

# Análise das internações por osteoartrite em mulheres em idade menopausal

## *Analysis of hospitalizations for osteoarthritis of women in menopausal*

Camylla Santos de Souza<sup>1</sup>, Lívia Liberata Barbosa Bandeira<sup>2</sup>, Valéria Andrade Calado<sup>3</sup>, Rômulo Nascimento Mundin<sup>4</sup>, Carla Lemos Gottgroy<sup>2</sup>, João David de Souza Neto<sup>5</sup>

Recebido da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

### RESUMO

**OBJETIVO:** Identificar e avaliar dados epidemiológicos referentes à osteoartrite em mulheres em idade menopausal. **MÉTODOS:** Pesquisa e análise de informações de saúde disponibilizadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), utilizando-se as variáveis artrose, sexo feminino, faixa etária de 40 a 59 anos, período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016. **RESULTADOS:** Nos 5 anos estudados, notificaram-se 13.077 internações por osteoartrite em mulheres em idade menopausal, 2.180 delas (16,67%) em 2012, 2.557 (19,55%) em 2013, 2.686 (20,53%) em 2014, 2.792 (21,35%) em 2015 e 2.862 (21,88%) em 2016. A Região Sudeste se destacou, com 54,84% do total de internações, das quais 1.983 se deram de 40 a 49 anos e 5.313, de 50 a 59 anos. Nas outras regiões, o número de internações, de 40 a 49 anos, foi de 94 pacientes no Norte, 370 no Nordeste, 955 no Sul e 214 no Centro-Oeste; já de 50 a 59 anos, o Norte notificou 182 internações; Nordeste, 684; Sul, 2.827; e Centro-Oeste, 455. O Nordeste apresentou maior média de permanência hospitalar (5,9 dias), porém teve o segundo menor gasto por internação (R\$2.836,00); já o Sudeste foi responsável pelo montante de R\$22.640.928,14 em gastos totais. **CONCLUSÃO:** De 2012 a 2016, o índice de internações por

osteoartrite em mulheres de 40 a 59 anos no território brasileiro mostrou ligeiro aumento. Isso é um dado preocupante, pois esta é uma afecção de manejo predominantemente ambulatorial; logo, infere-se que são necessárias mais ações de prevenção, tratamento e reabilitação, principalmente, na Região Sudeste, que detém mais de 50% das internações.

**Descritores:** Osteoartrite/epidemiologia; Hospitalização; Menopausa

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To identify and evaluate epidemiological data regarding osteoarthritis in menopausal women. **METHODS:** Research and analysis of health information provided by the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS), using the variables osteoarthritis, female gender, age range of 40-59 years, from January 2012 to December 2016. **RESULTS:** In the 5 years studied, 13,077 hospitalizations for osteoarthritis were reported in menopausal women, 2180 of them (16.67%) in 2012; 2557 (19.55%) in 2013; 2686 (20.53%) in 2014; 2792 (21.35%) in 2015; and 2862 (21.88%) in 2016. The Southeast region stands out with 54.84% of the total hospitalizations, of which 1983 were reported between 40-49 years old, and 5313, from 50 to 59 years. In the other regions, the number of hospitalizations between 40-49 years old was of 94 patients in the North, 370 in the Northeast, 955 in the South, and 214 in the Midwest; from 50-59 years old, the North reported 182 hospitalizations; Northeast, 684; South, 2827; and Center-West, 455. The Northeast had the highest average hospital stay (5.9 days), but had the second lowest hospitalization cost (R\$ 2,836); on the other hand, the Southeast accounted for the amount of R\$22,640,928.14 in total expenses. **CONCLUSION:** From 2012 to 2016, the rate of hospitalizations for osteoarthritis in women aged 40-59 years in Brazil showed a slight increase. These data are worrying, because it is predominantly a condition for outpatient management; therefore, it is inferred that more actions of prevention, treatment and rehabilitation are necessary, mainly in the Southeast, which is responsible for >50% of hospitalizations.

**Keywords:** Osteoarthritis/epidemiology; Hospitalization; Menopause

### INTRODUÇÃO

A osteoartrite, conhecida também como artrose, artrite degenerativa ou osteoartrose (OA), é uma doença crônica que

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
2. Universidade Severino Sombra, Vassouras, RJ, Brasil.
3. Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil.
4. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil.
5. Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 30/12/2017 – Data de aceite: 05/01/2018

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

#### Endereço para correspondência:

Camylla Santos de Souza  
Rua Alexandre Baraúna, 949 – Rodolfo Teófilo  
CEP: 60430-160 – Fortaleza, CE, Brasil  
Tel.: (85) 99953-0407 – E-mail: camylladesouza@outlook.com

Aprovação do comitê de ética em pesquisa: não se aplica.

Registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público: não se aplica.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

acomete cartilagens, ligamentos, sinóvias e ossos da articulação. Inicialmente relacionada ao desgaste por traumas crônicos, hoje, a OA é entendida como multifatorial, com produção e liberação de mediadores inflamatórios por tecidos intra-articulares, como citocinas e metaloproteinases (MMPs), provenientes dos condrócitos e sinoviócitos,<sup>(1-5)</sup> e extra-articulares, como adipocinas provenientes do tecido adiposo,<sup>(6,7)</sup> evidenciando a complexidade da doença.

Apesar de sua heterogeneidade, a idade avançada persiste como o maior fator de risco para o desenvolvimento da AO,<sup>(8-11)</sup> sendo observada maior incidência no sexo feminino.<sup>(10,12)</sup> Os mecanismos da correlação entre o envelhecimento e a OA ainda não foram completamente elucidados, mas já se observou que a produção de MMP-13 por condrócitos, estimulada por interleucina (IL) 1b, aumenta com a idade.<sup>(13)</sup> O envelhecimento também está associado a alterações epigenéticas, como acetilação de histonas, metilação de DNA e expressão de micro-RNA, todas as quais podendo contribuir para a AO.<sup>(14-18)</sup>

Ademais, embora a prevalência chegue a 70% em pacientes acima de 65 anos, tem-se observado aumento da incidência de OA ainda na idade menopausal, faixa etária em que esta não é a doença reumática mais encontrada. Alguns grupos têm estudado a regulação do estrogênio no processo de desenvolvimento da OA, porém, os atuais resultados ainda são controversos, pois, dependendo da concentração de estrogênio utilizada, a ativação em receptores de condrócitos, osteoblastos subcondrais e sinoviócitos leva a respostas específicas contraditórias.

A fisiopatologia da OA é influenciada por fatores metabólicos, inflamatórios, epigenéticos e hormonais, de modo que urge conhecer a epidemiologia desta afecção no mais novo grupo de risco que vem sendo demonstrado: em mulheres em idade menopausal.

O objetivo deste estudo foi identificar e avaliar dados epidemiológicos referentes à osteoartrite em mulheres em idade menopausal.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo populacional ou epidemiológico, descritivo, observacional e transversal, que considerou os registros das internações de mulheres em idade menopausal nas regiões brasileiras, no período de 2012 a 2016.

A pesquisa e a análise dos dados foram feitas por meio do banco de informações de saúde (TABNET), disponibilizadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), na seção Epidemiológicas e Morbidade, considerando-se os dados gerais por local de internação, a partir de 2008, no Brasil, por região e Unidade Federativa.

Para coleta dos dados, o conteúdo escolhido foi referente ao número de internações, média de permanência hospitalar e valores gastos no total e por internação, utilizando-se as seguintes variáveis: artrose (grupo M15-M19 do CID-10); sexo feminino; faixa etária de 40 a 49 anos e de 50 a 59 anos; período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016; em todas as cinco regiões brasileiras.

Por último, foram realizadas pesquisa bibliográfica e seleção de artigos na base de dados PubMed e UpToDate, utilizando-se os descritores “osteoartrite e mulheres”.

## RESULTADOS

Nos 5 anos estudados, notificaram-se 13.077 internações por OA em mulheres em idade menopausal, 2.180 delas (16,67%) em 2012, 2.557 (19,55%) em 2013, 2.686 (20,53%) em 2014, 2.792 (21,35%) em 2015 e 2.862 (21,88%) em 2016 (Figura 1). Já em relação ao total de cada região brasileira, foram registradas 7.296 internações na Região Sudeste, 3.782 na Região Sul, 1.054 na Região Nordeste, 669 na Região Centro-Oeste e 276 na Região Norte.

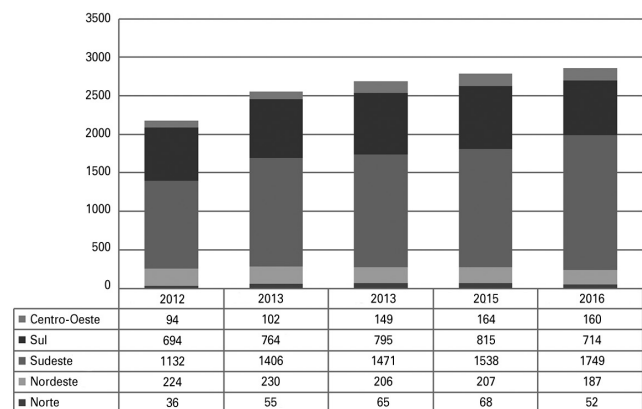
Observa-se que três das cinco regiões brasileiras (Norte, Sul e Centro-Oeste) apresentaram evolução epidemiológica semelhante entre si ao longo do período estudado (2,11%, 28,92% e 5,12% da média nacional, respectivamente), a qual pode ser dividida em duas fases. Na primeira, de 2012 a 2015, notou-se aumento em todas as três regiões do número de internações: no Norte, as internações foram de 36 em 2012 para 55 em 2013, 65 em 2014 e 68 em 2015; no Sul, de 694 em 2012 para 764 em 2013, 795 em 2014 e 815 em 2015; já no Centro-Oeste, de 94 em 2012 para 102 em 2013, 149 em 2014 e 164 em 2015. Na segunda fase, de 2015 a 2016, houve queda dos índices nas três regiões, indo, em 2016, para 52 internações no Norte, 714 no Sul e 160 no Centro-Oeste.

Na Região Nordeste, que representou, por sua vez, 8,06% das internações totais do país, houve crescimento destes registros do ano de 2012 para 2013, com 224 e 239 casos, respectivamente. Em 2014, houve diminuição neste valor para 206, um número a menos que em 2015, que computou 207 internações. Em 2016, houve nova redução, desta vez, para 187 internações.

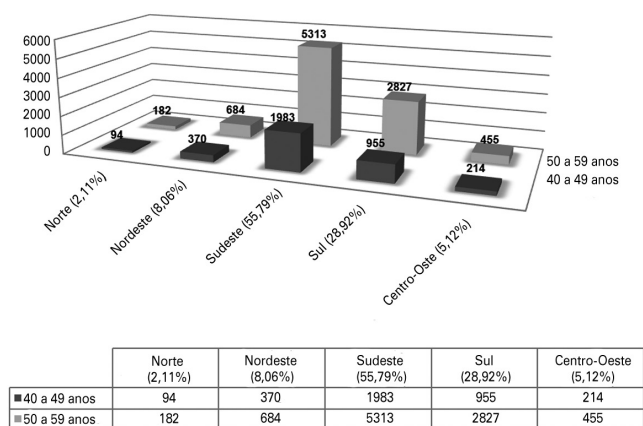
Por último, a Região Sudeste foi a única em que permaneceu crescente o número de internações, com 1.132 em 2012, 1.406 em 2013, 1.471 em 2014, 1.538 em 2015 e 1.749 em 2016, representando cerca de 55,79% do total nacional nos 5 anos estudados.

Considerando-se a faixa etária de 40 a 49 anos, a Região Sudeste apresentou 1.983 mulheres internadas por OA, enquanto as demais regiões, somadas, representaram apenas 45,16% do total, sendo registrados 94 casos no Norte, 370 no Nordeste, 955 no Sul e 214 no Centro-Oeste. Já para a faixa etária dos 50 aos 59 anos, a Região Sudeste permaneceu com maior número (5.313 internações), seguida do Sul (2.827), Nordeste (684), Centro-Oeste (455) e Norte (182) (Figura 2).

Já a respeito da permanência hospitalar, a Região Nordeste apresentou maior média de internação, com 5,9 dias. Em segundo lugar, ficou a Região Centro-Oeste, com 5,5 dias; em terceiro, o Norte, com 5,1; em quarto, o Sudeste, com 4,8; e, em último, o Sul, com 3,7. Vale ressaltar que este é um dado que apresentou queda em todas as cinco regiões, quando comparados o primeiro e o último ano estudados. Os índices totais também vem diminuindo progressivamente, com 5,5 dias de internação em 2012; 5,2 em 2013; 4,5 em 2014 e 2015; e 3,7 em 2016. Considerando-se a faixa etária, todas as regiões, exceto o Nordeste, apresentaram valores semelhante para as mulheres de 40 a 49 anos e 50 a 59 anos: enquanto, neste, as primeiras tiveram média de 8,0 dias de internação e as últimas, 4,8, no Sudeste, este valor foi de, respectivamente, 4,1 e 5,0; no Sul, 3,5 e 3,8; no Centro-Oeste, 5,6 e 5,5; e no Norte, 4,7 e 5,2.



**Figura 1.** Internações por osteoartrite em mulheres em idade menopausal, por ano (de 2012 a 2016), em cada região brasileira.



**Figura 2.** Internações por osteoartrite em mulheres em idade menopausal por faixa etária em cada região brasileira.

Apesar de possuir a maior média de dias de permanência hospitalar, o Nordeste é a segunda região que menos gastou por internação (R\$2.836,00 por paciente), perdendo apenas para a Região Norte (R\$2.732,47). Já a Região Sul, que possuía menor média de dias, foi a que mais gastou por internação (R\$3.193,32). O Centro-Oeste, com R\$3.158,53, foi o segundo em permanência hospitalar, enquanto o Sudeste, com R\$3.103,20, o quarto em permanência. Considerando os valores totais gastos, o Sudeste, da mesma forma que registrou mais da metade do número total de internações, também foi responsável pelo maior montante gasto (R\$22.640.928,14) – cerca de 55,8% do total nacional. O Sul, segundo maior em número de internações, respondeu por R\$12.077.141,74, assim como o Nordeste, em terceiro (R\$2.989.146,93); Centro-Oeste, em quarto (R\$12.077.141,74); e Norte, em quinto (R\$754.161,78). O ano de 2012 foi o que apresentou menor gasto total (R\$6.048.417,73), o qual cresceu sucessivamente (R\$8.389.371,08 em 2013, R\$8.902.488,98 em 2014 e R\$9.016.786,84 em 2015) até 2016, com queda para R\$8.217.370,77, o segundo menor valor do período estudado. Já se observado o valor por internação, houve cresci-

mento de R\$2.774,50 em 2012 para R\$3.280,94 em 2013 e R\$3.314,40 em 2014, seguido de redução para R\$3.229,51 em 2015 e R\$2.871,20 em 2016.

## DISCUSSÃO

A presente pesquisa revela um dado preocupante acerca da saúde pública no Brasil: apesar de a OA ser, tipicamente, uma enfermidade de manejo clínico ambulatorial, encontrou-se um importante número de internações por esta doença em mulheres em idade menopausal, faixa etária esta em que, inclusive, não é o reumatismo mais comum a ser diagnosticado.

Em primeiro lugar, além de considerarmos uma possível influência genética e/ou hereditária da doença, é necessário avaliar a influência do estrogênio como fator de risco para a OA. Segundo, vem sendo demonstrado, por alguns grupos, que a ativação pelo estrogênio cursa, de forma geral, com a inibição da expressão e da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1,<sup>(19,20)</sup> sendo que, em termos sistêmico, a função ovariana diminuída na idade menopausal é acompanhada por aumento dos níveis séricos dessas citocinas.<sup>(21)</sup> Neste contexto, questiona-se qual seria o papel da terapia de reposição de estrogênio (TRE) no desenvolvimento de OA: enquanto alguns estudos demonstram aumento da incidência desta afecção em pacientes tratadas com TER,<sup>(22,23)</sup> outros atribuem a ela efeito protetor em grandes articulações, como joelho e quadril, com efeito neutro nas demais.<sup>(24-26)</sup>

Há outro fator de profundo impacto na fisiopatologia da OA, que pode estar relacionado ao aumento dos índices da enfermidade ainda na faixa etária menopausal: os altos índices de sedentarismo. Segundo pesquisa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Ministério do Esporte, divulgada em 2017,<sup>(27)</sup> cerca de 66,6% mulheres no Brasil não praticam exercícios físicos. Esta relação pode ser percebida, principalmente, na Região Sudeste, que, apesar de ser mais populosa, também é onde o sedentarismo é mais acentuado, bem como onde, segundo o presente estudo, registram-se mais de 50% das internações por OA no Brasil. Já a Região Nordeste, a segunda mais populosa do país, porém nem tão sedentária, fica em terceiro lugar, abaixo do Sul, em relação às internações por OA.

Além disso, não somente o sedentarismo, mas também uma de suas maiores causas/consequências – a obesidade – pode justificar o aumento dos índices de OA em mulheres na faixa etária menopausal,<sup>(28)</sup> contribuindo tanto para a sua incidência mais precoce, como também para um quadro mais grave, a ponto de necessitar de internação para o tratamento, como pode ser visto nos resultados.

Desde 1945, muitos trabalhos apontam que a obesidade é um forte preditor da OA, relatando que indivíduos com índice de massa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  aumentam em 6,8 vezes o risco de desenvolvimento desta afecção.<sup>(29)</sup> O entendimento da gordura como tecido endócrino, metabolicamente ativo, com secreção de adipocinas envolvidas na inflamação articular, somado à própria carga mecânica destas articulações, torna íntima a relação entre tais patologias. Esta associação é ainda maior no sexo feminino, visto que as mulheres apresentam maior risco para desenvolver tanto obesidade quanto OA de joelhos,<sup>(30)</sup> sendo esta última a quarta causa global de incapacidade neste grupo.<sup>(29)</sup>

Enquanto não se chega a um consenso acerca do papel do estrogênio e da TRE como fator de risco ou protetor para a OA, recomenda-se a prática de exercícios físicos de baixo impacto – como natação, hidroginástica e caminhadas – tanto na prevenção dessa afecção em idades mais precoces como na reabilitação de mulheres ainda em idade menopausal já diagnosticadas. É essencial enfatizar a prevenção da obesidade neste grupo em específico, bem como desconstruir o binômio incapacidade vs. sedentarismo, para reduzir quadros algícos de forma eficaz, aumentar mobilidade e diminuir internações desnecessárias que oneram o SUS.

## CONCLUSÃO

A partir dos dados apresentados, foi observado que, entre 2012 e 2016, o índice de internações por osteoartrose em mulheres na menopausa apresentou ligeiro aumento, sendo as Regiões Sudeste e Sul as de maior incidência, principalmente na faixa etária dos 50 aos 59 anos. Ambas as regiões também apresentaram um dos maiores gastos totais e por internação, apesar de estarem entre as com menor média de dias de permanência hospitalar.

Tal aumento do número de internações para uma doença de manejo predominantemente ambulatorial – e cuja faixa etária mais acometida não é a abordada no presente estudo – possui estreita relação não somente com fatores genéticos e hormonais (os quais ainda necessitam de maiores esclarecimentos), mas também com a elevada incidência de obesidade e sedentarismo, observados com frequência nas Regiões Sudeste e Sul, as quais representam, juntas, 84,71% dos casos de internação por OA notificados no Brasil.

Visto isso, podemos inferir que ações para prevenção, tratamento e reabilitação de OA em mulheres em idade menopausal devem ser abordadas de forma mais completa, visando diminuir o número de internações relacionadas a uma enfermidade em que estas são, em boa parte dos casos, completamente dispensáveis, como também almejando prevenir gastos onerosos para o sistema de saúde brasileiro.

## REFERÊNCIAS

- Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):33e42.
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-707.
- Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471-8.
- Blom AB, van Lent PL, Holthuysen AE, van der Kraan PM, Roth J, van Rooijen N, et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(8):627-35.
- Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med*. 2011;17(12):1674-9.
- Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1282-4.
- Filková M, Lisková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavelková A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):295-6.
- Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(1):35-44.
- Yu SP, Hunter DJ. Emerging drugs for the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20(3):361-78.
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-707.
- Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Dunlop D, Guermazi A, Bathon JM, et al. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(7):1811-9.
- Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Champigneulle J, Rat AC, Toussaint F, Pinzano-Watrin A, et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3492-501.
- Forsyth CB, Cole A, Murphy G, Bienias JL, Im HJ, Loeser Jr RF. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(9):1118e24.
- Gabay O, Sanchez C. Epigenetics, sirtuins and osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):570-3.
- Bui C, Barter MJ, Scott JL, Galler M, Reynard LN, Rowan AD, et al. cAMP response element-binding (CREB) recruitment following a specific CpG demethylation leads to the elevated expression of the matrix metalloproteinase 13 in human articular chondrocytes and osteoarthritis. *FASEB J*. 2012;26(7):3000-11.
- Rodova M, Lu Q, Li Y, Woodbury BG, Crist JD, Gardner BM, et al. Nfat1 regulates adult articular chondrocyte function through its age-dependent expression mediated by epigenetic histone methylation. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1974-86.
- Ukai T, Sato M, Akutsu H, Umezawa A, Mochida J. MicroRNA-199a-3p, microRNA-193b, and microRNA-320c are correlated to aging and regulate human cartilage metabolism. *J Orthop Res*. 2012;30(12):1915-22.
- Rose J, Soder S, Skhirtladze C, Schmitz N, Gevhard PM, Sesselmann A, et al. DNA damage, disorganized gene expression and cellular senescence in osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(9):1020-8.
- Tankó LB, Sondergaard BC, Oestergaard S, Karsdal MA, Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*. 2008;11(1):4e16.
- Richette P, Dumontier MF, Tahiri K, Widerak M, Torre A, Benallaoua M, et al. Oestrogens inhibit interleukin 1beta-mediated nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes through nuclear factor-kappa B impairment. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):345-50.
- Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002;23(1):90-119.
- Rosner IA, Goldberg VM, Moskowitz RW. Estrogens and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;(213):77-83.
- Tsai CL, Liu TK. Estradiol-induced knee osteoarthritis in ovariectomized rabbits. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;(291):295-302.
- Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in

- women. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1990;33(4):525-32.
25. Samanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol.* 1993; 32(5):366-70.
  26. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1996;156(18):2073-80.
  27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Práticas de esporte e atividade física: 2015 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. [citado 2018 jan 21]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100364.pdf>
  28. Gonçalves KS. Implicações da abordagem fisioterapêutica do tratamento da osteoartrite de joelho sobre a resposta subaguda da pressão arterial [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2009.
  29. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham Study. *Ann Int Med.* 1988;109(1):18-24.
  30. Amadei SU, Silveira VÁ, Pereira AC, Carvalho YR, Rocha RF. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(1):5-12.