

NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D EM PORTUGUESES COM FRACTURAS DE FRAGILIDADE

Lígia Silva*, Joana M. Freitas**, Luzia Sampaio*, Georgina Terroso*, José A. Pinto***, Vitorino Veludo****, Abel T. Cabral*****, Francisco S. Ventura*****

Resumo

Objectivos: A osteoporose é uma «epidemia silenciosa», multifactorial, com factores causais e de risco, cujas prevalências dependem de particularidades populacionais. Os autores propõem-se caracterizar alguns destes elementos, dando especial atenção aos níveis de vitamina D (vitD), numa população portuguesa, de risco, seleccionada com base na história de fractura de fragilidade prévia.

Material e Métodos: Os participantes foram seleccionados da listagem computadorizada de todas as altas de internamento num Hospital Central do Porto, ente as datas de 1/1/2002 e 31/12/2004, com o diagnóstico de fractura do punho de baixo impacto. Foram convidados a participar numa reavaliação do seu risco de fractura, passados 5 a 7 anos daquele evento. Para cada um, foi preenchido um protocolo, incidindo em parâmetros clínico-epidemiológicos, analíticos, radiológicos e densitométricos.

Resultados: Nesta população, como seria de esperar, verificou-se uma alta taxa de factores associados a osteoporose, que podem explicar a também elevada taxa de fracturas osteoporóticas subsequentes. Entre outros, destacam-se a menopausa precoce, baixo aporte de cálcio e proteínas, níveis globalmente insuficientes de vitD, e o baixo índice de tratamento de osteoporose.

Discussão: A insuficiência generalizada de vitD,

descrita noutras populações, maioritariamente de países nórdicos, foi também aqui constatada, suportando a suspeita de que também em Portugal pode haver défice, apesar da suposta exposição solar regular. Esta e outras observações desta casuística, a serem comprovadas em estudos dirigidos, deverão fazer aumentar os índices de sensibilização da comunidade, mas sobretudo dos profissionais de saúde e responsáveis por políticas de saúde pública, numa questão com tão forte impacto na saúde individual e colectiva no País.

Palavras-chave: Vitamina D; Factores de risco; Osteoporose; Fractura; Portugal.

Abstract

Objectives: Osteoporosis is a «silent epidemic», resulting from a combination of many possible causal and risk factors, which prevalence depend on particular features of the population. The authors propose to characterize some of these elements, with special attention to vitamin D (vitD) levels, in a Portuguese population at risk, selected on the basis of a history of prior fragility fracture.

Methods: Participants were selected from the computerized list of discharges from all hospitalized patients in a Central Hospital in Oporto, between the dates 1/1/2002 and 31/12/2004, with the diagnosis of low-impact fracture of the wrist. They were invited to a reassessment of their risk of fracture, after 5 to 7 years from that event. For each one, a protocol was completed, focusing on clinical, epidemiological, laboratorial, radiological and densitometric parameters.

Results: In this population, as expected, there was a high rate of osteoporosis risk factors, which may explain the also high rate of subsequent osteoporotic fractures. Among others, early menopause, low intake of calcium and protein, levels of vitD generally inadequate and low frequency of osteopo-

*Interna Complementar de Reumatologia nos Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Interna Complementar de Ortopedia no Serviço de Ortopedia do Hospital de São João

***Assistente Hospitalar Graduado de Reumatologia no Hospital de São João

****Assistente Hospitalar de Ortopedia no Hospital de São João

*****Director do Serviço de Ortopedia do Hospital de São João

*****Director dos Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Serviços de Reumatologia e de Ortopedia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

rosis treatment were noticed.

Discussion: The widespread insufficiency of vitD, described in other populations, mostly from the Northern countries, was also found here, supporting the suspicion that also in Portugal low vitD levels could be prevalent, despite the supposed regular sun exposure. These and other observations in this series, to be proven in directed studies, should, meanwhile, raise the levels of awareness of the community, but particularly health professionals and policymakers of public health, in a matter with a strong impact on individual and collective health in the country.

Keywords: Vitamin D; Risk factors; Osteoporosis; Fracture; Portugal.

Introdução

A vitD ou calciferol, é o nome genérico referente a um grupo de compostos lipossolúveis com papel fulcral na prevenção da osteoporose e também de fracturas, pela sua acção privilegiada na mineralização óssea, e na manutenção funcional neuromuscular, aumentando a força e equilíbrio, diminuindo as quedas¹⁻⁴. Mais recentemente, têm surgido fortes indícios da sua intervenção em outros mecanismos celulares, com efeitos imunomoduladores e antiproliferativos, associados, por exemplo, à diminuição da prevalência de algumas neoplasias^{1,5,6}.

Inúmeros estudos, maioritariamente reflectindo a realidade de países nórdicos, documentam a insuficiência dos níveis de vitD, não apenas em populações de risco (Tabela I), mas também na

população geral^{2,7}. São múltiplos os factores implicados, sendo a escassa e irregular exposição solar, apontada como causa maior, já que a principal fonte de vitD é a sua síntese na pele exposta a radiação solar ultravioleta-B^{1,2}. Se este facto pode explicar, pelo menos parcialmente, os défices nestes países, desconhece-se a realidade de outros com maior índice de exposição solar, como é o caso de Portugal. Alguns relatos clínicos sugerem que também aqui prevalece a insuficiência^{8,9}, o que poderá dever-se a questões sociais e culturais, que aumentam os níveis de protecção solar, ou mesmo mitos, que desviam a atenção dos profissionais de saúde e autoridades de saúde pública, menos sensibilizados para a necessidade de suplementação terapêutica individual, ou alimentar, no âmbito comunitário^{1,9,10}.

Face ao exposto, pretendemos aqui avaliar os níveis séricos de vitD de uma amostra de indivíduos da região do Porto, em Portugal, que pela história de fractura de fragilidade prévia, apresentam elevado risco fracturário. A caracterização incidiu ainda em outros parâmetros, clínicos, analíticos, radiológicos e densitométricos, associados a esta realidade.

Material e Métodos

A avaliação transversal dos níveis séricos de vitD (e do risco fracturário) numa população portuguesa considerada de alto risco, implicou a realização de um protocolo incidindo numa série de características clínico-laboratoriais¹¹⁻¹⁷, radiológicas^{18,19} e densitométricas^{20,21}, amplamente documentadas na literatura internacional.

Tabela I. Causas de défice de Vitamina D

Diminuição da fotoisomerização cutânea	<ul style="list-style-type: none"> • Défice de exposição solar (vestuário, creme solar, latitude > 37°N e < 37°S, Outono-Inverno) • Maior pigmentação cutânea • Idosos
Diminuição da hidroxilação hepática/ renal	<ul style="list-style-type: none"> • Doença hepática severa • Insuficiência renal crónica (cl cr < 30 mL/min)
Diminuição da absorção	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa ingestão de ergocalciferol (ovos, peixes gordos) • Síndromes de mal-absorção (Doença Celíaca, D. de Crohn, Fibrose Cística, Insuficiência pancreática, D. hepática colestática)
Alteração do metabolismo ou diminuição da biodisponibilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade • Fármacos (fenitoína, carbamazepina, heparina, rifampicina, isoniazida, colestiramina, corticosteróides, teofilina)

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de São João do Porto, e decorreu no período de Julho a Outubro de 2009.

Foram incluídos nesta casuística indivíduos adultos, que estiveram internados no Serviço de Ortopedia do Hospital de São João no Porto, no período de 1/1/2002 a 31/12/2004, por fractura de fragilidade do punho (queda da própria altura).

Os participantes foram contactados telefonicamente, sendo-lhes explicados, de forma sumária, os objectivos e procedimentos. Foi-lhes solicitada comparência no Hospital, na posse de eventuais exames auxiliares de diagnóstico efectuados previamente, para avaliação numa primeira consulta. Nesta consulta foram requisitados exames que constavam do protocolo: análises séricas (hemograma, transaminases, gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, cálcio, fósforo, magnésio, creatinina, paratormona intacta, 25-hidroxivitamina D₃ (25-vitD₃), hormona tireoestimulante, anticorpo anti-transglutaminase IgA, e no caso do sexo masculino, também testosterona livre, prolactina e hormona adrenocorticotrófica), na urina de 24 horas (creatinina, cálcio e fósforo), radiografias (em perfil da coluna dorsal centrada em D7 e lombar centrada em L2), e densitometria óssea (DEXA-*dual energy x-ray absorptiometry*). Na segunda (e última) consulta, em conformidade com a avaliação global, registada no protocolo, foram orientados clinicamente, com aconselhamento de estilos de vida, eventual terapêutica farmacológica, e monitorização pelo seu médico assistente.

Resultados

De um total de 139 doentes que o registo hospitalar computadorizado indicava, não foi possível con-

tacto com 80 doentes (57,5%) (em 13 casos, os familiares reportaram a sua morte; nos restantes 67, o contacto telefónico já não se encontrava atribuído), e 17 doentes recusaram participar, maioritariamente por limitações na mobilidade (12 à partida, telefonicamente, e 5 após a primeira consulta).

Os 42 participantes no estudo, todos portugueses do distrito do Porto, de raça branca, tinham média de idade de $64 \pm 10,2$ anos, com idades compreendidas entre os 35 e 85 anos. 39 (92,8%) eram do sexo feminino, com média de idade de 64,3 anos, e 3 do sexo masculino com média de 59,7 anos. De referir que a população inicial de 139 doentes internados, teria hoje a média de idade de 69,1 anos, sendo que 13 doentes falecidos teriam média de 76,9 anos, 67 não contactáveis, 71,4 anos, e 17 que recusaram participação, têm em média 66,8 anos.

O valor médio de 25-vitD₃ foi de 25,6 ng/mL; 26,2% dos indivíduos apresentavam níveis ≥ 30 ng/mL, 45,2% apresentaram insuficiência (com valores de entre 20-29 ng/mL), 23,8% apresentavam défice (25-vitD₃ entre 8-20 ng/mL), e défice severo (25-vitD₃ < 8 ng/mL) em 4,8% dos casos^{2,22}. Para mais fácil percepção dos resultados, os 42 participantes foram distribuídos por intervalos de idade (Tabela II).

A Tabela III mostra, resumidamente, resultados de outros parâmetros, clínicos, analíticos, radiológicos e densitométricos, avaliados.

A Tabela IV expõe os factores de risco de fractura e causas secundárias de osteoporose, que foram avaliados neste estudo^{11,15,16}. Relativamente aos factores de risco *major*, em média 2 por participante, a fractura prévia de fragilidade foi a mais prevalente, e esta refere-se não apenas à fractura do punho

Tabela II. Distribuição etária dos níveis de 25-hidroxivitamina D₃ (25-vitD₃), e dos valores médios do índice de massa corporal (IMC)

Idade actual (anos)	Nº de doentes (n)	25-VitD ₃ (ng/mL)					Supl. vitD (n)	IMC médio (kg/m ²)
		Média	≥ 30 (n)	20-29 (n)	8-20 (n)	< 8 (n)		
< 40	1	40	1	—	—	—	—	32
40-50	2	16,5	—	—	2	—	—	25,3
51-60	13	27,9	4	7	2	—	6	28,1
61-70	15	26,2	4	7	4	—	3	28,7
71-80	10	24,5	2	5	2	1	3	25,7
> 80	1	3	—	—	—	1	—	25,1
TOTAL	42	25,6	11	19	10	2	12	27,6

Tabela III. Resultados clínico-analíticos, radiológicos e densitométricos

Idade (anos)	n	Nº de factores de risco de fractura (média)		Nº de causas 2 ^{árias} de OP (média)	Nº de novas fracturas (n)			T score (média)	
		Major	Minor		Punho	Anca	Vertebral	Fémur	Lombar
< 40	1	1	1	1	–	–	1	+1,5	+1,7
40-50	2	1	2	1	–	–	4	-0,8	-1,9
51-60	13	1,7	1,2	0,8	1	–	7	-1,1	-1,5
61-70	15	1,9	1	0,7	4	–	8	-0,4	-1,9
71-80	10	2,8	0,8	0,7	5	1	1	-1,7	-1,5
> 80	1	2	1	–	1	–	1	-1,6	-1,9
Total	42	2	1,1	0,7	11	1	21	-0,9	-1,6

Legenda: Número de doentes (n), 2^{árias} (secundárias), OP (osteoporose).

Tabela IV. Causas secundárias de osteoporose e factores de risco de fractura

Causas secundárias de osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertireoidismo • Hiperparatiroidismo • Malnutrição/Malabsorção • Doença hepática crónica • Diabetes mellitus insulino-tratada • Osteogenesis imperfecta • Hipogonadismo/ Menopausa precoce (< 45 anos)
Factores de risco <i>major</i> de fractura	<ul style="list-style-type: none"> • Idade > 65 anos • Fractura de fragilidade prévia • Fractura da anca de um progenitor • Corticoterapia ≥3 meses, equivalente a prednisolona >5 mg/dia • Quedas frequentes (> 2 no último ano)
Factores de risco <i>minor</i> de fractura	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatóide • Terapêutica crónica com anti-epiléptico/ heparina • Baixo aporte de cálcio • Tabagismo • Consumo excessivo de álcool (≥3 unidades/dia) • IMC < 19 kg/m²/ diminuição do peso >10% (relativo ao peso aos 25 anos) • Imobilização prolongada

inicial, mas também a novas fracturas (vertebrais morfométricas^{18,19} em 21 doentes, do punho em 11, e da anca em 1 caso), que foram contabilizadas para cada doente, em conjunto, como 1 factor de risco apenas. No período subsequente à fractura do punho inicial, só 18 dos 42 participantes não apresentaram nova(s) fractura(s).

Dos factores de risco *minor*, presentes em média 1,1 por doente, o mais prevalente foi o baixo aporte de cálcio. 28 doentes referiram que, por «es-

cassem de recursos» ou «não gostarem», não ingeriram produtos lácteos até a idade adulta. Destes 28, 12 continuavam a não ingerir lácteos à data da avaliação, e destes 12, apenas 2 faziam suplementos de cálcio. Do total de 42 participantes, apenas 12 faziam suplementos de cálcio e vitD; ainda assim, 5 destes apresentaram níveis de 25-vitD₃ < 30 ng/mL.

Apenas uma doente apresentou índice de massa corporal inferior a 19 kg/m² (todos os outros ti-

nham valor superior ou igual a 21).

O tabagismo, em 4 casos, foi factor comum aos 3 indivíduos do sexo masculino, e 5 participantes referiram ingestão excessiva de álcool, de longa data.

Apesar de não contabilizados como factores de risco, 16 participantes referiram escassa ingestão proteica até a idade adulta, e o sedentarismo teve grande expressão; apenas 8 participantes referiram a prática regular de exercício físico «desde sempre», e dos restantes 34, apenas 6 passaram a fazer exercício regular (caminhada) desde que fracturaram o punho, 5 a 7 anos antes.

Relativamente a causas secundárias de osteoporose, em média 0,7 por participante, as mais prevalentes foram a menopausa precoce (< 45 anos) em 15 mulheres, 4 casos de hipertireoidismo (documentados à data da fractura do punho), 4 de hiperparatiroidismo (em 3 casos, primário, e 1 secundário a insuficiência renal crónica), 4 de doença hepática crónica, e 2 casos de doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerosa).

Do ponto de vista densitométrico, o índice T médio no colo do fémur e coluna lombar, enquadrou-se, globalmente, em valores de osteopenia²⁰.

No que concerne a terapêutica farmacológica de osteoporose instituída (em todos os casos após a fractura inicial do punho), apenas 12 faziam suplementação com cálcio e vitD, 12 estavam medicados com bifosfonato, e 1 com ranelato de estrôncio.

Discussão

A alta prevalência de osteoporose e fracturas, o seu forte impacto na saúde individual (reflectindo-se em incapacidade funcional e mortalidade), e o crescente peso em saúde pública, são factos amplamente conhecidos^{10,15,21}. Vários estudos apontam a fractura de fragilidade do punho como factor de risco de novas fracturas^{15,23,24}, e estima-se que a taxa de mortalidade 1 ano após fractura da anca, é de 10-20%.¹⁰ Para avaliar factores de risco de fractura osteoporótica numa população de alto risco, optámos por incluir nesta casuística doentes com história de internamento hospitalar por fractura de fragilidade do punho (grave, a justificar a necessidade de cirurgia e internamento) e não da anca, já que a menor média de idades possibilitaria aceder a uma maior percentagem de doentes, 5 a 7 anos depois. Ainda assim, a história de fractura prévia e a média de idade dos doentes (superior no caso dos

«não participantes»), podem explicar, por si só, a impossibilidade de contacto de 80, e a recusa na participação por 17 dos 139 indivíduos internados 5 a 7 anos antes. Isto é corroborado pelas causas apontadas para a não participação; muitos deles falecidos, institucionalizados, ou com défices de mobilidade e autonomia. Também o facto de apenas uma participante ter tido fractura da anca, pode indiciar um viés de participação. Por tudo isto, a alta taxa de «não participação» sugere fortemente que os «não participantes» teriam índices de saúde global (e taxa de factores de risco de fracturas e de insuficiência de vitD) se não idênticos, ainda menos favoráveis, comparativamente à população avaliada, não alterando o sentido dos resultados obtidos. Os resultados, relativos aos vários parâmetros analisados, vêm na direcção dos dados publicados^{1,2,8,9,10,12}.

A revisão bibliográfica *on-line* (*PubMed*, *UpToDate*), confirmou a escassez de dados relativos aos níveis de vitD em países considerados de alto índice de exposição solar. Neste estudo, a alta taxa de insuficiência de vitD, apesar de se tratar de uma população com exposição solar regular (nenhum institucionalizado ou impossibilitado de sair de casa), e de os doseamentos terem sido realizados nos meses de Julho-Outubro/2009, aproxima-se de valores registados nos países nórdicos. O mito do sol nos países do sul, pode ter contribuído para a eventual excessiva protecção da radiação solar¹, por um lado, e a menor sensibilização dos profissionais de saúde na suplementação (terapêutica individual e suplementos alimentares). A esta falha, associa-se a fraca adesão à suplementação, não só por falta de motivação dos doentes pelos clínicos, mas também porque se trata de uma patologia (geralmente) assintomática, crónica, em indivíduos frequentemente polimedicados, e de não raras vezes ser relatada intolerância gastro-intestinal às formulações com cálcio associado^{1,15,25}. Em paralelo, apesar da indicação indiscutível e amplamente estabelecida nas recomendações nacionais e internacionais para tratar os doentes com fractura de fragilidade (inclusive aqueles com osteopenia densitométrica, já que este parâmetro é apenas mais um de entre muitos outros marcadores de risco de fractura)^{11,15,16,26,27}, continuamos a verificar o não tratamento da maioria dos doentes com fracturas osteoporóticas^{10,23,28}. Os resultados revelam ainda outros factores preocupantes, que deverão alertar para eventuais especificidades da população idosa portuguesa. São exemplos a elevada taxa

de hiperparatiroidismo, défices nutricionais reportados à sua juventude, e a alta taxa de menopausa precoce não tratada, que nos devem fazer agir de imediato, para proteger estes grupos, à partida fragilizados, perante um futuro que tende a agravar-se, dado o envelhecimento da população^{10,12,29}.

Correspondência para

Lígia Silva

Serviço de Reumatologia do Hospital de São João,

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4202-451 Porto, Portugal

E-mail: ligiasilva@yahoo.com

Referências

- Holick M. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353-373.
- Agus Z, Drezner M. Causes of vitamin D deficiency and resistance. In: UptoDate, Schur P (Ed), UptoDate, 2010. Acedido em 22 Janeiro de 2010.
- Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1):CD005465.
- Adami S, Giannini S, Bianchi G et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:239-244.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev* 2008; 29:726-776.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629-1637.
- Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:813-821.
- Canhão H, Fonseca JE, Queirós MV. Avaliação de hábitos alimentares e estilos de vida numa população portuguesa- factores de risco e de protecção para a osteoporose. *Acta Reum Port* 2006; 31:331-339.
- Lucas R, Costa L, Barros H. Ingestão de cálcio e vitamina D numa amostra urbana de mulheres Portuguesas. *Arquivos de Medicina* 2005; 19:7-14.
- Branco J, Felicíssimo P, Monteiro J. A epidemiologia e o impacto sócio-económico das fracturas da extremidade proximal do fémur- uma reflexão sobre o padrão actual de tratamento da osteoporose grave. *Acta Reum Port* 2009; 34:475-485.
- Compston J, Cooper A, Cooper C et al, on behalf of the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. www.iofbonehealth.org/osteofoud/download/concensus-guidelines/nogg-pocket-guide-for-helthcare-professionals.pdf. Acedido em 10 Janeiro de 2010.
- René Rizzoli. Atlas of Postmenopausal Osteoporosis third edition. London: Current Medicine Group 2010; 4-5, 26-34, 83-86.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-1046.
- Briot K, Cortet B, Trémollières F et al. Osteoporose masculine: démarche diagnostique. Identification des hommes à risque de fracture et identification des patients nécessitant un traitement. *Revue du Rhumatisme* 2009; 76:216-221.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.
- Tavares V, Canhão H, Gomes JA et al. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reum Port* 2007; 32:49-59.
- Kanis JA, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women- what is the current message for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118:538-540.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148.
- Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int*. 2003; 14:43-55.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42:467-475.
- Orientação Técnica para a utilização da absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA). Direcção-Geral da Saúde. Abril de 2008. <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i009644.pdf>
- Dawson-Hughes B. Treatment of vitamin D deficient states. In: UptoDate, Schur P (Ed), UptoDate, 2010. Acedido em 22 Janeiro de 2010.
- Kurup H, Andrews G. Secondary prevention of osteoporosis after Colles fracture: Current practice. *Joint Bone Spine* 2008; 75:50-52.
- Hodsman AB, Leslie WD, Tsang JF, Gamble GD. 10-year probability of recurrent fractures following wrist and other osteoporotic fractures in a large clinical cohort: an analysis from the Manitoba Bone Density Program. *Arch Intern Med* 2008; 168:2261-2267.
- Rosen H. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. In: UptoDate, Schur P (Ed), UptoDate, 2010. Acedido em 22 Janeiro de 2010.
- Geusens P, Roux C, Reid D et al. Drug insight: choosing a drug treatment strategy for women with osteoporosis- an evidence-based clinical perspective. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2008. doi:10.1038/ncprheum0773.
- Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167:1-34.
- Gong H, Oh W, Chung M, Oh J, Lee Y, Baek G. Patients with Wrist Fractures are less likely to be evaluated and managed for osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91:2376-2380.
- Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38:4-9.