

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

Rafaela Martinez Copês Leal

**FRATURAS ÓSSEAS EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: UM
ESTUDO DE COORTE EM SANTA MARIA/RS**

Santa Maria, RS
2021

Rafaela Martinez Copês Leal

**FRATURAS ÓSSEAS EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: UM ESTUDO DE
COORTE EM SANTA MARIA/RS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Farmacologia**

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

Santa Maria, RS
2021

Leal, Rafaela
Fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa: um estudo
de coorte na cidade de Santa Maria/RS / Rafaela Leal.-
2021.
71 p.; 30 cm

Orientadora: Melissa Orlandin Premaor
Coorientador: Fabio Comin
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Farmacologia, RS, 2021

1. Osteoporose 2. Fraturas ósseas 3. Mulheres pós
menopausa 4. Obesidade I. Orlandin Premaor, Melissa II.
Comin, Fabio III. Título

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados Fornecido pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, RAFAELA LEAL, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Rafaela Martinez Copês Leal

**FRATURAS ÓSSEAS EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: UM ESTUDO DE
COORTE EM SANTA MARIA/RS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Farmacologia**

Aprovado em 31 de março de 2021:

Melissa Orlandin Premaor, Dr^a. (UFMG)
(Presidente/orientador)

Rafael Moresco, Dr. (UFSM)

Guilherme Vargas Bochi, Dr. (UFSM)

Natielen Jacques Schuch, Dra. (UFN)

Teresa Cristina de Abreu Ferrari, Dra. (UFMG)

Santa Maria, RS
2021

DEDICATORIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Amin Copês (*in memorian*) e Maria Jucineide Copês, que foram fontes de alegria e segurança em minha vida, ao meu marido, Bernardo Leal, pela cumplicidade e compreensão, ao meu filho Benjamin Leal que por várias tardes e noites dormiu no meu colo enquanto escrevia a tese e à Professora Melissa Premaor e o professor Fabio Comim, que tornaram a realização deste sonho possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida.

Com muito carinho, agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente me ajudaram a trilhar esse caminho e a concluir este trabalho.

Em especial, aos mestres e orientadores desse trabalho, que se dedicaram e me ajudaram na idealização e concretização desse sonho: Professora Melissa Orlandin Premaor e Professor Fábio Comin.

Aos alunos da Medicina e colaboradores do trabalho. Muito obrigada pela grande ajuda, empenho e disponibilidade.

Agradeço à Paróquia Nossa Senhora da Glória, a Paróquia das Dores e aos coordenadores das unidades básicas de saúde pela colaboração na realização desse trabalho, e também à secretaria de saúde pela autorização das visitas as unidades básicas de saúde.

E um agradecimento especial às mulheres da comunidade que se disponibilizaram em fazer parte dessa pesquisa. Espero ter contribuído com a saúde de todas.

RESUMO

FRATURAS ÓSSEAS EM MULHERES NA PÓS MENOPAUSA: UM ESTUDO DE COORTE EM SANTA MARIA/RS

AUTORA: Rafaela Martinez Copês Leal
ORIENTADORA: Melissa Orlandin Premaor

A osteoporose é caracterizada por baixa massa óssea associada a anormalidades na microarquitetura do osso aumentando o risco de fraturas de fragilidade. Apesar de existirem diretrizes para o diagnóstico e tratamento da osteoporose, que poderia reduzir a incidência de fraturas em mais de 70%, esta enfermidade continua sendo subdiagnosticada e subtratada. O conhecimento da epidemiologia das fraturas e seus fatores de risco é fundamental para o planejamento de ações preventivas e estratégias de tratamento. O índice de massa corporal (IMC) é um importante determinante da densidade mineral óssea (DMO) e acreditava-se que a obesidade fosse fator protetor contra fraturas. Entretanto, estudos tem desafiado essa suposição e evidenciado que fraturas em pessoas obesas contribuem substancialmente para o número total de fraturas. Portanto, os objetivos deste estudo foram estabelecer a incidência de fraturas ósseas na população de mulheres na pós-menopausa frequentadoras da atenção primária do município de Santa Maria, avaliar suas características epidemiológicas, a utilidade do algoritmo FRAX nessa população e avaliar a associação entre obesidade e fraturas ósseas. Foi realizado um estudo de coorte no município de Santa Maria, em mulheres com idade igual ou maior a 55 anos, na pós-menopausa e que frequentassem a unidade básica de saúde. O período de recrutamento foi de 01 março a 31 agosto de 2013. As participantes foram seguidas a partir de 01 de setembro de 2013 até 31 de julho de 2018. No contato inicial foi realizado um questionário e mensurados peso e altura. O seguimento foi realizado em 854 mulheres que contribuíram para 2732 pessoas/ano, foi feito contato telefônico anual durante 5 anos com as participantes coletando informações que incluíam ocorrência de fraturas ósseas, diagnóstico ou tratamento de osteoporose, comorbidades novas e uso de medicamentos. No quinto ano do estudo foram realizadas visitas nas unidades básicas de saúde para revisão da incidência de fratura das participantes do estudo. O tempo médio de seguimento foi 3,2 anos (DP 1,05; seguimento mínimo 1.1 anos e máximo 5.6 anos). Durante esse período ocorreram 62 fraturas em 58 mulheres. As incidências de fraturas totais e fraturas maiores em nosso estudo foram 22,3 e 15,0 fraturas por 1000 pessoas/ano, respectivamente. Os sítios mais frequentes de fraturas foram 1) punho, 2) ombro, 3) costelas e 4) quadril. Artrite reumatoide, fratura previa e uso de glicocorticoides foram fatores de risco para fraturas no nosso estudo. As mulheres que fraturaram apresentaram escores de risco absoluto de fraturas em 10 anos calculados pelo algoritmo FRAX mais alto que as mulheres que não fraturaram. A incidência de fraturas foi similar em mulheres obesas e não obesas (24.2 per 1000 pessoas/ano vs. 22.9 per 1000 pessoas/ano, respectivamente; $p=0.864$ – Kaplan Meier). Conclui-se que a incidência de fraturas nas mulheres pós-menopausa de Santa Maria foi alta e similar a outros estudos de populações brasileiras e da América Latina e que a obesidade não constitui fator de proteção para fraturas ósseas.

Palavras Chave: Fraturas. Fraturas de quadril. FRAX. Osteoporose. Obesidade

ABSTRACT

OBESITY AND BONE FRACTURES IN WOMEN IN THE POST MENOPAUSE: A COHORT STUDY IN SANTA MARIA/RS

AUTHOR: Rafaela Martinez Copês Leal

ADVISOR: Melissa Orlandin Premaor

Osteoporosis is characterized by low bone mass associated with abnormalities in bone microarchitecture, increasing the risk of fragility fractures. Although there are guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis, which could reduce the incidence of fractures by more than 70%, this disease continues to be underdiagnosed and undertreated. Knowledge of the epidemiology of fractures is essential for planning preventive actions and treatment strategies. Body mass index (IMC) is a major determinant of bone mineral density (BMD) and obesity is widely believed to protect against fracture. However, studies have challenged this assumption and have shown that fractures in obese people contribute substantially to the total number of fractures. Therefore, the aims of this study were to establish the incidence of bone fractures in the population of postmenopausal women attending the primary care in the municipality of Santa Maria, to evaluate their epidemiological characteristics, to assess the FRAX algorithm utility in this population, and to evaluate the association between obesity and fractures. A cohort study was carried out in the municipality of Santa Maria, in women aged 55 years or older, in the post-menopause and who attended the basic health unit. The recruitment period was from March 1 to August 31, 2013. Participants were followed from September 1, 2013 until July 31, 2018. In the initial contact, a questionnaire was carried out and weight and height were measured. The follow-up was carried out on 854 women who contributed to 2732 people/year. It was done by annual telephone contact for 5 years. Information that included occurrence of bone fractures, diagnosis or treatment of osteoporosis, new comorbidities and use of medications was collected. In the fifth year of the study, visits were made to the basic health unit to review the fracture incidence of the study participants. The average follow-up time was 3.2 years (SD 1.05; minimum follow-up 1.1 years and maximum 5.6 years). During this period, 62 fractures occurred in 58 women. The incidences of total fractures and major fractures in our study were 22.3 and 15.0 fractures per 1000 people/year, respectively. The most frequent fracture sites were 1) wrist, 2) shoulder, 3) ribs and, 4) hip. Hip fractures were the fourth most frequent site with an incidence of 3.3 fractures per 1000 people / year. Rheumatoid arthritis, previous fracture and use of glucocorticoids were risk factors for fractures in our study. Women who fractured had absolute 10-year fracture risk scores calculated by the higher FRAX algorithm than women who did not fracture. The incidence of fractures was similar among obese and non-obese women (24.2 per 1000 person/year vs. 22.9 per 1000 person/year, respectively; $p=0.864$ – Kaplan Meier). It is concluded that the incidence of fractures in postmenopausal women in Santa Maria was high and similar to other studies of Brazilian and Latin American populations and obesity is not a protective factor to bone fractures.

Keywords: Fracture. Hip fracture. FRAX. Osteoporosis. Obesity.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABRASSO - *Brazilian Association of Bone Health Assessment and Osteometabolism*
AUC - *Areas under the ROC curve*
BMD – *Bone Mineral Density*
BR – Brasil
BRAZOS – *Brazilian Osteoporosis Study*
CE – Ceará
DMO – Densidade mineral óssea
EUA- Estados Unidos da América
E2 – 17 beta estradiol
FRAX – *Fracture risk assessment tool*
FRC – Fatores de risco clínicos
GLOW - *Global longitudinal study of osteoporosis in women*
HR – *Hazard Ratio*
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC – Índice de massa corporal
LAVOS – *The Latin America Vertebral Osteoporosis Study*
NEPeS – Núcleo de educação permanente em saúde
M-CSF – Fator estimulante de colônias de monócitos
MDT – Manual de dissertações e teses
OMS – Organização mundial da saúde
OPG – Osteoprotegerina
POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares
RANK – Receptor ativador do fator nuclear-KB
RANK-L – Ligante do receptor ativador do fator nuclear-KB
RS – Rio Grande do Sul
SAPOS - *São Paulo Osteoporosis study*
SOF – *Study of osteoporotic fractures*
SF36 – Short form health survey
SP – São Paulo
SUS – Sistema único de saúde
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
TH – Terapia hormonal
UBS – Unidade básica de saúde
UFMS – Universidade federal de Santa Maria
WHO – *World Health Organization*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Projeção da obesidade em adultos nas 26 capitais e no Distrito Federal, 2006 a 2022.....	24
Artigo 2 - Figure 1. Flow chart of the studied women.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características das mulheres obesas e não obesas (adaptado).....	32
Artigo 2 - Table 1. Baseline characteristics of the studied women according to fractures	48
Artigo 2 - Table 2. Incidence of fractures in the postmenopausal women	49
Artigo 2 - Table 3. Cox Regression analysis of factors associated with fractures in postmenopausal women	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 JUSTIFICATIVA	14
1.2 OBJETIVOS	15
1.2.1 Objetivo geral	15
1.2.2 Objetivo específico	15
2 . REFERENCIAL TEORICO	15
2.1.OSTEOPOROSE.....	15
2.2. FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE.....	16
2.3. MENOPAUSA E OSTEOPOROSE	17
2.4 FRATURAS OSTEOPORÓTICAS.....	18
2.4.1 incidência das fraturas ósseas	18
2.5. FATORES DE RISCO PARA FRATURAS.....	21
2.6. OBESIDADE E FRATURAS ÓSSEAS.....	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1 DELINEAMENTO	27
3.2.POPULAÇÃO-ALVO.....	27
3.3 ENTREVISTADORES E TREINAMENTO	27
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	28
3.5 VARIÁVEIS COLETADAS.....	28
3.6 LOGÍSTICA DO ESTUDO	29
3.7 REGISTRO E PROCESSAMENTO DOS DADOS	30
3.8 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	30
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
3.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	30
4. ARTIGO 1	31
5. ARTIGO 2	35
6. DISCUSSÃO	51
7. CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	63
ANEXOS	66

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado será apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), seguindo as normas do Manual de Dissertações e Teses (MDT) da UFSM. A tese será apresentada na forma de introdução, referencial teórico, materiais e métodos, 2 artigos, discussão e conclusão. Um dos artigos já foi publicado na revista *Journal of Clinical Densitometry* (Qualis B1 em Ciências Biológicas II) (Anexo C). O segundo artigo já foi submetido para publicação na revista *Osteoporosis International* (Qualis A2 em Ciências Biológicas II) (AnexoD).

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é a mais comum das doenças ósseas metabólicas, caracterizada por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura e da qualidade óssea levando a um aumento do risco de fraturas de fragilidade (ALBERGARIA, 2018). É uma desordem multifatorial, a qual 70% é dependente de fatores genéticos e 30% de fatores ambientais (PINHEIRO, 2009A). Como não há sintomas característicos de osteoporose, frequentemente essa condição só é diagnosticada após uma fratura de fragilidade (CUNHA-BORGES, 2019). Essas fraturas podem levar à dor, perda da funcionalidade, piora da qualidade de vida e morbidades. Conseqüentemente, fraturas osteoporóticas oneram o sistema de saúde em termos de hospitalizações, cirurgias, reabilitações e internações domiciliares prolongadas (ALBERGARIA, 2018). A fratura por osteoporose tem elevada prevalência e representa importante problema de saúde pública no Brasil (BR), especialmente a de quadril, cuja incidência aumenta com a idade e está associada à deterioração da qualidade de vida e à maior mortalidade (PINHEIRO, 2010B). Além do quadril, outros os sítios tradicionais de fratura osteoporótica incluem coluna vertebral e antebraço, mas podem ocorrer em qualquer sítio com traumas de baixo impacto, incluindo úmero, costelas, pelve, joelho e tornozelo (IOANNIDIS, 2013).

Atualmente, mais de 200 milhões de pessoas são reportadas como tendo osteoporose mundialmente. Cerca de 30% das mulheres brancas na pós-menopausa apresentam osteoporose, e destas 40% sofrerão uma ou mais fraturas de fragilidade durante a vida (IOANNIDIS, 2013). O custo mundial relacionado à osteoporose é projetado que seja superior a 132 bilhões de dólares em 2050. (ALBERGARIA, 2018). No Brasil, os gastos totais na hospitalização de pacientes com fratura apenas de fêmur foi em torno de 40 milhões de reais por ano no período de 2006-2008, representando aproximadamente 2% das causas de internações em idosos (OLIVEIRA; BORBA, 2017).

É importante notar que com o envelhecimento da população, o impacto da osteoporose vai continuar crescendo globalmente. De fato, enquanto 13-20% da população da América Latina tem 50 anos ou mais, a proporção estimada é que aumente para 28-40% em 2050 e conseqüentemente ocorrerá um aumento nos casos de osteoporose (ALBERGARIA, 2018).

O conhecimento da epidemiologia das fraturas osteoporóticas é de fundamental importância para o planejamento de ações preventivas e estratégias de tratamento, mas estes dados ainda estão escassos, não só no Brasil como também na América Latina. O Brasil tem uma origem étnica complexa com altos níveis de miscigenação resultando em uma mistura de índios nativos americanos, africanos e latino-europeus, que imigraram para o Brasil nos últimos séculos, com quase 24 milhões de pessoas com mais de 60 anos. Diferenças étnicas, raciais e antropométricas bem como da composição corporal, densidade óssea, dieta, atividade física e outros hábitos de vida contribuem para explicar a divergência na incidência de baixa densidade óssea e fraturas em diversos países do mundo (PINHEIRO, 2009A). Então o conhecimento dos fatores de risco clínicos (FRC) associados às fraturas de populações mais homogêneas pode não ser aplicado ao Brasil (ARANTES, 2016).

A identificação precoce dos FRC associados à baixa massa óssea e às fraturas é fundamental para o manejo de pacientes de risco, especialmente para a introdução de estratégias efetivas de prevenção, diagnóstico e tratamento. Além disso, os instrumentos de identificação dos pacientes de alto risco para fraturas apresentam baixo custo e são de fácil execução e implementação, especialmente em países em desenvolvimento. De modo geral, a sensibilidade e a especificidade desses instrumentos para detectar indivíduos, em especial nas mulheres brancas em pós-menopausa, com baixa densidade óssea na coluna lombar e fêmur ou fraturas vertebrais e não vertebrais, são de 75% a 95% e 35% a 60%, respectivamente (PINHEIRO, 2010B). O FRAX™ (fracture risk assessment tool) é uma ferramenta desenvolvida para aglutinar os FRC para fratura osteoporótica. Levando em consideração fatores genéticos, ambientais e a densidade óssea do fêmur, objetiva quantificar a probabilidade de fratura por fragilidade óssea nos próximos dez anos. Dessa forma, é possível calcular o risco de o paciente vir a sofrer uma fratura de quadril ou fraturas consideradas maiores, como vértebra, antebraço e úmero. Além disso, o instrumento ilustra bem as peculiaridades e diferenças relacionadas à população estudada. Assim, a mudança da população representa importante modificação do risco absoluto de fratura (PINHEIRO, 2009A).

Vários FRC para osteoporose já foram identificados, porém nenhum deles sozinho é capaz de prever o risco de fraturas. As fraturas osteoporóticas estão frequentemente relacionadas a quedas e tem como fatores de risco conhecidos a

idade avançada, menopausa precoce, sedentarismo, sexo feminino, entre outros (OLIVEIRA; BORBA, 2017).

O índice de massa corporal (IMC) é um importante determinante da DMO (FELSON, 1993; ALBALA, 1996; MARSHALL, 1996; DE LAET, 2005) e acreditava-se que a obesidade fosse fator protetor contra fraturas como um resultado de uma maior DMO em indivíduos obesos e de proteção contra quedas por maior preenchimento dos tecidos moles. Entretanto, estudos recentes têm mostrado evidências de que as fraturas em obesos têm uma contribuição significativa para o total de fraturas em mulheres pós-menopausa (PREMAOR, 2010A; COMPSTON, 2011; NIELSON, 2011). 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 não obesos, particularmente em vista de maior ocorrência de trauma associado a quedas na população obesa (PREMAOR, 2011).

Obesidade e osteoporose são desordens crônicas que estão aumentando em prevalência. A fisiopatologia dessas condições é multifatorial e inclui fatores genéticos, ambientais e hormonais (KAWAI, 2012). O aumento da prevalência da obesidade em muitas populações enfatiza a importância desta observação. Na perspectiva da Saúde Pública, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada em 2008-2009, a obesidade afeta 14,8% da população adulta brasileira, atingindo 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres do país. Os obesos representam cerca de 25% do total de homens com excesso de peso e cerca de um terço do total de mulheres com excesso de peso (BRASIL, 2010).

Portanto, o presente estudo tem por objetivo determinar a incidência de fraturas ósseas e os principais fatores de risco para fraturas em mulheres na pós-menopausa no município de Santa Maria/RS, sul do Brasil, bem como estabelecer a relação entre obesidade e fraturas ósseas esta população. Os resultados obtidos serão de suma importância devido à escassez de trabalhos brasileiros acerca deste assunto, proporcionando dados epidemiológicos da nossa população.

1.1 JUSTIFICATIVA

Com o envelhecimento da população, a incidência de osteoporose tem aumentado e conseqüentemente as fraturas osteoporóticas também, que constituem grande problema de saúde pública com alta mortalidade e altos custos ao sistema

de saúde. Devido à miscigenação da população brasileira acredita-se que estudos de populações mais homogêneas não possam ser extrapolados para todo o Brasil e por isso é importante conhecer a epidemiologia de cada população e com isso desenvolver estratégias preventivas para diagnóstico e tratamento da osteoporose, além do conhecimento de potenciais fatores de risco modificáveis como é o caso da obesidade.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Geral: determinar a incidência de fraturas totais e maiores em mulheres na pós-menopausa que frequentam a atenção primária do município de Santa Maria e a associação entre obesidade e fraturas ósseas.

1.2.2 Específicos:

- a. Determinar os sítios mais frequentes de fraturas em mulheres na pós-menopausa.
- b. Identificar os FRC associados a fraturas de fragilidade nesta população.
- c. Estudar a utilidade do FRAX na predição de fraturas em mulheres na pós-menopausa que frequentam a atenção primária do município de Santa Maria.
- d. Comparar a frequência dos sítios de fraturas entre mulheres pós-menopausa obesas e mulheres pós-menopausa não obesas.

2. REFERENCIAL TEORICO

2.1 OSTEOPOROSE

A osteoporose é a mais comum das doenças ósseas metabólicas, caracterizada por perda de massa óssea e deterioração da microarquitetura e da qualidade óssea levando a um aumento do risco de fraturas de fragilidade (ALBERGARIA, 2018). É definida como uma densidade mineral óssea com 2,5 ou mais desvio padrão abaixo da DMO média para jovens saudáveis (DE LAET, 2005). É estimado que 200 milhões de pessoas mundialmente possuam osteoporose. De acordo com o Instituto de Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o total da população brasileira esperada até 2050 é de 260 milhões, dos quais 30% terão mais de 65 anos de idade. Considerando que a idade é um importante fator de risco para osteoporose, é esperada uma elevação do número de pessoas com esta doença

(OLIVEIRA, 2013). A maior complicação desta doença é um aumento no risco de fraturas, que podem ocorrer espontaneamente em atividades de rotina por um trauma de baixa intensidade.

Nos últimos anos houve um maior avanço no tratamento de osteoporose e uma série de intervenções para reduzir o risco de fraturas (POOLE, 2006; PREMAOR, 2010b). O plano de tratamento para osteoporose deve incluir avaliação do risco de fraturas, intervenções que reduzam o risco de futuras fraturas, tratamento de fraturas agudas e tratamento da baixa massa óssea. Apesar da existência de exames diagnósticos e diretrizes de tratamento com agentes que reduzem a incidência de fraturas em mais de 70% (WATTS, 2010; WATTS, 2013; NOF, 2013), a osteoporose continua sendo subdiagnosticada e subtratada (PANNEMAN, 2004; HOOVEN, 2005; TENG, 2009). Infelizmente, a prevenção efetiva de fraturas tem sido dificultada pela prescrição subótima de medicações para mulheres em alto risco de fraturas e pela pouca aderência entre as mulheres que as iniciaram (CRAMER, 2007).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma patologia de causa multifatorial que resulta do declínio da massa óssea. A verdadeira etiologia dessa doença ainda é desconhecida, no entanto muitos dados sugerem que seu desenvolvimento envolve fatores relacionados com envelhecimento natural, níveis hormonais, condições físicas e nutricionais. O tecido ósseo é um tipo de tecido conjuntivo altamente especializado, dinâmico, formado por células (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos) e matriz extracelular calcificada pela deposição de cálcio e fósforo na forma de cristais de hidroxiapatita. É uma estrutura altamente dinâmica, continuamente remodelada para garantia da integridade, autorreparação e adaptações às forças submetidas. Osteoclastos e osteoblastos são as células responsáveis pela reabsorção e formação óssea respectivamente (BONEWALD, 2008). A ativação dos osteoclastos é intermediada por fatores e citocinas liberadas pelos osteoblastos e o contato célula a célula. O fator estimulante de colônia de monócitos (M-CSF) atua na proliferação de progenitores de osteoclastos, enquanto o ligante do receptor ativador do fator nuclear-KB (RANK-L) controla diretamente a diferenciação dessas células pela ativação com o receptor ativador do fator nuclear-KB (RANK) (WIKTOR-JEDRZEJCZA, 1990; YASUDA, 1998). A ligação com RANK-L/RANK tanto na

superfície de precursores de osteoclastos, quanto em osteoclastos maduros promove a reabsorção óssea por meio da inibição da apoptose, diferenciação e proliferação osteoclástica. A osteoprotegerina (OPG), também secretada pelos osteoblastos, tem efeito antagônico, liga-se ao RANK-L inibindo sua ligação com o RANK (SCHOPPET, 2002). Desta forma, o equilíbrio entre RANK-L/OPG, é essencial para a manutenção da densidade mineral óssea normal (BURGESS, 1999). A remodelação é regulada por fatores locais e sistêmicos, incluindo forças elétricas, mecânicas e hormônios (paratormônio, hormônios da tireoide, vitamina D, estrógeno, andrógenos, cortisol, calcitonina, hormônio do crescimento). Interferências no mecanismo do remodelamento ósseo, que possam alterar o equilíbrio entre a reabsorção e formação, sendo favorecida a reabsorção óssea, implicarão no desenvolvimento de doenças osteolíticas, sendo a mais comum a osteoporose (LANZILLOTTI, 2003; KWAN, 2004; FREEMANTLE, 2010).

2.3 MENOPAUSA E OSTEOPOROSE

A menopausa é um período de transição na vida reprodutiva da mulher, marcada pela redução acentuada da produção de estrogênios pelos ovários e consequente supressão dos ciclos menstruais (CERVELATTI, 2016). A menopausa é definida retrospectivamente, após doze meses da última menstruação (DALAL, 2017) e ocorre, em média aos 48,8 anos, sendo que na América Latina, a idade média é de 47,2 anos. A fase anterior à menopausa é denominada perimenopausa, que inicia, em média quatro anos antes da parada total da menstruação. Os ciclos menstruais tornam-se irregulares com períodos de amenorreia, ocorrem sintomas vasomotores (fogachos e suores noturnos) e insônia devido à insuficiência de produção de estrogênio, e a baixa qualidade dos folículos restantes (DAVIS, 2015). Segue-se, o período pós-menopausa, caracterizado pela falência da produção hormonal, com repercussões físicas importantes: tendência ao acúmulo de gordura abdominal/visceral, risco aumentado para doença cardiovascular e osteoporose (DAVIS, 2015; CERVELATTI, 2016; DALAL, 2016). O evento da menopausa se inicia nas células da camada granulosa dos ovários, com a diminuição do número de folículos e redução da produção de 17β - estradiol (E2), forma mais comum e mais potente de estrogênio. O estrogênio participa do processo de remodelamento ósseo e é necessário para a formação e a manutenção da densidade mineral óssea. Atua sobre todas as células ósseas através de vários mecanismos: aumenta a apoptose

dos osteoclastos, aumenta a produção de OPG e do RANKL pelos osteoblastos e inibe a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, contribuindo para a formação óssea, conseqüentemente a redução do estrogênio na menopausa favorece a reabsorção óssea e a osteoporose (PRISBY, 2017).

2.4 FRATURAS OSTEOPORÓTICAS

As fraturas osteoporóticas são largamente reconhecidas como grandes causas de morbidade e mortalidade na população idosa e impoem altos custos aos serviços de saúde (POOLE, 2006; PREMAOR, 2010).

O conceito de fratura osteoporotica ainda não é direto. Opiniões diferem quanto a inclusão ou exclusão dos diferentes sítios de fratura como descrição de serem osteoporóticas. Uma abordagem é considerar que todas as fraturas por trauma de “baixa energia” sejam osteoporóticas. “Baixa energia” é considerada como uma queda de própria altura ou menos ou ainda uma queda em um indivíduo saudável que não causaria uma fratura. Essa caracterização indica que a grande maioria das fraturas de quadril e antebraço são fraturas de baixa energia ou fragilidade. O conceito de baixa energia tem o mérito de reconhecer a multicausalidade das fraturas. Como era de se esperar, há uma correlação imperfeita entre fraturas de baixa energia e àquelas associadas a baixa densidade mineral óssea. O aumento da incidência das fraturas com a idade não proporciona uma evidência direta de osteoporose, já que o aumento das quedas pode ser a causa do aumento das fraturas. Os sítios mais comumente classificados como de fraturas osteoporóticas são quadril (coxo-femoral), coluna, antebraço e úmero, porém muitas outras fraturas após os 50 anos e com baixa densidade mineral óssea podem ser consideradas osteoporóticas, como costelas, tibia, pelve e outras fraturas de fêmur. (HERNLUND, 2013).

A taxa de mortalidade reportada em estudos nos primeiros 12 meses após uma fratura de quadril varia de 17,4%-30% (COOPER, 1993; JOHNELL, 2004; SILVA, 2019), assim como em um estudo realizado no município de Santa Maria que foi de aproximadamente 20% (RIBEIRO, 2014).

2.4.1. Incidência das fraturas osteoporóticas

O conhecimento e epidemiologia das fraturas osteoporóticas são de fundamental importância para o planejamento de ações preventivas e estratégias de

tratamento, mas estes dados são escassos, não só no Brasil, mas também na América Latina (PINHEIRO, 2010B). O Brasil tem um grupo étnico com altas taxas de miscigenação, resultando em uma mistura de índios nativo-americanos, africanos e latino-europeus que imigraram, com mais de 20 milhões de pessoas com mais de 60 anos (IBGE, 2015). Então, os fatores de risco para fraturas osteoporóticas advindos de populações mais homogêneas não podem ser aplicados ao Brasil (PINHEIRO, 2010B).

Um importante estudo a respeito da incidência de fraturas totais e maiores foi o estudo *Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women* (GLOW), (PFEILSCHIFTER, 2012) um estudo multicêntrico em 10 países, que incluiu mulheres com idade ≥ 55 anos, que contou inicialmente com 60.393 mulheres na pós-menopausa, sendo que 45.587 responderam o questionário do terceiro ano. A taxa de incidência de fraturas totais foi de 56 por 1000 habitantes por ano e destas, aproximadamente metade foram fraturas maiores (86% não quadril, não vertebral, 8% vertebrais e 6% quadril). A proporção ajustada de incidência de fraturas maiores após os 45 anos foi maior na América do Norte (17%) do que no norte da Europa (12%) e sul da Europa (10%). Em relação aos sítios de fraturas incidentes mais comuns neste estudo foram punho, tornozelo e costelas. A incidência de fraturas maiores aumentou mais de cinco vezes com a idade, de 6,6% entre 55-59 anos para 34% nos maiores de 85 anos.

Uma revisão multicêntrica realizada por Schwartz, para avaliar a incidência de fratura de quadril, incluiu 5 regiões geográficas – Beijing (China), Budapeste (Hungria), Hong Kong (China), Porto Alegre (Brasil) e Reykjavik (Islândia) – entre os anos de 1990 e 1992. Os casos de fratura de quadril entre homens e mulheres com mais de 20 anos foram identificados usando dados de relatórios médicos e registros hospitalares. As taxas de incidência de fratura de quadril variaram mundialmente, com Beijing reportando as taxas mais baixas, ajustadas para 100000 habitantes (45,4 para mulheres e 39,6 para homens) e Reykjavik as taxas mais altas (mulheres 274,1 e homens 141,3). A taxa de incidência foi maior para mulheres do que para homens em todas as cidades, exceto Beijing. Este estudo teve limitações, principalmente quanto aos erros de preenchimento dos dados hospitalares, porém esses dados suportam a conclusão que existem variações regionais da epidemiologia das fraturas (SCHWARTZ, 1999).

Uma revisão realizada por Pinheiro et al., sobre a epidemiologia da osteoporose no Brasil, avaliou mais de 200 estudos sobre osteoporose desde 1994, sendo 60 destes sobre epidemiologia da osteoporose no Brasil e evidenciou que em geral, esses trabalhos mostram moderada incidência de fratura de quadril em indivíduos acima de 50 anos de idade. Os estudos regionais utilizados para essa comparação foram os realizados em Porto Alegre (RS), Sobral (Ceará - CE), Fortaleza (CE) e Marília (São Paulo -SP), nos quais a taxa de incidência de fratura de quadril em mulheres para 10000 habitantes foi de 20,2; 20,7; 27,5 e 50, respectivamente. Quando comparado com populações caucasianas do hemisfério norte, as taxas em Porto Alegre, Sobral e Fortaleza foram 4 vezes menores. Entretanto em Marília a incidência foi aumentada especialmente em maiores de 70 anos. (PINHEIRO, 2010B)

Um estudo descritivo realizado no estado do Paraná (BR) de 2010-2014 com dados do DATASUS, incluiu homens e mulheres ≥ 60 anos de idade com fraturas de quadril, tratados no serviço de emergência do Sistema Único de Saúde (SUS), registrou durante o período de estudo, 11.226 fraturas, 66,8% em mulheres e 33,2% em homens. A taxa de incidência de fratura de quadril por 10000 habitantes foi de 25,14 para mulheres e 13,12 para homens e no país inteiro foi de 22,58 e 13,52, respectivamente, mostrando taxas mais altas no Paraná do que as nacionais. (OLIVEIRA; BORBA, 2017).

Um estudo publicado recentemente, realizado no sul do Brasil, na cidade de Joinville, utilizando registros de todos os hospitais da cidade, reportou que ocorreram 213 casos de fratura de quadril, predominantemente em caucasianos, dos quais 67,1% eram mulheres 32,9% eram homens. A taxa anual de incidência de fratura de quadril para 100.000 habitantes foi de 268,8 para mulheres e 153 para homens, com aumento da incidência com a idade (SILVA, 2019).

Um braço do estudo Arzoxifene Generations Trial, realizado no Brasil, em 6 cidades de 3 regiões, avaliou mulheres com osteopenia ou osteoporose por 5 anos (n=974). Durante o seguimento ocorreram 31 novas fraturas, a taxa de fratura vertebral foi de 7,7 por 1.000 pessoas-ano, aumentando de 5,3 em pacientes de 60-64 anos para 18,5 em maiores de 75 -79 anos (ARANTES, 2016).

No estudo transversal e descritivo, realizado por Morales-Torres e cols., foram coletados dados de publicações em 20 países da América Latina e reportaram uma taxa de incidência de fratura de quadril por 100.000 pessoas com 50 anos ou mais

de 40-362, sendo essa taxa 2-3 vezes maior em mulheres. A maioria dos estudos mostrou incidências menores de fratura de quadril na América Latina quando comparada com populações dos Estados Unidos da América (EUA), Canadá e Europa. Entretanto, isto pode ter ocorrido devido a diferenças na seleção da população, definições dos casos e outros fatores epidemiológicos. Estudos baseados na comunidade na Argentina reportaram entre 263 e 331 fraturas de quadril por 100.000 pessoas. Outros estudos de registros hospitalares na Colômbia, Chile, Brasil, Panamá, Peru e Venezuela, reportaram entre 40 e 362 fraturas de quadril por 100.000 pessoas (MORALES-TORRES; GUTIÉRREZ-UREÑA, 2004).

2.5 FATORES DE RISCO PARA FRATURAS OSTEOPORÓTICAS

Existem várias estratégias para prevenção e tratamento da osteoporose, oferecendo uma redução significativa no número de fraturas ósseas. Na prática clínica rotineira, é usada uma combinação entre os FRC junto com a DMO estimada pela densitometria óssea (PINHEIRO, 2010C). Baseado nessa abordagem, (KANIS, 2008), propuseram o uso do FRAX como uma ferramenta objetiva e útil para estimar o risco de fraturas nos próximos 10 anos, com implicações diretas nas tomadas de decisões e impacto nos custos de tratamento. Para determinar o risco absoluto, são necessários estudos sobre a epidemiologia e fatores de risco da população do Brasil. O estudo São Paulo Osteoporosis Study (SAPOS), é um dos importantes estudos sobre fatores de risco para fraturas osteoporóticas no Brasil. Foi um estudo transversal realizado com 4.332 mulheres acima de 40 anos de idade provenientes de atendimento primário de saúde na área metropolitana da grande São Paulo, SP, entre 2004 e 2007 e evidenciou que os principais fatores de risco associados com baixa densidade óssea foram idade, menopausa, fratura prévia e tabagismo atual. Por outro lado, elevado índice de massa corporal, atividade física regular e terapia hormonal (TH) atual desempenharam papel protetor. Os fatores de risco significativamente relacionados com fratura por osteoporose foram idade, menopausa, história familiar de fratura de quadril e baixa densidade óssea (PINHEIRO, 2010C).

O BRAZOS (Brazilian Osteoporosis Study) foi um estudo epidemiológico, transversal, de base populacional, idealizado para identificar os principais FRC associados às fraturas por baixo impacto em uma amostragem representativa da população brasileira adulta. Os resultados revelaram que sedentarismo, tabagismo

atual, pior qualidade de vida e diabetes melito foram os FCR mais relevantes para fraturas de baixo impacto em homens brasileiros. Nas mulheres, os mais importantes foram idade avançada, menopausa precoce, sedentarismo, pior qualidade de vida, maior consumo de fósforo, diabete melito, quedas, uso crônico de benzodiazepínicos e história familiar de fratura de fêmur após os 50 anos em parentes de primeiro grau. Esses fatores de risco refletiram o envolvimento de diversos aspectos na determinação do maior risco de fratura, como hereditariedade (história familiar de fratura), hábitos de vida (atividade física, tabagismo e ingestão alimentar), qualidade de vida, quedas e o envelhecimento propriamente dito, com deterioração da qualidade óssea (PINHEIRO, 2010B). No Brasil, alguns outros estudos retrospectivos ou transversais, com amostragem não representativa da população brasileira, encontraram diversos fatores de risco associados à baixa massa óssea como ausência de TH após a menopausa, baixa exposição solar, consumo de bebidas alcoólicas, ingestão inadequada de cálcio, sedentarismo, história familiar de osteoporose, tabagismo, baixo peso e baixa estatura, idade avançada, baixa escolaridade, menarca tardia, menopausa precoce e menor índice de massa corporal (COSTA PAIVA, 2003; LANZILLOTTI, 2003, RODRIGUES CAMARGO, 2005; PINHEIRO, 2006). No estudo Arzoxifeno Generations Trial, foram fatores de risco para novas fraturas vertebrais, a presença de fratura vertebral prévia após a menopausa, a idade mais avançada e baixo T score na densitometria óssea (ARANTES, 2016). Em outro estudo, de Siqueira *et al.* ao avaliarem 3.214 indivíduos de Pelotas (RS), observaram que os fatores de risco mais associados a fraturas de baixo impacto foram história prévia de osteoporose, quedas no último ano, sexo masculino, raça branca ou parda e pior nível de escolaridade (SIQUEIRA, 2005).

No cenário da América Latina, os FRC encontrados foram semelhantes aos estudos brasileiros e incluíram: idade avançada, desordens neurológicas (principalmente Acidente Vascular Cerebral), fraturas prévias, uso de drogas psicotrópicas, consumo de álcool aumentado, doença cardiovascular, baixa ingestão de laticínios, baixo IMC, sedentarismo, grande número de gestações e amamentações e ter limitação para as atividades de vida diária (MORALES-TORRES; GUTIÉRREZ-UREÑA, 2004).

O estudo GLOW, evidenciou que comorbidades foram associadas com um aumento de fraturas ósseas. As comorbidades descritas foram Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Osteoartrite, e

doenças cardíacas. Destas a maior associação se deu com a Doença de Parkinson (DENNISON, 2016).

A epidemiologia das fraturas osteoporóticas varia amplamente entre os países (PINHEIRO, 2010A) e acredita-se que isso seja decorrente dos diferentes fatores de risco associados a diferenças entre as etnias e fatores ambientais e culturais. E por isso diversos estudos têm sido feitos no Brasil para determinação das características epidemiológicas da população de diferentes regiões, já que o Brasil conta com uma população miscigenada e heterogênea. De acordo com o censo de 2010 do IBGE, o Brasil tem uma população quase 200 milhões de habitantes com pessoas de diversas etnias, diferentes entre as regiões do país devido a colonização, com uma alta concentração de descendentes africanos no Norte e Nordeste e brancos em Sul e Sudeste. (IBGE, 2010). Santa Maria está localizada no sul do Brasil e apresenta uma população de 261 mil pessoas predominantemente branca de descendentes europeus (PREFEITURA DE SANTA MARIA, 2020).

2.6 OBESIDADE E FRATURAS ÓSSEAS

A obesidade nos adultos é definida como um IMC igual ou superior a 30 kg/m²), mas pode também ser classificada em termos de sua gravidade, segundo o risco de outras doenças associadas. Dessa forma, denomina-se obesidade de grau I quando a faixa de IMC está entre 30 e 34,9 kg/m², obesidade de grau II na faixa de IMC entre 35 e 39,9 kg/m², obesidade de grau III ou obesidade mórbida quando o IMC maior ou igual 40 kg/m² (OMS, 2018). Na perspectiva da Saúde Pública, segundo estatísticas geradas pelas POFs realizadas em 2008-2009, a obesidade afeta 14,8% da população adulta brasileira, atingindo 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres do país. (BRASIL, 2010). A prevalência da obesidade aumentou rapidamente nas últimas décadas, sendo considerada uma epidemia. E as projeções do Ministério da Saúde (Figura 1) e da Organização Mundial de Saúde para o Brasil indicam que a obesidade em homens e mulheres continuará a subir (ABEGUNDE, 2007).

O IMC é um importante determinante da DMO, e acreditava-se que a obesidade fosse um fator protetor para fraturas já que pessoas obesas têm uma maior tendência a ter alta DMO (FELSON, 1993; ALBALA, 1996; MARSHALL, 1996; DE LAET, 2005). Entretanto, há uma corrente crescente de evidências de que as fraturas em obesos têm uma contribuição significativa para o total de fraturas em

mulheres pós-menopausa (PREMAOR, 2010A; COMPSTON, 2011; NIELSON, 2011; COMPSTON, 2015) pois 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 a quedas na população obesa (PREMAOR, 2011a).

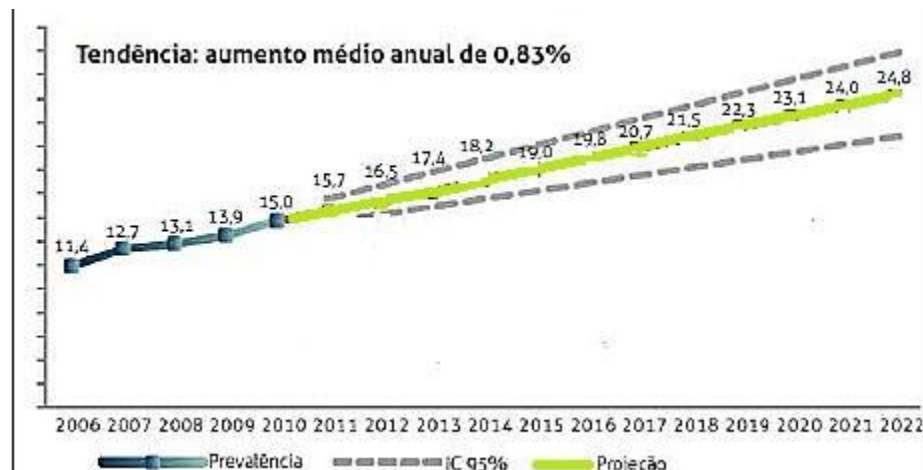


Figura 1 – Projeção da obesidade (IMC = 30kg/m²) em adultos (= 18 anos) nas 26 capitais e no Distrito Federal, 2006 a 2022.

Fonte: Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde, 2011, p.92

Em uma auditoria clínica (*Fracture Liaison Service*), localizado no condado de Cambridge - Reino Unido, uma alta prevalência de obesidade foi reportada em mulheres pós-menopausa presentes na clínica de fraturas com fraturas por fragilidade. Dados de DMO e IMC foram avaliados em 799 de 1005 mulheres pós-menopausa com menos de 75 anos atendidas na clínica de fraturas por um período de 2 anos; 27,7% foram obesas. A inesperada prevalência alta de obesidade nestas mulheres com fraturas sugeriu que, a despeito da alta DMO, a obesidade pode não ser fator protetor para fraturas por fragilidade (PREMAOR, 2010a). Estudos subsequentes confirmaram esta suposição. No estudo GLOW, a prevalência e incidência, em 2 anos, de fraturas clínicas foi similar em obesas e não obesas (COMPSTON, 2011). As fraturas em mulheres obesas foram responsáveis por 23% e 22% de todas as fraturas prévias e incidentes, respectivamente. No estudo *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF), a incidência de fraturas não vertebrais acompanhadas por um período de aproximadamente 11 anos foi de 37,5% em mulheres obesas e 44% em mulheres não obesas (incluindo aquelas que eram baixo

peso) (PREMAOR, 2011). Em um estudo japonês de coorte com 1614 mulheres pós menopausa seguidas por 6,7 anos, mostrou que sobrepeso/obesidade e baixo peso foram ambos fatores de risco significativos para fraturas osteoporóticas em diferentes sítios (TANAKA, 2013). Johansson *et al.*, em uma metanálise sobre a associação do risco de fraturas e o IMC em mulheres publicada em junho de 2013, evidenciou que, quando comparando com um IMC de 25 kg/m^2 , o HR para fraturas osteoporóticas de um IMC de 35 kg/m^2 foi de 0.87 (0.85-0.90). Entretanto, quando esta análise foi ajustada para a DMO, esta mesma comparação mostrou que o HR para fraturas osteoporóticas era, na verdade, aumentado (HR= 1.16; 95% CI = 1.09 - 1.23). Esta metanálise é bastante robusta, pois incluiu estudos de coorte prospectivos realizados em mais 25 países. Estes estudos avaliaram o IMC em 398610 mulheres com uma idade média de 63 anos e seguidas por 2,2 milhões pessoa-ano. A obesidade (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) esteve presente em 22% desses indivíduos e ocorreram 30280 fraturas osteoporóticas durante o seguimento. A associação entre IMC e fraturas é complexa, difere entre os sítios esqueléticos e é modificada pela interação entre IMC e DMO. (JOHANSSON, 2013). Coletivamente esses estudos demonstram que a obesidade pode não ser fator protetor para fraturas ósseas.

Estudos sugerem que a obesidade pode estar associada com aumento do risco de fraturas em alguns locais ósseos e diminuir o risco em outros, quando comparado com mulheres não obesas. No estudo GLOW o risco de fratura de tornozelo e fraturas proximais do membro inferior (excluindo quadril) foi significativamente maior em obesas, versus não obesas (Odds Ratio ajustado (ORA 1,5, IC95% 1,2-1,9 e 1,7, IC95% 1,1-2,5, respectivamente). A prevalência de fratura de membro inferior distal foi também significativamente maior em obesas versus não obesas e dados similares, embora não significativos, foram vistos para fraturas incidentes de membro inferior distal. Fraturas de punho foram significativamente menos comuns em mulheres obesas do que mulheres não obesas (OR 0,8, IC95%0,6-1,0); fratura prévia de quadril e pelve foram também significativamente menos comuns em obesas versus não obesas com tendência similar para fraturas incidentes. (COMPSTON, 2011)

Variações na frequência de fraturas em diferentes sítios em mulheres obesas e não obesas podem ser explicadas parcialmente pelos diferentes tipos de quedas nas duas populações. Devido à mobilidade reduzida, mulheres obesas podem cair

mais para trás e lateralmente o que protegeria o impacto do punho; soma-se a isso que reações de proteção a quedas podem ser reduzidas em obesos (NGUYEN, 2005; BOUXSEIN, 2007; NIELSON, 2009). A ausência de tecido amortecedor no tornozelo e membro inferior, junto com um maior impacto nas quedas, pode contribuir para o aumento no risco de fraturas nesses sítios em mulheres obesas. Finalmente, diferenças na arquitetura do osso cortical podem explicar parcialmente a predileção das fraturas em alguns ossos longos em obesos (SUKUMAR, 2011).

As fraturas que ocorrem em mulheres obesas têm alguns marcadores de fragilidade; o estudo de Premaor *et al*, sugeriu que fraturas não vertebrais em mulheres obesas pós-menopausa possuíam algumas características das fraturas de fragilidade, estando associadas significativamente à DMO da região inferior do colo do fêmur e a uma alta prevalência de fratura prévia quando comparadas a mulheres obesas sem fraturas. Todavia, outros fatores de risco, incluindo história materna de fratura, tabagismo, consumo de álcool, uso de glicocorticoides e diabetes, não se associaram a fraturas nas mulheres obesas nesse estudo. Não houve diferença na idade, peso, relação cintura-quadril, anos de educação, suporte social, tabagismo, idade da menopausa, pais com história de fraturas, atividade física ou avaliação da gordura corporal entre mulheres obesas com e sem fraturas não vertebrais (PREMAOR, 2011A). Já no estudo GLOW, as fraturas prevalentes por fragilidade em mulheres obesas se associaram ao uso de glicocorticoides, menopausa precoce, pior estado de saúde, uso dos braços para levantar da cadeira e mulheres que tiveram pelo menos 2 quedas no último ano (COMPSTON, 2011).

Não obstante as incertezas sobre a eficácia de intervenções de proteção óssea, indivíduos obesos com fraturas têm menor probabilidade de receber tratamento do que mulheres não obesas. No estudo GLOW apenas 27% das mulheres obesas com fratura estavam recebendo tratamento, comparado com 41% de não obesas e 57% de mulheres sobrepeso com fraturas (COMPSTON, 2011). Visto que a deficiência de vitamina D é mais prevalente em indivíduos obesos, a avaliação rotineira da vitamina D pode ser feita nesses pacientes com risco aumentado de fratura. Altas doses de vitamina D suplementar podem ser necessárias em pacientes obesos para restaurar os níveis dessa vitamina (LEE, 2009). O risco de quedas pode ser avaliado e o manejo apropriado pode também ser incluído no plano de tratamento. Enquanto perda de peso deve ser recomendada como base de aspectos gerais de saúde, a perda óssea (ENSRUD, 2005) associada

ao aumento do risco de quedas pode resultar em um aumento do risco de fraturas, embora esse efeito adverso possa ser atenuado ou até mesmo revertido através da combinação de dieta e programas de exercícios (VILLAREAL, 2011).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

O presente trabalho é um estudo de coorte realizado na cidade de Santa Maria, localizada no paralelo 29º, sul do Brasil, no período de 2013 a 2018. A fase de recrutamento foi consecutiva de março de 2013 a agosto de 2013 e o seguimento entre 01 de setembro de 2013 a 31 de julho de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (11166012.6.0000.5346 – parecer 178.658 – Anexo B) e pelo Núcleo de Educação Permanente em Saúde (NEPeS) da Secretaria de Saúde de Santa Maria (Anexo A).

3.2 POPULAÇÃO-ALVO

Mulheres em atendimento nas unidades básicas de saúde (UBS) da cidade de Santa Maria, e que realizaram pelo menos uma consulta nos últimos 24 meses, representando um vínculo com a unidade básica de saúde. O período de recrutamento das voluntárias foi de 01 de março a 31 de agosto de 2013. Primeiro, foram identificadas as unidades básicas de saúde dos bairros da cidade de Santa Maria através das listas da prefeitura de Santa Maria. Segundo, foram sorteados os bairros a serem incluídos no estudo até completar o n do estudo. Finalmente, as voluntárias foram recrutadas de forma sucessiva a medida que compareciam nas UBSs até o recrutamento do n total. Como o n convidado a participar no estudo foi 1301 mulheres, ao final do período de recrutamento todas as unidades básicas do município de Santa Maria foram sorteadas e incluídas no estudo.

3.3 ENTREVISTADORES E TREINAMENTO

A aplicação dos questionários pessoalmente na primeira entrevista e por telefone no seguimento foi realizada por bolsistas (acadêmicos de Medicina) (Apêndice B), sendo executados sob supervisão dos autores do projeto. As informações foram sistematicamente anotadas conforme ficha de coleta. Antes do

início efetivo do estudo, houve um treinamento dos entrevistadores para padronização da coleta de dados.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas mulheres na pós-menopausa 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.

3.5 VARIÁVEIS COLETADAS

Todas as mulheres selecionadas foram submetidas a um questionário próprio, facilmente utilizado em pessoas com baixo nível de instrução. Este questionário foi traduzido para a língua portuguesa pelos pesquisadores, com autorização dos investigadores do estudo GLOW e do *The Center for outcomes Research, University of Massachussets of Medical School* (HOOVEN, 2009). O mesmo abordou questões sobre características sócio-demográficas (idade, sexo, escolaridade), hábitos de vida relacionados à saúde (atividades físicas, etilismo e tabagismo), história de fraturas ósseas prévias e história familiar de fraturas, idade da menarca e da menopausa, uso de medicações e diagnósticos de comorbidades que foram auto reportadas pelas participantes. Adicionalmente, foi realizada a avaliação da qualidade de vida através do questionário SF36 (obtido sob a licença número QM016471) (WARE et al., 2000). Peso e altura foram aferidos conforme as recomendações da organização mundial de saúde (OMS) também durante o recrutamento. O IMC foi calculado pela fórmula peso em Kg dividido pelo quadrado da altura em metros. Os pontos de corte foram: baixo peso (IMC < 18,49 Kg/m²), peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²), obesidade grau I (IMC entre 30 e 34,9 Kg/m²), obesidade grau II (IMC entre 35 e 39,9 Kg/m²) e obesidade grau III (IMC maior ou igual 40 Kg/m²) (OMS, 2018). Uso de glicocorticoide foi definido como o uso diário de pelo menos 7,5 mg de prednisona ou equivalente. O risco de fraturas foi calculado usando a ferramenta de avaliação de risco de fratura (FRAX® - WHO, <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>) sem a adição do valor da

DMO. A variável quedas foi considerada como a ocorrência de mais de duas quedas nos últimos 12 meses (SCHWARTZ, 1999). Fraturas de fragilidade foram consideradas como aquelas que ocorreram em vértebras, fêmur, antebraço e úmero decorrentes de trauma de baixo impacto. Fraturas traumáticas e ocorridas em sítios não comprovadamente característicos de fragilidade óssea, como ossos da face, crânio, tibia ou fíbula e diáfise femoral, foram excluídas da análise (HERNLUND, 2013). Foram consideradas fraturas maiores as fraturas localizadas em quadril, antebraço, ombro ou coluna vertebral. O etilismo foi definido como a ingestão de 21 ou mais doses de álcool por semana (3 unidades diárias, em que cada unidade equivale a 50 mL de destilados ou 300 mL de cerveja) (HOOVEN, 2009). A prática de atividade física foi quantificada pelo número de dias que a mulher caminhou pelo menos 20 minutos nos últimos 30 dias (HOOVEN, 2009).

Após a avaliação inicial, foi feito contato telefônico anual durante 5 anos com as participantes da pesquisa para obtermos informações que incluíam ocorrência de fraturas ósseas, diagnóstico ou tratamento de osteoporose, comorbidades novas e uso de medicamentos. No quinto ano do estudo foram realizadas visitas nas UBS para revisão da incidência de fratura das participantes do estudo. As fraturas incidentes relatadas foram confirmadas por exames de imagem ou relato cirúrgico nos hospitais do município.

3.6 LOGÍSTICA DO ESTUDO

O recrutamento foi realizado conforme descrito no item 3.2. A população foi avisada do estudo através de anúncios nas UBS do seu território e convite por parte dos 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 solicitava-se a aquisição e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Foram então aplicados os questionários iniciais. Após, foi realizado contato telefônico anualmente por cinco anos com as participantes.

3.7 REGISTRO E PROCESSAMENTO DOS DADOS

Para a coleta e registro dos dados foi utilizado um questionário previamente elaborado. O banco de dados foi digitado em uma planilha eletrônica do tipo Excel, posteriormente transformada em banco de dados tipo planilha do SPSS. Os dados foram checados para inconsistências e 40 questionários foram digitados duplamente. Não foram encontrados erros de digitação, para controle da qualidade dos dados.

3.8 CÁLCULO DA AMOSTRA

O número mínimo de sujeitos a ser incluído no estudo de incidência foi 763 e este foi calculado considerando-se p_0 igual a 0,1, p igual a 0,3, erro beta 0,1 e erro alfa 0,05.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As incidências de fraturas foram descritas por 1000 pacientes/ano. Os fatores associados a fraturas estão descritos como média (desvio padrão), mediana (intervalo interquartil), taxa de prevalência. Os testes exato de Fisher, t de Student e Mann-Whitney foram utilizados para avaliar possíveis fatores associados a fraturas. Modelos de multivariados de Regressão de Cox foram calculados para todos os fatores que apresentaram um valor de $P < 0,1$. Estes fatores foram então, incluídos em modelos de regressão logística tipo *Backward* Condicional. Os resultados desses modelos foram expressos em *Hazard Ratio* e intervalo de confiança de 95% [HR (IC95%)]. A área abaixo da curva ROC foi utilizada para avaliar a acurácia do algoritmo FRAX em nossa população. 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, Brasil.

3.10 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 e aprovado pelo CEP UFSM e NEPeS da Secretaria de Saúde de Santa Maria (anexo A).

4. ARTIGO 1

O artigo ***Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: the Incidence Study in Primary Care***, foi publicado no formato de carta, de acordo com as normas da revista (Anexo C), por se tratar do seguimento das pacientes incluídas no artigo **Impacto da obesidade nas fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa: um estudo de base populacional no município de Santa Maria** (COPÊS, 2015), que compuseram a minha dissertação de mestrado. O resumo e a tabela a seguir visam situar o leitor no contexto do artigo anteriormente publicado.

Resumo artigo da dissertação de mestrado:

IMPACTO DA OBESIDADE NAS FRATURAS ÓSSEAS EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: UM ESTUDO DE BASE POPULACIONAL NO MUNICÍPIO DE SANTA MARIA

Contexto: Obesidade e osteoporose são desordens crônicas com aumento da prevalência mundialmente. No passado, acreditava-se que a obesidade fosse fator protetor contra fraturas. Entretanto, o aumento da prevalência de fraturas osteoporóticas reportada em mulheres pós-menopausa obesas sugere que o ganho ponderal possa não ser um fator protetor para fraturas ósseas.

Objetivos: Estudar a associação entre obesidade e fraturas ósseas nas mulheres pós-menopausa do município de Santa Maria/RS.

Métodos: Este foi um estudo transversal realizado na cidade de Santa Maria, paralelo 29°, Sul do Brasil, no período de 01 março a 31 de agosto de 2013. Foram incluídas mulheres com idade igual ou maior a 55 anos, na pós-menopausa e que frequentassem a unidade básica de saúde de seu território. Mulheres com déficit cognitivo, com dificuldade de comunicação e que ainda menstruassem foram excluídas. Os dados foram obtidos através de questionários do estudo “The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women” com a permissão do “Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School”. Peso e altura foram mensurados de acordo com os protocolos da Organização mundial de Saúde. Fraturas ósseas (excluindo mãos, pés, e cabeça) que ocorreram após os 45 anos foram considerados como desfecho.

Resultados: Foram elegíveis 1057 mulheres das quais 984 tiveram seu IMC aferido. A média (desvio padrão) da idade e IMC das mulheres incluídas no estudo foram 67,1 (7,6) anos e 29,2 (5,5) kg/m², respectivamente. A prevalência de obesidade (IMC maior ou igual a 30 kg/m²) foi 39,6%. A prevalência de fraturas em obesas e não obesas foi similar (17,3% versus 16%); 41,4% de todas as fraturas ocorreram em mulheres obesas. Mulheres pós-menopausa obesas tiveram uma contribuição substancial para o número total de fraturas prevalentes nessa população. Não houve associação entre os sítios de fratura e o IMC. Idade e alguma dificuldade para mobilidade foram fatores associados a fraturas ósseas em mulheres obesas.

Conclusões: Nossos resultados demonstram que a obesidade não é fator de proteção para fraturas ósseas em mulheres pós-menopausa.

Tabela 1 - Características das mulheres obesas e não obesas (adaptado)

Característica	Não obesas	Obesas	P
Idade, anos, média, (DP)	67,9 (8)	65,7(6,8)	<0.0001
IMC, kg/m², média, (DP)	25.7 (2.9)	34.7 (4.0)	<0.0001
Comorbidades, % (n)	65.1 (368/565)	77.1 (283/367)	<0.0001
Artrite reumatoide, % (n)	12.8 (76/595)	13.3 (51/383)	0,44
Diabetes mellitus, % (n)	2.7 (16/594)	6.5 (25/385)	<0.0001
Cardiopatia isquêmica, % (n)	12.1 (72/594)	12.2 (47/385)	0,52
História familiar de fraturas, % (n)	10.3 (60/582)	10.8 (41/379)	0,44
Quedas no último ano, % (n)			
1 x	18.7 (111/595)	15.8 (61/387)	0,25
>= 2 ou mais	31.1 (185/595)	35.7 (138/387)	
Internações no último ano	19.9 (117/589)	19.1 (73/382)	0,80
Estado geral de saúde pior	38.5 (224/582)	46.3 (174/367)	<0,05
Piora da saúde no último ano	24.7 (143/579)	34.4 (129/375)	<0.0001
Uso dos braços para levantar da cadeira	28.9 (168/582)	43.4 (163/376)	<0.0001
Mobilidade prejudicada	19.3 (112/579)	35.8 (136/380)	<0.0001
Sedentarismo	28.8 (171/574)	38.5 (144/374)	<0,01
Escolaridade, % (n)			
<=8 anos	76.1 (423/556)	75.9 (264/348)	0,99
8-12 anos	17.4 (97/556)	17.8(62/348)	
>= 12 anos	6.5 (36/556)	6.3 (22/348)	
Tabagismo	15.3 (91/593)	6.5 (25/384)	<0.0001
Alcoolismo	0.2 (1/592)	0.3 (1/383)	1,00
Fraturas totais	16.0 (95/594)	17.3 (67/387)	0,60
Fraturas maiores	10.6 (63/594)	11.9 (46/387)	0,54

IMC: índice de massa corporal; DP: desvio-padrão.

Artigo **Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: the Incidence Study in Primary Care**, na forma de carta:

Letter to the Editor

Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: the Incidence Study in Primary Care

Rafaela Martinez Copês¹, Fabio Vasconcellos Comim², Juliet Elizabeth Compston³,
Melissa Orlandin Premaor², ✉

Affiliations:

1. Department of Clinical Medicine, Federal University of Santa Maria, Santa Maria (Brazil).
2. Department of Clinical Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte (Brazil).
3. Department of Medicine, Cambridge Biomedical Campus, University of Cambridge, Cambridge (United Kingdom)

✉ CORRESPONDING AUTHOR:

Melissa Orlandin Premaor, MD PhD

Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Avenida Professor Alfredo Balena, 190 – sala 246

Belo Horizonte/ MG, Brazil.

Phone: 00 55 31 34099746

e-mail: premaor@medicina.ufmg.br

MAXIMUM WORD LENT 500 Words including references

Dear Editor

The belief that obesity is associated with protection against fractures has been challenged in the past decade. Following the report of a high prevalence of fractures in obese women in the UK (1), similar fracture frequencies between obese and non-obese women were demonstrated (2). Moreover, it has been shown that the risk of fracture in obese people is site-dependent (3). In our study published in this journal in 2015 (4), we described a similar prevalence of fractures among obese and non-obese women attending primary care in the municipality of Santa Maria, southern Brazil. The aim of this letter is to update these data by reporting the incidence of

fractures in this cohort. The methodology of the baseline assessments is described in the cross-sectional study (4). The follow-up study was approved by the Ethics Committee. For the cohort study, the volunteers were followed by annual telephone contact. In the fifth year of the study, visits were made to primary care clinics to review the incidence of fractures. Reported incident fractures were confirmed by X-ray or surgical report in the municipality hospitals. Between March 1 and August 31, 2013, 1057 post-menopausal women aged 55 and over attending primary care were recruited for this study. Of the 984 who had their BMI measured, 797 (39.4% obese, BMI \geq 30 kg/m²) were followed for a mean of 3.2 years (range 1.1 to 5.6 years). The incidence of fractures was similar among obese and non-obese women (24.2 per 1000 person/year vs. 22.9 per 1000 person/year, respectively; $p=0.864$ – Kaplan Meier). As in the baseline study, fractures in obese women accounted for 40.7% of the fracture burden in our cohort. The crude obesity hazard ratio (HR) for fractures was 1.05 (0.61 – 1.80; $p=0.865$), and the HR adjusted for age, fractures, falls, and previous fractures was 1.06 (0.61 – 1.85, $p=0.835$). These data are consistent with the literature (5), supporting the fact that obesity is not protective against fractures in postmenopausal women.

1. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):292-297.
2. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124(11):1043-1050.
3. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):294-300.
4. 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.
5. Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):414-419.

5. ARTIGO 2 - INCIDENCE OF FRACTURES IN WOMEN IN THE POST-MENOPAUSE: A COHORT STUDY IN PRIMARY CARE IN SOUTHERN BRAZIL

Authors:

Rafaela Martinez Copês¹, ORCID 0000-0001-7033-6472

Fabio Vasconcellos Comim², ORCID 0000-0002-2726-233X

Nayara Silveira Barrios¹

Ana Elize Barin¹, ORCID 0000-0001-5491-6039

Tamires Tolazzi Martins¹, ORCID 0000-0002-5498-3888

Melissa Orlandin Premaor², ✉, ORCID 0000-0002-0770-9202

Affiliations:

¹Department of Clinical Medicine, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil

²Department of Clinical Medicine, Medical School, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

CORRESPONDING AUTHOR:

Melissa Orlandin Premaor, MD PhD

Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Avenida Professor Alfredo Balena, 190 – sala 246

Belo Horizonte/ MG, Brazil.

Phone: 00 55 31 34099746

e-mail: premaor@medicina.ufmg.br

Declarations

Funding

This study was funded by grants from the Federal University of Santa Maria (edital FIPE/CCS 2013) and from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (472211/2013-7 and 307057/2013-5). The funding sources had no role in the design, conduct, or analysis of our study or in the decision to submit this manuscript for publication.

Ethics approval

Approval for this study was obtained from the Federal University of Santa Maria Ethics Committee; CAAE 04320312.2.0000.5346/ 178.658] and from the Municipality of Santa Maria City [Núcleo de Educação Permanente em Saúde (Ofício 492/2012/SMS/NEPeS) da Secretaria de Saúde da prefeitura de Santa Maria].

Competing interests

The authors declare no competing financial interests.

Contributorship statement

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr^a Premaor had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Data Availability: The study spreadsheets will be made available upon request.

Summary

The incidences of total fracture, major fracture, and hip fractures in primary care in Southern Brazil were 22.3, 15.0, and 3.3 per 1000 person/year. The FRAX algorithm showed an adequate discriminatory capacity for the identification of these fractures.

Abstract

Introduction

Few studies are evaluating the incidence of fractures in Latin America and Brazil. This study aimed to estimate the incidence of bone fractures in postmenopausal women seen in primary care and evaluate the FRAX algorithm's performance in these women.

Methods

A cohort study was carried out in the municipality of Santa Maria, Southern Brazil. Postmenopausal women aged 55 years and over who attended primary health care were included. The recruitment period was from March 1 to August 31, 2013, and the

participants were followed for five years. The fracture risk was calculated using the FRAX algorithm. The reported incident fractures were confirmed by imaging studies or surgical reports.

Results

From the 1057 women recruited for the study, 854 were followed. They contributed to 2732 person/year. The mean follow-up time was 3.2 years (SD 1.05). The incidences of total fractures, major fractures, and hip fractures were 22.3, 15.0, and 3.3 per 1000 person/year. The most frequent fracture sites were the wrist, shoulder, and ribs. The fracture predictors were rheumatoid arthritis, previous fracture, and use of glucocorticoids. The discriminatory capacity of incident fractures calculated by FRAX without the inclusion of BMD was AUC 0.730 (95% CI 0.570, 0.890) for hip fracture and AUC 0.691 (95% CI 0.598, 0.784) for major fractures.

Conclusion

In our study, the FRAX algorithm showed an adequate discriminatory capacity to identify incident fractures in primary care. The incidence of fractures found in our study appears to be lower than that reported in North America and Europe.

Introduction

Osteoporosis is characterized by low bone mass associated with bone microarchitecture abnormalities [1, 2], increasing the risk of fragility fractures. Osteoporosis is a worldwide public health problem, which has increased with the aging of the population and leads to several thousand fractures each year, associated with high costs of the health system, functional disability, and death [3, 4]. Although there are guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis, which could reduce the incidence of fractures by more than 70% [5-7], this disorder remains underdiagnosed and undertreated [3, 8, 9]. It is estimated that by 2060, the elderly population will increase by more than three times [10]. As age is an important risk factor for osteoporosis [2], there is a tendency to increase the number of cases with the aging population, consequently increasing fractures.

An important strategy to address the treatment gap in preventing fractures is to identify individuals at high risk for fractures [8]. There are several instruments

described in the literature to assess this risk [11]. The Fracture Risk Assessment (FRAX®) tool is recommended by the World Health Organization (WHO), and its use has been validated in Brazil [12, 13]. Nevertheless, the assumptions used to validate the Brazilian model make some authors concerned about its capacity of discriminating incident fractures [14, 15]. Only four studies were used to estimate the incidence of hip fractures, and the major fractures model was validated using the Sweden's major fracture rates. To validate this model it was assumed that the Brazilian rate of other non-hip fractures is similar to Sweden's [13]. For this reason, its use is not yet widely used in Brazil.

Furthermore, knowledge of osteoporotic fractures' epidemiology is essential for planning preventive actions and treatment strategies, but these data are still scarce in Latin America and Brazil [16, 17]. Due to the Brazilian population's genetic and cultural characteristics, it is possible that epidemiological data from other populations cannot be translated to Brazil. Therefore, this study's objective was to establish the incidence of bone fractures in the population of postmenopausal women seen in primary care, evaluate the epidemiological characteristics of fractures in this population, and evaluate the performance of the FRAX algorithm in this population.

Patients and methods

A cohort study was conducted in the municipality of Santa Maria, Southern Brazil. Postmenopausal women aged 55 years and over who attended primary care at least once in previous 24 months were included. Women with cognitive impairment or communication difficulties were excluded. The recruitment period was from March 1 to August 31, 2013. Participants were followed from September 1, 2013, until July 31, 2018. The calculated number of subjects to be included in the incidence study was 763. It was calculated considering p_0 equal to 0.1, p equal to 0.3, beta error 0.1, and alpha error 0.05.

This study was approved by the Center for Permanent Education in Health (Official Letter 492/2012 / SMS / NEPeS) of the Secretariat of Health of Santa Maria and by the Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria (CAAE 11166012.6.0000.5346). All study procedures are in accordance with the Declaration of Helsinki and resolution 466/12. Free and informed consent was obtained from all participants.

A questionnaire was applied at the baseline visit. It contained information on socio-demographic characteristics, health-related lifestyle habits, history of previous bone fracture, family history of fractures, age at menarche and menopause, use of medications, and comorbidities diagnoses [18]. This questionnaire was translated into Portuguese by researchers with authorization from researchers in the GLOW study and The Center for outcomes Research, University of Massachusetts, Medical School [19]. Weight and height were measured at the baseline following the recommendations of the World Health Organization [20]. BMI was calculated using the formula weight in kg divided by the square of height in meters. Alcohol abuse was defined as the intake of more than three units a day. Glucocorticoid use was defined as the daily use at least 7.5 mg of prednisone or equivalent. The fracture risk was calculated using the fracture risk assessment tool (FRAX® - WHO, <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>) without adding the density value bone mineral (BMD) [13, 21]. The falls variable was considered as the occurrence of more than two falls in 12 months prior the questionnaire application [22].

After the initial evaluation, annual telephone contact was made for five years with the research participants to obtain information that included bone fractures, diagnosis or treatment of osteoporosis, new comorbidities, and use of medications. In the fifth year of the study, visits were made to the primary care clinic to review the study participants' fracture incidence.

The reported incident fractures were confirmed by imaging scans or surgical reports in municipal hospitals. Frailty fractures were considered as those resulting from low impact trauma. Major fractures were those that occurred in vertebrae, femur, forearm, or humerus. Traumatic fractures that occurred in sites that have not been shown to be characteristic of bone fragility, such as facial bones, skulls, hands, and feet, were excluded from the analysis.

Statistical analysis

The incidence of fractures was described by 1000 patients/year. Factors associated with fractures are described as mean (standard deviation), median (interquartile range), and prevalence rate. Fisher's exact test, Student's t, and Mann-Whitney tests were used to assess possible factors associated with fractures. Cox regression

multivariate models were calculated for all factors that had a value of $P < 0.1$. The studied outcome was total fracture. These factors were then included in Conditional Backward Cox regression models. These models' results were expressed in Hazard Ratio and 95% confidence interval [HR (95% CI)]. The area under the ROC curve was used to assess the FRAX algorithm's discrimination in our population. Significant associations were considered when $P < 0.05$. The statistical analysis was performed using version 19.0 of the statistical program IBM SPSS for Windows, IBM Brazil.

Results

Of the 1301 women invited to participate, 1057 women were eligible for the study (Figure 1). Eight hundred fifty-four women were followed and contributed to 2732 person/year. The mean follow-up time was 3.2 years (SD 1.05; minimum 1.1, maximum 5.6). During this period, 62 fractures occurred in 58 women. The characteristics of the women included in the study are described in table 1.

The incidences of total fractures and major fractures in our study were 22.3 and 15.0 fractures per 1000 person/year, respectively. The most frequent fracture sites were wrist, shoulder, and ribs (Table 2). Hip fractures were the fourth most frequent site with an incidence of 3.3 fractures per 1000 person/year

In the univariate analysis, the presence of rheumatoid arthritis, falls, previous fracture, and glucocorticoid use were associated with an increased risk of fractures (Tables 1 and 3). Rheumatoid arthritis, previous fracture, glucocorticoid use, and education level remained in the multivariate model. However, only rheumatoid arthritis, previous fracture, and glucocorticoid use were risk factors for fractures in our study.

In our study, women who fractured had absolute 10-year fracture risk scores calculated by the higher FRAX algorithm than women who did not fracture. These values were higher for both major fractures [median (IQR)] 7.6 (3.8; 14) vs. 4.2 (2.9; 6.6), $P < 0.0001$, as for hip fractures 3.8 (1.1; 6.2) vs. 1.1 (0.5; 2.4), $P < 0.017$. The areas under the ROC curve (AUC) for the risk of major fracture and risk of hip fracture calculated by the FRAX algorithm in our study were 0.691 (95% CI 0.598 to 0.784, $p < 0.0001$) and 0.730 (0.570 to 0.890, $p < 0.018$).

Discussion

Our study evaluated the incidence of fractures in primary care in a municipality located in southern Brazil. We found an incidence of femur fractures, major fractures, and total fractures of, respectively, 3.3, 15, and 22.3 per 1000 person/year. Participants with previous fracture, rheumatoid arthritis, or using glucocorticoids were at higher risk for a new fracture. Besides, the FRAX algorithm showed a good ability to discriminate hip fractures and major fractures in our population.

Most epidemiological studies conducted in Brazil are either cross-sectional or included only hip fractures. The incidence of hip fractures found in our study was slightly higher than that found in three studies used to build the FRAX Brazil and less than that of the fourth study [13]. These studies were carried out in different regions of the country, and the incidence of hip fractures in these studies was 2.02 (South region), 2.07 and 2.75 (Northeast region), and 5.0 (Southeast region) [13]. More recent studies carried out in South Brazil, using data from patient records or hospital admissions, describe an incidence of femoral fractures in women per 1000/habitants of 2.51 and 2.69, respectively [23, 24]. This difference may have been caused by our study's prospective design, which is less prone to under-registration of case bias. To our best knowledge, no published Brazilian prospective studies are assessing the incidence of major fractures. Domiciano et al. evaluated non-vertebral fractures' incidence (included hip, proximal humerus, rib, and forearm and excluded spine fractures) in a prospective Brazilian population-based elderly cohort [25]. They found an incidence of 15.6 fractures per 1000 person/year [25].

The epidemiology of fractures varies widely among different countries [2, 26]. It is believed that this is due to the different risk factors associated with differences between ethnicities, environmental, and cultural factors [2]. In a systematic review of the literature, Morales-Torres et al. described a significant variation in the frequency of hip fractures in Latin America reported by studies of different designs in different countries (0.53 to 444 in hospital-based studies in Colombia, Chile, Mexico, Panama, Peru, and Venezuela) [16]. The incidence of hip fractures described by these authors in population-based studies in Argentina that included women over 50 years old was slightly higher than ours, varying between 3.79 to 4.42 per 1000 inhabitant/year [16]. In comparison to the incidence of hip fractures reported in other continents, the

incidence found by our study was approximately two times less than that reported in populations in the northern hemisphere [26-29]. They were also lower than the annual incidence in Hong Kong (China) and Reykjavik (Iceland), which was 4.28 and 6.96 per 1000 inhabitants [30]. However, they were higher than the annual incidence of Beijing (China) and Budapest (Hungary), which was 0.69 and 3.16 per 1000 inhabitants, respectively [30].

The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) was a multicenter study carried out in 10 countries, including 60,393 women aged ≥ 55 years [31]. In this study, the incidence of major fractures was considerably higher than that found in our study, 31.48 fractures per 1000 participants [31]. This incidence also varied according to the region studied (29.7 fractures per 1000 participants in North America, 30.86 fractures per 1000 participants in Northern Europe, 29.0 and fractures per 1000 participants in Southern Europe) [31]. The incidence found in our study being closer to the incidence in North America. Further, the most frequent fracture sites described by the GLOW study (wrist, ankle, and rib) also differed in part from those found in our study (wrist, humerus, and rib) [31].

Although the clinical risk factors for fractures found in Brazilian studies are similar to those observed in international settings, most of the risk factors for fractures described in our country are derived from cross-sectional studies. In The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS), a large cross-sectional population-based study ($n = 2420$), the factors associated with fracture were advanced age, family history of hip fracture, early menopause, sedentary lifestyle, low quality of life, high intake of phosphorus, diabetes mellitus, current use of benzodiazepines, and recurrent falls [32]. In another cross-sectional study conducted in primary care that evaluated 4,332 women over 40 years old at São Paulo, Brazil, the factors associated with fracture were advanced age, menopause, family history of hip fracture, and low bone mineral density [33]. The São Paulo Ageing and Health (SPAH) study is one of the few studies that prospectively evaluate incident fractures' predictors [25]. They found age, previous fracture, and hip BMD as predictors of non-vertebral fractures.

The FRAX algorithm was made available for use in Brazil in 2015 [13, 21]. Although its use is recommended by WHO and the Brazilian Association of Bone Health Assessment and Osteometabolism (ABRASSO), there is still much questioning about

this tool's ability to identify incident fractures in the Brazilian population. Some authors question that the FRAX tool has been calibrated to Brazil with only four epidemiological studies that evaluated femur fractures [14, 15]. Moreover, the Brazilian FRAX calibration for major fractures was performed based on the Swedish population's frequencies [13]. However, in our study, we found an AUC of 0.730 for hip fractures and 0.691 for major fractures. These findings are similar to those found in other countries that have effectively adopted the use of FRAX [34]. In a study that assessed the discriminatory capacity of FRAX in the Manitoba cohort of Canada, the AUC of FRAX calculated for major fractures without the addition of BMD was 0.652 (95% CI 0.636, 0.668) [34]. Further, using data from the Women's Health Initiative Observational Study, Crandall et al. found an AUC for FRAX calculated without BMD equal to 0.666 (95% CI 0.660, 0.671) for major incident fractures and 0.762 (95% CI 0.751, 0.773) for incident hip fractures [35]. It is important to note that AUCs greater than 0.7 are considered to have a good capacity for discrimination [36]. These AUC thresholds have been used to establish instruments for risk stratification in other clinical practice areas. An excellent example of this applicability is the widely used risk stratification tool recommended by the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force (ACC / AHA), which has an AUC of 0.713 for African American men [37].

Our study has some limitations. In our cohort, we only evaluated clinical vertebral fractures. For this reason, the incidence of these fractures is likely underestimated since only 25-30% of vertebral fractures are symptomatic and reach medical attention [38]. As the frequency of clinical vertebral fractures makes up the estimate of major fractures, these may also be slightly underestimated. However, in our country, access to morphological evaluation of the spine is still limited, and its performance is not recommended in primary care settings. For this reason, our data reflect real-life findings in primary care in our country. Another limitation of our study was that we could not have performed the competitive mortality assessment because we did not have access to the complete mortality data for these patients.

As for our study's strengths, we can highlight our study's design, which in our knowledge, is one of the few studies that prospectively evaluated the incidence of fractures in our country. Furthermore, we obtained a balanced and well representative sample of primary care, which facilitates the generalization of our

findings concerning the FRAX algorithm that was designed to be used in this scenario. And, finally, the confirmation of fractures by imaging exams or surgical reports in municipal hospitals.

In conclusion, the incidence of total fractures and major fractures in our study appears to be lower than the incidence found in North America and Europe. Hip fractures were the fourth most frequent site with an incidence behind the wrist, shoulder, and rib fractures. The risk factors for fracture in our study are parallel to those described in other countries (previous fracture, rheumatoid arthritis, or the use of glucocorticoids). Also, the FRAX algorithm showed an adequate discriminatory capacity to identify incident fractures in primary care.

References

1. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137-1141
2. Compston JE, McClung MR, Leslie WD (2019) Osteoporosis. *Lancet* 393:364-376
3. Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey EV (2014) The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res* 29:1926-1928
4. Camargo MB, Cendoroglo MS, Ramos LR, de Oliveira Latorre Mdo R, Saraiva GL, Lage A, Carvalhaes Neto N, Araujo LM, Vieira JG, Lazaretti-Castro M (2005) Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Osteoporos Int* 16:1451-1460
5. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, et al. (2017) Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 57 Suppl 2:452-466
6. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D (2019) Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 104:1595-1622
7. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. (2017) UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 12:43

8. McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, et al. (2021) The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int* 32:251-259
9. Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM (2004) Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. *Osteoporos Int* 15:120-124
10. Estatística I-IBdGe (2020) Projeção da População - <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. 2020
11. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cauley JA, Chamoun N (2017) Worldwide Fracture Prediction. *J Clin Densitom* 20:397-424
12. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Cooper C, McCloskey EV, Epidemiology, Quality of Life Working Group of IOF (2014) Worldwide uptake of FRAX. *Arch Osteoporos* 9:166
13. Zerbin CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA (2015) Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos* 10:224
14. Abergaria BH, Paula FJA (2019) The Algorithm: FRAX Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 41:467-468
15. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, Oliveira RM, Menezes PR, Pereira RM (2014) Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. *The Sao Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. Osteoporos Int* 25:2805-2815
16. Morales-Torres J, Gutierrez-Urena S, Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for R (2004) The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int* 15:625-632
17. Pinheiro Mde M, Eis SR (2010) Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54:164-170
18. Hooven FH, Adachi JD, Adami S, et al. (2009) The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int* 20:1107-1116
19. WARE JEK, M.; DEWEY, J.E. (2000) How to score version 2 of the SF36 Health Survey. *Quality Metric Lincoln*:
20. (2008) WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO STEPS SURVEILLANCE, Part 3: Training and Practical Guides, Section 3: Guide to physical Measurement.

21. Clark P, Denova-Gutierrez E, Zerbini C, et al. (2018) FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int* 29:707-715
22. Schwartz AV, Villa ML, Prill M, Kelsey JA, Galinus JA, Delay RR, Nevitt MC, Bloch DA, Marcus R, Kelsey JL (1999) Falls in older Mexican-American women. *J Am Geriatr Soc* 47:1371-1378
23. Silva DMW, Lazaretti-Castro M, Freitas Zerbini CA, Szejnfeld VL, Eis SR, Borba VZC (2019) Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. *Arch Osteoporos* 14:47
24. Oliveira CC, Borba VZC (2017) Epidemiology of Femur Fractures in the Elderly and Cost to the State of Parana, Brazil. *Acta Ortop Bras* 25:155-158
25. Domiciano DS, Machado LG, Figueiredo CP, Caparbo VF, Oliveira RM, Menezes PR, Pereira RMR (2020) Incidence and risk factors for osteoporotic non-vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The Sao Paulo Ageing and Health (SPAH) study. *Osteoporos Int*
26. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B, Kanis JA (2013) Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8:136
27. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ (1985) Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 7:178-208
28. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E (1980) Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res* 163-171
29. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, Stensvold I, Meyer HE (2001) Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone* 29:413-418
30. Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, et al. (1999) International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. *Osteoporos Int* 9:242-253
31. Pfeilschifter J, Cooper C, Watts NB, et al. (2012) Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among

postmenopausal women: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Osteoporos Int* 23:2179-2188

32. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB (2009) Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int* 20:399-408

33. Pinheiro M. N, E., Machado, F., Omura, F., Yang, J, Szejnfeld, J, Szejnfeld,V (2010) Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saúde Pública* 44:479-485

34. Leslie WD, Lix LM, Binkley N (2020) Comparison of screening tools for optimizing fracture prevention in Canada. *Arch Osteoporos* 15:170

35. Crandall CJ, Larson J, Cauley JA, Schousboe JT, LaCroix AZ, Robbins JA, Watts NB, Ensrud KE (2019) Do Additional Clinical Risk Factors Improve the Performance of Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) Among Postmenopausal Women? Findings From the Women's Health Initiative Observational Study and Clinical Trials. *JBMR Plus* 3:e10239

36. Mandrekar JN (2010) Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol* 5:1315-1316

37. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129:S49-73

38. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd (1992) Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 7:221-227

Table 1. Baseline characteristics of the studied women according to fractures

Characteristic	Without fracture n = 796	With fracture n = 58	P
Age ^a	66.7(7.4)	68.8(8.2)	0.060
BMI ^a	29.1(5.4)	29.2(6.7)	0.956
Comorbidities ^b	69.7%	71.9%	0.881
Diabetes mellitus ^b	21.3%	19.0%	0.742
Rheumatoid Arthritis ^b	10.2%	29.8%	<0.0001
Glucocorticoid use ^b	2.2%	10.5%	0.003
Family history of fracture ^b	10.1%	12.1%	0.651
Falls ^c			
1 in past year	17.6%	24.1%	0.019
≥ 2 in past year	30.5% (185/595)	43.1	
Previous Fracture ^b	14.8%	43.1%	<0.0001
Hospital admission in past year ^b	17.3%	28.1%	0.050
Fair/poor general health ^b	39.5%	48.3	0.212
Worsening of health in past year ^b	27.5%	37.9%	0.098
Arms assist ^b	33.4%	32.8%	1.0
Impaired mobility ^b	23.2%	31.0%	0.200
No exercise ^b	31.9%	32.8%	0.717
Education ^c			
< 8 yrs	73.2%	83.6%	0.083
≥ 8 <12 yrs	19.6%	16.4%	
≥ 12 yrs	7.2%	0%	
Tobacco use ^b	11.4%	10.3%	1.0
Alcohol abuse ^b	0.3%	0.0%	1.00
Health insurance ^b	57.5%	55.2%	0.784

The data are displayed as mean (SD) or % (n/ total n). BMI: Bone Mass Index

^aStudent's t test

^bFisher's exact test

^cChi square test

Table 2. Incidence of fractures in the postmenopausal women

Fracture site	Incidence 1000 person/year
Wrist	6.2
Humerus	4.8
Rib	4.4
Hip	3.3
Ankle	1.5
Clinical vertebral	0.7
Lower leg	0.7
Pelvis	0.4
Clavicle	0.4
Major fracture	15
Any fracture	22.3

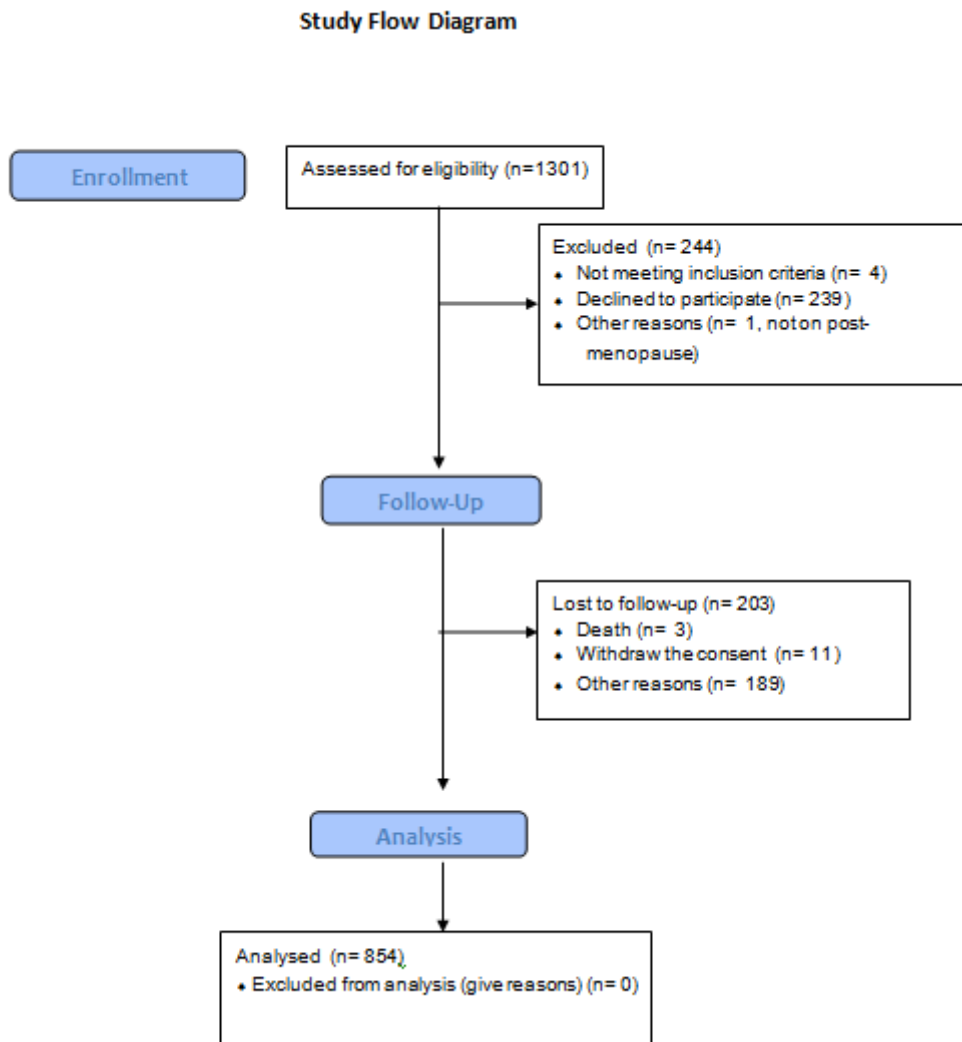
Table 3. Cox Regression analysis of factors associated with fractures in postmenopausal women

<i>Risk Factor</i>	Univariate ^A		Multivariate ^B	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Age	1.03(1.00-1.07)	0.057		
Rheumatoid arthritis	3.26(1.85-5.76)	<0.0001	2.39(1.29-4.45)	0.006
Glucocorticoid use	4.58(1.96-10.70)	<0.0001	3.86(1.56-9.53)	0.003
Hospital admission in past year^b	1.76(0.99-3.14)	0.055		
Worsening of health in past year	1.61(0.94-2.74)	0.079		
Falls^a	1.46(1.09-1.94)	0.011		
Previous Fracture	3.88 (2.31-6.52)	<0.0001	3.82(2.19-6.65)	<0.0001
Education	0.54 (0.29-1.01)	0.054	0.56(0.30-1.04)	0.064

^AAll factors with a *P* < 0.10 are displayed in this column

^BBackward Conditional Cox Regression models including all variables with a *P* < 0.10 were performed. Variables that remained in the model are described in this column.

^aat least on fall in the previous year; ^b at least one night in the hospital in the previous year;

Figure 1. Flow chart of the studied women

6. DISCUSSÃO

O presente estudo foi uma coorte de 5 anos que avaliou a incidência de fraturas ósseas e a relação da obesidade e fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa do município de Santa Maria, sul do Brasil. Este estudo objetivou aumentar o conhecimento sobre as fraturas de fragilidade no sul do Brasil, avaliar o impacto da obesidade nas fraturas ósseas e a auxiliar na compreensão da epidemiologia da osteoporose no país.

Este estudo apresentou resultados de incidência de fraturas consistentes com a literatura, apesar de termos encontrado uma incidência de fraturas totais e maiores inferior aos dados da literatura internacional, como os evidenciados pelo estudo GLOW, no qual a taxa de incidência de fraturas totais foi de 56 por 1000 habitantes por ano e destas aproximadamente metade foram fraturas maiores (86% não quadril, não vertebral, 8% vertebrais e 6% quadril), aproximadamente o dobro da encontrada em nosso estudo. Entre as regiões apresentadas no estudo GLOW nossos dados ficaram mais próximos aos do norte da Europa. A proporção ajustada de incidência de fraturas maiores após os 45 anos foi maior na América do Norte do que no norte e sul da Europa sugerindo que possa haver diferenças regionais entre a incidência de fraturas com populações diferentes e por isso a importância de estudos regionais (PFEILSCHIFTER, 2012). Em relação aos sítios de fraturas incidentes mais comuns no estudo GLOW foram punho, tornozelo e costela, (PFEILSCHIFTER, 2012) dados estes semelhantes ao apresentado em nosso estudo que também teve como fratura mais incidente a de punho, seguida de ombro e costela.

A fratura de quadril é a mais grave das fraturas osteoporóticas. A maioria é causada por quedas de própria altura e ocasionalmente ocorre espontaneamente (HERNLUND, 2013). A incidência de fraturas de fêmur em Santa Maria foi semelhante a outros estudos realizados no Brasil e América Latina. Comparando com os estudos utilizados para construção do FRAX Brasil, realizados nas cidades de Porto Alegre, localizada no sul, Sobral e Fortaleza no nordeste e Marília no sudeste, em que a taxa de fratura de quadril em mulheres por 1000 habitantes foi de 2,02; 2,07; 2,75 e 5, respectivamente (PINHEIRO, 2009A). Nosso estudo evidenciou taxa um pouco acima das cidades do Sul e Nordeste e abaixo do Sudeste. Também tivemos uma taxa maior que a taxa nacional de 2,25 segundo o DATASUS

(OLIVEIRA; BORBA, 2017). Nossa taxa de incidência de fraturas de quadril em mulheres pós-menopausa também foi maior do que a de outros estudos realizados no sul do Brasil, como o de Oliveira e cols, no estado do Paraná, em que a incidência de fratura femoral em mulheres por 1000 habitantes com mais de 60 anos de 2,51 (OLIVEIRA; BORBA, 2017) e o de Silva e cols, em Joinville, em que a taxa de incidência de fratura de quadril para mulheres com mais de 50 anos foi de 2,69/1000 habitantes (SILVA, 2019).

Quando comparado com os dados da América Latina, no estudo de revisão da literatura de Morales-Torres e cols, com informações de 20 países, nossos dados foram semelhantes aos encontrados em tal estudo que evidenciou a taxa de fratura de quadril em mulheres com mais de 50 anos por 1000 habitantes variando entre 3,79 e 4,42 em estudos de base populacional na Argentina e 0,53 e 4,44 em estudos de base hospitalar na Colômbia, Chile, México, Panamá, Peru e Venezuela (MORALES-TORRES; GUTIÉRREZ-UREÑA, 2004). Separadamente nossos dados ficaram mais próximos dos encontrados na Argentina.

Comparativamente à literatura internacional, nossos dados de fratura de quadril incidentes foram aproximadamente 2 vezes menores do que as reportadas por populações caucasianas do hemisfério norte (GALLAGHER, 1980, JOHNELL, 1992; LOFTHUS, 2001, KANIS, 2008). Também foram menores do que a incidência anual em Hong Kong (China) e Reikjavik (Islândia), que foi de 4,28, 6,96 por 1000 habitantes, respectivamente. Entretanto, foram maiores que a incidência anual de Beijing (China) e Budapeste (Hungria), que foi de 0,69 e 3,16 por 1000 habitantes, respectivamente (SCHWARTZ, 1999).

Na América Latina a mortalidade da fratura de quadril no primeiro ano pós fratura variou entre 17-37% (MORALES-TORRES; GUTIÉRREZ-UREÑA, 2004) e no Brasil variou entre 20% e 30% quando comparada com a população geral, (VIDAL, 2006, GARCIA, 2006, FORTE, 2008). Essas taxas são similares em estudo realizado no município de Santa Maria em que a mortalidade foi de aproximadamente 20% (RIBEIRO, 2014). Além da alta taxa de mortalidade, as fraturas de quadril levam a incapacidade funcional, piora da qualidade de vida e aumento dos custos de saúde.

Nosso estudo apresentou uma incidência de fraturas vertebrais aproximadamente 10 vezes menor em relação a outros estudos internacionais como o Arzoxifeno Generations Trial, um estudo de coorte de 5 anos, que evidenciou uma taxa de incidência por 1000 habitantes ano de 7,7 (ARANTES, 2016), o estudo

EPOS, que foi de 10,7 (FELSENBERG, 2002) e o estudo Rotterdam que foi de 14,7. (VAN DER KLIFT, 2002). Entretanto, no estudo Rochester, a incidência de fraturas vertebrais sintomáticas foi de 1,45 por 1000 pessoas ano (COOPER, 1992). Comparando com a literatura nacional, outros 2 estudos foram feitos analisando a incidência de fratura vertebral no Brasil, 1 deles foi realizado em São Paulo e encontrou uma taxa de incidência de 41,7 fraturas por 1000 pessoas por ano e destas 70% eram vertebrais (PINHEIRO, 2006). Outro estudo brasileiro publicado por Domiciano (2014) encontrou uma incidência de fratura vertebral morfométrica de 40,1 para 1000 pessoas ano na população com mais de 65 anos moradoras de um bairro de São Paulo, sendo uma taxa 57 vezes maior que a nossa. Acreditamos que por não termos rastreado ativamente as fraturas vertebrais assintomáticas com raio X de coluna vertebral ou outro método equivalente, essa taxa em nosso estudo pode estar subestimada, já que apenas 25-30% das fraturas vertebrais são sintomáticas e chegam à atenção médica (COOPER, 1992).

Embora os fatores de risco clínicos para fratura encontrados em estudos brasileiros sejam similares àqueles observados no cenário internacional, sua epidemiologia na população brasileira ainda necessita mais estudos. Os fatores de risco encontrados em nosso estudo associados ao risco de fraturas foram semelhantes a outros estudos como BRAZOS, que identificou com fatores de risco a idade avançada, história familiar de fratura de fêmur, menopausa precoce, sedentarismo, baixa qualidade de vida, alta ingestão de fósforo, diabetes mellitus, uso atual de benzodiazepínicos e quedas recorrentes (PINHEIRO, 2009A). No estudo *The Latin America Vertebral Osteoporosis Study* (LAVOS) os fatores de risco foram perda de peso e fratura prévia (CLARK, 2010). No estudo SAPOS os fatores foram idade avançada, menopausa, história familiar de fratura de quadril e baixa densidade mineral óssea (PINHEIRO, 2010C).

Em relação à obesidade, esta não se mostrou como fator de proteção para fraturas ósseas. Estes dados confirmam os achados anteriores de que as fraturas em mulheres obesas contribuem significativamente para o total de fraturas na população (PREMAOR, 2010a). Entretanto, divergem parcialmente quando comparados com estudos prévios em outros aspectos. Em uma análise de registros médicos na Espanha, obesidade foi associada com um aumento de quase 30% no risco de fratura de úmero proximal (PRIETO-ALHAMBRA, 2011). Em um estudo transversal com 2235 mulheres pós-menopausa, o aumento do IMC foi associado

com um aumento significativo do risco de fratura de úmero e um menor risco de fratura de quadril, mas não foi vista relação entre IMC e fratura de punho ou tornozelo (GNUDI, 2009). Mulheres obesas no estudo GLOW tiveram aumento do risco de fraturas de tornozelo e coxa. Ainda neste estudo, tanto prevalência quanto incidência de fraturas tiveram taxas similares em obesas e não obesas. As fraturas em mulheres obesas foram responsáveis por 23% e 22% de todas as fraturas prévias e incidentes, respectivamente (COMPSTON, 2011). Na coorte de Tanaka *et al*, as fraturas de colo de fêmur e ossos longos diminuíram com o aumento do IMC enquanto houve uma pequena tendência de aumento para as fraturas vertebrais (TANAKA, 2013).

Dados de 4 estudos epidemiológicos brasileiros foram utilizados para estimar dados nacionais de fratura de quadril e auxiliar no modelo Brasil da ferramenta FRAX. Os estudos foram realizados nas cidades de Porto Alegre, localizada no Sul, Marília no Sudeste, Fortaleza e Sobral no nordeste brasileiro. Não houve diferenças significativas na incidência de fratura de quadril de acordo com a região. Desde o seu lançamento, o algoritmo de previsão de fraturas, FRAX, está em constante evolução para melhorar sua capacidade preditiva internacionalmente (SILVA,2019). Em nosso estudo o FRAX sem DMO apresentou uma acurácia semelhante a outros escores de risco utilizados, o que corrobora o seu uso na prática clínica.

Como pontos fortes deste estudo podemos citar o *n* inicial, a inclusão de mulheres de todas as regiões do município de Santa Maria, promovendo uma amostra representativa da população, além da taxa de adesão de 80% no seguimento e confirmação das fraturas auto-reportadas. Como limitações tivemos a falta de informação de possíveis fraturas e a causa do óbito das mulheres que perdemos o seguimento e também a possibilidade do número de fraturas vertebrais ter sido subestimado pois não foi realizado o rastreio das fraturas assintomáticas.

Considerando a alta incidência de fraturas osteoporóticas nas mulheres de Santa Maria e suas possíveis complicações como óbito, incapacidade e piora da qualidade de vida, este constitui-se um problema de saúde pública e é necessário considerar os estudos nacionais para auxiliar a desenvolver estratégias de diagnóstico, controle de fatores de risco e manejo precoce da osteoporose, para assim minimizar direta ou indiretamente os custos relacionados às fraturas.

Assim como ocorre mundialmente, nossa incidência de fraturas foi diferente da encontrada em outras regiões do país. Fatores genéticos e diferenças culturais e

ambientais podem explicar em parte essas diferenças. Mais estudos são necessários para melhor estimar as diferenças regionais e avaliar suas possíveis causas.

7. CONCLUSÕES

Neste estudo encontramos uma incidência de fraturas totais e fraturas maiores de 22,3 e 15,0 fraturas por 1000 pessoas/ano, respectivamente. As fraturas de quadril foram o quarto sítio mais frequente com uma incidência de 3,3 fraturas por 1000 pessoas/ano, atrás das fraturas de punho, ombro e costelas. Os fatores associados a um risco aumentado de fraturas foram a presença de artrite reumatoide, presença de fratura prévia e uso crônico de glicocorticoides. Obesidade não se mostrou fator protetor para fraturas ósseas em mulheres pós-menopausa. Além disso, os escores de risco absoluto de fraturas em 10 anos calculados pelo algoritmo FRAX foram mais altos nas mulheres com fraturas, corroborando o uso dessa ferramenta como preditor do risco de fraturas. Ressaltamos a importância dos estudos regionais para obter dados epidemiológicos da população local devido a grande miscigenação da população brasileira que impede muitas vezes que os dados sejam extrapolados de outras populações.

REFERÊNCIAS

ALBALA, C.; YÁÑEZ, M.; DEVOTO, E.; SOSTIN, C.; ZEBALLOS, L.; SANTOS, J.L. 1996. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. **Int J Obes Relat Metab Disord** 20:1027–32

ABEGUNDE, D.O.; MATHERS, C.D.; ADAM, T.; ORTEGON, M.; STRONG, K.; et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **Lancet**. 2007; (370):1929-38

ALBERGARIA, B. H.; CHALEM, M.; CLARK, P.; et al. Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America—current structure and future directions. **Archives of Osteoporosis**, v. 13, n. 1, 2018. Archives of Osteoporosis.

ARANTES, H. P.; GIMENO, S. G. A.; CHIANG, A. Y.; BILEZIKIAN, J. P.; LAZARETTI-CASTRO, M. Incidence of vertebral fractures in calcium and vitamin D-supplemented postmenopausal Brazilian women with osteopenia or osteoporosis: Data from arzoxifene generations trial. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 60, n. 1, p. 54–59, 2016.

BONEWALD LF, JOHNSON ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. **Bone**. 2008; 42, (4): 606-615.

BOUXSEIN, M.L.; SZULC, P.; MUNOZ, F.; THRALL, E.; SORNAY-RENDU, E.; DELMAS, P.D. Contribution of trochanteric soft tissues to fall force estimates, the factor of risk, and prediction of hip fracture risk. **J Bone Miner Res** 2007 Jun;22(6):825-31.

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.

BURGESS TL, QIAN Y, KAUFMAN S, RING BD, VAN G, CAPPARELLI C, ET AL. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. **J Cell Biol**. 1999; 145, (3): 527-538.

CERVELATTI C; BERGAMINI CM. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. **Clin Chem Lab Med** 2016;54(5): 739–753.

CLARK, P.; CONS-MOLINA, F.; DELEZE, M.; et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Mexican men. **Osteoporosis International**, v. 21, n. 9, p. 1523–1528, 2010.

COMPSTON, J.E.; WATTS, N.B.; CHAPURLAT R. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. **Am J Med**; 124(11):1043-1050, Nov 2011.

COMPSTON J. Obesity and fractures in postmenopausal women. **Curr Opin Rheumatol**. 2015;27(4):414-419.

COOPER C, ATKINSON EJ, O'FALLON WM, MELTON LJ, 3RD (1992) Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. **J Bone Miner Res** 7: 221-227.

COPEL 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.

COSTA-PAIVA L, HOROVITZ AP, SANTOS AO, FONSECHI-CARVASAN GA, PINTO-NETO AM.. Prevalence of osteoporosis in postmenopausal women and association with clinical and reproductive factors. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2003;25(7):507-12.

CRAMER JA, GOLD DT, SILVERMAN SL, LEWIECKI EM (2007) A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. **Osteoporos Int** 18: 1023–1031.

CUNHA-BORGES, J. L.; MIER, G. M.; CASAS, N.; et al. Baseline characteristics of postmenopausal women with osteoporosis treated with teriparatide in a real-world setting in Latin America: a subregional analysis from the Asia and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS). **Advances in rheumatology (London, England)**, v. 59, n. 1, p. 46, 2019. *Advances in Rheumatology*.

DALAL PK; AGARWAL, M. Postmenopausal syndrome. **Indian J Psychiatry** 2015;57 (Supplement 2).

DAVIS SR ET AL. Menopause. **Nature reviews disease primers** 2015;1:1-19.

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

DENNISON, E. M.; COMPSTON, J. E.; FLAHERTY, J.; et al. HHS Public Access. , v. 50, n. 6, p. 1288–1293, 2016.

DOMICIANO, D. S. Incidência e fatores de risco para fratura vertebral por osteoporose em idosos brasileiros da comunidade : um estudo prospectivo de base populacional. , p. 111, 2014.

ENSRUD, K.E.; FULLMAN, R.L.; BARRETT-CONNOR, E.; et al. Voluntary weight reduction in older men increases hip bone loss: the osteoporotic fractures in men study. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:1998–2004

FELSENBERG, D.; SILMAN, A. J.; LUNT, M.; et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European prospective osteoporosis study (EPOS). **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 17, n. 4, p. 716–724, 2002.

FELSON, D.T.; ZHANG, Y.; HANNAN, M.T.; ANDERSON, J.J. 1993 Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. **J Bone Miner Res** 8:567–73

- FORTES EM, RAFFAELLI MP, BRACCO OL, TAKATA ETT, REIS FB, SANTILLI C, LAZARETTI-CASTRO M (2008) Elevada morbimortalidade e reduzida taxa de diagnóstico de osteoporose em idosos com fratura de fêmur proximal na cidade de São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 52: 1106–1114
- GALLAGHER JC, MELTON LJ, RIGGS BL, BERGSTRALH E (1980) Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. **Clin Orthop** 150:163–171
- GALI JC, Osteoporose. **Acta Ortop. Bras.** 2001; 9, (2): 53-62.
- GARCIA R, LEME MD, GARCEZ-LEME LE (2006) Evolution of Brazilian elderly with hip fracture secondary to a fall. **Clinics** 61(6):539–544
- GNUDI, S.; SITTA, E.; LISI L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. **J Bone Miner Metab** 2009; 27(4):479-84
- HERNLUND, E.; SVEDBOM, A.; IVERGÅRD, M.; et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). **Archives of Osteoporosis**, v. 8, n. 1–2, 2013.
- HOOVEN, F., GEHLBACH, S. H., PEKOW, P., BERTONE, E. & BENJAMIN, E. Follow-up treatment for osteoporosis after fracture. **Osteoporos. Int.** 16, 296–301 (2005).
- HOOVEN, F. H.; ADACHI, J. D.; ADAMI, S.; et al. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. , p. 1107–1116, 2009. IBGE (2013). Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm
- JOHANSSON, H.; KANIS, J.; ODEN, A.; MCCLOSKEY, E.; CHAPURLAT, R.; CHRISTIANSEN, C.; et al. (2013). A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women, **J Bone Mineral Research**, 2013
- JOHNELL O, KANIS JA, ODEN A, SERNBO I, REDLUND-JOHNELL I, PETTERSON C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. **Osteoporos Int.** 2004;15(1):38- 42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-003-1490-4>
- JOHNELL O, GULLBERG B, ALLANDER E, KANIS JA (1992) The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS study group. **Osteoporos Int** 2:298–302
- KANIS, J.A.; JOHNELL, O.; ODEN, A.; et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from UK. **Osteoporos Int** 2008; 19(4):385-97
- KWAN TAT S, PADRINES M, THEOLEYRE S, HEYMANN D, FORTUN Y. IL-6, RANK-I TNF- alpha/IL-1 interrelations in bone resorption pathophysiology. **Citocine**

Growth Factor Ver. 2004; 15, (1): 49-60

KAWAI, M.; DE PAULA, F.J.A.; ROSEN, C.J.; New insights into osteoporosis: the bone- fat conection. **Journal of Internal Medicine** 2012 272: 317-329

VAN DER KLIFT, M.; DE LAET, C. E. D. H.; MCCLOSKEY, E. V.; HOFMAN, A.; POLS, H. A. P. The incidence of vertebral fractures in men and women: The Rotterdam study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 17, n. 6, p. 1051–1056, 2002.

LANZILLOTTI HS, LANZILLOTTI RS, TROTTE AP, DIAS AS, BORNAND B, COSTA EAMM. Osteoporosis in postmenopausal women, dietary calcium and other risk factors. **Rev Nutr.** 2003;16(2):181-93

LEE P, G.J.; SEIBEL, M.J.; EISMAN, J.A.; CENTER, J.R. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. **Am J Med** 2009; 122(11):1056-60

LOFTHUS CM, OSNES EK, FALCH JA, KAASTAD TS, KRISTIANSEN IS, NORDSLETTEN L, STENSVOLD I, MEYER HE (2001) Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. **Bone** 29(5):413–418

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

MORALES-TORRES, J.; GUTIÉRREZ-UREÑA, S. The burden of osteoporosis in Latin America. **Osteoporosis International**, v. 15, n. 8, p. 625–632, 2004. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis* [online], <http://nof.org/hcp/resources/913> (2013).

NGUYEN, N.D.; PONGCHAIYAKUL, C.; CENTER, J.R.; EISMAN, J.A.; NGUYEN, T.V. Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. **BMC Musculoskelet Disord** 2005;6:11

NIELSON, C.M.; BOUXSEIN, M.L.; FREITAS, S.S.; ENSRUD, K.E.; ORWOLL, E.S. Osteoporotic Fractures in Men Research G. Trochanteric soft tissue thickness and hip fracture in older men. **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94(2):491-

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

OLIVEIRA, C. C.; BORBA, V. Z. C. Epidemiology of femur fractures in the elderly and cost to the state of Paraná, Brazil. **Acta Ortopedica Brasileira**, v. 25, n. 4, p. 155–158, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [base de dados na Internet]. **Global database on body mass index** Geneva, 2018. Disponível em: <<http://apps.who.int/bmi/index.jsp>> Acesso em 23 out 2020

- PANNEMAN, M. J., LIPS, P., SEN, S. S. & HERINGS, R. M. Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. **Osteoporos. Int.** 15, 120–124 (2004).
- PFEILSCHIFTER, J.; COOPER, C.; WATTS, N. B.; et al. Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among postmenopausal women: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. **Osteoporosis International**, v. 23, n. 8, p. 2179–2188, 2012.
- PINHEIRO, M. DE M.; CAMARGOS, B. M.; BORBA, V. Z. C.; LAZARETTI-CASTRO, M. FRAXTM: Construindo uma ideia para o Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 6, p. 783–790, 2009 A.
- PINHEIRO, M. DE M.; EIS, S. R. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 2, p. 164–170, 2010 A.
- PINHEIRO, M. M.; CASTRO, C. M.; SZEJNFELD, V. L. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: A 5-year population-based study of Brazilian elderly women. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 61, n. 2, p. 196–203, 2006.
- PINHEIRO, M. M.; CICONELLI, R. M.; JACQUES, N. DE O.; et al. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 2, p. 113–120, 2010 B.
- PINHEIRO, M. M.; CICONELLI, R. M.; MARTINI, L. A.; FERRAZ, M. B. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporosis International**, v. 20, n. 3, p. 399–408, 2009 B.
- PINHEIRO, M. M.; REIS NETO, E. T. DOS; MACHADO, F. S.; et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 479–485, 2010 C.
- POOLE, K.E.; COMPSTON, J.E. Osteoporosis and its management. **BMJ** 2006; 333:1251–6
- PREFEITURA DE SANTA MARIA /RS, Available e m <http://santamariaemdados.com.br/1-aspectos-gerais/1-3-historia-do-municipio/>. Accessed em 13.01.2020
- PREMAOR, M.O.; ENSRUD, K., LUI, L.; 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; PILBROW, L.; TONKIN, C.; PARKER, R.A.; COMPSTON, J. Obesity and fractures in postmenopausal women. **J Bone Miner Res** 2010a; 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

PRIETO-ALHAMBRA, D.; PREMAOR, M.O.; FINA AVILES, F.; et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. **J Bone Miner Res** 2011; 27(2):294-300

PRISBY RD. Mechanical, hormonal and metabolic influences on blood vessels, blood flow and bone. **J Endocrinol.**2017;235(3):R77-R100.

RIBEIRO, T. A.; PREMAOR, M. O.; LARANGEIRA, J. A.; et al. Predictors of hip fracture mortality at a general hospital in South Brazil: An unacceptable surgical delay. **Clinics**, v. 69, n. 4, p. 253–258, 2014.

RODRIGUES CAMARGO MB, CENDOROGLO MS, RAMOS LR, DE OLIVEIRA LATORRE MDO R, SARAIVA GL, LAGE A ET AL. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of Sao Paulo, Brazil. **Osteoporos Int.** 2005;16(11):1451-60.

SCHWARTZ, A. V.; KELSEY, J. L.; MAGGI, S.; et al. International variation in the incidence of hip fractures: Cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization program for research on aging. **Osteoporosis International**, v. 9, n. 3, p. 242–253, 1999.

SCHOPPET M, PREISSNER KT, HOFBAUER LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2002; 22, (4): 549-553.

SILVA, D. M. W.; LAZARETTI-CASTRO, M.; FREITAS ZERBINI, C. A. DE; et al. Incidence and excess mortality of hip fractures in a predominantly Caucasian population in the South of Brazil. **Archives of Osteoporosis**, v. 14, n. 1, 2019. Archives of Osteoporosis.

SIQUEIRA, F. V.; FACCHINI, L. A.; HALLAL, P. C. The burden of fractures in Brazil: A population-based study. **Bone**, v. 37, n. 2, p. 261–266, 2005.

SUKUMAR, D.; SCHLUSSEL, Y.; RIEDT, C.S.; GORDON, C.; STAHL, T.; SHAPSES, S.A. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. **Osteoporos Int** 2011; 22(2):635-45

TANAKA, S.; KURODA, T.; SAITO, M.; SHIRAKI, M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women, **Osteoporos Int**, 24: 69-76, 2013

TENG, G. G., CURTIS, J. R. & SAAG, K. G. Quality health care gaps in osteoporosis: how can patients, providers, and the health system do a better job? **Curr. Osteoporos . Rep.** 7, 27–34 (2009).

VIDAL EI, COELI CM, PINHEIRO RS, et al, (2006) Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period: a probabilistic record linkage study in Brazil. **Osteoporos Int** 17(10):1569–1576

VILLAREAL, D.T.; CHODE, S.; PARIMI, N.; et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. . **N Engl J Med** 2011; 364(13):1218-29

WARE, J.E.; KOSINSKI, M.; DEWEY, J.E. (2000). How to score version 2 of the SF36 Health Survey. **Quality Metric**, Lincoln

WATTS, N. B. *ET AL.* american association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. **Endocr. Pract.** 16, 1016–1019 (2010).

WATTS, N. B. OSTEOPOROSIS IN MEN. **Endocr. Pract.** 19, 834–838 (2013).

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

WIKTOR-JEDRZEJCZAK W, BARTOCCI A, FERRANTE AW, AHMEDANSARI A, SELL KW, POLLARD JW, et al. Total absence of colonystimulating factor 1 in the macrophage-deficient osteopetrotic (op/op) mouse. **Proc Natl Acad Sci USA.** 1990; 87, (12): 4828-4832.

YASUDA H, SHIMA N, NAKAGAWA N, YAMAGUCHI K, KINOSAKI M, MOCHIZUKI S, ET AL. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 1998; 95, (7): 3597-3602.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar como voluntária de uma pesquisa. Este termo lhe trará informações sobre o estudo a ser realizado e caso você compreenda todas as informações e queira participar, preencha os dados do final deste termo. Os pesquisadores deverão responder todas as suas dúvidas antes de você se decidir a participar. Caso você não aceite participar não será penalizado, nem perderá o acompanhamento no Sistema Único de Saúde.

Este documento é composto por duas vias: uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título: “Impacto da obesidade nas fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa: um estudo de base populacional em Santa Maria”

Pesquisador responsável: Melissa Premaor

Pesquisadores participantes: Rafaela Martinez Copês

Telefone para contato: 3220-8508

Objetivo: Este é um trabalho que visa estudar as mulheres pós-menopausa que sofreram fraturas ósseas e relacionar com a obesidade.

Justificativa: Sabemos que a prevalência da obesidade no nosso país tem crescido, assim como a ocorrência de fraturas óssea é grande causa de adoecimento e morte na população. Ainda não possuímos dados da nossa cidade sobre esse tema.

Procedimentos: Caso a senhora aceite participar deste trabalho, será submetida a um questionário que inclui perguntas pessoais como por exemplo: idade, uso de medicações, presença de doenças, uso de bebidas alcoólicas ou cigarro. Após responder ao questionário, nós mediremos sua altura e a pesaremos. A nossa equipe entrará em contato com a senhora a cada seis meses por telefone durante cinco anos para saber como está sua saúde.

Riscos: a aplicação do questionário levará em torno de vinte minutos, e pode acontecer que no final das respostas a senhora se sinta um pouco cansada.

Os benefícios da pesquisa incluem obter dados sobre a população da nossa cidade a respeito da relação entre fraturas ósseas e obesidade em mulheres pós-menopausa.

A participação é voluntária e a senhora pode desistir da entrevista a qualquer momento, sem prejuízo algum ao seu tratamento, basta entrar em contato com o pesquisador pelo telefone acima.

Caso haja qualquer dúvida, a senhora pode perguntar ao entrevistador antes ou durante a pesquisa.

Os dados coletados serão utilizados em conjunto com o das outras pessoas que realizaram a pesquisa, para avaliação do estudo e para publicações científicas. Os dados serão armazenados no armário da sala 1337 do prédio 26 do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria. A armazenagem durará 5 anos após o final do estudo e então dados serão eliminados.

Sua identidade será mantida em sigilo.

Você não precisará pagar pelos dados obtidos e também não receberá nenhum valor financeiro pela sua participação na pesquisa.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu,....., RG..... e CPF
....., após ler as informações sobre a pesquisa e esclarecer minhas dúvidas, concordo em participar do estudo “Impacto da obesidade nas fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa: um estudo de base populacional em Santa Maria”

Santa Maria, de de.....

Assinatura do participante

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO APLICADO NO SEGUIMENTO DO ESTUDO

Data:

Paciente numero:

Paciente nome:

Telefone:

Endereço de contato:

Questionário:

1. Você quebrou algum osso ano passado? () sim () não qual:

2. Você está tomando algum remédio para osteoporose: () sim () não qual:

3. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você passou uma noite inteira no hospital ou serviço de emergência? _____
4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes precisou consultar com médico?

5. Você descobriu alguma doença nos últimos 12 meses? Qual? -

6. Óbito? () sim () não causa _____

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 delimitada, 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

Assinado 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 – PUBLICAÇÃO ARTIGO 1 “OBESITY AND FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: THE INCIDENCE STUDY IN PRIMARY CARE”

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. 23, no. 2, 335, 2020
 © 2020 The International Society for Clinical Densitometry. Published by Elsevier Inc.
 1094-6950/23-335/\$36.00
<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.01.005>

Letter to the Editor



Obesity and Fractures in Postmenopausal Women: The Incidence Study in Primary Care

Dear Editor

The belief that obesity is associated with protection against fractures has been challenged in the past decade. Following the report of a high prevalence of fractures in obese women in the UK (1), similar fracture frequencies between obese and nonobese women were demonstrated (2). Moreover, it has been shown that the risk of fracture in obese people is site-dependent (3). In our study published in this journal in 2015 (4), we described a similar prevalence of fractures among obese and nonobese women attending primary care in the municipality of Santa Maria, southern Brazil. The aim of this letter is to update these data by reporting the incidence of fractures in this cohort. The methodology of the baseline assessments is described in the cross-sectional study (4). The follow-up study was approved by the Ethics Committee. For the cohort study, the volunteers were followed by annual telephone contact. In the fifth year of the study, visits were made to primary care clinics to review the incidence of fractures. Reported incident fractures were confirmed by X-ray or surgical report in the municipality hospitals. Between March 1 and August 31, 2013, 1057 postmenopausal women aged 55 and over attending primary care were recruited for this study. Of the 984 who had their body mass index measured, 797 (39.4% obese, body mass index ≥ 30 kg/m²) were followed for a mean of 3.2 yr (range: 1.1–5.6 years). The incidence of fractures was similar among obese and nonobese women (24.2 per 1000 person/yr vs 22.9 per 1000 person/yr, respectively; $p = 0.864$ – Kaplan Meier). As in the baseline study, fractures in obese women accounted for 40.7% of the fracture burden in our cohort. The crude obesity hazard ratio for fractures was 1.05 (0.61–1.80; $p = 0.865$), and the hazard ratio adjusted for age, fractures, falls, and previous fractures was 1.06 (0.61–1.85, $p = 0.835$). These data are consistent with the literature (5), supporting the fact that obesity is not protective against fractures in postmenopausal women.

Acknowledgments

This study was funded by grants from the Federal University of Santa Maria [editat FIPE/CCS 2013] and from

the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNP [472211/2013-7; 307057/2013-5].

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.jocd.2020.01.005.

Rafaela Martinez Copês

Department of Clinical Medicine, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil

Fabio Vasconcellos Comim

Department of Clinical Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Juliet Elizabeth Compston

Department of Medicine, Cambridge Biomedical Campus, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

Melissa Orlandin Premaor

Department of Clinical Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
 E-mails: premaor@medicina.ufmg.br, premaor@ufsm.br

References

1. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, et al. 2010 Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 25(2):292–297.
2. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. 2011 Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 124(11):1043–1050.
3. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, et al. 2012 The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 27(2):294–300.
4. Copês RM, Comim FV, Langer FW, et al. 2015 Obesity and fractures in postmenopausal women: a primary-care cross-sectional study at Santa Maria, Brazil. *J Clin Densitom* 18(2):165–171.
5. Compston J. 2015 Obesity and fractures in postmenopausal women. *Curr Opin Rheumatol* 27(4):414–419.

ANEXO D – SUBMISSÃO ARTIGO 2

Dear Dr. Premaor,

Thank you for submitting your manuscript, "INCIDENCE OF FRACTURES IN WOMEN IN THE POST-MENOPAUSE: A COHORT STUDY IN PRIMARY CARE IN SOUTHERN BRAZIL", to Osteoporosis International

The submission id is: OSIN-D-21-00168
Please refer to this number in any future correspondence.

This is an automatic message acknowledging online submission.

Your manuscript has been sent to the Editor-In-Chief selected for preliminary review. Some manuscripts are returned to the authors after a careful internal review by one or more editors, but without external review. The decision to return a manuscript without external review will be made as expeditiously as possible.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing our web site:

Your username is: MPremaor
If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at <https://www.editorialmanager.com/osin/>.

With kind regards,

Journals Editorial Office OSIN
Springer