cerebral

^gDCV – doença cardio-vascular

2.2 METODOLOGIA

2.2.1 Delineamento

O presente trabalho é um estudo observacional transversal aninhado a um estudo de coorte em andamento realizado na cidade de Santa Maria, localizada no paralelo 29º, Sul do Brasil. As coletas para as análises realizadas nesse estudo ocorreram no período de 01 março a 31 de agosto de 2013.

2.2.2 Entrevistadores e treinamento

A aplicação dos questionários foram realizados por entrevistadores treinados (acadêmicos do curso Medicina, alunos de pós-graduação e professores do curso de Medicina). Foi aplicado um questionário confidencial, desenvolvido pelo *The Center for Outcomes Research, University of Massachusetts of Medical School*. previamente validado e traduzido para o português pelas professoras Rafaela Copes e Melissa Premaor com permissão dos autores do questionário (Hooven 2009). Antes do início efetivo do estudo, houve um treinamento dos entrevistadores para padronização da coleta de dados.

2.2.3 População-alvo

Mulheres atendidas nas unidades básicas de saúde da cidade de Santa Maria, e que tivessem realizado pelo menos uma consulta nos últimos 24 meses.

2.2.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas mulheres com idade maior ou igual a 55 anos que tivessem consultado nas unidades básicas de saúde de seu território de domicílio pelo menos uma

vez nos 24 meses anteriores. O ponto de corte para idade escolhido (similar ao do estudo GLOW) foi de 55 anos, visando obter a quase totalidade de mulheres na menopausa após essa idade (Hooven, 2009).

Foram excluídas mulheres com déficit cognitivo, com dificuldade de comunicação e mulheres que ainda estivessem na menacme.

2.2.5 Variáveis coletadas

As mulheres elegíveis foram submetidas a um questionário próprio, para ser auto administrado, ou facilmente utilizado em pessoas com baixo nível de instrução (Hooven, 2009). Este questionário já foi traduzido para a língua portuguesa pelos pesquisadores com autorização dos investigadores do estudo GLOW e do *The Center for outcomes Research, University of Massachusets of Medical School* (GLOW; Hooven, 2009). O mesmo aborda questões sobre características sócio-demográficas (idade, sexo, escolaridade), hábitos de vida relacionados à saúde (atividades físicas, etilismo e tabagismo), história de fratura óssea prévia e história familiar de fraturas, idade da menarca e da menopausa, uso de medicações e comorbidades. O etilismo foi definido como a ingestão de 21 ou mais doses de álcool por semana (Hooven, 2009). Foram incluídas questões sobre a presença ou ausência de doenças cardiovasculares baseadas no estudo *Womans Health Initiative (WHI)*. As variáveis HAS, tabagismo e dislipidemia foram auto relatadas pelas participantes e consideradas variáveis dicotômicas (presente/ausente)

O suplemento de cálcio foi avaliado como variável dicotômica, foi considerado positivo estar tomando suplementação de cálcio no momento do questionário e negativo não estar tomando suplementação de cálcio no momento do questionário.

2.2.6 Fator em estudo

Ingestão de suplementos de cálcio

2.2.7 Desfecho

Doenças cardiovasculares (IAM e AVC) autorrelatadas.

2.2.8 Procedimentos

O período de recrutamento dos pacientes foi de 01 de março a 31 de agosto de 2013. Foram identificadas as unidades básicas de saúde dos bairros da cidade de Santa Maria através das listas da prefeitura de Santa Maria. Foram, então, sorteados os bairros a serem visitados para a pesquisa até completar o número de indivíduos estabelecidos pelo cálculo da amostra do estudo. Todos os bairros e distritos de Santa Maria foram incluídos no presente estudo.

A população foi avisada do estudo através de anúncios nas unidades básicas de saúde do seu território e convidadas pelos pesquisadores no momento da consulta na unidade básica de saúde. Posteriormente foram marcadas datas de comparecimento à unidade básica de saúde e as interessadas e elegíveis foram recrutadas para o estudo. Após recrutamento das pacientes, as mesmas eram informadas sobre a natureza do projeto e solicitou-se a aquisição e a assinatura do termo de compromisso livre e esclarecido (TCLE). Foram então aplicados os questionários, aferidos peso e altura das participantes, conforme previamente descrito.

2.2.9 Cálculo da amostra

O estudo base foi planejado para detectar uma diferença de 8% na frequência de fraturas em indivíduos magros e obesos, considerando-se uma proporção de dois indivíduos magros para cada indivíduo obeso (Premaor, 2011). O cálculo foi feito com o programa *PS Power and Sample Size Calculations* (Versão 3.0, Janeiro de 2009, direitos autorais de William D Dupont e uso livre) considerando-se um erro alfa de 0,05, um erro beta de 0,87. O número necessário de indivíduos a ser incluído o estudo

foi de 1040. Não foi calculado um número amostral referente a associação entre suplementação de cálcio e DCV.

2.2.10 Análise estatística

Os dados foram descritos em média (desvio padrão), taxa de prevalência (por cento) e distribuição proporcional. As associações entre os desfechos cardiovasculares e uso de suplementos foram avaliadas através do teste exato de Fisher. Modelos de regressão linear generalizado com distribuição de Poisson foram realizados para avaliar as associações entre doença cardiovascular e uso de suplementos de cálcio. Os modelos foram ajustados para idade, tabagismo, dislipidemia, DM, HAS e fraturas. Os resultados desses modelos foram expressos em razão de prevalências e intervalo de confiança de 95% [RP (IC95%)]. Foram consideradas associações significativas quando valor de $P < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando a versão 19.0 do programa estatístico IBM SPSS para Windows, São Paulo, Brasil.

2.2.11 Aspectos éticos

Para a realização deste estudo, foram seguidos os princípios éticos da Resolução 466/12, que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil.

O projeto (CAAE 11166012.6.0000.5346) foi submetido ao Núcleo de Educação Permanente em Saúde (NEPeS) da Secretaria de Saúde de Santa Maria (anexo A).

As coletas das amostras foram iniciadas somente após a aprovação final do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). (Anexo B). A entrevista e as aferições foram realizadas somente após concordância do paciente, leitura e assinatura do TCLE.

A participação do paciente no estudo não foi obrigatória, do mesmo modo que não houve nenhuma forma de compensação financeira e nenhum custo ao mesmo. A abordagem do paciente foi realizada em linguagem simples e em local isolado de outros pacientes. As pacientes não tiveram benefício direto da pesquisa. Porém através dela,

obtivemos dados epidemiológicos da população, como a prevalência de obesidade nas mulheres pós-menopausa com fratura óssea.

O risco na participação do projeto foi considerado mínimo. A aplicação do questionário levou em torno de 20 minutos. As pacientes poderiam sentir-se cansadas ao final da realização do questionário.

Os pesquisadores participantes não tiveram acesso aos dados de prontuários das pacientes. A privacidade do paciente foi e será preservada, e seus dados foram utilizados exclusivamente para a execução do presente projeto. As informações foram e serão publicadas em artigos científicos ou congressos relacionados ao assunto, de forma anônima, e serão mantidas no Departamento de Clínica Médica, sala 1337, prédio 26 (local onde serão armazenados os dados) por um período de cinco anos sob a responsabilidade da Prof.^a Dr.^a Melissa Premaor. Após este período, os dados serão destruídos.

3 ARTIGO

3.1 APRESENTAÇÃO

CALCIUM SUPPLEMENTATION AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A STUDY IN SOUTH BRAZIL

Authors:

Ronaldo Nunes Godinho¹, Pietra Zorzo², Rafaela Martinez Copês^{1,2}, Fabio
Vasconcellos Comim^{1,2}, Melissa Orlandin Premaor^{1, 2}, ✉

Affiliations:

¹Pós-Graduação em Farmacologia, Federal University of Santa Maria, Santa Maria -
Brazil.

²Grupo de Pesquisas em Doenças Osteometabólicas Crônicas, Departamento de Clínica
Médica, Federal University of Santa Maria, Santa Maria – Brazil.

The authors report no conflict of interest.

✉ CORRESPONDING AUTHOR:

Melissa Orlandin Premaor, MD PhD

Grupo de Pesquisa em Doenças Endócrino-Metabólicas Prevalentes / Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde (CCS) – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) – Sala 1337, Prédio 26 – CCS/ Avenida Roraima 1000, Campus UFSM – Santa Maria/ RS, Brazil.

Phone: 00 55 55 32208508; Fax: 00 55 55 32208018

E-mail: premaor@ufsm.br

3.2 RESUMO

ABSTRACT

Background: Calcium supplementation has been associated with an increased cardiovascular risk in some studies but not in others. These mixed results could be due to several factors such as calcium intake, genetics, and risk factors for cardiovascular disease, among others. Populations with various amounts of calcium intake and mixed backgrounds could respond differently to calcium supplementation. The Brazilian population has low calcium intake, and a mixed background, which may influence the cardiovascular effect of calcium supplements.

Objective: The aim of this study was to evaluate the association between calcium supplementation and cardiovascular disease in Brazilian postmenopausal women attending the primary care in South Brazil.

Study design: Cross-sectional

Methods: This study was carried out at the primary care in South Brazil. Postmenopausal women aged 55 years or older were recruited from March 1st to August

31st, 2013. A standardized questionnaire was applied to collect information about calcium supplements, demographics, and heart disease. Generalized linear regression models were performed to evaluate the association and adjust for potential confounders.

Results: From the 1301 women invited to participate in the study, 1057 completed the questionnaire and 1035 had information about calcium supplementation. Their mean [mean (SD)] age was 67.2(7.6) years. The frequency of calcium supplementation was 18.6%. There was no association between heart failure, stroke, and ischemic heart disease and calcium supplementation [PR (95% CI) - 0.3 (-0.9, 0.4), - 0.2 (-0.8, 0.4); - 0.5 (-1.0, 0.02); respectively].

Conclusion: We found no increased risk of CVD in women using calcium supplementation at the primary care in South Brazil.

Keywords: “Calcium supplements”, “Cardiovascular Disease”, “Bone Fractures”, and “Postmenopause”

3.3 REFERENCIAL TEÓRICO

INTRODUCTION

Several studies have been published in recent years regarding calcium supplementation in patients at risk of developing osteoporosis with different results. Bolland et al. reported that use of calcium supplementation increased cardiovascular risk in their 2010 meta-analysis and 2011 reanalysis [1, 2]. In contrast, the data from the

2006 Women Health Initiative (WHI) study that reports that calcium intake was a protective factor for cardiovascular disease[3, 4]. Also in the year 2010 Shah et al. published the results of a London cohort that followed 9910 women, between 60 and 89 years of age, for two years[5]. In this publication, calcium intake was not associated with an increase in cardiovascular disease or death. In 2014 Paik et al. reported the data from a North American cohort that evaluated calcium use for four years in 70,245 women[6]. They found no increase in the number of stroke or coronary artery disease (CAD) events in the patients studied. Although a dose-dependent effect was not found, the daily calcium intake in the Boland et al. al seems to have been high[1, 2]. Likewise, more than half of the North American population seems to use calcium supplements, which appears to confuse the interpretation of the results found by Paik [6, 7].

Pinheiro et al. describe a low intake of calcium in the Brazilian population, which may influence the association between cardiovascular diseases and calcium supplementation in our country [8]. Besides, other factors such as the miscegenation of our Brazilian population, cultural habits, and diet may contribute to the difficulty of generalizing these studies to our population. To our knowledge, there are no studies evaluating the association between calcium intake or its supplementation and the frequency of cardiovascular diseases in our environment. Therefore, the objective of our study was to investigate if there is an association between calcium supplementation and cardiovascular diseases in postmenopausal women attending the primary care in the municipality of Santa Maria - South Brazil.

3.4 MATERIAIS E MÉTODOS

METHODS

Study design and population

A cross-sectional study was carried out in the municipality of Santa Maria, 29° parallel, South Brazil, from March 01 to August 31, 2013. This study details are described in Copes et al. [9]. In brief, women of 55 years of age and above who were registered at the Brazilian primary care were included in the study. The women should have at least one appointment at the primary care in the 24 months previous the study enrolment. Women who had cognitive deficits, or had communication difficulties, or still had their periods were excluded from the research.

This work was approved by the Nucleus of Permanent Education in Health (Officio 492/2012 / SMS / NEPeS) of the Secretariat of Health of Santa Maria Prefecture and by the Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria (CAAE 11166012.6.0000.5346). All study procedures followed the Declaration of Helsinki and Brazilian Resolution 466/12. Free and informed consent was obtained from all participants.

Measurements

Information on socio-demographic characteristics (age, sex, schooling), health-related life habits (physical activities, alcoholism, and smoking), history of a previous fracture, family history of fractures, the age of menarche, the age of menopause, medications' use, comorbidities was obtained thru a standardized questionnaire 11. This questionnaire was translated into Portuguese by MOP and RMC with the permission of GLOW researchers and The Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School [10].

The weight was measured with the patient using only light clothes, without footwear, with scales of the health unit itself. All the scales used were validated by the National Institute of Metrology, Quality and Technology [11]. Height was measured according to the recommendations of the World Health Organization [12]. Regarding body mass index, the World Health Organization (WHO) criteria were used [13].

The outcomes were self-reported for heart failure (HF), stroke, and ischemic heart disease (ICD).

The factor was the intake of calcium supplement in any form (carbonate, citrate or phosphate). The study factor was considered present in the volunteers who were taking any amount of the previous formulations at the moment of the application of the questionnaire.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Statistical Analysis

Data were described as mean (standard deviation), prevalence rate (percent) and proportional distribution. The associations between cardiovascular outcomes and use of supplements were assessed using Fisher's exact test. Generalized linear regression models with Poisson distribution were performed to evaluate the associations between cardiovascular disease and the use of calcium supplements. The models were adjusted for age, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension and bone fractures. The results of these models were expressed on prevalence rate and 95% confidence interval [PR (95% CI)]. Significant associations were considered when P

<0.05. Statistical analysis was performed using version 19.0 of the IBM SPSS statistical program for Windows (IBM-Brazil), São Paulo, Brazil.

3.6 RESULTADOS

RESULTS

Of the 1057 recruited, 1035 had information about calcium supplementation and were included in this analysis (Figure 1). Table 1 shows the characteristics of the study population with mean age and BMI. The use of calcium supplement and vitamin D supplement were described in percentages of participants who used it. Hypertension was the most frequent comorbidities followed by diabetes mellitus and fractures.

Figure 2 shows cardiovascular diseases (ICD, Stroke, and HF) self-reported comparing patients who did or did not use the calcium supplement. There was no statistically significant difference between the groups, although we may notice a trend fewer events in the group that used calcium supplementation.

Generalized linear regression analysis showed no association between calcium supplement use and the cardiovascular outcomes in question (Table 2).

3.7 DISCUSSÃO

DISCUSSION

Our results did not show a deleterious effect on the use of calcium supplementation concerning stroke, ICD and HF outcomes. These results remained neutral both in the models without adjustment for comorbidities and in models adjusted for comorbidities, age, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, and fractures.

Compared with previous studies, our data differ from those published by Boland in [14]. In our study, cardiovascular outcomes were assessed at the time of the questionnaire while Boland et. al, in their clinical trial, performed the analysis in with data obtained a posteriori, performing a post hoc analysis. Like our study, Boland et. al evaluated the intake of calcium supplement but make no mention of dietary calcium intake [14]. However, data from the study by Brondani et. al in Brazil showed that, in our population, the daily intake of dietary calcium is below the RDI recommended by the IOM, which may have contributed to the differences found [personal communication].

On the other hand, our data is in line with the WHI study published in 2006, in addition to the London cohort with 9910 women published in 2010 by Shah, S.M. et al., and the North American court with 74,245 patients followed for four years published in 2014 by Paik, J.M. et al [5, 6]. An interesting finding from these studies is the fact that the calcium ingested through the diet, even in large quantities, was not shown to be a cardiovascular risk factor in any of these studies.

Several studies have shown the beneficial effects of vitamin D on cardiovascular disease and decreased mortality [3-6, 15]. The non-separation of calcium supplementation and vitamin D supplementation in observational studies may have influenced the results, as a bias of confusion. The beneficial effect of vitamin D could

be protecting individuals from the malefic effect of calcium; however, the number of subjects using both, calcium and vitamin D, was too small to evaluate this hypothesis.

Weaknesses: A limitation of our study is because the data collected is self-reported. This fact does not prevent us from generating the hypothesis that the use of calcium supplement does not increase the risk of cardiovascular diseases in our population since studies by Boland et. al was done through chart analysis and in the WHI study, the results were obtained from self-reported.

Strengths: In a broad review we did not find studies with data similar to ours in Brazil or Latin America. These findings lead us to think that we are pioneers in raising the data in the Brazilian population or in the neighboring countries that have a genetic inheritance and similar habits of life. Our sample was representative for evaluating women from all the Basic Health Units of our city, adding to the fact that the Unified Health System is frequented by more than 90% of the Brazilian population.

3.8 CONCLUSÃO

Conclusion

Our data did not show as increased cardiovascular diseases in women using calcium supplementation in primary care in the municipality of Santa Maria. The follow-up of these women will bring us more data in the coming years. A controlled study with adjustments of calcium intake in the diet may be necessary to have more answers on this question.

Acknowledgements^[1]_{SEP}

This study was funded by grants from the Federal University of Santa Maria under its Programme *Fundo de Incentivo a Pesquisa* (FIPE) [edital FIPE/CCS 2013] and from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq [472211/2013-7 and 307057/2013-5]. All authors state that they have no conflict of interest regarding this manuscript.

3.9 REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691.
2. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d2040.
3. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115(7):846-854.
4. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-683.

5. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(1):59-64.
6. Paik JM, Curhan GC, Sun Q, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB, et al. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporos Int.* 2014;25(8):2047-2056.
7. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr.* 2010;140(4):817-822.
8. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int.* 2009;20(3):399-408.
9. Copes RM, Comim FV, Langer FW, Codevilla AA, Sartori GR, de Oliveira C, et al. Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: A Primary-care Cross-Sectional Study at Santa Maria, Brazil. *J Clin Densitom.* 2015;18(2):165-171.
10. Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Boonen S, Compston J, Cooper C, et al. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int.* 2009;20(7):1107-1116.
11. INMETRO. Available at: <http://www.inmetro.gov.br>. 2013 [cited Accessed August 8, 2014.].
12. WHO STEPS Surveillance. Part 3: Training and Practical Guides, Section 3: Guide to physical Measurement. In: Organization WH, editor. WHO STEPS Surveillance. Geneva, Switzerland 2008.
13. Global Database on Body Mass Index: an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition, WHO, Geneva, Switzerland (2004)

Available at: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro> Page = intro_3. html Accessed August 8, 2014.

14. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7638):262-266.
15. Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):810-819.

Table 1. Characteristics of the studied women

Characteristic	Without calcium	With calcium	<i>P</i>
Age (years)	67.2(7.6)	69,3 (7,5)	0,000
BMI	29.3(5.5)	29,2 (6,0)	0,903
Vitamin D supplements use	21/843	89/191	0,000
Tobacco use	104/834	18/191	0,267
Dyslipidemia	476/816	119/189	0,251
Hypertension	534/823	121/189	0,866
Diabetes mellitus*	186/840	38/192	0,499
Coronary artery disease	110/842	17/192	0,115
Stroke	69/843	13/193	0,307
Heart Failure	65/843	11/192	0,443
Fracture	124/806	41/179	0,020

The data are displayed as mean (SD) or n/total n.

Table 2 – Generalized linear regression analysis for the use of calcium as a factor associated with cardiovascular diseases in postmenopausal women.

<i>Factor</i>	<i>Model</i>		
	<i>Unadjusted</i>	<i>Adjusted^A</i>	<i>Adjusted^B</i>
Heart Failure	-0,3 (-0,9; 0,3), <i>P</i> =0,359	-0,3 (-0,9; 0,4), <i>P</i> =0,390	-0,3 (-0,9; 0,4), <i>P</i> =0,388
Stroke	-0,2 (-0,7; 0,4), <i>P</i> =0,579	-0,2 (-0,8; 0,4), <i>P</i> =0,422	-0,2 (-0,8; 0,4), <i>P</i> =0,435
Coronary artery disease	-0,4 (-0,96; 0,09), <i>P</i> =0,105	-0,5 (-1,0; 0,04), <i>P</i> =0,069	-0,5 (-1,0; 0,02), <i>P</i> =0,060

The data are displayed as prevalence ratio (95% confidence interval), p-value

^AModel adjusted for age, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus, and hypertension

^BModel adjusted for age, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension and fractures.

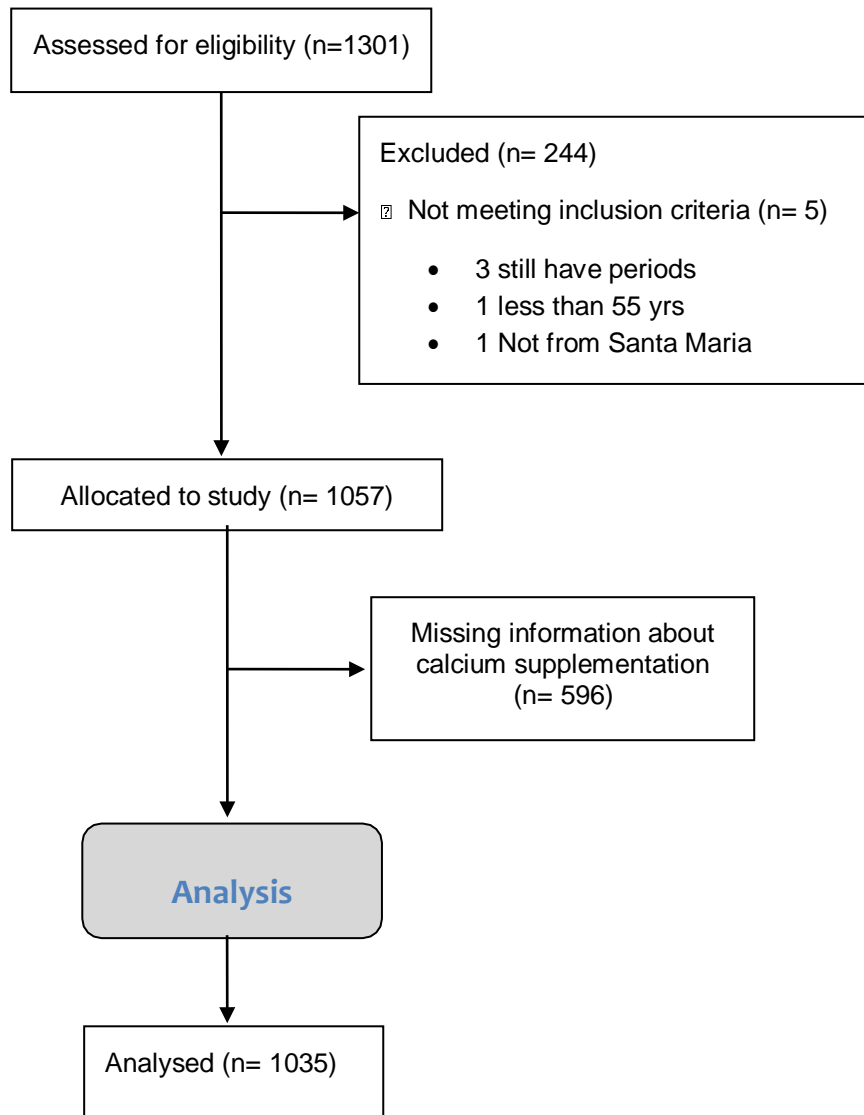
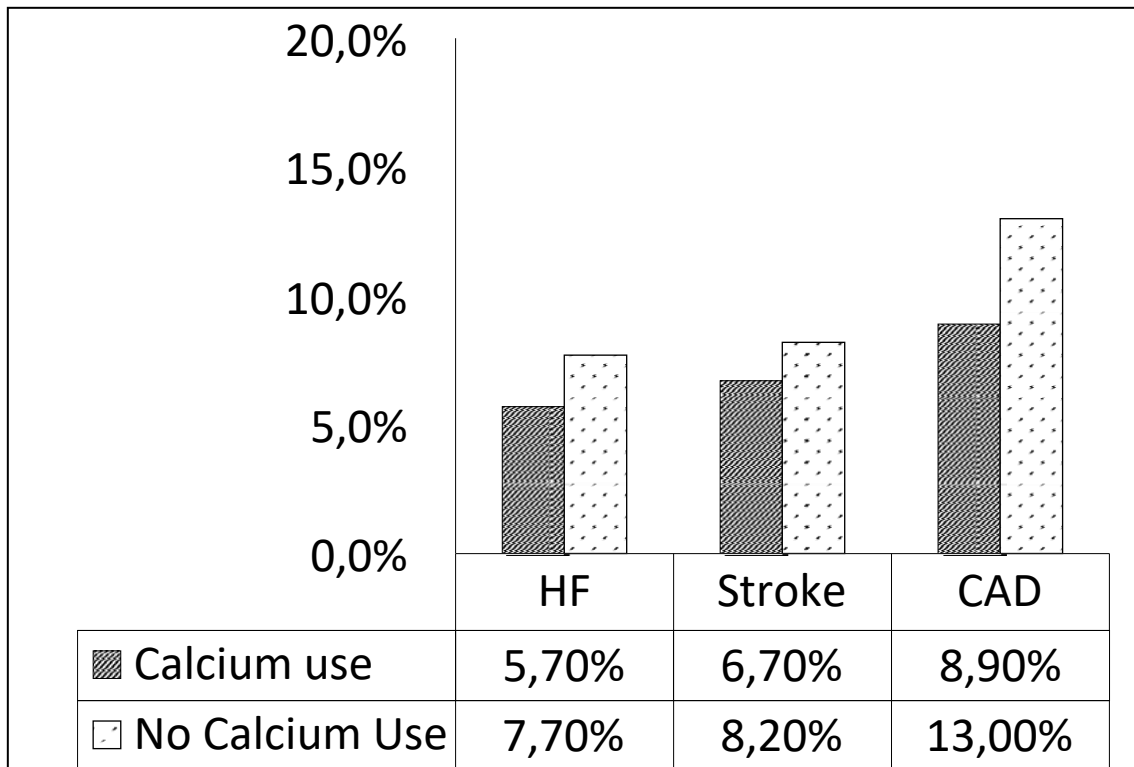
Figure 1. Flow-chart of the study

Figure 2. Frequency of self-reported cardiovascular diseases according to the use of calcium supplementation. The data are displayed in proportional distribution (%). There are no significant differences between the groups. HF means heart failure and CAD coronary artery disease.



4 CONCLUSÃO

Nosso estudo foi pensado no sentido de tentar conhecer os efeitos da suplementação de cálcio na frequência de doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa de nosso meio. Diante de dados citados ao longo dessa dissertação, notamos após ampla revisão da literatura internacional, opiniões contraditórias ao respeito do uso da suplementação de cálcio em mulheres como prevenção de osteoporose. A literatura dos anos 90 e início de 2000 descreve os benefícios da suplementação de cálcio, especialmente referentes a prevenção de osteoporose. Por outro lado, alguns trabalhos publicados no final da década de 2010 descrevem o malefício da suplementação de cálcio, relatando um aumento no risco cardiovascular.

Nossos resultados não mostraram efeito deletério do uso de suplementos de cálcio em relação a acidentes vasculares cerebrais, ICD e HF. Estes resultados permaneceram neutros nos modelos sem ajuste para comorbidades e em modelos ajustados para comorbidades, idade, tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e fraturas.

Um ponto forte de nosso estudo é o fato de não termos dados a respeito da suplementação de cálcio em mulheres e risco cardiovascular no Brasil e na América Latina. Haja vista que a população mundial é muito heterogênea, somado a fatores ambientais que podem influenciar no aparecimento de comorbidades cardiovasculares, tais como a dieta, percebemos a necessidade de dados sobre mulheres que vivem em nosso meio e não em países tão distantes como Estados Unidos, Inglaterra ou Austrália. Essas descobertas nos levam a pensar que somos pioneiros na obtenção desses dados na população brasileira ou nos países vizinhos que possuem uma herança genética e hábitos de vida semelhantes. Nossa amostra foi representativa da avaliação de mulheres de todas as Unidades Básicas de Saúde de nossa cidade, aumentando o fato de que o Sistema Único de Saúde é frequentado por mais de 90% da população brasileira.

Nosso pacientes apresentaram uma prevalência alta de HAS e dislipidemia. Em uma primeira análise realizada pelo nosso grupo, doença coronariana aguda foi associada a uma chance 2,1 vezes maior de fratura em pacientes obesas e 1,8 vezes maior em pacientes magras. (Copes, R. M. et. al. 2015). No presente estudo o uso de cálcio permaneceu neutro

para a presença de doença coronariana aguda, mesmo após ajuste para idade, HAS, dislipidemia, DM e fraturas.

Alguns estudos mostraram os efeitos benéficos da vitamina D sobre doenças cardiovasculares e diminuição da mortalidade (Paik, J. M. et. al 2014; Shah, S. M et. al. 2010). A não separação de suplementação de cálcio e suplementação de vitamina D em estudos observacionais pode ter influenciado nos resultados como um viés de confusão. O efeito benéfico da vitamina D poderia proteger os indivíduos do efeito maléfico do cálcio; No entanto, o número de indivíduos que utilizaram ambos, cálcio e vitamina D, foi muito pequeno para avaliar essa hipótese.

Uma dificuldade para realização do trabalho seria conseguirmos um número de voluntárias considerável, que foi superada pelo fato de termos em nosso grupo um estudo em forma de guarda-chuva em andamento com os dados necessários já coletados. Outra limitação do nosso estudo é porque os dados coletados são autorrelatadas. Porém, este fato não nos impede de gerar a hipótese de que o uso de suplemento de cálcio não aumenta o risco de doenças cardiovasculares em nossa população, desde estudos de Boland et. al. tudo foi feito através de análise de gráfico e no estudo WHI, no qual os resultados foram obtidos de autorrelatos.

Nossos dados não mostraram aumento de doenças cardiovasculares em mulheres que usam suplementação de cálcio em atenção primária no município de Santa Maria. O acompanhamento dessas mulheres nos trará mais dados nos próximos anos. Um estudo controlado com ajustes da ingestão de cálcio na dieta pode ser necessário para ter mais respostas sobre essa questão.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEGUNDE, D.O. et al. **The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries.** *Lancet.* 2007 Dec 8; (370):1929-38.

AL-DELAYMI, W. K. et. al. **A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men.** *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr;77(4):814-8.

ANDERSON, J.L. et al. **Implementation of the Women's Health Initiative study design.** *Ann Epidemiol.* 2003 Oct; 13 (9 Suppl): S5-17.

BOLAND, M. J. et. al. **Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial.** *BMJ.* 2008 Feb 2;336(7638):262-6. doi: 10.1136/bmj.39440.525752.BE. Epub 2008 Jan 15.

BOLAND, M. J. et. al. **Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis.** *BMJ.* 2010 Jul 29;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.

BOLAND, M. J. et. al. **Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis.** *BMJ.* 2011 Apr 19;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (BRASIL) **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil.** Rio de Janeiro: IBGE; 2010. 130 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (BRASIL). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 84 p.

CARVALHO, M. A. P. et.al. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento.** 4. ed. São Paulo: Grupo Editorial Nacional/AC, 2014.

CHALUPKA, S. **Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction, stroke, and overall cardiovascular mortality.** *Workplace Health Saf.* 2012 Aug;60(8):372. doi: 10.3928/21650799-20120726-06.

CHESNUT, I.C. et al. **Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 2004 Aug; 19(8):1241-9.

COPEES, R. M, et al. **Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: A Primary-care Cross-Sectional Study at Santa Maria, Brazil.** *J Clin Densitom.* 2015;18(2):165-171.

COSMAN, F. et. al. **Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.** *Osteoporosis International.* 2014 jun; DOI 10.1007/s00198-014-2794-2

CUMMINGS, S. R. et al. **Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial.** JAMA 1998; 280(24):2077-82.

CUMMINGS, S. R.; Melton, L. J. **Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures.** Lancet. 2002 May 18;359(9319):1761-7.

DALBENI, A. et.al. **Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial.** Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Aug;24(8):861-8. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.015. Epub 2014 Mar 5.

DE LAET, C. et al. **Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis.** Osteoporos Int 2005 Nov; 16(11):1330-8.

DIEZ-PEREZ, A. et al. **Prediction of absolute risk of nonspinal fracture using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound.** Osteoporos Int. 2007 May; 18(5) 629-39.

DONNEYONG, M.M. et.al. **Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative.** Circ Heart Fail. 2015 Jan;8(1):49-56. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001738. Epub 2014 Nov 14.

DUCY, P. **The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism.** Diabetologia 2011 Jun;54(6):1291-7.

EASTELL, R. et al. **Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density.** J Clin Endocrinol Metab 2009 Sep; 94(9):3215-25.

FORD, J. A. et. al. **Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis.** Am J Clin Nutr. 2014 Sep.;100(3):746-55. doi: 10.3945/ajcn.113.082602. Epub 2014 Jul. 23.

FROST, R. J. et. al. **Effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in congestive heart failure.** Eur J Endocrinol. 2007 Mar;156(3):309-14.

GLOW - <http://www.outcomes-umassmed.org/GLOW/default.aspx> Acesso em 3 jan. 2013.

GOTSMAM, I. et. al. **Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome.** Eur J Heart Fail. 2012 Apr;14(4):357-66. doi: 10.1093/eurjhf/hfr175. Epub 2012 Feb 3.

HAVARD SCHOOL OF PUBLIC HEALTH [homepage na Internet]. Disponível em: <http://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-definition/obesity-definition-full-story/> Acesso em 08 out 2013.

HAYS, J. et al. **The Women's Health Initiative recruitment methods and results.** Ann Epidemiol. 2003; 13 (9 Suppl): S18-77.

HOCHBERG, M. C. et. al. **Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents.** J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4):1586-92.

HOCHBERG, M. C. et. al. **Rheumatology.** 5. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.

HOFBAUER, L. C.; SCHOPPET, M. **Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases.** JAMA. 2004 Jul 28;292(4):490-5.

HOLICK, M. F. et. al. **Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrinol Metab 2011, jul. 96 (7): 1911-1930. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

HOOVEN, F.H. et al. **The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and Study design** (2009) 20:1107-16.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em 15 jul 2015.

Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO); <<http://www.inmetro.gov.br>> Acesso em 12 dez 2013.

Institute of Medicine. 1997. **Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.** Washington, DC: The National Academies Press. doi:<https://doi.org/10.17226/5776>.

KANIS, J. A, et al. **The diagnosis of osteoporosis.** J Bone Mineral Research; 1994 Aug;9(8):1137-41.

KANIS, J.A. **Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk.** Lancet. 2002 Jun 1;359(9321):1929-36

KANIS, J.A. et al. **FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from UK.** Osteoporos Int 2008; 19(4):385-97.

KANIS, J.A. on behalf of the WHO Study Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report, WHO Collaborating **Centre for Metabolic Bone Disease, University of Sheffield, UK;** 2007, <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Acesso em 12 jan 2013.

KING, A.R.; MORAN, S.L.; STEINMANN, S.P. **Humeral nonunion.** Hand Clin 2007 Nov; 23(4):449-56.

LARSSON, S. C.; ORSINI, N.; WOLK, A. et. al. **Dietary calcium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis.** Am J Clin Nutr. 2013 May;97(5):951-7. doi: 10.3945/ajcn.112.052449. Epub 2013 Apr 3.

LEE P, G.J. et. al. **Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index.** Am J Med 2009 Nov; 122(11):1056-60.

LEVITAN, E.B. et.al. **Calcium, magnesium and potassium intake and mortality in women with heart failure: the Women's Health Initiative.** Br J Nutr. 2013 Jul 14;110(1):179-85. doi: 10.1017/S0007114512004667. Epub 2012 Nov 19.

MARCUS, R.et. al. **Osteoporosis.** 4. ed. Oxford: Elsevier, 2013.

MARSHALL, D.; JOHNELL, O.; WEDEL, H. **Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.** BMJ 1996; 312:1254–1259.

MCCLUNG, M. et al. **Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis.** J Bone Miner Res 2012 Jan; 27(1):211-8.

MILLER, P. D. et.al. **Prediction of Fracture Risk in Postmenopausal White Women With Peripheral Bone Densitometry: Evidence From the National Osteoporosis Risk Assessment.** Journal Bone Mineral Research. 2002 Dec;17(12):2222-30.

NIELSON, C.M. et. al. **Osteoporotic Fractures in Men Research G. Trochanteric soft tissue thickness and hip fracture in older men.** J Clin Endocrinol Metab 2009 Feb; 94(2):491-6

NIELSON, C.M. et al. **BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS).** J Bone Miner Res; 2011 Mar; 26(3):496-502.

OLIVEIRA, M.L. et. al. **Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in post menopausal osteoporotic Brazilian Women.** Clin Oral Invest, 2013;17:1847-53.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [base de dados na Internet]. **Global database on body mass index Geneva, 2007.** Disponível em: <<http://apps.who.int/bmi/index.jsp>> Acesso em 07 dez 201.

PAIK, J.M. et.al. **Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women.** Osteoporos Int. 2014 Aug;25(8):2047-56. doi: 10.1007/s00198-014-2732-3. Epub 2014 May 7.

PINHEIRO, M. M. et. al. **Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS).** Osteoporosis International 2009 Mar;20(3):399-408. doi: 10.1007/s00198-008-0680-5. Epub 2008 Jul 3.

PINHEIRO, M. M. et. al. **Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women.** Revista de Saúde Publica 2010 Jun;44(3):479-85.

POOLE, K.E.; COMPSTON, J.E. **Osteoporosis and its management.** BMJ 2006 Dec; 333:1251–6

PREMAOR, M.O. et. al. **Obesity and fractures in postmenopausal women.** J Bone Miner Res 2010a Feb; 25(2):292-7

PREMAOR, M.O. **Low rates of treatment in postmenopausal women with a history of low trauma fractures: results of audit in a Fracture Liaison Service**, Q J med, 2010b; 103:33-40

PREMAOR, M.O. et al. **Risk Factors for Nonvertebral Fracture in Obese Older women**. J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print June 15, 2011a; 96(8):2414-21

PREMAOR, M.O. **Is the ability of FRAX to predict fractures comparable in obese and non-obese postmenopausal women? American Society for bone and mineral research (ASBMR) 2011b Annual Meeting**; Sept 16-20, 2011b. San Diego, CA.

SILVERMAN, S.L. et al. **Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial**. J Bone Miner Res 2008 Dec; 23(12):1923-34.

REID, I. R. et. al. **Long-Term Effects of Calcium Supplementation on Bone Loss and Fractures in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial**. The American Journal of Medicine. 1995 April 98(4):331-5.

SCHLEITHOFF, S. S. et.al. **Combined calcium and vitamin D supplementation is not superior to calcium supplementation alone in improving disturbed bone metabolism in patients with congestive heart failure**. Eur J Clin Nutr. 2008 Dec;62(12):1388-94. Epub 2007 Aug 8.

SHAH, S. M. et. al. **Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women**. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Jan;19(1):59-64. doi: 10.1002/pds.1859.

YARON, M. et. al. **Effects of a typical acute oral calcium load on arterial properties and endothelial function in healthy subjects**. Eur J Clin Nutr. 2014 May; 68(5):608-12. doi: 10.1038/ejcn.2014.22. Epub 2014 Mar. 12.

WELLES, C.C. et. al. **Urine calcium excretion, cardiovascular events, and mortality in outpatients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul study)**. Am J Cardiol. 2012 Dec. 15;110(12):1729-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.007. Epub 2012 Sep. 10.

WILLIAMS, A.L. et al. **Under reporting of osteoporotic vertebral fractures on computer tomography**. European Journal of Radiology, 2009; (69) 179-183.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2004. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro Page= intro_3.html> Acesso em 07 dez 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO STEPS SURVEILLANCE, Part 3: Training and Practical Guides, Section 3: **Guide to physical Measurement**, 12 december 2008

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **World health statistics 2012**. 45p. Disponível em [http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ EN_WHS2012_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf). Acesso em 07 dez 2013.

Anexo A – Carta de Aprovação do NEPeS



PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTA MARIA
SECRETARIA DE MUNICÍPIO DA SAÚDE
NÚCLEO DE EDUCAÇÃO PERMANENTE
e-mail nepessm@yahoo.com.br – Fone (55) 3921-7201

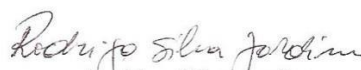
OFÍCIO Nº. 492/2012/SMS/NEPeS

Santa Maria, 12 de novembro de 2012.

Vimos por meio deste informar que esta Secretaria apresenta parecer favorável para o desenvolvimento do projeto de pesquisa : “Prevalência de Obesidade em mulheres pós menopausa com fraturas ósseas “. Mestrado / UFSM ; da autora Rafaela Martinez Copês, nas UBS e ESF da Secretaria Municipal de Saúde .

Salientamos a necessidade de emissão de relatório final das atividades desenvolvidas a esse setor e às Unidades pesquisadas.

Na certeza de compartilharmos interesses comuns, desde já agradecemos.


Rodrigo Silva Jardim

Núcleo de Educação Permanente

Anexo B – Carta de Aprovação do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA
DE PÓS-GRADUAÇÃO E



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE OBESIDADE EM MULHERES PÓS MENOPAUSA COM FRATURAS ÓSSEAS

Pesquisador: Melissa Orlandin Premaor

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11166012.6.0000.5346

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Maria/ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 178.658

Data da Relatoria: 17/12/2012

Apresentação do Projeto:

O índice de massa corporal (IMC) é o maior determinante da densidade mineral óssea (DMO), e acredita-se que a obesidade seja um fator protetor para fraturas. 1-5 Entretanto, a alta DMO associada à obesidade pode refletir o aumento das demandas mecânicas no esqueleto e pode não conferir uma maior proteção contra fraturas do que em indivíduos magros, particularmente em vista de maior ocorrência de trauma associado à quedas na população obesa. 1 Segundo o IBGE em pesquisa realizada entre 2008 e 2009, a obesidade atinge 12,4% dos homens e 16,9% das mulheres com mais de 20 anos, 4,0% dos homens e 5,9% das mulheres entre 10 e 19 anos e 16,6% dos meninos e 11,8% das meninas entre 5 a 9 anos. 6As fraturas osteoporóticas são largamente reconhecidas como as principais causas de morbidade e mortalidade na população idosa e impõe altos custos aos serviços de saúde. Nos últimos anos há um maior avanço no tratamento de osteoporose e uma série de intervenções para reduzir o risco de fraturas.7,8 A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que aproximadamente 30% de todas as mulheres com mais de 50 anos (pós menopausa) possuam osteoporose, de acordo com a definição de DMO com 2,5 ou mais desvio padrão abaixo da DMO média para jovens saudáveis.5 Osteoporose severa denota a presença de osteoporose com fraturas por fragilidade óssea.9Portanto, o presente trabalho tem por objetivo estabelecer a relação entre obesidade e fraturas ósseas nas mulheres pós menopausa, possibilitando avaliar a prevalência de obesidade nas mulheres pós menopausa com fraturas ósseas, as diferentes localizações de fraturas, a prevalência de fatores associados a fraturas e a prevalência de tratamento para osteoporose nessas mulheres. Os dados obtidos serão de suma

Endereço: Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 7º andar
Bairro: Cidade Universitária - Camobi **CEP:** 97.105-900
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: 5532-2093 **Fax:** 5532-2080 **E-mail:** comiteeticapesquisa@mail.ufsm.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA
DE PÓS-GRADUAÇÃO E



importância, já que este trabalho ainda não foi desenvolvido no Brasil, nos proporcionando dados epidemiológicos da nossa população.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do presente estudo é estabelecer a relação entre obesidade e fraturas ósseas nas mulheres pós menopausa da cidade de Santa Maria.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

os riscos e benefícios estão previstos no projeto e estão de acordo com o tipo de projeto a ser desenvolvido

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem delineada, com coerência entre metodologia e objetivos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

os termos estão adequados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovar o projeto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SANTA MARIA, 19 de Dezembro de 2012

Assinador por:

Félix Alexandre Antunes Soares
(Coordenador)

Endereço: Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 7º andar

Bairro: Cidade Universitária - Camobi **CEP:** 97.105-900

UF: RS **Município:** SANTA MARIA

Telefone: 5532-2093

Fax: 5532-2080

E-mail: comiteeticapesquisa@mail.ufsm.br

Anexo C - Revista para qual foi encaminhado o artigo


 inglês ▾ > português ▾ Traduzir mensagem Desativar para: inglês ×

----- Mensagem encaminhada -----

De: The American Journal of Obstetrics & Gynecology <eesserver@eesmail.elsevier.com>

Data: seg, 26 de jun de 2017 às 19:42

Assunto: Submission Confirmation

Para: <premaor@ufsm.br>

Cc: <pietrazorzo@yahoo.com.br>

"CALCIUM SUPPLEMENTATION AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A STUDY IN SOUTH BRAZIL"

Dear Dr. Melissa Premaor:

This acknowledges the receipt of your submission entitled, "CALCIUM SUPPLEMENTATION AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: A STUDY IN SOUTH BRAZIL," to the American Journal of Obstetrics & Gynecology.

Please understand that if any item was omitted the submission will be considered incomplete and returned for resubmission.

Also, it is the responsibility of the corresponding author to ensure that:

- 1) all authors have been consulted and approve of the submission.
- 2) all appropriate Conflicts of Interest / Financial Disclosures for ALL authors has been included on the title page of the submission.

Thank you for submitting your research to the American Journal of Obstetrics & Gynecology.

Sincerely,

The Editors

=====

EDITORIAL OFFICE CONTACTS

WEST OFFICE

Sandra Perrine, Managing Editor

Email: Perrine@Ajog.Phxcoxmail.com

Phone: (480) 812-9261

EAST OFFICE

Donna Stroud, Managing Editor

Email: ajog@rrohio.com

Phone: (614) 527-3820