UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Fernando Meireles Oliveira

VALIDAÇÃO DO ALGORITMO FRAX® COM AJUSTES PARA MULHERES QUE VIVEM COM DIABETES A PARTIR DE UM ESTUDO DE COORTE BRASILEIRO

Belo Horizonte
2024

Fernando Meireles Oliveira

VALIDAÇÃO DO ALGORITMO FRAX® COM AJUSTES PARA MULHERES QUE VIVEM COM DIABETES A PARTIR DE UM ESTUDO DE COORTE BRASILEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Orientadora: Profa. Dra. Melissa Orlandin Premaor

Belo Horizonte
2024

Oliveira, Fernando Meireles.
OL48v Validação do algoritmo FRAX® com ajustes para mulheres que vivem com diabetes a partir de um estudo de coorte brasileiro [recursos eletrônicos]. / Fernando Meireles Oliveira. - - Belo Horizonte: 2024.
65f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Melissa Orlandin Premaor.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Osteoporose. 2. Fraturas Ósseas. 3. Validação de Programas de Computador. 4. Técnicas e Procedimentos Diagnósticos. 5. Doença Crônica. 6. Dissertação Acadêmica. I. Premaor, Melissa Orlandin. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: W 26.55.S6

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às quatorze horas do dia doze de abril de dois mil e vinte e quatro, através da videoconferência pela Plataforma da Microsoft Teams, hospedada no link: (https://teams.microsoft.com/l/meetup-join/19%3ameeting_Mjk2MWJiNWQtMzBjNS00N2E4LWI4NTItODM1YWZjY2M1ZTFj%40thread.v2/0?context=%7b%22Tid%22%3a%2264126139-4352-4cd7-b1fb-2a971c6f69a6%22%2c%22Oid%22%3a%2296d99fdc-8648-47d1-90aa-b4a2c2ddf4b8%22%7d), realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação do aluno **FERNANDO MEIRELES OLIVEIRA**, número de registro **2021701306**, graduado no curso de **MEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em **CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube à professora **Melissa Orlandin Premaor**, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Melissa Orlandin Premaor (UFMG), Jose Antônio Mainardi de Carvalho(UFSM), Fabio Vasconcellos Comim (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **Validação do algoritmo FRAX® com ajustes para mulheres que vivem com diabetes a partir de um estudo de coorte brasileiro.** Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão.. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 12 de Abril de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **Melissa Orlandin Premaor**, **Professora do Magistério Superior**, em 15/04/2024, às 08:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Fabio Vasconcellos Comim**, **Professor do Magistério Superior**, em 15/04/2024, às 21:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **José Antonio Mainardi de Carvalho**, **Usuário Externo**, em 16/04/2024, às 16:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3143921** e o código CRC **73DE6A10**.

Referência: Processo nº 23072.218606/2024-37 SEI nº 3143921

A todos que contribuíram para a realização desse trabalho! Seja com uma palavra de encorajamento, uma crítica construtiva ou qualquer outra forma de apoio. Este trabalho é dedicado a todos vocês, como expressão da minha mais profunda gratidão e apreço!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora Profa. Dra. Melissa Orlandin Premaor pela sua orientação dedicada, sabedoria e apoio inabalável ao longo deste percurso acadêmico. Sou imensamente grato pela sua paciência, incentivo e pelos valiosos insights que contribuíram para o sucesso deste trabalho. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento desta dissertação!

À banca examinadora do meu exame de qualificação, composta pela Profa. Dra. Luciana Diniz Silva e pelo Prof. Dr. Fabio Vasconcelos Comim expresso minha sincera gratidão pela disposição em avaliar este trabalho e pelos comentários construtivos fornecidos. Suas contribuições foram extremamente enriquecedoras e ajudaram a aprimorar a qualidade desta dissertação.

À banca examinadora da minha defesa, composta pela Profa. Dra. Beatriz Santana Soares Rocha pelo Prof. Dr. Fabio Vasconcelos Comim e pelo Prof. Dr. Jose Antônio Mainardi de Carvalho também expresso minha sincera gratidão pelo tempo dedicado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde de Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais agradeço pelo ambiente acadêmico estimulante, pelos recursos disponibilizados e pelo apoio institucional que foram essenciais para a realização deste estudo. Sinto-me honrado por ter a oportunidade de contribuir para o avanço do conhecimento científico nesta renomada instituição.

RESUMO

Nas últimas décadas, foi descrito um risco aumentado de fraturas em pessoas que vivem com diabetes (PVDM). Este risco parece ser independente da densidade mineral óssea (DMO). Dessa forma, instrumentos de triagem para risco de fraturas têm sido propostos nessa população. O algoritmo FRAX® é um deles. No entanto, o algoritmo descrito originalmente não contempla o status diabético não insulino dependente como preditor de risco. Alguns estudos sugerem que pequenas modificações neste instrumento podem melhorar o seu desempenho. Estas modificações parecem funcionar em outros países, como o Canadá, porém, não sabemos se esses ajustes funcionam na população brasileira. O objetivo do nosso estudo foi avaliar a calibração e acurácia do algoritmo FRAX® com e sem ajustes para mulheres vivendo com DM (MVDM). Para tanto, foi realizado um estudo de coorte que incluiu mulheres atendidas na atenção básica do município de Santa Maria, RS. O risco para fraturas maiores e de quadril foi calculado utilizando a ferramenta a partir de diagnósticos confirmados por exames de imagem e relatórios médicos. O risco foi calculado sem ajustes (FRAX® não ajustado); aumentando a idade inserida em dez anos em indivíduos com DM (FRAX® 10 anos) e inserindo o diagnóstico de DM como artrite reumatóide (FRAX® AR). Das 1.301 mulheres elegíveis para participar do estudo, 1.057 foram incluídas e 854 completaram o acompanhamento de 5 anos. Não houve diferenças entre a área sob a curva ROC do escore FRAX® calculado não ajustado e o FRAX® 10 anos ou FRAX® AR para fraturas maiores e de quadril. A acurácia para fratura maior foi de 0,948 (FRAX® não ajustado), 0,947 (FRAX® 10 anos) e 0,946 (FRAX® AR). Ademais, para fraturas de quadril, as acurácias foram 0,989 (FRAX® não ajustado), 0,988 (FRAX® 10 anos) e 0,988 (FRAX® AR). O FRAX® 10 anos quanto o FRAX® AR foram mais bem calibrados, apresentando um Qui-quadrado menor. A calibração para fratura maior e de quadril foi, respectivamente, 15,4 (FRAX® não ajustado), 14,4 (FRAX® 10 anos) e 14,4 (FRAX® AR); e 0,87 (FRAX® não ajustado), 0,32 (FRAX® 10 anos) e 0,69 (FRAX® AR). O algoritmo FRAX apresentou boa acurácia em MVDM, além dos ajustes FRAX® 10 anos e FRAX® AR serem mais bem calibrados nesta população. Esses dados sugerem que o uso da ferramenta FRAX® com ajustes é útil para identificar o risco de fraturas em MVDM na atenção primária do nosso país. Palavras-Chave: Osteoporose; Fraturas; Frax; Teste diagnóstico; doenças crônico-degenerativas

ABSTRACT

In recent decades, an increased risk of fractures in people living with diabetes has been described. This risk appears to be independent of bone mineral density. Therefore, screening instruments for fracture risk have been proposed in this population. The FRAX® algorithm is one of them. However, the FRAX® algorithm originally described does not consider non-insulin dependent diabetic status as a risk predictor. Some studies suggest that minor modifications to this instrument can improve its performance. These modifications appear to work well in other countries, such as Canada. However, we do not know whether these adjustments work in the Brazilian population. The objective of our study was to evaluate the calibration and accuracy of the FRAX® algorithm with and without adjustments for women living with diabetes. Methods: To this end, a cohort study was carried out that included women receiving primary care in the city of Santa Maria, RS. The risk for major and hip fractures was calculated using the FRAX® tool based on diagnoses confirmed by imaging tests and medical reports.The FRAX® risk was calculated: 1) Without adjustments (unadjusted FRAX®); 2) Increasing the entered age by ten years in individuals with diabetes (FRAX® 10 years); 3) Inserting the diagnosis of diabetes as rheumatoid arthritis (FRAX® AR). Of the 1,301 women eligible to participate in the study, 1,057 were enrolled, and 854 completed the 5-year follow-up. There were no differences between the area under the ROC curve of the unadjusted calculated FRAX® score and the FRAX® 10-year or FRAX® AR for major and hip fractures. The accuracy for major fracture was 0.948 (unadjusted FRAX®), 0.947 (FRAX® 10 years) and 0.946 (FRAX® AR). Furthermore, for hip fractures, the accuracies were 0.989 (unadjusted FRAX®), 0.988 (FRAX® 10 years) and 0.988 (FRAX® AR). On the other hand, both the FRAX® 10 years and the FRAX® AR were better calibrated, presenting a lower Chi- square. The calibration for major and hip fractures was, respectively, 15.4 (FRAX® unadjusted), 14.4 (FRAX® 10 years) and 14.4 (FRAX® AR), and 0.87 (unadjusted FRAX®), 0.32 (FRAX® 10 years) and 0.69 (FRAX® AR). In conclusion, the FRAX algorithm showed good accuracy in women living with diabetes followed in primary care. The FRAX® 10-year and FRAX® AR settings were better calibrated in this population. These data suggest that using the FRAX® tool with adjustments could help identify the risk of fractures in WLDM in primary care in Brazil.

Keywords: Osteoporosis; Fractures; Frax; Diagnostic test; chronic degenerative diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Ilustração da plataforma FRAX Brasil 22
Figura 2: Algoritmo de estratificação de risco de fraturas pela NOGG 24
Figura 3: Limite de intervenção do FRAX® sem DMD 25
Figura 4: Fluxograma do estudo 34
Figura 5: Curva ROC para risco de fraturas maiores do FRAX® ajustado e não ajustado 39
Figura 6: Curva ROC para risco de fratura de quadril do FRAX® ajustado e não ajustado 41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características basais das mulheres estudadas com e sem d*iabetes mellitus* 38

Tabela 2: Curva ROC, acurácia e precisão para FRAX® com ajustes e sem ajustes nas mulheres estudadas 40

Tabela complementar 1: Regressão de Cox para FRAX® nas mulheres estudadas 40

Tabela complementar 2: Curva ROC, exatidão e precisão para FRAX® com ajustes nas mulheres vivendo com *diabetes mellitus* 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRASSO - Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo

AVE- Acidente vascular cerebral

AUC - *Area under the ROC curve* APS- Atenção primária em saúde

AR- Artrite reumatoide

BRAZOS - *Brazilian Osteoporosis Study*

DM - *Diabetes mellitus*

DM1 - *Diabetes mellitus* tipo 1 DM2 - *Diabetes mellitus* tipo 2

DMO - Densidade mineral óssea EUA- Estados Unidos da América

FF- Fratura por fragilidade

FO- Fratura osteoporótica

FRAX® - *Fracture risk assessment tool*

FRAX® plus - *Fracture risk assessment tool plus*

FRC - Fatores de risco clínicos FT- Fraturas totais

GLOW - *Global longitudinal study of osteoporosis in women*

HAL- Comprimento do eixo do quadril HF- Fratura de quadril isolada

HR - *Hazard Ratio*

HRpQCT- tomografia computadorizada periférica quantitativa de alta resolução

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC - Índice de massa corporal

IOF- *International Osteoporosis Foundation*

LAVOS - *The Latin America Vertebral Osteoporosis Study*

NEPeS - Núcleo de educação permanente em saúde

MBO - Manual Brasileiro de Osteoporose

MFO – Major osteoporotic fractures

NOGG- *National Osteoporosis guideline group*

OMS - Organização mundial da saúde

PCDT - Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas

PCDT - MS – PCTD Osteoporose, Ministério da Saúde

PVDM - Pessoas que vivem com diabetes

QUALYs - *Quality-adjusted life years*

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 TBS- Trabecular bone score

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

UBS - Unidade básica de saúde

UFSM - Universidade federal de Santa Maria

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO/ANTECEDENTES CIENTÍFICOS 15
1.1. OSTEOPOROSE 15
1.2. OSTEOPOROSE E FRATURAS DE FRAGILIDADE 15
1.3. FRATURAS POR PRAGILIDADE E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS 16
1.4. FATORES DE RISCO CLÍNICOS PARA FRATURAS 17
1.5. DESENVOLVIMENTO DA FERRAMENTA FRAX® 18
1.6. APLICAÇÕES CLÍNICAS DO FRAX® 22
1.7. TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA OSTEOPOROSE 25
1.8. FATORES DE RISCO CLÍNICO E FRATURAS 26
1.9. *DIABETES MELLITUS* E FRATURAS 27
1.10. DIABETES MELLITUS E O FRAX® 29
1.11. FRAXplus® 30
2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA 31
3. OBJETIVOS 33
3.1. OBJETIVO GERAL 33
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS 33
4. MATERIAIS E MÉTODOS 33
4.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO ALVO 33
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO 34
4.3 VARIÁVEIS COLETADAS 34
4.4 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA 35
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA 35
4.6 ASPECTOS ÉTICOS 36
5. RESULTADOS 37
6. DISCUSSÃO 42
7. CONCLUSÃO 45
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 46
9. APÊNDICES 56
APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 56
10. ANEXOS 57
ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO NEP'S 57
ANEXO 2 - CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP 58
ANEXO 3 - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO 59

1. INTRODUÇÃO/ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.1. OSTEOPOROSE

A osteoporose é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença do sistema esquelético caracterizada pela redução da densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo implicando em baixa quantidade e qualidade do tecido ósseo respectivamente (CONSENSUS, 1993). Outra definição é obtida partir do exame de densitometria óssea que estabelece osteoporose como um escore obtido pela densitometria mineral óssea (DMO) inferior a 2,5 desvios-padrões se comparado a média para jovens saudáveis (WHO, 1994; DE LAET, 2005). É considerada a mais comum das doenças ósseo-metabólicas implicando no aumento da fragilidade do osso e, consequente, aumento da suscetibilidade para fraturas por fragilidade (FF) (ALBERGARIA, 2018). A fisiopatologia complexa e a etiologia multifatorial envolvendo uma combinação de fatores genéticos, hormonais e ambientais (BONEWALD, 2008). Dentre os fatores associados à osteoporose, destacam-se o pico de massa óssea inadequado, a perda óssea secundária a menopausa, o envelhecimento, as doenças predisponentes, medicações e/ou condições que causem osteoporose secundária (PEDRO; PLAPLER; SZEJNFELD, 2021).

1.2. OSTEOPOROSE E FRATURAS DE FRAGILIDADE

O principal problema de saúde associado à osteoporose são as fraturas osteoporóticas (FO) ou fraturas por fragilidade (FF). A FO é definida pela OMS como fraturas secundárias a eventos traumáticos mínimos, de baixa energia, que, usualmente, não ocasionariam fratura em indivíduo saudável com osso normal (WHO, 1998). Do ponto de vista clínico, poderia ser definida como fratura resultante de trauma mínimo, como a queda da própria altura ou menor, ou associada a um trauma não identificado. Ainda, pode ser entendida como um evento traumático na presença de resistência óssea comprometida (NIH, 2000). As FO típicas incluem vértebras, fêmur proximal (quadril), rádio distal e úmero proximal (BROWN, 2002). Outras fraturas incidentes na população idosa e associadas à baixa DMO podem ser consideradas FF, como as de costelas, tíbia, pelve, outras fraturas de fêmur e de outros ossos

(HERNLUND, 2013).

1.3. FRATURAS POR FRAGILIDADE E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

As fraturas de quadril, coluna vertebral e antebraço estão entre as mais prevalentes, porém, a primeira é mais comum e mais grave, particularmente em pacientes idosos. Sua incidência aumenta progressivamente com a idade, apresentando maior taxa de mortalidade se comparada a outros sítios de fratura. Além disso, contribuem para morbidade acentuada visto suas consequências catastróficas na vida de um indivíduo idoso como, por exemplo, limitação funcional, dores crônicas, incapacidade permanente, tratamentos prolongados e diminuição da qualidade de vida. Em conjunto, estes desfechos determinam grandes implicações negativas no bem-estar físico, psíquico e social desta população (CUNHA, 2006; PINHEIRO, 2010B; RIBEIRO, 2014). Estima-se que, no Brasil, ocorram cerca de 250.000 fraturas de quadril por ano, com incidência crescente, especialmente, em mulheres acima dos 50 anos de idade (IOANNIDIS, 2013).

As FO representam importante desafio para a saúde pública no Brasil e no mundo, visto seu alto impacto na morbimortalidade da população idosa, além da imposição de altos custos aos serviços de saúde (POOLE, 2006; PREMAOR, 2010). Consequentemente, fraturas osteoporóticas oneram o sistema de saúde em termos de hospitalizações, cirurgias, reabilitações e internações domiciliares prolongadas. A projeção de custos relacionados à osteoporose e fraturas correlatas, em 2050, é que seja superior a 132 bilhões de dólares em todo mundo, tendendo a aumentar a cada ano devido ao envelhecimento populacional. É estimado que a proporção de idosos, na América Latina, aumente para 28% a 40% com consequente elevação da prevalência de osteoporose e FO (ALBERGARIA, 2018).

No Brasil, os gastos totais com hospitalização de pacientes com fratura, apenas de fêmur foi em torno de 40 milhões de reais por ano no período de 2006 a 2008, representando aproximadamente 2% das causas de internações em idosos (OLIVEIRA, 2017). No ano 2000, estudos internacionais estimaram a ocorrência de 9 milhões de novas fraturas por osteoporose em todo o mundo, sendo 1,4, 1,6 e 1,7 milhão de fraturas de vértebras, de quadril e de antebraço, respectivamente. (COOPER, 1992). É importante notar que com o envelhecimento da população, o impacto da osteoporose tende a continuar crescendo globalmente. Em virtude dos impactos significativos

associados a osteoporose e as FO é plausível assumir que medidas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado dessas doenças sejam fundamentais (PINHEIRO, 2009).

Nesse sentido, uma abordagem integrada entre políticas públicas, pesquisa, melhoria da assistência médica podem contribuir no enfrentamento desse problema. Nos últimos anos houve um avanço no tratamento da osteoporose e uma série de intervenções focadas na redução do risco de fraturas (POOLE, 2006; PREMAOR, 2010). Um plano adequado para o controle da osteoporose deve incluir a avaliação e as potenciais intervenções que reduzam o risco de fraturas. Ainda, este plano deve contemplar o tratamento adequado e otimizado de fraturas estabelecidas e abordagem terapêutica 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), a osteoporose continua sendo subdiagnosticada e tratada de forma insuficiente (PANNEMAN, 2004; PREMAOR, 2010b).

1.4. FATORES DE RISCO CLÍNICO PARA FRATURAS

Nesse contexto, diversas linhas de pesquisa no Brasil e no mundo se dedicam a identificação dos possíveis fatores de risco clínico (FRC) associados ao risco de osteoporose e FO como estratégia de enfrentamento para o planejamento de ações preventivas e terapêuticas. Desde os primeiros estudos sobre osteoporose, são conhecidos fatores que se associam à perda de massa óssea, tais como idade avançada, sexo feminino, período pós-menopausa, baixo índice de massa corpórea (IMC), fratura prévia por fragilidade, história familiar de fratura por fragilidade, grande ingestão de bebida alcoólica, vida sedentária, fumo e uso de glicocorticoides. Estes fatores de risco podem predizer a possibilidade de fratura de forma independente ou parcialmente independente da DMO (KELSE, 2006; HOLROYD, 2008; NOGG, 2021). É importante ressaltar que a epidemiologia das FO varia amplamente entre diferentes populações e acredita-se que isso seja decorrente aos diversos FRC e sua correlação entre determinantes étnicos, genéticos, ambientais e culturais (PINHEIRO, 2010A). Diversos outros FRC já foram associados às FF como perda de altura (> 4cm), quedas e fragilidade, cirurgia bariátrica, deficiência nutricional de cálcio e vitamina D, além outras condições associadas à má absorção intestinal. Ainda, uso de determinados

medicamentos estão associados às FF como imunossupressores, drogas que afetam a produção de hormônios gonadais (inibidores de aromatase, terapia de privação de andrógenos, acetato de medroxiprogesterona, tiazolidinedionas, inibidores de bomba de prótons, antiepilépticos (fenitoína e carbamazepina), além de diversos psicotrópicos, especialmente, sedativos e hipnóticos (NOGG, 2021). Em adição, podem ser destacadas causas secundárias relacionadas à comorbidades como doenças inflamatórias (espondilite anquilosante, outras artrites inflamatórias, doenças do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso sistêmico), doenças endócrinas [*diabetes mellitus* (DM), hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipogonadismo, Cushing], distúrbios hematológicos (mieloma múltiplo, talassemia), doenças musculares (miosite, miopatias e distrofias, sarcopenia), doenças pulmonares (asma, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica), doenças neurológicas e psiquiátricas (Parkinson e síndromes associadas, esclerose múltipla, epilepsia, acidente vascular cerebral, depressão, demência). Cabe ressaltar que em relação a diversos desses FRC não é claro até que ponto o risco de fratura é mediado por baixa DMO, risco de quedas, fatores não elucidados ou de fato é diretamente causal (NOGG, 2021).

Em 1994, a OMS definiu a osteoporose densitométrica a partir das medidas da DMO sendo amplamente utilizada para diagnóstico e intervenção médica. Apesar de a baixa DMO ser provavelmente o fator isolado mais importante associado ao risco de FF existe uma limitação na sua utilização de forma isolada devido a sua baixa sensibilidade. Na realidade, a maioria das fraturas ocorrem em indivíduos que não têm DMO abaixo do limiar para a osteoporose, implicando na relevância desses FRC como agregador risco (WHO, 1994; KANIS, 1994; MARSHALL, 1996; STONE, 2023)

1.5. DESENVOLVIMENTO DA FERRAMENTA FRAX®

Em razão da dimensão alcançada pela osteoporose, em maio de 1998, durante a 51° Assembleia Mundial de Saúde, esta condição clínica foi incluída no escopo da estratégia global para a prevenção e controle de doenças não comunicáveis. Para alcançar esta meta, a Organização Mundial da Saúde (OMS), aprovou um programa de trabalho com o objetivo de identificar e validar FRC relacionados a osteoporose e a FO mesmo em locais onde não existissem aparelhos para medir a DMO. Esse grupo de pesquisa envolveu o Centro de Colaboração da OMS em Sheffield (Reino Unido),

liderado pelo Dr. John Kanis, em parceria com outras instituições: *International Osteoporosis Foundation* (IOF), *National Osteoporosis Foundation* (NOF), *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) e da *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) (KANIS, 2007).

O resultado dessa parceria culminou como o desenvolvimento da ferramenta *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®), um algoritmo de computador desenvolvido para calcular o risco, em 10 anos, de fraturas ósseas maiores: fraturas de quadril, coluna, antebraço e úmero (MFO) e fratura de quadril isolada (HF), em mulheres e homens entre as idades de 40 a 90 anos baseado em FRC associados ou não a DMO. Para a construção desse modelo, foi realizada extensa revisão bibliográfica, de forma criteriosa, levando em consideração a qualidade metodológica e a representatividade das populações estudadas visando selecionar estudos de maior relevância. (KANIS, 2008). Foram então selecionados 12 estudos prospectivos realizados em diferentes países. Dentre estas investigações destacam-se os estudos muitcêntricos europeus EVOS e EPOS (RASPE, 1993; REEVE, 1996) e o canadense CaMos (LANGSETMO, 2012). A partir dos dados epidemiológicos desses estudos, considerando os FRC, as informações sobre a DMO, além de outros desfechos como a qualidade de vida, avaliada pelo *Quality Adjusted Life Years* (QALYs), além de dados de mortalidade de acordo com a expectativa de vida de cada país, foi possível a elaboração do modelo. O desenvolvimento do FRAX® envolveu um processo complexo de análise estatística desses dados com diferentes metodologias, como testes não paramétricos, regressão de Cox, curvas de Kaplan-Meyer/Log Rank, modelo bayesiano, modelos de Poisson, além de testes de verossimilhança (Likelihood), sendo possível a construção da ferramenta. (SCHWARTZ, 1993; KANIS, 2008).

Os FRC mais relevantes associados ao aumento do risco de osteoporose e FO, bem como a magnitude do risco relativo de cada um deles, foram incorporados à ferramenta FRAX®. Esses FRC são sexo feminino, idade avançada, baixo índice de massa corporal (IMC), FF prévia, história familiar de FF em parente de 1° grau, consumo de álcool três ou mais unidades/dia), tabagismo atual, uso de glicocorticoides superior a dois meses ou equivalente a 5mg/dia de prednisona) e diagnóstico de artrite reumatoide (AR). O modelo também considera osteoporose secundária a outras doenças como: *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), osteogênese imperfeita em adultos, hipertireoidismo duradouro não tratado, hipogonadismo, menopausa prematura (menos

de 45 anos), má nutrição crônica, má absorção intestinal e doença hepática crônica. O algoritmo foi submetido a um rigoroso processo de validação em diferentes populações e países para verificar sua precisão e acurácia na previsão do risco de fraturas (KANIS, 2008).

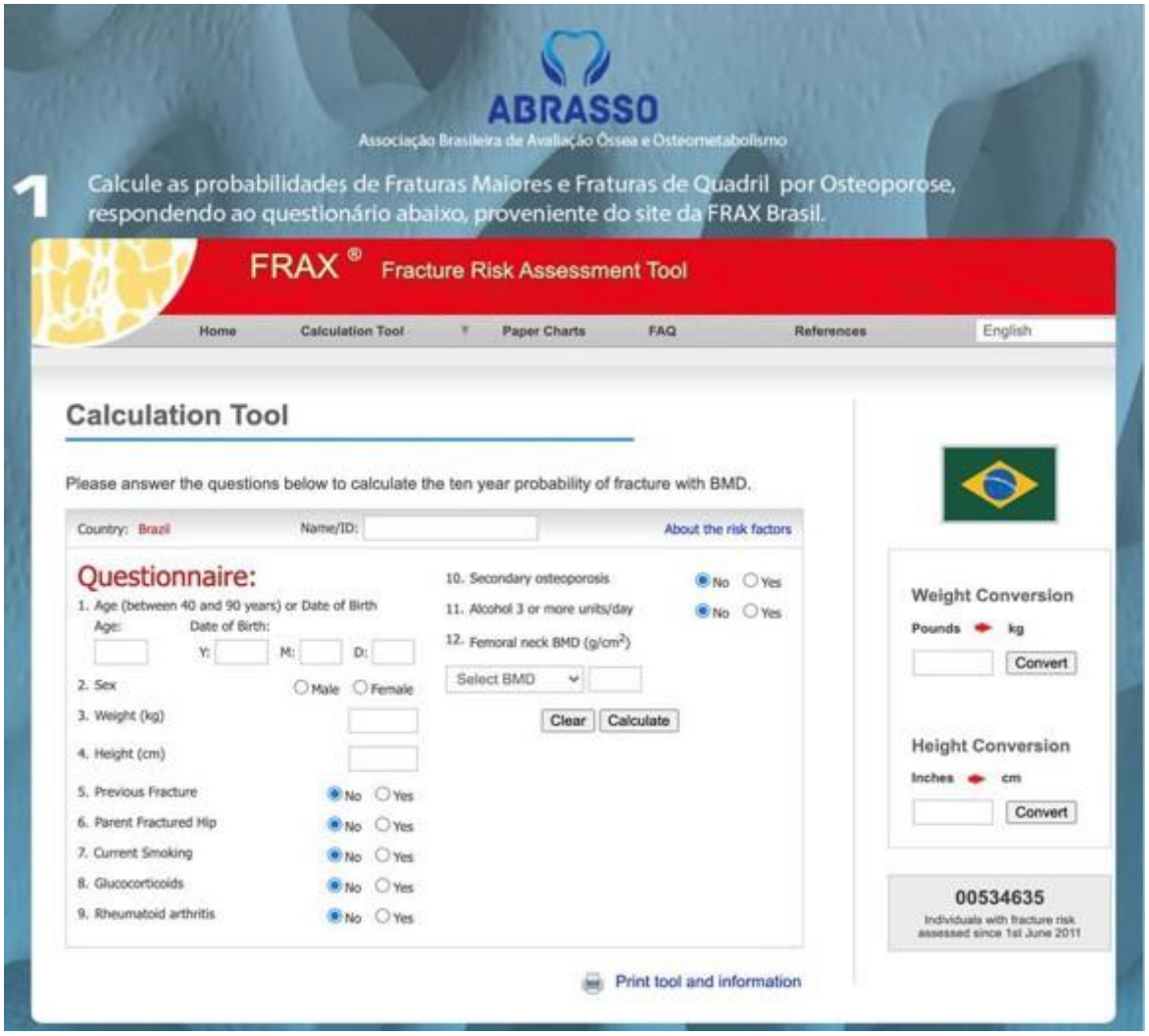
A validação de algoritmos FRAX® em diferentes localidades torna-se fundamental, devido à heterogeneidade entre os diversos grupos populacionais, especialmente, em relação aos aspectos constituintes desta ferramenta de avaliação da saúde do osso como dados epidemiológicos específicos de cada país, qualidade de vida, mortalidade, FRC mais relevantes para osteoporose e FF (KANIS, 2017). O FRAX® Brasil foi publicado em 2013 sendo elaborado e concluído por uma equipe internacional, embasados em dados epidemiológicos de quatro estudos brasileiros, que foram realizados nas cidades de Porto Alegre, Marília, Sobral e Fortaleza (SCHWARTZ, 1999; CASTRO, 2003; SILVEIRA, 2005; KOMATSU, 2004; ZERBINI, 2015). Apesar de o Brasil ser país multiétnico e com grande diversidade populacional, em vários estudos epidemiológicos regionais envolvendo população com características distintas não foram evidenciadas diferenças significativas nos resultados. Com base nestes achados, que incluíram as taxas de fraturas de quadril, foi possível a validação do FRAX® no país. Cabe ressaltar que à medida que novos estudos são realizados, a ferramenta pode ser calibrada e atualizada continuamente garantindo maior eficiência e facilidade de uso na prática clínica. Além disso, sua abordagem baseada em vários FRC configura-se como ferramenta de extrema relevância em áreas com limitações em tecnologia para determinação de DMO (ALBERGARIA, 2019).

Desde a sua criação, a ferramenta FRAX® contribui de forma significativa para o enfrentamento da osteoporose no âmbito da saúde pública. Configura-se como ferramenta clínica de grande utilidade para a avaliação do risco absoluto de fraturas em pacientes. O uso do FRAX® permite a tomada de decisões terapêuticas mais embasadas e eficazes em comum acordo entre médico e pacientes. Além destes aspectos, esta ferramenta incorpora aspectos educacionais ao identificar possíveis FRC modificáveis, que podem ser abordados de forma preventiva em contexto individual e coletivo visando a diminuição de riscos. A ferramenta é de livre acesso e, atualmente, está disponível para 78 países ou territórios, em 35 idiomas, abrangendo mais de 80% da população mundial podendo ser acessado pelo *website* https://www.fraxplus.org/calculation-tool. Devido a sua relevância foi incorporado em

mais de 80 protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) para avaliação de risco, e condutas relacionadas a osteoporose e FF em diversos países. No Brasil, a ferramenta foi validada e indicada pela Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) podendo ser acessada pelo site https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora/ (ZERBINI, 2019). (Figura 1).

Cabe ressaltar que apesar de ser uma ferramenta útil o FRAX® apresenta certas limitações. O modelo não incorpora alguns FRC para FO já estabelecidos como risco de quedas e outros possíveis fatores. Alguns fatores de risco, como o uso de álcool, glicocorticoides e fratura prévia, são tratados de forma dicotômica (sim ou não), sem levar em conta variações de dose, efeitos dose-resposta ou número de eventos podendo não refletir adequadamente o risco individual para esses fatores com diminuição sua precisão subestimar riscos. A ferramenta trata a artrite reumatoide como um risco para fratura independente das demais doenças associadas a osteoporose podendo acarretar em uma subestimação ou superestimação do risco em certos grupos de pacientes. Apesar dessas limitações, o FRAX® ainda é uma plataforma tecnológica importante e o seu caráter dinâmico, baseada em evidências clínicas permite o seu constante aperfeiçoamento. (SOUSA, 2018; ZERBINI, 2019).

Figura 1**:** Ilustração da plataforma FRAX® Brasil. **Fonte:** Site ABRASSO



https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora/

1.6. APLICAÇÕES CLÍNICAS DO FRAX®

Como mencionado anteriormente, o FRAX® é utilizado em vários PCDT. O *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG), criado em 2007, é um grupo multidisciplinar que inclui representação de pacientes e profissionais envolvidos no cuidado de pessoas com osteoporose na Inglaterra. Devido a sua importância é considerado referência internacional no assunto, inclusive para elaboração de protocolos no Brasil. No último PCDT publicado pelo NOGG algumas recomendações são feitas acerca do FRAX. É fortemente recomendado o uso da ferramenta para estratificação de risco em qualquer mulher na pós-menopausa ou homem com idade

≥50 anos com FRC para osteoporose, seguida da realização de DMO se indicada.

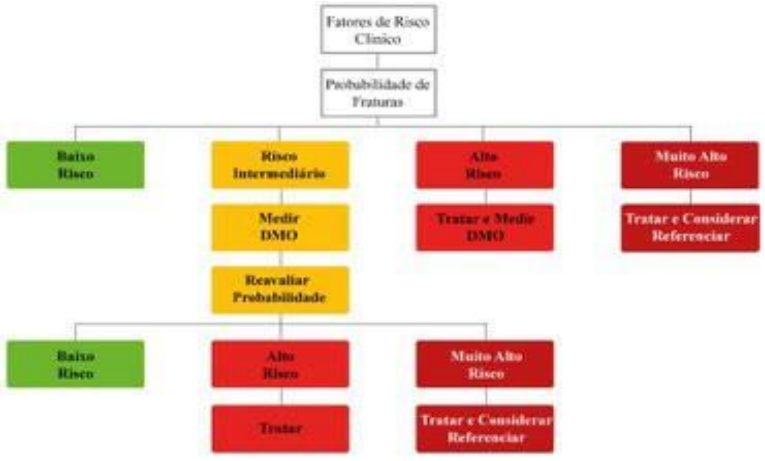
Ainda, é fortemente recomendado o julgamento clínico quando o risco excede aqueles FRC passíveis de serem inseridos no FRAX®, visto a diversidade de outros FRC associados às FO que não são incorporados a ferramenta, somando-se as limitações da mesma em considerar FRC complexos como dicotômicos. Sabe-se que a dose de glicocorticoides em uso, número e menor tempo de fraturas prévias, quantidade de álcool consumido são diretamente proporcionais ao aumento do risco de fraturas. A NOGG também ressalta que a utilização da DMO do colo do fêmur é mais confiável para a avaliação de risco ou para o diagnóstico de osteoporose em idosos, devido à alta prevalência de alterações degenerativas em outros sítios como a coluna lombar, além da sua baixa predição de risco utilizada isoladamente de outros critérios. (NOGG, 2021; COSTA PAIVA, 2003; LANZILLOTTI, 2003)

Essas evidências reforçam a importância de se considerar a diversidade de FRC ao avaliar o risco do paciente, associado a DMO a informações de mortalidade de uma população específica possibilitando assim o cálculo do risco absoluto do paciente. A integração desses fatores clínicos em ferramentas de cálculo de risco, associada ao julgamento clínico pode fornecer uma visão mais precisa e individualizada do risco de fraturas, permitindo intervenções mais adequadas e eficazes na prevenção e tratamento da osteoporose. (KANIS, 2021).

Nesse contexto e baseado em diversos outros estudos, a NOGG sugere uma estratificação de risco inicial pelo FRAX®, sem DMO, fornecendo o risco de MFO e HF em 10 anos. Assim, considerando os FRC, o paciente pode ser identificando com risco baixo, intermediário, alto ou muito alto de desenvolver fraturas. Adicionalmente, é possível planejar os potenciais de intervenções. Por exemplo, em pessoas categorizadas com risco muito alto deve-se considerar avaliação especializada e tratamento farmacológico individualizado. Em paciente com risco muito baixo é indicado aconselhamento sobre estratégias preventivas pertinentes ao caso. Em pacientes com risco de intermediário a alto, deve-se indicar a realização da DMO e nova estratificação de risco pelo FRAX®. Quando a DMO é incluída em uma avaliação FRAX®, o risco do paciente (alto, muito alto ou baixo) é determinado pelo risco mais alto de MFO ou HF e as condutas adotadas conforme algoritmo. **(**FIGURA 2). Cabe ressaltar que em diversas situações o julgamento clínico supera a estratificação de risco. (NOGG, 2021; GREGSON, 2022).

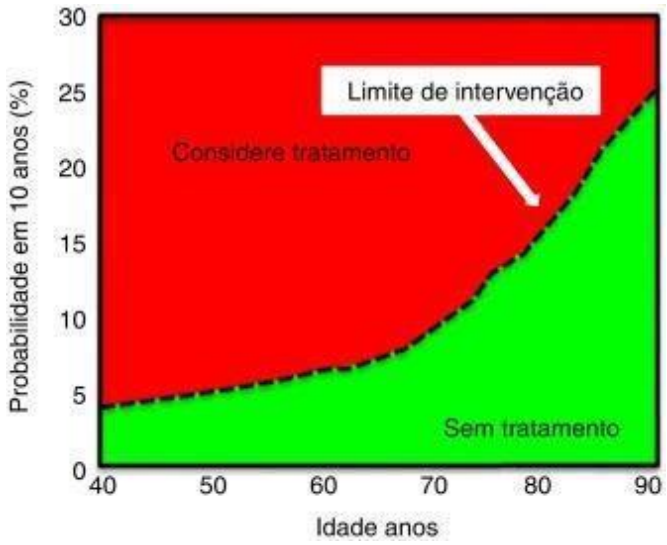
No contexto brasileiro diversos PCDT se baseiam na NOGG para sua elaboração como o PCDT para osteoporose elaborado pelo ministério da saúde (PCDTO - MS) e o Manual Brasileiro de Osteoporose (MBO). Ambos os protocolos utilizam o FRAX® como estratégia de enfrentamento a osteoporose. O uso da ferramenta sem DMO tem aproximadamente o mesmo desempenho que a análise DMO sem FRAX, assim, o mesmo limiar de intervenção pode ser usado quando o risco de fratura é avaliado com ou sem DMO. Nesse sentido, se a medição da DMO não estiver disponível, contraindicada, ou impraticável, nos pacientes que estiverem abaixo do limiar de intervenção o tratamento medicamentoso deve ser oferecido caso o risco de fratura, baseado no contexto clínico, exceder o limite de intervenção (FIGURA 3). Tal fato implica que o uso da ferramenta associado ao julgamento clínico é viável e de grande relevância em contextos como a APS. Casos específicos como fraturas vertebrais múltiplas, fratura vertebral recente, ≥2 fraturas vertebrais, DMO T-Score ≤-3,5 e tratamento com altas doses de glicocorticoides 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente já são classificados como risco muito alto devendo ser encaminhados para avaliação especializada (KANIS, 2007; MBO, 2021; GREGSON, 2022; PCDTO-MS, 2023).

FIGURA 2**:** Algoritmo de estratificação de risco de fraturas pela NOGG.



Fonte: NOGG, 2021 (adaptado)

FIGURA 3: Limite de intervenção do FRAX® sem DMD.



FONTE: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Osteoporose, Ministério da saúde, 2023

1.7. TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA OSTEOPOROSE

As estratégias de enfrentamento da osteoporose e das FO são diversas, complexas e exigem uma abordagem abrangente. Paciente categorizados como alto risco e muito alto risco se beneficiam do tratamento farmacológico considerando indicações, contraindicações e risco- benefício nos diversos contextos clínicos. Dentre as opções farmacológicas, destacam-se os bifosfonatos, que inibem a reabsorção óssea, e os inibidores seletivos do modulador de receptor de estrogênio (SERMs), que mimetizam os efeitos benéficos do estrogênio nos ossos. Além disso, a terapia de reposição hormonal (TRH) pode ser considerada para mulheres na pós-menopausa. A reposição de vitamina D associada ao cálcio pode apresentar benefício em populações com maior risco com deficiência refratária a outras medidas.

As abordagens não farmacológicas desempenham papel fundamental no manejo da osteoporose sob a perspectiva terapêutica e preventiva, sendo indicada para pacientes independente do risco, salvo as contraindicações. A prática de atividade física regular é um componente essencial, pois atividades de sustentação de peso, como caminhar, dançar e levantar pesos, estimulam a formação óssea e a resistência muscular, reduzindo o risco de quedas e fraturas. Uma alimentação balanceada incluindo fontes de cálcio, proteínas, vegetais de folhas verdes desempenha um papel

importante na manutenção da saúde óssea. A exposição solar visando a produção adequada de vitamina D também desempenha um papel importante. Outra medida importante é a identificação e intervenção em FRC modificáveis relacionados às FO como cessação do tabagismo, redução do consumo de álcool, manutenção de IMC adequado, prevenção de quedas, tratamento adequado de patologias de base, dentre outros.

Nesse contexto, a atenção primária em saúde (APS) apresenta um papel relevante no enfrentamento da osteoporose e das FO. Uma abordagem com fácil acesso a população, multidisciplinar, envolvendo medidas educacionais, preventivas, rastreamento, diagnóstico precoce e terapias oportunas no âmbito individual e coletivo são de grande impacto. Adicionalmente, o fácil acesso a ferramenta FRAX® é importante nesse contexto (GUSSO, 2019; NIH, 2020; IOFa, 2023).

1.8. CORRELAÇÃO ENTRE FRC E FRATURAS

O desenvolvimento científico acerca do tema é essencial para a otimização e aperfeiçoamento contínuo da ferramenta FRAX®. No cenário brasileiro alguns estudos podem ser destacados como O *São Paulo Osteoporosis Study* (SAPOS), um estudo transversal realizado entre 2004 e 2007 com 4.332 mulheres acima de 40 anos de idade na região metropolitana de São Paulo que identificou idade, menopausa, fratura prévia e tabagismo atual como FRC (PINHEIRO 2010). Por outro lado, IMC elevado, atividade física regular e terapia hormonal foram considerados fatores protetores (PINHEIRO 2010C). O Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS), um grande estudo transversal de base populacional (n:2420) evidenciou que sedentarismo, tabagismo atual, má qualidade de vida e DM foram FRC mais relevante em homens (PINHEIRO, 2009B). Já em mulheres, os FRC mais relevantes foram idade avançada, menopausa precoce, sedentarismo, má qualidade de vida, maior consumo de fósforo, DM, quedas, uso crônico de benzodiazepínicos e história familiar de fratura de fêmur após os 50 anos em parentes de primeiro grau. (PINHEIRO, 2009B). Outros estudos brasileiros, embora com amostragens não representativas da população geral, também identificaram diversos FRC associados à baixa DMO e a FO, como ausência de terapia hormonal 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 baixo IMC. (COSTA PAIVA, 2003; LANZILLOTTI, 2003, RODRIGUES CAMARGO, 2005; PINHEIRO, 2006).

Ainda, podemos destacar um importante estudo um multicêntrico realizado com dados de 10 países, o *Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women* (GLOW), (PFEILSCHIFTER, 2012), que incluiu mulheres com idade ≥55 e evidenciou comorbidades como doença de Parkinson, esclerose múltipla, doença pulmonar obstrutiva crônica, osteoartrite e doenças cardíacas a FRC para osteoporose.

Recentemente, um estudo longitudinal realizado no município de Santa Maria/RS evidenciou a incidência de fraturas totais, MOF e HF em 22,3, 15,0, e 3,3 por 1.000 pessoas/ano respectivamente, em mulheres ≥55 anos, pós-menopausa. Os locais de fratura mais frequentes foram punho, ombro e costelas. Os FRC estatisticamente significantes associados a fraturas foram AR, fratura prévia e uso de glicocorticóides. O algoritmo FRAX demostrou uma boa capacidade discriminatória em identificar MFO e HF nessa população. (COPÊS, 2021).

1.9. *DIABETES MELLITUS* E FRATURAS

Dentre os FRC utilizados para cálculo do FRAX® o DM1 já está incluído como osteoporose secundária. No entanto, estudos tem demonstrada um risco aumentado de FF independente da DMO, em pacientes DM2, implicando em possíveis anormalidades na força e/ou microarquitetura óssea (LIAO, 2014; JACKULIAK, 2014; FARR, 2015). Nesse sentido, estudos de imagem evidenciaram alterações na estrutura óssea de pacientes DM2. Um estudo realizado com tomografia computadorizada periférica quantitativa de alta resolução (HRpQCT) demonstrou um aumento da porosidade cortical óssea, e outro uma pior estrutura óssea trabecular, medida a partir do escore de osso trabecular (TBS) da coluna vertebral desses indivíduos. (LESLIE, 2013; FAAR,2014). Evidências crescentes sugerem que indivíduos diabéticos têm maior risco de fratura apesar da DMO normal ou elevada (BONDS, 2006; DOBNIG, 2006). Adicionalmente há evidências que o tempo de diagnóstico de DM2 é diretamente proporcional ao risco de fraturas (MAJUMBAR, 2016).

A patogênese das fraturas em pacientes com DM, ainda, é complexa e multifatorial, porém sabe-se que existem mecanismos diferentes que agem sobre DM1 e DM2. No caso do DM1, caracterizado por uma deficiência na produção de insulina,

mas frequentemente desencadeado por resposta autoimune sendo o risco influenciado por uma série de elementos intrínsecos. A DMO reduzida é um dos principais fatores, uma vez que a ausência de insulina pode prejudicar a capacidade do organismo em adquirir massa óssea adequadamente. A deficiência de insulina, além de sua função na regulação glicêmica, impacta negativamente a formação óssea, tornando os ossos mais suscetíveis a fraturas. A alteração na remodelação óssea, resultando em menor capacidade de reparação, também contribui para esse risco elevado (MOREIRA, 2015).

Por outro lado, o DM2, marcado pela resistência à insulina e disfunção das células beta pancreáticas, os fatores de risco para fraturas são moldados de maneira distinta. A obesidade, frequentemente associada ao DM2, pode parecer um fator protetor, uma vez que está relacionada a uma maior DMO. Entretanto, essa relação é complexa, pois a obesidade também pode desencadear distúrbios metabólicos e inflamatórios que comprometem a qualidade óssea. A resistência à insulina e os distúrbios metabólicos somando-se aos estresses oxidativo podem impactar negativamente a resistência dos ossos, tornando-os mais vulneráveis a fraturas. Além disso, as complicações microvasculares frequentemente observadas em pacientes com DM2 podem comprometer a circulação sanguínea nos ossos, agravando ainda mais o risco. (MOREIRA, 2015). É importante notar que ambos os tipos de DM estão associados à inflamação crônica em baixo grau, embora com intensidades variáveis. Essa inflamação pode desencadear alterações na remodelação óssea, contribuindo para um aumento no risco de fraturas, especialmente no DM2. A compreensão dessas diferenças é fundamental para desenvolver estratégias de prevenção e gerenciamento personalizadas, visando a redução do risco de fraturas em ambos os tipos de DM. (NAPOLI, 2016).

Sob um ponto de vista epidemiológico vários estudos associam o DM ao maior risco de fraturas. Um estudo coreano retrospectivo de base populacional com 6.548.784 pessoas evidenciou que o DM foi associado a risco aumentado de todos os tipos de fraturas, porém com risco maior atribuído ao DM1. Os autores também aconselham o treinamento na prevenção de fraturas desse grupo populacional (HA, 2021). Um estudo prospectivo com 109.983 mulheres com idades entre 34 e 59 anos em 1980 foram acompanhados até 2002 evidenciando aumento do risco de fraturas em mulheres DM1 e DM2 (JANGHORBA, 2006). Uma grade revisão sistemática publicada pelo *American Journal of Epidemiology* associando DM a fraturas evidenciou aumento significativo no risco em indivíduos diabéticos, sendo a associação com DM1 mais forte do que com

DM2. Os autores também discorrem sobre os mecanismos pelos quais o DM aumenta o risco de fraturas não serem totalmente claros. Alguns estudos evidenciam baixa DMO e perda óssea em longo prazo em pacientes DM1. Outra possível causa indireta para as fraturas seriam as complicações relacionadas ao DM como retinopatia, neuropatia, acidente vascular cerebral (AVE) e hipoglicemia, que podem aumentar o risco de quedas. (JANGHORBANI, 2007).

Um estudo de base populacional a partir grande banco de dados clínico de Manitoba no Canadá evidenciou que o DM é fator de risco para MFO e HF independente da probabilidade do FRAX® e seus fatores de risco associados incluindo a DMO com fortes evidências que o FRAX® subestima o risco de fraturas nesse grupo. Tal fato sugere que os futuros algoritmos para previsão de fraturas devem considerar a inclusão do DM1 como fator de risco (GIANGREGORIO, 2012). Adicionalmente, evidencias crescentes apontam alta incidência de fraturas nesse grupo. (STROTMEYER, 2005; BONDS, 2006;).

1.10. *DIABETES MELLITUS* E O FRAX

A prevenção de fraturas é um objetivo importante em adultos mais velhos. É cada vez mais evidente que adultos com DM2 têm uma taxa de fratura mais alta. A identificação preventiva de adultos com maior risco de fratura é comumente baseada na BMD e ferramentas como o FRAX®**.** Porém esses métodos podem não ter um desempenho adequado na previsão de risco em pacientes DM2. Visto isso, é essencial o desenvolvimento de métodos mais precisos para o cálculo do risco de fraturas em pessoas que vivem com diabetes. (PVDM) (SCHWARTZ, 2011).

Diante das limitações do FRAX® em estimar o risco de fratura em pacientes diabéticos, principalmente no grupo dos DM2 que não é uma variável direta de entrada no FRAX®, alguns estudos propuseram a utilização da ferramenta de forma diferenciada. Um estudo investigou o risco de fraturas em um grupo de 6.000 mulheres com DM1, evidenciado risco aumentado de fraturas vertebrais e não vertebrais, mesmo após ajustes para outros FRC. Além disso, sugeriram que a adição do DM2 como um fator de risco no algoritmo FRAX® poderia melhorar a predição do risco de fraturas em mulheres com essa condição. (SCHANCTER, 2017). Em outro estudo, dados de mais

de 60.000 mulheres e homens de diferentes países foram utilizados para avaliar o desempenho do FRAX na previsão de fraturas em DM2 evidenciado que o FRAX® subestimou o risco de fraturas em pessoas com *diabetes*, especialmente em mulheres. Os autores sugeriram que o DM2 deva ser considerado como um fator de risco independente no algoritmo FRAX® (KANIS, 2016). UM estudo de coorte, englobando uma população de 20.000 pessoas com mais de 50 anos de idade evidenciou que o FRAX® com DMO subestimou o risco de fraturas em pessoas com diabetes, porém quando utilizado como um fator independente houve uma melhora na predição do risco. (LESLIE, 2012). Por conta dessas evidências foram elaboradas novas metodologias para cálculo do FRAX®. Foram realizados 3 cálculos FRAX® distintos. O primeiro considerando o risco para fraturas maiores e de quadril sem ajustes (FRAX® não ajustado). O segundo calculando o risco para fraturas maiores e de quadril aumentando a entrada de indivíduos com DM em 10 anos no FRAX® ® (FRAX® 10 anos), O terceiro considerando o cálculo de risco para fraturas maiores e de quadril inserindo o diagnóstico de DM como artrite reumatóide na ferramenta FRAX® (FRAX® AR). (LESLIE, 2018)

Dentre as diversas propostas de como melhorar ao desempenho do FRAX® em DM2, um estudo de coorte retrospectivo avaliou MOF e HF em uma população de 44.543 mulheres e homens com 40 anos de idade ou mais procurando comparar quatro métodos propostos objetivando melhorar o desempenho do FRAX em indivíduos DM2. Os métodos propostos são: a entrada de DM2 como AR no FRAX, ajuste do TBS para entrada no FRAX®, redução da entrada do T- score do colo femoral para FRAX em 0,5 DP e aumento a entrada de idade no FRAX em 10 anos. Em conclusão, cada um dos métodos propostos para abordar as limitações na capacidade do FRAX de avaliar o risco de fratura em indivíduos com diabetes melhorou o desempenho, embora nenhum método único tenha sido ideal em todos os cenários (LESLIE, 2018).

1.11. FRAX plus®

Em virtude das diversas limitações já descritas em relação ao FRAX® uma versão atualizada do algoritmo foi desenvolvida e lançada na tentativa de otimizar e refinar a probabilidade do risco de FF, o *Fracture Risk Assessment Tool plus*

(FRAXplus®), que pode ser acessada pelo website: https://www.fraxplus.org/frax-plus. Baseado em diversos estudos, a nova ferramenta incorpora novos FRC relacionados a FF, bem como ajustes de FRC já estabelecidos pelo FRAX®. Os ajustes, atualmente, incorporados ao FRAXplus® são FO recentes como fator como FRC alto para uma próxima fratura (KANIS, 2020), melhor acurácia no FRC uso glicocorticóide considerando o risco dose dependente (KANIS, 2011) Inclusão do DM2 considerando o tempo de duração da doença, TBS e história de quedas, como FRC adicionais (LESLIE, 2018 ; McCLOSKEY ; 2016, KANIS; 2023). Incorporação do menor comprimento do eixo do quadril (HAL) como FRC para HF e diferenciação dos dados de DMO de coluna lombar (LS) e do colo do fêmur (FN) no melhor desempenho para a avaliação do risco de (MOF) graves (JOHANSSON, 2014)

Em nota O Prof. Eugene McCloskey, desenvolvedor do FRAX®, afirmou que a nova ferramenta, FRAXplus®, possibilita a oportunidade de explorar o impacto dessas informações adicionais refinando a predição do risco (IOF, 2023). A IOF é a maior organização não governamental do mundo dedicada à prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose e doenças musculoesqueléticas relacionadas, desenvolvendo trabalhos em parceria com diversos comitês de pesquisadores científicos, mais de 315 sociedades de pacientes, médicos e grupos de pesquisa. Pode ser acessada pelo website https://www.osteoporosis.foundation.

Adicionalmente o website que hospeda a ferramenta adverte que não há base de evidências disponível para informar sobre a precisão de vários ajustes e que o software está passando por testes públicos. Também recomenda que não seja utilizado para fins clínicos (FRAXplus® ,

2023).Em nota de esclarecimento, a ABRASSO, reforça que essa nova versão do FRAX®, apesar trazer diversos ajustes acerva de limitações prévias do FRAX® descritas na literatura, não há evidência científica robusta acerca do seu uso, inclusive no contexto brasileiro. Sugere-se então seu uso com cautela (ABRASSO, 2023).

2. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Considerando a gravidade da osteoporose e a perspectiva de aumento na sua prevalência nos próximos anos associado ao impacto da DM, também prevalente, nos ricos de fraturas e a limitação de ferramenta para predição do risco de fraturas, estudos

nesse sentido são de fundamental importância.

A ferramenta FRAX®, apesar de suas limitações, configura-se como importante instrumento no enfrentamento da osteoporose e das FO. Considerando sua característica dinâmica, passível de aperfeiçoamento e validações baseados em evidências clínicas, novos estudos são fundamentais para o seu aprimoramento.

Diversos estudos evidenciaram um risco importante de FH e MFO em indivíduos com DM. Considerando que o cálculo do risco de fraturas pelo FRAX® não considera o DM2 como FRC e incluiu o DM1 como FRC de menor relevância o uso dessa ferramenta para esse grupo tende a ser subestimado. Ademais o risco de fraturas associado ao DM2 parece ser independente da DMO além de apresentar o fator idade, e outras determinantes clínicas como variante importante. Consequentemente é plausível presumir que mais estudos nessa área são de extrema relevância.

Considerando isso é importante salientar que as modificações no algoritmo FRAX® para incluir DM2 como um FRC na ferramenta ainda não são amplamente adotadas sendo necessários mais estudos nessa área. É plausível sugerir que o algoritmo FRAX necessite de ajustes e calibrações visando melhorar sua precisão, na estimativa de risco de fraturas e melhor acurácia para uma melhor avaliação na população diabética. Além disso, e possível que haja necessidade de realizar essas validações para cada país em que o FRAX seja utilizado. Um melhor desempenho no cálculo do risco de fraturas pela ferramenta obtendo estimativas mais precisas permite um planejamento mais adequado no tratamento desses pacientes, incluindo intervenções terapêuticas e preventivas.

Uma melhor compreensão do risco real de fraturas associados a essa condição contribui com a geração de dados com maior relevância clínica podendo promover impactos positivos na saúde pública favorecendo uma melhor gestão de recursos públicos e políticas de saúde, além da redução de complicações associadas.

É importante salientar que ainda não existe um consenso claro sobre o melhor ajuste do FRAX para pacientes diabéticos. Os ajustes propostos podem variar amplamente entre estudos diferentes. A validação e calibração desses ajustes devem considerar a realidade específica de diferentes grupos populacionais considerando o contexto clínico diverso, FRC envolvidos, dados de mortalidade, além de determinantes socioculturais objetivando o aprimoramento de modelos regionais.

A produção bibliográfica obtida a partir desse estudo pode servir como substrato para o aprimoramento de ferramentas já existentes, construção de novas ferramentas, referência para novas pesquisas, além da elaboração de protocolos e diretrizes clínicas otimizadas. Adicionalmente, estudos nesse sentido, também serão de extrema relevância para a validação da nova ferramenta, FRAXplus® ®, que já incorpora o DM2 com FRC.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Validar o algoritmo FRAX® com ajustes para mulheres diabéticas de uma população específica, do município de Santa Maria RS, a partir de dados de um estudo de corte.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Descrever as características da população diabética estudada;
2. Comparar o desempenho do cálculo de risco para fraturas maiores e de quadril usando o FRAX® não ajustado, FRAX® 10 anos e FRAX® AR em indivíduos com DM;
3. Avaliar a precisão, a calibração e a discriminação das abordagens do FRAX® em relação ao risco de fraturas maiores e de quadril em indivíduos com DM;
4. Investigar a associação entre o escore FRAX® e a ocorrência de fraturas maiores e de quadril em indivíduos com DM.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO E POPULAÇÃO ALVO

Um estudo de coorte contemporâneo foi realizado na atenção básica do município de Santa Maria, sul do Brasil. Mulheres pós-menopausa com 55 anos ou mais que frequentaram a atenção primária pelo menos uma vez nos últimos 24 meses foram elegíveis para participar. O período de recrutamento foi de 1º de março a 31 de agosto de 2013. Os participantes foram acompanhados de 1º de setembro de 2013 a

31 de julho de 2018. As participantes foram recrutadas em todas as unidades de atendimento básico do município de Santa Maria. A população foi estratificada em 2 grupos. O primeiro com diagnóstico de DM autorrelatados e o segundo sem o diagnóstico de DM. O consentimento livre e informado foi obtido de todos os participantes antes do início do estudo (TCLE) (APÊNDICE A).

4.2. 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. Tanto o ponto de corte para idade escolhido quanto o critério de atendimento nas UBS foram similares ao utilizado pelo estudo GLOW (HOOVEN, 2009). O ponto de corte para a idade foi escolhido porque quase totalidade das mulheres já está na pós-menopausa depois dos 55 anos. Foram excluídas mulheres com déficit cognitivo, com dificuldade de comunicação e mulheres que ainda estivessem na menacme.

4.3. VARIÁVEIS COLETADAS

Um questionário padronizado, traduzido para a língua portuguesa, com autorização dos investigadores do estudo GLOW e do *The Center for Outcomes Research, University of Massachussets of Medical School* foi aplicado na visita inicial (HOOVEN, 2009). Esse questionário continha informações sobre as características sociodemográficas, além dos FRC para fraturas incluídos na ferramenta FRAX®. O diagnóstico de DM foi autorreportado, porém foi confirmado por revisão de prontuário, uso de medicamentos antidiabéticos e dosagem de glicohemoglobina em uma amostra aleatória do estudo. Peso e altura foram medidos na linha de base seguindo as recomendações da OMS (WHO, 2005). O IMC foi calculado pela fórmula peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros. Fratura anterior, fratura de quadril dos pais, tabagismo atual, uso de glicocorticóides, AR, osteoporose secundária e consumo de álcool foram auto-relatados. O abuso de álcool foi definido como a ingestão de mais de três unidades por dia. A terapia com glicocorticóide oral foi definida como 7,5 mg de prednisona ou equivalente diariamente por pelo menos três meses. O questionário em questão está sobre proteção de direitos autorais e mais informações podem ser obtidas

no website do estudo (GLOW, 2023). Após a avaliação inicial, foi feito contato telefônico anual com os participantes da pesquisa por cinco anos para obtenção de informações sobre novas fraturas. Além disso, visitas foram feitas à clínica de cuidados primários para revisar a incidência de fraturas dos participantes do estudo. As fraturas incidentes foram confirmadas por exames de imagem ou laudos cirúrgicos em hospitais municipais. Fraturas por fragilidade foram consideradas como aquelas decorrentes de trauma de baixo impacto. Fraturas maiores foram definidas como aquelas que ocorreram em vértebras, fêmur, antebraço ou úmero. A definição de fratura de quadril incluiu todas as fraturas localizadas no quadril. Não foram incluídos outros tipos de fratura nesse estudo.

Após a coleta dos dados o risco de fratura foi calculado usando a ferramenta FRAX®, disponível em: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=pr sem adicionar o valor da DMO (ZERBINI, 2005). O FRAX® brasileiro validado utiliza a incidência brasileira de fratura de quadril e os dados de mortalidade nacional (ZERBINI, 2015). A presente coorte não foi utilizada na calibração brasileira do FRAX®.

Foram realizados 3 cálculos FRAX®. O primeiro considerando o risco para fraturas maiores e de quadril sem ajustes (FRAX® não ajustado). O segundo calculando o risco para fraturas maiores e de quadril aumentando a entrada de indivíduos com DM em 10 anos no (FRAX® 10 anos) (HIPPISLEY-CO, 2012; LESLIE, 2015). O terceiro considerando o cálculo de risco para fraturas maiores e de quadril inserindo o diagnóstico de DM como artrite reumatóide na ferramenta FRAX®. (FRAX® AR) (LESLIE, 2018).

4.4. CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo da amostra foi realizado considerando a incidência de fraturas em um seguimento de 5 anos. 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.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados descritivos são apresentados como média (desvio padrão) e taxa de prevalência. O teste exato de Fisher e o teste t de Student foram usados para avaliar

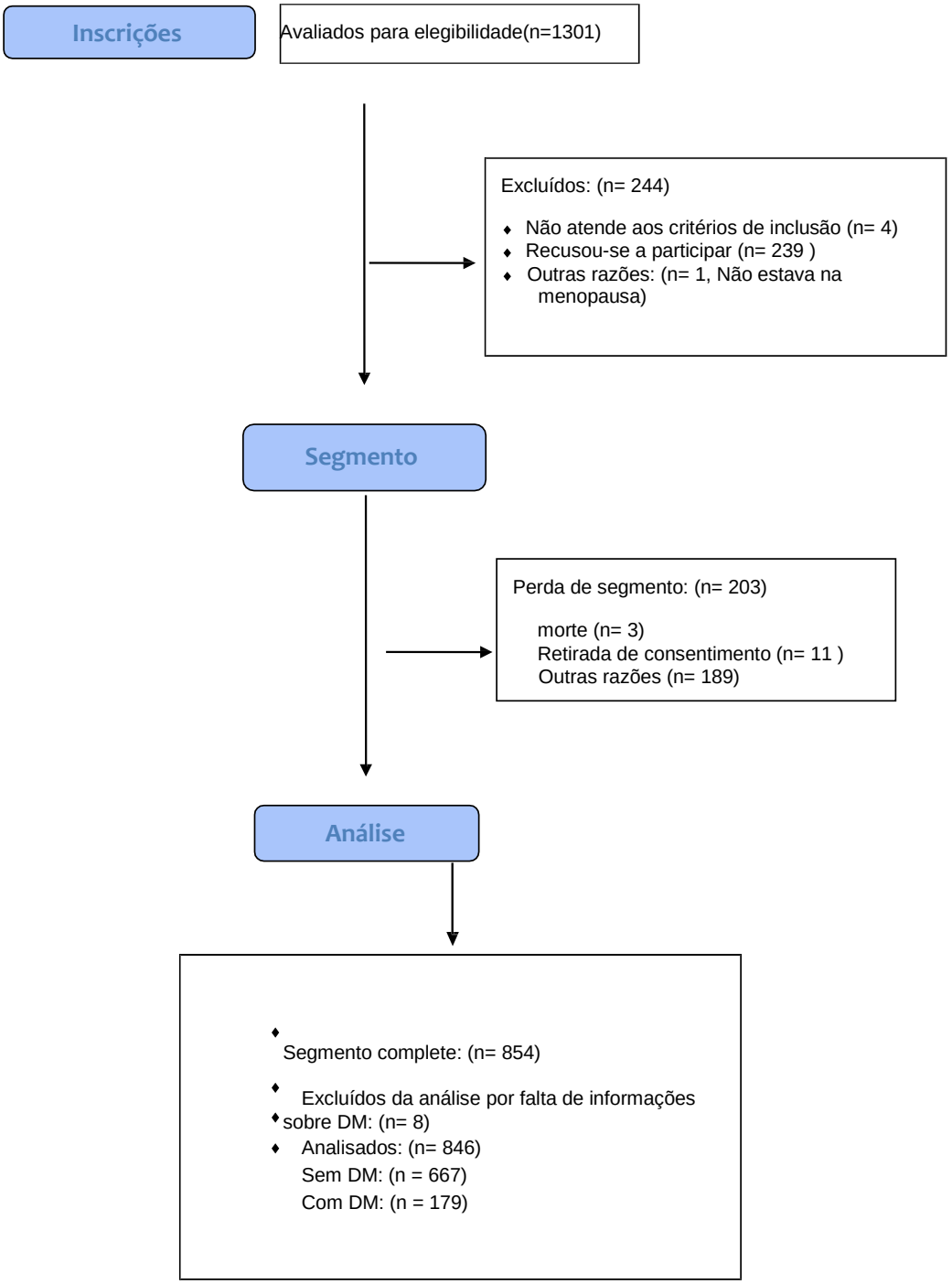
possíveis diferenças entre indivíduos com DM e indivíduos sem DM. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram calculados para avaliar a taxa de risco do escore FRAX® e seus ajustes para fraturas maiores e fraturas de quadril. Modelos de regressão logística foram realizados para avaliar a estatística Qui-quadrado como uma avaliação da razão de verossimilhança para acessar a calibração do modelo. As curvas ROC são uma ferramenta útil na avaliação do desempenho de um teste de diagnóstico ao longo da gama de possíveis valores de uma variável preditora. A área sob uma curva ROC fornece uma medida de discriminação e permite aos investigadores para comparar o desempenho de dois ou mais testes diagnósticos (MANDREKAR, 2010).

A precisão e a área sob a curva ROC foram usadas para avaliar a discriminação do algoritmo FRAX. Além disso, foi realizada uma análise de sensibilidade incluindo apenas os sujeitos com DM. Associações significativas foram consideradas quando $P < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando a versão 19.0 do programa estatístico IBM SPSS para Windows, IBM Brasil, e o Jamovi Computer Software (JAMOVI, 2022).

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE 11.166.012.6.0000.5346) (ANEXO 1) e pelo Núcleo de Educação Permanente em Saúde (NEPeS da Secretaria de Saúde do Município Santa Maria (Ofício 492/2012/SMS/NEPeS) (ANEXO 2). Foram seguidos tanto os princípios da Resolução 466/12, que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil, quanto da Declaração de Helsinque, que regulamenta a pesquisa com seres humanos no internacionalmente. Todos os participantes assinaram o TCLE antes da entrada no estudo. O objetivo estudar fatores associados a fraturas foi aprovado desde a submissão inicial do projeto (ANEXO 3) permitindo assim a realização do presente estudo.

Figura 4: Fluxograma do estudo



5. RESULTADOS

Das 1.301 mulheres elegíveis para participar do estudo, 1.057 foram aceitas e 854 completaram o acompanhamento sendo excluídas dessa análise oito pacientes por falta de informações sobre DM. Do grupo analisado de 846 mulheres, 179 tinha o

diagnóstico de DM e 667 sem o diagnóstico. Dentre as 179 participantes diabéticas 32 utilizavam insulina e das insulino dependentes apenas três sofreram fraturas. Informações com tempo de duração do DM, classificação entre DM1 e DM2, uso de hipoglicemiantes, ou complicações secundárias ao DM não foram coletadas. A prevalência de FT, MFO e HP foi de 6,1%, 5,0% e 0,6% respectivamente no grupo de diabéticos. Já nos não diabéticos a prevalência de FT, MOF e HP foi respectivamente de 7,0% 5,8% e 1,2%. Ao se comparar os dois grupos, apesar da maior prevalência absoluta de fraturas no grupo de não diabéticos, não houve diferença estatística significativa na frequência de fraturas entre os dois grupos. Todas as outras características basais entre os dois grupos foram semelhantes (Tabela 1).

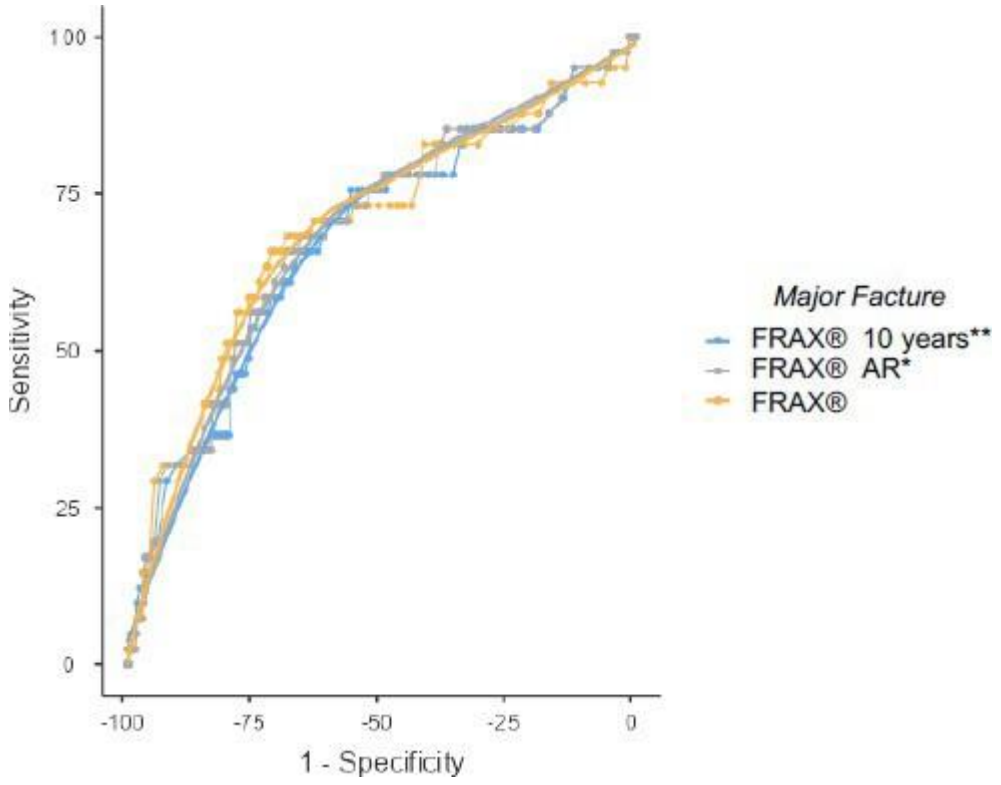
Tabela 1: Características basais das mulheres estudadas com e sem Diabetes Mellitus

Características	**Sem Diabetes** n = 667	**Com Diabetes** n = 179	***P***
Idade	66,9(7,5)	66,5(7,1)	0,06
IMC	28,5(5,3)	31,7(5,6)	0,956
Comorbidades incluídas no FRAX	1,30%	0,60%	0,698
Artrite Reumatoide	11,40%	11,20%	1
Uso de Glicocorticoides	3,20%	1,20%	0,196
História parental de fraturas	10,40%	9,70%	0,889
Quedas			
> 1 no ano passado	49,00%	51,40%	0,614
Fratura por fragilidade previa	18,30%	11,20%	0,024
Tabagista	11,60%	10,60%	0,792
Uso de álcool	0,30%	0,90%	1
Incidência de fratura maior	5,80%	5,00%	0,856
Incidência de fratura de quadril	1,20%	0,60%	0,693
Incidência de fraturas totais	7,00%	6,10%	0,742

Os dados estão mostrados na forma de média (DP) ou %

Não houve diferenças entre a área sob a curva ROC entre o escore FRAX® calculado não ajustado, o FRAX® 10 anos e o FRAX® AR (Figura 5, e Tabela 2) em relação às MOF. Para este resultado, todas as precisões foram superiores a 0,940; no entanto, tanto o FRAX® 10 anos e FRAX® AR foram mais bem calibrados, apresentando menor Qui-quadrado (Tabela 2). A taxa de risco do escore FRAX® para fraturas maiores foi de 2,78 (IC 95% 1,79 a 4,31) (Tabela Complementar 1).

Figura 5: Curva ROC para risco de fratura maior do FRAX® ajustado e não ajustado



Legenda: FRAX® = ferramenta de avaliação de risco de fratura sem ajustes.

FRAX® 10 anos = cálculo de risco para fraturas maiores aumentando a entrada de idade no FRAX® em dez anos em indivíduos com DM.

FRAX® AR = Cálculo de risco para fraturas maiores inserindo o diagnóstico de DM como artrite reumatoide na ferramenta FRAX®

*p=0,822 para AUC em comparação com AUC FRAX®

**p=0,940 para AUC em comparação com AUC FRAX®

Tabela 2: Curva ROC, acurácia e precisão para FRAX® com ajustes e sem ajustes nas mulheres estudadas **FRAX® = fracture risk assessment tool;**

	Area	DP	Intervalo inferior	Intervalo Superior	Acurácia	QUI-quadrado
Fratura Maior						
FRAX® não ajustado	0,691	0,048	0,598	0,784	0,948	15,4
FRAX® 10 anos	0,676	0,047	0,584	0,768	0,947	14,4
FRAX® AR	0,686	0,048	0,595	0,777	0,946	14,4
Fratura de quadril						
FRAX® não ajustado	0,73	0,082	0,57	0,89	0,989	0,875
FRAX® 10 anos	0,71	0,077	0,559	0,861	0,988	0,321
FRAX® AR	0,724	0,077	0,573	0,876	0,988	0,692

Legenda: ACURÁCIA = Número de predições corretas/número de predições

https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=pr

Tabela complementar 1: Regressão de Cox para FRAX® nas mulheres estudadas

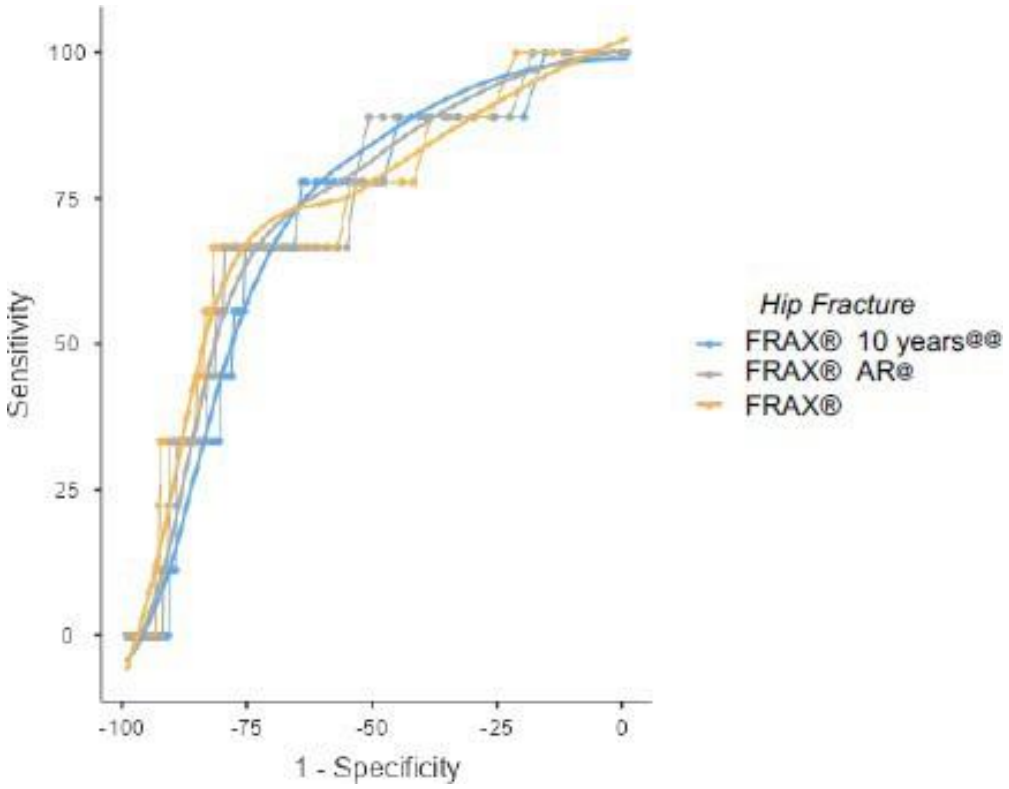
FRAX® = fracture risk assessment tool;

	HR	Intervalo inferior	Intervalo superior
Fratura maior			
FRAX® não ajustado	2.78	1.79	4.31
FRAX® 10 anos	2.26	1.59	3.80
FRAX® AR	1.72	1.72	4.19
Fratura de quadril			
FRAX® não ajustado	2.04	1.09	3.82
FRAX® 10 anos	1.74	0.97	3.13
FRAX® AR	1.99	1.06	3.70

https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=pr

A área sob a curva ROC também foi semelhante entre o escore FRAX® calculado não ajustado, o FRAX® 10 anos e o FRAX® AR (Figura 6 e Tabela 2) para HF. A precisão para fratura de quadril foi superior a 0,980 em todos os escores FRAX® ajustados e não ajustados. A calibração foi boa em todos os modelos de HF; no entanto, o FRAX® 10 anos apresentou o qui-quadrado mais baixo. A taxa de risco do escore FRAX® para fraturas de quadril foi de 2,04 (IC 95% 1,09 a 3,82) (Tabela Complementar 1).

Figura 6. Curva ROC para risco de fratura de quadril do FRAX® ajustado e não ajustado



Legenda: FRAX® = ferramenta de avaliação de risco de fratura sem ajustes. FRAX® 10 anos = cálculo de risco para fraturas de quadril aumentando a entrada de idade no FRAX® em dez anos em indivíduos com DM.
FRAX® AR = Cálculo de risco para fraturas de quadril inserindo o diagnóstico de DM como artrite reumatoide na ferramenta FRAX®

@p=0,890 para AUC em comparação com AUC FRAX® @@p=0,971 para AUC em comparação com AUC FRAX®

Uma análise de sensibilidade incluindo apenas os indivíduos com DM foi realizada para MFO. Não houve diferenças entre a área sob a curva ROC e a precisão do escore FRAX® calculado não ajustado, o FRAX® 10 anos e o FRAX® AR (tabela complementar 2). Além disso, tanto o FRAX® 10 anos quanto o FRAX® AR foram melhor calibrados, mostrando um Qui-quadrado menor (tabela complementar 2). Não foi possível realizar uma análise de sensibilidade para fraturas de quadril devido ao baixo número de desfechos.

Tabela complementar 2: Curva ROC, exatidão e precisão para FRAX® com ajustes nas mulheres vivendo com *Diabetes Mellitus*

	Area	Desvio padrão	Intervalo inferior	Intervalo superior	Qui-quadrado
Fratura Maior					
FRAX® não ajustado	0.679	0.117	0.417	0.875	5.83
FRAX® 10 anos	0.646	0.116	0.451	0.907	3.94
FRAX® AR	0.663	0.108	0.451	0.875	3.84

FRAX® = fracture risk assessment tool;

https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=pr

6. DISCUSSÃO

Em nosso estudo comparamos a acurácia do algoritmo FRAX® não ajustado e com dois ajustes, usando o algoritmo FRAX® com um aumento de 10 anos na idade das mulheres que vivem com DM e incluindo as mulheres com diabetes no campo AR do algoritmo FRAX®. Encontramos uma boa acurácia para todos os ajustes. Entretanto, apesar das AUC não demostraram diferenças significativas entre os grupos, a precisão do instrumento foi maior quando os ajustes foram utilizados.

Existem poucos estudos avaliando o uso do algoritmo FRAX® em pessoas que vivem com DM (LI, 2023). Ademais, dentre estes estudos muitos apresentam delineamento transversal, o que dificulta a avaliação correta do desemprenho desta ferramenta (ADAMI, 2023). Alguns estudos transversais apenas descrevem os valores do FRAX® em PVDM em uma determinada região, enquanto outros descrevem quantas PVDM deveriam ser tratadas de acordo com pontos de corte pré-estabelecidos em suas respectivas regiões (ADAMI 2023). Chuang e col. investigaram quantos sujeitos seriam identificados como elegíveis para receber tratamento através do algoritmo FRAX® sem ajuste e ajustado pelo TBS. Eles utilizaram os pontos de coorte de 20% para fratura maior e 3% para fratura de fêmur como indicação de elegibilidade de tratamento (CHUANG, 2022). Nesse estudo, eles estratificaram os pacientes de acordo com a idade e presença de DM. Eles descreveram uma menor identificação de homens idosos vivendo com DM elegíveis para tratamento quando o FRAX foi ajustado pelo TBS (CHUANG, 2022). Por outro lado, mais mulheres idosas vivendo com diabetes foram consideradas elegíveis para tratamento mais frequentemente com esse ajuste. Esse estudo não avaliou a frequência de fraturas, a acurácia e a calibração do FRAX®

(CHUANG, 2022).

Leslie e colaboradores avaliaram a performance do algoritmo FRAX® em homens e mulheres com idade superior a 40 anos que haviam sido submetidos a um exame de DMO na província de Manitoba – Canadá entre os anos de 1999 e 2016 (LESLIE, 2018). Assim como no nosso estudo esses autores encontraram uma melhora da calibração do algoritmo com os ajustes para 10 anos e AR (LESLIE, 2018). Paralelamente ao nosso estudo estes autores também encontraram uma atenuação do HR com os ajustes para o DM (LESLIE, 2018); embora, em nosso estudo não tenhamos incluído DM com variável isolada no modelo por consideramos esse procedimento uma hipercorreção.

Em um estudo realizado em pacientes hospitalizados em um hospital universitário de Shangai, China, os autores avaliaram o desempenho do FRAX® não ajustado e ajustado (ALLBRITTON-KING, 2020). Esses autores encontraram uma AUC igual a 0,752 (95%CI 0,701 a 0,790) para o FRAX® não ajustado e uma área AUC igual a 0,749 (95%CI 0,713 a 0,800) quando o ajuste foi feito por um aumento de 10 anos na idade nas PVDM e igual a 0,759 (95%CI 0,704 a 0,790) quando o ajuste foi feito se incluindo diabetes no campo AR do algoritmo (ALLBRITTON-KING, 2022). Assim como em nosso estudo, não houve diferença entre as AUC com e sem ajuste. Por outro lado, nesse estudo todas as curvas apresentaram uma calibração ruim com valores de Qui-quadrado muito altos. O que pode ser explicado pelo estudo ter sido conduzido em pacientes internados que são sujeitos muito diferentes da população para a qual o algoritmo foi originalmente desenhado. O FRAX® foi desenhado e validado para ser utilizado em nível ambulatorial, especialmente na atenção primaria (KANIS, 2011).

Em nosso estudo encontramos uma boa calibração em todos os modelos de fratura de fêmur, porém o FRAX® 10 anos FRAX® AR apresentaram um Qui-quadrado mais baixo, indicando uma calibração ligeiramente melhor em comparação a fratura maior especialmente no FRAX® 10 anos. Ademais, quando corremos uma análise de sensibilidade, incluído apenas mulheres que vivem com DM, não houve diferenças significativas na acurácia entre os diferentes ajustes do FRAX® e FRAX® não ajustado para o desfecho fraturas maiores. No entanto, devido ao baixo número de casos, não foi possível realizar uma análise de sensibilidade para fraturas de fêmur.

Apesar do algoritmo FRAX® já estar disponível no Brasil desde 2015 e ser recomendado por várias sociedades medicas brasileiras como a ABRASSO, Sociedade

Brasileira de Reumatologia e Sociedade Brasileira de Endocrinologia, além de incluído nas recomendações do Ministério da Saúde, seu uso ainda não está amplamente difundido em nosso país. Alguns autores questionam que a ferramenta FRAX tenha sido calibrado para o Brasil apenas com dados epidemiológicos de fraturas de fêmur e que, para fraturas maiores a calibração tenha sido realizada com base nas frequências da população sueca (ZERBINI, 2015). Entretanto, em nosso estudo encontramos AUC de 0,730 para quadril e 0,691 para fratura maior que são áreas bastante semelhante às encontradas na revisão sistemática e metanálise conduzida por Adami e col. [AUC para quadril 0,750 (95%CI 0,720 a 0,790) e AUC para fratura maior 0,670 (95%CI 0,650 a 0,690)] (ADAMI, 2023). Ademais encontramos uma boa acurácia para o algoritmo FRAX com e sem ajustes. Isso indica que, independentemente do tipo de ajuste utilizado, os modelos FRAX® foram igualmente eficazes em identificar pacientes com alto risco de fraturas em pessoas com ou sem DM.

É importante ressaltar que em nosso estudo não houve diferença na frequência de fraturas entre mulheres que vivem com e sem DM. Este achado pode ter algumas explicações, dentre elas realidade sociocultural da população estudada, características genéticas da população estudada, incidência total de fraturas, mortalidade competitiva, inclusão de apenas mulheres no estudo, e a magnitude de efeito do diabetes em uma população de atenção primaria que costuma ser mais saudável que uma população de atenção terciaria o secundaria. Também devemos considerar que o subdiagnóstico de DM em nosso gira em torno de 40%. Apesar de não termos encontrado associação entre diabetes e fraturas esta associação está bem documentada em vários estudos epidemiológicos (GIANGREGORIO, 2012; HA, 2021; JANGHORBA, 2006; STROTMEYER, 2005).

A fisiopatogenia do aumento do risco de fraturas em PVDM não está clara. Muitos estudos descreve um risco aumentado de fraturas nessa população independente de DMO dentro da normalidade ou até mais elevada (BONDS, 2006; DOBNIG, 2006; JANGHORBANI, 2007).

Outros estudos associam essas fraturas a duração do DM, aumento do risco de quedas por hipoglicemia, neuropatia, retinopatia ou vasculopatia. Ademais, a glicação de proteínas com toxicidade óssea e alterações microvasculares que comprometeriam a remodelação óssea também tem sido descritas como possíveis mecanismos. Alguns hipoglicemiantes, tiazolidinedionas (TZD), apresentam uma toxidade óssea e estão

associados a um risco aumentando de fraturas. É importante ressaltar que estes hipoglicemiantes não estão incluídos nos medicamentos utilizados para tratar o DM na atenção primaria brasileira (MOREIRA, 2015; NAPOLI, 2016).

É necessário reconhecer algumas limitações desse estudo. Apesar dos dados serem obtidos de uma coorte prospectiva a seleção dos grupos pode limitar a interpretação dos dados. A seleção apenas de mulheres pós-menopausa excluindo-se homens e homens com DM, além da seleção de um grupo populacional restrito a um município do país podem contribuir para que os resultados não sejam generalizáveis para todos os estados brasileiros, porém representativos para mulheres pós-menopausa que frequentam a APS. Também é importante salientar que pacientes DM1 e DM2 apresentam mecanismos distintos para o risco de fraturas, sugerindo que seu agrupamento distinto seria ideal para análise dos dados. Porém, por se tratar de um grupo de mulheres idosas cuja prevalência de DM1 costuma ser menor que o DM2 este impacto é minimizado (FRASER, 2011).

Esse estudo também possui pontos positivos como uma amostragem ampla e aleatória bem representativa para atenção primaria, além da confirmação de fraturas por exames de imagem e documentos médicos da coorte. Considerando que o FRAX foi originalmente desenhado para uso nessa população, acreditamos que esse desenho de estudo seja ideal para avaliá-lo.

7. CONCLUSÃO

Na atual prática clínica as metodologias e ferramentas para previsão do risco de fraturas em pacientes diabéticos são limitadas, especialmente em pacientes DM2. Com o envelhecimento populacional, as estimativas são que os casos de DM e fraturas tendam a aumentar progressivamente. Nesse sentido é fundamental o aprimoramento de ferramentas, instrumentos clínicos, e conhecimento visando uma abordagem terapêutica e preventiva mais adequada para esse grupo de pacientes.

Com base na discussão apresentada, fica claro que o risco de fraturas em mulheres pós- menopausa é significativo com implicações clínicas importantes. Embora existam limitações nos estudos analisados, como a seleção restrita da amostra e a falta de diferenciação entre DM1 e DM2, os resultados sugerem que o DM2 é um fator de

risco independente para fraturas.

Os diferentes modelos de cálculo do FRAX® demonstraram desempenhos semelhantes na predição de fraturas em pacientes diabéticos, indicando que essas ferramentas podem ser eficazes na identificação de indivíduos com alto risco de fraturas. No entanto, mais estudos são necessários para validar esses resultados, além da pesquisa de mecanismos subjacentes ao aumento do risco de fraturas em pacientes com DM2.

Ademais é fundamental a expansão de estudos como este para outros grupos populacionais e regiões geográficas a fim de se obter uma compreensão mais abrangente dos fatores de risco, da utilização de ferramentas e das estratégias de prevenção de fraturas em pacientes com DM2.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRASSO, NOTA DE ESCLARECIMENTO ABRASSO - FRAXPLUS®, MENSAGEM RECEBIDA POR: < MOPREMAOR@GMAIL.COM > EM 23 DE JUNHO DE 2023 ÀS 16:13:00.

ADAMI G, BIFFI A, PORCU G, RONCO R, ALVARO R, BOGINI R, CAPUTI AP, CIANFEROTTI L, FREDIANI B, GATTI D, GONNELLI S, IOLASCON G, LENZI A, LEONE S, MIGLIACCIO S, NICOLETTI T, PAOLETTA M, PENNINI A, PICCIRILLI E, TARANTINO U, BRANDI ML, CORRAO G, ROSSINI M, MICHIELI R. A SYSTEMATIC REVIEW ON THE PERFORMANCE OF FRACTURE RISK ASSESSMENT TOOLS: FRAX, DEFRA, FRA-HS. J ENDOCRINOL INVEST. 2023 NOV;46(11):2287-2297. DOI: 10.1007/S40618-023-02082-8. EPUB 2023 APR 9. PMID: 37031450; PMCID: PMC10558377.

AGARWAL A, LESLIE WD, NGUYEN TV, MORIN SN, LIX LM, EISMAN JA. PREDICTIVE PERFORMANCE OF THE GARVAN FRACTURE RISK CALCULATOR: A REGISTRY-BASED COHORT STUDY. OSTEOPOROS INT. 2022 MAR;33(3):541-548. DOI: 10.1007/S00198-021-06252-3. EPUB 2021 NOV 28. PMID: 34839377.

ALBERGARIA BH, CHALEM M, CLARK P, MESSINA OD, PEREIRA RMR, VIDAL LF. CONSENSUS STATEMENT: OSTEOPOROSIS PREVENTION AND TREATMENT IN LATIN AMERICA-CURRENT STRUCTURE AND FUTURE DIRECTIONS. ARCH OSTEOPOROS. 2018 AUG 24;13(1):90. DOI: 10.1007/S11657-018- 0505-X. PMID: 30143914; PMCID: PMC6132387.

ALBERGARIA BH, PAULA FJA. THE ALGORHYTM: FRAX BRAZIL. REV BRAS GINECOL OBSTET. 2019 AUG;41(8):467-468. DOI: 10.1055/S-0039-1695027. EPUB 2019 AUG 26. PMID: 31450253; PMCID: PMC10316822.

ALLBRITTON-KING JD, ELROD JK, ROSENBERG PS, BHATTACHARYYA T. REVERSE ENGINEERING THE FRAX ALGORITHM: CLINICAL INSIGHTS AND SYSTEMATIC ANALYSIS OF FRACTURE RISK. BONE. 2022 JUN;159:116376. DOI: 10.1016/J.BONE.2022.116376. EPUB 2022 FEB 28. PMID: 35240349; PMCID: PMC9035136.

BONEWALD LF, JOHNSON ML. OSTEOCYTES, MECHANOSENSING AND WNT SIGNALING. BONE. 2008; 42, (4): 606-615. GUIDELINES FOR PRECLINICAL EVALUATION AND CLINICAL TRIALS IN OSTEOPOROSIS. GENEVA: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 1998.

BONDS DE, LARSON JC, SCHWARTZ AV, STROTMEYER ES, ROBBINS J, RODRIGUEZ BL, JOHNSON KC, MARGOLIS KL. RISK OF FRACTURE IN WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES: THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE OBSERVATIONAL STUDY. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 2006 ;91:3404–10.

CASTRO DA ROCHA FA, RIBEIRO AR. LOW INCIDENCE OF HIP FRACTURES IN AN EQUATORIAL AREA. OSTEOPOROS INT 2003;14(06):496–499. DOI:10.1007/S00198-003- 1394-3

CAMARGO MB, CENDOROGLO MS, RAMOS LR, DE OLIVEIRA LATORRE MDO R, SARAIVA GL, LAGE A, CARVALHAES NETO N, ARAÚJO LM, VIEIRA JG, LAZARETTI-CASTRO M. BONE MINERAL DENSITY AND OSTEOPOROSIS AMONG A PREDOMINANTLY CAUCASIAN ELDERLY POPULATION IN THE CITY OF SÃO PAULO, BRAZIL. OSTEOPOROS INT. 2005 NOV;16(11):1451-60. DOI: 10.1007/S00198-004-1831-Y. EPUB 2005 FEB 12. PMID: 15711778.

CHUANG TL, CHUANG MH, WANG YF, KOO M. COMPARISON OF TRABECULAR BONE SCORE-ADJUSTED FRACTURE RISK ASSESSMENT (TBS-FRAX) AND FRAX TOOLS FOR IDENTIFICATION OF HIGH FRACTURE RISK AMONG TAIWANESE ADULTS AGED 50 TO 90 YEARS WITH OR WITHOUT PREDIABETES AND DIABETES. MEDICINA (KAUNAS). 2022 NOV 30;58(12):1766. DOI: 10.3390/MEDICINA58121766. PMID: 36556968; PMCID: PMC9787568.

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: DIAGNOSIS, PROPHYLAXIS, AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. AM J MED. 1993 JUN;94(6):646-50. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-E. PMID: 8506892.

COPÊS RM, COMIM FV, BARRIOS NS, PREMAOR MO. INCIDENCE OF FRACTURES IN WOMEN IN THE POST-MENOPAUSE: A COHORT STUDY IN PRIMARY CARE IN SOUTHERN BRAZIL. ARCH OSTEOPOROS. 2021 SEP 7;16(1):126. DOI: 10.1007/S11657-021-00972-Z. PMID: 34490540.

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.

CUNHA U, VEADO MAC. FRATURA DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÊMUR EM IDOSOS: INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL E MORTALIDADE EM UM ANO. REVISTA BRASILEIRA DE ORTOPEDIA. 2006;41(6):195-9.

DE LAET C, KANIS JA, ODÉN A, JOHANSON H, JOHNELL O, DELMAS P, EISMAN JA, KROGER H, FUJIWARA S, GARNERO P, MCCLOSKEY EV, MELLSTROM D, MELTON LJ 3RD, MEUNIER PJ, POLS HA, REEVE J, SILMAN A, TENENHOUSE A. BODY MASS INDEX AS A PREDICTOR OF FRACTURE RISK: A META- ANALYSIS. OSTEOPOROS INT. 2005 NOV;16(11):1330-8. DOI: 10.1007/S00198-005-1863-Y. EPUB 2005 JUN 1. PMID: 15928804.

DOBNIG H, PISWANGER-SOLKNER JC, ROTH M, OBERMAYER-PIETSCH B, TIRAN A, STRELE A, MAIER E, MARITSCHNEGG P, SIEBERER C, FAHRLEITNER-PAMMER A. TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN NURSING HOME PATIENTS: EFFECTS ON BONÉ TURNOVER, BONE MASS, AND FRACTURE RISK. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 2006; 91:3355–63

FARR JN, DRAKE MT, AMIN S, MELTON LJ 3RD, MCCREADY LK, KHOSLA S. IN VIVO ASSESSMENT OF BONE QUALITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES. J BONE MINER RES 2014;29:787-95. DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.1002/JBMR.2106
FARR JN, KHOSLA S. DETERMINANTS OF BONE STRENGTH AND QUALITY IN DIABETES MELLITUS IN HUMANS. BONE 2015; PII: S8756- 3282(15)00301-4. [EPUB AHEAD OF PRINT] DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.1016/J.BONE.2015.07.027

FRAXPLUS®. DISCOVER THE ADVANTAGES OF FRAXPLUS®. PÁGINA INICIAL. DISPONÍVEL EM: HTTPS://WWW.FRAXPLUS.ORG/FRAX-PLUS . ACESSADO EM: 22 DE JUN. DE 2023.

FRASER LA, PRITCHARD J, IOANNIDIS G, GIANGEGORIO LM, ADACHI JD, PAPAIOANNOU A, LESLIE WD. CLINICAL RISK FACTORS FOR FRACTURE IN DIABETES: A MATCHED COHORT ANALYSIS. J CLIN DENSITOM. 2011 OCT-DEC;14(4):416-21. DOI: 10.1016/J.JOCD.2011.06.007. EPUB 2011 AUG 31. PMID: 21880525; PMCID: PMC5096921.

GIANGREGORIO LM, LESLIE WD, LIX LM, JOHANSSON H, ODEN A, MCCLOSKEY E, KANIS JA. FRAX
UNDERESTIMATES FRACTURE RISK IN PATIENTS WITH DIABETES. J BONE MINER RES. 2012; 27:301–8.

GUSSO GL,, CERATTI JM, DIAS LD. TRATADO DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE: PRINCÍPIOS, FORMAÇÃO E PRÁTICA. 2 ED. V2. PORTO ALEGRE: ARTMED, 2019.

GREGSON CL, ARMSTRONG DJ, BOWDEN J, COOPER C, EDWARDS J, GITTOES NJL, HARVEY N, KANIS J, LEYLAND S, LOW R, MCCLOSKEY E, MOSS K, PARKER J, PASKINS Z, POOLE K, REID DM, STONE M, THOMSON J, VINE N, COMPSTON J. UK CLINICAL GUIDELINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. ARCH OSTEOPOROS. 2022 APR 5;17(1):58. DOI: 10.1007/S11657-022-01061-5. ERRATUM IN: ARCH OSTEOPOROS. 2022 MAY 19;17(1):80. PMID: 35378630; PMCID: PMC8979902

HA J, JEONG C, HAN KD, LIM Y, KIM MK, KWON HS, SONG KH, KANG MI, BAEK KH. COMPARISON OF FRACTURE RISK BETWEEN TYPE 1 AND TYPE 2

DIABETES: A COMPREHENSIVE REAL-WORLD DATA. OSTEOPOROS INT. 2021 DEC;32(12):2543-2553. DOI: 10.1007/S00198-021-06032-Z. EPUB 2021 JUL 31. PMID: 34333678

HERNLUND E, SVEDBOM A, IVERGÅRD M, COMPSTON J, COOPER C, STENMARK J, MCCLOSKEY EV, JÖNSSON B, KANIS JA. 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. 2013;8(1):136. DOI: 10.1007/S11657-013-0136-1. EPUB 2013 OCT 11. PMID: 24113837; PMCID: PMC3880487.

HIPPISLEY-COX J, COUPLAND C. DERIVATION AND VALIDATION OF UPDATED QFRACTURE ALGORITHM TO PREDICT RISK OF OSTEOPOROTIC FRACTURE IN PRIMARY CARE IN THE UNITED KINGDOM: PROSPECTIVE OPEN COHORT STUDY. BMJ. 2012; 344:E3427. [PUBMED: 22619194]

HOLROYD C, COOPER C, DENNISON E. EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROSIS. BEST PRACT RES CLIN ENDOCRINOL METAB. 2008 OCT;22(5):671-85. DOI: 10.1016/J.BEEM.2008.06.001. PMID: 19028351.

IOANNIDIS, G. ET AL. NON-HIP, NON-SPINE FRACTURES DRIVE HEALTHCARE UTILIZA- TION FOLLOWING A FRACTURE: THE GLOBAL LONGITUDINAL STUDY OF OSTEOPOROSIS IN WOMEN (GLOW). OSTEOPOROSIS INT., LONDON, V. 24, N. 1, P. 59-67, 2013.

IOFA. INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. BUILD BETTER BONESDISPONÍVEL EM: <HTTPS://WWW.WORLDOSTEOPOROSISDAY.ORG/RESOURCES/BUILD-BETTER- BONES> .ACESSADO EM 09/08/2023

IOFB. DISPONÍVEL EM:
HTTPS://WWW.OSTEOPOROSIS.FOUNDATION/NEWS/NEW-FRAXPLUSR-BETA-VERSION-.ILLUSTRATES-POTENTIAL-REFINED-RISK-FACTOR-INFORMATION-ENTERED . ACESSO EM: 26 DE JUL. DE 2023.

JACKULIAK P, PAYER J. OSTEOPOROSIS, FRACTURES, AND DIABETES. INT J ENDOCRINOL 2014;2014:820615. DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.1155/2014/820615

JANGHORBANI M, FESKANICH D, WILLETT WC, HU F. PROSPECTIVE STUDY OF DIABETES AND RISK OF HIP FRACTURE: THE NURSES' HEALTH STUDY. DIABETES CARE. 2006; 29:1573–8.

JANGHORBANI M, VAN DAM RM, WILLETT WC, HU FB. SYSTEMATIC REVIEW OF TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND RISK OF FRACTURE. AM J EPIDEMIOL 2007;166:495-505. PMID: 17575306 DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.1093/AJE/KWM106

JAMOVI. THE JAMOVI PROJECT (2022). JAMOVI (VERSÃO 2.3) [SOFTWARE DE

COMPUTADOR] . RECUPERADO DE HTTPS://WWW.JAMOVI.ORG).

JOHANSSON, H., KANIS, J.A., ODEN, A., ET AL. IMPACT OF FEMORAL NECK AND LUMBAR SPINE BMD DISCORDANCES ON FRAX PROBABILITIES IN WOMEN: A META-ANALYSIS OF INTERNATIONAL COHORTS. CALCIF TISSUE INT, 95, 428-435 (2014).

KANIS JA. ASSESSMENT OF FRACTURE RISK AND ITS APPLICATION TOSCREENING FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: SYNOPSIS OF A WHO REPORT. WHO STUDY GROUP. OSTEOPOROS INT. 1994;4(6):368-81. PMID: 7696835.

KANIS JA, HARVEY NC, COOPER C, JOHANSSON H, ODEN A, MCCLOSKEY EV, ET AL. A SYSTEMATIC REVIEW OF INTERVENTION THRESHOLDS BASED ON FRAX: A REPORT PREPARED FOR THE NATIONAL OSTEOPOROSIS GUIDELINE GROUP AND THE INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. ARCH OSTEOPOROS. 2016; 11(1):25. [PUBMED: 27465509]

KANIS JA, HARVEY NC, JOHANSSON H, ET AL. FRAX UPDATE. J CLINDENSITOM. 2017;20(3):360-7. PMID: 28732576; DOI: 10.1016/J. JOCD.2017.06.022

KANIS JA, JOHANSSON H, HARVEY NC ET AL (2021) THE USE OF 2-, 5-, AND 10-YEAR PROBABILITIES TO CHARACTERIZE FRACTURE RISK AFTER A RECENT SENTINEL FRACTURE. OSTEOPOROS INT 32:47–54

KANIS JA, ODEN A, JOHNELL O, ET AL. THE USE OF CLINICAL RISK FACTORS ENHANCES THE PERFORMANCE OF BMD IN THE PREDICTION OF HIP AND OSTEOPOROTIC FRACTURES IN MEN AND WOMEN. OSTEOPOROS INT 2007; 18(8): 1033-46.

KANIS JA, JOHNELL O, ODEN A, JOHANSSON H, MCCLOSKEY E. FRAX AND THE ASSESSMENT OF FRACTURE PROBABILITY IN MEN AND WOMEN FROM THE UK. OSTEOPOROSIS INT. 2008;19(4):385-97. PMID: 18292978; DOI: 10.1007/S00198- 007-0543-5.

KANIS, J.A., JOHANSSON, H., HARVEY, N.C., ET AL. ADJUSTING CONVENTIONAL FRAX ESTIMATES OF FRACTURE PROBABILITY ACCORDING TO THE NUMBER OF PRIOR FALLS IN THE PRECEDING YEAR. OSTEOPOROS INT, 34, 479-487 (2023).

KANIS JA ON BEHALF OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION SCIENTIFIC GROUP (2007). ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AT THE PRIMARY HEALTH-CARE LEVEL. TECHNICAL REPORT. WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE FOR METABOLIC BONE DISEASES, UNIVERSITY OF SHEFFIELD, UK. 2007

KANIS JA, JOHANSSON H, HARVEY NC, GUDNASON V, SIGURDSSON G, SIGGEIRSDOTTIR K, LORENTZON M, LIU M, VANDENPUT L, MCCLOSKEY E (2020) ADJUSTING CONVENTIONAL FRAX ESTIMATES OF FRACTURE PROBABILITY ACCORDING TO THE RECENCY OF SENTINEL FRACTURES. OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL 31: 1817-1828.

KANIS, J.A., JOHANSSON, H., ODEN, A. ET AL. GUIDANCE FOR THE ADJUSTMENT OF FRAX ACCORDING TO THE DOSE OF GLUCOCORTICOIDS. OSTEOPOROS INT 22, 809–816 (2011). HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S00198-010-1524-7

KELSEY MJ, COOPER C. EPIDEMIOLOGY OF OSTEOPOROSIS. IN: COOPER C, WOOLF AD, EDITORS. OSTEOPOROSIS: BEST PRACTICE AND RESEARCH COMPENDIUM. EDINBURGH, UK: ELSEVIER; 2006. P. 11-7. ISBN: 9780080446851

KOMATSU RS, RAMOS LR, SZEJNFELD VL. INCIDENCE OF PROXIMAL FÊMUR FRACTURES INMARILIA, BRAZIL. JNUTRHEALTH AGING 2004;8(05):362–367

LANGSETMO L, HITCHCOCK CL, KINGWELL EJ, DAVISON KS, BERGER C, FORSMO S, ZHOU W, KREIGER N, PRIOR JC; CANADIAN MULTICENTRE OSTEOPOROSIS STUDY RESEARCH GROUP. PHYSICAL ACTIVITY, BODY MASS INDEX AND BONE MINERAL DENSITY-ASSOCIATIONS IN A PROSPECTIVE POPULATION-BASED COHORT OF WOMEN AND MEN: THE CANADIAN MULTICENTRE OSTEOPOROSIS STUDY (CAMOS). BONE. 2012 JAN;50(1):401-8. DOI: 10.1016/J.BONE.2011.11.009. EPUB 2011 NOV 30. PMID: 22154839; PMCID: PMC3737114.

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

LESLIE WD, HOUGH S. FRACTURE RISK ASSESSMENT IN DIABETESDIABETIC BONE DISEASE BASIC AND TRANSLATIONAL RESEARCH AND CLINICAL APPLICATIONS. LECKA- CZERNIK B, FOWLKES JL, EDITORSCHAM: CHAM : SPRINGER INTERNATIONAL PUBLISHING; 2015. 45–69.

LESLIE, W.D., JOHANSSON, H., MCCLOSKEY, E.V. ET AL. COMPARISON OF METHODS FOR IMPROVING FRACTURE RISK ASSESSMENT IN DIABETES: THE MANITOBA BMD REGISTRY. J BONE MINER RES 33, 1923–1930 (2018). HTTPS://DOI.ORG/10.1002/JBMR.3538

LESLIE WD, RUBIN MR, SCHWARTZ AV, KANIS JA. TYPE 2 DIABETES AND BONE. J BONE MINER RES. 2012; 27(11):2231–7. [PUBMED: 23023946]

LIAO CC, LIN CS, SHIH CC, YEH CC, CHANG YC, LEE YW, ET AL. INCREASED RISK OF FRACTURE AND POSTFRACTURE ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH DIABETES: TWO NATIONWIDE POPULATION-BASED RETROSPECTIVE COHORT STUDIES. DIABETES CARE 2014; 37:2246-52.PMID: 24804698 DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.2337/DC13-2957

LESLIE WD, AUBRY-ROZIER B, LAMY O, HANS D; MANITOBA BONE DENSITY PROGRAM. TBS (TRABECULAR BONE SCORE) AND DIABETES--RELATED FRACTURE RISK. J CLIN ENDOCRINOL METAB 2013; 98:602-9. DOI: HTTP://DX.DOI.ORG/10.1210/JC.2012- 3118

DE LIEFDE II, VAN DER KM, DE LAET CE, VAN DAELE PL, HOFMAN A, POLS HA. BONE MINERAL DENSITY AND FRACTURE RISK IN TYPE-2 DIABETES MELLITUS: THE ROTTERDAM STUDY. OSTEOPOROS INT. 2005;16:1713–20.

LI Z, ZHAO W, LIN X, LI F. AI ALGORITHMS FOR ACCURATE PREDICTION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN PATIENTS WITH DIABETES: AN UP-TO-DATE REVIEW. J ORTHOP SURG RES. 2023 DEC 12;18(1):956. DOI: 10.1186/S13018-023-04446-5. PMID: 38087332; PMCID: PMC10714483.

MAJUMDAR SR, LESLIE WD, LIX LM, MORIN SN, JOHANSSON H, ODEN A, MCCLOSKEY EV, KANIS JA. LONGER DURATION OF DIABETES STRONGLY IMPACTS FRACTURE RISK ASSESSMENT: THE MANITOBA BMD COHORT. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 2016 NOV;101(11):4489-4496. DOI: 10.1210/JC.2016- 2569. EPUB 2016 SEP 7. PMID: 27603908; PMCID: PMC5095256.

MANDREKAR JN. RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC CURVE IN DIAGNOSTIC TEST ASSESSMENT. J THORAC ONCOL. 2010 SEP;5(9):1315-6. DOI: 10.1097/JTO.0B013E3181EC173D. PMID: 20736804.

MCCLOSKEY, E.V., ODÉN, A., HARVEY, N.C, ET AL. A META-ANALYSIS OF TRABECULAR BONE SCORE IN FRACTURE RISK PREDICTION AND ITS RELATIONSHIP TO FRAX. J BONE MINERAL RES 31, 940-948 (2016).

MOREIRA CA, BARRETO FC, DEMPSTER DW. NEW INSIGHTS ON DIABETES AND BONE METABOLISM. J BRAS NEFROL. 2015 OCT-DEC;37(4):490-5. ENGLISH, PORTUGUESE. DOI: 10.5935/0101- 2800.20150077. PMID: 26648499.

NICODEMUS KK, FOLSOM AR, IOWA WOMEN'S HEALTH STUDY (2001)TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES AND INCIDENT HIP FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. DIABETES CARE 24:1192–1197

NAPOLI N, CHANDRAN M, PIERROZ DD, ABRAHAMSEN B, SCHWARTZ AV, FERRARI SL; IOF BONE AND DIABETES WORKING GROUP. MECHANISMS OF DIABETES MELLITUS-INDUCED BONE FRAGILITY. NAT REV ENDOCRINOL. 2017 APR;13(4):208-219. DOI: 10.1038/NRENDO.2016.153. EPUB 2016 SEP 23. PMID: 27658727.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OSTEOPOROSIS PREVENTION, DIAGNOSIS, AND THERAPY. OSTEOPOROSIS PREVENTION, DIAGNOSIS, AND THERAPY. JAMA. 2000 FEB 14;285(6):785-95. DOI: 10.1001/JAMA.285.6.785. PMID: 11176917.

NOGG, NATIONAL OSTEOPOROSIS GUIDELINE GROUP. CLINICAL GUIDELINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. REINO UNIDO, 2021.

OLIVEIRA CC, BORBA VZC. EPIDEMIOLOGY OF FEMUR FRACTURES IN THE ELDERLY AND COST TO THE STATE OF PARANÁ, BRAZIL. ACTA ORTOP BRAS. 2017 JUL-AUG;25(4):155-158. DOI: 10.1590/1413-785220172504168827. PMID: 28955173; PMCID: PMC5608731.

PANNEMAN MJ, LIPS P, SEN SS, HERINGS RM. UNDERTREATMENT WITH ANTI-OSTEOPOROTIC DRUGS AFTER HOSPITALIZATION FOR FRACTURE. OSTEOPOROS INT. 2004 FEB;15(2):120-4. DOI: 10.1007/S00198-003-1544-7. EPUB

2003 NOV 13. PMID: 14618302.

PINHEIRO MM, CICONELLI RM, MARTINI LA, FERRAZ MB. CLINICAL RISK FACTORS FOR OSTEOPOROTIC FRACTURES IN BRAZILIAN WOMEN AND MEN: THE BRAZILIAN OSTEOPOROSIS STUDY (BRAZOS). OSTEOPOROS INT 2009;20(3):399-408

PINHEIRO MM, CICONELLI RM, JACQUES NO; 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.

PREMAOR MO, PILBROW L, TONKIN C, ADAMS M, PARKER RA, COMPSTON J. LOW RATES OF TREATMENT IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH A HISTORY OF LOW TRAUMA FRACTURES: RESULTS OF AUDIT IN A FRACTURE LIAISON SERVICE. QJM. 2010 JAN;103(1):33-40. DOI: 10.1093/QJMED/HCP154. EPUB 2009 OCT 28. PMID: 19864348.

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.

PINHEIRO MM, CASTRO CM, SZEJNFELD VL. 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. J GERONTOL A BIOL SCI MED SCI. 2006 FEB;61(2):196-203. DOI: 10.1093/GERONA/61.2.196. PMID:
16510866.

PINHEIRO MM, CICONELLI RM, MARTINI LA, FERRAZ MB. CLINICAL RISK FACTORS FOR OSTEOPOROTIC FRACTURES IN BRAZILIAN WOMEN AND MEN: THE BRAZILIAN OSTEOPOROSIS STUDY (BRAZOS). OSTEOPOROS INT. 2009 MAR;20(3):399-408. DOI: 10.1007/S00198-008-0680-5. EPUB 2008 JUL 3. PMID: 18597037.

POIANA C, CAPATINA C. FRACTURE RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. J CLIN DENSITOM. 2017 JUL-SEP;20(3):432-443. DOI: 10.1016/J.JOCD.2017.06.011. EPUB 2017 JUL 14.
PMID: 28716499.

POOLE KE, COMPSTON JE. OSTEOPOROSIS AND ITS MANAGEMENT. BMJ. 2006 DEC 16;333(7581):1251-6. DOI: 10.1136/BMJ.39050.597350.47. PMID: 17170416; PMCID: PMC1702459.

RASPE A, MATTHIS C, SCHEIDT-NAVE C, RASPE H. DIE EUROPÄISCHE STUDIE ZUR VERTEBRALEN OSTEOPOROSE (EVOS): DESIGN UND DURCHFÜHRUNG IN ACHT DEUTSCHEN STUDIENZENTREN [EUROPEAN STUDY OF VERTEBRAL OSTEOPOROSIS (EVOS): DESIGN AND IMPLEMENTATION IN 8 GERMAN STUDY CENTERS]. MED KLIN (MUNICH). 1998 MAR 15;93 SUPPL 2:12-6,18. GERMAN. DOI: 10.1007/BF03041993. PMID: 9564152.

REEVE J. THE EUROPEAN PROSPECTIVE OSTEOPOROSIS STUDY. OSTEOPOROS INT. 1996;6 SUPPL 3:16-8. DOI: 10.1007/BF01623758. PMID: 8931040.
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.

SCHWARTZ S, RICHARDSON J, GLASZIOU PP. QUALITY-ADJUSTED LIFE YEARS: ORIGINS, MEASUREMENTS, APPLICATIONS, OBJECTIONS. AUST J PUBLIC HEALTH. 1993 SEP;17(3):272-8. DOI: 10.1111/J.1753-6405.1993.TB00149.X. PMID: 82865

SCHWARTZ AV, KELSEY JL, MAGGI S, ET AL. INTERNATIONAL VARIATION IN THE INCIDENCE OF HIP FRACTURES: CROSS-NATIONAL PROJECT ON OSTEOPOROSIS FOR THEWORLD HEALTH ORGANIZATION PROGRAM FOR RESEARCH ON AGING. OSTEOPOROS INT 1999;9(03):242–253. DOI: 10.1007/S001980050144

SCHWARTZ AV, VITTINGHOFF E, SELLMEYER DE, FEINGOLD KR, DE REKENEIRE N, STROTMEYER ES, SHORR RI, VINIK AI, ODDEN MC, PARK SW, FAULKNER KA, HARRIS TB. DIABETES-RELATED COMPLICATIONS, GLYCEMIC CONTROL, AND FALLS IN OLDER ADULTS. DIABETES CARE. 2008; 31:391–6.

SILVEIRA VA, MEDEIROS MMC, COELHO-FILHO JM, ET AL. [HIP FRACTURE INCIDENCE IN AN URBAN AREA IN NORTHEAST BRAZIL]. CAD SAUDE PUBLICA 2005;21(03):907– 912.DOI: 10.1590/S0102- 3112005000300025.

SCHWARTZ AV, SELLMEYER DE, ENSRUD KE ET AL (2001) OLDERWOMEN WITH DIABETES HAVE AN INCREASED RISK OF FRACTURE: APROSPECTIVE STUDY. J CLIN ENDOCRINOL METAB 86:32–38.

SCHACTER GI, LESLIE WD. DIABETES AND BONE DISEASE. ENDOCRINOL METAB CLIN NORTH AM. 2017; 46(1):63–85. [PUBMED: 28131137].

STROTMEYER ES, CAULEY JA, SCHWARTZ AV, ET AL. 200 NONTRAUMATIC FRACTURE RISK WITH DIABETES MELLITUS AND IMPAIRED FASTING GLUCOSE IN OLDER WHITE AND BLACK ADULTS: THEHEALTH, AGING, AND BODY COMPOSITION STUDY.ARCH INTERN MED 165:1612–1617.

STONE KL, SEELEY DG, LUI LY, CAULEY JA, ENSRUD K, BROWNER WS, ET AL. BMD AT MULTIPLE SITES AND RISK OF FRACTURE OF MULTIPLE TYPES: LONG-TERM RESULTS FROM THE STUDY OF OSTEOPOROTIC FRACTURES. J BONE MINER RES. 2003; 18(11):1947–54. [PUBMED: 14606506].

WATTS NB, BILEZIKIAN JP, CAMACHO PM, GREENSPAN SL, HARRIS ST, HODGSON SF, KLEEREKOPER M, LUCKEY MM, MCCLUNG MR, POLLACK RP, PETAK SM; AACE OSTEOPOROSIS TASK FORCE.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. ENDOCR PRACT. 2010 NOV-DEC;16

SUPPL 3(SUPPL 3):1-37. DOI: 10.4158/EP.16.S3.1. PMID: 21224201; PMCID: PMC4876714.

WATTS NB. OSTEOPOROSIS IN MEN. ENDOCR PRACT. 2013 SEP-OCT;19(5):834-8. DOI: 10.4158/EP13114.RA. PMID: 23757624. WHO, ASSESSMENT OF FRACTURE RISK AND ITS APPLICATION TO SCREENING FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. REPORT OF A WHO STUDY GROUP. WORLD HEALTH ORGAN TECH REP SER. 1994; 843:1-129.

ZERBINI CA, SZEJNFELD VL, ABERGARIA BH, ET AL. INCIDENCE OF HIP FRACTURE IN BRAZIL AND THE DEVELOPMENT OF A FRAX MODEL. ARCHOSTEOPOROS. 2015; 10:224. PMID: 26303038; DOI: 10.1007/S11657- 015-0224-5.

ZERBINI CA, FRAX MODELO BRASIL: UM TEXTO CLÍNICO EXPLICATIVO SOBRE LIMIARES PARA INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA. CENTRO PAULISTA DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA, 27 ABR. 2019.

9.APÊNDICES

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: umas delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título: "Prevalência de obesidade em mulheres pós menopausa com fraturas ósseas"
Pesquisador responsável: Melissa Premaor
Pesquisadores participantes: Rafaela Martinez Copês
Telefone para contato: (55) 81277455
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, nos a
convidaremos a coletar sangue para colesterol e glicemia de jejum. A nossa equipe entrará em contato com a senhora por telefone uma vez por ano durante cinco anos para lhe fazer algumas perguntas sobre sua saúde (quedas, se quebrou algum osso, quais remédios esta tomando, etc.).
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. A coleta de sangue pode ocasionar equimoses (manchas roxas) e muito raramente inflamação da veia.
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. A senhora pode também autorizar apenas o questionário, ou questionário + coleta de sangue.
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 após os dados serão eliminados através de incineração.
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 "Prevalência de obesidade em mulheres pós menopausa com fraturas ósseas"
Santa Maria, ... de ..... de.....

10. ANEXOS

ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO NEPS

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 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP

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 beneficios estao previstos no projeto e estão de acordo com o tipo de projeto a ser desenvolvido

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem delineada, com coerencia entre metodologia e objetivos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

os termos estao adequados

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovar o projeto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SANTA MARIA, 19 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Félix Alexandre Antunes Soares
(Coordenador)

Endereço: Av. Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria 7° 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 3: INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa: PREVALÊNCIA DE OBESIDADE EM MULHERES PÓS MENOPAUSA COM FRATURAS ÓSSEAS

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF: 69291225053	Nome: Melissa Orlandin Premaor
Telefone: (55) 9107-8009	E-mail: mopremaor@bol.com.br

Instituição Proponente

CNPJ: 95.591.764/0001-05	Nome da Instituição: Universidade Federal de Santa Maria/ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa

É um estudo internacional? Não

■ **Assistentes**

CPF	Nome
017.201.770-07	Rafaela Martinez Copês

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF	Nome
01106157001	Bruna dos Santos Hausen
01243835052	Etiane Tatsch
91578914000	José Antonio Mainardi de Carvalho
90939034034	RAFAEL NOAL MORESCO
01720177007	Rafaela Martinez Copês
69923981053	FABIO VASCONCELLOS COMIM

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

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

Contato Público

CPF	Nome	Telefone	E-mail
69291225053	Melissa Orlandin Premaor	(55) 9107-8009	mopremaor@bol.com.br

Contato Melissa Orlandin Premaor

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Observacional

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema
Fratura de Fragilidade
Obesidade
Osteoporose
Posmenopausa

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
T14.2	Fratura de regiao nao especificada do corpo
M80.0	Osteoporose pos-menopausica com fratura patologica
E66.9	Obesidade nao especificada

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C26.404.562.356	Fratura de Colles
C26.404.061 C26.558.276	Fraturas do Fêmur
C26.404.061.425 C26.404.484 C26.531.750 C26.558	Fraturas do Quadril
C26.088.268.807 C26.404.937	Fraturas da Ulna
C18.654.726.500 C23.888.144.699.500 E01.370.600	Obesidade
G08.686.157.500.625 G08.686.785.880.249.500.625	Pós-Menopausa

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
T14.2	Fratura de regiao nao especificada do corpo
M80.0	Osteoporose pos-menopausica com fratura patologica
E66.9	Obesidade nao especificada

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C26.404.061.425 C26.404.484 C26.531.750 C26.558	Fraturas do Quadril
C26.404.061 C26.558.276	Fraturas do Femur
C26.404.562.356	Fraturas de Colles
C18.654.726.500 C23.888.144.699.500 E01.370.600	Obesidade
G08.686.157.500.625 G08.686.785.880.249.500.625	Pós-Menopausa
C26.088.268.807 C26.404.937	Fraturas da Ulna

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Observacional

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema
Fratura de Fragilidade
Obesidade
Osteoporose
Posmenopausa

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
T14.2	Fratura de regiao nao especificada do corpo
M80.0	Osteoporose pos-menopausica com fratura patologica
E66.9	Obesidade nao especificada

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C26.404.562.356	Fratura de Colles
C26.404.061 C26.558.276	Fraturas do Fêmur
C26.404.061.425 C26.404.484 C26.531.750 C26.558	Fraturas do Quadril
C26.088.268.807 C26.404.937	Fraturas da Ulna
C18.654.726.500 C23.888.144.699.500 E01.370.600	Obesidade
G08.686.157.500.625 G08.686.785.880.249.500.625	Pós-Menopausa

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
T14.2	Fratura de regiao nao especificada do corpo
M80.0	Osteoporose pos-menopausica com fratura patologica
E66.9	Obesidade nao especificada

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C26.404.061.425 C26.404.484 C26.531.750 C26.558	Fraturas do Quadril
C26.404.061 C26.558.276	Fraturas do Femur
C26.404.562.356	Fraturas de Colles
C18.654.726.500 C23.888.144.699.500 E01.370.600	Obesidade
G08.686.157.500.625 G08.686.785.880.249.500.625	Pós-Menopausa
C26.088.268.807 C26.404.937	Fraturas da Ulna

Desenho:
Estudo de coorte prospectivo

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
Obesidade
Fraturas

Detalhamento do Estudo

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

Introdução:
No passado, 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 desafiado essa suposição e 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 e idosos.10-12 O aumento da prevalência da obesidade em muitas populações enfatiza a importância desta observação. Obesidade é definida como IMC maior que 30 Kg/m2 e sobrepeso como IMC entre 25 e 30 kg/m2. Mundialmente a obesidade duplicou desde 1980. Em 2008 aproximadamente 200 milhões de homens e 300 milhões de mulheres eram obesos. Nos EUA a prevalência de obesidade em mulheres e homens é de 34% e 37% respectivamente, na Europa é de 23% e 20%, na Austrália de 24% e 25,6%14-16, no Brasil em adultos com mais de 20 anos é de 16,9% e 12,4%. Não está bem estabelecido se as fraturas em indivíduos obesos e não obesos têm a mesma fisiopatologia. A inter relação entre gordura e osso é uma área ativa de pesquisas atuais e estas fornecem muitos mecanismos possíveis para os quais a obesidade pode afetar adversamente a saúde do osso. Baixo IMC é um fator de risco bem documentado para fraturas. A relação entre IMC e risco de fratura não é linear, tendo seu ápice com níveis de IMC abaixo de 20 kg/m2. No estudo Global Longitudinal Study of osteoporosis in women (GLOW), prospectivo, multinacional, com população de 60393 mulheres com 55 anos ou mais, a prevalência e incidência, em 2 anos, de fraturas foi similar em obesas e não obesas. Análises dos dados do estudo Milion Women Study, um estudo prospectivo de coorte sobre os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH) mostrou que embora o risco de fratura de quadril seja inversamente relacionado ao IMC, 49% das fraturas de quadril ocorreram em mulheres que eram obesas ou sobrepeso. No estudo Study of Osteoporotic Fractures (SOF), a incidência de fraturas não vertebrais acompanhadas por um período de 11 anos foi de 37,5% em mulheres obesas e 44% em mulheres não obesas. Achados similares também foram relatados em homens. No estudo MrOs Study, um estudo prospectivo de 5995 homens com 65 anos ou mais com uma média de acompanhamento de 7 anos, 19% de todas as fraturas não vertebrais e 13% de todas as fraturas de quadril ocorreram em homens obesos. Análises do estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostram que 47% e 11% respectivamente dos homens com 65 anos ou mais que sofreram fratura de quadril eram sobrepeso ou obesos. Coletivamente esses estudos demonstram que o risco de fraturas é maior em mulheres pós menopausa com baixo peso e homens idosos, mas o risco de fraturas é ligeiramente menor em mulheres obesas que não obesas. Estudos recentes 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. A prevalência de fratura prévia distal de membro inferior foi também significativamente maior em obesas versus não obesas e dados similares, embora não significativos, foram vistos para fraturas distais incidentes de membro inferior. Fraturas de punho foram significativamente menos comuns em obesas que não obesas; fratura prévia de quadril e pelve foram também significativamente menos comuns em obesas versus não obesas. Fraturas em indivíduos obesos apresentam algumas das características das fraturas em não obesos, exibindo uma similar idade de aumento da incidência, similar frequência de fraturas prévias, história materna de fratura de quadril e uso de glicocorticoides. Embora DMO seja maior em mulheres obesas que não obesas com fraturas, quando comparados com outros obesos sem fraturas, as mulheres obesas com fraturas tem significativamente menor DMO na coluna lombar e fêmur proximal sugerindo que tenham inapropriadamente baixa DMO devido seu peso corporal. No estudo GLOW, mulheres obesas com fraturas tiveram duas ou mais quedas no ano anterior em comparação com as mulheres não obesas com fratura e relatavam mais frequentemente o uso dos braços para levantar da posição sentada. Menopausa precoce foi significativamente mais comum nas obesas do que nas mulheres não obesas com fraturas. Comorbidades também podem contribuir para o risco de fraturas na população obesa: diabetes relatada pelo paciente, asma e enfisema foram significativamente mais comuns nas mulheres obesas do que nas não obesas com fraturas. A mulher obesa tem diversos marcadores de fragilidade; interessantemente, mulheres obesas com fraturas incidentes ou prevalentes foram significativamente mais jovens do que mulheres não obesas ou sobrepeso com fraturas. A idade média na incidência de fraturas foi de 69, 70 e 73 respectivamente. Nos homens a associação entre obesidade e fratura de quadril foi parcialmente dependente da performance física, gerando uma evidência indireta de que o aumento do risco de quedas possa ter contribuído para o risco de fraturas. Embora existam evidências de que a queda contribua para a patogênese da fratura nos obesos, pouco se sabe sobre os efeitos da obesidade no remodelamento ósseo, na estrutura e nas propriedades materiais do osso. Há observações de que mulheres obesas com fraturas têm significativamente menor DMO do que obesas sem fraturas, que a baixa DMO femoral é um fator de risco independente para fraturas em mulheres obesas, e que a frequência de uma fratura prévia é similar nas mulheres obesas e não obesas com fratura clínica incidente, tudo indica que as fraturas em obesos compartilham de algumas das características das fraturas por fragilidade dos indivíduos não obesos.1 Entretanto, a fisiopatologia celular da perda óssea é desconhecida e não existem relatos bioquímicos ou dados histomorfométricos da perda óssea relacionada com a idade em obesos. Diversos fatores especificamente ligados à obesidade devem estar implicados no desenvolvimento da fragilidade óssea nos indivíduos obesos. A perda óssea pode estar relacionada com o aumento de adiponectinas e citocinas pró inflamatórias e reabsortivas e redução

na produção de leptina. Aumentos da gordura visceral aumentam a resistência insulínica e com isso aumentam a reabsorção óssea. Obesidade e particularmente altos níveis de gordura visceral estão associados com baixos níveis de 25 hidroxi vitamina D (25 OHD) e níveis aumentado de Paratormônio (PTH). Nos homens a obesidade é associada com redução dos níveis de testosterona. Embora os níveis de estrogênio estejam relacionados positivamente com o IMC nas mulheres pós menopausa, a alta frequência de menopausa precoce nas mulheres obesas contrapõe parcialmente esse efeito. Finalmente, a mobilidade reduzida nos indivíduos obesos resultará num aumento da taxa de perda óssea. Embora não sistematicamente explorada, espera-se que a morbidade e os custos econômicos das fraturas nos indivíduos obesos sejam maiores do que nos não obesos, devido ao maior risco de fraturas não alinhadas, maior chance de complicações pós operatórias, e maior prevalência de comorbidades e reabilitação mais lenta. Em indivíduos obesos e sobrepeso com doença cardiovascular, uma baixa mortalidade tem sido descrita quando comparado com indivíduos de peso normal, o chamado ¿paradoxo da obesidade¿, embora isso possa refletir um melhor tratamento médico para aqueles com IMC alto.48-49 O ensaio clínico principal sobre intervenções protetoras do osso incluíram relativamente poucos indivíduos obesos e aqueles que participaram tiveram baixa DMO. Evidências para o tratamento de pessoas obesas com risco aumentado de fraturas são poucas e necessitam de estudos adicionais. Em particular, é possível que indivíduos obesos necessitem de doses mais altas dos medicamentos usados e que devido a alta DMO em muitos obesos com fratura, agentes de proteção óssea podem ser menos efetivos em reduzir fraturas ósseas não vertebrais, como demonstrado por muitos agentes em mulheres pós menopausa não obesas com osteopenia. Em uma análise de subgrupo do ensaio HORIZON de 5 mg de ácido zolendrônico intravenoso 1 vez por ano por 3 anos para mulheres pós menopausa com osteoporose, um IMC maior ou igual a 25 kg/m2 foi associado com maior redução de fraturas vertebrais, mas não as não vertebrais, comparado com mulheres com baixo IMC.53 Em uma recente análise de subgrupo do estudo FREEDOM, redução significativa de fratura vertebral foi observada em mulheres na pós menopausa independente do IMC, mas a redução do risco de fraturas não vertebrais não foi significativo para obesos e sobrepeso. Não obstante as incertezas sobre a eficácia de intervenções de proteção óssea, indivíduos obesos com fraturas têm menos 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 fraturas10. 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. O risco de quedas pode ser avaliado e o manejo apropriado pode também ser incluído no plano de tratamento. Enquanto perda de peso pode ser recomendada como base de aspectos gerais de saúde, a perda óssea associada e o 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.

Hipótese:

A prevalência de sobrepeso e obesidade na população ocidental vem aumentando nos últimos anos. Segundo informações do IBGE a prevalência de obesidade no Brasil em adultos com mais de 20 anos é de 12,4% dos homens e 16,9% das mulheres. Sabemos que a população obesa apresenta maior risco de traumas e quedas. Além disso, as fraturas ósseas, principalmente decorrentes da osteoporose, são grande causa de internações hospitalares e gastos do sistema de saúde. O presente trabalho visa estudar a relação entre fraturas ósseas e obesidade em mulheres pós menopausa, já que este trabalho ainda não foi desenvolvido no Brasil, e sabemos que devido a diferença cultural e econômica dos países desenvolvidos, muitos dados não podem ser validados no nosso meio. Nossa hipótese é que mulheres obesas não estão protegidas de fraturas.

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

- Avaliar a prevalência de obesidade nas mulheres pós menopausa com fraturas ósseas.- Avaliar as diferentes localizações de fraturas nas mulheres pós menopausa obesas.- Avaliar a prevalência de fatores associados a fraturas em mulheres pós menopausa.- Avaliar a prevalência de tratamento para osteoporose em mulheres pós menopausa.- Avaliar a qualidade de vida em mulheres obesas com fraturas ósseas.

Metodologia Proposta:

Delineamento do estudo:Estudo de coorte População:Mulheres com 55 anos ou mais que consultem nas unidades básicas de saúde da cidade de Santa Maria. Variáveis a serem coletadas:Questionário em anexo (projeto-ANEXO A);Colesterol total e frações; Glicemia de jejum; Peso; Altura; Circunferência abdominal;Qualidade de vida (SF 36 incluso no questionario) Amostragem:Devido ao risco de fraturas ser menor entre os 55-65 anos serão incluídas no estudo duas mulheres com mais de 65 anos para cada mulher entre 55-65 anos conforme amostragem realizada no estudo GLOW. *ref 58 Questionário:Será utilizado um questionário previamente validado, próprio, para ser auto administrado, que também pode ser facilmente utilizado em pessoas com baixo nível de instrução. Este questionário já foi traduzido para o Francês, Espanhol, Alemão, Italiano, Inglês e Holandês sendo agora traduzido para o português pelos pesquisadores. O questionário utilizado para avaliação da qualidade de vida e o SF 36 (incluso no questionário acima referido) e este foi devidamente autorizado pela QualityMetric (QM016471) (ANEXO A projeto) Desfecho:Fraturas auto reportadas Fator em estudo: Peso e altura. Co variáveis:Comorbidades; Medicações; Qualidade de vida; Diabete Mellitus; Síndrome Metabólica Procedimentos:Serão identificadas as unidades básicas de saúde dos bairros da cidade de santa Maria através das listas da prefeitura de Santa Maria. Serão, então, sorteados os bairros a serem incluídos no estudo até completar o n do estudo. A população será avisada do estudo através de cartazes (ANEXO C do projeto) nos postos de saúde do seu bairro e através de anúncios nas missas. Posteriormente serão marcadas três manhãs no posto de saúde de cada bairro e as interessadas e elegíveis serão recrutadas para o estudo. Na semana seguinte será marcada uma manhã na Paróquia da Gloria e as voluntárias coletarão sangue para realização de colesterol total e frações além de glicemia de jejum. Também serão aferidos neste momento peso, altura e circunferência abdominal. O seguimento dessas pacientes será realizado por contato telefônico anual por 5 anos, o questionário será repetido nesse momento. Os exames colesterol total e frações serão dosados no Laboratório de Análises Clínicas do CCS, sob a supervisão do professor Rafael Moresco. O n do estudo foi calculado baseado na regressão de Cox, considerando-se um tempo de recrutamento de um ano e um acompanhamento de 5 anos. Para encontrarmos um hazard ratio de 1,3 para o grupo obeso apresentar fraturas neste período serão necessárias 1059 mulheres (353 obesas e 706 não obesas). Para esse cálculo foi considerado um alfa de 0.05 e um erro beta de 0.8.

Critério de Inclusão:

Mulheres com idade maior ou igual a 55 anos que tenham consultado nas unidades básicas de saúde de sua região pelo menos uma vez nos últimos 24 meses.

Critério de Exclusão:

Pacientes com déficit cognitivo, institucionalizados e com dificuldade de comunicação.

Riscos:

Risco da pesquisa: a aplicação do questionário leva em torno de 20 minutos. As pacientes podem sentir-se cansadas ao final da realização do questionário. A coleta de sangue tem risco mínimo e pode causar equimoses leves ou muito raramente tromboflebite.

Benefícios:

as pacientes não terão benefício direto da pesquisa. Porém através dela, obteremos dados epidemiológicos da população, como a prevalência de obesidade nas mulheres pós menopausa com fratura óssea.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados serão descritos em prevalência por cento, sendo utilizados os testes de Chi Quadrado e Fisher para avaliar a relação entre obesidade e fratura óssea nas mulheres pós menopausa. Regressão logística será utilizada para avaliação dos dados obtidos na primeira visita e os resultados serão expressos em razão de chances. Ao final do estudo os dados serão descritos em incidência por

cento, sendo utilizados os mesmos testes de Chi Quadrado e Fisher para avaliar a relação entre obesidade e fratura óssea nas mulheres pós menopausa. Regressão de Cox será utilizada para avaliar fatores associados e corrigir variáveis confundidoras (co-variadas) nesta fase. Os dados serão expressos em razão de riscos.

Desfecho Primário:

Fraturas auto reportadas

Desfecho Secundário:

-

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.059

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de Sujeitos
Sim	BRASIL	1.059

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Não

Indique o número de indivíduos que serão abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofreram algum tipo de intervenção neste centro:

1.059

Grupos em que serão divididos os sujeitos de pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem relizadas
Sujeitos da pesquisa	1059	Nenhuma - estudo observacional

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Coleta de dados	01/03/2013	01/09/2017
Análise dos dados e organização do material coletado para a dissertação de mestrado	01/09/2013	31/10/2013
Relatório do projeto parcial - mestrado	01/11/2013	31/12/2013
Defesa da dissertação de mestrado	01/11/2013	31/12/2013
Análise dos dados e organização do material coletado - doutorado e publicacoes parciais	03/01/2014	30/09/2017
Relatório do projeto - Final	01/11/2017	31/12/2017
Defesa da tese de doutorado	01/11/2017	31/12/2017

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R$)
Material para coleta de dados	Custeio	R$ 1.500,00
Serviço de gráfica e digitação	Custeio	R$ 1.000,00
Dosagem de glicose, colesterol total e frações	Custeio	R$ 2.120,00
SF36	Custeio	R$ 7.676,00
Total em R$		R$ 12.296,00

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador:

A defesa da dissertação de mestrado se dará com dados parciais deste projeto, incluindo apenas a primeira entrevista com análise conforme descrita no item Análise Estatística, os dados restantes serão utilizados como projeto de doutorado. Os custos do estudo serão pagos pelos pesquisadores por meios próprios. Além disso, serão buscadas fontes adicionais de recursos através da aplicação deste projeto a editais de agências fomentadoras de pesquisa (CNpQ e FAPERGS).

Bibliografia:

1. M. O. Premaor, Risk Factors for Nonvertebral Fracture in Obese Older women, J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print

June 15, 2011 2. Albala C, Ya¿ñez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL 1996 Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. Int J Obes Relat Metab Disord 20:1027¿1032 3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ 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¿573 4. 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 5. De Laet C, Kanis JA, Ode¿n A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton 3rd LJ, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A 2005 Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 16:1330¿1338 6. IBGE- instituto brasileiro de Geografia e estatística 7. M. O. Premaor , Low rates of treatment in postmenopausal women with a history of low trauma fractures: results of audit in aFracture Liaison Service 8. Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. BMJ 2006; 333:1251¿6. 9. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet. 2002 10. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. Am J Med 2011 Nov;124(11):1043-1050. 11. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). J Bone Miner Res 2011 Mar;26(3):496-502. 12. Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2010 Feb;25(2):292-297. 13. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011 Feb 12;377(9765):557-567. 14. http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/facts-and-figures. 15. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA 2010 Jan 20;303(3):235-241. 16. Haby MM, Markwick A, Peeters A, Shaw J, Vos T. Future predictions of body mass index and overweight prevalence in Australia, 2005-2025. Health Promot Int 2011 Jun 16. 17. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J Orthop Surg Res 2011;6(30. 18. Lecka-Czernik B, Rosen CJ, Kawai M. Skeletal aging and the adipocyte program: New insights from an "old" molecule. Cell Cycle 2010 Sep 15;9(18):3648-3654. 19. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. Am J Med 2009 May;122(5):409-414. 20. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. J Bone Miner Res 2008 Jan;23(1):17-29 21. Armstrong ME, Spencer EA, Cairns BJ, et al. Body mass index and physical activity in relation to the incidence of hip fracture in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2011 Jun;26(6):1330-1338. 22. Nielson CS, Srikanth P, Orwoll, ES. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. . J Bone Miner Res 2012;27(3):1 - 10. 23. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, 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 Nov 16. 24. Amati F, Pennant M, Azuma K, et al. Lower Thigh Subcutaneous and Higher Visceral Abdominal Adipose Tissue Content Both Contribute to Insulin Resistance. Obesity (Silver Spring) 2012 Jan 19. 25. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults. J Bone Miner Res 2011 Jul;26(7):1568-1576 26. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, et al. The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. Osteoporos Int 2011 Aug 30. 27. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. J Clin Endocrinol Metab 2009 Sep;94(9):3387-3393. 28. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. Bone 2010 Dec;47(6):1001-1005. 29. Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. J Bone Miner Res 2011 Apr;26(4):677-680. 30. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. Diabetologia 2011 Jun;54(6):1291-1297. 31. Fulzele K, Clemens TL. Novel functions for insulin in bone. Bone 2012 Feb;50(2):452-456. 32. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. Bone 2006 Mar;38(3):317-321. 33. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. Diabetes 2010 Jan;59(1):242-248. 34. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. Int J Obes (Lond) 2011 Jun 21. 35. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, et al. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity. J Clin Endocrinol Metab 2011 May;96(5):1320-1326. 36. Castracane VD, Kraemer GR, Ogden BW, Kraemer RR. Interrelationships of serum estradiol, estrone, and estrone sulfate, adiposity, biochemical bone markers, and leptin in post-menopausal women. Maturitas 2006 Jan 20;53(2):217-225. 37. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008 Apr;19(4):385-397. 38. Kanis JA on behalf of the WHO Study Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report, WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Disease, University of Sheffield, UK. 2008Available at http://www.shef.ac.uk/FRAX. 39. Premaor MO. Is the ability of FRAX to predit fractures comparable in obese and non-obese postmenopausal women? presented at the ASBMR meeting, San Diego 2011 Abstract no 1058. 40. Baldwin KD, Matuszewski PE, Namdari S, Esterhai JL, Mehta S. Does morbid obesity negatively affect the hospital course of patients undergoing treatment of closed, lower-extremity diaphyseal long-bone fractures? Orthopedics 2011 Jan;34(1):18 41. Green E, Lubahn JD, Evans J. Risk factors, treatment, and outcomes associated with nonunion of the midshaft humerus fracture. J Surg Orthop Adv 2005 Summer;14(2):64-72. 42. King AR, Moran SL, Steinmann SP. Humeral nonunion. Hand Clin 2007 Nov;23(4):449-456, vi. 43. Porter SE, Graves ML, Qin Z, Russell GV. Operative experience of pelvic fractures in the obese. Obes Surg 2008 Jun;18(6):702-708. 44. Sems SA, Johnson M, Cole PA, Byrd CT, Templeman DC, Minnesota Orthopaedic Trauma G. Elevated body mass index increases early complications of surgical treatment of pelvic ring injuries. J Orthop Trauma 2010 May;24(5):309-314. 45. Strauss EJ, Frank JB, Walsh M, Koval KJ, Egol KA. Does obesity influence the outcome after the operative treatment of ankle fractures? J Bone Joint Surg Br 2007 Jun;89(6):794-798. 46. Batsis JA, Huddleston JM, Melton LJ et al. Body mass index and risk of adverse cardiac events in elderly patients with hip fracture: a population-based study. J Am Geriatr Soc 2009 Mar;57(3):419-426. 47. Batsis JA, Huddleston JM, Melton LJ et al. Body mass index (BMI) and risk of noncardiac postoperative medical complications in elderly hip fracture patients: a population-based study. J Hosp Med 2009 Oct;4(8):E1-9. 48. Schenkeveld L, Magro M, Oemrawsingh RM, et al. The influence of optimal medical treatment on the 'obesity paradox', body mass index and long-term mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. BMJ Open 2012;2(e000535. 49. Taylor J. The obesity paradox. Eur Heart J 2011 Jul;32(13):1575-1576. 50. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004 Aug;19(8):1241-1249. 51. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998 Dec 23-30;280(24):2077-2082. 52. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008 Dec;23(12):1923-1934. 53. Eastell R Black DM, Boonen S et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2009 Sep;94(9):3215-3225. 54. McClung M, Boonen S, Torring O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2011 Oct 4. 55. Lee P GJ, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. Am J Med 2009 Nov;122(11):1056-1060. 56. Ensrud KE Fullman RL, 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. 57. Villareal DT Chode S, Parimi N et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. . N Engl J Med 2011 Mar 31;364(13):1218-1229. 58. Hooven FH, Adachi JD, el al The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. Osteoporosos Int 2009 20:1107-1116

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Projeto de Pesquisa	PB_PROJETO_DE_PESQUISA_111660.pdf
Projeto de Pesquisa	PB_PROJETO_DE_PESQUISA_111660.pdf

Parecer do Relator	PB_PARECER_RELATOR_162621.pdf
Folha de Rosto	Folha de rosto Rafaela0001.pdf
TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf
Parecer do Colegiado	PB_PARECER_COLEGIADO_169184.pdf
Outros	aceite 001.jpg
Outros	mestrado Rafaela.pdf
Outros	Folha do GAP 1.pdf
Outros	TCF.pdf
Outros	mestrado Rafaela versao 2.pdf
Outros	Ao Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).pdf
Outros	folha do GAP 2.pdf
Parecer Consubstanciado do CEP	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_171339.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados