

THAYSA SIMÕES PAIXÃO PASSALINI

Associação inversa entre presença e grau de espondilose lombar radiográfica e osteoporose em idosos brasileiros da comunidade. Estudo de coorte de base populacional: São Paulo *Ageing & Health Study* (SPAH)

São Paulo

2025

THAYSA SIMÕES PAIXÃO PASSALINI

Associação inversa entre presença e grau de espondilose lombar radiográfica e osteoporose em idosos brasileiros da comunidade. Estudo de coorte de base populacional: São Paulo *Ageing & Health Study* (SPAH)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Fuller

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Passalini, Thaysa Simões Paixão

Associação inversa entre presença e grau de espondilose lombar radiográfica e osteoporose em idosos brasileiros da comunidade. Estudo de coorte de base populacional : São Paulo Ageing & Health Study (SPAH) / Thaysa Simões Paixão Passalini; Ricardo Fuller, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Espondilose lombar 2.Osteoporose 3.Associação
4.Idoso 5.Radiografia 6.Coluna vertebral I.Fuller, Ricardo,
orient. II.Título

USP/FM/DBD-139/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Passalini TSP. Associação inversa entre presença e grau de espondilose lombar radiográfica e osteoporose em idosos brasileiros da comunidade. Estudo de coorte de base populacional: São Paulo *Ageing & Health Study* (SPAH) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2025.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____

Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____

Prof. Dr.	_____
Instituição:	_____
Julgamento:	_____

Dedico esta tese a Deus, minha fonte de tudo.

Ao meu amado esposo Ramiro, meu grande companheiro, amigo e incentivador.

Aos meus pais, Carmen e Marcus (em memória), e minha avó Maria (em memória) por toda
dedicação e amor incondicional

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Fuller, por todas as oportunidades concedidas, sempre em paciência e benevolência sem iguais, por quem eu tenho profunda admiração como ser humano e profissional, além de ser um importante e competente pesquisador.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira (em memória), pela ajuda durante a orientação, a qual tive como exemplo de trajetória acadêmica marcada por seriedade, competência, dedicação e profissionalismo.

Ao Dr. Diogo Souza Domiciano, além da realização de trabalho anterior na aquisição de materiais e informações, que possibilitou a compilação de importante banco de dados utilizados nesta tese, por ter se tornado meu coorientador.

À Valéria de Falco Caparbo e Liliam Takayama, pela presteza e sempre disponibilidade em ajudar e organização do projeto SPAH.

À Jaqueline Barros Lopes e Camille Pinto Figueiredo, responsáveis realização do primeiro estudo em epidemiologia de fraturas/ osteoporose da coorte SPAH

Ao Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes e à Profa. Dra. Márcia Scazufca, pela criação do projeto de pesquisa epidemiológica SPAH, visando inicialmente o estudo da doença de Alzheimer em 2000.

À Danielle Dafre Carvalho, pela paciência, disponibilidade e assertividade no imenso auxílio nas análises estatísticas.

Aos participantes voluntários no estudo, pela disponibilidade e compromisso em contribuir com a pesquisa.

À disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela minha formação como reumatologista e pela oportunidade em contribuir.

À Profa. Dra. Valéria Valim Cristo, minha grande professora na Universidade Federal do Espírito Santo, que por seu entusiasmo e competência, enquanto ainda acadêmica, inspirou-me a seguir nesta especialidade.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver) – seguindo a orientação da Biblioteca FMUSP, todos os autores dos materiais referenciados foram apresentados nas referências.

Universidade de São Paulo. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Passalini TSP. Associação inversa entre presença e grau de espondilose lombar radiográfica e osteoporose em idosos brasileiros da comunidade. Estudo de coorte de base populacional: São Paulo *Ageing & Health Study* (SPAH) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2025.

Objetivo: Avaliar a relação entre espondilose lombar (EL) e densidade mineral óssea (DMO) e osteoporose (OP), bem como os fatores associados às essas duas condições em idosos da comunidade da coorte SPAH. **Método:** Foram analisadas radiografias da coluna lombar de 616 indivíduos, 381 mulheres e 235 homens com 65 anos ou mais, aplicando-se o escore de Kellgren-Lawrence (KL) para determinar o grau e a extensão da EL em quatro níveis vertebrais (L1-L2 a L4-L5). A presença de EL foi definida quando houve um grau $KL \geq 2$ em pelo menos um nível vertebral, EL acentuada quando houve um grau $KL \geq 3$ em pelo menos um nível vertebral e EL acentuada nos 4 níveis quando a soma do grau KL dos mesmos foi maior que 8 ($\Sigma KL > 8$). A densidade mineral óssea (DMO) foi medida por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) na coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total. Fraturas vertebrais por foram identificadas pelo método semiquantitativo de Genant. Foram analisados a associação e correlação entre EL, DMO e OP ajustados para sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), tabagismo e atividade física. Além disso, avaliou-se consumo de álcool e quedas. Foram verificados a concentração sérica de cálcio (ajustado pela concentração de albumina), fósforo (P), fosfatase alcalina (FA), vitamina D (25OHD), paratormônio intacto (iPTH), telopeptídeos carboxiterminais do colágeno tipo I (CTX) e propeptídeo amino terminal do procólágeno tipo I (P1NP). **Resultados:** A prevalência de EL foi maior em homens (92,3% vs 76,6%, $p < 0,01$), bem como o grau $KL \geq 3$ (36,6% vs 28,9%, $p = 0,04$) e $\Sigma KL > 8$ (25,1% vs 19,9%, $p < 0,01$); enquanto a OP foi mais comum em mulheres (58% vs 30,2%, $p < 0,01$). Verificou-se uma associação inversa entre EL e OP principalmente na coluna vertebral para ambos os sexos. As mulheres apresentaram menor prevalência de OP vertebral em quaisquer dos critérios de graduação da EL (média de T-score para $KL \geq 2$ de -2,12, DP 1,52 vs -2,96 DP 1,46 $p < 0,01$; para $KL \geq 3$ de -1,75 DP 1,79 vs -2,57 DP 1,38 $p < 0,01$ e -1,44 DP 1,84 vs -2,56 DP 1,38 $p < 0,01$). Já os homens apresentaram associação inversa com a OP na EL acentuada (para $KL \geq 3$ OR=0,33 95% IC 0,151-0,70, $p < 0,01$ e para $\Sigma KL > 8$ OR 0,099 95% IC 0,023-0,423, $p < 0,01$). Para OP de fêmur proximal, a associação inversa se manteve apenas em mulheres (para $KL \geq 2$, OR=0,41, 95% IC 0,255-0,659, $p < 0,01$). Não houve associação significativa entre EL e fraturas de fragilidade, nem associação entre os níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo, vitamina D, fosfatase alcalina, CTX e P1NP e EL. Quanto aos fatores de risco, o tabagismo atual esteve associado de maneira direta e o tabagismo pregresso de maneira inversa com $\Sigma KL > 8$ nas mulheres ($p = 0,02$). **Conclusão:** Verificou-se uma associação inversa entre EL e OP densitométrica, em especial na coluna vertebral, sendo menos evidente em fêmur proximal. Essa associação inversa, em mulheres foi observada com a presença de qualquer grau de espondilose, mas foi mais marcante em homens com EL mais extensa e acentuada. Não foi encontrada associação entre EL e fraturas de fragilidade, e nem com parâmetros bioquímicos.

Palavras-chave: Espondilose lombar. Osteoporose. Associação. Idoso. Radiografia. Coluna vertebral

ABSTRACT

Passalini TSP. Inverse association between presence and degree of radiographic lumbar spondylosis and osteoporosis in community-dwelling elderly Brazilians. Population-based cohort study: São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2025.

Objective: Evaluate the relationship between lumbar spondylosis (LS) and bone mineral density (BMD) and osteoporosis (OP), as well as factors associated with these two conditions in community-dwelling elderly Brazilians from a population-based cohort study: São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). **Method:** Lumbar spine radiographs from 616 individuals, 381 women and 235 men aged 65 years or older, were analyzed using the Kellgren-Lawrence (KL) score to determine the degree and extent of LS at four vertebral levels (L1-L2 to L4-L5). The presence of LS was defined as a KL grade ≥ 2 in at least one vertebral level, accentuated LS as a KL grade ≥ 3 in at least one vertebral level, and accentuated LS at all four levels when the KL sum was greater than eight ($\Sigma\text{KL} > 8$). Body mineral density was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in the lumbar spine, femoral neck, and total femur. Vertebral fractures were identified using Genant's semi-quantitative method. The association and correlation between LS, BMD, and OP were analyzed and adjusted for sex, age, body mass index (BMI), smoking, and physical activity. In addition, alcohol consumption and falls were evaluated. Serum concentrations of calcium (adjusted for albumin concentration), phosphorus, alkaline phosphatase, vitamin D, intact parathyroid hormone (PTH), C-terminal telopeptides of type I collagen (CTX), and procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP) were assessed. **Results:** The prevalence of LS was higher in men (92.3% vs. 76.6%, $p < 0.01$), as well as KL ≥ 3 (36.6% vs. 28.9%, $p = 0.04$) and $\Sigma\text{KL} > 8$ (25.1% vs. 19.9%, $p < 0.01$); while OP was more common in women (58% vs. 30.2%, $p < 0.01$). An inverse association between LS and OP was found in both sexes. Women had a lower prevalence of OP (vertebral or femoral) for any of the LS grading criteria: KL ≥ 2 (OR: 0.498, 95% CI: 0.304-0.816, $p < 0.01$), KL ≥ 3 (OR: 0.541, 95% CI: 0.346-0.847, $p < 0.01$), and $\Sigma\text{KL} > 8$ (OR: 0.446, 95% CI: 0.268-0.744, $p < 0.01$). Men showed an inverse association with OP for accentuated LS: KL ≥ 3 (OR: 0.529, 95% CI: 0.287-0.974, $p = 0.04$) and $\Sigma\text{KL} > 8$ (OR: 0.281, 95% CI: 0.126-0.630, $p < 0.01$). This inverse association remained when considering only vertebral OP. For femoral OP, the inverse association remained only in women for KL ≥ 2 grading (OR: 0.410, 95% CI: 0.255-659, $p < 0.01$). There was no significant association between LS and fragility fractures, nor between serum levels of PTH, calcium, phosphorus, vitamin D, alkaline phosphatase, CTX, P1NP, and LS. There was a weak correlation between spine T-score with accentuated LS ($\Sigma\text{KL} > 8$) for men and women. **Conclusion:** An inverse association between LS and densitometric OP was found, especially in the spine, being less evident in the proximal femur. This inverse association in women was observed with any degree of LS but was more pronounced in men with more extensive and accentuated LS. No association was found between LS and fragility fractures or biochemical parameters.

Keywords: Lumbar spondylosis. Osteoporosis. Association. Aged. Radiography. Spine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diferença entre a média de T-score segundo a presença ou ausência de espondilose lombar sob diferentes graduações, para mulheres e homens	48
Figura 2 – Correlação entre T-score vertebral, de colo do fêmur e de fêmur total e valor da soma de escore Kellgren e Lawrence nos 4 níveis vertebrais...	49
Figura 3 – Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> com ponto de corte em T-score para presença de $KL \geq 2$: coluna vertebral, colo de fêmur e fêmur total, em mulheres.....	50
Figura 4 – Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> com ponto de corte em T-score para presença de $KL \geq 3$ em pelo menos 1 nível: coluna vertebral, em mulheres e homens.....	51
Figura 5 – Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> com ponto de corte em T-score para presença de $\Sigma KL > 8$: coluna vertebral, em mulheres e homens.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características da população.....	44
Tabela 2 –	Associação entre espondilose lombar e osteoporose sob diferentes critérios para cada condição.....	46
Tabela 3 –	Associação entre espondilose lombar e osteoporose considerando-se a média de T-score e diferentes graduações de espondilose lombar.....	47
Tabela 4 –	Associação entre parâmetros laboratoriais com graduações de espondilose lombar.....	53
Tabela 5 –	Associação entre uso de tabaco, álcool, quedas e grau de atividade física com graduações de espondilose lombar.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Escore radiográfico de Kellgren e Lawrence.....	39
Quadro 2 –	Graduação de espondilose lombar.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25OHD	25-hidroxivitamina D
AUC	Área sob a curva
BMPs	Proteínas morfogenéticas do osso
CTX	Telopectídeos carboxiterminais do colágeno tipo I
DP	Desvio padrão
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raios X
DMO	Densidade mineral óssea
EL	Espondilose lombar
GDF-5	Fator de crescimento e diferenciação- 5
GM-SCF	Fator estimulador de colônia de macrófagos
HR-pQCT	<i>High-resolution peripheral quantitative computed tomography</i>
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IP-10	Proteína interferon-induzida
KL	Kellgren e Lawrence
KL $\geq$ 2	Presença de escore Kellgren e Lawrence $\geq$ 2 em pelo menos um nível vertebral
KL $\geq$ 3	Presença de escore Kellgren e Lawrence $\geq$ 3 em pelo menos um nível vertebral
KL $>$ 8	Soma de escore Kellgren e Lawrence nos quatro níveis vertebrais acima de oito
MCP-1	Proteína quimiotóxica de macrófago
MIG	Monocina induzida por interferon
NFKB	Fator nuclear ativador de células B
AO	Osteoartrite
OARSI	<i>Osteoarthritis Research Society International</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OP	Osteoporose
OR	<i>Odds ratio</i>
P1NP	Propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo I

PGE2	Prostaglandina E-2
PTH	Paratormônio
RANKL	Receptor do ativador do ligante NFkB
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SPAH	<i>São Paulo Ageing & Health</i>
TNF- α	Fator de necrose tecidual- α

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	Osteoartrite.....	19
1.1.1	Aspectos epidemiológicos.....	19
1.1.2	Fisiopatologia.....	19
1.1.3	Métricas da osteoartrite.....	23
1.2	Osteoporose.....	24
1.2.1	Aspectos epidemiológicos.....	24
1.2.2	Fisiopatologia.....	24
1.2.3	Marcadores bioquímicos.....	25
1.2.4	Papel dos nutrientes: Cálcio e vitamina D.....	26
1.2.5	Métricas da osteoporose.....	26
1.3	Associação entre osteoartrite e osteoporose.....	27
1.4	Evidências que suportam a associação inversa entre espondilose lombar e osteoporose.....	28
2	JUSTIFICATIVA.....	32
3	OBJETIVOS.....	34
4	CASUÍSTICA E MÉTODO.....	36
4.1	Desenho do estudo.....	37
4.2	População do estudo São Paulo <i>Ageing & Health</i>	37
4.3	Dados clínicos.....	38
4.4	Avaliação laboratorial.....	38
4.5	Aferição da densidade mineral óssea e fraturas.....	38
4.6	Aferição e graduação da espondilose.....	39
4.7	Análise estatística.....	41
5	RESULTADOS.....	42
5.1	Características da população.....	43
5.2	Associação entre espondilose lombar e osteoporose.....	43
5.2.1	Associação entre espondilose, osteoporose e fraturas.....	43
5.2.2	Associação entre espondilose e T-score.....	46
5.2.3	Correlação entre T-score vertebral, de colo do fêmur e de fêmur total e soma de Kellgren e Lawrence nos 4 níveis vertebrais.....	49

5.2.4	Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i>	49
5.3	Associação com parâmetros laboratoriais.....	52
5.4	Associação com quedas, grau de atividade física, consumo de tabaco e álcool.....	54
6	DISCUSSÃO.....	56
7	CONCLUSÃO.....	62
	REFERÊNCIAS.....	64
	APÊNDICE A – APROVAÇÃO DE ÉTICA.....	75
	ANEXO A – ASSOCIAÇÃO ENTRE ESPONDILOSE LOMBAR E OSTEOPOROSE CONSIDERANDO-SE O VALOR ABSOLUTO DE DMO E DIFERENTES GRADUAÇÕES DE ESPONDILOSE.....	78
	ANEXO B – CORRELAÇÃO ENTRE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA VERTEBRAL, COLO DO FÊMUR E FÊMUR TOTAL E VALOR DA SOMA DE KELLGREN E LAWRENCE NOS 4 NÍVEIS VERTEBRAIS.....	79

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Tanto a osteoartrite (OA) quanto a osteoporose (OP) são causas muito prevalentes de incapacidade crônica, sobretudo em idosos¹⁻². A postura bípede é uma característica única dos seres humanos. Assim, estima-se que os órgãos locomotores humanos tenham uma viabilidade de cerca de cinquenta anos, o que sugere a necessidade por esforços adicionais para sustentar sua função para uso além de 80 a 90 anos³. Desde a revolução industrial, a maioria dos grupos populacionais vem experimentando aumento crescente da expectativa de vida⁴. Desse modo, vem ocorrendo um aumento progressivo da prevalência das doenças degenerativas, dentre as quais se destacam as doenças do aparelho locomotor, sobretudo da coluna, devido ao seu considerável impacto a nível individual, com incapacidade, queda da qualidade de vida, dor crônica e ônus social, por queda da produtividade e tendência a aposentadoria mais precoce desses indivíduos⁵.

O sistema locomotor é diretamente responsável pela mobilidade, e esta pela execução de forma independente das atividades diárias do indivíduo. A prática clínica e a atenção relacionada ao aparelho locomotor têm mudado bastante nos últimos quarenta anos devido à crescente prevalência de doenças crônicas nestes órgãos, em especial entre indivíduos de meia idade e os mais idosos⁶. Neste contexto, pelo fato de o Japão ser um dos países que encabeçam as regiões do mundo com maior expectativa de vida⁴, em 2007 a Sociedade Japonesa de Ortopedia propôs o termo “Síndrome Locomotora” para nomear a condição associada à redução da mobilidade devido ao envelhecimento e desgaste dos órgãos locomotores⁷. Com a mesma preocupação, a Organização Mundial da Saúde e a Organização das Nações Unidas, numa ação conjunta, declararam o período entre 2000 e 2010 como a “Década do Osso e da Articulação”⁸. Em 2016 a Osteoarthritis Research Society International -OARSI considerando o ônus dessa doença, publicou um *White Paper* alertando que a OA se trata de uma doença grave⁹. Essas iniciativas fazem transparecer uma preocupação comum em aumentar a vigilância sobre estas condições a fim de que se proponham estratégias de prevenção e manejo adequadas, dado o grande e progressivo impacto que determinam.

A importante contribuição dos distúrbios osteomusculares para o ônus da doença em todo o mundo é demonstrada pela atualização de 2021 do estudo Global Burden of Disease⁹⁻¹⁰, mostrando que os distúrbios musculoesqueléticos são a sexta causa de anos vividos com incapacidade em comparação com 23 outras categorias de causas, incluindo 354 doenças e lesões. Em relação a tendência de crescimento, entre 1990 e 2016 a OA foi a segunda condição

de mais rápido crescimento associado à incapacidade, com um incremento de 46%, logo atrás do diabetes que teve um aumento de 52% no período⁹⁻¹⁰. Dentre os distúrbios osteomusculares a maior contribuição para anos vividos com incapacidade são dor lombar e dor cervical, seguidos pela OA. A projeção é que até 2050, a dor lombar passe de 9ª para 7ª posição como causa de anos vividos com incapacidade. Embora estratégias preventivas para estas doenças sejam urgentemente necessárias ao redor do mundo, dados epidemiológicos a seu respeito ainda são escassos, ainda mais no cenário nacional. Um estudo no Japão¹¹ revelou a OA como a quarta, e as quedas com fraturas osteoporóticas como a quinta causa, respectivamente, de incapacidade e subsequente dependência para atividades de vida diária naquele país. Devido à alta prevalência do número de pacientes com OA de joelho, espondilose lombar (EL) e OP, essas doenças osteoarticulares passaram a ser denominadas como “doenças nacionais” pelos japoneses. Neste contexto surge o estudo ROAD- Research on Osteoarthritis Against Disability¹², uma importante referência de grande coorte prospectiva japonesa ainda em andamento que busca a elucidação de determinantes ambientais e genéticos nas doenças degenerativas ósseas e articulares, em especial OA e OP. Seu intuito é avaliar a complexa interação entre fatores diversos, como características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e radiográficas, além de massa e geometria ósseas, fatores de risco, estilo de vida, aspectos nutricionais, medidas antropométricas e neuromusculares, propensão a quedas e o impacto nas atividades de vida diária e qualidade de vida dessas doenças. Trata-se de um estudo de proporções similares a grandes coortes que de forma pioneira avaliaram a interação entre OA e OP, como o estudo de Framingham¹³ e de Chingford¹⁴. O estudo de Framingham concluiu que a densidade mineral óssea (DMO) de colo femoral observada era maior em pacientes que possuíam osteófitos nos joelhos, mas não guardava correlação com a perda de espaço discal na coluna lombar. Já o estudo de Chingford concluiu que valores levemente maiores na DMO de coluna e colo femoral ocorriam em mulheres com OA inicial de mãos, coluna lombar e joelhos. Estes estudos foram importantes na demonstração de uma possível associação inversa entre OA e OP. No entanto ainda existem dúvidas e controvérsias em relação aos fenômenos ósseos associados às duas condições e sua interação.

Abaixo segue uma breve revisão sobre os principais aspectos da osteoartrite e da osteoporose, com a finalidade de inteirar melhor o leitor no contexto do presente estudo. Na sequência uma revisão mais pormenorizada sobre a associação entre ambas.

1.1 Osteoartrite

1.1.1 Aspectos epidemiológicos

Como mencionado, a OA é a doença mais comum do aparelho locomotor. Estima-se que a OA tenha afetado 606 milhões¹⁰ de pessoas globalmente em 2021. As articulações mais acometidas são joelhos, quadris, mãos e coluna vertebral¹⁵. Dentre os tipos mais incapacitantes de OA está a espondilose lombar (EL), cuja prevalência global é estimada entre 40 e 85%^{12,16}. No cenário nacional, um estudo seccional¹⁷ verificou uma prevalência de 4,14% de OA em geral. Entretanto, não há dados específicos sobre prevalência de EL no Brasil. O impacto econômico dessa elevada prevalência é enorme: um estudo do nosso grupo¹⁸ avaliou a concessão de benefícios pela Previdência Social Pública Brasileira entre 2009 e 2014; a OA foi responsável por 27,8% das aposentadorias por invalidez e 7,6% do auxílio-doença, o que representa a terceira causa desse tipo de benefício. Ainda nesse estudo, verificou-se que dentre as três maiores causas de afastamento do trabalho, duas possivelmente relacionadas à EL: lombalgia e transtornos de discos intervertebrais, apontando indiretamente o potencial incapacitante e o ônus acarretado pela EL no País.

1.1.2 Fisiopatologia

A OA foi por muito tempo considerada uma doença degenerativa decorrente da idade. Atualmente entende-se a OA como um processo complexo caracterizado por atividade celular e metabólica aceleradas.

A cartilagem articular é o tecido mais precoce e intensamente afetado, mas existe grande participação do osso subcondral e de sinovite. A cartilagem apresenta uma atividade metabólica basal, que pode ser modulada de acordo com a demanda mecânica num dado momento. Em algumas circunstâncias essa capacidade fisiológica de adaptação pode ser insuficiente diante de sobrecarga excessiva ou deficiências intrínsecas dos próprios tecidos envolvidos, criando uma resultante de insuficiência osteocartilaginosa, que culminará com dano à articulação e o surgimento de manifestações clínicas. A modulação do metabolismo osteocartilaginoso decorre da ação e interação de fatores de crescimento, citocinas pró-degradação, enzimas com

especificidade para macromoléculas da matriz, produção insuficiente e ectópica de elementos estruturais da matriz (por exemplo, produção do colágeno I e não apenas do colágeno II) entre outros. Ocorrem também proliferação e apoptose de condrócitos, fato que não está presente em tecidos normais. Precocemente no curso da OA, os mediadores catabólicos promovem o surgimento de um processo inflamatório na membrana sinovial, o que amplifica a degradação da cartilagem. Surgem fissuras e erosões e perda progressiva de espessura, até o desaparecimento completo em alguns locais. O osso subcondral passa a receber um maior impacto mecânico, além da influência dos fatores mediadores do processo cartilaginoso. Sua resposta inclui um aumento da densidade, também chamada na prática clínica de esclerose ou espessamento ósseo subcondral quando visualizado por meio de imagens. Esse aumento de densidade não significa necessariamente um aumento de resistência. Existem correntes de investigação¹⁹⁻²⁰ que postulam na verdade uma participação maior do osso subcondral na fase inicial do processo osteoartrítico, e não apenas reagindo ao aumento do impacto mecânico em fases mais avançadas do processo. Ou seja, o surgimento da OA poderia ser influenciado pelo *status* do osso subcondral (tanto uma suposta fragilidade, como uma maior densidade) antes do início da doença²¹⁻²³.

Os fatores mecânicos certamente têm um papel fundamental na OA, não apenas como causadores diretos da degradação, mas também pelo fato de a carga excessiva ou anormal estimular a produção celular de fatores pró-inflamatórios e proteases que vão mediar a destruição do tecido²⁵.

São considerados como os principais fatores de risco para desenvolvimento da OA: idade avançada, dano articular prévio, obesidade, fatores genéticos e anatômicos, sexo e perfil de mediadores inflamatórios e proteases²⁵.

De particular interesse para posterior compreensão e discussão da associação entre OA e OP serão abordadas as implicações da obesidade, fatores genéticos e perfil de mediadores inflamatórios na patogênese da OA.

Quanto à obesidade, é importante salientar que sua participação vai além da sobrecarga mecânica, sendo comprovadamente fator de risco não apenas para articulações de sustentação como joelho e quadril, mas também para OA de mãos²⁴. Há uma contribuição metabólica, na medida em que os macrófagos do tecido adiposo são importante fonte de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α , e os adipócitos de adipocinas como a leptina. Estas citocinas

promovem um nível basal de estado pró-inflamatório sistêmico permissivo à ocorrência e continuidade das alterações moleculares na OA²⁴⁻²⁵.

Os fatores genéticos são cada vez mais reconhecidos e estudados na gênese e progressão da OA. Estudos com gêmeos estimam participação de ao menos 40% no risco de desenvolvimento da doença²⁶. Algumas doenças raras de mutação dos colágenos estruturais da cartilagem (II, X e XI) levam à OA prematura nesses pacientes^{27,28}. Vários *loci* de risco foram identificados por estudos de associação genômica, sendo uma das mais consistentes encontrada nos polimorfismos dos genes que codificam o fator de crescimento e diferenciação- 5 (GDF-5), o qual é um membro da família morfogenética óssea que participa do desenvolvimento articular²⁶. Mutações no GDF-5 levam a OA devido alterações estruturais da articulação. Outros estudos apontam múltiplos genes individuais contribuindo para um pequeno aumento do risco de desenvolvimento da OA, sugerindo uma participação poligênica na sua patogênese^{19,20,29-32}.

Mediadores inflamatórios atuam como condutores da destruição tecidual articular. Estudos iniciais apontaram a habilidade da interleucina-1 (IL-1) e do fator de necrose tecidual- α (TNF- α) em estimular a atividade catabólica que culmina na destruição da matriz cartilaginosa. No entanto posteriormente foram identificadas outras citocinas presentes em maiores concentrações no líquido sinovial de pacientes com OA, como a IL-6, proteína quimiotática de macrófago (MCP-1), proteína interferon-induzida (IP-10) e monocina induzida por interferon (MIG)³³. No entanto, na busca pelos principais responsáveis pela mediação do dano articular inicial que poderiam servir como alvo de intervenção terapêutica e prevenção, algumas evidências apontam o papel da ativação da resposta imune inata como deflagradora do processo destrutivo na cartilagem articular^{34,35}. Muitas das vias pró-inflamatórias e catabólicas atuantes na OA envolvem a ativação da família de reguladores transcricionais do fator nuclear ativador de células B (NFkB)³⁶. Outra via de sinalização importante na patogênese da OA é a via WNT. A conexão entre a metaloproteinase óssea, as proteínas morfogenéticas do osso (BMPs), a via WNT e a OA é sugerida pelo conceito de que nesta há envolvimento entre o osso subcondral (onde BMPs e via WNT estão ativas) e a cartilagem adjacente¹⁹. BMP2 e TGFB produzidos localmente na articulação parecem ser os principais mediadores da formação osteofitária. Excessiva ativação da via Wnt-beta catenina na cartilagem promove hipertrofia de condrócitos e expressão de enzimas de degradação da matriz^{19,32}. Achados sugerem que em alguns casos a OA se origina no osso subcondral em vez de na cartilagem articular²⁰.

1.1.3 Métricas da osteoartrite

Para o diagnóstico da OA concorrem a presença obrigatória de sintomas complementada por exames de imagem, os quais são mais necessários para casos em que o diagnóstico não está claro, em que outras possibilidades precisam ser afastadas, e para sistemas de graduação. Na coluna vertebral, a osteoartrite das articulações facetárias usualmente coexiste com o fenômeno de degradação discal. O conjunto de alterações das articulações interfacetárias e intervertebrais nos exames de imagem é denominado espondilose. Importante ressaltar que o termo espondilose diz respeito a alterações compatíveis com as verificadas na osteoartrite nos exames de imagem da coluna vertebral, independente da presença ou não de sintomas. Via de regra, o segmento intervertebral, é o escolhido para compor os critérios de classificação do processo, uma vez que é uma topografia mais facilmente analisável nos métodos de imagem³⁷.

As principais modalidades de imagem utilizadas são radiografia simples, ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia. Embora técnicas mais modernas tenham se desenvolvido, a radiografia ainda é o método mais utilizado, pela ampla disponibilidade e baixo custo. Em 1957 surgiu o primeiro atlas com objetivo de padronizar o estadiamento da OA³⁸. Essa classificação, denominada de Kellgren e Lawrence (KL) é utilizada até hoje, sendo a versão mais recente revisada e publicada em 2007 pela OARSI- Osteoarthritis Research Society International³⁹. Ela leva em consideração a presença e tamanho de osteófitos, o espaço articular e o aumento de densidade óssea subcondral numa avaliação radiográfica^{38,40}. O padrão internacional considera alterações compatíveis com OA com escore KL a partir do estágio II³⁹.

O escore KL define espondilose radiográfica em cinco categorias: KL grau 0, sem características radiográficas de OA³⁹; KL grau I, com osteófitos mínimos; KL grau II, osteófitos definidos, com alguma esclerose da parte anterior do platô vertebral; KL grau III osteófitos pronunciados, com esclerose do platô vertebral e discreta redução do espaço discal; KL grau IV, osteófitos grandes, marcada esclerose do platô vertebral e acentuada redução ou ausência do espaço discal.

1.2 Osteoporose

1.2.1 Aspectos epidemiológicos

A OP é a segunda causa de morbidade musculoesquelética no idoso⁴¹. Com o avanço da idade ocorre redução da densidade mineral óssea (DMO) e aumento da prevalência de OP. Nos Estados Unidos, Europa e Japão estima-se que a OP afete 75 milhões de pessoas⁴². Pelos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), 30% das mulheres caucasianas na pós-menopausa tem OP no quadril, coluna lombar ou antebraço distal, e aos 80 anos 70% das mulheres apresentarão OP em um desses sítios⁴³. No cenário mundial de transição demográfica, o Brasil ocupa um dos lugares de mais acelerado envelhecimento populacional⁴⁴. Estudos brasileiros em mulheres na pós-menopausa têm mostrado prevalência de osteoporose em torno de 25%⁴⁵ e mortalidade para fratura de quadril em torno de 21%-30%^{46,47}. Um estudo da mesma coorte brasileira de idosos do presente projeto apontou incidência de fraturas vertebrais em 40,3/1.000 pessoas-ano em mulheres e 30,6/1.000 pessoas-ano em homens⁴⁸, com incidência marcadamente aumentada em grupos superiores a oitenta anos em ambos os sexos. Ainda outro estudo também da mesma coorte apontou como fatores de risco adicionais para quedas, a perda acelerada de DMO em quadril e deficiência de vitamina D⁴⁹.

1.2.2 Fisiopatologia

A OP é caracterizada pela redução da resistência óssea, predispondo a maior risco de fraturas. Contribuem para essa redução óssea não somente a diminuição da densidade mineral óssea (DMO), mas também inúmeros fatores como: tamanho ósseo reduzido, arquitetura óssea desfavorável, rupturas na microarquitetura óssea, porosidade do osso cortical, qualidade comprometida do material ósseo e reduzida viabilidade de osteócitos⁴².

São fatores de risco para ocorrência de OP: reduzido pico de massa óssea (influenciado por fatores genéticos, étnicos e ambientais), idade avançada, deficiência hormonal (em especial queda estrogênica após a menopausa), perfil de citocinas, reduzida viabilidade de osteócitos e corticoterapia.

De particular interesse para posterior compreensão e discussão da associação entre OA e OP serão detalhados o papel do envelhecimento e do perfil de citocinas.

Idade avançada e redução estrogênica são os fatores mais críticos para desenvolvimento de OP. A contribuição individual de cada um destes fatores é clinicamente difícil de ser avaliada, uma vez que quase sempre eles se sobrepõem nas populações em análise. Achados em modelos animais sugerem que efeitos do envelhecimento independem da queda hormonal atuando por meio de mecanismos moleculares distintos⁵⁰. Em ambos os sexos o balanço entre formação e reabsorção óssea se torna negativo com o envelhecimento. Homens tem menos tendência a desenvolverem OP, pois atingem maior pico de massa óssea e a perdem mais lentamente devido à ausência da queda abrupta na produção hormonal. A perda de osso trabecular se inicia mais precocemente, influenciada pela queda hormonal já na perimenopausa. Aos 90 anos as mulheres terão perdido 55% e os homens 46% do pico da massa óssea atingido para o tipo trabecular, enquanto para osso cortical a perda é de 25% para mulheres e 18% para os homens nessa faixa etária⁵¹. Após os 65 anos predomina a perda de osso cortical em ambos os sexos, e, portanto, as fraturas de ossos longos⁵². Além da perda da massa óssea, o envelhecimento aumenta o risco de fraturas por outros fatores, como aumento da porosidade óssea cortical, aumento do estresse oxidativo, redução da força muscular (que afeta a remodelação óssea e aumenta o risco de quedas) e da propriocepção.

O aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio na medula óssea que decorre do envelhecimento e queda estrogênica está associado à expansão de linfócitos B e T, ativação de NFκB, aumento da produção de citocinas osteoclastogênicas, incluindo IL6, IL-7, TNF, prostaglandina E-2 (PGE2), fator estimulador de colônia de macrófagos (GM-CSF), e receptor do ativador do ligante NFκB (RANKL).

1.2.3 Marcadores bioquímicos

Marcadores séricos do remodelamento ósseo são moléculas que refletem modificações pós-translacionais do colágeno, sendo um método não invasivo de acessar o *status* metabólico do osso. São divididos em marcadores de formação (derivados da síntese de colágeno tipo I) e de reabsorção (produtos da atividade osteoclástica e da degradação do colágeno tipo I). Clinicamente são validados para utilização, sobretudo, no monitoramento da terapia formadora e antirreabsortiva em OP pós-menopausa: fosfatase alcalina óssea, osteocalcina total,

propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo I (P1NP) como marcadores da formação e telopeptídeos amino (NTX) e carboxiterminais (CTX) do colágeno tipo I como marcadores da reabsorção óssea.

1.2.4 Papel dos nutrientes: Cálcio e vitamina D

Alguns nutrientes são fundamentais para o metabolismo ósseo, dentre os quais como principais estão o cálcio e a vitamina D.

A ingesta diária de cálcio durante o desenvolvimento contribui para o pico de massa óssea, o que afeta diretamente a DMO e indiretamente o risco de fraturas no futuro⁵³. O aporte de cálcio e também vitamina D retarda a perda óssea na pós-menopausa e alguns estudos demonstram que a suplementação destes reduz o risco de fraturas por fragilidade⁵⁴. Deficiência de vitamina D (níveis de 25-hidroxivitamina D <20 ng/mL pelo Institute of Medicine ou <30 ng/mL pela Sociedade Internacional de Endocrinologia) tem forte papel na osteoporose, tanto por acarretar maior taxa de perda óssea, quanto pelo seu papel na sarcopenia, o que afeta força muscular e equilíbrio, aumentando risco de quedas e fraturas.

1.2.5 Métricas da osteoporose

A OP é definida pela OMS⁴² em mulheres pós-menopausa e homens acima de 50 anos por um *T-score* igual ou inferior a -2,5 em fêmur proximal ou coluna lombar ou terço distal de rádio na densitometria óssea. Também existe a definição clínica quando se confirma fratura por fragilidade mesmo sem a presença de escores de osteoporose na densitometria. O *T-score* reflete o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média em adultos jovens saudáveis. Para mulheres pré-menopausa e homens abaixo de 50 anos é usado com mesmo objetivo o *Z-score*, que por sua vez reflete o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média em população de mesma idade.

1.3 Associação entre osteoartrite e osteoporose

A relação entre OA e OP desperta interesse e vem sendo investigada há muito tempo⁵⁵. Embora ambas sejam muito prevalentes e tenham incidência aumentada com a idade, o envolvimento ósseo parece ser antagônico nelas: aumento de densidade ou esclerose do osso subcondral na OA, enquanto na OP ocorre redução da DMO e fragilidade óssea. Os diferentes fatores de risco inicialmente também sugerem associação inversa entre elas. No entanto, há extensa controvérsia nos achados de estudos desta complexa relação, tanto em sítios periféricos quanto na coluna vertebral.

Em diversos grandes estudos sistemáticos pioneiros no assunto^{14,55,56,57,58,59}, quando avaliadas de forma transversal, OA e OP se mostraram inversamente associadas. Esses estudos demonstram que pacientes afetados pela OA apresentam maior densidade mineral óssea (DMO) na coluna vertebral e em ossos periféricos, o que os protegeria da ocorrência de OP. As diferenças antropométricas entre perfis de pacientes acometidos por OA (maior compleição física) e por OP (menor compleição física) contribuem para estabelecimento de diferentes fatores de risco para cada uma, o que parece endossar essa dissociação. Indivíduos com OA tendem não apenas a ter maior DMO, como também maiores medidas geométricas do esqueleto e maiores diâmetros de ossos longos e de trabéculas⁶⁰, isso confere maior resistência óssea e, portanto, menor tendência a fraturas por fragilidade. Assim, as diferenças ósseas entre pacientes com OA e OP não são relacionadas apenas à composição e estrutura tecidual, mas também a fatores anatômicos.

No entanto, quando estudada de forma longitudinal, a associação entre essas doenças não é tão simples, com outros estudos tendo encontrado, inclusive, associação direta entre OA e OP⁶¹

Um dos pontos que leva à controvérsia é a avaliação de diferentes ossos. A DMO medida no esqueleto apendicular resultou menor em ossos de articulações afetadas por OA, particularmente na extremidade superior^{62,63,64,65}. Em relação à evolução desses pacientes, há divergências quanto à influência da topografia da OA na velocidade de perda de massa óssea com o tempo. Já se verificou, por exemplo, menor perda de massa óssea na OA de joelhos enquanto na OA de mãos não houve influência^{66,67,68}. A maior DMO, em particular em coluna lombar, mas não no quadril, foi relacionada à maior incidência de OA de joelho, sem estar relacionada, no entanto, à sua progressão^{6,14,67,69,70,71}. Por outro lado, a menor DMO na coluna

foi associada a menor incidência de OA em joelho (Hart, 2002). Ainda, nos estudos que demonstraram aumento de DMO em pacientes com OA, essa maior massa óssea parece não proteger contra fraturas osteoporóticas nas articulações acometidas, provavelmente devido à associação com instabilidade postural e redução de massa muscular características em pacientes com OA^{68,72,73,74}.

Por fim, parte da divergência encontrada nestes dados pode ser atribuída à dificuldade na padronização de métricas utilizadas na classificação da OA, em especial na coluna. Ocorre diferença nesses resultados a depender do parâmetro usado para definir OA: presença de osteófitos ou redução de espaço discal^{56,75}.

É provável que o achado de uma associação inversa entre OA e OP nos estudos seccionais se explique pelo fato de que a OA esteja associada à formação óssea (esclerose subcondral e formação de osteófitos), o que tende a aumentar DMO local. Em contraste, uma vez estabelecida a OA, a dor e a redução da mobilidade tendem a reduzir o *turnover* ósseo e, por conseguinte, a massa óssea, em particular do membro afetado. Além disso, nessa situação, o risco de fratura aumenta pelo fato de que a OA acarreta instabilidade postural e redução de força muscular⁷⁶.

Assim, em face do exposto, permanecem lacunas no conhecimento na associação entre essas duas importantes doenças. Um dos principais pontos a serem elucidados é se a presença de OA realmente se relaciona a uma maior DMO, e, se este fato interferiria na prevalência de fraturas nas articulações afetadas pela OA^{65,66}.

1.4 Evidências que suportam a associação inversa entre espondilose lombar e osteoporose

Desde 1972 Foss e cols⁵⁵ observaram que pacientes com maior compleição corporal e maior nível de atividade física tendem a ter OA, e mulheres magras e menores tendem a ter menor DMO, e, portanto, OP, provavelmente porque maior estresse e atividade física aumentam a massa óssea tanto local quanto sistêmica. O aumento da massa óssea leva a perda de resiliência do osso subcondral, e assim, reduz sua capacidade de amortecer impactos, culminando com dano à cartilagem. Posteriores evidências de que no processo osteoartítico há aumento da atividade metabólica óssea subcondral antes da degradação da cartilagem⁷⁷, e o espessamento do osso subcondral precedente à fibrilação da cartilagem⁷⁸ corroboram uma

maior densidade mineral nos ossos acometidos por OA. No entanto, apesar de apresentar maior DMO, o osso subcondral na OA é menos mineralizado²², pois tem maior taxa de *turnover* local, com maior proporção de osteoide e osso jovem não mineralizado⁶⁰, e um maior número de trabéculas e menor separação entre elas^{23,60}. Estudos com histomorfometria HR-pQCT acharam diferenças significantes em volume ósseo, taxa volume ósseo/volume tecidual e espessura trabecular entre cabeças de fêmur com OA e com fratura osteoporótica^{79,80,81}. É possível que indivíduos com maior DMO sejam “formadores ósseos” e, portanto, tenham maior tendência a produzir osteófitos⁵⁶. Esta tendência a formação óssea pode ser explicada por níveis circulantes mais elevados de fatores estimuladores ósseos. Dequeker e cols⁸² encontraram maior concentração de IGF-I e TGF- β na matriz de crista ilíaca em pacientes com OA de mão, e de TGF- β em osso subcondral de pacientes com OA de quadril, e Lloyd et al⁸³ encontraram um maior nível de IGF-I no sangue de pacientes com OA de joelhos ou de interfalângicas distais, sugerindo que o aumento de densidade óssea em pacientes com OA pode refletir um aumento biossintético global da atividade dos osteoblastos nesses pacientes. A via de sinalização Wnt / B-catenina está envolvida na regulação do desenvolvimento e funcionamento de osteoblastos⁶² e condrócitos⁶⁹, e polimorfismos de genes que codificam antagonistas Wnt têm sido associados com OA do quadril^{75,84} e joelho⁸⁵, bem como com um fenótipo de alta densidade mineral óssea^{63,64}. Já foi demonstrado em fenótipos de elevada densidade mineral óssea que a mesma está associada à OA em articulações que não suportam peso, independente do IMC, nesse caso caracterizada por osteófitos, consistente com um fenótipo de formação óssea, em vez de redução de espaço articular⁸⁶. Também há demonstração de uma maior atividade da via Wnt em osso e culturas de osteoblasto de pacientes com OA, do que em pacientes com fraturas osteoporóticas de quadril⁸⁷, sugerindo envolvimento desta via não apenas na distorção da cartilagem, mas também nas alterações subcondrais.

Existem evidências também de um pano de fundo genético comum às vias de formação óssea que liga essas doenças. Astrom e cols⁸⁸ encontraram um risco reduzido de fratura de quadril em mães de pacientes com OA de quadril. Naganathan e cols⁸⁹ verificaram pico aumentado de massa óssea em quadril de filhas de mães com OA de mãos. Em seu estudo com 574 pares de gêmeas, Antoniades e cols⁹⁰ verificaram que pacientes com osteófitos em quadril tinham maior DMO em colo femoral que suas irmãs não afetadas pela OA. Morrison e cols⁹¹ demonstraram que variantes alélicas comuns no gene que codifica o receptor da vitamina D podem ser usadas para prever diferenças na densidade óssea, respondendo por até 75% do efeito genético total na densidade óssea em indivíduos saudáveis. Mulheres japonesas com osteófitos

vertebrais apresentam maior prevalência de alelo C na determinação dos genótipos da TGF- β 1 do que as com osteoporose⁹².

É reconhecido que o processo de remodelação óssea ocorrido na OA, que ocasiona esclerose subcondral e formação de osteófitos, leva ao aumento de DMO local. No entanto, há evidências de que o aumento de DMO na osteoartrite ocorra mesmo em locais distintos. Gotfredsen e cols⁹³ verificaram que pacientes com OA de quadril apresentavam DMO aumentada em coluna, braço, crânio e costelas. Gevers e cols⁹⁴ encontraram alterações de bioquímica sérica e também na mineralização óssea em crista ilíaca de pacientes com OA de mãos, Naganathan e cols⁸⁹ verificaram aumento de concentração sérica de osteocalcina, e de IGF I e II e TGFB em crista ilíaca de pacientes com OA de mãos.

Em consonância com estes achados, outros estudos que analisaram sítio vertebral também encontraram maior densidade óssea em indivíduos com EL. Esses achados não parecem depender de alterações locais, como a formação de osteófitos ou esclerose do platô vertebral adjacente. No estudo de Chingford¹⁴ conclui-se que, após ajuste da DMO da coluna vertebral pela presença de osteófitos, o resultado de associação inversa entre EL e OP não se alterou. Outros autores⁹⁵ verificaram que as pontuações baseadas em cada um dos achados radiográficos verificados na osteoartrite (quer osteófitos, quer esclerose óssea, quer redução do espaço discal, quer pontuação total do escore KL), foram individualmente correlacionados com maior DMO da coluna lombar. Ainda nessa linha, observou-se⁷⁵ que a magnitude da redução do espaço discal estava correlacionada a um aumento da DMO vertebral, e esses achados poderiam ser mediados por uma menor taxa de reabsorção óssea, conforme demonstrado por redução de biomarcadores séricos e urinários nestes pacientes. Também já foi encontrada associação entre degeneração discal por meio de método quantitativo de RNM e DMO aumentada em quadril e coluna lombar⁹⁶.

Estudos de coorte também reforçam a ligação entre aumento de DMO e incidência de osteoartrite, não só localmente, mas em sítios articulares distintos. No estudo de Baltimore⁶⁷ verificou-se que uma maior DMO de coluna estava associada a maior risco de se desenvolver OA radiográfica incidente em joelho. Achado semelhante foi verificado por outros autores⁶⁸, uma maior DMO estava associada a maior risco de se desenvolver OA radiográfica de joelho, verificada por meio de escore de redução de espaço articular. O estudo de Roterdã⁷⁰ avaliou que DMO sistêmica elevada no início do estudo estava associada ao aumento da incidência e progressão da OA radiográfica do joelho em homens e mulheres, enquanto uma fratura vertebral prévia teve efeito protetor na incidência e progressão da OA de joelhos. Teichtahl e

colaboradores verificaram que, em pessoas de meia-idade sem doença clínica do joelho, uma DMO sistêmica mais elevada foi associada a aumento do dano precoce à cartilagem do joelho⁹⁷. O estudo de Miyama⁹⁸ concluiu que a presença de OP vertebral (mas não em quadril) reduziu a incidência de EL radiográfica após 10 anos de seguimento.

Dessa forma, verifica-se que existem inúmeros e complexos mecanismos envolvidos nos processos ósseos em cada uma dessas prevalentes doenças esqueléticas, além de um razoável grau de dúvidas e controvérsias no que tange ao tipo de relação entre ambas. Compreender a relação entre densidade mineral óssea e osteoartrite tem potencial para esclarecer o papel desempenhado pelo osso na patogênese da OA e pode ter importantes implicações terapêuticas futuras⁹⁹.

2 JUSTIFICATIVA

Embora a associação entre as duas doenças tenha sido razoavelmente explorada na literatura, ainda existem lacunas consideráveis, principalmente na topografia da coluna lombar, particularmente nas diferenças entre os sexos e no grau da EL. Também não existem dados em relação à população brasileira.

Por outro lado, os dados necessários para um estudo brasileiro dessa natureza já estão disponíveis na casuística do SPAH, uma coorte de idosos brasileiros¹⁰⁰, realizado com objetivo inicial de se avaliar osteoporose. No SPAH, a disponibilidade das radiografias permitiu a determinação de fraturas vertebrais bem como a avaliação da presença de espondilose intervertebral e sua classificação pelo escore de Kellgren e Lawrence, um método já consagrado para a classificação da osteoartrite. A proposta de graduar os achados de espondilose por esse escore não foi explorado por nenhum estudo prévio sobre o assunto e que permite estudar com maior acurácia a relação entre esse processo e a osteoporose e densidade mineral óssea. Outros estudos também não avaliaram a participação de variáveis como quedas, tabagismo e atividade física na associação EL e OP. Além disso, poucos estudos analisaram dados bioquímicos relacionados ao metabolismo ósseo entre casos de EL e OP¹⁰¹⁻¹⁰³. Finalmente, a presença de fraturas vertebrais foi avaliada em apenas um estudo¹⁰⁴. Um melhor conhecimento destas doenças musculoesqueléticas e compreensão de sua frequência, distribuição, comorbidades e associações na população brasileira poderia ser bastante útil para servir de base para que se planejem medidas de prevenção, controle e tratamento mais precisos.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo é avaliar a associação entre presença e graduação de EL e OP em uma população representativa de idosos brasileiros.

O objetivo secundário é avaliar as relações entre essas doenças e parâmetros demográficos e antropométricos (sexo, idade, IMC), laboratoriais e bioquímicos (PTH, cálcio, fósforo, vitamina D, marcadores do remodelamento ósseo), e outros fatores como fraturas, quedas, atividade física, uso de álcool e tabaco.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

O estudo consiste em uma avaliação transversal de uma coorte de idosos da comunidade, representativa da população brasileira. Por meio da análise das radiografias laterais de coluna lombar foi determinada a prevalência de espondilose lombar, sua graduação e sua relação com a DMO vertebral e de fêmur, bem como a presença de fraturas de fragilidade. Além disso, foram estabelecidas correlações entre EL e parâmetros biométricos, laboratoriais, hábitos e comorbidades.

4.2 População do estudo *São Paulo Ageing & Health*

Este estudo foi baseado em dados do *São Paulo Ageing & Health (SPAH)*, uma coorte composta por idosos da comunidade, com 65 anos ou mais, recrutados em um primeiro momento entre 2005 e 2007 e depois novamente entre 2010 e 2012, melhor descrita previamente¹⁰⁰. Inicialmente, entre 2005 e 2007, foram identificados por meio de registros do censo todos os idosos residentes nas 66 áreas do distrito do Butantã, parte ocidental da cidade de São Paulo. A distribuição de características demográficas como faixa etária, sexo e classe social foi semelhante à da população brasileira¹⁰⁵. Foram incluídos apenas idosos, com 65 anos ou mais, ativos e independentes. Todos os indivíduos foram avaliados por meio de questionário específico aplicado por um entrevistador, contendo informações sobre a presença de comorbidades, hábitos de vida, exames laboratoriais, além de densitometria óssea e radiografias de coluna torácica e lombar. Foram elegíveis os participantes com disponibilidade de radiografia da coluna lombar em perfil. Assim, de um total de 707 indivíduos da coorte, 616 cumpriram essa condição. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE: 21871219.0.0000.0068), e todos os participantes assinaram termo de consentimento informado (APÊNDICE A).

4.3 Dados clínicos

O questionário verificou comportamentos de vida e saúde, incluindo tabagismo (se nunca fumou ou fumo pregresso ou corrente), consumo de álcool (≥ 3 doses/dia ou menos), história prévia de fratura por fragilidade após os 50 anos (em coluna, quadril, úmero, antebraço e costela), história de quedas no ano anterior¹⁰⁶, escore de atividade física (baixo ou moderado a alto)¹⁰⁷. A altura, o peso e índice de massa corpórea de cada participante foram medidos segundo protocolos padrão.

4.4 Avaliação laboratorial

Amostras de sangue foram coletadas em jejum (entre 8 e 10 da manhã) no mesmo dia da realização da densitometria e radiografias. Foram armazenadas a -70 graus Celsius para análise posterior. Para análise do marcador de reabsorção óssea telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) e do paratormônio intacto (PTH) foi utilizado o sistema de eletroquimioluminescência automatizado da Roche (E411, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Os seguintes coeficientes de variação (CV) foram obtidos: 2,5% para CTX e 2,3-5,1% para PTH¹⁰⁸. A concentração sérica de vitamina D (25OHD) foi mensurada utilizando radioimunoensaio (DiaSorin, Stillwater, MN, USA), com limite mínimo detectável de 5 ng/mL. O CV intra- e inter-ensaio do laboratório foi de 10,5 e 17,8% respectivamente. Foram verificados também valores séricos de cálcio total e fósforo.

4.5 Aferição da densidade mineral óssea e fraturas

A DMO e a composição corporal foram determinadas por meio de absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA). As medidas foram realizadas na coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total usando-se equipamento densitométrico Hologic QDR 4500A (Hologic Inc. Bedford, MA, EUA, Discovery model), baseado no protocolo padrão da International Society for Clinical Densitometry (ISCD)¹⁰⁹. Fratura vertebral foi definida pelo método semiquantitativo de Genant¹¹⁰.

Foram considerados os critérios abaixo para a análise dos dados:

1. Critério de osteoporose densitométrica pela OMS: T-score $\leq$ -2,5 em coluna e fêmur (colo femoral ou fêmur total)
2. Critério clínico de osteoporose: T-score $\leq$ -2,5 em coluna, colo femoral ou fêmur total ou presença de fraturas de fragilidade (vertebrais e não vertebrais)
3. Presença de fraturas de fragilidades, consideradas no seu conjunto e separadamente: vertebrais e não vertebrais (fêmur proximal, antebraço distal, costelas, úmero)

4.6 Aferição e graduação da espondilose

Foram analisadas radiografias da coluna lombar em perfil disponíveis de 616 indivíduos do estudo SPAH com objetivo de se determinar o grau de espondilose lombar de cada nível intervertebral de L1-L2 a L4-L5 por meio do escore de Kellgren Lawrence¹¹¹⁻¹¹² (Quadro 1). A aferição foi realizada por dois avaliadores médicos reumatologistas treinados e cegos para os demais dados. A avaliação da variabilidade de graduação intraobservador e interobservador foi testada. Para tanto, 50 radiografias selecionadas aleatoriamente foram avaliadas por dois observadores. Após duas semanas, uma nova leitura foi realizada pelo segundo observador, com o índice kappa respectivamente 0,837 e 0,903 intra e interobservador, denotando alta concordância.

Quadro 1 – Escore radiográfico de Kellgren & Lawrence

Graduação da EL	Osteófitos	Esclerose subcondral	Redução do espaço discal
KL 0	Ausentes	Ausente	Ausente
KL 1	Duvidosos	Ausente	Ausente
KL 2	Definidos	Discreta	Possível
KL 3	Acentuados	Marcada	Moderado
KL 4	Acentuados	Marcada	Acentuada

EL: Espondilose lombar; KL: Kellgren e Lawrence

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Também foi avaliada a presença de achados comumente associados à EL: fenômeno do vácuo (imagem radiolúcida na topografia de disco intervertebral ao raio X), hiperostose esquelética difusa idiopática (DISH) (ossificação grosseira em pelo menos 4 níveis vertebrais na incidência radiográfica lateral de coluna) e listese intervertebral (deslizamento de um corpo vertebral em relação ao outro).

Após o estabelecimento do escore KL (0, 1, 2, 3 ou 4) em cada uma das articulações intervertebrais consideradas: L1-L2, L2-L3, L3-L4 e L4-L5, com a finalidade de aumentar a sensibilidade das análises, foram estabelecidos 4 critérios para a graduação conjunta desses 4 níveis, conforme o Quadro 2:

Quadro 2 – Graduação da espondilose lombar

Categorias para graduação da EL	Caracterização
Presença de EL (KL$\geq$2)	Escore KL $\geq$ 2 em pelo menos um nível intervertebral
EL acentuada em pelo menos 1 nível (KL$\geq$3)	Escore KL $\geq$ 3 em pelo menos um nível intervertebral
EL acentuada nos 4 níveis vertebrais (ΣKL$>$8)	Soma do escore KL dos 4 níveis vertebrais (0 a 4 em cada um) acima de 8. A soma pode variar de 0 a 16

EL: Espondilose lombar; KL: Kellgren e Lawrence

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Estabeleceu-se para a classificação o valor de corte de 8 para a somatória dos escores de KL nos 4 níveis vertebrais com base na mediana da amostra.

Uma vez que a prevalência e grau, tanto dos aspectos ligados à espondilose, quanto aos ligados aos parâmetros densitométricos ósseos, foram bastante distintos entre os sexos, optou-se por apresentar os resultados de modo separado para homens e mulheres.

4.7 Análise estatística

Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP) ou porcentagens. A variabilidade inter-observador para análise das radiografias de coluna foi submetida à análise kappa, como previamente relatado¹¹³.

Foram utilizados testes de hipóteses paramétricos e/ou não paramétricos de acordo com as variáveis analisadas (quantitativas ou qualitativas), distribuição dos dados, homogeneidade ou heterogeneidade das variáveis¹¹⁴⁻¹¹⁵.

Para as variáveis contínuas, a comparação entre os gêneros foi realizada por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da Normalidade, Levene para homogeneidade das variâncias e Teste T ou Mann-Whitney para variáveis contínuas.

Para variáveis discretas os testes de Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher. A correlação de Pearson foi utilizada para verificar a relação entre EL e OP.

Para a definição do melhor ponto de corte nas curvas ROC, utilizou-se o Youden Index¹¹⁶ adotando-se o maior valor possível do mesmo e os melhores pontos de corte da sensibilidade e especificidade, respeitando-se um mínimo de 0,5 para sensibilidade e especificidade.

Significância estatística foi definida como $p < 0.05$. As análises foram realizadas usando-se o programa IBM SPSS, versão 20 para Windows.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características da população

A população estudada foi composta por 381 mulheres e 235 homens (Tabela 1). A média de idade foi 72,8 anos (DP 4,6) para mulheres e 72,2 anos (DP 4,6) para homens ($p>0,05$). A média de IMC foi 29,0 (DP 5,4) para mulheres e 26,6 (DP 4,1) para homens ($p<0,01$). A prevalência de OP foi 58% para mulheres e 30,2% para homens ($p<0,01$). A prevalência de osteopenia foi de 29,3% e 52,3% e para mulheres e homens, respectivamente ($p<0,01$). A prevalência de fratura vertebral e não vertebral foram similares nas mulheres e homens (respectivamente 24,9% vs 27,6%, $p=0,45$ e 3,4% vs 4,4%, $p=0,16$). A presença de $KL \geq 2$ foi de 76,6% para mulheres e 92,3% para homens ($p<0,01$). Já a presença de $KL \geq 3$ foi de 28,9% e 36,6%, respectivamente ($p<0,01$). A prevalência de $\Sigma KL > 8$ foi 19,9% para mulheres e 25,1% para homens ($p<0,01$). A prevalência de quedas entre as mulheres foi 38% e entre os homens 26% ($p<0,01$). A prevalência de tabagismo (atual ou passado) foi de 64% para mulheres e 38% para homens ($p<0,01$). Já o consumo de álcool ≥ 3 U/d não teve diferença entre os sexos (5,5% para mulheres e 33% para homens, $p=0,6$), bem como a prevalência de sedentarismo (5% para mulheres e 9% para os homens, $p>0,05$). A prevalência de fenômeno do vácuo, DISH e listese foram baixas e sem diferenças entre mulheres e homens (respectivamente, 2,3% vs 1,3%; $p=0,55$, 15,2% vs 13,6%; $p=0,58$ e 6,5% vs 2,9%; $p>0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características da população.

	Mulheres (381)	Homens (235)	p
Idade (anos/ $\pm$ DP)	72,8 (4,6)	72,2 (4,6)	>0,05
IMC (Kg/m² /$\pm$ DP)	29,0 (5,4)	26,6 (4,1)	<0,01
OP (DMO$\leq$-2,5)	221 (58%)	71 (30,2%)	<0,01
Osteopenia	112 (29,3%)	123 (52,3%)	<0,01
Fraturas	108 (28,3%)	73 (31%)	0,53
Fratura vertebral	95 (24,9%)	65 (27,6%)	0,45
Fratura não vertebral	13 (3,4%)	8 (4,4%)	0,16
EL presente (KL$\geq$ 2)	292 (76,6%)	217 (92,3%)	<0,01
EL acentuada:			
Em pelo menos 1 nível (KL$\geq$ 3)	110 (28,9%)	86 (36,6%)	<0,01
Nos 4 níveis (Σ KL> 8)	76 (19,9%)	59 (25,1%)	<0,01
Quedas	145 (38%)	61 (26%)	<0,01
Tabagismo (atual ou passado)	242 (64%)	89 (38%)	<0,01
Consumo de álcool ($\geq$3 U/d)	21(5,5%)	78 (33%)	0,6
Sedentarismo	19 (5%)	21 (9%)	>0,05
Fenômeno do vácuo	9 (2,3%)	3 (1,3%)	0,55
DISH	58 (15,2%)	32 (13,6%)	0,58
Listeses	25 (6,5%)	7 (2,9%)	>0,05

IMC: Índice de massa corpórea; OP: Osteoporose; DMO: Densidade mineral ósea; EL: Espondilose lombar; KL: Escore de Kellgren e Lawrence; DISH: *Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*.

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Foi realizada análise multivariada para as principais variáveis demográficas que pudessem interferir como possíveis fatores de confusão na associação entre EL e OP: idade, IMC, presença ou não de tabagismo e nível de atividade física, e nenhuma delas demonstrou influência nos resultados encontrados.

5.2 Associação entre espondilose lombar e osteoporose

5.2.1 Associação entre espondilose, osteoporose e fraturas

Verificou-se uma associação inversa entre EL e OP densitométrica, tanto para homens quanto para mulheres, em todos os critérios de graduação da EL, exceto para homens pelo critério $KL \geq 2$ (Tabela 2).

Na análise densitométrica apenas da coluna vertebral, a associação inversa entre EL e OP também persiste, exceto para homens pelo critério $KL \geq 2$.

Ao se considerar OP densitométrica em colo de fêmur ou fêmur total, observa-se associação inversa entre EL e OP para mulheres pelo critério $KL \geq 2$. Para os demais critérios de graduação da EL a associação não foi significativa.

Quando considerada OP densitométrica, ou presença de fraturas, verificou-se associação inversa entre EL e OP para mulheres pelo critério $KL \geq 2$, e $\Sigma KL > 8$. Para homens, a associação foi inversa somente pelo critério $\Sigma KL > 8$. Para os demais parâmetros a análise não foi significativa.

Não se verificou a associação da EL com fraturas, quer consideradas em conjunto, quer separadamente as vertebrais e não vertebrais.

Tabela 2 – Associação entre espondilose lombar e osteoporose sob diferentes critérios para cada condição.

OP	KL ≥ 2		KL ≥ 3		Σ KL > 8	
(OR-IC)	M	H	M	H	M	H
T-score $\leq -2,5$						
em coluna vertebral ou fêmur	0,498 (0,304-0,816)	0,853 (0,329-2,214)	0,541 (0,346-0,847)	0,529 (0,287-0,974)	0,446 (0,268-0,744)	0,281 (0,126-0,630)
P	< 0,01	0,74	< 0,01	0,04	< 0,01	< 0,01
T-score $\leq -2,5$						
em coluna vertebral	0,414 (0,254-0,673)	1,598 (0,451-5,665)	0,428 (0,269-0,670)	0,330 (0,151-0,720)	0,318 (0,185-0,546)	0,099 (0,023-0,423)
P	< 0,01	0,58	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
T-score $\leq -2,5$						
em colo de fêmur ou fêmur total	0,410 (0,255-0,659)	0,713 (0,246-2,063)	0,932 (0,575-1,483)	0,771 (0,384-1,551)	0,851 (0,494-1,466)	0,411 (0,164-1,029)
P	< 0,01	0,56	0,74	0,46	0,56	$> 0,05$
T-score $\leq -2,5$						
em coluna vertebral ou fêmur ou fratura	0,569 (0,328-0,988)	1,358 (0,550-3,358)	0,673 (0,417-1,084)	0,813 (0,478-2,655)	0,576 (0,34-0,978)	0,507 (0,277-0,929)
P	0,04	0,50	0,1	0,44	0,04	0,03
Somente fratura	0,927 (0,567-1,516)	2,066 (0,67-6,37)	1,128 (0,704-1,809)	1,51 (0,859-2,655)	0,99 (0,577-1,699)	0,941 (0,497-1,782)
P	0,76	0,19	0,61	0,15	0,97	0,85

M: Mulheres; H: Homens; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança; OP: Osteoporose; DMO: Densidade mineral óssea; EL: Espondilose; KL: Escore de Kellgren e Lawrence.

Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.2.2 Associação entre espondilose e T-score

Verificou-se para mulheres associação direta entre presença de $KL \geq 2$ e T-score vertebral ($p < 0,01$), T-score do colo de fêmur ($p = 0,04$) e T-score do fêmur total ($p = 0,04$). Houve também associação direta entre o T-score vertebral e $KL \geq 3$ ($p < 0,01$) e $\Sigma KL > 8$ ($p < 0,01$). Para homens verificou-se associação direta entre $KL \geq 2$ e T-score no colo de fêmur ($p = 0,04$), $KL \geq$

3 e T-score vertebral ($p < 0,01$) e Σ KL > 8 e T-score vertebral (0,01) e de fêmur total ($p = 0,03$) (Tabela 3, Figura 1, Anexos A e B).

Tabela 3 – Associação entre espondilose lombar e osteoporose considerando-se a média de T-score e diferentes graduações de espondilose lombar.

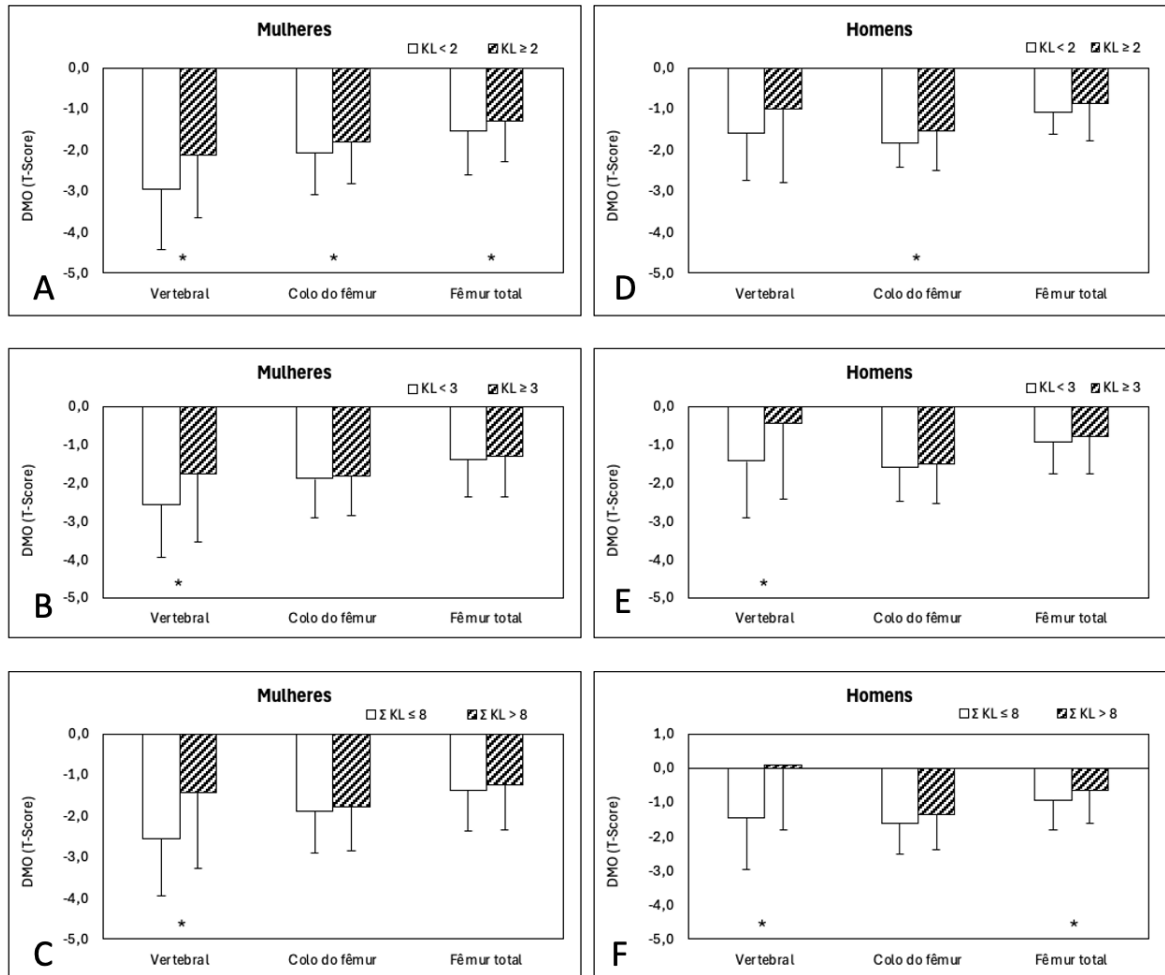
Mulheres									
T-score, média (DP)	KL $\geq$ 2			KL $\geq$ 3			Σ KL > 8		
	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	P
Vertebral	-2,1 (1,52)	-2,9 (1,46)	<0,01	-1,7 (1,79)	-2,5 (1,38)	<0,01	-1,4 (1,84)	-2,5 (1,38)	<0,01
Colo fêmur	-1,8 (1,01)	-2,0 (1,03)	0,04	-1,8 (1,03)	-1,9 (1,02)	0,6	-1,8 (1,08)	-1,9 (1,01)	0,37
Fêmur total	-1,3 (0,98)	-1,5 (1,07)	0,04	-1,3 (1,05)	-1,4 (0,98)	0,47	-1,2 (1,1)	-1,4 (0,98)	0,23

Homens									
T-score, média (DP)	KL $\geq$ 2			KL $\geq$ 3			Σ KL > 8		
	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	P
Vertebral	-1,0 (1,79)	-1,6 (1,17)	0,19	-0,4 (1,98)	-1,4 (1,49)	<0,01	0,1 (1,9)	-1,4 (1,52)	<0,01
Colo fêmur	-1,5 (0,96)	-1,8 (0,59)	0,04	-1,5 (1,02)	-1,6 (0,88)	0,52	-1,4 (1,02)	-1,6 (0,89)	0,07
Fêmur total	-0,9 (0,92)	-1,0 (0,54)	0,11	-0,8 (0,97)	-0,9 (0,85)	0,27	-0,6 (0,94)	-0,9 (0,87)	0,03

DP: Desvio padrão; KL: Escore de Kellgren e Lawrence

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Figura 1 – Diferença entre a média de T-score segundo a presença ou ausência de espondilose lombar sob diferentes graduações, para mulheres e homens.



DMO: Densidade mineral ósea; EL: Espondilose lombar; KL: Escore de Kellgren e Lawrence * $p < 0,05$.

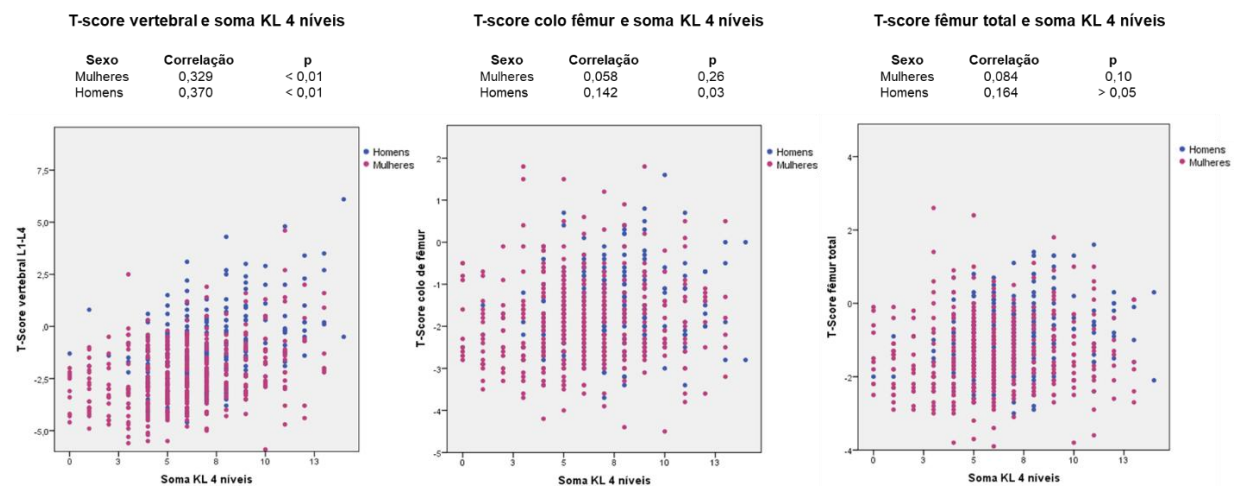
Fonte: Arquivo pessoal do autor

As mulheres apresentaram maior DMO vertebral em quaisquer dos critérios de graduação da EL (Figuras 1A, 1B e 1C). Elas também apresentaram uma maior DMO no fêmur para $KL \geq 2$ (Figura 1A). Já os homens apresentaram maior DMO vertebral nos casos de espondilose acentuada ($KL \geq 3$ e $\Sigma KL > 8$) (Figuras 1E e 1F) e maior DMO no colo do fêmur para $KL \geq 2$ (Figura 1D) e no fêmur total para $\Sigma KL > 8$ (Figura 1F).

5.2.3 Correlação entre T-score vertebral, de colo do fêmur e de fêmur total e soma de Kellgren e Lawrence nos 4 níveis vertebrais

Houve fraca correlação entre T-score da coluna vertebral com EL soma dos 4 níveis vertebrais para mulheres e homens. Houve correlação desprezível entre T-score de colo do fêmur para os homens e valor da soma dos 4 níveis vertebrais (Figura 2).

Figura 2 – Correlação entre T-score vertebral, de colo do fêmur e de fêmur total, e valor da soma de escore Kellgren e Lawrence nos 4 níveis vertebrais.

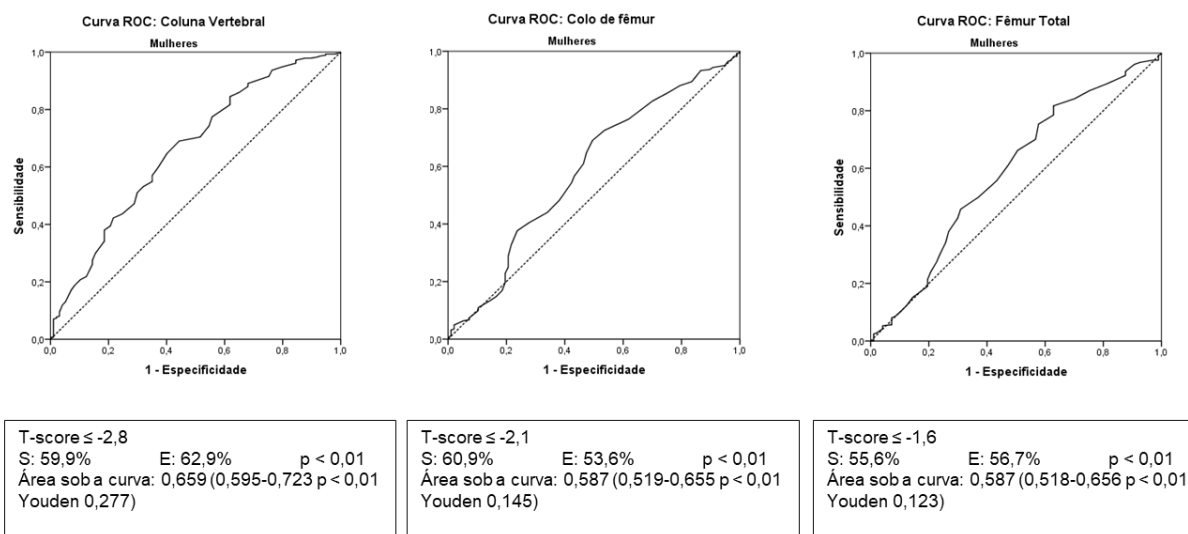


Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.2.4 Curvas Receiver Operating Characteristic

Utilizando-se a curva ROC, foram definidos pontos de corte em T-score segundo a graduação de EL para $KL \geq 2$, $KL \geq 3$ e $\Sigma KL > 8$. As curvas apresentadas são apenas as que obtiveram valor de p significativo para área sob a curva e pontos com maior índice de Youden, que avalia se o ponto de corte fornece um bom equilíbrio entre valores de sensibilidade e especificidade para determinado diagnóstico, considerando pontos em que esses parâmetros foram superiores a 50% (Figura 3).

Figura 3 – Curva *Receiver Operating Characteristic* com ponto de corte em T-score para presença de $KL \geq 2$: coluna vertebral, colo de fêmur e fêmur total, em mulheres.

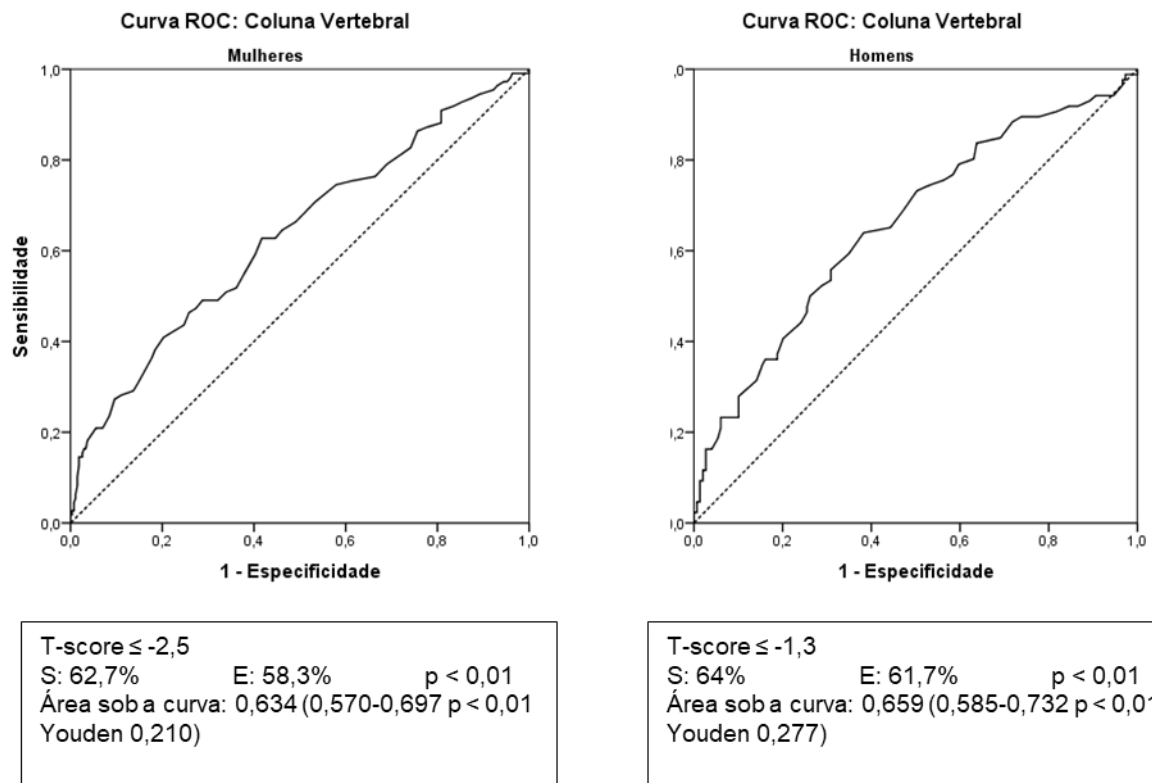


ROC: *Receiver Operating Characteristic*

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Para a separação entre presença ou ausência de $KL \geq 2$, considerando-se o T-score vertebral, de colo de fêmur e de fêmur total em ambos os sexos, a área sob a curva foi baixa, próxima a 0,6, gerando valores de sensibilidade e especificidade ao redor de 55-60% (Figura 4).

Figura 4 – Curva *Receiver Operating Characteristic* com ponto de corte em T-score para presença de $KL \geq 3$ em pelo menos 1 nível: coluna vertebral, em mulheres e homens

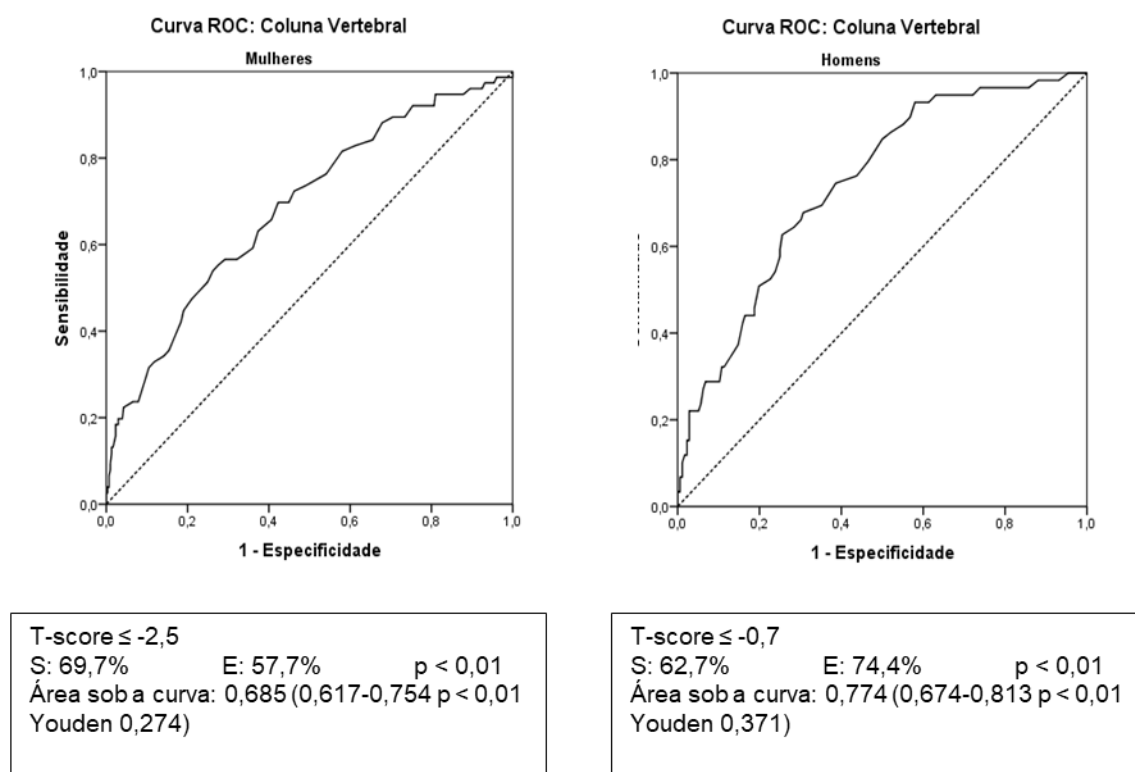


ROC: *Receiver Operating Characteristic*

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Para a separação entre presença ou ausência de $KL \geq 3$, a área sob a curva ficou acima de 0,6, gerando também sensibilidade e especificidade aproximada de 60% para separar pacientes de acordo com o T-score (Figura 5).

Figura 5 – Curva *Receiver Operating Characteristic* com ponto de corte em T-score para presença de $\Sigma KL > 8$: coluna vertebral, em mulheres e homens



ROC: *Receiver Operating Characteristic*

Fonte: Arquivo pessoal do autor

Para $\Sigma KL > 8$, uma área sob a curva próxima a 0,7, a sensibilidade e especificidade foram de aproximadamente de 70% para separar os participantes com ou sem $\Sigma KL > 8$ de acordo com o T-score.

5.3 Associação com parâmetros laboratoriais

Foram analisados parâmetros laboratoriais de bioquímica osteometabólica: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo, vitamina D, fosfatase alcalina, e de marcadores de remodelamento ósseo: CTX e P1NP. A análise tanto para homens quanto para mulheres não resultou em significância estatística para associação com as graduações de EL (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação entre parâmetros laboratoriais com graduações de espondilose lombar.

Mulheres									
Parâmetro (DP)	KL < 2	KL ≥ 2	P	KL < 3	KL ≥ 3	P	Σ KL≤8	Σ KL>8	P
N	97	284		271	110		305	76	
PTH	40,9 (16,4)	40,6 (17,7)	0,59	40,5 (16,9)	41,1 (18,5)	0,99	40,5 (17,2)	41,1 (18,3)	0,88
Cálcio	9,4 (0,5)	9,5 (0,5)	0,45	9,4 (0,5)	9,5 (0,4)	0,09	9,4 (0,4)	9,5 (0,5)	0,42
Fósforo	3,6 (0,5)	3,5 (0,5)	0,42	3,6 (0,5)	3,5 (0,4)	0,27	3,5 (0,5)	3,5 (0,4)	0,25
Vitamina D	18,9 (8,6)	18,6 (9,3)	0,52	19,2 (9,5)	17,4 (8,2)	0,14	19,2 (9,3)	16,8 (8,1)	0,06
Fosfatase alcalina	193,4 (58,2)	191,2 (63,4)	0,59	188,6 (52,8)	199,6 (80,1)	0,49	187,7 (51,8)	208,3 (90,8)	0,14
CTX	369,6 (235,9)	345,3 (226,6)	0,23	352,6 (229,5)	349,1 (228,8)	0,99	355,6 (230,5)	335,6 (223,5)	0,64
P1NP	63,7 (108,6)	53,1 (59,7)	0,32	53,2 (72,5)	62,1 (81,5)	0,21	53,6 (71,1)	64,6 (89,9)	0,39
Homens									
Parâmetro (DP)	KL < 2	KL ≥ 2	P	KL < 3	KL ≥ 3	P	Σ KL≤8	Σ KL>8	P
N	21	214		149	86		176	59	
PTH	36 (12,3)	36,8 (17)	0,82	37,1 (17,2)	36 (15,5)	0,75	37 (16,8)	35,8 (16,1)	0,60
Cálcio	9,3 (0,5)	9,4 (0,4)	0,74	9,4 (0,4)	9,4 (0,5)	0,44	9,4 (0,4)	9,3 (0,5)	0,77
Fósforo	3,3 (0,5)	3,1 (0,5)	0,55	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	0,89	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	0,66
Vitamina D	24,2 (10,4)	21,7 (8,9)	0,26	21,8 (9,2)	22,2 (9)	0,61	22 (9,2)	21,5 (8,7)	0,82
Fosfatase alcalina	178,9 (57,7)	170,1 (64)	0,37	166,7 (58,4)	178,1 (70,9)	0,32	169,4 (63,1)	175,4 (64,7)	0,47
CTX	289,1 (223,1)	291,7 (188)	0,67	291,6 (183,4)	291,4 (203,8)	0,99	291,1 (187,6)	292,8 (201,5)	0,83
P1NP	39 (29,4)	39,6 (21,2)	0,33	37,5 (17,7)	43,1 (27,6)	0,33	37,9 (18,7)	44,4 (29,3)	0,18

KL: Escore de Kellgren e Lawrence; PTH: Paratormônio; CTX: Telopectídeo c terminal; P1NP: Propeptídeo pró colágeno tipo 1.

Fonte: Arquivo pessoal do autor

5.4 Associação com quedas, grau de atividade física, consumo de tabaco e álcool

Foram analisados também parâmetros como uso de tabaco e álcool, grau de atividade física e quedas. Para mulheres houve associação direta com fumo atual, e inversa com fumo no passado, para maior prevalência de $\Sigma KL > 8$. Para homens verificou-se associação direta entre quedas e maior prevalência de $\Sigma KL > 8$ (Tabela 5).

Tabela 5 – Associação entre uso de tabaco, álcool, quedas e grau de atividade física com graduações de espondilose lombar.

Mulheres									
Parâmetro (%)	KL < 2	KL ≥ 2	P	KL < 3	KL ≥ 3	P	Σ KL ≤ 8	Σ KL > 8	P
N	97	284		271	110		305	76	
Tabaco			0,98			0,33			0,02
Fuma Atualmente	11 (11%)	31 (11%)		26 (10%)	16 (15%)		27 (9%)	15 (20%)	
Já Fumou	24 (25%)	73 (26%)		72 (27%)	25 (23%)		82 (27%)	15 (20%)	
Nunca Fumou	62 (64%)	180 (63%)		173 (64%)	69 (63%)		196 (64%)	46 (61%)	
Grau de Ativ. Física			0,62			0,22			0,18
Baixa	3 (3%)	16 (6%)		11 (4%)	8 (7%)		13 (4%)	6 (8%)	
Moderada	68 (70%)	189 (67%)		180 (66%)	77 (70%)		203 (67%)	54 (71%)	
Alta	26 (27%)	79 (28%)		80 (30%)	25 (23%)		89 (29%)	16 (21%)	
Queda			0,53			0,53			0,69
Não	58 (60%)	180 (63%)		172 (63%)	66 (60%)		189 (62%)	49 (64%)	
Sim	39 (40%)	104 (37%)		99 (37%)	44 (40%)		116 (38%)	27 (36%)	
Álcool (≥ 3 U/dia)			0,86			0,54			0,50
Não	92 (95%)	268 (94%)		257 (95%)	103 (94%)		287 (94%)	73 (96%)	
Sim	5 (5%)	16 (6%)		14 (5%)	7 (6%)		18 (6%)	3 (4%)	

Continua

Continuação

Homens									
Parâmetro (%)	KL < 2	KL ≥ 2	P	KL < 3	KL ≥ 3	P	Σ KL ≤ 8	Σ KL > 8	P
N	21	214		149	86		176	59	
Tabaco			0,08			0,61			0,58
Fuma Atualmente	5 (24%)	24 (11%)		16 (11%)	8 (14%)		21 (12%)	8 (14%)	
Já Fumou	11 (52%)	106 (50%)		75 (50%)	42 (49%)		85 (48%)	32 (54%)	
Nunca Fumou	5 (24%)	84 (39%)		58 (39%)	31 (36%)		70 (40%)	19 (32%)	
Parâmetro (%)	KL < 2	KL ≥ 2	P	KL < 3	KL ≥ 3	P	Σ KL ≤ 8	Σ KL > 8	P
Grau de Ativ. Física			1,00			0,81			0,87
Baixa	2 (10%)	19 (9%)		12 (10%)	9 (10%)		16 (9%)	5 (8%)	
Moderada	14 (67%)	143 (67%)		101 (68%)	56 (65%)		117 (66%)	41 (69%)	
Alta	5 (24%)	52 (24%)		36 (24%)	21 (24%)		44 (25%)	13 (22%)	
Queda			0,78			0,10			0,01
Não	16 (76%)	157 (73%)		115 (77%)	58 (67%)		137 (78%)	36 (61%)	
Sim	5 (24%)	57 (27%)		34 (23%)	28 (33%)		39 (22%)	23 (39%)	
Álcool (≥ 3 U/dia)			0,99			0,66			0,65
Não	14 (67%)	143 (67%)		98 (66%)	59 (69%)		119 (68%)	38 (64%)	
Sim	7 (33%)	71 (33%)		51 (34%)	27 (31%)		57 (32%)	21 (36%)	

Conclusão

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que tanto mulheres quanto homens idosos da comunidade que apresentaram EL radiográfica, e, em especial nos casos mais acentuados, tiveram menor prevalência de OP densitométrica, ou seja, uma associação inversa entre essas condições. Essa associação inversa permaneceu quando avaliada a OP isoladamente na coluna vertebral. Para a OP de fêmur proximal a associação inversa se manteve para presença de EL apenas nas mulheres. Quando avaliadas fraturas por fragilidade, tanto em conjunto, quanto de modo separado nas topografias vertebral e não vertebral, não foi encontrada associação significativa.

Em relação à métrica utilizada para a caracterização da EL, optou-se por não incluir a graduação KL = 1 uma vez que ela designa a presença de osteófitos incipientes ou duvidosos, sem alteração no espaço articular nem presença de esclerose no osso subcondral, ou seja, esses casos seriam limítrofes para EL e poderiam interferir na exata caracterização do processo. Dessa forma, em conformidade com a literatura, os casos classificados como EL presente (KL $\geq$ 2) abrangem a presença de osteófitos definidos e possível redução de espaço discal. Foram encontradas diferenças significativas entre mulheres e homens, tanto na prevalência de EL e de OP, como na associação entre EL e OP, o que motivou a realização de todas as análises separadamente para os sexos.

As mulheres apresentaram uma prevalência de osteoporose densitométrica bem superior à dos homens, dado já bem estabelecido na literatura¹¹⁷. Os homens apresentaram uma maior prevalência (fato já descrito anteriormente¹²), e intensidade de EL, assim como uma maior DMO (de modo similar ao verificado em outros estudos¹¹⁸). É fato conhecido que eles também apresentam uma estrutura óssea diferente das mulheres¹¹⁹, o que poderia influenciar a progressão da EL.

Em consonância com esses achados, já se verificou uma DMO maior nas vértebras adjacentes a discos com degeneração¹²⁰⁻¹²¹. Adicionalmente, foi observado que homens mais velhos com degeneração discal mais grave tinham maior DMO não somente vertebral como também em outras topografias¹²², o que aponta para uma possível participação sistêmica da DMO no desenvolvimento da EL e, de um modo mais amplo, da OA. Entretanto, na presente casuística, apenas as mulheres mostraram uma menor prevalência de OP em qualquer graduação de EL, o que leva a supor que talvez elas sejam mais sensíveis a desenvolver alterações degenerativas vertebrais diante de uma condição de ossos mais densos.

Trabalhos pioneiros no assunto já apontavam para uma associação inversa entre EL e OP. Dai Ly e cols em estudo que também avaliou EL e OP vertebral, incluindo fraturas vertebrais, verificaram que, embora ambas sejam condições muito prevalentes na população idosa, a presença de EL e OP concomitantemente na coluna vertebral é menos frequente do que seria esperado pela superposição das duas prevalências¹⁰⁴. O estudo de Chingford¹⁴ verificou medidas de DMO de 3 a 7% superiores em coluna vertebral de pacientes com OA inicial de mãos, joelhos e coluna lombar, comparada aos pacientes sem OA. Muraki e cols (2004) também verificaram que tanto o escore de KL, como especificamente o grau de osteofitose, o grau de esclerose óssea, a perda de espaço discal e a presença de espondilolistese se correlacionaram inversamente com OP densitométrica na coluna lombar, mas não no colo femoral⁹⁵, assim como no presente estudo, em que para OP em fêmur proximal foi encontrada associação inversa somente para mulheres para $KL \geq 2$. Pye e col (2006) verificaram que o tamanho dos osteófitos, e a magnitude da esclerose de platô vertebral e do estreitamento de espaço discal estavam associados a uma maior DMO coluna. Já uma maior DMO do quadril esteve associada ao tamanho dos osteófitos e grau de esclerose de platô vertebral¹²¹. Na coorte de Roterdã⁷⁰ também se verificou associação inversa entre OA e OP, sendo que a incidência de OA de joelhos, bem como sua progressão, foram maiores no grupo do maior quartil de DMO medida em coluna lombar e fêmur. Ainda nessa coorte, a OA joelhos também foi associada a maior risco de fraturas incidentes, vertebrais e não vertebrais, independente da DMO e de fatores posturais.

No presente estudo, quando além da DMO, foi considerada também a presença de fraturas de fragilidade no diagnóstico da OP, a associação inversa entre EL e OP perdeu força, e, quando a ocorrência de fraturas foi considerada isoladamente, não houve associação com EL. Nesse sentido, alguns estudos^{72, 123} sustentam que a maior DMO nos pacientes com OA pode não necessariamente conferir proteção contra ocorrência de fraturas. Inclusive, recentemente verificou-se que a presença de EL foi um fator de risco para fratura vertebral incidente, a despeito desses pacientes apresentarem uma maior DMO que os controles sem fratura¹²⁴. Um aspecto a ser ressaltado é que os homens, mesmo apresentando menor prevalência de OP densitométrica em relação às mulheres, tiveram uma prevalência de fratura similar à delas. Também é digno de nota que os homens apresentaram maior prevalência de EL acentuada, e essa foi justamente a condição que esteve associada a quedas.

De fato, embora pacientes com OA possam apresentar uma maior DMO, e, portanto, menos OP densitométrica, interessantemente, não existe uma correspondente redução do risco de fraturas nos mesmos. Bergink e cols⁷⁴ demonstraram que indivíduos com OA radiográfica

de joelho apresentam um risco aumentado para fraturas vertebrais e não vertebrais, independente da DMO de colo femoral e vertebral e de parâmetros de estabilidade postural. Esses achados pressupõem um paradoxal aumento de risco de fraturas independente da maior DMO encontrada em pacientes com OA. É possível que esse fato se deva a outros fatores da estrutura óssea. Estudos com avaliação pela HR-pQCT¹¹⁸ verificaram que, na OA, embora o osso apresente uma maior DMO, suas trabéculas são mais espessas, porém em menor número e com maior espaçamento que o verificado num osso normal. Outro importante aspecto a ser levado em conta na interpretação desses dados é a fase evolutiva da OA. Conforme a doença avança, ocorre piora da dor e da mobilidade articular, e do processo inflamatório crônico, que somados às demais alterações do próprio envelhecimento provocam o declínio da massa óssea e aumento do risco de quedas e fraturas. Esse fenômeno poderia explicar o fato de ter havido uma associação entre EL avançada e quedas nos homens na presente casuística. Reforçando essa linha de raciocínio, as coortes de Framingham¹³ e Chingford¹⁴ identificaram uma maior incidência de OA em pacientes com maior DMO no baseline, entretanto, na evolução mais tardia, perdeu-se a associação entre maior DMO e os casos de OA mais avançada na coluna lombar, joelhos e mãos. Outra explicação plausível seria o fato desses pacientes apresentarem instabilidade postural e força muscular prejudicada, levando-os a maior tendência a quedas. No entanto, essa hipótese não explicaria aqueles casos nos quais existe o achado de fraturas vertebrais assintomáticas, que não envolvem quedas. Por outro lado, pela própria evolução da OA ocorre uma piora da dor, bem como da mobilidade articular, que aliados ao processo inflamatório crônico e demais alterações do próprio envelhecimento culminam com o declínio de massa óssea e aumento do risco de fraturas¹²⁵.

Considerando-se a fisiopatologia da OA, admite-se que a cartilagem seja o tecido mais precocemente e intensamente comprometido¹²⁰. Por outro lado, existem também evidências de que o osso poderia participar ativamente do desencadeamento e evolução do processo e não apenas de forma reacional ao aumento do impacto mecânico decorrente da redução da cartilagem^{96,117}. Nessa linha, postula-se que um osso com maior densidade poderia desencadear ou agravar o desenvolvimento da OA. Pacientes com osteopetrose por exemplo, e mesmo indivíduos saudáveis com massa óssea mais elevada provenientes de bancos de dados apresentam uma maior prevalência de OA de quadril e joelhos, que se manteve após ajuste para possíveis confundidores, como IMC^{126,127}. Além disso, verificou-se que drogas que reduzem a remodelação óssea (antirreabsortivos) podem retardar a progressão da OA em modelos experimentais¹²⁸.

Ao se considerar a EL e a DMO vertebral como variáveis contínuas, verificou-se que, embora exista uma correlação, ela é fraca, indicando que provavelmente deva ocorrer a influência de outros fatores modulando o processo, tais como alterações biomecânicas, hormonais e genéticas, entre outros. Merece comentário que, nos homens, o ponto de corte da DMO foi bem mais elevado que nas mulheres, talvez reflexo da menor prevalência de OP nessa população.

No presente estudo, também foram determinados por meio de curva ROC valores de corte do T-score para determinação da presença de EL. O objetivo desta estratégia foi acrescentar evidências de que se pode separar indivíduos acometidos ou não por EL utilizando-se um ponto de corte na DMO. A análise de cálculo da área sob a curva confirmou um comportamento inverso entre EL e OP na coluna, em especial no sexo masculino e para casos com comprometimento mais extenso e acentuado de EL. Entretanto, provavelmente devido à dispersão amostral, os valores de sensibilidade e especificidade foram baixos, não sendo possível que se determinasse um ponto de corte para uso na prática clínica que seja aplicável para todas as topografias (vertebral, colo do fêmur e fêmur total), e para ambos os sexos. Entretanto, a demonstração de valores na DMO que separam grupos de indivíduos acometidos ou não pela EL reforça a hipótese de que são doenças com comportamento antagônico.

Alguns aspectos podem ser responsáveis pela divergência de achados entre diferentes estudos, como diferentes sítios avaliados, nos quais há diferenças no processo de remodelação óssea entre articulações com carga e sem carga, além de diferentes parâmetros utilizados para definir OA nos estudos (presença de osteófitos ou redução de espaço articular). Desse modo, a aplicação do escore de KL propicia uma avaliação mais global do processo.

Os parâmetros bioquímicos relacionados ao metabolismo ósseo aferidos neste estudo não mostraram associação com o grau de EL. Na OP uma menor DMO está relacionada a redução da vitamina D e elevação do PTH, do CTX¹²⁹, da fosfatase alcalina¹³⁰⁻¹³¹ e do cálcio¹³². No entanto, em populações saudáveis, esses parâmetros não guardam uma associação tão evidente¹³³. Já na OA, o acometimento do joelho esteve associado a níveis menores de cálcio sérico¹³⁴⁻¹³⁵ e o CTX guardou relação com uma pior evolução¹³⁵. Na EL, um menor nível de cálcio e vitamina D estiveram associados a alterações degenerativas dos platôs vertebrais e infiltração gordurosa dos músculos paravertebrais¹³⁶. E verificou-se também que níveis elevados de CTX estavam associados a polimorfismos específicos do receptor de vitamina D em pacientes com alterações degenerativas nas placas terminais e discos intervertebrais¹³⁷.

Igualmente, fatores derivados do estilo de vida, como tabagismo, consumo de álcool, nível de atividade física e presença de quedas, também desempenham papéis complexos. A atividade física, por exemplo, pode aumentar a DMO, mas sua relação com a saúde articular e a presença de OA pode variar dependendo do seu tipo e intensidade¹³⁸.

Como limitações do estudo, ressalta-se que nessa faixa etária elevada, existe uma prevalência alta tanto de EL quanto de OP, o que pode ter sido um possível limitante para a identificação de diferenças mais sutis na associação entre as duas condições. Em consonância com essa linha de raciocínio, nesta casuística a prevalência de EL e OP foi particularmente superior à verificada em outros estudos, especialmente considerando-se a EL nos homens e a OP nas mulheres¹³⁹⁻¹⁴¹. Outro aspecto a ser levado em consideração é em relação à leitura da DMO da coluna lombar uma vez que pode haver algum grau de superestimativa em decorrência da presença de osteófitos, embora o software utilizado realize um ajuste para minimizar esse viés. Entretanto, essa também é uma limitação nos demais estudos com aferição densitométrica vertebral¹⁴². Por fim, o desenho transversal não permite avaliar a dinâmica da relação entre as duas condições ao longo da sua evolução.

Com relação às vantagens, o estudo teve por base o abrangente e minucioso banco de dados da coorte SPAH, casuística especialmente planejada para o estudo da OP na população brasileira. Foram utilizados instrumentos bem estabelecidos na literatura médica (métricas como KL, DMO por DXA), portanto, replicáveis em qualquer população e contexto. Neste estudo considerou-se pela primeira vez a soma da graduação KL nos 4 níveis intervertebrais lombares, bem como a média dessa soma, critérios que possibilitaram melhor graduação da EL. Além disso, a análise de fraturas vertebrais por meio de radiografias da coluna vertebral permite uma avaliação mais precisa das mesmas em relação ao emprego da imagem da densitometria. Também vale ressaltar que a maior parte dos estudos que investigaram a associação entre OA e OP analisaram OA de sítios periféricos (mãos, joelhos, quadris), correlacionando com DMO de diferentes locais (sistêmica, colo femoral, fêmur total). Onze estudos analisaram EL, mas destes, somente quatro fizeram análise separada por sexo e apenas um incluiu, além das medidas densitométricas, a presença de fraturas osteoporóticas na coluna vertebral. Além disso, o presente estudo foi realizado na população brasileira que é reconhecidamente miscigenada, característica ímpar em relação aos demais estudos.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, verificou-se que existe uma associação inversa entre EL e OP que apresenta um panorama específico segundo o sexo e a graduação da EL. Os resultados até aqui, tanto deste como de outros estudos, fazem supor que as variáveis que regem essa associação sejam múltiplas e complexas. O entendimento da relação entre OA e OP ainda está aberto por ainda existirem dados discrepantes na literatura. Parte desse cenário provavelmente se deve às diferentes métricas e desenhos utilizados, diferentes populações, topografia esquelética abordada e, principalmente, diferentes fases evolutivas. Apesar das lacunas ainda existentes, os dados deste e de outros estudos confirmam a associação inquestionável entre a densidade óssea e o processo artrósico.

REFERÊNCIAS

1. Hadjipavlou AG, Simmons JW, Pope MH, Necessary JT, Goel VK. Pathomechanics and clinical relevance of disc degeneration and annular tear: a point-of-view review. *Am J Orthop* (Belle Mead NJ). 1999 Oct;28(10):561-71.
2. Chaiwanichsiri D, Jiamworakul A, Jitapunkul S. Lumbar disc degeneration in Thai elderly: a population-based study. *J Med Assoc Thai*. 2007 Nov;90(11):2477-81.
3. Preuschoft H. Mechanisms for the acquisition of habitual bipedality: are there biomechanical reasons for the acquisition of upright bipedal posture. *J Anat*. 2004 May;204(5):363-84.
4. Cabinet Office, Government of Japan. The State of the Aging Population. In: White Paper on the aging Society (Summary) FY 2015. 2016. Disponível em https://www8.cao.go.jp/kourei/english/annualreport/2016/2016pdf_e.html
5. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5-15.
6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(5):620-8.
7. Nakamura K. A "super-aged" society and the "locomotive syndrome". *J Orthop Sci*. 2008 Jan;13(1):1-2.
8. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56.
9. Woolf, A.D. Global burden of osteoarthritis and musculoskeletal diseases. *BMC Musculoskelet Disord* **16** (Suppl 1), S3 (2015). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-16-S1-S3>
10. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. Seattle, WA: IHME, 2024
11. Ministry of Health, Labour and Welfare (2007) The outline of the results of National Livelihood Survey 2007. . Disponível em <https://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw2/index.html>
12. Muraki S, Oka H, Akune T, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of radiographic lumbar spondylosis and its association with low back pain in elderly subjects of population-based cohorts: the ROAD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1401-6
13. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987 Aug;30(8):914-8.

14. Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV, Spector TD. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chingford Study. *Ann Rheum Dis.* 1994 Mar;53(3):158-62.
15. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* 1989 Apr;48(4):271-80
16. Kellgren JH, Lawrence JS. Osteo-arthritis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis.* 1958 Dec;17(4):388-97.
17. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):594-7.
18. Passalini TSP, Fuller R. Public social security burden of musculoskeletal diseases in Brasil-Descriptive study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018 Apr;64(4):339-45.
19. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ. Wnt signaling and osteoarthritis. *Bone.* 2009 Apr;44(4):522-7.
20. Zhen G, Wen C, Jia X, Li Y, Crane JL, Mears SC, et al. Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med.* 2013 Jun;19(6):704-12.
21. Grynblas MD, Alpert B, Katz I, Lieberman I, Pritzker KP. Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcif Tissue Int.* 1991 Jul;49(1):20-6.
22. Li B, Aspden RM. Mechanical and material properties of the subchondral bone plate from the femoral head of patients with osteoarthritis or osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 1997 Apr;56(4):247-54
23. Fazzalari NL, Parkinson IH. Fractal properties of subchondral cancellous bone in severe osteoarthritis of the hip. *J Bone Miner Res.* 1997 Apr;12(4):632-40.
24. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease. *Joint Bone Spine.* 2013 Dec;80(6):568-73.
25. Ratneswaran A, LeBlanc EA, Walser E, Welch I, Mort JS, Borradaile N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor δ promotes the progression of posttraumatic osteoarthritis in a mouse model. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):454-64.54.
26. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jan;7(1)
27. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet.* 1999 May;36(5):353-9
28. Kannu P, Bateman JF, Randle S, Cowie S, du Sart D, McGrath S, et al. Premature arthritis is a distinct type II collagen phenotype. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1421-30

29. Loeser RF. Osteoarthritis year in review 2013: biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Oct;21(10):1436-42.
30. van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Mar;15(3):237-44.
31. Blaney Davidson EN, Vitters EL, Bennink MB, van Lent PL, van Caam AP, Blom AB, et al. Inducible chondrocyte-specific overexpression of BMP2 in young mice results in severe aggravation of osteophyte formation in experimental OA without altering cartilage damage. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1257-64.
32. Blom AB, Brockbank SM, van Lent PL, van Beuningen HM, Geurts J, Takahashi N, et al. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):501-12.
33. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jan 8;14(1):R7.
34. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jan;11(1):35-44.
35. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. The growing array of innate inflammatory ignition switches in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2055-8.
36. Olivetto E, Otero M, Marcu KB, Goldring MB. Pathophysiology of osteoarthritis: canonical NF- κ B/IKK β -dependent and kinase-independent effects of IKK α in cartilage degradation and chondrocyte differentiation. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000061.
37. Kalichman L, Hunter DJ. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Oct;37(2):69-80.
38. Kellgren JH, Lawrence JS, editors. The epidemiology of chronic rheumatism: atlas of standard radiographs of arthritis. Oxford: Blackwell Scientific; 1963
39. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15 Suppl A:A1-56
40. Lawrence JS. Disc degeneration. Its frequency and relationship to symptoms. *Ann Rheum Dis*. 1969 Mar;28(2):121-38.
41. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2006 May;81(5):662-72.
42. Kanis JA on behalf of the WHO Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK.
43. Melton LJ. How many women have osteoporosis now. *J Bone Miner Res*. 1995 Feb;10(2):175-7.

44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil. 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso>.
45. Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica*. 2010 Jun;44(3):479-85.
46. Garcia R, Leme MD, Garcez-Leme LE. Evolution of Brazilian elderly with hip fracture secondary to a fall. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Dec;61(6):539-44.
47. Vidal EI, Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo KR. Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period: a probabilistic record linkage study in Brazil. *Osteoporos Int*. 2006 Oct;17(10):1569-76.
48. Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Takayama L, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic vertebral fracture in low-income community-dwelling elderly: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int*. 2014 Dec;25(12):2805-15.
49. Machado KL, Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Takayama L, et al. Persistent hypovitaminosis D and loss of hip bone mineral density over time as additional risk factors for recurrent falls in a population-based prospective cohort of elderly persons living in the community. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int*. 2015 May;26(5):1535-42.
50. Liu W, Qi M, Konermann A, Zhang L, Jin F, Jin Y. The p53/miR-17/Smurf1 pathway mediates skeletal deformities in an age-related model via inhibiting the function of mesenchymal stem cells. *Aging (Albany NY)*. 2015 Mar;7(3):205-18.
51. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Nov;23(11):576-81
52. Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML, Evers JL, Glasier A, Negri E, et al. Bone fractures after menopause. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):761-73.
53. Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clin Biochem*. 2012 Aug;45(12):936-42.
54. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):40-9.
55. Foss MV, Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis*. 1972 Jul;31(4):259-64.
56. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1993 Dec;36(12):1671-80.
57. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum*. 1995 Jul;38(7):907-16.

58. Burger H, van Daele PL, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE, et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):81-6.
59. Lethbridge-Cejku M, Tobin JD, Scott WW, Reichle R, Roy TA, Plato CC, et al. Axial and hip bone mineral density and radiographic changes of osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol.* 1996 Nov;23(11):1943-7
60. Fazzalari NL, Darracott J, Vernon-Roberts B. Histomorphometric changes in the trabecular structure of a selected stress region in the femur in patients with osteoarthritis and fracture of the femoral neck. *Bone.* 1985;6(3):125-33.
61. Qu Y, Chen S, Han M, Gu Z, Zhang Y, Fan T, et al. Osteoporosis and osteoarthritis: a bi-directional Mendelian randomization study. *Arthritis Res Ther.* 2023 Dec 13;25(1)
62. Akamatsu Y, Mitsugi N, Taki N, Takeuchi R, Saito T. Relationship between low bone mineral density and varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36(3):592-7.
63. Lingard EA, Mitchell SY, Francis RM, Rawlings D, Peaston R, Birrell FN, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty. *Age Ageing.* 2010 Mar;39(2):234-9
64. Kim SK, Park SH, Choe JY. Lower bone mineral density of forearm in postmenopausal patients with radiographic hand osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2010 Mar;30(5):605-12.
65. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Allaart CF, Meulenbelt I, Kroon HM, Watt I, et al. Accelerated metacarpal bone mineral density loss is associated with radiographic progressive hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):1625-30.
66. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, Hochberg MC, Hollis B, Crutchfield M, et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis Rheum.* 1999 Mar;42(3):483-9
67. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S45-8.
68. Ding C, Cicuttini F, Boon C, Boon P, Srikanth V, Cooley H, et al. Knee and hip radiographic osteoarthritis predict total hip bone loss in older adults: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2010 Apr;25(4):858-65.
69. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *J Rheumatol.* 2000 Apr;27(4):1032-7.
70. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Hofman A, Verhaar JA, Pols HA. Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and

progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2005 Oct;37(4):446-56.

71. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, Neogi T, Curtis JR, Niu J, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):163-8.
72. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. A longitudinal study of the effect of spinal degenerative disease on bone density in the elderly. *J Rheumatol*. 1995 May;22(5):932-6.
73. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum*. 1999 Jul;42(7):1378-85.
74. Bergink AP, van der Klift M, Hofman A, Verhaar JA, van Leeuwen JP, Uitterlinden AG, et al. Osteoarthritis of the knee is associated with vertebral and nonvertebral fractures in the elderly: the Rotterdam Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct 15;49(5):648-57.
75. Ichchou L, Allali F, Rostom S, Bennani L, Hmamouchi I, Abourazzak FZ, et al. Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turn over markers in post menopausal women. *BMC Womens Health*. 2010 Aug 8;10:25.
76. Im GI, Kim MK. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2014 Mar;32(2):101-9.
77. Meacock SC, Bodmer JL, Billingham ME. Experimental osteoarthritis in guinea-pigs. *J Exp Pathol (Oxford)*. 1990 Apr;71(2):279-93.
78. Bailey AJ, Mansell JP. Do subchondral bone changes exacerbate or precede articular cartilage destruction in osteoarthritis of the elderly. *Gerontology*. 1997;43(5):296-304.
79. Zhang ZM, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Osteogenic potential and responsiveness to leptin of mesenchymal stem cells between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *J Orthop Res*. 2009 Aug;27(8):1067-73.
80. Marinović M, Bazdulj E, Celić T, Cicvarić T, Bobinac D. Histomorphometric analysis of subchondral bone of the femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *Coll Antropol*. 2011 Sep;35 Suppl 2:19-23.
81. Shen Y, Zhang YH, Shen L. Postmenopausal women with osteoporosis and osteoarthritis show different microstructural characteristics of trabecular bone in proximal tibia using high-resolution magnetic resonance imaging at 3 tesla. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Apr 15;14:136.
82. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res*. 2003 Oct;15(5):426-39.
83. Lloyd ME, Hart DJ, Nandra D, McAlindon TE, Wheeler M, Doyle DV, et al. Relation between insulin-like growth factor-I concentrations, osteoarthritis, bone density, and

fractures in the general population: the Chingford study. *Ann Rheum Dis.* 1996 Dec;55(12):870-4.

84. Glowacki J, Tuteja M, Hurwitz S, Thornhill TS, LeBoff MS. Discordance in femoral neck bone density in subjects with unilateral hip osteoarthritis. *J Clin Densitom.* 2010 Jan-Mar;13(1):24-8.
85. Chaganti RK, Parimi N, Lang T, Orwoll E, Stefanick ML, Nevitt M, et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int.* 2010 Aug;21(8):1307-16.
86. Gregson CL, Hardcastle SA, Murphy A, Faber B, Fraser WD, Williams M, et al. High Bone Mass is associated with bone-forming features of osteoarthritis in non-weight bearing joints independent of body mass index. *Bone.* 2017 Apr;97:306-13.
87. Velasco J, Zarrabeitia MT, Prieto JR, Perez-Castrillon JL, Perez-Aguilar MD, Perez-Núñez MI, et al. Wnt pathway genes in osteoporosis and osteoarthritis: differential expression and genetic association study. *Osteoporos Int.* 2010 Jan;21(1):109-18.
88. Aström J, Beertema J. Reduced risk of hip fracture in the mothers of patients with osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Mar;74(2):270-1.
89. Naganathan V, Zochling J, March L, Sambrook PN. Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with osteoarthritis. *Bone.* 2002 Jan;30(1):287-92.
90. Antoniadou L, MacGregor AJ, Matson M, Spector TD. A cotwin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density. *Arthritis Rheum.* 2000 Jul;43(7):1450-5.
91. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994 Jan 20;367(6460):284-7.
92. Yamada Y, Okuizumi H, Miyauchi A, Takagi Y, Ikeda K, Harada A. Association of transforming growth factor beta1 genotype with spinal osteophytosis in Japanese women. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):452-60.
93. Gotfredsen A, Riis BJ, Christiansen C, Rødbro P. Does a single local absorptiometric bone measurement indicate the overall skeletal status? Implications for osteoporosis and osteoarthritis of the hip. *Clin Rheumatol.* 1990 Jun;9(2):193-203.
94. Gevers G, Dequeker J, Geusens P, Nyssen-Behets C, Dhem A. Physical and histomorphological characteristics of iliac crest bone differ according to the grade of osteoarthritis at the hand. *Bone.* 1989;10(3):173-7
95. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Horiuchi T, Hosoi T, Orimo H, et al. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. *Osteoporos Int.* 2004 Sep;15(9):724-8.
96. Livshits G, Ermakov S, Popham M, Macgregor AJ, Sambrook PN, Spector TD, et al. Evidence that bone mineral density plays a role in degenerative disc disease: the UK Twin Spine study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2102-6.

97. Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, Strauss BJ, Proietto J, Dixon JB, et al. Associations between systemic bone mineral density and early knee cartilage changes in middle-aged adults without clinical knee disease: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec;19(1)
98. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Kinoshita H, Yoshida M, et al. Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship--is osteoarthritis a predictor for osteoporosis or vice versa?: the Miyama study. *Osteoporos Int*. 2009 Jun;20(6):999-1008
99. Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, Davey Smith G, Tobias JH. Osteoarthritis and bone mineral density: are strong bones bad for joints?. *BoneKey Reports*. 2015 Jan 21;4
100. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Menezes PR, Scazufca M, et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in Brazilian community-dwelling elderly. *Osteoporos Int*. 2011 Feb;22(2):711-9.
101. Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, Colwell A, Hannon R, Eastell R: Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1995, 54:867-71.
102. El Miedany YM, Mehanna AN, El Baddini MA: Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2000, 67:900-7.
103. Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot M, Christiansen C, Delmas PD: Association between Spine Disc Degeneration and Type II Collagen Degradation in Postmenopausal Women, The OFELY Study. *Arthritis Rheum* 2004, 50:3137-44.
104. Dai LY. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the spine. *Clin Rheumatol*. 1998;17(1):44-6
105. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE. Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil; 2002. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso>. Acesso em: 22 out.2010.
106. Kabeshova A, Annweiler C, Fantino B, Philip T, Gromov VA, Launay CP, et al. A regression tree for identifying combinations of fall risk factors associated to recurrent falling: a cross-sectional elderly population-based study. *Aging Clin Exp Res*. 2014 Jun;26(3):331-6.
107. National Center for Health Statistics, J. E. Fitti and M. G. Kovar: The Supplement on Aging to the 1984 National Health Interview Survey. Vital and Health Statistics, Series 1, No. 21. DHHS Pub. No. (PHS) 87-1323. Public Health Service, Washington. U.S. Government Printing Office, Oct. 1987
108. Oleksik A, Ott SM, Vedi S, Bravenboer N, Compston J, Lips P. Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jul;15(7):1368-75.
109. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013 Oct-Dec;16(4):455-66.

110. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137–1148
111. Lawrence JS. Disc degeneration. Its frequency and relationship to symptoms. *Ann Rheum Dis.* 1969 Mar;28(2):121-38.
112. Kettler A, Wilke HJ. Review of existing grading systems for cervical or lumbar disc and facet joint degeneration. *Eur Spine J.* 2006; 15(6):705–18
113. Gisev, N.; Bell, J. S.; Chen T. F. Interrater agreement and interrater reliability: Key concepts, approaches, and applications. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 9, n. 3, 2013. 330-338.
114. Hair, J. F. et al. *Multivariate data analysis*. 6. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2006.
115. Blalock H. M. J. *Social Statistics*. New York: McGraw-Hill, 1979.
116. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950 Jan;3(1):32-5.
117. Zhu B, Hu S, Guo J, Dong Z, Dong Y, Li F. Differences in the global exposure, mortality and disability of low bone mineral density between men and women: the underestimated burden in men. *BMC Public Health.* 2023 May 29;23(1)
118. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Seibel MJ, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Lifestyle factors, medications, and disease influence bone mineral density in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporos Int.* 2011 Sep;22(9):2421-37.
119. Samelson EJ, Christiansen BA, Demissie S, Broe KE, Louie-Gao Q, Cupples LA, et al. QCT measures of bone strength at the thoracic and lumbar spine: The Framingham study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012 Mar 1;27(3):654-63
120. Wang YX, Griffith JF, Ma HT, Kwok AW, Leung JC, Yeung DK, et al. Relationship between gender, bone mineral density, and disc degeneration in the lumbar spine: a study in elderly subjects using an eight-level MRI-based disc degeneration grading system. *Osteoporos Int.* 2011 Jan;22(1):91-6.
121. Pye SR, Reid DM, Adams JE, Silman AJ, O'Neill TW. Radiographic features of lumbar disc degeneration and bone mineral density in men and women. *Ann Rheum Dis.* 2006 Feb;65(2):234-8.
122. Estublier C, Chapurlat R, Szulc P. Older men with severe disc degeneration have more incident vertebral fractures—the prospective MINOS cohort study. *Rheumatology.* 2017 Jan;56(1):37-45.
123. Pagès-Castellà A, Prieto Alhambra D. Artrosis, osteoporosis y fracturas: controversias y evidencias. *Medicina Clínica.* 2013 Sep;141(5):217-20.
124. Kuroda T, Shiraki M, Saito M, Urano T. Spinal osteoarthritis is a risk of vertebral fractures in postmenopausal women. *Sci Rep.* 2024 Feb 12;14(1)

125. Rezuş E, Cardoneanu A, Burlui A, Luca A, Codreanu C, Tamba BI, et al. The Link Between Inflammaging and Degenerative Joint Diseases. *IJMS*. 2019 Jan 31;20(3):614.
126. Casden AM, Jaffe FF, Kastenbaum DM, Bonar SF. Osteoarthritis associated with osteopetrosis treated by total knee arthroplasty. Report of a case. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(247):202–207.
127. Benichou OD, Laredo JD, de Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000;26:87–93.
128. Ding D, Wang L, Yan J, Zhou Y, Feng G, Ma L, et al. Zoledronic acid generates a spatiotemporal effect to attenuate osteoarthritis by inhibiting potential Wnt5a-associated abnormal subchondral bone resorption. *PLoS ONE*. 2022 Jul 28;17(7):e0271485.
129. Chen F, Lin Y, Lin Y, Huang M, Chen J, Lai P, et al. Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Bone Mineral Density, Fracture Risk, and Bone Metabolism in Adults With Osteoporosis/Fractures. *Endocrine Practice*. 2024 Jul;30(7):616-23.
130. Cheng X, Zhao C. The correlation between serum levels of alkaline phosphatase and bone mineral density in adults aged 20 to 59 years. *Medicine*. 2023 Aug 11;102(32):e34755
131. Shu J, Tan A, Li Y, Huang H, Yang J. The correlation between serum total alkaline phosphatase and bone mineral density in young adults. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Dec;23(1)
132. Qu Z, Yang F, Hong J, Wang W, Li S, Jiang G, et al. Causal relationship of serum nutritional factors with osteoarthritis: a Mendelian randomization study. *Rheumatology*. 2021 May 14;60(5):2383-90
133. Dr. Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, Gundberg CM, Roy TA, Plato CC. Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1992 Oct 1;7(10):1123-30.
134. Li H, Zeng C, Wei J, Yang T, Gao S, Li Y, et al. Serum Calcium Concentration Is Inversely Associated With Radiographic Knee Osteoarthritis. *Medicine*. 2016 Feb;95(6):e2838
135. Saberi Hosnijeh F, Runhaar J, van Meurs JB, Bierma-Zeinstra SM. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review. *Maturitas*. 2015 Sep;82(1):36-49
136. Ekşi MŞ, Orhun Ö, Demir YN, Kara M, Berikol G, Özcan-Ekşi EE. Are serum thyroid hormone, parathormone, calcium, and vitamin D levels associated with lumbar spine degeneration? A cross-sectional observational clinical study. *Eur Spine J*. 2023 May;32(5):1561-74
137. Cauci S, Viganò M, De Girolamo L, De Luca P, Perucca Orfei C, Banfi G, et al. High Levels of Circulating Type II Collagen Degradation Marker (CTx-II) Are Associated with Specific VDR Polymorphisms in Patients with Adult Vertebral Osteochondrosis. *IJMS*. 2017 Sep 29;18(10):2073.

138. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Seibel MJ, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Lifestyle factors, medications, and disease influence bone mineral density in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporos Int*. 2011 Sep;22(9):2421-37
139. Tsujimoto R, Abe Y, Arima K, Nishimura T, Tomita M, Yonekura A, et al. Prevalence of lumbar spondylosis and its association with low back pain among community-dwelling Japanese women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Dec;17(1),
140. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab*. 2009 Sep;27(5):620-8.
141. Baccaro LF, Conde D, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *CIA*. 2015 Mar; 583.
142. Jones G, White C, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. Prevalent vertebral deformities: Relationship to bone mineral density and spinal osteophytosis in elderly men and women. *Osteoporosis Int*. 1996 May;6(3):233-9.

APÊNDICE

APÊNDICE A – APROVAÇÃO DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação entre espondilose e osteoporose vertebral e suas correlações clínicas e laboratoriais em uma população de idosos brasileiros da comunidade: São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study

Pesquisador: Ricardo Fuller

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08053719.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.210.493

Apresentação do Projeto:

Relação entre espondilose e osteoporose vertebral e suas correlações clínicas e laboratoriais em uma população de idosos brasileiros da comunidade: São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: se a presença de OA realmente se relaciona ao aumento da DMO (portanto, protegeria da ocorrência de OP), e, se este possível aumento da DMO interferiria na prevalência de fraturas nas articulações afetadas pela OA. **Objetivo Primário:** O objetivo principal deste estudo é avaliar a relação entre os diagnósticos de EL e OP em uma população representativa dos idosos brasileiros. **Objetivo Secundário:** O objetivo secundário é avaliar a prevalência de EL e OP na mesma população, e as relações entre essas doenças e parâmetros demográficos e antropométricos (idade, sexo, peso, IMC), laboratoriais e bioquímicos (PTH, marcadores de turnover ósseo), e com comorbidades metabólicas (presença de tabagismo, níveis de glicemia e colesterol).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há absolutamente nenhum risco, visto que o presente estudo usará dados coletados e tabulados entre 2005 e 2012. Utilizaremos leitura de radiografias já prontos, utilizados anteriormente em estudos prévios.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.210.493

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de corte transversal em população de idosos sem nenhum procedimento experimental, todo o banco de dados já está completo de projetos anteriores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequados. Solicita dispensa do TCLE uma vez que os dados já constam em banco de dados de estudos prévios.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1252319.pdf	15/02/2019 13:39:21		Aceito
Outros	enc.jpg	08/02/2019 10:23:00	Ricardo Fuller	Aceito
Outros	comp.jpg	08/02/2019 10:21:44	Ricardo Fuller	Aceito
Orçamento	orc.jpg	08/02/2019 10:21:14	Ricardo Fuller	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetofinal.docx	05/02/2019 10:44:51	Ricardo Fuller	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/02/2019 10:42:31	Ricardo Fuller	Aceito
Cronograma	xxx.pdf	24/01/2019 06:40:02	Ricardo Fuller	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.210.493

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Março de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXOS

**ANEXO A – ASSOCIAÇÃO ENTRE EL E OP CONSIDERANDO-SE O VALOR
ABSOLUTO DE DMO E DIFERENTES GRADUAÇÕES DE ESPONDILOSE**

Mulheres									
DMO, média (DP)	KL ≥ 2			KL ≥ 3			Σ KL ≥ 8		
	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	P
vertebral	0,85 (0,17)	0,75 (0,15)	<0,01	0,89 (0,2)	0,80 (0,15)	<0,01	0,93 (0,21)	0,80 (0,15)	<0,01
colo fêmur	0,66 (0,12)	0,63 (0,12)	0,02	0,66 (0,13)	0,65 (0,12)	0,45	0,67 (0,13)	0,65 (0,12)	0,30
fêmur total	0,80 (0,13)	0,76 (0,13)	0,02	0,80 (0,14)	0,78 (0,13)	0,40	0,81 (0,15)	0,78 (0,13)	0,20

Homens									
DMO, média (DP)	KL ≥ 2			KL ≥ 3			Σ KL ≥ 8		
	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	P
vertebral	1,01 (0,19)	0,95 (0,15)	0,14	1,08 (0,21)	0,96 (0,16)	<0,01	1,14 (0,2)	0,96 (0,17)	<0,01
colo fêmur	0,75 (0,14)	0,71 (0,11)	0,18	0,76 (0,14)	0,74 (0,13)	0,28	0,78 (0,14)	0,74 (0,13)	0,02
fêmur total	0,94 (0,14)	0,90 (0,1)	0,26	0,95 (0,14)	0,93 (0,14)	0,11	0,98 (0,13)	0,92 (0,14)	<0,01

DMO: Densidade mineral óssea; DP: Desvio padrão; KL: Escore de Kellgren e Lawrence

ANEXO B – CORRELAÇÃO ENTRE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA VERTEBRAL, COLO DO FÊMUR E FÊMUR TOTAL E VALOR DA SOMA DE KELLGREN E LAWRENCE NOS 4 NÍVEIS VERTEBRAIS

