



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**MARCELA DE ALMEIDA MENEZES**

**FRAX SEM INCLUSÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA: SUA  
CAPACIDADE DE IDENTIFICAR PACIENTES OSTEOPORÓTICOS E  
SUA RELAÇÃO COM VALORES MÉDIOS DE T-SCORE**

Aracaju

Novembro 2013

**MARCELA DE ALMEIDA MENEZES**

**FRAX SEM INCLUSÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA: SUA  
CAPACIDADE DE IDENTIFICAR PACIENTES OSTEOPORÓTICOS E  
SUA RELAÇÃO COM VALORES MÉDIOS DE T-SCORE**

Monografia apresentada ao Departamento de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como pré-requisito para obtenção da graduação em Medicina.

Professora Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Karla Freire Rezende

Aracaju

Novembro 2013

**MARCELA DE ALMEIDA MENEZES**

**FRAX SEM INCLUSÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA: SUA  
CAPACIDADE DE IDENTIFICAR PACIENTES OSTEOPORÓTICOS E  
SUA RELAÇÃO COM VALORES MÉDIOS DE T-SCORE**

Monografia apresentada ao Departamento  
de Medicina do Centro de Ciências  
Biológicas e da Saúde da Universidade  
Federal de Sergipe como pré-requisito  
para obtenção da graduação em Medicina.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_.

Autora: \_\_\_\_\_

Marcela de Almeida Menezes

Orientadora: \_\_\_\_\_

Profª Drª Karla Freire Rezende

Aracaju

Novembro 2013

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais, Marcelo e Patrícia, pelo amor, apoio e presença constante, sendo peças fundamentais em todas as minhas conquistas.

A minhas irmãs, Marina e Natália, pelo companheirismo e pelo incentivo nesta etapa final para a conclusão do curso.

A meu namorado Eduardo, sempre disposto a ajudar, pela paciência e pelas palavras de confiança e otimismo.

A Dr. Caetano, por sua contribuição essencial para a realização desta pesquisa.

A Dr. Francisco, que com seu vasto conhecimento acerca do osteometabolismo, contribuiu na elaboração e interpretação do estudo.

A Dra. Karla, uma professora amiga e dedicada ao ensino, pelos conhecimentos compartilhados, pela motivação nos momentos de incerteza e por mostrar o lado positivo das situações.

Agradeço por fim a todos os pacientes que se voluntariaram para participar deste trabalho, contribuindo imensamente para o conhecimento científico.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AR - Artrite Reumatóide

BSAP - Fosfatase Alcalina Óssea Específica

BUA - Broadbandultrasoundattenuation

CTX - Telo-peptídeo C

DMO - Densidade Mineral Óssea

DP - Desvio-padrão

DPYD - Desoxipiridinolina

DXA - Densitometria Óssea com Raio X duo-energético

FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool

GC - Glicocorticóide

NAS - National Academy of Sciences

NOF - National Osteoporosis Foundation

NTX - Telo-peptídeo N

OC - Osteocalcina

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPG - Osteoprotegerina

OPIG - Osteoporose Induzida por Glicocorticóide

PYD - Piridinolina

RANK - Receptor Activator of NFκB

RANKL - Receptor Activator of NFκB ligand

SERM - Estimulador Seletivo dos Receptores de Estrógeno

TCQ - Tomografia Computadorizada Quantitativa

UQC - Ultrassonografia Quantitativa de Calcâneo

WHO - World Health Organization

PTH - Paratormônio

## ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TABELA 1. Classificação diagnóstica da OMS baseada no T-score. (World Health Organization, 1994).....14

TABELA 2. Marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea. (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a).....18

FIGURA 1. Página do site <http://www.shef.ac.uk/FRAX> para cálculo do FRAX na população brasileira com as variáveis a serem preenchidas.....25

### ARTIGO ORIGINAL

TABELA 1. Prevalência dos fatores de risco e dados clínicos presentes nos 339 pacientes encaminhados para tratamento da osteoporose.....53

TABELA 2. Comparação entre os grupos de alto e baixo risco para fratura de quadril a partir do FRAX sem inclusão da densidade mineral óssea (DMO) e suas relações com as médias de T-score em diferentes sítios ósseos.....54

GRÁFICO 1. Porcentagens de indicação de tratamento pela densidade mineral óssea e porcentagem de pacientes considerados de alto risco pelo FRAX sem inclusão da densidade mineral óssea (DMO).....55

## SUMÁRIO

RESUMO.....	8
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA OSTEOPOROSE.....	10
2 FISIOPATOLOGIA ÓSSEA .....	12
3 DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE.....	13
4 FATORES DE RISCO.....	19
5 FRAX.....	23
6 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE.....	25
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	36
ARTIGO.....	43
RESUMO.....	45
ABSTRACT.....	46
INTRODUÇÃO.....	47
MÉTODOS.....	48
RESULTADOS.....	49
DISCUSSÃO.....	50
CONCLUSÃO.....	52
TABELAS E GRÁFICO.....	53
CONFLITOS DE INTERESSE.....	56
REFERÊNCIAS DO ARTIGO.....	57

## RESUMO

**OBJETIVOS:** O estudo buscou analisar os valores de FRAX calculados sem a inclusão da densidade mineral óssea (DMO) através da nova ferramenta FRAX disponível para a população brasileira e sua relação com valores encontrados de DMO pela densitometria, além de determinar a concordância entre a designação de alto risco para fratura pelo FRAX e o diagnóstico de osteoporose pelo T-score de acordo com classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

**MÉTODOS:** Foram aplicados questionários a 339 pacientes encaminhados para tratamento da osteoporose em serviço de atendimento público de referência no ano de 2010. Colheram-se informações pessoais, história de fatores de risco utilizados no cálculo do FRAX e valores de densitometria prévia ao tratamento. Foi calculado o FRAX sem inclusão do valor de DMO a partir do instrumento disponível em <http://www.shef.ac.uk/FRAX> para cálculo no Brasil. Análise estatística foi realizada utilizando software SPSS 13.0. O teste de T não pareado foi utilizado para comparação dos valores de T-score entre grupos e o teste qui-quadrado para comparação de variáveis qualitativas.

**RESULTADOS:** 303 pacientes (89%) apresentavam osteoporose pela densitometria óssea a partir da classificação da OMS, no entanto, apenas 114 pacientes (34%) apresentavam valor de FRAX sem DMO para probabilidade de fratura de colo do fêmur em 10 anos considerado de alto risco. Pacientes com alto risco ( $\geq 3\%$ ), quando comparados àqueles com baixo risco ( $< 3\%$ ) para fratura de quadril a partir do FRAX sem inclusão de DMO, apresentaram T-score com diferença estatística em todos os sítios ósseos estudados. Com esse valor limite, o grupo de alto risco apresentou média de T-score 0,65 DP mais baixa que no grupo de baixo risco, quando analisados valores de colo do fêmur; 0,58 DP para valores de fêmur total e 0,28 DP de coluna lombar.

**CONCLUSÕES:** O FRAX sem DMO identificou como de alto risco um baixo número de pacientes com osteoporose. Apesar deste achado, encontramos boa relação entre valores de FRAX e T-score, com seleção de pacientes com média de T-score 0,65 DP mais baixa em colo do fêmur quando consideramos grupo de alto risco comparado a de baixo risco para fratura de quadril. Houve maior relação entre os valores de FRAX e DMO em colo de fêmur que em outros sítios.

## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

## 1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença definida por aumento da fragilidade óssea, acompanhada por baixa densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da microarquitetura (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2001). O seu estudo vem ganhando significativa importância em vista do aumento da expectativa de vida da população mundial observado no último século, tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. O envelhecimento da população tem contribuído para o aumento das doenças crônico-degenerativas, com destaque para a osteoporose, que representa o mais comum distúrbio osteometabólico (SILVEIRA et al, 2005; CASTELLAR et al, 2006). No Brasil, estima-se que a proporção de idosos, acima de 65 anos, saltará de 5,1% em 2000, para 14,2% em 2050 (MACHADO, 1993). A elevada frequência de fratura por osteoporose e o alto custo referente ao tratamento clínico-cirúrgico da doença, tornam a osteoporose um grave problema de saúde pública em vários países do mundo, incluindo o Brasil (PINHEIRO et al, 2009; SILVEIRA et al, 2005).

Estima-se que mais de 200 milhões de mulheres no mundo tenham osteoporose e que o número de fraturas de quadril decorrentes da osteoporose, que ocorrem a cada ano, irão passar de 1,66 milhões para 6,26 milhões em 2050 (JUNQUEIRA, 2001). Nos Estados Unidos, cerca de 4 a 6 milhões de mulheres acima de 50 anos de idade (13-18%) tem osteoporose e outras 13 a 17 milhões (37-50%) tem osteopenia baseado na DMO. Aproximadamente 20% dos casos de osteoporose ocorrem em homens (LIM; HOEKSEMA; SHERIN,2009).De acordo com Camargo et al (2005), 33% das mulheres e 16% dos homens com mais de 65 anos da cidade de São Paulo apresentavam osteoporose pela densitometria óssea em um dos sítios esqueléticos analisados.

A osteoporose é considerada uma doença silenciosa, que torna-se sintomática quando ocorrem fraturas. As fraturas mais prevalentes são as de coluna vertebral, mas apenas um terço delas é sintomática (PEREIRA, 2000). O estudo BRAZOS (PINHEIRO et al, 2009), que avaliou uma amostra representativa dos homens e mulheres brasileiros acima de 40 anos, encontrou uma prevalência de fraturas por fragilidade óssea em cerca de 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens estudados.

Importante consequência das fraturas osteoporóticas inclui uma mortalidade aumentada, que para fratura de quadril se estende por 10 anos após a fratura. O risco

aumentado de mortalidade também engloba fraturas maiores e menores, especialmente nos pacientes acima de 75 anos (CAULEY, 2013). A relação, direta e indireta, entre mortalidade e fratura por fragilidade óssea tem sido muito estudada atualmente. As fraturas de quadril estão associadas a maior mortalidade que fraturas vertebrais ou periféricas (KANIS et al, 2004; MEYER et al, 2000).

Em geral, no primeiro ano após uma fratura de quadril, cerca de 10% a 20% dos pacientes tornam-se incapacitados, 15 a 40% são institucionalizados e 20 a 35% morrem (PINHEIRO, 2008). Estudo brasileiro realizado por Fortes et. al. (2008) avaliou prospectivamente a mortalidade e incapacidade nos primeiros seis meses após fratura de quadril e encontrou uma taxa de mortalidade de 23,2%, sendo que apenas cerca de 30% retornaram às suas atividades e 11,6% tornaram-se completamente dependentes. Assim, os custos diretos, relacionados com o tratamento da doença e das fraturas sofridas pelos pacientes, e indiretos, relacionados com o tempo perdido em decorrência da doença, associados à patologia são de grande relevância para a sociedade (COUTTOLENC, 2001). Os custos médios totais anuais calculados por Kowalski et al (2001) para o tratamento das pacientes com osteoporose pós-menopausa, sob a perspectiva da sociedade, no Sistema Público em São Paulo, foram de R\$ 908,18/paciente/ano, sendo que tal valor pode estar subestimado (COUTTOLENC, 2001).

Apesar da relevância do tema, a osteoporose é pouco diagnosticada e tratada. O estudo BRAZOS (PINHEIRO et al, 2009) mostrou que, mesmo após um evento de fratura por baixo impacto, cerca de 85% dos homens e 70% das mulheres não receberam qualquer informação sobre a patologia envolvida, a osteoporose. (PINHEIRO, 2008) Estudo recente com pacientes que sofreram fraturas osteoporóticas mostrou que 93% dos pacientes não acreditavam que sua fratura pudesse ter sido causada por osteoporose e, destes, apenas 8,2% mudaram sua percepção durante o seguimento (SUJIC, 2013). Tais dados revelam um grande desconhecimento da população e dos médicos acerca do assunto. Em pesquisa com médicos brasileiros, apenas 35% relataram acreditar na efetividade dos tratamentos para osteoporose (SZEJNFELD, 2007), apesar do conhecimento da sua capacidade na redução das taxas de fraturas vertebrais (50% a 65%) e não-vertebrais (25 a 40%) (PINHEIRO, 2013).

## 2 FISIOPATOLOGIA ÓSSEA

A massa óssea de um indivíduo adulto, que está estreitamente relacionada ao risco de fraturas osteoporóticas, depende da diferença entre o pico de massa óssea alcançado no final do período de maturação sexual e esquelética e as perdas acumuladas durante a vida. A Fundação Internacional de Osteoporose estima que um aumento de 10% no pico de massa óssea reduz em 50% o risco de fraturas osteoporóticas na vida adulta. O pico de massa óssea consiste na massa óssea máxima alcançada no início da vida adulta, sendo que 90% desse pico é obtido até os 18 anos de idade e o restante até, aproximadamente, os 25 anos. O pico de massa óssea a ser alcançado depende de vários fatores, como fatores genéticos, parâmetros antropométricos, como peso e altura, hábitos dietéticos, influências hormonais diversas, atividade física, uso de medicamentos e doenças intercorrentes (REUTE; STEIN; VARGAS, 2012; BRANDÃO; VIEIRA, 1999).

Existem dois tipos de ossos no esqueleto adulto, o cortical e o trabecular. O osso cortical é denso e compacto e representa 80% do esqueleto, tendo como principal função fornecer força mecânica e proteção. Por sua vez, osso trabecular é encontrado na parte interna dos ossos, corpos vertebrais e pelve. O tecido ósseo é uma estrutura orgânica ativa, que está em constante remodelação através de processos inter-relacionados de reabsorção e formação óssea, denominado turnoverósseo. Tais processos ocorrem principalmente no osso trabecular, que é metabolicamente mais ativo e é perdido de forma mais intensa e rápida, enquanto que o osso cortical somente participa de respostas metabólicas quando ocorre intenso e prolongado déficit mineral (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a; CASTELLAR et al, 2006).

Em condições normais, a formação e reabsorção estão conjugadas e uma manutenção do equilíbrio ósseo é conseguida por meio da ação de hormônios sistêmicos e mediadores locais. Uma série de condições como idade, doenças osteometabólicas, mobilidade diminuída, ação de algumas drogas, podem alterar este equilíbrio entre formação e reabsorção, levando ao predomínio de um sobre o outro (SEIBEL, 2006; VIEIRA, 1999).

Estima-se que cerca de 10% da massa óssea total seja remodelada a cada ano. Esse processo pode ser dividido em quatro fases principais: ativação, em que os pré-osteoclastos são estimulados a se transformarem em osteoclastos ativos; reabsorção, em que os osteoclastos formados secretam substâncias que dissolvem a matriz orgânica do osso velho

(dura cerca de 2 a 3 semanas); reversão, na qual a células derivadas de monócitos formam uma superfície de cimento; e por fim, na formação, os osteoblastos são atraídos para a cavidade de absorção e amadurecem (3 a 4 meses de duração) (JONES; KONG; PENNINGER, 2002; CASTELLAR et al, 2006).

Devido ao enorme impacto econômico e social da perda óssea, tornou-se essencial identificar fatores envolvidos no desenvolvimento osteoclástico e remodelamento ósseo. As moléculas essenciais recentemente reconhecidas foram proteínas da superfamília do fator de necrose tumoral: RANKL (receptor activator of NFκB ligand), RANK e osteoprotegerina (OPG). O principal estimulador da formação dos osteoclastos, produzido por células da linhagem osteoblástica, é denominado RANKL, enquanto a OPG, produzida pelas mesmas células, contrabalança o efeito do RANKL agindo como potente inibidor da osteoclastogênese e da reabsorção óssea. A OPG age como receptor solúvel para o RANKL, impedindo sua interação com seu receptor bioativo, RANK (JONES; KONG; PENNINGER, 2002; CASTELLAR et al, 2006). O RANK sinaliza para as células hematopoiéticas formarem osteoclastos e também ativa a borda em escova destes osteoclastos. (SOUZA, 2010)

### **3 DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE**

A qualidade do osso não pode ser medida clinicamente, mas a DMO pode ser estimada por métodos não-invasivos, seguros e com custo relativamente baixo, como a densitometria óssea com raio X duo-energético (DXA) (ROSEN, 2005; CASTELLAR et al, 2006). O comprometimento da qualidade óssea pode ser considerado quando existe história pessoal de fratura óssea por fragilidade, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como fratura causada por trauma mínimo, que seria insuficiente para causar fratura em osso normal (WHO, 1998). A osteoporose é classificada em primária e secundária. A primária pode ser subdividida em tipo I (osteoporose pós-menopausa) e tipo II (osteoporose senil), segundo a idade do paciente. A secundária é aquela decorrente de doenças, drogas ou outras condições que possam contribuir para a osteoporose, aumentando o risco de fraturas, como hipogonadismo ou menopausa prematura (< 45 anos), má nutrição crônica ou má absorção e doença hepática crônica, osteogênese imperfecta em adulto, diabetes tipo I, hipertireoidismo não tratado (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a; KANIS, 2013a).

### 3.1 Densitometria Óssea com Raio X Duo-Energético

Os primeiros aparelhos de DXA foram introduzidos no fim dos anos 80 e atualmente essa é a técnica densitométrica mais usada e disponível, havendo cerca de 27.000 aparelhos de DXA no mundo (BLAKE; FOGELMAN, 2007; ADAMS; BISHOP, 2008). Tradicionalmente, o diagnóstico de osteoporose é realizado com base nos resultados da DMO, seguindo a classificação da OMS proposta em 1994, que se baseia no T-score (Tabela 1) em pelo menos um dos seguintes sítios: coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total. Os valores são expressos em termos absolutos de gramas de mineral por centímetro quadrado digitalizado (g/cm<sup>2</sup>) e o T-score é calculado em desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média do pico da massa óssea em adultos jovens normais, para o mesmo sexo e raça (CASTELLAR et al, 2006; KANIS et al, 1994; Projeto Diretrizes, 2011a).

**Tabela 1.** Classificação diagnóstica da OMS baseada no T-score. (World Health Organization, 1994)

CATEGORIA	T-SCORE
Normal	$\geq - 1$ DP
Osteopenia	$< - 1$ e $> - 2,5$ DP
Osteoporose	$\leq - 2,5$ DP

A definição não se aplica a outras técnicas densitométricas, outros sítios anatômicos (calcâneo, por exemplo) ou a homens e mulheres mais jovens. (MILLER, 2000) Até que o pico de massa óssea seja alcançado (crianças e adultos jovens até cerca de 20 anos), a interpretação é feita em comparação com indivíduos da mesma idade, raça e sexo (Z-score) e também tem seus resultados expressos em DP (*National Osteoporosis Society*, 2004).

Assim, em comparação a outras técnicas alternativas de densitometria óssea, o uso da DXA apresenta como vantagem a existência de um consenso quanto ao uso do T-score para diagnóstico de osteoporose, sua habilidade em prever risco de fratura e de monitorar a resposta ao tratamento, além de ser a base do novo algoritmo da OMS para predição de risco de fratura. (BLAKE; FOGELMAN, 2007) A força de associação entre DMO e fraturas tem sido confirmada por vários estudos prospectivos mostrando que cada decréscimo de 1 DP de DMO medida por DXA está associado a um aumento de 50-150% no risco de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa (MARSHALL; JOHNELL; WEDEL, 1996). Melton et al (2003) analisaram a contribuição da DMO na predição de risco de fratura

em mulheres na pós-menopausa e concluíram que o risco total de fratura, incluindo fraturas de quadril, vértebra e antebraço foi melhor predito considerando-se a DMO do colo do fêmur.

A mensuração da DMO através da DXA é um método não invasivo, rápido, com pequena exposição a radiação (menos que um décimo de uma radiografia de tórax). No entanto, não é um método portátil e alguns fatores interferem na sua acurácia, como presença de osteoartrite, fraturas vertebrais, osteófitos e calcificação vascular (LIM; HOEKSEMA; SHERIN, 2009).

### **3.2 Algoritmos para Estimativa de Risco de Fratura**

Apesar da redução da massa óssea estar relacionada à elevação no risco de fraturas, metade dos pacientes com fraturas apresenta T-escore acima do limite diagnóstico de  $-2,5DP$ . Portanto, recentemente tem-se questionado se a medida da DMO isoladamente é a melhor maneira de se diagnosticar osteoporose ou prever o risco de fratura (GARNERO; DELMAS, 2004; Projeto Diretrizes, 2011a). Influenciam na etiologia da osteoporose vários fatores, modificáveis e não modificáveis. Os fatores não modificáveis são definidos pela carga genética e correspondem a 70% dos fatores, enquanto os fatores modificáveis, representados por aspectos ambientais, perfazem 30% (PINHEIRO, 2009).

Assim, além das variáveis intrínsecas do osso em si, variáveis não-esqueléticas que contribuem para o risco de fraturas devem ser consideradas (COMPSTON et al, 2009). A idade, por exemplo, é um forte preditor independente de fratura (ADAMS; BISHOP, 2008). Dessa forma, várias ferramentas tem sido desenvolvidas com o objetivo de integrar fatores de risco como idade, massa corporal, história de fraturas e uso de glicocorticóides a uma única estimativa de risco de fratura para um indivíduo, como o algoritmo da OMS para avaliar o risco futuro de fraturas (FRAX), que será abordado com detalhes em tópico posterior (COMPSTON et al, 2009; Projeto Diretrizes, 2011b).

### **3.3 Radiografia Simples de Coluna**

Radiografias simples apresentam baixa sensibilidade para o diagnóstico de osteoporose, pois só mostram alterações quando já existe uma perda óssea maior que 30% (LARSEN et al, 2003). No entanto, é útil como método auxiliar, pois permite observar se

existem artefatos que elevam falsamente a DMO (CASTELLAR et al, 2006). Além disso, a presença de deformidade vertebral à radiografia lateral de coluna foi forte preditor de ocorrência de fratura de quadril e fraco preditor de outras fraturas de membros, aumentando o risco quanto maior o número de deformidades, em estudo conduzido por Ismail et al (2001).

As Diretrizes Brasileiras para diagnóstico de osteoporose (2011a) recomendam que o estudo radiológico da coluna torácica e lombar deva ser realizado em pacientes que apresentam dor toracolombar ou para identificação de fraturas vertebrais assintomáticas em mulheres que apresentem redução na medida de estatura  $\geq 2,5$  cm em dois anos, bem como em deformidades de coluna vertebral ou em indivíduos que façam uso de glicocorticoide.

### 3.4 Outros Métodos de Avaliação da Densidade Óssea

Além da DXA, existem outros métodos mais recentes para avaliação da densidade óssea, como a tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) e a ultrassonografia quantitativa de calcâneo (UQC) (LIM; HOEKSEMA; SHERIN, 2009; Projeto Diretrizes, 2011a).

Uma grande vantagem da TCQ é que ela permite a medida da densidade do osso trabecular, que é metabolicamente mais ativo e o primeiro a ser perdido, sem superposição do osso cortical e outros tecidos (CASTELLAR et al, 2006). Estudo recente mostrou que, dessa forma, a TCQ apresenta maior sensibilidade diagnóstica que a DXA. A TCQ detectou osteoporose em 29% dos participantes em que DXA havia sido normal (LI et al, 2013).

Quanto à ultrassonografia quantitativa de calcâneo, muitos estudos vem sendo feitos e alguns mostram boa predição de fratura com esse instrumento, como o estudo de Khaw et al (2004), em que 14.824 pacientes foram estudados e aqueles com valores de *broadband ultrasound attenuation* (BUA) do calcâneo entre os 10% menores tiveram um risco relativo de fratura de 4,44 quando comparado àqueles com valores dentro dos 30% maiores. No entanto, meta-análise realizada em 2006 revelou que, quando comparada ao valor de corte da DXA para diagnóstico de osteoporose (T-score  $\leq -2,5$  DP), a sensibilidade e especificidade da ultrassonometria calcânea foi respectivamente de 21-45% e 88-96%, mostrando que o resultado obtido pelo método é insuficiente para descartar ou confirmar o diagnóstico de osteoporose. Assim, apesar de ser um método de baixo custo e sem radiação, mais estudos são necessários para determinar a utilização prática dessa ferramenta (NAYAK et al, 2006).

### 3.5 Marcadores de Formação e Reabsorção Óssea

Os marcadores de formação e reabsorção óssea, por um longo tempo usados em pesquisa, somente agora tem sido reconhecidos como ferramentas no manejo clínico da doença óssea (WHEATER et al, 2013). Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo podem ser entendidos como substâncias que retratam a formação ou a reabsorção ósseas. Como a formação depende da ação dos osteoblastos, os marcadores de formação medem, assim, produtos decorrentes da ação destas células. Da mesma forma, os marcadores de reabsorção medem a ação dos osteoclastos, o principal tipo celular envolvido na reabsorção da matriz óssea (VIEIRA, 1999). Quando em vigência de doenças ósseas, o padrão de produção dos marcadores bioquímicos é alterado. Doenças que levam a osteopenia tendem a aumentar a relação entre os marcadores de reabsorção e os de formação, como parece ser o caso na osteoporose (KUSHIDA et al, 1995).

Os marcadores bioquímicos podem ser dosados no sangue e/ou na urina, como descritos na Tabela 2. Embora não sejam indicados como rotina, os marcadores bioquímicos de remodelação óssea podem ser medidos no soro e na urina de pacientes antes do tratamento, para avaliar o risco de fratura, e após o início do tratamento, para avaliar a resposta terapêutica. (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a)

Dados de vários estudos indicam que tanto em mulheres na pós menopausa como em homens saudáveis, altas taxas de reabsorção óssea evidenciadas a partir dos marcadores ósseos estão associadas com risco aumentado de fraturas vertebrais e não vertebrais, independente do IMC, idade e incapacidade. Assim, no futuro, marcadores de remodelação óssea, em combinação com outros fatores de risco para fratura osteoporótica, possivelmente serão usados para definir risco de fratura e limiares terapêuticos (SEIBEL, 2006). Os marcadores apresentam variação mais rápida que a DMO, sendo especialmente úteis na avaliação de resposta terapêutica precoce, pois a densitometria é indicada para tal fim apenas após 1 ano de terapia para osteoporose (CASTELLAR et al, 2006). No entanto, eles não são utilizados para diagnóstico da osteoporose e não substituem a DXA ou um cuidadosa investigação da história pessoal e familiar do paciente (SEIBEL, 2006; CASTELLAR et al, 2006).

**Tabela 2.** Marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea.(FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a)

<b>MARCADORES BIOQUÍMICOS</b>
<b>FORMAÇÃO ÓSSEA</b>
Fosfatase alcalina óssea específica e/ou total (BSAP) (soro)
Osteocalcina (OC) (soro)
Propeptídeos do colágeno Tipo 1 (soro)
<b>REABSORÇÃO ÓSSEA</b>
Hidroxirolina (urina)
Proteínas interligadoras do colágeno (cross-links)
Piridinolinas livres e/ou totais (PYD) (urina e soro)
Desoxipiridinolina livre (DPYD) (urina e soro)
Telopeptídeo N (NTX) – urina
Telopeptídeo C (CTX) – soro
Fosfatase ácida tartaratorresistente (soro)

### 3.6 Quando Fazer Rastreamento?

O Colégio Americano de Medicina Preventiva recomenda que pacientes com idade igual ou superior a 50 anos devem ser avaliados para fatores de risco para osteoporose. Rastreamento com medida da DMO é recomendado em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos e homens, igual ou superior a 70 anos. Mulheres pós-menopausadas mais jovens e homens com idade entre 50-69 devem ser rastreados caso tenham um ou mais fatores de risco (LIM; HOEKSEM; SHERIN, 2009; FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a). O intervalo mínimo de rastreio é de 2 anos quando a DMO é normal (U.S. Preventive Service Task Force, 2011).

Com o advento do FRAX, o cálculo do risco individual de fratura (sem a DMO) e o estabelecimento de probabilidades de fratura nas quais se deva medir a DMO tem sido sugeridos como uma possível abordagem no rastreamento da osteoporose, em alguns países. Com a informação do valor do FRAX, pacientes com alto risco poderiam ser tratados sem o recurso da medição da DMO, enquanto poderia haver circunstâncias em que o risco fosse tão baixo que a decisão de não tratar pudesse ser feita sem a DMO. Em situações de risco intermediário a partir do FRAX, poderia ser indicada a avaliação densitométrica, com posterior reavaliação do risco utilizando o dado da DMO. (KANIS, 2013b)

## 4 FATORES DE RISCO

A análise dos fatores de risco para osteoporose envolve o estudo da possibilidade de o paciente apresentar osteoporose e a necessidade da realização de exames subsidiários para comprová-la. Os fatores de risco para fratura osteoporótica correlacionam-se com a possibilidade do paciente vir a sofrer uma fratura por fragilidade óssea, portanto infere-se que existência de osteoporose é um dos fatores de risco (SOUZA, 2010). Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de osteoporose, entretanto, os fatores de risco associados a fraturas são considerados os mais importantes (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a). É interessante notar que em termos comparativos, enquanto um desvio padrão de redução na densidade mineral óssea aumenta o risco para fratura de quadril em cerca de duas a duas vezes e meia, uma queda de lado o faz em cerca de três a cinco vezes, reforçando a importância da prevenção de quedas na diminuição do risco fraturas, muitas vezes negligenciada (Projeto Diretrizes, 2011b).

O estudo NORA, realizado com 200 mil mulheres com mais de 50 anos mostrou que os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas são redução da massa óssea, idade avançada, história de fratura prévia, história materna de fratura, ser da raça branca, usar glicocorticoide, fumar ou ter fumado (SIRIS et al, 2001). No estudo BRAZOS (PINHEIRO et al, 2009) realizado no Brasil com 2.420 indivíduos acima de 40 anos, os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas nas mulheres foram idade avançada, história familiar de fratura de fêmur, menopausa precoce, sedentarismo, baixa qualidade de vida, maior ingestão de fósforo, diabetes *mellitus*, uso de benzodiazepínicos e quedas recorrentes.

### 4.1 Gênero e Hormônios

O gênero feminino é mais susceptível do que o masculino para o desenvolvimento de osteoporose porque as mulheres desenvolvem um pico de massa óssea menor e apresentam maior velocidade de perda óssea, principalmente após a menopausa (CASTELLAR et al, 2006). Na menopausa, a cada ano é perdido de 1% a 3% do osso cortical e acima de 5% do osso trabecular (SAMPAIO et al, 2011). Outras explicações que podem justificar em parte a diferença na densidade óssea e taxas de fraturas entre os gêneros é o tamanho corporal e ósseo e a geometria distintos (NIEVES, 2008).

A relação da depleção de estrogênio e perda óssea tem sido bem estabelecida e estima-se que a deficiência de estrogênio é responsável por 75% da perda óssea que ocorre na pós-menopausa. A ação principal do estrogênio é na inibição da reabsorção óssea por sua ação nos osteoclastos, sendo também capaz de induzir apoptose nestas células (FITZPATRICK, 2006). Os hormônios sexuais são importantes na aquisição do pico de massa óssea e na sua manutenção. Qualquer fator que resulte em deficiência estrogênica, sobretudo antes da menopausa, aumenta o risco de perda óssea. Estão particularmente propensas mulheres com menopausa precoce, puberdade atrasada, síndrome de Turner ou anorexia nervosa (CASTELLAR et al, 2006).

#### **4.2 Tabagismo**

É bem estabelecido que tabagismo tem efeitos deletérios no sistema musculoesquelético, sendo a perda de massa óssea e o aumento na incidência de fraturas suas mais conhecidas consequências. O fumo tem papel central no desenvolvimento de perda óssea em todos os sítios ósseos mostra uma correlação positiva com a carga tabágica, como fator independente. A patogênese envolve efeitos tóxicos diretos da nicotina na atividade dos osteoclastos/osteoblastos e ações indiretas nos hormônios sexuais e adrenais, vitamina D, absorção intestinal de cálcio, vasos e suprimento de oxigênio (ABATE, 2013).

Meta-análise recente mostrou que o tabagismo atual está associado a aumento significativo do risco de apresentar qualquer tipo de fratura, sendo maior no homem que na mulher. Para homens e mulheres, o risco de fraturas associado ao tabagismo atual foi maior para fratura de quadril e intermediário para fraturas osteoporóticas. Deve-se notar que uma história de tabagismo também está associada a fraturas osteoporóticas, mas o risco é menor que para atuais fumantes. A cessação do fumo reduz o risco de fratura de quadril em homens após 5 anos, enquanto em mulheres os efeitos deletérios parecem ser mais duradouros em mulheres ex-fumantes (KANIS et al, 2005c).

Um dado interessante é que o risco de fraturas em fumantes, independente da DMO, continua sendo maior pois os efeitos sistêmicos do fumo, como influência negativa na vasculatura sistêmica, suprimento de oxigênio e força muscular podem influenciar no equilíbrio aumentando o risco de queda em fumantes (ABATE, 2013).

### 4.3 Artrite Reumatóide

Várias doenças inflamatórias como artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico e doenças inflamatórias intestinais tem sido associadas a absorção óssea. Essas doenças estão relacionadas com osteoporose e aumento do risco de fratura independentemente de outros fatores de risco comuns às doenças inflamatórias, tais como redução da atividade física, estado nutricional, hipovitaminose D, diminuição da ingestão de cálcio e uso de glicocorticoides. A ligação entre osteoclastos, fator estimulador de colônia de macrófagos e citocinas pró-inflamatórias, principalmente o fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucina-1, explica a associação entre a inflamação e a osteoporose (LACATIVA; FARIAS, 2010).

A AR é um fator de risco independente para fratura óssea (KANIS et. al., 2005b). Estudo com 30.000 pacientes portadores de AR mostrou que o risco de fraturas de quadril e coluna vertebral é aproximadamente o dobro comparado àquele observado na população em geral, e quase três vezes maior nos pacientes em uso de corticoide (VAN STAA; LEUFKENS; COOPER, 2002).

Na AR, a mais comum doença autoimune, o estado inflamatório crônico associado à ativação dos osteoclastos pela condição imune alterada, leva a osteoporose periarticular e destruição óssea local ao redor das articulações. Ocorre também a osteoporose sistêmica, que pode ser atribuída a múltiplos fatores, incluindo reduzida atividade física e uso de fármacos como os corticosteróides. No tratamento desses pacientes, é importante melhorar a osteoporose sistêmica usando agentes anti-osteoporóticos e diminuir o risco de fratura controlando a inflamação, com uma combinação de drogas modificadoras do curso da doença ou agentes biológicos (ONO; OHASHI; TANAKA, 2013).

### 4.4 Uso de Glicocorticóides

Um importante e conhecido fator associado à osteoporose é o uso de glicocorticóides (GC), sendo a perda óssea um dos mais importantes efeitos colaterais de seu uso. Os GC exercem múltiplos efeitos sistêmicos e locais, que podem levar a uma rápida perda óssea. Tais efeitos podem ser diretos, consequentes à ação do fármaco sobre as células ósseas e suas funções, levando à inibição da função osteoblástica e diminuição na formação óssea, bem como indiretos, relacionados à sua ação sobre o metabolismo do cálcio e vitamina D, secreção

dos hormônios sexuais e sobre a produção de prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento (DE NIJS, 2008; BORBA; LAZARETTI-CASTRO, 1999).

Exposição prévia ou atual aumenta o risco de fraturas além do esperado pelos valores de DMO, que pode ser explicado pela apoptose de osteócitos levando a rápido enfraquecimento da arquitetura óssea. A perda óssea instala-se após o início do uso dos GC, mas é maior nos primeiros seis meses e acontece de forma mais intensa nos ossos de maior conteúdo trabecular, como as vértebras (DE NIJS, 2008). Há perda de 10%-20% de osso trabecular nos primeiros seis meses de uso de GC, e de 2% ao ano nos anos subsequentes. Também ocorre perda de osso cortical (em maior proporção em ossos longos) em 2%-3% no primeiro ano, e depois uma perda lenta e contínua é mantida. A incidência de fraturas vertebral e não vertebral é elevada, variando de 30%-50% em pessoas que usam GC por mais de três meses (VAN STAA; LEUFKENS; COOPER, 2002).

Recomenda-se que pacientes que irão iniciar GC na dose de  $\geq 5$  mg/dia e duração prevista de tratamento  $\geq 3$  meses devam receber medicação específica para tratamento preventivo de osteoporose induzida por GC (OPIG) e mudança de estilo de vida. Há indicação de medidas preventivas e terapêuticas em todos os pacientes de alto risco de OPIG, independente da dose de GC. O Colégio Americano de Reumatologia utiliza o valor calculado do FRAX e a dose de GC para indicar prevenção e tratamento da OPIG. A prevenção e tratamento estão indicados em pacientes (mulheres pós-menopausadas e homens  $\geq 50$  anos) de baixo risco pelo FRAX e uso de dose  $\geq 7,5$  mg/dia e em pacientes de médio e alto risco para qualquer dose de GC (Projeto Diretrizes, 2011c). Os bisfosfonatos parecem ser a primeira escolha para este fim e a suplementação de cálcio e vitamina D são também medidas importantes (DE NIJS, 2008).

#### **4.5 Outros Fatores de Risco**

A ingestão crônica e significativa de álcool contribui para uma baixa massa óssea, formação óssea diminuída, aumento na incidência de fraturas e atraso na cicatrização das fraturas. Além disso, os alcoolistas tendem a cair mais frequentemente que a população geral por alteração no equilíbrio (NIEVES, 2008). Uma meta-análise indicou que uma ingestão alcoólica superior a 2 unidades de álcool está relacionada a um risco maior de fraturas osteoporóticas e de quadril (KANIS et al, 2005a). Os mecanismos de fratura nos etilistas são

complexos e envolvem efeitos diretos nas células ósseas e efeitos indiretos, mediados pelo álcool no sistema endócrino, pâncreas e citocinas. Má nutrição, com redução no IMC e níveis de vitamina contribuem com frequência (KELLY, C; KELLY, K.N., 2013).

Obesas em relação às magras fazem um pico de massa óssea maior e apresentam perda óssea mais lenta. A sobrecarga nos ossos estimula a osteogênese, bem como as obesas tendem a ter maiores níveis de estrogênios devido a uma maior conversão de androgênios adrenais em estrogênios por ação das aromatases. Baixo peso é assim comumente considerado como fator de risco para osteoporose (CASTELLAR et al, 2006).

Um grande número de polimorfismos genéticos que podem afetar a massa óssea tem sido identificados. Existem determinantes genéticos para risco de fratura que são dependentes, mas também independentes da massa óssea (RAISZ, 2008). Cerca de 60 a 70% das mulheres que desenvolvem osteoporose são descendentes de mães com história clínica de fratura de colo de fêmur ou na coluna vertebral. Os genes que podem estar envolvidos na patogênese da osteoporose incluem alguns genótipos/haplótipos do receptor da vitamina D, o gene do receptor estrogênico, alguns genótipos do pró-colágeno 1, dentre outros (CASTELLAR et al, 2006).

## **5 FRAX**

O *fractureriskassessment* (FRAX) é um algoritmo para avaliação do risco de fratura baseado em programa de trabalho desenvolvido no Centro de Doenças Ósseas e Metabólicas da Universidade de Sheffield em colaboração com a OMS e lançado pela primeira vez em 2008. No site da Universidade de Sheffield ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)), a ferramenta é disponibilizada para cálculo por país, sendo que já foram avaliados neste site 6.259.452 indivíduos, desde 1 de junho de 2011 até o presente momento (KANIS, 2013a; KANIS, 2013b). Em maio deste ano, foi liberada uma nova versão do FRAX (FRAX v3.8) que incluiu algoritmo para uso na população brasileira, Figura 1, além da inclusão de outros países. O objetivo maior do FRAX é possibilitar alvos de intervenção para benefício dos pacientes que a necessitam e evitar tratamento desnecessário naqueles com baixo risco de fratura, tendo sua

aplicação prática na identificação de pacientes candidatos para o rastreio com DMO e/ou intervenção farmacológica (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a; KANIS, 2013b).

O risco de fratura é multifatorial e muitos fatores independentes tem sido identificados que contribuem para este risco, além do indicado pela DMO. A consideração de tais fatores junto com a DMO aumenta a sensibilidade do teste, sem diminuir a sua especificidade (KANIS, 2002).

O algoritmo FRAX da OMS usa fatores clínicos de risco, DMO e dados específicos de fratura e mortalidade do país para quantificar a probabilidade em 10 anos do paciente apresentar uma fratura de quadril ou uma fratura maior (fratura vertebral clínica, antebraço, quadril e ombro). Os fatores de risco incluídos no cálculo são fraturas prévias, história de fratura de quadril nos pais, idade, gênero, índice de massa corporal, tabagismo, etilismo, uso de glicocorticóide, artrite reumatóide e osteoporose secundária (KANIS, 2013a). O FRAX foi desenvolvido para ser aplicado tanto a mulheres na pós menopausa, quanto a homens entre 40 e 90 anos e o atual guia da National Osteoporosis Foundation (NOF, 2010) recomenda o tratamento em pacientes com escore de FRAX  $\geq 3\%$  para fratura de quadril ou  $\geq 20\%$  para uma fratura osteoporótica maior. Fatores de risco adicionais, como quedas frequentes, não são incluídas no FRAX, devendo contribuir no julgamento clínico individual (SIRIS; BAIM; NATTIV, 2010).

Para o propósito da estimativa de risco, uma característica de maior importância é a habilidade da técnica de prever fraturas. Isso é expresso como aumento do risco relativo por decréscimo de DP no escore de risco, conhecido como gradiente de risco. O uso de fatores de risco clínicos sozinhos fornece um gradiente de risco que varia de 1.4-2.1 e pode ser comparável ao uso da DMO sozinha para prever fraturas, o que significa que o uso de fatores de risco sozinhos é de valor na predição de fraturas e pode ser usado, assim, em muitos países onde é o acesso a DMO é difícil. No entanto, o uso conjunto da DMO e fatores de risco apresenta ganho substancial, principalmente na predição de fratura de fêmur. Por exemplo, aos 50 anos, o gradiente de risco com DMO sozinha é 3.7, mas com a adição de fatores de risco passa para 4.2 (KANIS, 2013b).

Apesar de ser muito útil, o FRAX apresenta limitações como por exemplo, quando consideramos fratura prévia como fator de risco, contamos o mesmo "ponto" para uma única fratura anterior e várias fraturas vertebrais, enquanto estas representam risco muito maior. Da

mesma maneira, diferentes doses de glicocorticóides, maior ou menor hábito tabágico e consumo de bebidas alcoólicas, são considerados sem distinção no FRAX, devendo, assim, tais diferenças guiarem o julgamento clínico individual. Outra limitação é que o FRAX somente usa a DMO obtida pela DXA do colo femoral e não proporciona o uso de outros sítios e outras tecnologias (KANIS, 2013a; KANIS, 2013b).

**Figura 1.** Página do site <http://www.shef.ac.uk/FRAX> para cálculo do FRAX na população brasileira com as variáveis a serem preenchidas.

### Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

Pais: **Brasil**
Nome/ID: 
A respeito dos fatores de risco

**Questionário:**

1. Idade ( entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento  
 Idade:       Data de nascimento: A:  M:  D:

2. Gênero       Masculino     Feminino

3. Peso (kg)     

4. Altura (cm)     

5. Fratura prévia       Não     Sim

6. Pais com Fratura de quadril       Não     Sim

7. Tabagismo atual       Não     Sim

8. Glicocorticóides       Não     Sim

9. Artrite reumatóide       Não     Sim

10. Osteoporose secundária       Não     Sim

11. Álcool 3 ou mais unidades/dia       Não     Sim

12. Densidade óssea do colo do fêmur (g/m<sup>2</sup>)  
 Selecionar densidade óssea

**conversão do peso**

libras → kg

**conversão da altura**

polegadas → cm

**00012787**

Indivíduos avaliados para risco de fratura desde 1 de junho de 2011

## 6 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

O tratamento da osteoporose sintomática tem um sucesso limitado, pois as terapias não restauram totalmente a massa óssea perdida. Assim, a forma prioritária de abordagem é a prevenção, que inclui maximizar o pico de massa óssea e reduzir a perda de massa óssea associada à menopausa e à idade (CASTELLAR et al, 2006).

Uma vez estudados os fatores de risco para a osteoporose, a prevenção e tratamento incluirão a diminuição da exposição aos fatores evitáveis, como o uso do tabaco e o uso crônico de bebidas alcoólicas, assim como a adoção de medidas para redução do risco, como a ingestão adequada de cálcio e vitamina D e a prática de exercícios, importantes para o estímulo da osteogênese e a prevenção de perda óssea (exercícios de sobrecarga) e para

melhora da coordenação e equilíbrio, contribuindo na prevenção de quedas especialmente desejável nos idosos (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012b; CASTELLAR et al, 2006).

A partir dos conhecimentos adquiridos sobre a fisiologia óssea, pode-se inferir que a prevenção e o tratamento da osteoporose devam atuar na diminuição da atividade do osteoclasto e/ou aumento da atividade do osteoblasto (SOUZA, 2010) As várias drogas disponíveis para o tratamento e prevenção da osteoporose podem ser classificadas em inibidoras da reabsorção óssea (anti-reabsortivas) e estimuladoras da formação óssea (anabólicas) (CASTELLAR et al, 2006). São exemplos de tratamentos anabólicos o paratormônio (PTH), a teriparatida e o ranelato de estrôncio; enquanto fazem parte tratamentos anti-reabsortivos as terapias de reposição hormonal, os estimuladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMs), os bisfosfonatos, a osteoprotegerina e o ranelato de estrôncio (SOUZA, 2010). Deve-se sempre lembrar de que antes do início do tratamento, os pacientes devem ser avaliados para causas secundárias de osteoporose (NOF, 2010).

A suplementação de cálcio deve fazer parte de estratégia preventiva para diminuição da perda óssea, bem como ser um tratamento acessório para todas as mulheres com osteoporose estabelecida. O aumento da ingestão de cálcio reduz o hiperparatireoidismo associado com o envelhecimento e pode aumentar a mineralização do osso neoformado (ROSEN, 2005). A recomendação da NationalAcademyofSciences (NAS) é de que mulheres com mais de 50 anos consumam, pelo menos, 1.200 mg por dia de cálcio elementar (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012b). O uso isolado de cálcio parece tender à redução de fraturas vertebrais, mas não está claro se o cálcio reduz a incidência de fraturas não vertebrais (SHEA et al, 2011).

A vitamina D atua como um hormônio que mantém as concentrações de cálcio e fósforo no sangue através do aumento ou diminuição da absorção desses minerais no intestino delgado. A vitamina D também regula o metabolismo ósseo e a deposição de cálcio nos ossos e tem como fontes a luz solar, a dieta e os suplementos (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012b). A insuficiência dietética desta vitamina é um problema presente até mesmo em países ensolarados como o Brasil, onde a incidência de hipovitaminose D é alta. Estudo recente realizado em São Paulo mostrou valores de 25(OH)D abaixo da faixa de referência em quase 80% da população adulta normal no final do inverno, enfatizando a necessidade da monitorização dos níveis de vitamina D (UNGER et al, 2010). A recomendação de suplemento de vitamina D é de 800 a 1.000 UI por dia nas mulheres acima dos 50 anos, mulheres que não

alcancem um nível de exposição solar ou que não tenham a ingestão adequada (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012b). Meta-análise mostrou que a prevenção de fratura não vertebral com vitamina D é dose-dependente, chegando a reduzir fraturas em até 20% em indivíduos com 65 anos ou mais com altas doses (BISCHOFF-FERRARI et al, 2009).

A estrogênio terapia em mulheres pós-menopausadas, conhecida como terapia de reposição hormonal, reduz o turnover ósseo e conserva a massa óssea, constituindo-se em uma abordagem comprovadamente eficaz na prevenção e tratamento da osteoporose, reduzindo o número de fraturas. A tendência atual, no entanto, é reservar essa estratégia para o controle dos sintomas da menopausa, devido a seus efeitos adversos de aumento da ocorrência de câncer de mama e de distúrbios tromboembólicos (CASTELLAR et al, 2006; SOUZA, 2010). É mais eficaz quando ministrada a mulheres mais jovens nos primeiros anos após a menopausa, quando ainda não ocorreu grande perda da densidade óssea, tendo eficácia incertana redução do risco de fraturas de fragilidade na osteoporose estabelecida (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012b; Projeto Diretrizes, 2011b).

Os SERMs constituem uma classe de drogas que atuam de forma seletiva nos receptores de estrogênio exercendo efeitos agonistas ou antagonistas em diferentes tecidos-alvos (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2011b). O raloxifenoé um SERM aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose que atua como agonista no osso e no metabolismo das gorduras, inibindo a reabsorção óssea pelos mesmos mecanismos dos estrógenos, e tem ação antagonista no endométrio e mama, podendo ser usado com segurança em pacientes com antecedentes pessoais de câncer de mama (ROSEN, 2005; FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012b).

Os bisfosfonatos agem suprimindo a reabsorção e são os agentes antirreabsortivos mais prescritos e frequentemente considerados primeira linha para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa (ROSEN, 2005). Os bisfosfonatos registrados no Brasil para o tratamento da osteoporose são: o alendronato de sódio, o pamidronato de sódio, o risedronato de sódio, o ibandronato de sódio e o ácido zoledrônico, que variam em sua potência antirreabsortiva (SOUZA, 2010). O alendronato e o zoledronato estão entre os bisfosfonatos cujo efeito antirreabsortivo permanece por mais tempo após a suspensão do tratamento (CASTELLAR et al, 2006; FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012b).

A calcitonina é um hormônio peptídeo produzido pelas células C da tireoide que atua como um antagonista fisiológico do PTH, impedindo que o cálcio se eleve acima dos níveis fisiológicos e parcialmente inibindo a atividade osteoclástica (Projeto Diretrizes, 2011b; ROSEN, 2005). Apresenta um efeito analgésico em pacientes com fratura vertebral, no entanto, atualmente é considerado preferível tratar a osteoporose com drogas mais potentes e manejar a dor separadamente (SILVERMAN; AZRIA, 2002). O PTH e a teriparatida, seu homólogo, são grandes reabsorvedores de osso, no entanto, quando usados de forma diária, em pequenas doses, inibem o sistema RANKL e aumentam a OPG, inibindo então a reabsorção óssea (SOUZA, 2010).

O ranelato de estrôncio é uma nova droga para tratamento para osteoporose que apresenta uma ação dupla, antirreabsortiva e pró-formadora (SOUZA, 2010). É aprovado para o tratamento da osteoporose em alguns países da Europa, mas não nos EUA, pois se alega que o mecanismo de ação dessa droga não é bem esclarecido (FONTES; ARAÚJO; SOUZA, 2012b).

## 6.1 Quem Deve Ser Considerado para Tratamento?

Segundo o *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis* (NOF, 2010), devem ser considerados para tratamento para osteoporose mulheres na pós menopausa e homens com 50 anos ou mais que preenchem algum dos seguintes pontos:

- Fratura de quadril ou vertebral (aparente clinicamente ou vertebral por método de imagem). Em pacientes com tais fraturas, o T-score não é tão importante quanto a própria fratura na predição de risco futuro de fratura e eficácia do tratamento.
- T-score  $\leq -2,5$  no colo do fêmur, quadril total ou coluna lombar.
- Baixa massa óssea (osteopenia: T-score entre -1,0 e -2,5 no colo do fêmur ou coluna lombar) e probabilidade em 10 anos de fratura de quadril  $\geq 3\%$  ou probabilidade em 10 anos de fratura de quadril  $\geq 20\%$  baseado no FRAX.

A última diretriz de autoria da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011) para tratamento da osteoporose foi elaborada antes do desenvolvimento do FRAX para o Brasil, mas já ressaltava a recomendação de se considerar conjuntamente os fatores de risco e a densitometria óssea na

aferição do risco absoluto de fraturas osteoporóticas para uma decisão apropriada sobre instituição do tratamento.

## 7 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- 1 ABATE, M. et al. Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. **Muscles, Ligaments and Tendons Journal**, 3(2):63-69, 2013.
- 2 ADAMS, J.; BISHOP, N. DXA in Adults and Children. In: **American Society for Bone and Mineral Research**, 2008. 152-157.
- 3 BISCHOFF-FERRARI, H.A et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Arch Intern Med.**,169(6):551-561, 2009.
- 4 BLAKE, G.M.; FOGELMAN, I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. **Postgrad Med J.**, 83(982): 509–517, August 2007.
- 5 BORBA, V.Z.C.; LAZARETTI-CASTRO, M.Osteoporose Induzida por Glicocorticóide. **ArqBrasEndocrinolMetab** vol.43 no.6 São Paulo Dec. 1999.
- 6 BRANDÃO, C.M.A.; VIEIRA, G.J.H. Fatores Envolvidos no Pico de Massa Óssea revisão. **ArqBrasEndocrinolMetab**, vol 43, nº 6 dezembro 1999.
- 7 CAMARGO, M.B.R.et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of São Paulo, Brazil. **Osteoporos Int.**, 16(11):1451-60, 2005.
- 8 CASTELLAR, E. et al. Manuseio da Osteoporose - Uma visão geral. In: VILAR, L.**Endocrinologia Clínica**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 653-677.
- 9 CAULEY, J.A. Public Health Impact of Osteoporosis.**J Gerontol A BiolSci Med Sci.**, Jul 2013.
- 10 COMPSTON, J.et al.Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. **Maturitas**, 20;62(2):105-8., Feb 2009.
- 11 COUTTOLENC, B.F. Comentários Economia da Saúde"Utilização de recursos e custos em osteoporose". **Rev. Assoc. Med. Bras.**,vol.47, no.4, São Paulo Oct./Dec. 2001.
- 12 DE NIJS, R.N. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. **Minerva Med.**,99(1):23-43, Feb 2008.

- 13 FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Projeto Diretrizes. Osteoporose: Diagnóstico.** Out 2011a.
- 14 FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Projeto Diretrizes. Osteoporose: Tratamento.** Out 2011b.
- 15 FITZPATRICK, L.A. Estrogen Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. **ArqBrasEndocrinolMetab**, vol 50 n° 4 Agosto 2006.
- 16 FONTES, T.M.P.; ARAÚJO, L.F.B., SOARES, P.R.G. Osteoporose no climatério I: epidemiologia, definição, rastreamento e diagnóstico. **Femina**, vol 40 n° 2, Março/Abril 2012a.
- 17 FONTES, T.M.P.; ARAÚJO, L.F.B., SOARES, P.R.G. Osteoporose no climatério II: prevenção e tratamento. **Femina**, vol 40 n° 4, Julho/Agosto 2012b.
- 18 FORTES, E.R. et al. Elevada morbimortalidade e reduzida taxa de diagnóstico de osteoporose em idosos com fratura de fêmur proximal na cidade de São Paulo. **ArqBrasEndocrinolMetab**, vol.52, no.7, São Paulo, Oct. 2008.
- 19 GARNERO, P.; DELMAS, P.D. P. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. **J Musculoskel Neuron Interact**, 4(1):50-63, 2004.
- 20 ISMAIL, A.A. et. al. Prevalent Vertebral Deformity Predicts Incident Hip though not distal Forearm Fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. **Osteoporosis International**, Volume 12, Issue 2, pp 85-90, Feb 2001.
- 21 JONES, D.H.; KONG, Y.; PENNINGER, J.M. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. **Ann Rheum Dis**, 61(Suppl II):ii32–ii39, 2002.
- 22 JUNQUEIRA, P.A.A. Comentários Ginecologia"Utilização de recursos e custos em osteoporose". **Rev. Assoc. Med. Bras.**, vol.47, no.4, São Paulo Oct./Dec. 2001.
- 23 KANIS, J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. **Lancet**, 359:1929–1936, 2002.
- 24 KANIS, J.A. FRAX<sup>®</sup>: Assessment of Fracture Risk, in **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**, Eighth Edition (ed C. J. Rosen), John Wiley & Sons, Inc., Ames, USA. 2013b.

- 25 KANIS, J.A. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. **FRAX ®WHO Fracture Risk Assessment Tool: Calculation Tool**. Disponível em <<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>>. Acessado em 10/09/2013a.
- 26 KANIS, J.A. et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. **Osteoporos Int.**, 16(7):737, 2005a.
- 27 KANIS, J.A. et al. Assessment of fracture risk. **Osteoporos Int.**, 16(6):581-9, 2005b.
- 28 KANIS, J.A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. **Osteoporos Int.**, 16(2):155-162, Feb 2005c.
- 29 KANIS, J.A. et al. The diagnosis of osteoporosis. **J Bone Miner Res**, 9:1137-41, 1994.
- 30 KANIS, J.A. et al. Excess mortality after hospitalization for vertebral fracture. **Osteoporos Int.**, 15(2):108-12, 2004.
- 31 KELLY, C.; KELLY, K.N. Pattern and cause of fractures in patients who abuse alcohol: what should we do about it? **Postgrad Med J**, 89(1056):578-83, Oct 2013.
- 32 KHAW, K.T. et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. **Lancet**, 363(9404):197-202, 2004.
- 33 KUSHIDA, K. et al. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects and osteoporotic patients. **J Clin Endocrinol Metab**, 80:2447-50, 1995.
- 34 LACATIVA, P.G.S.; FARIAS, M.L.F. Osteoporose e inflamação. **Arq Bras Endocrinol Metab**, vol.54 no.2 São Paulo, Mar. 2010.
- 35 LI, N. et al. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis Detection Rates in Postmenopausal Women. **Int J Endocrinol.**, 2013: 895474, 2013.
- 36 LIM, L.S.; HOEKSEMA, L.J.; SHERIN, K. ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. **Am J Prev Med**, 36:336-75, 2009.
- 37 MACHADO, C.C. **Projeções multirregionais da população: o caso brasileiro (1980-2020)**. Tese. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 1993.

- 38 MARSHALL, D.; JOHNNELL, O.; WEDEL, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. **Brit Med J**, 312:1254-1259, 1996.
- 39 MELTON, L.J. et al. Relative contributions of bone density, bone turnover and clinical risk factors to long-term fracture predictions. **J Bone Miner Res**, 18:312-318, 2003.
- 40 MEYER, H.E. et al. Factors associated with mortality after hip fracture. **Osteoporos Int.**, 11(3):228-32, 2000.
- 41 MILLER, P.D. Controversies in bone mineral density diagnostic classification. **Calcif. Tissue Int.**, 66:317-319, May 2000.
- 42 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. **JAMA**, 285:785-95, 2001.
- 43 NATIONAL OSTEOPOROSIS SOCIETY. **A Practical Guide to Bone Densitometry in Children**. National Osteoporosis Society. Camerton, UK, 2004.
- 44 NAYAK, S. et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. **Ann Intern Med.**, 144(11):832-41, Jun 2006.
- 45 NIEVES, J.W. Nondkeletal Risk Factors for Osteoporosis and Fractures. In: MARCUS, FELDMAN; NELSON; ROSEN. **Osteoporosis 3rd Edition**. Elsevier, 2008. 887-909.
- 46 NOF (National Osteoporosis Foundation). **Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis** (EUA). Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
- 47 ONO, K.; OHASHI, S.; TANAKA, S. Secondary Osteoporosis or Secondary Contributors to Bone Loss in Fracture. Therapeutic intervention of rheumatoid arthritis bone loss. **Clin Calcium.**, 23(9):1345-52, Sep 2013
- 48 PEREIRA, R.M.R. Manifestações clínicas. In: SZEJNFELD, V.L., editor. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Sarvier; 2000.
- 49 PINHEIRO, M.M. et al. FRAX TM: construindo uma ideia para o Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.53, n.6, Aug. 2009.
- 50 PINHEIRO, M.M. Mortalidade após fratura por osteoporose. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.52, n.7, Oct. 2008.

- 51 PINHEIRO, M.M. et al. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporos Int.**, 20(3):399-408, 2009.
- 52 RAISZ, L. Overview of pathogenesis. In: **American Society for Bone and Mineral Research**, 2008. 203-205.
- 53 RAISZ, L.G.; KERAM, B.E.; LORENZO, J.A. Metabolic Bone Disease. In: LARSEN, P.R. et al. **Williams Textbook of Endocrinology**, 10 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2003; 1373-410.
- 54 REUTER, C.; STEIN, C.E.; VARGAS, D.M. Massa óssea e composição corporal em estudantes universitários. **RevAssocMedBras**; 58(3):328-334, 2012.
- 55 ROSEN, C.J.R. Postmenopausal Osteoporosis. **N Engl J Med**, 353;6, 2005.
- 56 SEIBEL, M.J. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. **Arq Bras EndocrinolMetab**, São Paulo , v. 50, n. 4, Aug. 2006.
- 57 SILVEIRA, V.A.L. et al. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n.3, June 2005.
- 58 SILVERMAN, S.L.; AZRIA, M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. **Osteoporos Int.** 2002 Nov;13(11):858-67.
- 59 SIRIS, E.S.; BAIM, S.; NATTIV, A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. **Postgrad Med.**, 122(1):82-90, Jan 2010.
- 60 SIRIS, E.S et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. NORA Study. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. **JAMA**, 286(22):2815-22, 2001.
- 61 SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Projeto Diretrizes. Osteoporose Induzida por Glicocorticoide: Prevenção e Tratamento.** Setembro 2011c.
- 62 SOUZA, M.P.G. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **RevBras Ortop.**,45(3):220-9, 2010.
- 63 UNGER, M.D. et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? **ClinNutr.**, 29(6):784-8, 2010.

- 64 U.S. PREVENTIVE SERVICES TASKS FORCE. Screening for osteoporosis: U.S. Preventive services task force recommendation statement. **Ann Intern Med**, 2011 Mar 1; 154(5):356-64
- 65 VAN STAA, T.P.; LEUFKENS, H.G.; COOPER, C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. **OsteoporosInt**, 13:777-87, 2002.
- 66 WORLD HEALTH ORGANIZATION (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**, 843:1-129, 1994.

## **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

## **1 INFORMAÇÕES GERAIS**

O Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia (ABE&M) é o órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM, afiliada à Associação Médica Brasileira. Tem publicação com periodicidade de 9 edições/ano em versão impressa (Versão impressa: ISSN 0004-2730) e fator de Impacto 2011 de 0.879. A versão eletrônica (Versão on-line: ISSN 1677-9487) completa em acesso aberto está disponível na SciELO - Scientific Electronic Library Online e pelo endereço eletrônico dos ABE&M.

O manuscrito deve ser redigido em inglês ou português e apresentado exclusivamente para os ABE&M, nunca ter sido publicado ou estar sob consideração para publicação, em forma substancial, em outro periódico, profissional ou leigo. Todas as submissões são à princípio cuidadosamente avaliadas pelos editores científicos e aquelas que não estejam em conformidade com os critérios gerais para publicação são devolvidas aos autores dentro de três a cinco dias, enquanto as em conformidade são enviados habitualmente para dois revisores.

## **2 CATEGORIA DO MANUSCRITO: ARTIGO ORIGINAL**

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

Todos os manuscritos devem seguir as limitações de número de palavras para o texto principal. O número total de palavras não inclui o resumo, as referências ou legendas de tabelas e figuras. O número de palavras deve ser anotado na página de rosto, juntamente com o número de figuras e tabelas.

## **3 PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO**

### **3.1 Formato Geral**

O manuscrito deve ser apresentado em formato Word e todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11. Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado. Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas.

Todas as submissões devem incluir uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos ABE&M. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e/ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem: Página de título, Resumo, Texto principal, Tabelas e Figuras (devem ser citadas no texto principal em ordem numérica), Agradecimentos, Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho, Referências.

### **3.2 Página de Título**

A página de rosto deve conter as seguintes informações: Título do artigo; Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país; Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência; Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página; Palavras-chave (recomenda-se usar MeSHterms e até 5); Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas; Tipo do manuscrito.

### **3.3 Resumo**

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações

claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no manuscrito. Devem-se usar frases completas para todas as seções do resumo.

### **3.4 Introdução**

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

### **3.5 Materiais e Métodos**

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

### **3.6 Resultados e Discussão**

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e/ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

### **3.7 Autoria**

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos ( [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org) ). Co - autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais

para: concepção e desenho, análise ou interpretação de dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

### **3.8 Conflito de interesses**

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

### **3.9 Agradecimentos**

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

### **3.10 Referências**

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

### **3.11 Tabelas**

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). As tabelas devem ser auto-explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

### **3.12 Gráficos e Figuras**

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

### **3.13 Unidades de Medida**

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

### **3.13 Abreviaturas Padrão**

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

### **3.14 Pacientes**

Para que o manuscrito seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias.

**ARTIGO ORIGINAL**

## **FRAX sem Inclusão da Densidade Mineral Óssea: sua Capacidade de Identificar Pacientes Osteoporóticos e sua Relação com Valores Médios de T-score**

Marcela de Almeida Menezes<sup>1</sup>

Karla Freire Rezende<sup>2</sup>

Francisco de Assis Pereira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

<sup>2</sup> Professora Adjunta do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

Correspondência: Karla Freire Rezende

Endereço: Avenida Beira Mar, 1800 Apto 701 CEP 49025-040 Aracaju/SE

E-mail: krf@uol.com.br

Telefone: 79 91480177

Identificação de pacientes osteoporóticos pelo FRAX

Palavras-chave: FRAX, osteoporose, densitometria, fratura

2.083 palavras

**Artigo Original**

## RESUMO

**OBJETIVOS:** O estudo buscou analisar os valores de FRAX calculados sem a inclusão da densidade mineral óssea (DMO) através da nova ferramenta FRAX disponível para a população brasileira e sua relação com valores encontrados de DMO pela densitometria, além de determinar a concordância entre a designação de alto risco para fratura pelo FRAX e o diagnóstico de osteoporose pelo T-score de acordo com classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

**MÉTODOS:** Foram aplicados questionários a 339 pacientes encaminhados para tratamento da osteoporose em serviço de atendimento público de referência no ano de 2010. Colheram-se informações pessoais, história de fatores de risco utilizados no cálculo do FRAX e valores de densitometria prévia ao tratamento. Foi calculado o FRAX sem inclusão do valor de DMO a partir do instrumento disponível em <http://www.shef.ac.uk/FRAX> para cálculo no Brasil. Análise estatística foi realizada utilizando software SPSS 13.0. O teste de T não pareado foi utilizado para comparação dos valores de T-score entre grupos e o teste qui-quadrado para comparação de variáveis qualitativas.

**RESULTADOS:** 303 pacientes (89%) apresentavam osteoporose pela densitometria óssea a partir da classificação da OMS, no entanto, apenas 114 pacientes (34%) apresentavam valor de FRAX sem DMO para probabilidade de fratura de colo do fêmur em 10 anos considerado de alto risco. Pacientes com alto risco ( $\geq 3\%$ ), quando comparados àqueles com baixo risco ( $< 3\%$ ) para fratura de quadril a partir do FRAX sem inclusão de DMO, apresentaram T-score com diferença estatística em todos os sítios ósseos estudados. Com esse valor limite, o grupo de alto risco apresentou média de T-score 0,65 DP mais baixa que no grupo de baixo risco, quando analisados valores de colo do fêmur; 0,58 DP para valores de fêmur total e 0,28 DP de coluna lombar.

**CONCLUSÕES:** O FRAX sem DMO identificou como de alto risco um baixo número de pacientes com osteoporose. Apesar deste achado, encontramos boa relação entre valores de FRAX e T-score, com seleção de pacientes com média de T-score 0,65 DP mais baixa em colo do fêmur quando consideramos grupo de alto risco comparado a de baixo risco para fratura de quadril. Houve maior relação entre os valores de FRAX e DMO em colo de fêmur que em outros sítios.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** The study sought to analyze the FRAX values calculated without the inclusion of bone mineral density (BMD) using the new FRAX tool available for the Brazilian population and their association to BMD values found through densitometry (DXA), and to determine the agreement between the FRAX designation of high risk for fracture and the diagnosis of osteoporosis using T-score according to the World Health Organization (WHO) criteria.

**METHODS:** Questionnaires were administered to 339 patients referred for treatment of osteoporosis in a public service in 2010. Personal information, history of risk factors used in the calculation of FRAX and BMD values prior to treatment were collected. FRAX was calculated without the inclusion of BMD value using the instrument available at <http://www.shef.ac.uk/FRAX> for Brazil. Statistical analysis was performed using SPSS 13.0 software. The unpaired t test was used to compare T-score values between groups and chi-square test to compare qualitative variables.

**RESULTS:** 303 patients (89%) had osteoporosis according to the WHO classification, however, only 114 patients (34%) had a high risk value of FRAX without BMD for fracture probability of the femoral neck in 10 years. When patients with high risk ( $\geq 3\%$ ) were compared to those with low risk ( $< 3\%$ ) for hip fracture using FRAX without inclusion of BMD, there was statistical difference of T-score values in all bone sites studied. When this fixed threshold was chosen, the high-risk group had a mean T-score 0.65 SD lower than the low-risk group, when analyzed values of the femoral neck, 0.58 SD for total femur and 0.28 DP lumbar spine.

**CONCLUSIONS:** The FRAX without BMD identified as high risk a low number of patients with osteoporosis. Despite this finding, we found good association between FRAX and T-score values, with selection of patients with a mean T-score 0.65 SD lower in the femoral neck when considered the high risk group compared to low risk for hip fracture. There was a greater association between FRAX values and BMD in the femoral neck than in other bone sites.

## INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência da osteoporose e do desenvolvimento de tratamentos com eficácia comprovada trouxe uma grande demanda no manejo dos pacientes com osteoporose (1). Vários tratamentos tem demonstrado reduzir o risco de fratura, mas dúvidas emergem no momento de identificar os indivíduos com alto risco para que a terapia seja efetivamente indicada (2). O risco de fratura é multifatorial e uma série de fatores independentes que contribuem para este risco tem sido identificados, além do indicado pela densidade mineral óssea (DMO) isoladamente, o que vem influenciando o crescente reconhecimento de que o manejo da osteoporose requer que a caracterização do risco de fratura seja baseado no risco absoluto e não em medidas únicas como a DMO (3,4).

O FRAX, instrumento desenvolvido pela Universidade de Sheffield em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a ferramenta mais utilizada para incorporar os fatores de risco clínicos, associados ou não à DMO (2,5). Utiliza, além desses dados, informações específicas de fratura e mortalidade do país para quantificar a probabilidade em 10 anos do paciente apresentar uma fratura de quadril ou uma fratura maior (fratura clínica de coluna, quadril, punho e ombro). Foi lançado pela primeira vez em 2008 e em Maio do ano atual foi liberada uma nova versão (FRAX v3.8) que inclui o instrumento para uso na população brasileira (5,6). O objetivo maior do FRAX é possibilitar alvos de intervenção para benefício dos pacientes que a necessitam e evitar tratamento desnecessário naqueles com baixo risco de fratura, tendo sua aplicação prática na identificação de pacientes candidatos para o rastreio com DMO e/ou intervenção farmacológica (2,7).

Foi demonstrado que a combinação de fatores de risco e medidas de DMO aumenta a sensibilidade sem comprometer a especificidade na predição da ocorrência de fraturas (6). Os fatores de risco incluídos no cálculo do FRAX são história de fratura prévia e de fratura de quadril nos pais, idade, gênero, índice de massa corporal, tabagismo, etilismo, uso de glicocorticóide, artrite reumatoide e osteoporose secundária (5). O FRAX foi desenvolvido para ser aplicado tanto a mulheres na pós menopausa, quanto a homens entre 40 e 90 anos e o atual guia da National Osteoporosis Foundation

(NOF) considera pacientes com alto risco para fratura osteoporótica aqueles com escore de FRAX  $\geq$  3% para fratura de quadril ou  $\geq$  20% para uma fratura osteoporótica maior (8).

O objetivo deste trabalho foi aplicar o FRAX a uma população encaminhada para tratamento da osteoporose em serviço de atendimento público de referência e comparar os pacientes com indicação de tratamento a partir da definição tradicional de osteoporose da OMS que utiliza a DMO de forma isolada (T-score  $\leq$  -2,5 DP) (9) e aqueles definidos como de alto risco para fratura osteoporótica a partir dos valores de FRAX sem a inclusão da DMO, de acordo com a recomendação da NOF. Objetivamos também avaliar a relação entre os valores encontrados de FRAX e os valores de T-score obtidos pela densitometria.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada análise retrospectiva por meio de aplicação de questionário a 339 pacientes encaminhados ao serviço de referência do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) para tratamento da osteoporose no ano de 2010. Colheram-se informações pessoais, história de fatores de risco, bem como valores de densitometria prévia ao tratamento da osteoporose. Foi calculado o FRAX sem inclusão do valor de DMO a partir do instrumento disponível em <http://www.shef.ac.uk/FRAX> para cálculo no Brasil (4).

Foi considerado como fator de risco o tabagismo se o paciente era fumante atual. Quanto ao uso de glicocorticóides, considerou-se fator de risco se o paciente fazia uso atual de glicocorticóide oral ou tivesse sido exposto a glicocorticóide oral por mais de 3 meses, com uma dose de prednisolona diária  $\geq$  5 mg ou equivalente. O consumo de álcool foi considerado fator de risco se o paciente referia ingestão de 3 unidades de álcool ou mais por dia (1 unidade corresponde a 8-10g de álcool). A osteoporose secundária foi caracterizada quando houve relato de doença fortemente associada à osteoporose, como hipogonadismo ou menopausa prematura (< 45 anos). Os outros dados utilizados

no cálculo foram: gênero, idade, peso, altura, história pessoal de fratura prévia, pais com história de fratura de quadril e diagnóstico de artrite reumatóide (4).

Análise estatística foi realizada a partir de banco de dados com o auxílio do software SPSS 13.0. O teste de T não pareado foi utilizado para comparação dos valores de T-score entre grupos e o teste qui-quadrado para comparação de variáveis qualitativas. As correlações foram testadas por meio do coeficiente de Pearson. Os dados foram expressos em média e desvio-padrão, com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFS e aprovado, com CAAE número 18885613.0.0000.5546. Os pacientes assinaram um termo de consentimento, autorizando a divulgação dos dados obtidos nos questionários e tiveram suas identidades preservadas. Foi respeitada a privacidade dos pacientes durante as respostas aos instrumentos.

## **RESULTADOS**

Foram estudados 339 pacientes com grande predominância do gênero feminino (98%), apresentando idade média de 66 anos ( $\pm 9,3$ ). A prevalência dos fatores de risco para osteoporose, bem como os dados clínicos dos pacientes avaliados estão representados na Tabela 1.

A média do T-score da coluna lombar foi de  $-3,03 (\pm 0,85)$ , do colo do fêmur de  $-1,99 (\pm 0,89)$ , e do fêmur total de  $-1,60 (\pm 0,96)$ . Se estudado cada sítio de forma isolada, havia 268 pacientes (84,5%) com T-score  $\leq -2,5$  em topografia de coluna lombar, 108 (32%) em colo do fêmur e 51 (18%) em fêmur total. Os valores de FRAX calculados sem a inclusão da DMO apresentaram média de 3,7 ( $\pm 5,4$ ) para probabilidade de fratura de quadril e de 8,3 ( $\pm 6,8$ ) para probabilidade de fratura maior em 10 anos.

Havia diagnóstico de osteoporose e indicação de tratamento em 303 pacientes (89%) a partir da densitometria óssea pela classificação da OMS, considerando todos os sítios ósseos. No entanto, ao

considerarmos os valores calculados de FRAX sem DMO, apenas 114 pacientes (34%) apresentavam valor de probabilidade para fratura de colo do fêmur em 10 anos considerado de alto risco, ou seja, com valor igual ou superior a 3%. O Gráfico 1 compara o percentual de pacientes com diagnóstico de osteoporose pela DMO e o percentual de pacientes considerados de alto risco para fratura pelo FRAX, com diferença estatística significativa entre eles ( $p < 0,0001$ ), mostrando uma baixa capacidade do FRAX sem DMO em identificar pacientes osteoporóticos. Vale observar que a análise foi feita com base nos dados de probabilidade de fratura em colo do fêmur, pois os valores de probabilidade para fratura maior indicavam um menor número de pacientes como de alto risco (apenas 7,8%), não representando aumento no risco quando acrescentado nas análises.

Ao considerarmos pacientes com alto risco ( $\geq 3\%$ ) em comparação àqueles com baixo risco ( $< 3\%$ ) para fratura em colo do fêmur a partir do FRAX sem inclusão de DMO, observamos diferença estatística entre valores de T-score em todos os sítios ósseos estudados (coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total), Tabela 2. Quando este valor limite foi escolhido, o grupo de alto risco apresentou T-score 0,65 DP mais baixo que no grupo de baixo risco, quando analisados valores de colo do fêmur. Nos outros sítios também houve diferença estatística, porém com diferença entre médias de T-score menores entre os grupos: 0,58 DP para fêmur total e 0,28 DP para coluna lombar.

## DISCUSSÃO

Muitas regiões do mundo tem pouco acesso a DXA, como é o caso do Brasil, e há sugestões de que nessas circunstâncias, o FRAX sem DMO pode ser usado. Há uma significativa relação entre os valores encontrados para fratura de colo femural utilizando os fatores de risco clínicos sem a inclusão da DMO e a DMO em colo femural. Isto indica que a seleção de indivíduos com uso do FRAX, sem o conhecimento da DMO dos pacientes, preferencialmente seleciona aqueles com baixa DMO, e quanto maior a probabilidade de fratura, menor será a DMO (2). Encontramos no nosso estudo a presença desta relação, havendo identificação de menor massa óssea (nos três sítios ósseos estudados) naqueles pacientes considerados de alto risco pelo FRAX. Johansson et al (2004), em estudo realizado com

mulheres acima de 75 anos, utilizando como valor limite a probabilidade para fratura maior de 35%, identificaram que nas pacientes consideradas de alto risco, a média de DMO foi aproximadamente 1 DP mais baixa que em mulheres de baixo risco (9). Nosso achado foi de uma diferença menor entre médias, sendo que no colo do fêmur, sítio com maior diferença, foi de 0,65 DP, enquanto na coluna lombar, sítio de menor diferença, de apenas 0,28 DP.

Kanis et al(2007) demonstraram que o uso de fatores de risco pode ser comparável ao uso da DMO isolada para prever fraturas e que esse poder de prever fraturas é maior para fraturas de quadril que para outras fraturas osteoporóticas (Gradiente de risco 2,1/DP versus 1,4/DP) (10). Como relatado acima, encontramos maior relação entre valores do FRAX sem DMO e valores de T-score em colo do fêmur que em outros sítios, o que sugere que o FRAX na nossa população também seja mais capaz de prever fraturas em quadril, já que sabe-se que a DMO em quadril é a medida mais confiável para prever o risco de fratura nesse sítio ósseo (11).

Estudo alemão, ao comparar as indicações de tratamento a partir do FRAX sem DMO e a partir da DMO pela classificação da OMS, encontrou resultados semelhantes ao nosso, com menor indicação pelo FRAX, quando comparado às indicações pela densitometria em coluna, fêmur e rádio distal, apresentando maior diferença de indicação em relação à coluna lombar (12). Aubry-Rozier et al (2013) avaliaram o valor calculado do FRAX para pacientes no dia anterior à ocorrência de fratura osteoporótica seguindo as diretrizes do país (baseado em limites do FRAX idade-dependentes) e encontraram que 50% dos pacientes não foram considerados de alto risco pelo FRAX sem DMO (13). Dessa forma, outros estudos também referem baixa identificação de pacientes como de alto risco para fratura pelo FRAX sem DMO. Leslie et al (2012) encontraram melhores resultados em vasto estudo que mostrou que pacientes com FRAX para probabilidade de fratura maior sem DMO com valor  $\geq 20\%$ , em sua maioria (92%) se qualificavam para intervenção pelas diretrizes da NOF, enquanto naqueles  $< 10\%$ , a maioria (80,5%) não satisfazia nenhum critério de intervenção (14). Na nossa análise, muitos dos pacientes considerados de baixo risco apresentavam osteoporose e, assim, critério para intervenção (220 pacientes, 66%).

No Reino Unido, foram estabelecidos pontos de corte de valores de FRAX sem DMO para indicação de rastreamento com DXA e para intervenção terapêutica, objetivando diminuir a necessidade de utilização de exames densitométricos e o custo a eles associado. Pacientes com valores de FRAX sem DMO para fratura maior entre 6 e 20% tem indicação de realização de DXA, enquanto valores entre 23 e 46% identificam pacientes elegíveis a tratamento, a depender da idade (15). Tais valores de corte, no entanto, variam em cada país, pois dependem de fatores locais como acesso à DXA, disposição de recursos para a saúde, condições socioeconômicas (16).

No Brasil, como o FRAX foi lançado muito recentemente, há escassez de estudos analisando a aplicação desta ferramenta na nossa população. Estudos posteriores na população brasileira são necessários para a identificação de valores de corte do FRAX que tornem custo-efetiva a indicação de exames complementares, bem como de terapêutica na nossa realidade. Em nossa análise, valores iguais ou superiores a 3% identificaram pacientes com osteoporose, no entanto o FRAX falhou em identificar como osteoporóticos aqueles com valor abaixo de 3%. Apesar deste achado, encontramos relação estatística entre valores de FRAX e de DMO, com habilidade dessa ferramenta de selecionar pacientes com menor massa óssea. É possível que um valor de corte do FRAX mais adequado na identificação dos pacientes com maior risco de fratura osteoporótica no nosso meio possa ser buscado com diminuição do limite estabelecido, com o objetivo de aumentar a sensibilidade da ferramenta.

## CONCLUSÃO

O FRAX sem DMO identificou como de alto risco um baixo número de pacientes com osteoporose. Apresentavam osteoporose 89% dos pacientes, mas o FRAX identificou 34% apenas como de alto risco para fratura osteoporótica. Apesar deste achado, encontramos boa relação entre valores de FRAX e T-score, com seleção de pacientes com média de T-score 0,65 DP mais baixa em colo do fêmur quando consideramos  $FRAX \geq 3\%$  em relação a  $FRAX < 3\%$  para fratura de quadril. Houve maior relação entre os valores de FRAX e DMO em colo de fêmur que em outros sítios.

## TABELAS E GRÁFICOS

**Tabela 1. Prevalência dos fatores de risco e dados clínicos presentes nos 339 pacientes encaminhados para tratamento da osteoporose.**

Feminino n=333	
Gênero	Masculino=6
Fatores de risco e dados clínicos	
Idade*	66,0 [42-94]
Altura (cm)*	152,4 ( $\pm$ 6,6)
Peso (Kg)*	59,1 ( $\pm$ 10,8)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ( $\pm$ 4,3)
Raça branca	150 (51,2%)
Fratura prévia*	75 (22,1%)
Fratura de quadril nos pais*	40 (11,8%)
Tabagismo*	45 (13,3%)
Glicocorticóides*	75 (22,1%)
Artrite reumatóide*	59 (17,4%)
Álcool*	09 (2,7%)
Idade menopausa (anos)	46,1 ( $\pm$ 6,2)
Osteoporose secundária*	72 (21,2%)
T-score colo do fêmur*	- 1,99 ( $\pm$ 0,89)

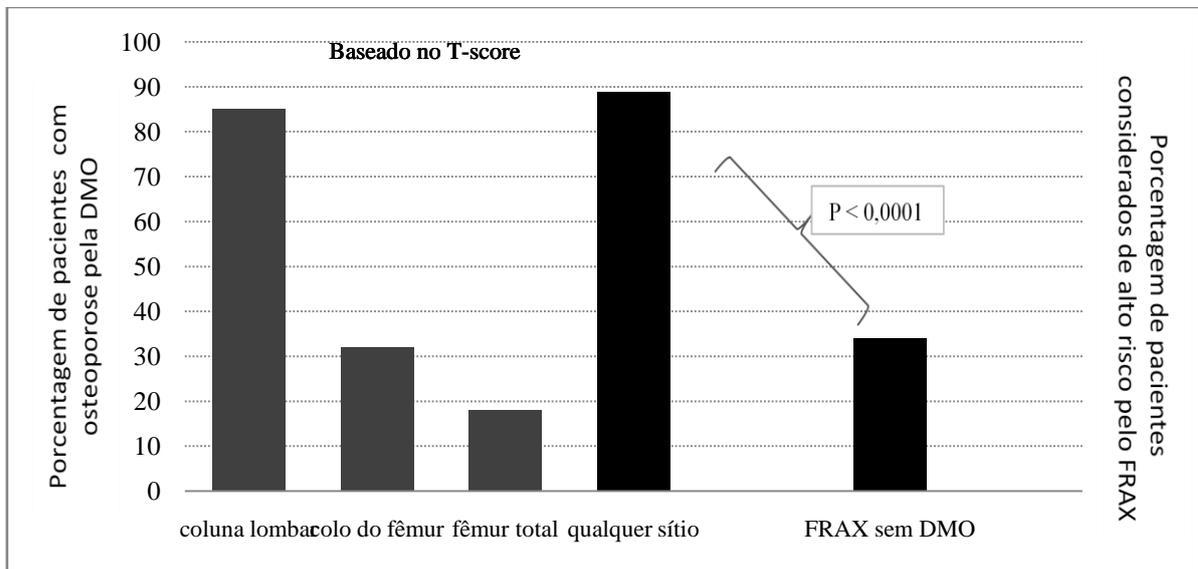
Os valores entre parênteses são uma percentagem da amostra total ou desvio-padrão. Entre colchetes, variação de valores. (\*) Dados utilizados no cálculo do FRAX.

**Tabela 2. Comparação entre os grupos de alto e baixo risco para fratura de quadril a partir do FRAX sem inclusão da densidade mineral óssea (DMO) e suas relações com as médias de T-score em diferentes sítios ósseos.**

		Probabilidade em 10 anos para fratura de quadril pelo FRAX		
		<3% (n= 220)	≥3% (n=114)	
Média dos valores T-score	Coluna lombar	-2,94 (±0,74) [-4,6-2,6]	-3,22 (±0,96) [-5,5--0,7]	p 0,0069
	Colo do fêmur	-1,77 (±0,84) [-3,8-0,7]	-2,42 (±0,80) [-4,6-0,9]	p <0,0001
	Fêmur total	-1,40 (±0,90) [-3,8-0,9]	-1,98 (±0,90) [-4,2-0,9]	p <0,0001

Divisão dos pacientes em grupos de baixo risco (<3%) e alto risco (≥3%) pelo FRAX. Valores médios (±DP) e variação dos valores (entre colchetes) de T-score, seguidos pelo intervalo de confiança.

**Gráfico 1. Porcentagens de indicação de tratamento pela densidade mineral óssea e porcentagem de pacientes considerados de alto risco pelo FRAX sem inclusão da densidade mineral óssea (DMO).**



À esquerda, indicação de tratamento a partir da DMO em sítios específicos (coluna lombar, colo do fêmur, fêmur total) e em algum dos sítios ( $T\text{-score} \leq -2,5$ ) e à direita, porcentagem de pacientes com valores do FRAX sem DMO para fratura de colo de fêmur considerado de alto risco ( $\geq 3\%$ ).

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram que não possuem qualquer conflito de interesse em relação ao tema abordado no artigo.

## REFERÊNCIAS

1. ASBMR (2009) Chapter 33. Assessment of Fracture Risk, in Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
2. Kanis JA. FRAX<sup>®</sup>: Assessment of Fracture Risk, in Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eighth Edition (ed C. J. Rosen), John Wiley & Sons, Inc., Ames, USA. 2013.
3. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 359:1929–1936, 2002.
4. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol.*, 24(5):554-60, Sep 2012.
5. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. FRAX<sup>®</sup> WHO Fracture Risk Assessment Tool: Calculation Tool. <<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>>. Acessado em 10/09/2013.
6. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K and the ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med*, 36:336-75, 2009.
7. Fontes TMP, Araújo LFB, Soares PRG. Osteoporose no climatério I: epidemiologia, definição, rastreio e diagnóstico. *Femina*, vol 40 nº 2, Março/Abril 2012.
8. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med.*, 122(1):82-90, Jan 2010.
9. Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Oglesby A, et al. 2004 . Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment - A test analysis .*J Bone Miner Res* 19 : 906–13.
10. KanisJA , Oden A , Johnell O , et al. 2007 . The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women .*OsteoporosInt*18 : 1033–46.
11. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J.* 2007 August; 83(982): 509–517.

12. Rendl S, Lapa C, Blumel C, Bundschuh RA, Schneider P. Decision making for osteoporotic treatment using FRAX or DVO risk algorithms in clinical setting. *J Musculoskelet Interact* 2013; 13(3):301-307.
13. Aubry-Rozier B, Stoll D, Krieg MA, Lamy O, Hands D. What was your fracture risk evaluated by FRAX® the day before your osteoporotic fracture? *Clin Rheumatol.* 32(2):219-23, Feb 2013.
14. Leslie WD, Morin S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int.* 23(1):75-85, Jan 2012.
15. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Oct;19(10):1395-408. Epub 2008 Aug 28.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 January; 24(1): 23-57.