

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDRÉ MANOEL INÁCIO

INCIDÊNCIA DE FRATURAS E PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES ACOMPANHADOS  
EM SERVIÇO DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE FRATURAS POR FRAGILIDADE  
ÓSSEA NA CIDADE DE CURITIBA

CURITIBA

2021

ANDRÉ MANOEL INÁCIO

INCIDÊNCIA DE FRATURAS E PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES ACOMPANHADOS  
EM SERVIÇO DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE FRATURAS POR FRAGILIDADE  
ÓSSEA NA CIDADE DE CURITIBA

Projeto de Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Carolina Aguiar Moreira

Co-orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Victoria Zeghbi Cochenski Borba

CURITIBA

2021

I35 Inácio, André Manoel  
Incidência de fraturas e perfil clínico de pacientes acompanhados em um serviço de prevenção secundária de fraturas por fragilidades óssea na cidade de Curitiba [recurso eletrônico] / André Manoel Inácio. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carolina Aguiar Moreira

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Victória Zeghbi Cochenski Borba

1. Fraturas por osteoporose. 2. Fraturas ósseas – Prevenção e controle. 3. Osteoporose. I. Moreira, Carolina Aguiar. II. Borba, Victória Zeghbi Cochenski. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WE 250



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **ANDRÉ MANOEL INÁCIO** intitulada: "**INCIDÊNCIA DE FRATURAS E PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES ACOMPANHADOS EM UM FRATURE LIAISON SERVICE NA CIDADE DE CURITIBA.**", sob orientação da Profa. Dra. CAROLINA AGUIAR MOREIRA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 24 de Janeiro de 2022.

Assinatura Eletrônica

24/01/2022 21:53:49.0

CAROLINA AGUIAR MOREIRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

24/01/2022 12:52:42.0

VICENTE FLORENTINO CASTALDO ANDRADE

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA/UFPR.)

Assinatura Eletrônica

17/02/2022 13:01:02.0

FRANCISCO DE PAULA PARANHOS NETO

Avaliador Externo ( UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO)

### ERRATA

ONDE SE LÊ: "INCIDÊNCIA DE FRATURAS E PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES ACOMPANHADOS EM UM FRATURE LIAISON SERVICE NA CIDADE DE CURITIBA."  
LEIA-SE: "INCIDÊNCIA DE FRATURAS E PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE FRATURAS POR FRAGILIDADE OSSEA NA CIDADE DE CURITIBA"

EMILTON LIMA JUNIOR

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR

Rua General Cameiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil  
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 143305

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 143305

Dedico este trabalho à minha esposa Fernanda e a minha filha Julia. Elas são  
minha motivação para sempre seguir em frente.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha esposa Fernanda e minha filha Julia por serem a motivação maior da minha caminhada.

Agradeço aos meus pais e minha irmã por estarem sempre ao meu lado incentivando-me a fazer o meu melhor e estar em constante busca do crescimento e conhecimento.

Agradeço as minhas orientadoras, Carolina e Victória, por aceitarem orientar um “estrangeiro” ortopedista em um assunto que dominam com tanta propriedade. Seus ensinamentos são valiosos e transcendem o que consta neste trabalho.

Agradeço ao meu amigo, colega de profissão e sócio Vinícius Kuhn por ter me apresentado o mundo do osteometabolismo, e ao Bernardo Stolnicki, pai do FLS no Brasil, que nos deixou de forma repentina neste ano e vai fazer muita falta no nosso meio.

Agradeço a toda diretoria e colegas do corpo clínico do Hospital da Cruz Vermelha pela colaboração com o desenvolvimento deste projeto e a toda a equipe do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da UFPR.

Meu agradecimento maior é a Deus, que ilumina meus caminhos e me dá forças para seguir sempre em frente.

## RESUMO

**Introdução:** As fraturas osteoporóticas são comuns e sua incidência está aumentando em todo o mundo. A primeira fratura dobra o risco de novas fraturas. Apesar disso, até 80% dos pacientes com fratura por fragilidade não são avaliados ou tratados para reduzir o risco de novas fraturas.

**Objetivos:** Avaliar os resultados da instalação de um *Fracture Liaison Service* (FLS) na cidade de Curitiba, analisar as características clínicas dos pacientes atendidos no serviço nos seus primeiros 2 anos de funcionamento e estimar a redução do risco de fraturas nesta população.

**Métodos:** O FLS acompanhou pacientes com mais de 50 anos de idade admitidos com fratura traumática de baixa energia entre janeiro de 2017 e abril de 2018. Esse acompanhamento consistiu em avaliação médica completa, orientação nutricional e de atividade física e tratamento específico para osteoporose, se necessário.

**Resultados:** Monitoramos e tratamos 135 pacientes, 123 mulheres e 12 homens, com média de idade de 74,8 anos no momento da fratura, por 14 meses. Quarenta por cento deles tinham fratura prévia e apenas 20,3% deles receberam tratamento para prevenir novas fraturas. Na análise de Kaplan-Meier, a incidência estimada de novas fraturas em 24 meses foi de 12,1% (IC 95% 7,2–20,8%), indicando que a porcentagem de pacientes sem novas fraturas devido à fragilidade óssea durante o tratamento foi estimada em 87,9% (95 % CI 79,2–92,8%).

**Conclusões:** A avaliação clínica e o tratamento de pacientes com fratura por fragilidade para a prevenção de fraturas secundárias é eficaz em reduzir o risco de novas fraturas em pacientes de alto risco.

## PALAVRAS-CHAVE

Fraturas osteoporóticas, Fracture Liaison Services, Prevenção Secundária de Fraturas, Osteoporose.

## ABSTRACT

**Background:** Osteoporotic fractures are common, and its incidence are increasing worldwide. The first fracture doubles the risk of new fractures. Despite that, up to 80% of patients with a fragility fracture are not evaluated nor treated to reduce the risk of new fractures.

**Aims:** To evaluate the results of the installation of a Fracture Liaison Service (FLS) in Curitiba - Brazil, to analyze the clinical characteristics of the patients attending the service in its first 2 years of operation and to estimate the fracture risk reduction ratio.

**Methods:** The FLS managed patients older than 50 years old which were admitted with a low-energy trauma fracture between January 2017 to April 2018. This management consists in a full medical evaluation, nutritional and physical activity guidance and specific osteoporosis treatment, if needed.

**Results:** We monitored and treated 135 patients, 123 woman and 12 men, with a mean age at the fracture of 74,8 years old, for 14 months. Forty per cent of them had a previous fracture and only 20,3% of them received treatment to prevent new fractures. On Kaplan-Meier analysis, the estimated incidence of new fractures over 24 months was 12.1% (95% CI 7.2–20.8%), indicating that the percentage of patients without new fractures due to bone fragility during treatment was estimated at 87.9% (95% CI 79.2–92.8%).

**Conclusions:** The evaluation and treatment of patients who sustained a fragility fracture to prevent a secondary fracture is effective in reducing the risk of new fractures in high-risk patients.

### KEYWORDS

Osteoporotic fractures, Fracture Liaison Services, Secondary Fracture Prevention, Osteoporosis.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Curva de incidência cumulativa de novas fraturas ----- 25

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características dos 4 grupos principais identificados pelo FLS-----	20
TABELA 2. Características clínicas, ortopédicas e demográficas dos pacientes acompanhados -----	21
TABELA 3. Tipos e frequência de fatores de risco para osteoporose e fraturas entre os participantes do estudo -----	22
TABELA 4. Resultado dos exames complementares iniciais -----	23
TABELA 5. Incidência de morte e novas fraturas dos pacientes incluídos no estudo-- -----	24

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
2.1 FATORES DE RISCO PARA FRATURAS .....	13
2.2 FALHA ASSISTENCIAL .....	14
2.3 TRATAMENTO PARA OSTEOPOROSE .....	15
2.4 PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE FRATURAS .....	16
<b>3 HIPÓTESE.....</b>	<b>17</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>17</b>
<b>5 OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
<b>6 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
6.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	19
<b>7 RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
<b>8 DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>9 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....</b>	<b>28</b>
<b>10 CONCLUSÕES .....</b>	<b>28</b>
<b>11 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXO 2 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXO 3 - FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO .....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO 4 - ARTIGO EM INGLÊS SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO 5 - CARTA DE ACEITE DA REVISTA PARA PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença crônica e progressiva que leva a um aumento da fragilidade óssea e, por consequência a um maior risco de fraturas. Estas podem ser causadas por trauma de baixa energia, como uma queda da própria altura, e trazem graves consequências para a saúde dos pacientes<sup>1</sup>.

A abordagem precoce dos pacientes após uma fratura por fragilidade óssea pode reduzir de 30 a 60% a incidência de novas fraturas neste grupo<sup>2</sup>. Para atingir a mesma redução na incidência de fraturas através da prevenção primária é necessário identificar e avaliar 5 a 6 vezes mais pacientes<sup>3,4</sup>. Na tentativa de reduzir a falha assistencial que envolve a osteoporose que tem sido demonstrado na literatura, a *International Osteoporosis Foundation* (IOF) lançou a iniciativa chamada *Capture The Fracture* (Capture a Fratura), uma iniciativa global com o objetivo de reduzir as fraturas subsequentes através da criação de padrões para a implementação dos *Fracture Liaison Services* (FLS), ou Serviços de Coordenação de Fraturas. Estes serviços são centralizados em um coordenador com o objetivo de identificar os pacientes que apresentam uma fratura e assim realizar tratamento para prevenção de fraturas subsequentes. Adicionalmente facilitam o acesso ao exame de densitometria óssea e implementam medidas de educação sobre osteoporose. Este programa utiliza uma abordagem sistematizada à osteoporose, o que melhora a qualidade da assistência aos pacientes que sofreram uma fratura causada por fragilidade óssea. Todas essas medidas proporcionam uma redução significativa dos gastos<sup>3</sup>. Até o momento, o programa *Capture the Fracture*, ou Capture a Fratura, da IOF tem cadastrado mais de 600 FLS distribuídos em 50 países. No Brasil existem 44 serviços com as características de FLS instalados e registrados, sendo um deles o Serviço de Prevenção de Fraturas por Osteoporose do Hospital da Cruz Vermelha Brasileira no Paraná, localizado em Curitiba, primeiro do Estado do Paraná a ser mapeado pelo programa, o qual apresenta a classificação ouro nos critérios de boas práticas ditados pelo programa.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A osteoporose é uma doença muito prevalente que se caracteriza pela redução da

massa óssea e deterioração na microarquitetura do tecido ósseo<sup>5</sup>, o qual predispõe a um aumento do risco de fraturas. As fraturas osteoporóticas ocorrem por diminuição da resistência óssea e geralmente são ocasionadas por um trauma de baixa energia<sup>5</sup>, ou com energia equivalente a uma queda da própria altura. Estima-se que a cada três segundos ocorra uma fratura osteoporótica em algum lugar do mundo<sup>6,7,8</sup>. De acordo com os dados publicados em 2017 pela IOF<sup>9</sup>, no Brasil, o número de fraturas de quadril saltará de 80.640 casos em 2015 para 198.000 casos em 2040, o que representa aproximadamente uma fratura de quadril a cada 2,6 minutos<sup>10</sup>. Em um levantamento realizado em 2014 pelo Ministério da Saúde e o SUS, foi identificado que entre 2008 e 2010 foram realizados no Brasil 3,2 milhões de procedimentos por fraturas por fragilidade óssea a um custo muito elevado, estimado de R\$ 289 milhões<sup>11</sup>. Estudo publicado pela *Mayo Clinic* mostra que os custos hospitalares e não-hospitalares com as fraturas por osteoporose superam os custos com Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e câncer de mama<sup>12</sup>.

Os idosos representam o segmento da população que cresce mais rapidamente no mundo<sup>13</sup> e a América Latina é a região em que se espera a maior taxa de envelhecimento entre 2015 e 2030<sup>9</sup>. O risco de sofrer uma fratura por fragilidade aumenta drasticamente com a idade, não apenas devido à diminuição na densidade mineral óssea, mas também devido a sarcopenia, a qual é muito prevalente em idosos e que contribui para maior número de quedas<sup>14</sup>. De acordo com o Projeto Diretrizes de 2008 - Quedas em Idosos: Prevenção<sup>14</sup>, produzido pela Sociedade Brasileira de Geriatria, entre 30-60% das pessoas acima dos 60 anos de idade tem pelo menos uma queda por ano (até 50% tem mais de uma queda ao ano sendo chamados de caidores crônicos). Destas quedas aproximadamente 50% levam à lesões sendo que 5% destas são fraturas. Após os cinquenta anos de idade, uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens sofrerão pelo menos uma fratura no resto das suas vidas<sup>15,16,17</sup>. A mortalidade após uma fratura de quadril pode chegar a 20% no primeiro ano após a fratura, sem contar a redução importante na qualidade de vida e independência destes pacientes<sup>18</sup>. Adicionalmente, cerca de 25% dos pacientes com fratura de quadril acabam institucionalizados e até 50% nunca retomam a capacidade funcional prévia<sup>18</sup>.

## 2.1 FATORES DE RISCO PARA FRATURAS

Os fatores de risco mais comuns para desenvolver osteoporose são: sexo feminino,

etnias amarela e branca, idade avançada, menopausa precoce, hereditariedade (osteoporose e/ou fratura por osteoporose), erros nutricionais (baixa ingestão de cálcio e vitamina D, ingestão alta de café, álcool e tabaco), sedentarismo, uso de algumas medicações (corticoides, anticonvulsivantes, entre outros), doenças como diabetes, artrite reumatóide, hipertireoidismo e outras doenças inflamatórias sistêmicas e história pregressa de fraturas por fragilidade óssea<sup>19</sup>.

A ocorrência da primeira fratura por osteoporose dobra o risco de uma nova fratura e este aumento pode chegar a 4 vezes quando a primeira é uma fratura vertebral<sup>20,21</sup>. A fratura subsequente geralmente acontece nos primeiros anos, em média, entre 6 e 8 meses após a primeira<sup>22</sup>. Os *guidelines* de tratamento da osteoporose classificam os pacientes com uma fratura prévia por fragilidade óssea como sendo de alto risco para o desenvolvimento de novas fraturas, e, se esta fratura aconteceu nos últimos 12 meses ou então se o paciente tem histórico de múltiplas fraturas, ele é então classificado como sendo de muito alto risco para novas fraturas, ou risco iminente de fraturas<sup>23-26</sup>. De fato nos primeiros 2 anos após uma fratura o risco para ocorrência de uma nova fratura eleva-se em até 270%, e permanece até 40% maior do que o da população geral por até 10 anos<sup>27</sup>.

## 2.2 FALHA ASSISTENCIAL

Apesar de sabermos dos riscos de nova fratura após uma primeira fratura, a literatura demonstra que muitos pacientes não recebem tratamento para osteoporose após a primeira fratura. De fato, até 80% dos pacientes com fraturas por fragilidade óssea não são nem avaliados e nem tratados para osteoporose ou para prevenção de quedas, com objetivo de se reduzir a incidência de novas fraturas<sup>28</sup>. Isso significa que muitas fraturas que ocorrem hoje poderiam ter sido evitadas<sup>28</sup>. Alguns estudos nos mostram ainda que o número de pacientes que são avaliados e tratados após uma fratura por fragilidade óssea vem reduzindo ao longo dos anos<sup>29,30</sup>.

Segundo revisão publicada recentemente<sup>31</sup>, existem três motivos principais para a existência desta falha assistencial no atendimento ao paciente após uma fratura por fragilidade óssea. O primeiro seria a existência de um déficit na percepção do risco que a doença representa, tanto por parte dos médicos quanto dos pacientes. Isso se deve a dificuldade de ambos em manejar uma doença com risco futuro, muitas vezes sem repercussões imediatas visíveis. As doenças musculoesqueléticas têm uma menor importância na visão dos gestores de saúde do que as neoplasias e as

doenças cardiovasculares. Geralmente estes pacientes são portadores de múltiplas comorbidades e a osteoporose acaba não sendo prioridade na abordagem médica. Segundo, existem também uma percepção errônea de que o tratamento da osteoporose é ineficaz e perigoso, havendo uma grande preocupação com o efeito colateral das medicações mais utilizadas no tratamento, sendo que a incidência de efeitos colaterais graves é raro e não justifica que os pacientes com osteoporose não sejam tratados. O terceiro motivo pelo qual os pacientes não são nem avaliados nem tratados após uma fratura por fragilidade óssea seria a falta de políticas públicas de saúde para o rastreio destes pacientes e a dificuldade de acesso dos pacientes aos métodos de avaliação da saúde óssea, principalmente a densitometria óssea<sup>31</sup>.

### 2.3 TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

O tratamento medicamentoso da osteoporose é eficaz em reduzir a incidência de fraturas nos pacientes com alto risco<sup>32</sup>. Sabemos que é possível alcançar uma redução de 30-50% na incidência de fraturas com pelo menos três anos de farmacoterapia<sup>33,34</sup>.

Os bisfosfonatos são a classe de drogas mais utilizadas no tratamento da osteoporose hoje. Entre os bisfosfonatos, os mais utilizados são o alendronato e o risendronato via oral e o ácido zoledrônico intravenoso. O tratamento com o alendronato leva a uma redução no risco relativo de fraturas vertebrais de 45% e de quadril de 40%<sup>35</sup>. O tratamento com o ácido zoledrônico, droga da mesma classe, leva a uma redução do risco relativo maior ainda, de 70% para as fraturas vertebrais e 41% para as de quadril<sup>36</sup>.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal inibidor da ativação osteoclástica com efeito antirreabsortivo, sendo também efetivo na redução da incidência de fraturas<sup>37</sup>. O seu uso em mulheres acima dos 75 anos de idade ou com um T-score menor que -2,5 levou a uma redução no risco relativo de fraturas de quadril de 61%. Em pacientes com fraturas múltiplas a redução no risco relativo de uma fratura vertebral subsequente com o uso do denosumabe foi de 55%<sup>37</sup>.

A teriparatida é um agente anabólico (PTH 1-34 recombinante), indicado para tratamento da osteoporose em pacientes com alto risco de fraturas ou que apresentem falha nos tratamentos anteriores, ou ainda que sejam intolerantes ou tenham contraindicações aos outros tratamentos<sup>38</sup>. O seu uso tem mostrado melhora na densidade mineral óssea (DMO) e redução do risco de fraturas vertebrais e não-

vertebrais em mulheres na pós-menopausa<sup>39,40</sup>, mas a redução na incidência de fraturas de quadril ainda carece evidência<sup>23</sup>.

O Romozosumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra a esclerostina com duplo efeito no metabolismo ósseo: age aumentando a formação óssea por estimular o osteoblasto (efeito anabólico) e inibindo a reabsorção por inibir os osteoclastos (efeito antirreabsortivo)<sup>23</sup>. Os maiores estudos com o romozosumabe mostram redução no risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e fraturas clínicas, mas a redução significativa na incidência de fraturas de quadril também precisa ser melhor estudada<sup>23,41,42</sup>.

#### 2.4 PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE FRATURAS

A prevenção secundária de fraturas por fragilidade óssea tem se mostrado uma estratégia eficaz e custo-efetiva na redução da incidência de novas fraturas. Cerca de metade das fraturas de quadril que teremos no futuro virá de um grupo de pessoas que já sofreu alguma fratura por fragilidade óssea e que representa aproximadamente 15 % da população<sup>43-47</sup>. Para obtermos a mesma redução na incidência de fraturas com a prevenção primária seria necessário avaliar 5 a 6 vezes mais pacientes<sup>2,3</sup>.

Diversos exemplos do custo-efetividade da implementação dos Fracture Liaison Services ao redor do mundo já foram observados. Em 2003, Neuman e cols. publicaram os resultados de 5 anos do trabalho de prevenção secundária de fraturas por osteoporose no *Geisinger Medical Center*, no estado da Pensilvânia nos Estados Unidos<sup>48</sup>. Neste estudo foi relatada a economia de 7,8 milhões de dólares em 5 anos de funcionamento. A *Kaiser Permanente*, também nos Estados Unidos, desenvolveu o Programa Ossos Saudáveis, cujo objetivo primário era reduzir a incidência da fratura de quadril<sup>49</sup>. Ao identificar e gerenciar agressivamente os pacientes que têm osteoporose, foi observada uma redução de 37% no índice de fratura de quadril no sistema *Kaiser Southern California*. Isso resultou na prevenção de 935 fraturas de quadril no ano de 2006 (2.510 fraturas de quadril foram previstas por análise atuarial e 1575 fraturas foram de fato observadas). O custo do tratamento de uma fratura de quadril era de aproximadamente \$33 mil dólares. Com base nesse custo, estimou-se que o programa economizou mais de U\$ 30,8 milhões para o *Kaiser Southern California* em 2006<sup>49</sup>.



### **3 HIPÓTESE**

A identificação precoce e abordagem sistematizada de pacientes com diagnóstico de fratura por fragilidade óssea através de um programa de avaliação clínica e laboratorial seguida de tratamento precoce para a osteoporose, é capaz de reduzir o número de fraturas subsequentes neste grupo de pacientes.

### **4 JUSTIFICATIVA**

As fraturas causadas por fragilidade óssea são eventos graves, que aumentam a morbidade, diminuem a independência dos pacientes e, por consequência, levam a uma significativa redução da qualidade de vida. Adicionalmente, as fraturas geram altos custos financeiros ao sistema de saúde. Mesmo com todas as evidências do impacto gerado pelas fraturas osteoporóticas, grande parte destes pacientes não é submetida a avaliação clínica e tratamento da osteoporose com o objetivo de se reduzir o risco de novas fraturas.

A avaliação clínica e tratamento precoce da osteoporose após uma fratura por fragilidade pelos FLS são uma forma efetiva de se realizar a prevenção secundária de fraturas. Os dados do presente estudo irão mostrar os resultados da instalação de um FLS na cidade de Curitiba-PR, bem como os dados clínicos dos pacientes incluídos no estudo.

### **5 OBJETIVOS**

O objetivo primário da presente pesquisa é mostrar os resultados da instalação de um serviço de prevenção secundária de fraturas na cidade de Curitiba e, secundariamente, demonstrar as características clínicas dos pacientes incluídos neste serviço nos dois primeiros anos do seu funcionamento.

### **6 MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva em um hospital privado terciário de alta complexidade na cidade de Curitiba, Paraná. Foram incluídos pacientes acima de 50 anos de idade, independente do sexo, que deram entrada no pronto atendimento do Hospital da Cruz Vermelha Brasileira do Paraná, a partir de abril de 2018 até agosto 2020, com diagnóstico de fratura causada por trauma de baixa energia, submetidos a tratamento conservador ou cirúrgico, foram identificados pelo programa FLS local. As fraturas incluídas foram as vertebrais, de fêmur proximal, úmero proximal, rádio

distal, tornozelo, cotovelo, pelve e patela. Adicionalmente foi realizado um levantamento, através da análise de prontuário, dos pacientes acima de 50 anos que realizaram tratamento cirúrgico por fraturas nos mesmos sítios, no hospital, identificando os casos em que a fratura foi causada por trauma de baixa energia no período de janeiro de 2017 a abril de 2018. Foram excluídos os pacientes com fraturas causadas por trauma de alta energia, doenças metastáticas, fraturas periprotéticas, fraturas atípicas e pacientes com idade inferior a 50 anos.

Os pacientes identificados foram contatados para acompanhamento no FLS através de ligação telefônica realizada pela equipe de enfermagem e encaminhados para consulta médica com um ortopedista especialista em osteoporose. Nesta consulta foram investigados os fatores clínicos de risco de fragilidade óssea, como a presença de comorbidades, presença de fraturas prévias por fragilidade óssea, o uso de medicações que interfiram no metabolismo ósseo, sedentarismo, hábitos de vida e história familiar de osteoporose e fraturas, dentre outros. Os exames complementares solicitados na avaliação inicial foram: dosagem laboratorial do cálcio sérico, cálcio iônico, 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD), paratormônio (PTH), fosfatase alcalina, glicemia jejum, hemoglobina glicada, hormônio tireoestimulante (TSH), T4 Livre, urinálise, creatinina, *clearance* de creatinina (calculado pela fórmula de Cockcroft & Gault), dosagem de cálcio na urina de 24 horas, eletroforese de proteínas, fósforo, magnésio, hemograma, densitometria óssea e raio X da coluna dorsal e lombar. Os exames complementares foram realizados em laboratórios diferentes, a critério de cada paciente, e avaliados pelo autor principal. Também foi realizado o cálculo do FRAX®, algoritmo para cálculo do risco absoluto de desenvolver fraturas maiores e de quadril em 10 anos<sup>10</sup>.

Após análise dos resultados dos exames complementares os pacientes receberam orientações dietéticas sobre consumo de alimentos fonte de cálcio, exposição solar e exercícios físicos. Foi prescrito, de forma individualizada, a suplementação de cálcio e de vitamina D, além de medicamento para tratamento da osteoporose, se necessários. Na sequência os pacientes foram acompanhados por meio de consultas médicas intervaladas de forma individual, de acordo com as necessidades e características de cada paciente, variando de trimestral até anual. Pelo menos uma vez ao ano foram realizadas novas dosagens de cálcio sérico, vitamina D, paratormônio, função renal, radiografias de coluna dorsal e lombar e densitometria

óssea. Os pacientes foram monitorados também a respeito da ocorrência de novas fraturas clínicas e fraturas vertebrais, diagnóstico de novas comorbidades, início do uso de novas medicações e adesão ao uso das medicações prescritas. A adesão foi avaliada por meio do questionamento sobre o uso dos medicamentos e considerada boa quando foi referido uso de todas as doses prescritas, regular quando paciente referiu pular ou esquecer algumas doses, mas seguia em tratamento, e ruim quando houve abandono do tratamento.

Todos os pacientes aceitaram participar da pesquisa e assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Positivo sob o no. 13433819.9.0000.0093.

### 6.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi calculado para estimar o percentual de pacientes livres de nova fratura em 24 meses. Considerando-se uma estimativa de 90% para este percentual, uma amostra de 137 pacientes seria suficiente para estimar este parâmetro com margem de erro de 5% e um nível 95% de confiança.

Os dados foram analisados com o programa estatístico Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA. Os resultados foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo (variáveis quantitativas) ou por frequência e percentual (variáveis categóricas). Para a análise de variáveis associadas ao tempo decorrido entre início do tratamento e a ocorrência de nova fratura (fratura durante tratamento) foram ajustados modelos de Regressão de Cox (variáveis quantitativas) ou usado o teste de Log-rank (variáveis categóricas). Para a descrição do tempo de sobrevida foi apresentada a curva de Kaplan-Meier e as curvas que correspondem ao intervalo de confiança de 95% para o tempo de sobrevida. O tamanho do efeito foi expresso pela *hazard ratio* (razão de risco) e respectivos intervalos de confiança de 95%. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

## 7 RESULTADOS

De primeiro de janeiro de 2017 até 31 de agosto de 2020 foram identificados 522 pacientes acima de 50 anos de idade com diagnóstico de fratura por fragilidade que preencheram os critérios de inclusão. Destes 458 (87,7%) eram mulheres e 64 (12,4%) eram homens. A mediana de idade no momento da fratura era de 75 anos

(48-101) e 54 pacientes (10,3%) foram a óbito antes do primeiro contato. A distribuição anatômica das fraturas foi a seguinte: 178 (34%) quadril, 89 (17%) vertebrais, 129 (24,7%) rádio distal, 50 (9,5%) úmero proximal, 26 (4,9%) tornozelo e 51 (9,7%) em outros locais. Após contato inicial 251 pacientes foram submetidos a primeira avaliação médica no FLS e 135 mantiveram o acompanhamento e tratamento pelo tempo da pesquisa. Cento e dezesseis pacientes não completaram o follow-up por não retornarem com os exames solicitados, não terem dado início ao tratamento proposto ou por recusarem retorno para reavaliação. A tabela 1 mostra as principais características do grupo total (522), e compara com pacientes incluídos ou não no estudo. Pacientes não incluídos tiveram uma maior porcentagem de morte, mais fraturas de quadril e menos vertebrais. A Tabela 2 mostra as características clínicas, ortopédicas e demográficas dos 135 pacientes incluídos no estudo.

**Tabela 1. Características dos 4 grupos principais identificados pelo FLS**

Características	Pacientes identificados pelo FLS (n=522)	Pacientes que não foram avaliados (n=271)	Pacientes avaliados que não completaram o acompanhamento (n=116)	Pacientes incluídos no estudo (n=135)	p*
Sexo					
Mulheres – n (%)	458 (87.7)	232 (85.6)	103 (88.8)	123 (91.1)	0.261
Homens – n (%)	64 (12.3)	39 (14.4)	13 (11.2)	12 (8.9)	
Idade na fratura – mediana (min-máx)	74 (48-101)	75.7 (50-101)	71 (51-91)	71 (48-100)	
Óbitos – n (%)	54 (10.3)	46 (16.9)	2 (1.7)	6 (4.4)	<0.001
Fraturas – n (%)					
Quadril	178 (34.1)	131 (48.3)	23 (19.8)	24 (17.8)	<0.001
Vertebral	89 (17)	19 (7)	32 (27.6)	38 (28.1)	<0.001
Rádio Distal	129 (24.7)	75 (27.7)	20 (17.2)	34 (25.2)	0.092
Úmero Proximal	50 (9.6)	27 (10)	9 (7.8)	14 (10.4)	0.745
Tornozelo	26 (5.0)	12 (4.4)	4 (3.4)	10 (7.4)	0.297
Outras	51 (9.8)	12 (4.4)	24 (20.7)	15 (11.1)	<0.001

Uma paciente com 48 anos foi incluída no estudo por apresentar fratura de tornozelo por entorse simples, osteoporose densitométrica e fatores de risco para fragilidade óssea. Foi definido como fratura sentinela aquela que levou à identificação do paciente pelo FLS.

**Tabela 2.** Principais Características Clínicas, Ortopédicas e Demográficas dos Pacientes Acompanhados

<b>Variáveis</b>	<b>Resultados</b>
Idade atual – mediana (min-max)	74.8 (50.1–102.9)
Idade na fratura – mediana (min-max)	71.0 (48.0–100.0)
Follow-up (meses) – mediana (min-max)	14.2 (2.5–24)
Número de consultas – mediana (min-max)	4 (2–8)
Sexo – n (%)	
Mulheres	123 (91.1)
Homens	12 (8.9)
Baixo peso (índice de massa corporal < 18.5 kg/m <sup>2</sup> )	5 (3.7)
Fratura sentinela – n (%)	
Quadril	24 (17.8)
Vertebral	38 (28.1)
Rádio distal	34 (25.2)
Úmero proximal	14 (10.4)
Tornozelo	10 (7.4)
Outros	15 (11.1)
Fratura sentinela (agrupados) – n (%)	
Quadril/vertebral	62 (45.9)
Outras fraturas	73 (54.1)
Tipo de tratamento – n (%)	
Cirúrgico	65 (48.1)
Conservador	70 (51.9)
Fraturas prévias – n (%)	
Não	81 (60.0)
Sim	54 (40.0)
Número de fraturas prévias – n (%)	
0	81 (60.0)
1	35 (25.9)
2	14 (10.4)
3	3 (2.2)
4	1 (0.7)
5	1 (0.7)
Prevenção secundária de fraturas em pacientes com fratura prévia – n (%)	
Não	43/54 (79,6)
Sim	11/54 (20,4)

No grupo de pacientes em acompanhamento, 123 eram mulheres (91,1%), 12 eram homens (8,9%). A média de idade no momento da fratura era de 71,0 anos ( $\pm 11,6$  anos). O tempo médio de acompanhamento foi de 14,2 meses sendo que 78,5% dos pacientes realizaram pelo menos 3 consultas médicas durante o período de acompanhamento. Em relação a distribuição anatômica das fraturas 17,8% foram de quadril, 28,1% vertebrais, 25,2% de rádio distal, 10,4% de úmero proximal, 7,4% de tornozelo e 11,1% outros tipos de fratura. Sessenta e cinco pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico das fraturas (48,1%) e 70 pacientes a tratamento conservador (51,9%). Houve 6 (4,4%) óbitos no grupo em tratamento e o tempo médio desde o início do tratamento para osteoporose até o óbito foi de 10,9 meses (4,7-15,4 meses). Dos 135 pacientes, 54 (40%) apresentavam pelo menos uma fratura por fragilidade antes da fratura sentinela, a que levou à identificação pelo FLS. Destes pacientes somente 20,4% (11 pacientes) receberam tratamento para osteoporose após a fratura anterior. Foram identificados 48 pacientes (35,8%) com fraturas vertebrais incidentais e assintomáticas, identificadas pelas radiografias de coluna lombar e dorsal solicitado na avaliação inicial ou no seguimento.

Os fatores de risco para osteoporose, causas secundárias de fragilidade óssea e fatores de risco para fraturas dos pacientes acompanhados estão descritos na Tabela 2. O cálculo do risco de novas fraturas pelo algoritmo do FRAX® realizado no início do acompanhamento foi em média  $5,6 \pm 8,3\%$  para fratura de quadril e  $12,2 \pm 9,3\%$  para fraturas maiores.

**Tabela 3.** Tipos e frequência de fatores de risco para osteoporose e fraturas entre os participantes do estudo

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Fatores de Risco para Osteoporose / Causas secundárias de Fragilidade Óssea</b>	
Tabagismo	15 (11.1)
Etilismo	2 (1.5)
Cirurgia bariátrica	3 (2.2)
Diabetes mellitus	24 (17.8)
(continuação)	
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5 (3.7)
Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	1 (0.7)
Neoplasias	13 (9.6)
Artrite reumatóide	3 (2.2)

Doença hepática	4 (3.0)
Uso de inibidores da bomba de prótons	30 (22.2)
Uso de hormônio tireoideano	33 (24.4)
Uso de glucocorticóides	9 (6.7)
Uso de anticonvulsivantes	2 (1.5)
Use de anticoagulantes	9 (6.7)
<b>Causas secundárias de fragilidade óssea</b>	<b>45 (33.3)</b>
<hr/>	
<b>Fatores de Risco para Fraturas</b>	
Mais que duas quedas 12 meses	28 (20.7)
História familiar de fratura de quadril	22 (16.3)
Uso de sedativos	32 (23.7)
Doença arterial coronariana	7 (5.2)
Hipertensão arterial	75 (55.6)
Demência	6 (4.4)
Acidente vascular encefálico	8 (5.9)
Atividade física	16 (11.9)
Fratura vertebral incidental	48 (35.8)

Em relação ao tratamento 47 (34,8%) dos pacientes foram tratados com bisfosfonatos orais, 73 (54,1%) receberam denosumabe, 8 (5,9%) ácido zoledrônico e em 7 (5,2%) dos casos foi prescrito somente suplementação de cálcio e vitamina D, devido ao baixo risco para fraturas e ausência de outros fatores de risco, além da presença de fratura prévia. A escolha da medicação e suplementação, quando indicadas, foi feita em conjunto com o paciente levando em consideração a gravidade da osteoporose, risco de novas fraturas estimado com auxílio do algoritmo do FRAX, contraindicações clínicas, comodidade posológica, condições financeiras e preferência do paciente e familiares. A adesão dos pacientes ao tratamento foi considerada boa em 80,7% dos casos, regular em 8,1% e ruim em 11,1%. A Tabela 3 descreve os resultados dos exames complementares e de densitometria óssea iniciais e a Tabela 4 os desfechos clínicos.

**Tabela 4.** Resultado dos exames complementares iniciais

<b>Testes</b>	<b>Resultados</b>
TSH – mediana (min-max), n=135	2.3 (0–48.2)
<i>Clearance</i> creatinina ( <i>Cockcroft &amp; Gault</i> ) – mediana (min-máx.), n=135	78.6 (15.8–253.4)
Estágio função renal (IRC) – <i>Clearance</i> Creatinina	
1 (>90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	51 (37.8)
2 (60-89 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	40 (29.6)

3 (30-59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	33 (24.4)
4 (15-29 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	10 (7.4)
5 (<15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	1 (0.7)
Estágios função renal (agrupados) – (%)	
1 ou 2	91 (67.4)
3, 4, ou 5	44 (32.6)
Medida basal de vitamina D – mediana (min-máx.), n=135	28 (9.2–74.0)
Medida basal de vitamina D (ng/ml) – (%)	
>30	60 (44.4)
20–30	52 (38.5)
<20	23 (17.0)
<b>Densitometria óssea – média ± DP</b>	
Coluna DMO (g/cm <sup>2</sup> ), n=118	0.814 ± 0.151
T score	-2.3±1.3
Colo femoral DMO (g/cm <sup>2</sup> ), n=132	0.641 ± 0.111
T score	-2.1±1.0
Fêmur total DMO (g/cm <sup>2</sup> ), n=129	0.721 ± 0.129
T score	-1.9±1.1
Rádio 1/3 DMO (g/cm <sup>2</sup> ), n=15	0.510 ± 0.145
T score	-3.0±1.7

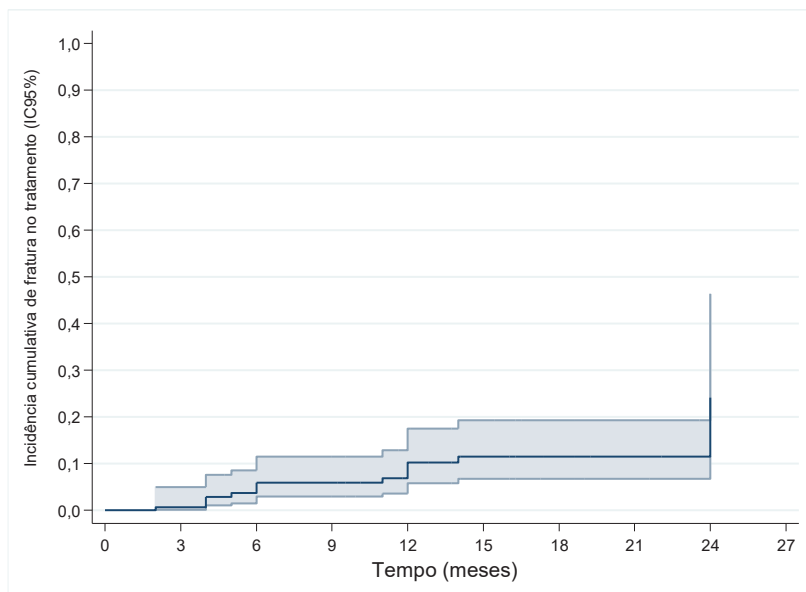
Abreviações: IMC – índice de massa corporal; DMO – densidade mineral óssea; IRC – insuficiência renal crônica; DP – desvio padrão; min-máx. – valores mínimo e máximo.

**Tabela 5.** Incidência de morte e novas fraturas dos pacientes incluídos no estudo

Desfechos	Resultados
Morte – n (%)	6 (4.4%)
Tempo entre início do tratamento e morte – mediana (min-máx.), n=6	10.9 (4.7–15.4)
Fraturas enquanto recebendo tratamento – n (%)	15 (11.1%)
Tempo entre início do tratamento e nova fratura (meses) – mediana (min-máx.), n=15	6 (2–24)
Tempo entre o início do tratamento e o fim do follow-up – mediana (min-máx.), n=120	14.2 (2.5–24.0)

Dos 135 pacientes acompanhados por um tempo mediano de 14,2 meses (2,5 a 24 meses), foram identificadas 15 (11,1%) novas fraturas por fragilidade óssea na vigência de tratamento. Usando o método de Kaplan-Meier estima-se que a incidência de novas fraturas é de 12,1% (IC95%: 7,2% - 20,8%) em 24 meses, o que significa que o percentual de pacientes que não sofrem novas fraturas por fragilidade óssea durante o tratamento é de 87,9% (IC95%:79,2% - 92,8%). A taxa de incidência dessas fraturas é de 9 fraturas por 100 pacientes-ano (Figura 1).





**Figura 1.** Curva de incidência cumulativa de novas fraturas. Ao final de 24 meses de acompanhamento 87,9% dos pacientes em acompanhamento permaneceram livres de novas fraturas.

Não houve diferença significativa no risco calculado pelo algoritmo do FRAX® entre pacientes que sofrem novas fraturas (quadril  $6,5 \pm 6,1\%$  / maiores  $14,1 \pm 7,7\%$ ) e os que não sofrem (quadril  $5,5 \pm 8,5\%$  / maiores  $12 \pm 9,5\%$ ) com  $p=0,680$  (HR: 1,01; IC95% 0,95 – 1,07) e  $p=0,476$  (HR: 1,02; IC95% 0,97 – 1,07) respectivamente.

Quinze pacientes foram diagnosticados com novas fraturas por fragilidade óssea no período de acompanhamento. As novas fraturas foram assim distribuídas: 8 (53,3%) vertebrais, 2 (13,3%) de quadril, 2 (13,3%) de rádio distal, 2 (13,3%) de úmero proximal e 1 (6,8%) de pelve. Destes, 13 eram mulheres (86,7%) e 2 (13,3%) homens e a idade média no momento da fratura sentinela era 71 anos (53-97 anos). Dois pacientes foram a óbito após a nova fratura. A nova fratura ocorreu, em média, 10,4 meses após o início do tratamento prescrito pelo FLS, e 12 pacientes (80%) estavam em uso de denosumabe e 3 pacientes (20%) de risedronato. A adesão destes pacientes ao tratamento foi considerada boa em 14 pacientes (93,3%) e regular em 1 (6,7%). Uma única paciente, em uso de denosumabe, atrasou por 3 meses a dose semestral da medicação e foi diagnosticada com uma fratura vertebral neste intervalo. Nove dos 15 pacientes (60%) haviam sido diagnosticados com fratura vertebral incidental na avaliação inicial pelo FLS e 6 deles (40%) tinham pelo menos uma fratura

prévia à fratura sentinela, sendo que somente 2 haviam recebido algum tratamento para prevenção secundária de fraturas.

## 8 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmam observações consolidadas de que uma fratura por fragilidade óssea representa risco para novas fraturas, que poucos pacientes recebem tratamento com objetivo de prevenir novas fraturas após uma fratura osteoporótica e de que os *Fracture Liaison Services* são formas efetivas de reduzir o risco de fraturas em pacientes que sustentam uma fratura prévia por fragilidade óssea. De fato, quase metade dos pacientes incluídos no estudo apresentavam uma fratura prévia por fragilidade óssea antes da fratura que levou à sua identificação pelo FLS e somente um quinto destes pacientes receberam tratamento visando a prevenção secundária de fraturas.

Sabemos que, em alguns casos, mais de 80% dos pacientes que sofrem uma fratura por fragilidade óssea não são nem avaliados nem tratados visando a prevenção de novas fraturas<sup>28</sup>. Um estudo retrospectivo envolvendo mais de 6 mil pacientes que sofreram uma fratura vertebral entre 2008 e 2015, mostrou que somente 28,8% dos pacientes receberam tratamento para osteoporose no primeiro ano após a fratura e que este número caiu de 30% em 2008 para 24% em 2015<sup>29</sup>. Um outro trabalho envolvendo somente pacientes que sofreram uma fratura de quadril entre 2002 e 2011 mostra uma queda no uso de medicações para tratamento da osteoporose de 40% em 2002 para 21% em 2011<sup>30</sup>. Similarmente, em nossa amostra de 135 pacientes, 40% apresentavam alguma fratura por fragilidade antes do evento sentinela que levou a identificação pelo FLS e somente 20,4% deles haviam recebido tratamento para osteoporose com objetivo de reduzir o risco de novas fraturas.

Uma recente revisão sistemática e metanálise envolvendo 74 estudos relata que a instalação de FLS proporcionou um aumento de 24% nos pacientes que realizam a densitometria óssea<sup>50</sup>. Este aumento ainda é considerado insuficiente levando em conta que menos de 50% dos pacientes envolvidos nestes estudos realizaram o exame. Em nosso serviço 100% dos pacientes incluídos realizaram pelo menos uma densitometria óssea durante o acompanhamento, o que nos permitiu um melhor diagnóstico e acompanhamento da osteoporose e facilitou o monitoramento. Todos os nossos pacientes também realizaram um exame radiográfico da coluna dorsal e lombar, o que aumentou significativamente o diagnóstico de fraturas vertebrais

prevalentes, as quais podem ser assintomáticas e de difícil identificação. Na mesma revisão os autores relatam ainda que os pacientes atendidos em FLS tem uma taxa de início de tratamento 20% maior em relação aos que não são incluídos, e que os FLS aumentam a taxa de adesão em 22%, sendo que, nos estudos não controlados, a taxa de adesão média é de 75%. Os pacientes envolvidos no nosso estudo tiveram uma adesão considerada boa em 80,7%, regular em 8,1% e ruim em 11,1%, estando, portanto, de acordo com os valores encontrados na literatura. Os FLS também têm a função de aumentar a realização do exame de densitometria óssea nos pacientes que sofrem uma fratura por fragilidade bem como fazer o rastreio e aumentar o diagnóstico de causas secundárias de fragilidade óssea. Todos os pacientes acompanhados pelo presente estudo realizaram pelo menos um exame de densitometria óssea e o rastreio laboratorial de causas secundárias de fragilidade óssea. Outra função importante dos FLS's é a de buscar o diagnóstico de fraturas prevalentes de coluna. Sabemos que até 70% das fraturas vertebrais osteoporóticas podem ser assintomáticas e que o risco de nova fratura vertebral no primeiro ano após a primeira fratura pode ser até 7 vezes maior<sup>51</sup>. Todos os pacientes do FLS realizaram pelo menos um raio-x de coluna dorsal e lombar e identificamos 48 (35,8%) pacientes com fraturas vertebrais incidentais e assintomáticas.

A implementação de uma abordagem sistematizada na identificação, avaliação e tratamento dos pacientes que apresentam uma fratura por fragilidade óssea tem se demonstrado eficaz na redução da incidência de novas fraturas. Em geral os FLS estão associados a um menor risco de nova fratura por fragilidade, com redução de 30% a 60% na incidência de novas fraturas<sup>1,52,53</sup>. O primeiro serviço instalado de acordo com as orientações do programa *Capture the Fracture* no Brasil foi o PrevRefrat, do Hospital de Ipanema - RJ. No ano de 2016, levando em consideração somente os dados de uma operadora de saúde, houve uma redução de 50% nas fraturas vertebrais em relação ao ano de 2014, de 33% nas fraturas cirúrgicas em relação ao ano de 2015 e de 66% nas fraturas cirúrgicas de quadril em relação ao ano de 2014<sup>54</sup>. Em uma análise após 6 anos de funcionamento, envolvendo 196 homens e mulheres acima de 60 anos com uma fratura de quadril, 2 ou mais fraturas vertebrais ou 1 fratura vertebral mais uma outra fratura por fragilidade óssea, 89,2% dos pacientes permaneceram sem novas fraturas no período do estudo. No grupo de pacientes de mais alto risco, com fratura de quadril prévia (n=89), ocorreram somente 8 novas fraturas no período de 6 anos, ou seja, 93% dos pacientes ficaram livres de

novas fraturas<sup>54</sup>. Em nossa amostra, utilizando o método de Kaplan-Meier para estimar a incidência de novas fraturas em 24 meses, 87,9% dos pacientes não apresentariam novas fraturas por fragilidade durante o período de acompanhamento, o que corrobora com os dados encontrados na literatura.

## 9 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este estudo apresenta algumas limitações, como a ausência de um grupo controle e o tamanho da amostra. Segundo recente revisão sobre a eficácia e eficiência dos FLS<sup>55</sup>, até hoje não existem ensaios clínicos randomizados demonstrando a superioridade dos FLS em reduzir o risco de fratura, talvez pelos desafios logísticos e éticos de se fazer tais estudos. O autor desta revisão relata que, a amostra necessária para demonstrar uma redução de 25% nas refraturas em 2 anos com uma taxa de refratura esperada de 12% excede 15 000 participantes e levaria mais de 4 anos para ficar pronta. Também não parece adequado utilizar como grupo controle os pacientes que não compareceram ou que optaram por não ser atendidos pelo FLS, pois esta conduta resultaria em um grande viés de seleção, chamado imortal, pois estes pacientes não tiveram a oportunidade de experienciar o desfecho em parte do follow-up como parte do estudo. Além disso os pacientes que comparecem ao FLS tendem a ser mais saudáveis e ter menos comorbidades.

O tempo de *follow-up* mediano de 14,2 meses em nosso estudo também foi curto. Sabemos que a incidência de novas fraturas não é constante, mas flutua com o tempo, com 25% delas ocorrendo no primeiro ano e 50% nos primeiros 5 anos após a fratura inicial<sup>56</sup>. Metade do risco de uma nova fratura é comprimido nos primeiros 2 anos após a fratura sentinela, período que chamamos de “risco iminente de fratura”<sup>57</sup>. A pandemia de COVID-19 durante o período deste estudo atrapalhou significativamente o controle de adesão, pois não permitiu que consultas presenciais e exames fossem realizados. Muitos pacientes acabaram abandonando o tratamento ou então tiveram adesão irregular ao uso de medicamentos pela impossibilidade de contato ou de acompanhamento, o que contribuiu para a redução significativa da amostra e a perda de follow-up.

## 10 CONCLUSÕES

O presente estudo sugere que a instalação do serviço de prevenção secundária de

fraturas na cidade de Curitiba foi efetiva na redução do risco de novas fraturas em pacientes de alto risco, ou seja, aqueles que sofreram uma fratura por fragilidade óssea recente. Em nossa amostra, a grande maioria dos pacientes não apresentaria novas fraturas por fragilidade durante o período de acompanhamento de 24 meses. A implantação de um FLS também demonstrou ser efetiva no rastreamento de causas secundárias de fragilidade óssea e no diagnóstico de fraturas vertebrais prevalentes. Nenhum fator de risco, presença de comorbidade ou resultado de exame complementar relacionou-se estatisticamente com a incidência de novas fraturas. Mais estudos com um tempo maior de *follow-up* e uma amostra maior são necessários para comprovar estes efeitos.

## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - McCloskey E. FRAX® identifying people at high risk of fracture: WHO Fracture Risk Assessment Tool, a new clinical tool for informed treatment decisions. Nyon, Switzerland 2009.
- 2 - King AB, Saag KG, Burge RT, Pisu M, Goel N. Fracture Reduction Affects Medicare Economics (FRAME): impact of increased osteoporosis diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 2005; 16:1545-1557.
- 3 - Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi M-L, McLellan AR, Mitchell PJ, Sale JEM, Wahl DA, IOF CSA Fracture Working Group. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* 2011; 22(7):2051-2065.
- 4 - Mitchell, PJ. Fracture Liaison Services in the United Kingdom. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4): 377-84.
- 5 - Seeman E, Delmas PD. Bone quality the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354(21):2250-61.
- 6 - Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2004; 15:897-902.
- 7 - Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006; 17:1726-1733.
- 8 - Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92:42-49.

- 9** - Cooper C, Ferrari S. IOF Compendium 2017. First Edition.
- 10** - Zerbin CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. Arch Osteoporos. 2015; 10:224.
- 11** - Moraes LF, Silva EN, Silva DA, Paula AP. Expenditures on the treatment of osteoporosis in the elderly in Brazil (2008 - 2010): analysis of associated factors. Rev Bras Epidemiol. 2014; 17:719-734.
- 12** - Singer A, Exuzides A, Spangler L, O'malley C, Colby C, Johnston K. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. Mayo Clin Proc. 2015; 90(1):53–62.
- 13** - United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division (2015) World Population Ageing. United Nations, New York.
- 14** - Buksman S, Vilela ALS, Pereira SRM, Lino VS, Santos VH. Projeto Diretrizes - Quedas em idosos: prevenção. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia - Associação Médica Brasileira (2008).
- 15** - Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone. 2001; 29:517–522.
- 16** - Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD); 2004
- 17** - Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2012; 24(1) 23:57.
- 18** - Dell R., Greene D. Is Osteoporosis Disease Management Cost Effective? Curr Osteoporos Rep. 2010; 8:49–55.
- 19** - Passini MPG. Diagnóstico e Tratamento da Osteoporose. Rev Bras Ortop. 2010; 45(3):220-9.
- 20** - Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3RD, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000; 15(4):721-739.

- 21** - Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fijiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mesllstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004; 35(2):375-382
- 22** - Dell R. Fracture prevention in Kaiser Permanente Southern California. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (Suppl 3): S457-460.
- 23** - Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewieki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 Update. *Endocr Pract*. 2020; 26(1).
- 24** - Shoback D, Rosen JC, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of osteoporosis in postmenopausal woman: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):1-8
- 25** - Eastell R, Rosen JC, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1595-1622.
- 26** - Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyere O, Veronese N, Lorenzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Messina D, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Javaid K, Mkinski O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster JY. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteopoortic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1-12.
- 27** - Johansson H, Siggeirdóttir K, Harvey NC, Oden A, Gunadosn V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA. Iminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017; 28(3): 775-780.
- 28** - Hooven F., Gehlbach S.H., Pekow P., Bertone E., Benjamin E. Follow-up treatment for osteoporosis after fracture. *Osteoporos Int*. 2005; 16(3):296–301.
- 29** - Malik AT, Retchin S, Phillips FM, Xu W, Peters K, Yu E, Khan SN. Declining trend in osteoporosis management and screening following vertebral compression fractures

– A national analysis of commercial insurance and Medicare advantage beneficiaries. *Spine J.* 2020; 20(4):538-546.

**30** - Solomon DH, Johnston SS, Boyston NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fractures in US patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res.* 2014; 29:1929–1937.

**31** - Curtis EM, Woolford S, Holmes C, Cooper C, Harvey NC. General and Specific Considerations as to Why Osteoporosis-Related Care is Often Suboptimal. *Current Osteoporosis Reports.* 2020; 18:38-46.

**32** - Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J InternMed.* 2015; 277(6):650–661.

**33** - Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23(4):570-578.

**34** - Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barret-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Kampf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1997;157(22):2617-2624.

**35** - WellsGeorge A, Cranney A, Peterson J, BoucherM, Shea B,Welch V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* (1). 2008.

**36** - Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(18):1809–1822.

**37** - Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J,Wang A, Franchimont N, San Martin J, Grauer A, McClung M. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727–1736.



- 38** - Forteo (Teriparatide [rDNA origen] injection) for subcutaneous use. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Co, 2012.
- 39** Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41.
- 40** - Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbin C, Hu M, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C, ACTIVE Study Investigators. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:722- 733.
- 41** - Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New Engl J Med.* 2017;377:1417-1427.
- 42** - Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbin C, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016; 375:1532-1543
- 43** - Gauthier A, Kanis JA, Jiang Y, Martin M, Compston JE, Borgstrom F, Cooper C, McCloskey EV. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in the UK from 2010 to 2021: estimations from a disease model. *Arch Osteoporos.* 2011; 6(1-2):179-188.
- 44** - Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 150:163-171.
- 45** - Port L, Center J, Brieffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int.* 2003;14(9):780-784.
- 46** - McLellan A, Reid D, Forbes K, Reid R, Campbell C, Gregori A, Raby N, Simpson A. Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland 2004. NHS Quality Improvement Scotland.

**47** - Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 461:226-230.

**48** - Neuman ED, Ayoub WT, Starkey RH, Diehl JM, Wood GC. Osteoporosis disease management in a rural health care population: hip fracture reduction and reduced costs in postmenopausal women after 5 years. *Osteoporos Int.* 2003; 14:146–151.

**49** - Greene D, Dell RM. Outcomes of an osteoporosis disease-management program managed by nurse practitioners. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010; 22(6): 326-329.

**50** - Wu CH, Te Tu S, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, Singh S, Dasari M, Chen JF, Tsai KS. Fracture Liaison Services Improve Outcomes of Patients With Osteoporosis-Related Fractures: A Systematic Literature Review and Metanalysis. *Bone.* 2018; 111(138):92-100.

**51** – Gelbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Diaz-Perez A, Greenspan SL, La Croix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. Previous Fractures at Multiple Sites Increase the Risk for Subsequent Fractures: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(3):645-53.

**52** - Li N, Hiligsman M, Boonen A, van Oostwaard MM, de Bot RTA, Wyers CE, Bours SPG, van der Bergh JP. The Impact of Fracture Liaison Services on Subsequent Fractures and Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(8):1517-1530.

**53** - Axelsson KF, Jacobsson R, Lund D, Lorentzon M. Effectiveness of a Minimal Resource FLS. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 3165-3175.

**54** - Stolnicki B, Galdino R, Melo R, Libman A, Maleh H. Zoledronic acid in patients at imminent risk of fractures in a FLS in Rio de Janeiro. *Osteoporos Int.* 2017; 28 (Suppl 1): S313.

**55** - Javaid MK. Efficacy and Efficiency of FLS to Reduce the Risk of Recurrent Osteoporosis Fractures. *Aging Clinical and Experimental Res.* 2021; 33:2061–2067.

**56** - Van Geel TACM, Van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(1):99–102.

**57** - Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D, Libanati C, Javaid MK. Imminent Fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos.* 2019; 14(1):12.

## ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Projeto:** “Efeito da abordagem sistematizada da fragilidade óssea na prevenção secundária de fraturas por osteoporose. “

**Investigador:** André Manoel Inácio

**Local da Pesquisa:** Hospital da Cruz Vermelha do Paraná e Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR), Hospital de Clínicas, UFPR.

**Endereço e telefone:** Av. Vicente Machado 1310, Batel, Curitiba, Paraná

### PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO:

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado “pesquisador”. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

### INTRODUÇÃO

Você foi selecionado para esta pesquisa por ter sofrido uma fratura por fragilidade do osso. A causa mais comum destas fraturas é uma doença chamada osteoporose. Sabemos que quem sofre uma fratura por osteoporose tem um risco de 2 a 4 vezes maior de sofrer novas fraturas, e estas tendem a ser mais graves e causar mais consequências à saúde.

A abordagem sistematizada dos pacientes que sofrem uma fratura por osteoporose é eficaz em reduzir a ocorrência de novas fraturas. Nosso objetivo ao incluí-lo neste estudo é reduzir o risco de novas fraturas por osteoporose. **Esta abordagem não envolve riscos significativos, a não ser os inerentes ao uso das medicações.** As

medicações usadas para o tratamento da osteoporose têm efeitos colaterais muito raros. Dentre estes temos a osteonecrose de mandíbula, ocorrência de fraturas atípicas, esofagite, celulite, dentre outros. Estes riscos serão exaustivamente explicados pelo médico assistente.

## **SELEÇÃO**

### **Critérios de inclusão:**

Homens e mulheres acima dos 50 anos de idade que tenham sofrido fraturas de quadril, coluna, punho ou úmero proximal, por trauma de baixa energia como queda do mesmo nível, pequenas contusões ou sem história clara de trauma.

### **Critérios de exclusão:**

Idade menor que 50 anos.

Pacientes em que as fraturas tenham sido causadas por traumas de alta energia como acidentes automobilísticos, atropelamentos ou queda de altura.

## **PROCEDIMENTOS**

Após o tratamento inicial da sua fratura você será chamado (a) para realizar uma consulta médica inicial com o pesquisador responsável. Nesta consulta serão avaliadas as circunstâncias que levaram à fratura, a presença de outras doenças que possam interferir no metabolismo ósseo, uso de medicações e fatores de risco, tanto para osteoporose quanto para fraturas. A seguir serão solicitados exames laboratoriais (sangue e urina) bem como densitometria óssea e raio-x de coluna dorsal e lombar. Todo este processo serve para exclusão de causas secundárias de fragilidade óssea e para determinar as melhores opções de tratamento para o seu caso. Você será também encaminhado (a) para realização de uma avaliação no Programa de Prevenção de Quedas. Nesta avaliação serão identificados fatores de risco para quedas como déficits neuromusculares, de força muscular, equilíbrio e reflexo. Caso seja diagnosticada alguma alteração será prescrito um tratamento que pode ser fisioterápico ou de educação física.

Você será reavaliado pelo médico responsável a cada 6 meses. Entre as consultas você receberá periodicamente contato telefônico de nossa equipe de enfermagem para verificar possíveis efeitos colaterais dos medicamentos, dúvidas quanto ao uso

dos medicamentos, ocorrência de novas quedas e fraturas ou qualquer outra intercorrência que porventura venha a acontecer.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

### **CUSTOS**

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

### **PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

### **PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:**

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados e discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

**CONTATO PARA PERGUNTAS:**

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (nos horários, endereços e telefones citados acima). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Positivo pelo telefone (41) 3317-3260. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos. O CEP-UP está vinculado ao sistema CEP/Conep (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), diretamente ligado ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). ([www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)).

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Positivo:

Local: Universidade Positivo – câmpus Sede – Ecoville

Rua Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300

Sala 8 do Bloco Amarelo

Horário de funcionamento: das 8h às 15h

[cep@up.edu.br](mailto:cep@up.edu.br) | [comite.etica@up.edu.br](mailto:comite.etica@up.edu.br)

(41) 3317-3260

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa:

(61) 3315-5877

[conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

**DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

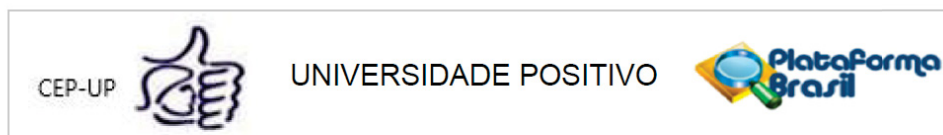
_____	_____	_____
NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA

_____	_____	_____
NOME DO RESPONSÁVEL	ASSINATURA	DATA
(Se menor ou incapacitado)		

_____	_____	_____
Dr. André Manoel Inácio	ASSINATURA	DATA
Pesquisador		



## ANEXO 2 – APROVAÇÃO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito da abordagem sistematizada da fragilidade óssea na prevenção secundária de fraturas por osteoporose.

**Pesquisador:** André Manoel Inácio

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 13433819.9.0000.0093

**Instituição Proponente:** CRUZ VERMELHA BRASILEIRA - FILIAL DO ESTADO DO PARANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

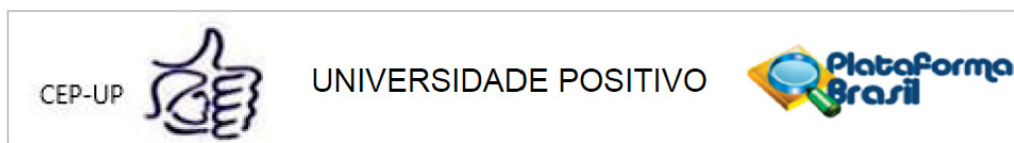
**Número do Parecer:** 3.655.036

#### Apresentação do Projeto:

##### 1-Introdução:

A osteoporose é uma doença que se caracteriza pela redução da massa óssea e deterioração na microarquitetura do tecido (1). As fraturas por fragilidade ocorrem por diminuição da resistência óssea (2). Alterações na microarquitetura trabecular, como diminuição do volume do osso, redução no número e na espessura das trabéculas e o aumento do espaço entre as mesmas levam a redução da força e ao conseqüente aumento no risco de fraturas (3,4). Os fatores de risco mais comuns para desenvolver osteoporose são: sexo feminino, etnias amarela e branca, idade avançada, menopausa precoce, hereditariedade (osteoporose e/ou fratura por osteoporose), história pregressa de fraturas por fragilidade óssea, erros nutricionais (baixa ingestão de cálcio e vitamina D, ingestão alta de café, álcool e tabaco), sedentarismo, uso de algumas medicações (corticóides e anticonvulsivantes), doenças como diabetes, artrite reumatóide, hipotireoidismo e outras doenças inflamatórias sistêmicas (36). Estima-se que a cada três segundos ocorra uma fratura osteoporótica em algum lugar do mundo (8,9,10). De acordo com os dados publicados em 2017 pela International Osteoporosis Foundation - IOF (5), no Brasil, o número de fraturas de quadril saltará de 80.640 casos em 2015 para 198.000 casos em 2040, o que representa aproximadamente uma fratura de quadril a cada 2,6 minutos (11). Em um levantamento feito em 2014 em conjunto com o Ministério da Saúde e o SUS, entre 2008 e 2010 foram realizados no Brasil 3,2 milhões de procedimentos por fraturas por fragilidade óssea a um custo muito elevado.

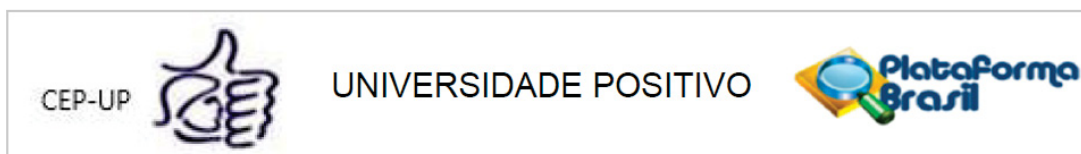
**Endereço:** Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.280-300  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br



Continuação do Parecer: 3.655.036

estimado de R\$ 289 milhões (12). Estudo publicado pela Mayo Clinic mostra que os custos hospitalares e não-hospitalares com as fraturas por osteoporose superam os custos com Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e câncer de mama (17). Os idosos representam o segmento da população que cresce mais rapidamente no mundo (7) e a América Latina é a região em que se espera a maior taxa de envelhecimento entre 2015 e 2030 (5). O risco de sofrer uma fratura por fragilidade aumenta drasticamente com a idade, não apenas devido à diminuição na densidade mineral óssea, mas também devido a sarcopenia, a qual é muito prevalente em idosos e que contribui para maior número de quedas (6). De acordo com o Projeto Diretrizes de 2008 - Quedas em Idosos: Prevenção (6), produzido pela Sociedade Brasileira de Geriatria, entre 30-60% das pessoas acima dos 60 anos de idade tem pelo menos uma queda por ano (até 50% tem mais de uma queda ao ano sendo chamados de caidores crônicos). Destas quedas aproximadamente 50% levam à lesões sendo que 5% destas são fraturas. Após os cinquenta anos de idade, uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens sofrerão pelo menos uma fratura no resto das suas vidas (13,14,15). A mortalidade após uma fratura de quadril pode chegar a 20% no primeiro ano após a fratura, sem contar a redução importante na qualidade de vida e independência destes pacientes (16). Cerca de 25% dos pacientes com fratura de quadril acabam institucionalizados e até 50% nunca retomam a capacidade funcional prévia (16). Cerca de metade dos indivíduos que sofrerão fraturas de quadril no futuro procuram atendimento médico por outra fratura de fragilidade óssea (19,20,21,22). A ocorrência da primeira fratura por osteoporose dobra o risco de ocorrência de uma nova fratura (4x quando a primeira fratura é uma fratura vertebral) (24,25) e a segunda fratura ocorre, em média, 6-8 meses depois da primeira (35).). Uma meta-análise utilizando dados de centros de tratamento da osteoporose ao redor do mundo sugere que é possível alcançar uma redução de 30-50% na incidência de fraturas com pelo menos três anos de farmacoterapia (26,27). A prevenção secundária da fratura por fragilidade direcionando os recursos para aproximadamente 16% de uma população (quem já teve fratura por fragilidade) atinge até 50% das possíveis fraturas futuras (23,28). Mesmo frente a esta evidência, a literatura demonstra que um grande número de pacientes não são tratados após a primeira fratura. De fato, até 80% dos pacientes com fraturas por fragilidade óssea não são nem avaliados e nem tratados para osteoporose ou para prevenção de quedas, com objetivo de se reduzir a incidência de novas fraturas. Isso significa que muitas fraturas que ocorrem hoje poderiam ter sido evitadas (29). Na tentativa de reduzir esta falha assistencial International Osteoporosis Foundation lançou a iniciativa chamada Capture the Fracture, uma

**Endereço:** Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.280-300  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br

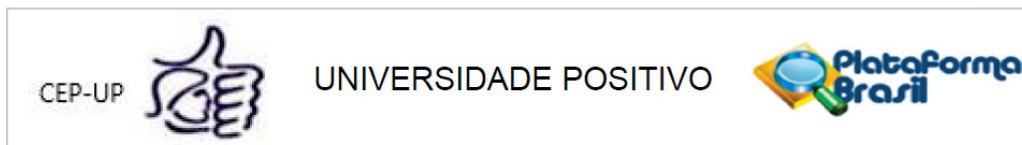


Continuação do Parecer: 3.655.036

iniciativa global com o objetivo de reduzir as fraturas subsequentes através da orientação para a implementação dos Fracture Liaison Services (FLS). O programa funciona como um guia para os sistemas de saúde na implementação dos seus próprios FLS's (30). Estes serviços são centralizados em um coordenador e direcionam o acesso ao teste de densidade mineral óssea, implementam medidas de educação sobre

osteoporose e sistematizam a identificação e tratamento de pacientes após uma fratura por fragilidade e, desta forma, são eficazes na redução de custos (28). No Brasil existem poucos serviços com as características de FLS instalados e registrados na International Osteoporosis Foundation, sendo que o OSTI - Serviço de Prevenção de Fraturas por Osteoporose do Hospital da Cruz Vermelha do Paraná em Curitiba é o primeiro e único do Paraná a ser mapeado pelo programa (31). O primeiro serviço instalado de acordo com as orientações do programa Capture the Fracture no Brasil foi o PrevRefrat, do Hospital de Ipanema - RJ. No ano de 2016, levando em consideração somente os dados de uma operadora de saúde, houve uma redução de 50% nas fraturas vertebrais em relação ao ano de 2014, de 33% nas fraturas cirúrgicas em relação ao ano de 2015 e de 66% nas fraturas cirúrgicas de quadril em relação ao ano de 2014. Em uma análise após 6 anos de funcionamento, envolvendo 196 homens e mulheres acima de 60 anos com uma fratura de quadril, 2 ou mais fraturas vertebrais ou 1 fratura vertebral mais uma outra fratura por fragilidade óssea, 89,2% dos pacientes permaneceram sem novas fraturas no período do estudo. No grupo de pacientes de mais alto risco, com fratura de quadril prévia (n=89), ocorreram somente 8 novas fraturas no período de 6 anos, ou seja, 93% dos pacientes ficaram livres de novas fraturas (34). Diversos exemplos do custo-efetividade da implementação dos Fracture Liaison Services ao redor do mundo já foram observados. Em 2003, Neuman e cols. publicaram os resultados de 5 anos do trabalho de prevenção secundária de fraturas por osteoporose no Geisinger Medical Center, no estado da Pensilvânia nos Estados Unidos (32). Neste estudo foi relatada a economia de 7,8 milhões de dólares em 5 anos de funcionamento. A Kaiser Permanente, também nos Estados Unidos, desenvolveu o Programa Ossos Saudáveis, cujo objetivo primário era reduzir a incidência da fratura de quadril (33). Ao identificar e gerenciar agressivamente os pacientes que têm osteoporose, foi observada uma redução de 37% no índice de fratura de quadril no sistema Kaiser Southern California. Isso resultou na prevenção de 935 fraturas de quadril no ano de 2006 (2.510 fraturas de quadril foram previstas por análise atuarial e 1575 fraturas foram de fato observadas). O custo do tratamento de uma fratura de quadril era de aproximadamente \$33 mil dólares. Com base nesse custo, estimou-se que o programa economizou mais de US\$ 30,8 milhões para o Kaiser Southern California em 2006 (33). A implementação de uma abordagem

**Endereço:** Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.280-300  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br



Continuação do Parecer: 3.655.036

sistematizada na identificação, avaliação e tratamento dos pacientes que apresentam uma fratura por fragilidade óssea tem se demonstrado eficaz na redução da incidência de novas fraturas bem como na redução de custos aos sistemas de saúde ao redor do mundo.

## 2-Metodologia Proposta:

Através do serviço OSTI - Serviço de Prevenção de Fraturas por Osteoporose, instituído em 2017 no Hospital da Cruz Vermelha do Paraná, os pacientes com fraturas por fragilidade óssea são identificados e avaliados clinicamente. Este serviço segue o modelo do Capture The Fracture da International Osteoporosis Foundation - IOF. Uma história médica detalhada abordará as seguintes informações: • Circunstâncias do trauma que levou à fratura, • Presença de fraturas prévias, • Presença de história familiar de osteoporose e de fraturas por fragilidade, • Comorbidades e uso de medicamentos. • Causas secundárias de osteoporose • Presença de fatores de risco para osteoporose e fraturas. Exames complementares serão solicitados na avaliação inicial :• Laboratorial: Cálcio, Cálcio Iônico, 25OHD, PTH, Fosfatase Alcalina, Glicemia Jejum, HbA1C, TSH, T4 Livre, Parcial Urina, Creatinina, Clearance de Creatinina, Calciúria de 24 horas, Eletroforese de Proteínas, Fósforo, Magnésio, Hemograma • Densitometria Óssea • Raio X da coluna dorsal e lombar Após avaliação dos exames, os pacientes receberão prescrição de suplementação de Cálcio e de Vitamina D, além do medicamento para tratamento da osteoporose, o qual será avaliado de forma individualizada. Caso seja detectada alguma possível causa secundária de fragilidade óssea o paciente é encaminhado para avaliação especializada adequada.

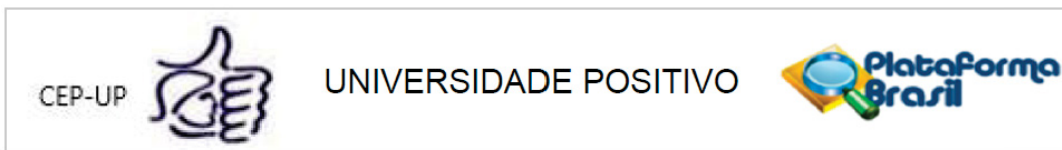
Posteriormente, os pacientes são encaminhados para avaliação do Programa de Prevenção de Quedas onde são aplicados protocolos e escalas para se diagnosticar possíveis causas de quedas e inicia-se o tratamento destas causas. Na sequência, será realizado um controle de adesão ao tratamento através de contato telefônico periódico feito por equipe de enfermagem. Neste contato também é avaliado a presença de efeitos

colaterais dos medicamentos, novas quedas e fraturas e cuidados do Programa de Prevenção de Quedas. Caso alguma irregularidade seja detectada uma nova consulta médica é agendada. As avaliações seguem a seguinte periodicidade: - Consulta médica inicial- Consulta médica de retorno: a cada 6 meses- Consulta de enfermagem: a cada 4 meses- Contato telefônico: a cada 3 meses- Avaliação Programa de Prevenção de Quedas: a cada 4 meses

## 3-Critérios de Inclusão:

Homens e mulheres acima dos 50 anos de idade que tenham sofrido fraturas de quadril, coluna,

**Endereço:** Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.280-300  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br



Continuação do Parecer: 3.655.036

punho ou úmero proximal, por trauma de baixa energia como queda do mesmo nível, pequenas contusões ou sem história clara de trauma.

#### 4-Critérios de Exclusão:

Idade menor que 50 anos. Pacientes em que as fraturas tenham sido causadas por traumas de alta energia como acidentes automobilísticos, atropelamentos ou queda de altura.

#### 5-Metodologia de Análise de Dados:

Todos os dados serão obtidos pelo pesquisador e registrados no instrumento de coleta de dados. Os dados serão digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para posterior análise estatística (Statistica - Statsoft®).

O nível de significância de 5% será considerado e a amostra calculada para obter poder de teste mínimo de 90%.

#### 6-Desfecho Primário:

Espera-se identificar, tratar e acompanhar aproximadamente 250 pacientes com pelo menos 2 anos de follow-up. Nestes pacientes serão identificados os fatores de risco para osteoporose e fraturas, bem como o diagnóstico de osteoporose pela densitometria óssea. Acredita-se que a maioria dos pacientes apresentarão hipovitaminose D, situação prevalente em nossa cidade. A identificação e avaliação sistematizada de pacientes acima de 50 anos com fraturas por fragilidade óssea tem a capacidade de reduzir a incidência de fraturas secundárias.

#### 7-Tamanho da Amostra no Brasil: 250

##### Objetivo da Pesquisa:

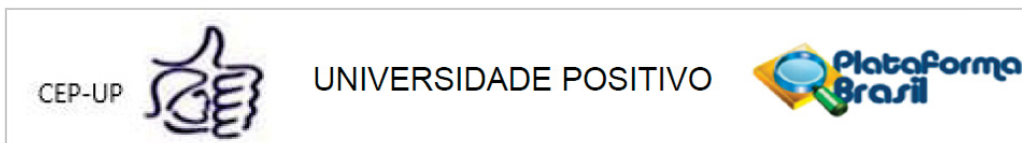
###### Objetivo Primário:

Avaliar a incidência de novas fraturas osteoporóticas e taxa de mortalidade durante o período de 1 ano.

###### Objetivo Secundário:

Avaliar a adesão e o comprometimento dos pacientes envolvidos neste programa durante o período de 1 ano. Avaliar o número e o perfil clínico e laboratorial de pacientes encaminhados para um atendimento sistematizado de tratamento precoce da osteoporose após fratura por

**Endereço:** Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.280-300  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br



Continuação do Parecer: 3.655.036

fragilidade óssea.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Esta abordagem não envolve riscos significativos, a não ser os inerentes ao uso das medicações. As medicações usadas para o tratamento da osteoporose têm efeitos colaterais muito raros. Dentre estes temos a osteonecrose de mandíbula, ocorrência de fraturas atípicas, esofagite, celulite, dentre outros. Estes riscos serão exaustivamente explicados pelo médico assistente. Em todos esses registros um código substituirá o nome do paciente. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial.

**Benefícios:**

Possível redução do número de novas fraturas por fragilidade óssea em pacientes com fraturas prévias.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Nenhum.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos presentes e de acordo

**Recomendações:**

Projeto aprovado. Necessita apenas ajustar o cronograma para que a coleta de dados se inicie após a aprovação do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1321482.pdf	11/10/2019 19:36:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/07/2019 06:16:10	André Manoel Inácio	Aceito

**Endereço:** Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.280-300  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br



Continuação do Parecer: 3.655.036

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_SEMPR.pdf	09/05/2019 21:30:42	André Manoel Inácio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final.pdf	06/04/2019 16:08:07	André Manoel Inácio	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	06/04/2019 16:07:00	André Manoel Inácio	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 22 de Outubro de 2019

---

**Assinado por:**  
Wellington Menyrval Zaitter  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Profº Pedro Viriato Parigot de Souza nº 5300  
**Bairro:** Campo Comprido **CEP:** 81.280-300  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3317-3260 **Fax:** (41)3317-3030 **E-mail:** cep@up.edu.br

## ANEXO 3 – FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

**Aging Clinical and Experimental Research**  
**Incidence of fractures and clinical profile of patients following up at a Fracture Liaison Service in the city of Curitiba**  
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ACER-D-21-00953
Full Title:	Incidence of fractures and clinical profile of patients following up at a Fracture Liaison Service in the city of Curitiba
Article Type:	Original Article
Funding Information:	
Abstract:	<p><b>Background</b></p> <p>Osteoporotic fractures are common, and its incidence are increasing worldwide. The first fracture doubles the risk of new fractures. Despite that, up to 80% of patients with a fragility fracture are evaluated or treated to reduce the risk of new fractures.</p> <p><b>Aims</b></p> <p>To evaluate the results of the operation of the hospital Fracture Liaison Service (FLS) and to analyze the clinical characteristics of the patients attending the service in its first 2 years of operation.</p> <p><b>Methods</b></p> <p>The FLS managed patients older than 50 years old that were admitted with a low-energy trauma fracture between January 2017 to April 2018. This management consists in a full medical evaluation, nutritional and physical activity guidance and specific osteoporosis treatment, if needed.</p> <p><b>Results</b></p> <p>We monitored and treated 135 patients. Forty per cent of them had a previous fracture and only 20,3% of them received treatment to prevent new fractures. On Kaplan-Meier analysis, the estimated incidence of new fractures over 24 months was 12.1% (95% CI 7.2–20.8%), indicating that the percentage of patients without new fractures due to bone fragility during treatment was estimated at 87.9% (95% CI 79.2–92.8%).</p> <p><b>Conclusions</b></p> <p>Setting up a secondary fracture prevention service is simple and effective in reducing the risk of new fractures in high-risk patients.</p>
Corresponding Author:	André Manoel Inácio, MD Curitiba Red Cross Hospital Curitiba, Parana BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Curitiba Red Cross Hospital
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	André Manoel Inácio, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	André Manoel Inácio, MD Carolina de Aguiar Moreira Victoria Zeghbi Cochenski Borba

*Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation*

Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	It was included the conflicts of interest, funding and ethical approval sections.



## **ANEXO 4 – ARTIGO EM INGLÊS SUBMETIDO A REVISTA *AGING CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH***

### **Incidence of fractures and clinical profile of patients following up at a Fracture Liaison Service in the city of Curitiba**

#### **Authors:**

- 1- André Manoel Inácio (Inacio AM) – Red Cross Hospital, Orthopedic Department, Curitiba, Paraná, Brazil – main author (drandreinacio1@gmail.com)**
- 2- Larissa Lauzy Macedo Marques - Federal University of Paraná, medical student.**
- 3- Victoria Zeghbi Cochenski Borba - Endocrine Division (SEMPR), Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil**
- 4- Carolina Aguiar Moreira - Endocrine Division (SEMPR), Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil**

#### **ABSTRACT**

**Background:** Osteoporotic fractures are common, and its incidence are increasing worldwide. The first fracture doubles the risk of new fractures. Despite that, up to 80% of patients with a fragility fracture are evaluated or treated to reduce the risk of new fractures.

**Aims:** To evaluate the results of the operation of the hospital Fracture Liaison Service (FLS) and to analyze the clinical characteristics of the patients attending the service in its first 2 years of operation and to estimate the fracture risk reduction ratio.

**Methods:** The FLS managed patients older than 50 years old that were admitted with a low-energy trauma fracture between January 2017 to April 2018. This management consists in a full medical evaluation, nutritional and physical activity guidance, and specific osteoporosis treatment, if needed.

**Results:** We monitored and treated 135 patients. Forty per cent of them had a previous fracture and only 20,3% of them received treatment to prevent new fractures. On Kaplan-Meier analysis, the estimated incidence of new fractures over 24 months was 12.1% (95% CI 7.2–20.8%), indicating that the percentage of patients without new fractures due to bone fragility during treatment was estimated at 87.9% (95% CI 79.2–92.8%).

**Conclusions:** The evaluation and treatment of patients who sustained a fragility fracture to prevent a secondary fracture is effective in reducing the risk of new fractures in high-risk patients.

#### **CONFLICTS OF INTEREST**

The authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article.

#### **FUNDING**

No funding was received for conducting this study.

#### **KEYWORDS**

Osteoporotic fractures, Fracture Liaison Services, Secondary Fracture Prevention, Osteoporosis.

#### **ETHICAL APPROVAL**

All patients agreed to participate in the study and signed an informed consent form. The study project was approved by the Research Ethics Committee of *Universidade Positivo* with the number 13433819.9.0000.0093.

## INTRODUCTION

Osteoporosis is a prevalent disease characterized by reduced bone mass and deteriorated bone microarchitecture [1], predisposing the individual to an increased risk of fracture. Osteoporotic fractures occur due to decreased bone strength and are usually associated with low-energy trauma [2]. One osteoporotic fracture is estimated to occur at each 3 seconds worldwide [3,4,5]. According to data published in 2017 by the International Osteoporosis Foundation (IOF) [6], the number of hip fractures in Brazil is estimated to increase from 80,640 cases in 2015 to 198,000 cases in 2040, representing approximately one hip fracture every 2.6 minutes [7]. A survey carried out in 2014 by the Ministry of Health and the Unified Health System (SUS) in Brazil identified 3.2 million procedures for fractures due to bone fragility performed between 2008 and 2010, representing an estimated staggering cost of R\$ 289 million [8]. In addition, a study published by the Mayo Clinic has shown that hospital and non-hospital costs for the treatment of osteoporotic fractures outweigh the combined costs for the treatment of acute myocardial infarction, stroke, or breast cancer [9].

About half of future hip fractures will occur in individuals who have already experienced a fracture due to bone fragility, *i.e.*, approximately 15% of the population [10-15]. The occurrence of a first fracture due to osteoporosis doubles the risk of a new fracture and increases up to four times the risk of a new fracture when the first fracture affects the vertebrae [16,17]. The subsequent fracture usually occurs within the first few years after the first fracture, on average 6 to 8 months after that [18]. Despite that, the literature indicates that many patients do not receive treatment for osteoporosis after the first fracture. Indeed, up to 80% of the patients with fractures due to bone fragility are not evaluated or treated for osteoporosis or advised on the prevention of falls to reduce the incidence of new fractures [19]. This means that many fractures that occur today could have been prevented [19]. Some studies also show that the number of patients who are evaluated and treated after a fracture due to bone fragility has been decreasing over the years [20,21].

Early management of patients after a fracture due to bone fragility can reduce by 30 to 60% the incidence of new fractures in this group [22]. For the same reduction in the

incidence of fractures through primary prevention, five to six times more patients must be identified and evaluated [11,23]. In an attempt to reduce gaps in care pointed out by studies in osteoporosis, the IOF has launched the *Capture the Fracture* program, a global initiative aimed at reducing subsequent fractures by creating standards for the implementation of Fracture Liaison Services (FLSs). These services, centralized around a coordinator, identify patients with fractures and implement treatment to prevent subsequent fractures. Additionally, FLSs direct the patient to undergo evaluation with bone densitometry and implement educational measures in osteoporosis. This program uses a systematic approach to osteoporosis, which improves the quality of care for patients who have experienced a fracture caused by bone fragility. All these measures provide a significant reduction in costs [11]. To date, the IOF Capture the Fracture program has over 600 registered FLSs across 48 countries. In Brazil, there are 44 installed and registered services with FLS characteristics. One such service is the Service for Prevention of Osteoporotic Fracture of the *Hospital da Cruz Vermelha Brasileira no Paraná*, located in Curitiba; this is the first service in the state of Paraná to be mapped by the program. This service has received a "gold" classification in the criteria of good practices recommended by the program. The primary objective of the present study was to evaluate the results of the operation of this secondary fracture prevention service. A secondary objective of the study was to analyze the clinical characteristics of the patients attending the service in its first 2 years of operation.

## **METHODS**

All patients older than 50 years of age admitted after April 2018 to the emergency unit of the *Hospital da Cruz Vermelha Brasileira no Paraná* (Curitiba, Paraná) with a diagnosis of fracture caused by low-energy trauma and undergoing conservative or surgical treatment were identified by the local FLS. The search included fractures affecting the vertebrae, proximal femur, proximal humerus, distal radius, ankle, elbow, and patella. A retrospective survey was also carried out through analysis of medical records of patients older than 50 years who underwent surgical treatment for fractures at the hospital between January 2017 and April 2018 for identification of cases with fractures caused by low-energy trauma. We excluded from the study those patients with fractures caused by high-energy trauma or metastatic diseases, periprosthetic fractures, atypical fractures, and age below 50 years.

The identified patients were invited to follow up at the FLS through a telephone call from the nursing staff and were referred for medical consultation with an orthopedic surgeon specialized in osteoporosis. During the appointment, we investigated the patients' risk factors for bone fragility, including the presence of comorbidities, use of medications that interfere with bone metabolism, sedentary lifestyle, lifestyle habits, and family history of osteoporosis and fractures, among others. The complementary tests requested in the baseline evaluation included complete blood count, measurement of fasting blood glucose and serum calcium, ionized calcium, vitamin D (25-hydroxyvitamin D), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase, creatinine, phosphorus, magnesium, TSH, free thyroxine (T4), and glycated hemoglobin levels, urinalysis, creatinine clearance, 24-hour urinary calcium, protein electrophoresis, bone densitometry, and dorsal and lumbar spine X-rays. We also calculated the patients' Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) score to estimate their risk of major fractures and hip fractures in 10 years [7].

After having the results of the complementary tests analyzed, the patients received dietary guidance on the consumption of foods with calcium, sun exposure, and physical activity. Prescriptions of calcium and vitamin D supplementation and medications for the treatment of osteoporosis were individualized for each patient. The patients then followed up with medical appointments at individualized intervals tailored to their needs and characteristics, at intervals ranging from quarterly to annually. At least once yearly, the patients were evaluated with measurement of serum calcium, vitamin D, and PTH levels, renal function tests, dorsal and lumbar spine X-rays, and bone densitometry. The patients were also monitored for the occurrence of new fractures, diagnosis of new comorbidities, and adherence to the use of the prescribed medications. Adherence was assessed by questioning the patients about the use of medications and was considered "good" when they reported using the prescribed doses, "regular" when they reported skipping or forgetting some doses but continuing treatment, and "poor" when they abandoned treatment.

All patients agreed to participate in the study and signed an informed consent form. The study project was approved by the Research Ethics Committee of *Universidade Positivo* with the number 13433819.9.0000.0093.

### **Statistical analysis**

The sample size was calculated to estimate the percentage of patients free from a new fracture in 24 months. Considering this estimate to be 90%, a sample of 137 patients was deemed sufficient with a margin of error of 5% and a confidence level of 95%.

The data were analyzed using the Stata/SE program, version 14.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Quantitative variables were described as mean, standard deviation, median, and minimum and maximum values, while categorical variables were described as frequencies and percentages. Cox regression models were adjusted for quantitative variables while the log-rank test was used for categorical variables to analyze the variables associated with the time from treatment start to the occurrence of a new fracture (fracture during ongoing treatment). The effect size was expressed by hazard ratios and 95% confidence intervals. P values < 0.05 indicated statistical significance.

## RESULTS

From January 1st, 2017, to August 31st, 2020, we identified 522 patients older than 50 years and diagnosed with fragility fracture who met the study inclusion criteria. After initial contact, 251 patients underwent a first medical assessment at the FLS, and 135 continued to be monitored and treated, comprising the study cohort. One hundred and sixteen patients did not complete the follow-up for not returning to medical consultation to complementary exams analysis, not to start proposed treatment or for having refused to return for evaluation. Table 1 shows the main characteristics available of the total group (522), and compared patients included or not in the study. Patients not included had a greater percentage of deaths, more hip, and less spine fractures. Table 2 shows clinical and demographic characteristics of the 135 patients included in the study. One 48-year-old patient were included in the study because she presented with an ankle fracture caused by a low energy sprain, densitometric osteoporosis and other risk factors for bone fragility.

**Table 1.** Characteristics of the four main groups of patients identified by the FLS

Characteristics	Patients identified by the FLS (n=522)	Patients that weren't evaluated (n=271)	Patients evaluated that didn't completed the follow-up (n=116)	Patients included in the study (n=135)	p*
Sex					
Female – n (%)	458 (87.7)	232 (85.6)	103 (88.8)	123 (91.1)	0.261
Male – n (%)	64 (12.3)	39 (14.4)	13 (11.2)	12 (8.9)	

Age at fracture – median (min-máx)	74 (48-101)	75.7 (50-101)	71 (51-91)	71 (48-100)	
Death – n (%)	54 (10.3)	46 (16.9)	2 (1.7)	6 (4.4)	<0.001
Fractures – n (%)					
Hip	178 (34.1)	131 (48.3)	23 (19.8)	24 (17.8)	<0.001
Spine	89 (17)	19 (7)	32 (27.6)	38 (28.1)	<0.001
Distal radius	129 (24.7)	75 (27.7)	20 (17.2)	34 (25.2)	0.092
Proximal Humerus	50 (9.6)	27 (10)	9 (7.8)	14 (10.4)	0.745
Ankle	26 (5.0)	12 (4.4)	4 (3.4)	10 (7.4)	0.297
Others	51 (9.8)	12 (4.4)	24 (20.7)	15 (11.1)	<0.001

\*Chi-square test, p<0.05

In the study cohort, 123 patients were women (91.1%) and 12 were men (8.9%). The mean age at the time of the fracture was 71.7±11.6 years. The mean follow-up was 16.0±9.4 months, during which 78.5% of the patients had at least three medical appointments. Regarding the anatomical distribution of the fractures, 17.8% occurred in the hip, 28.1% in vertebrae, 25.2% in the distal portion of the radius, 10.4% in the proximal portion of the humerus, 7.4% in the ankle, and 11.1% elsewhere. The treatment of the fractures was surgical in 65 (48.1%) patients and conservative in 70 (51.9%) of them. There were 6 (4.4%) deaths in the treatment group, with a mean time from the initiation of osteoporosis treatment to death of 10.2±4.3 months. Of the 135 patients, 54 (40%) had at least one fragility fracture before the sentinel fracture that led to their identification by the FLS, and among these, only 11 (20.4%) received treatment for osteoporosis after the previous fracture. We found 48 patients (35.8%) with incidental and asymptomatic vertebral fractures on lumbar and dorsal spine X-rays requested at baseline or during follow-up.

**Table 2.** Demographic, clinical, and orthopedic characteristics of the 135 patients followed up in the study.

Variables	Results
Follow-up (months) – median (min-max)	14.2 (2.5–81.1)
Number of appointments – median (min-max)	4 (2–8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) – median (min-max), n=135	25.3 (16.6–42.3)
Number of appointments – n (%)	
2	29 (21.5)
3	36 (26.7)
4	37 (27.4)
5	22 (16.3)

6	7 (5.2)
7	3 (2.2)
8	1 (0.7)
Type of treatment – n (%)	
Surgical	65 (48.1)
Conservative	70 (51.9)
Previous fractures – n (%)	
No	81 (60.0)
Yes	54 (40.0)
Number of previous fractures – n (%)	
0	81 (60.0)
1	35 (25.9)
2	14 (10.4)
3	3 (2.2)
4	1 (0.7)
5	1 (0.7)
Secondary prevention of fractures out of the 54 patients who had previous fractures– n/54 (%)	
No	43/54 (79,6)
Yes	11/54 (20,4)

Table 3 shows the frequency of associated comorbidities presented by the study patients. The mean risk of new fractures according to the FRAX algorithm at baseline was  $5.6 \pm 8.3\%$  for hip fractures and  $12.2 \pm 9.3\%$  for major fractures.

**Table 3.** Risk factors for osteoporosis and fractures and secondary causes of bone fragility among the study participants

Characteristics	n (%)
<b>Osteoporosis Risk Factors</b>	
Smoking	15 (11.1)
Alcoholism	2 (1.5)
Bariatric surgery	3 (2.2)
Diabetes mellitus	24 (17.8)
Chronic obstructive pulmonary disease	5 (3.7)
Human Immunodeficiency Virus	1 (0.7)
Neoplasms	13 (9.6)
Rheumatoid arthritis	3 (2.2)
Hepatic disease	4 (3.0)
Use of proton pump inhibitors	30 (22.2)
Use of thyroid hormone	33 (24.4)
Use of glucocorticoids	9 (6.7)
Use of anticonvulsants	2 (1.5)
Use of anticoagulants	9 (6.7)

Low weight (body mass index < 18.5 kg/m <sup>2</sup> )	5 (3.7)
<b>Secondary causes of bone fragility</b>	<b>45 (33.3)</b>
<hr/>	
Fractures Risk Factor	
<hr/>	
Family history of hip fracture	22 (16.3)
More than two falls in 12 months	28 (20.7)
Hypertension	75 (55.6)
Dementia	6 (4.4)
Use of sedatives	32 (23.7)
Stroke	8 (5.9)
Coronary artery disease	7 (5.2)
Physical activity	16 (11.9)
Incidental spine fracture	48 (35.8)

In all, 34.8% of the patients were treated with oral bisphosphonates, 54.1% with denosumab, and 5.9% with intravenous zoledronic acid. In 5.2% of the patients, only supplementation with calcium and vitamin D was prescribed due to the low risk of fractures and absence of other risk factors besides the occurrence of a previous fracture. The medication and supplementation choice, when indicated, were made together with patient and family, considering the osteoporosis severity, estimated risk fracture with the FRAX algorithm, clinical contraindications, dosage comfort, financial conditions, and patients' preferences. Patient adherence to treatment was considered good in 80.7% of the cases, regular in 8.1%, and poor in 11.1% of them. Table 3 shows the results of the baseline laboratory tests and bone densitometry results, and Table 5 shows the clinical outcomes of the study patients.

**Table 4.** Baseline complementary exams

<b>Exam</b>	<b>Result</b>
TSH – median (min-max), n=134	2.3 (0–48.2)
Creatinine clearance – median (min-max), n=134	78.6 (15.8–253.4)
Baseline vitamin D measurement – median (min-max), n=135	28 (9.2–74.0)
CKD stage	
1 (normal)	51 (37.8)
2	40 (29.6)
3	33 (24.4)
4	10 (7.4)
5	1 (0.7)
CKD stages (grouped) – mean ± SD	
1 or 2	91 (67.4)
3, 4, or 5	44 (32.6)



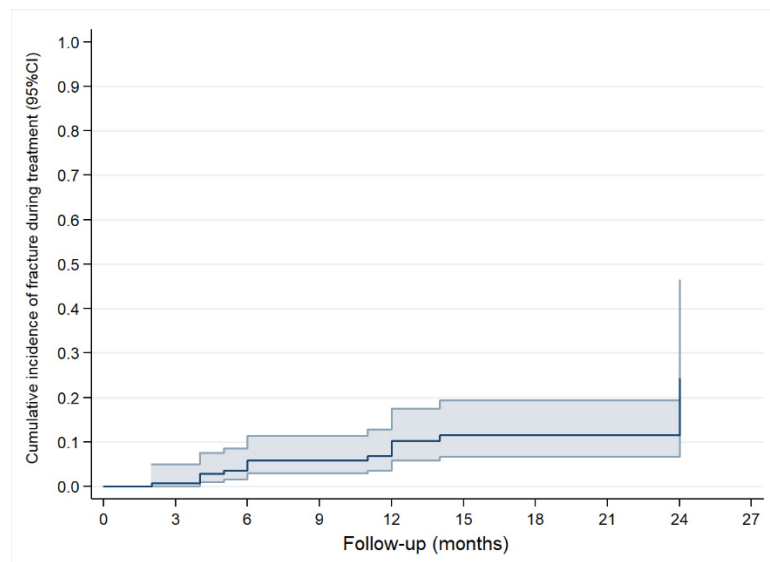
Baseline vitamin D (ng/mL) – mean ± SD	
>30	60 (44.4)
20–30	52 (38.5)
<20	23 (17.0)
Bone densitometry – mean ± SD	
Spine BMD, n=118	0.814 ± 0.151
T score	-2.3±1.3
Femoral neck BMD, n=132	0.641 ± 0.111
T score	-2.1±1.0
Total hip BMD, n=129	0.721 ± 0.129
T score	-1.9±1.1
1/3 radius BMD, n=15	0.510 ± 0.145
T score	-3.0±1.7

Abbreviations: BMI – body mass index; BMD – bone mineral density; CKD – chronic kidney disease; SD – standard deviation; min-max – minimum and maximum values.

**Table 5.** Outcomes of the patients included in the study.

Outcome	Result
Death – n (%)	6 (4.4%)
Time between treatment start and death – median (min-max), n=6	10.9 (4.7–15.4)
Fracture while receiving treatment – n (%)	15 (11.1%)
Time between treatment start and new fracture (months) – median (min-max), n=15	6 (2–24)
Time between treatment start and follow-up end – median (min-max), n=120	14.2 (2.5–24.0)

Among the 135 patients followed up for a median of 13 months (2 to 24 months), 15 (11.1%) presented new fractures due to bone fragility while receiving treatment. On Kaplan-Meier analysis, the estimated incidence of new fractures over 24 months was 12.1% (95% CI 7.2–20.8%), indicating that the percentage of patients without new fractures due to bone fragility during treatment was estimated at 87.9% (95% CI 79.2–92.8%). The incidence rate of new fractures was 9 per 100 patient-years (Figure 1).



**Fig. 1** Curve of cumulative incidence of new fractures. On Kaplan-Meier analysis, after 24 month of follow-up, 87,9% of patients were free of new fractures, as the incidence was 12,1%.

No significant difference was observed in terms of FRAX-calculated risk between patients who experienced new fractures (hip fractures  $6.5 \pm 6.1$  and major fractures  $14.1 \pm 7.7$ , HR 1.01, 95% CI 0.95–1.07,  $p=0.680$ ) and those who did not experience new fractures (hip fractures  $5.5 \pm 8.5$  and larger fractures  $12 \pm 9.5$ , HR 1.02, 95% CI 0.97–1.07,  $p=0.476$ ). Fifteen patients were diagnosed with new fragility fractures in the follow-up period. The new fractures involved vertebrae in eight patients, hip in two patients, distal radius in two patients, proximal humerus in two patients, and the pubic bone in one patient. Of these, 13 were woman (86,7%) and 2 man (13,3%) and the mean age at the time of the sentinel fracture were 71 years old (53-97 y.o.). Two patients died after the new fracture. The new fracture happened, in average, after 10,4 months of the beginning of the treatment, and 12 patients (80%) were using denosumab and 3 patients (20%) risedronate. The adherence was considered as good in 14 patients (93,3%) and regular in 1 patient (6,7%). This one patient delayed her denosumab dose in 3 months and had a vertebral fracture diagnosed in this interval. Nine out of 15 patients (60%) were diagnosed with a incidental vertebral fracture in the FLS initial evaluation and 6 of them (40%) had at least one other previous fragility fracture before the sentinel fracture. Only 2 of these patients received treatment to prevent new fractures before the inclusion in the FLS.

## DISCUSSION

The results of the present study confirm previous observations that (1) a fracture due to bone fragility represents a risk for new fractures, (2) few patients receive treatment to prevent new fractures after an osteoporotic fracture, and (3) FLSs are effective in reducing the risk of fractures in patients with a history of fracture due to bone fragility. Altogether, 40% of the patients included in the study had fractures due to bone fragility before the fracture that led to their identification by the FLS, and only 20,4% of these patients received treatment for secondary prevention of fractures. Our sample have a high rate of woman of 87,7% in the total group of identified patients and 91,1% in the study group. The possible explanation for these is that women live longer than men, having more time to develop a fragility fracture, and that osteoporosis is a disease that affects women much more than men.

In general, more than 80% of the patients who experience a fracture due to bone fragility are not evaluated or treated with the intention of preventing new fractures [19]. A retrospective study including more than 6,000 patients who experienced vertebral fracture between 2008 and 2015 has shown that only 28.8% of them received treatment for osteoporosis in the first year after the fracture and that this number dropped from 30% in 2008 to 24% in 2015 [20]. Another study in patients who experienced a hip fracture between 2002 and 2011 has shown that the use of medications for osteoporosis treatment decreased from 40% in 2002 to 21% in 2011 [21]. Similarly, 40% of our cohort of 135 patients had fragility fractures before the sentinel event that led to their identification by the FLS, and only 20.3% of them had received treatment for osteoporosis to reduce the risk of new fractures.

A recent systematic review and meta-analysis of 74 studies has reported that FLSs have resulted in a 24% increase in the number of patients undergoing bone densitometry [24]. This increase is still considered insufficient, considering that less than 50% of the patients involved in these studies underwent this evaluation. During our study, all the patients underwent at least one evaluation with bone densitometry, allowing for easier monitoring and better diagnosis and follow-up of the patients' osteoporosis. All our patients also underwent radiographic examination of the dorsal and lumbar spine, improving substantially the diagnosis of prevalent vertebral fractures, which can be asymptomatic and difficult to identify. In the same review mentioned above, the authors also reported that patients treated in FLSs had a 20% higher rate of osteoporosis treatment initiation compared with those who

were not treated in a FLS, and that the FLSs increased the adherence rate by 22%, whereas uncontrolled studies have reported a mean adherence rate of 75%. The adherence of the patients involved in our study was considered good in 80.7% of the cases, regular in 8.1%, and poor in 11.1% of them, which is aligned with rates reported in the literature. The FLS's also have the goal to increase the access to bone densitometry to the patients who sustain a fragility fracture as well as raise the screening and diagnosis of secondary causes of bone fragility. All patients followed by this study have done at least on bone densitometry and the laboratorial screening for secondary causes of bone fragility. Another important role of the FLS is to search the diagnosis of prevalent vertebral fractures. We know that up to 70% of the osteoporotic vertebral fractures are asymptomatic and that the risk of a new vertebral fracture in the first year after the first fracture can be as high as 7 times bigger [25]. All FLS patients made at least one dorsal and lumbar spine x-ray and we identified 48 (35,8%) patients with incidental and asymptomatic vertebral fractures.

The implementation of a systematic approach for the identification, assessment, and treatment of patients presenting with fractures due to bone fragility has been shown to be effective in reducing the incidence of new fractures. In general, FLSs are associated with a lower risk of new fragility fracture, with a 30 to 60% reduction in the incidence of new fractures [22,26,27]. The first service operating according to the guidelines of the Capture the Fracture program in Brazil was the PrevRefrat, at the *Hospital de Ipanema* in Rio de Janeiro. Based on data provided by a health care provider, the service in 2016 had a 50% reduction in vertebral fractures compared with 2014, 33% reduction in surgical fractures compared with 2015, and 66% reduction in surgical hip fractures compared with 2014. An analysis after 6 years of operation and including 196 men and women older than 60 years presenting with a hip fracture, two or more vertebral fractures, or a vertebral fracture plus another fragility fracture, 89.2% of the patients remained without new fractures in the study period. In the group of patients at higher risk – with previous hip fractures (n=89) – only eight new fractures occurred over the 6-year period, *i.e.*, 93% of the patients remained free from new fractures [28]. In our cohort, using Kaplan-Meier analysis to estimate the incidence of new fractures over 24 months, we identified that 87.9% of the patients would not have new fragility fractures during the follow-up period, corroborating the literature data.

Limitations of the present study include the absence of a control group and the small sample size. According to a recent review on the efficacy and efficiency of FLSs [29], no randomized clinical trials have been conducted to date demonstrating superiority of FLSs in reducing the risk of fracture, perhaps because of the logistical and ethical challenges of carrying out such studies. The author of the review reported that the sample needed to demonstrate a 25% reduction in refractures in 2 years with an expected 12% refracture rate would exceed 15,000 participants and take more than 4 years to complete. It also does not seem appropriate to use as a control group those patients who do not attend or choose not to be treated at the FLS, as this approach would result in a large selection bias (known as "immortal") since these patients would not have the opportunity to experience the outcome in part of the follow-up during the study. Furthermore, patients who attend FLSs tend to be healthier and have fewer comorbidities. The median follow-up time of 13 months (2–24 months) in our study was also short. The incidence of new fractures is known to not be constant as it fluctuates over time, with 25% of them occurring in the first year and 50% in the first 5 years after the initial fracture [30]. Half of the risk of a new fracture occurs within 2 years from the sentinel fracture, a period known as "imminent fracture risk" [31]. Additionally, the COVID-19 pandemic affected the adherence of the patients in our study, as it prevented face-to-face consultations and exams from being carried out. Many patients ended up interrupting treatment or having irregular adherence to medication use due to difficult contact or follow-up.

## **Conclusion**

The results of the present study suggest that setting up a secondary fracture prevention service is effective in reducing the risk of new fractures in high-risk patients, *i.e.*, those with a recent fracture due to bone fragility. In our sample, 87.9% of the patients would not have new fragility fractures during the 24-month follow-up period. More studies with longer follow-ups and larger sample sizes are needed to confirm these findings.

## **REFERENCES**

- 1- McCloskey E. FRAX® identifying people at high risk of fracture: WHO Fracture Risk Assessment Tool, a new clinical tool for informed treatment decisions. Nyon, Switzerland

2009.

2 - Seeman E, Delmas PD. Bone quality the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354(21): 2250-61.

3 - Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Intl* 2004; 15:897-902.

4 - Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-1733.

5 - Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 2013; 92:42-49.

6 - Cooper C, Ferrari S. *IOF Compendium 2017. First Edition.*

7 - Zerbini CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos* 2015; 10:224.

8 - Moraes LF, Silva EN, Silva DA, Paula AP. Expenditures on the treatment of osteoporosis in the elderly in Brazil (2008 - 2010): analysis of associated factors. *Rev Bras Epidemiol* 2014; 17:719-734.

9 - Singer A., Exuzides A., Spangler L., O'malley C., Colby C., Johnston K. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(1):53–62.

10 - Gauthier A, Kanis JA, Jiang Y, Martin M, Compston JE, Borgstrom F, Cooper C, McCloskey EV. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in the UK from 2010 to 2021: estimations from a disease model. *Arch Osteoporos.* 2011; 6(1-2):179-188.

11 - Marsh D, Akesson K, Beaton DE, Bogoch ER, Boonen S, Brandi M-L, McLellan AR, Mitchell PJ, Sale JEM, Wahl DA, IOF CSA Fracture Working Group. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int.* Jul 2011; 22(7):2051-2065.

12 - Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res.* Jul-Aug 1980; 150:163-171.

13 - Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int.* Sep 2003;14(9):780-784.

14 - McLellan A, Reid D, Forbes K, Reid R, Campbell C, Gregori A, Raby N, Simpson A. Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland (CEPS 99/03) [Internet]. Glasgow, Scotland: NHS Quality Improvement Scotland; [cited 2012 Jul9]. Available from:

[http://www.healthcareimprovementscotland.org/previous\\_resources/audit\\_report/osteoporotic\\_fractures\\_audit.aspx](http://www.healthcareimprovementscotland.org/previous_resources/audit_report/osteoporotic_fractures_audit.aspx). 2004

15 – Edward S BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. Aug 2007; 461:226-230.

16 - Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3RD, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. Apr 2000; 15(4):721-739.

17 - Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mesllstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. Aug 2004; 35(2):375-382.

18 - Dell R. Fracture prevention in Kaiser Permanente Southern California. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (Suppl 3): S457-460.

19 - Hooven F., Gehlbach S.H., Pekow P., Bertone E., Benjamin E. Follow-up treatment for osteoporosis after fracture. *Osteoporos Int*. 2005; 16(3):296–301.

20 - Malik AT, Retchin S, Phillips FM, Xu W, Peters K, Yu E, Khan SN. Declining trend in osteoporosis management and screening following vertebral compression fractures – A national analysis of commercial insurance and Medicare advantage beneficiaries. *Spine J* 2020; 20(4):538-546.

21 - Solomon DH, Johnston SS, Boyston NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis medication use after hip fractures in US patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res*. 2014; 29: 1929–1937.

22 - King AB, Saag KG, Burge RT, Pisu M, Goel N. Fracture Reduction Affects Medicare Economics (FRAME): impact of increased osteoporosis diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2005; 16:1545-1557.

23 - Mitchell, PJ. Fracture Liaison Services in the United Kingdom. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11(4): 377-84.

24 - Wu CH, Te Tu S, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, Singh S, Dasari M, Chen JF, Tsai KS. Fracture Liaison Services Improve Outcomes of Patients With Osteoporosis-Related Fractures: A Systematic Literature Review and Metanalysis. *Bone* 2018; 111(138):92-100.

25 - Gelbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Diaz-Perez A, Greenspan SL, La Croix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. Previous Fractures at Multiple Sites Increase the Risk for Subsequent Fractures: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*. 2012 Mar; 27(3):645-53

26 - Li N, Hiligsman M, Boonen A, van Oostwaard MM, de Bot RTA, Wyers CE, Bours SPG, van der Bergh JP. The Impact of Fracture Liaison Services on Subsequent Fractures and Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Osteoporos Int* 2021.

27 - Axelsson KF, Jacobsson R, Lund D, Lorentzon M. Effectiveness of a Minimal Resource FLS. *Osteoporos Int* 2016; 27: 3165-3175.

28 - Stolnicki B, Galdino R, Melo R, Libman A, Maleh H. Zoledronic acid in patients at imminent risk of fractures in a FLS in Rio de Janeiro. *Osteoporos Int*. 2017; 28 (Suppl 1): S313.

29 - Javaid MK. Efficacy and Efficiency of FLS to Reduce the Risk of Recurrent Osteoporosis Fractures. *Aging Clinical and Experimental Res* 2021; 33:2061–2067.

30 - Van Geel TACM, Van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1):99–102.

31 - Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D, Libanati C, Javaid MK. Imminent Fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos* 2019; 14:12.



## ANEXO 5 – CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO

**Date:** 09 Mar 2022  
**To:** "André Manoel Inácio" andremanoel.inacio@yahoo.com;dandreinacio1@gmail.com  
**From:** "Stefania Maggi" aging@unipd.it  
**Subject:** Your Submission ACER-D-21-00953R2

Dear Dr Inácio,

Thank you for the new revised version of your manuscript "Incidence of fractures and clinical profile of patients following up at a Fracture Liaison Service in the city of Curitiba".

Your paper was resubmitted to one Referee for a final judgement and found satisfactorily revised, therefore it is now acceptable for publication in Aging Clinical and Experimental Research and is ready to undergo the printing process.

We thank you very much for your kind cooperation and look forward to receiving further contributions from you and your group in the future.

Please remember to quote the manuscript number, ACER-D-21-00953R2, whenever inquiring about your manuscript.

With best regards,

Stefania Maggi, MD  
Editor in Chief  
Aging Clinical and Experimental Research

Please note that this journal is a Transformative Journal (TJ). Authors may publish their research with us through the traditional subscription access route or make their paper immediately open access through payment of an article-processing charge (APC). Authors will not be required to make a final decision about access to their article until it has been accepted.

**Authors may need to take specific actions to achieve compliance with funder and institutional open access mandates.** If your research is supported by a funder that requires immediate open access (e.g. according to Plan S principles) then you should select the gold OA route, and we will direct you to the compliant route where possible. For authors selecting the subscription publication route our standard licensing terms will need to be accepted, including our self-archiving policies. Those standard licensing terms will supersede any other terms that the author or any third party may assert apply to any version of the manuscript.

[Find out more about compliance](#)

This letter contains confidential information, is for your own use, and should not be forwarded to third parties.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/acer/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.