

PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE NA ATENÇÃO BÁSICA

Amanda Camilla Schmidt Bolzan¹; Lara Matte Vidor²; Guilherme Stradiotto Batistella²; Verônica Kasper²; Poliana Tomczak²; Giorgia Limana Guerra²; Mariana Vieira Culau²; Rafaela Martinez Copês Leal³.

RESUMO

A Osteoporose é uma doença silenciosa definida como osteo-metabólica sistêmica progressiva, caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso, gerando fragilidade e aumentando o risco de fraturas. As principais etiologias são as que atingem mulheres após a menopausa e idosos. O diagnóstico é clínico e por imagem, diante de uma redução da densidade mineral óssea ou quando há fraturas secundárias às fragilidades ósseas. É imprescindível, uma excelente anamnese, com a detecção dos fatores de risco e outras comorbidades que possam impactar na fisiopatologia da doença. O tratamento é baseado nas modificações do estilo de vida, as intervenções nutricionais e os tratamentos farmacológicos. Perante o exposto, o diagnóstico e a conduta tornam-se desafiadores devido suas possíveis repercussões clínicas, as quais guiam uma elaboração de protocolo de atendimento padronizado para a atenção primária à saúde, elaborado com base na literatura sobre conduta e manejo na investigação da osteoporose.

Palavras-chave: Osteoporose; Fratura; Fragilidade; Diagnóstico; Conduta.

¹ Autor/Apresentador – Universidade Franciscana (UFN); camillasbolzan@gmail.com

² Demais Autores – Universidade Franciscana (UFN); matvlaraa@gmail.com ; gguilhermestradiotto@gmail.com; veerokasper@gmail.com; politomczak@gmail.com; gilimanaguerra@gmail.com; marianaculau@gmail.com.

³ Orientadora- Médica Reumatologista- rafaelamco@yahoo.com.br

Eixo Temático: Atenção integral e Promoção de Saúde (AIPS).

1. INTRODUÇÃO

A terceira revolução industrial, denominada técnico-científica informacional, ocorrida na segunda metade do século XX, acarretou profundas transformações à sociedade brasileira, como a redução da mortalidade e o aumento da expectativa de vida, o que resulta em um envelhecimento populacional. Dessa forma, é fato que há um aumento nas doenças crônicas-degenerativas, como a osteoporose.

Essa patologia é silenciosa e afeta indivíduos no mundo todo. É caracterizada pela perda de massa óssea, desarranjo da microarquitetura com elevação de fragilidades, as quais se manifestam por fraturas dos ossos. Há diversas etiologias, por este motivo deve ser realizado uma avaliação perfeitamente detalhada, com o propósito de investigar fatores de risco e comorbidades que possam impactar na fisiopatologia da doença e auxiliar no diagnóstico clínico.

Diante do exposto, é notório que o diagnóstico da osteoporose se torna um desafio na clínica médica e em inúmeras especialidades devido as manifestações serem em sua maioria assintomáticas e a busca pelo auxílio ser em grande parte devido as fraturas ósseas. O tratamento adequado possui como base as modificações do estilo de vida, as intervenções nutricionais e os tratamentos farmacológicos. (CARVALHO et al., 2014; NAVEIRA, 2006)

1.1 OBJETIVO

Estabelecer, com base na literatura moderna, um protocolo assistencial para diagnóstico e tratamento da osteoporose na unidade básica de saúde, que auxilie os profissionais médicos na padronização da conduta na investigação, diagnóstico e tratamento quanto a condição clínica.

2. METODOLOGIA

A busca da literatura será feita em livros de Reumatologia, nas bases de dados Scielo, Pubmed, Uptodate. Para realizar a pesquisa serão utilizadas as seguintes palavras-chave: “osteoporosis”, “osteoporosis treatment”, “diagnosis osteoporosis” e “evaluation”.

A busca e a seleção dos artigos serão realizadas por um pesquisador independente (Amanda Camilla Schmidt Bolzan do TFG). Os artigos escolhidos serão lidos na íntegra pelo pesquisador e por um revisor independente (Rafaela Martinez Copêns Leal). Os artigos selecionados nas línguas Inglês e Português Brasil, das últimas duas décadas e que forem aprovados pelos revisores serão inclusos na revisão de literatura e na formação do protocolo assistencial.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O protocolo contemplará pacientes adultos ou idosos que apresentarem características de doença osteoporótica que necessitam de acompanhamento na Atenção Básica ou de encaminhamento ao médico especializado.

2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

O protocolo é direcionado aos pacientes na faixa etária adulta e aos idosos sendo, portanto, excluída a faixa etária de menores de 18 anos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da osteoporose é resultado entre um desequilíbrio da remodelação óssea que consiste em reabsorção (osteoclastos) e formação óssea (osteoblastos). Isso ocorre quando há uma oferta excessiva de osteoclastos em relação à necessidade de remodelação ou uma oferta insuficiente de osteoblastos em relação à necessidade de reparo cavitário. O pico de massa óssea é atingido na terceira década de vida e se torna progressivamente negativo com o avançar da idade. Há diversas etiologias envolvidas na fisiopatologia da osteoporose, por exemplo, hormônios sistêmicos, citocinas, fatores de crescimento e sinais locais influenciam o nascimento, morte e função das células ósseas. Os principais

reguladores sistêmicos são os hormônios reguladores do cálcio, hormônio da paratireoide (PTH), calcitriol, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), glicocorticoides, hormônios da tireoide e hormônios sexuais. A idade avançada e a deficiência de estrogênio são os dois fatores mais críticos para o desenvolvimento da osteoporose em homens e mulheres.

A perda óssea relacionada à idade começa imediatamente após o pico de massa óssea para ambos os sexos, porém a maior parte da perda óssea ocorre após os 65 anos. As mulheres produzem menos massa óssea que os homens e durante a menopausa o processo de remodelação óssea acelera. Isso se deve ao fato de que o estrogênio pode prevenir a perda óssea excessiva, pois induz a apoptose dos osteoclastos. Dessa forma, a deficiência de estrogênio associada a menopausa leva um aumento dos osteoclastos maior que osteoblastos resultando na osteoporose. (AL SAEDI; STUPKA; DUQUE, 2020; AMADEI et al., 2006; STAVROS C MANOLAGAS, 2014)

3.2 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para a osteoporose em mulheres na pós-menopausa são divididos entre os imutáveis e os mutáveis. Dentre os fatores imutáveis estão inclusos: história de fratura na vida adulta; história de fraturas (especialmente de quadril) em um parente de primeiro grau; raça branca; idade avançada; imobilidade; demência e fragilidade. Já entre os fatores mutáveis estão inclusos: consumo de álcool e tabagismo; IMC inferior a 18,5 kg/m²; falência ovariana precoce; história de amenorreia; ingestão dietética baixa de cálcio; quedas frequentes e déficit visual; nível baixo de atividade física; tratamento com glicocorticoides e deficiência de vitamina D. (CARVALHO et al., 2014)

3.3 CLASSIFICAÇÃO

A osteoporose é classificada em dois tipos: primária (idiopática) e secundária. A primária ou idiopática pode ser dividida ainda em tipo I e tipo II.

A forma primária tipo I também conhecida como pós-menopausa, é causada pelo desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea (em favor da reabsorção),

induzido pela deficiência de estrogênio. Essa deficiência de estrogênio e os fatores relacionados com o envelhecimento (redução da população de células precursoras ósseas, carências nutricionais e má absorção) desempenham um papel importante nessa fase tardia de perda óssea.

A forma primária tipo II também é conhecida como senil e está relacionada ao envelhecimento, deficiência crônica de cálcio, aumento da atividade do paratormônio e diminuição da formação óssea.

A forma secundária se caracteriza por ser decorrente de processos inflamatórios como ocorre em algumas doenças crônicas, por exemplo, artrite reumatoide, hipertireoidismo, desordens adrenais (ex: Hipercortisolismo), mieloma múltiplo, uso de drogas (heparina, álcool, vitamina A e corticoides). (CARVALHO et al., 2014; GRAU, 2001) (GALI, 2001)

3.4 AVALIAÇÃO

A avaliação tem como objetivo rastrear a osteoporose e identificar pessoas com risco aumentado de sofrer uma fratura de baixo impacto que se beneficiariam com a intervenção para minimizar esse risco. A triagem deve incluir uma história para avaliar os fatores de risco clínicos para fratura (recomenda-se todos os adultos, especialmente mulheres na pós-menopausa, homens com mais de 50 anos e em qualquer indivíduo que experimente uma fratura por fragilidade ou baixo trauma) e para avaliar outras condições que contribuem para a perda óssea, um exame físico e testes laboratoriais básicos. (FINK; CLARK, 2004; ROSEN; DREZNER, 2018)

Sabe-se que pelo menos 10 a 20% das mulheres na pós-menopausa tem outra causa secundária para a perda óssea, além da deficiência de estrogênio associada. É importante estar atento durante a consulta aos fatores de risco. Em relação ao exame físico, deve-se focar em perda de estatura, relatos de dor ou deformidade óssea e sinais de anemia, hipertireoidismo, hipercortisolismo, desnutrição e outros distúrbios que acarretam as formas secundárias de osteoporose. (CARVALHO et al., 2014)

3.5 DIAGNÓSTICO

A osteoporose é diagnosticada quando a densidade mineral óssea (DMO) está reduzida ou quando ocorrem fraturas secundárias à fragilidade óssea, por exemplo, fraturas espontâneas ou provocadas por traumas de baixo impacto, o qual é conceituado como sendo uma lesão equivalente a cair da própria altura. (CARVALHO et al., 2014; ROSEN; DREZNER, 2018)

As fraturas associadas mais comumente à osteoporose afetam a coluna vertebral torácica e lombar, o quadril e o terço distal do rádio. As técnicas desenvolvidas para quantificar a DMO, são inúmeras e incluem a absorciometria de raios-X de energia dupla (DXA), a tomografia computadorizada quantitativa e a ultrassonografia quantitativa. A DXA é a técnica mais utilizada para o diagnóstico e monitorização as respostas ao tratamento. (CARVALHO et al., 2014)

A DXA é usada para diagnosticar a osteoporose ou baixa DMO, estimar o risco futuro de fratura e monitorar as mudanças na DMO temporalmente. Entre todas as diretrizes publicadas, a da National Osteoporosis Foundation (NOF) é a mais abrangente. É contraindicada para mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez, devido à radiação ionizante. A indicação dessa diretriz para o teste de DMO são:

1. Mulheres \geq 65 anos e homens \geq 70 anos, independentemente dos fatores de risco clínicos;
2. Mulheres mais jovens na pós-menopausa e homens com idade entre 50 e 69 anos com fatores de risco clínicos para fratura;
3. Mulheres na perimenopausa se houver fator de risco específico para fratura (por exemplo, baixo peso corporal, fratura prévia por baixo trauma ou uso de medicamento(s) de alto risco);
4. Adultos com fratura após os 50 anos;
5. Adultos com uma condição (por exemplo, artrite reumatoide) ou em uso de medicamento (por exemplo, glicocorticoides em uma dose diária \geq 5 mg de prednisona ou equivalente por \geq 3 meses) associada a baixa massa óssea ou perda óssea.

Há dois desvios padrão (DP) para comparar a DMO dos pacientes, sendo eles o T-escore e Z-escore. Quando estiverem abaixo do normal, significa um risco

aumentado de fratura. O escore T é o mais útil na prática clínica e relaciona a DMO do paciente com a massa óssea máxima para a raça e o sexo (adulto jovem) e deve ser utilizado nas pacientes pós-menopausa. Já o escore Z correlaciona a DMO do paciente com a de indivíduos da mesma idade, do mesmo sexo e da mesma raça e deve ser utilizado nas pacientes pré-menopausa. Na tabela abaixo estão os critérios do T-escore:

Diagnóstico	T-Escore
Normal	≥ -1.0
Osteopenia	Entre -1.0 e -2.5
Osteoporose	≤ -2.5
Osteoporose severa	≤ -2.5 e fratura de fragilidade

Quando o escore Z for ≤ -2 é considerado abaixo da faixa esperada para a idade. Dessa forma, é necessário investigar causas secundárias de osteoporose, como terapia com glicocorticoides ou alcoolismo, fatores que podem contribuir para a osteoporose.

Ademais, há uma ferramenta chamada FRAX que foi desenvolvida pelo World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases da Universidade de Sheffield, Inglaterra, em parceria com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e foi lançada em 2008. Esta ferramenta tem como finalidade calcular a probabilidade de ocorrer, nos próximos 10 anos, uma fratura maior (fratura clínica vertebral, antebraço, úmero e quadril) ou uma fratura de quadril isolada. É baseada em análise individual de cada paciente, correlacionando os fatores de risco com a DMO do fêmur medida pela densitometria óssea. A probabilidade é calculada a partir dos dados coletados em relação a idade, gênero, peso, altura, fratura prévia, história familiar de fratura de quadril, tabagismo, uso prolongado de corticoides, artrite reumatoide, outras causas de osteoporose secundária, álcool (três ou mais unidades/dia) e DMO do colo do fêmur. (BECKER; COHEN, 2019; CARVALHO et al., 2014; QUALITY, 2021; RIBEIRO, 2014; ROSEN; DREZNER, 2018; SOUSA; LIZ; OLIVEIRA, 2018; ZERBINI, 2019)

3.6 TRATAMENTO

O principal objetivo do tratamento da Osteoporose é a prevenção, isso deve ser feito quando ocorre o pico de massa óssea entre 20 – 30 anos de idade. Dessa forma, é recomendado aconselhar adultos jovens em relação à prática constante de atividade física e uma nutrição adequada. Quando o paciente tem osteoporose estabelecida, os componentes essenciais do tratamento são: modificações do estilo de vida, intervenções nutricionais e tratamentos farmacológicos.

As medidas para modificação estilo de vida incluem a prática exercícios físicos regularmente com sustentação de peso, cessar o tabagismo, aconselhar sobre a prevenção de quedas e evitar o uso de álcool. Em relação às intervenções nutricionais são imprescindíveis ingerir ou suplementar cálcio e vitamina D em todos os pacientes. A ingestão de cálcio elementar em profilaxia nas mulheres pré-menopausa deve ser 1000 mg e para as mulheres pós-menopausa deve variar entre 1000-1500 mg. A ingestão de vitamina D para homens, mulheres na pós-menopausa, pacientes tratados com glicocorticoides e idosos deve ser de aproximadamente 800 UI/dia. (CARVALHO et al., 2014; DREZNER; SCHMADER, 2016; GUARNIERO; OLIVEIRA, 2004; PEREIRA et al., 2009; SIRIS et al., 2006)

No tratamento farmacológico há algumas terapias disponíveis, como os agentes de anti-reabsorção óssea, as quais são drogas que inibem a atividade dos osteoclastos, assim, diminuem a reabsorção óssea, aumenta DMO e reduz o risco de fratura. São úteis para pacientes nas fases de rápida remodelação óssea da doença. Os exemplos são os bisfosfonatos, moduladores seletivos da resposta estrogênica (SERMs), denosumabe, calcitonina e terapia de reposição hormonal (TRH).

Ademais, também há os estimuladores de formação óssea, chamados de anabólicos e tem como representante a teriparatida/paratormônio (PTH). Por estimular a formação óssea, causam aumento da massa óssea. (GUARNIERO; OLIVEIRA, 2004; RESERVED, 2021)

5.1 BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos orais são o tratamento de escolha como terapia de primeira linha, devido a sua eficácia, ao seu custo favorável e pela segurança a longo prazo. Pode ser utilizado via oral (VO) ou via intravenosa (IV). O uso VO sugerido é o Alendronato (70 mg) ou Risedronato (35 mg), uma vez por semana, sendo o primeiro mais comum. O uso IV é utilizado em pacientes com contraindicação ou intolerância aos bisfosfonatos orais, o sugerido é o ácido Zoledrônico IV (5mg/ml), pois demonstrou prevenir fraturas em estudos clínicos. (KUMAR KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2011; SIRIS et al., 2006)

Para iniciar o tratamento com essas drogas, é imprescindível uma avaliação, de modo a detectar causas reparáveis ou outros fatores que contribuam para a osteoporose. Esta avaliação inclui a ponderação de cálcio, 25-hidroxivitamina D e creatinina. Caso haja hipocalcemia e/ou deficiência de vitamina D é necessária a correção antes da administração. (KUMAR KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2011; SIRIS et al., 2006)

Ademais, é necessária a avaliação de comorbidades que possam impedir o uso ou alterar a administração de bisfosfonatos. É importante salientar que as drogas de via oral dessa classe não devem ser usadas em pacientes com distúrbios esofágicos, por exemplo, acalasia, estenose esofágica, varizes esofágicas ou esôfago de Barrett; incapacidade de permanecer em pé por pelo menos 30 minutos ou doença renal crônica (DRC) com taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) <30 mL/min. Também devem ser evitados após certas categorias de cirurgia bariátrica em que há anastomoses cirúrgicas no trato gastrointestinal (TGI), como no caso de bypass gástrico em Y de Roux.

É recomendado ingerir esses medicamentos em jejum, com um copo cheio de água pura e não deitar por pelo menos 30 minutos após a ingestão, com a finalidade de evitar refluxo. Por fim, também se aconselha esperar esse tempo para ingerir quaisquer variedades de alimentos, bebidas, medicamentos ou suplementos. (KUMAR KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2011; SIRIS et al., 2006)

5.2 MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO

O principal representante dessa classe é o Raloxifeno, a dose recomendada é 60 mg, uma vez por dia. É uma droga de escolha para mulheres na pós-menopausa que desejam terapia farmacológica para prevenção da osteoporose, visto que dispõe dados de segurança e eficácia; para aquelas que não toleram os bisfosfonatos ou ainda que apresentam alto risco de câncer de mama invasivo. Não deve ser usado em pacientes com história de eventos tromboembólicos. (CARVALHO et al., 2014; KOMM; CHINES, 2012; TELLA; GALLAGHER, 2014)

5.3 DENOSUMABE

Não é destinado ao uso em mulheres na pré-menopausa, crianças ou para a prevenção da osteoporose. Reduziu significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais, e de quadril em mulheres pós-menopausa com osteoporose. É indicado para pacientes que tenham alto risco de fratura, pacientes idosos intolerantes ou não responsivos em relação aos bisfosfonatos orais ou IV e/ou que tenham função renal comprometida. A administração é subcutânea 60 mg de 6/6 meses. (KUMAR KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2011; LANGE et al., 2011; TELLA; GALLAGHER, 2014)

5.4 TERIPARATIDA

É um agente com efeito anabólico, com capacidade de estimular a formação dos osteoblastos, desse modo aumenta DMO e reduz a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais, quando administrado em baixas doses e de forma intermitente. O seu uso é limitado, devido ao seu alto custo, à necessidade de injeções diárias (20 mcg) através de administração subcutânea, por segurança a longo prazo e a disponibilidade de outros agentes.

O seu uso é por tempo limitado, até no máximo dois anos, devido ao risco de osteossarcoma, podendo ser utilizado em homens e mulheres na pós-menopausa, após esse tempo pode seguir o tratamento com agentes anti-

reabsortivos na tentativa de manter os ganhos de DMO conseguidos pela teriparatida. (CARVALHO et al., 2014; KUMAR KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2011; RESERVED, 2021; TELLA; GALLAGHER, 2014)

4. CONCLUSÃO

A osteoporose é uma doença silenciosa impactando a vida de grande parcela populacional, seu diagnóstico é um desafio na clínica médica devido as manifestações serem em sua maioria assintomáticas e a busca pelo auxílio ser em grande parte devido as fraturas ósseas. Por isso, é de suma importância fazer um exame clínico detalhado, com busca ativa por meio da anamnese, pensando em possíveis etiologias e fatores de risco, simultaneamente ao exame físico. Dessa forma, podemos aumentar a expectativa de vida com envelhecimento saudável e com qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- AL SAEDI, A.; STUPKA, N.; DUQUE, G. Pathogenesis of Osteoporosis. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 262, p. 353–367, 2020.
- AMADEI, S. U. et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 1, p. 5–12, 2006.
- BANDEIRA, F.; DE CARVALHO, E. F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women attending reference center. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, n. 1, p. 86–98, 2007.
- BECKER, C.; COHEN, A. Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis - UpToDate. **Wolters Kluwer**, n. table 1, p. 1–26, 2019.
- CARVALHO, M. A. P. C. et al. **Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento**. [s.l: s.n.]. v. 4
- DREZNER, M. K.; SCHMADER, K. E. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women <http://www.uptodate.com.ezproxy.javeriana.edu.co:2048/contents/ov...> p. 1–28, 2016.
- FINK, K.; CLARK, B. Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women. **American Family Physician**, v. 69, n. 1, p. 139–140, 2004.

GRAU, J. C. Osteoporose - Um artigo de revisão. **Acta Ortop Bras**, v. 9, n. 2, p. 3–12, 2001.

GUARNIERO, R.; OLIVEIRA, L. G. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. **Rev. bras. ortop**, v. 39, n. 9, p. 477–485, 2004.

KOMM, B. S.; CHINES, A. A. An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. **Maturitas**, v. 71, n. 3, p. 221–226, 2012.

KUMAR KHAJURIA, D.; RAZDAN, R.; MAHAPATRA, DR. ARTIGO DE REVISÃO Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 365–82, 2011.

LANGE, T. et al. Denosumab for osteoporosis. **Evidence-Based Practice**, v. 14, n. 1, p. 1–2, 2011.

LEWIECKI, M. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. 2021.

NAVEIRA, M. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica Prevalence of osteoporosis : a critical. v. 9, n. 2, p. 206–214, 2006.

PEREIRA, G. A. P. et al. Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 2, p. 164–171, 2009.

QUALITY, B. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. p. 1–19, 2021.

RADOMINSKI, S. C. et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. S 2, p. 452–466, 2017.

RESERVED, A. R. Parathyroid hormone / parathyroid hormone-related protein analog for osteoporosis. p. 1–29, 2021.

RIBEIRO, N. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, 2014.

ROSEN, H.; DREZNER, M. K. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. **UpToDate**, p. 1–19, 2018.

SHEON, R.; ROSEN, H. Clinical manifestations and treatment of osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures. p. 2–3, 2012.

SIRIS, E. et al. The Use of Bisphosphonates in Postmenopausal Women with Osteoporosis. **Mayo clinic Proc**, v. 81, n. 8, p. 1013, 2006.

SOUSA, C. D. J.; LIZ, M.; OLIVEIRA, C. DE. Ferramenta FRAX no Brasil: revisão integrativa da literatura após sua validação. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 1, p. 111–118, 2018.

STAVROS C MANOLAGAS. 15.Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. **Uptodate**, n. figure 2, p. 1–31, 2014.

TELLA, S. H.; GALLAGHER, J. C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 142, p. 155–170, 2014.

ZERBINI, C. A. F. FRAX Modelo Brasil : um texto clínico explicativo sobre limiares para intervenção terapêutica. **Diagn Tratamento**, v. 24, n. 2, p. 41–49, 2019.