

## RESUMO

***Luis Augusto T. Russo***

O autor realizou uma revisão na literatura sobre o tratamento atual da osteoporose pós-menopausa, abordando os principais trabalhos voltados para as drogas que efetivamente elevam a BMD e reduzem a frequência de novas fraturas. Os estrógenos, os moduladores seletivos dos receptores de estrógenos (SERMs), os bisfosfonatos e a calcitonina foram analisados, assim como a utilização do cálcio e da vitamina D. Conclui com uma proposta de algoritmo prático de tratamento da osteoporose na pós-menopausa imediata e tardia, baseado na avaliação prévia dos resultados da densitometria óssea e dos marcadores bioquímicos ósseos. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:401-406)

**Unitermos:** Osteoporose pós-menopausa; Opções terapêuticas; Terapia de reposição hormonal; Densidade mineral óssea

## ABSTRACT

The author reviews the most common drugs used for the treatment of postmenopausal osteoporosis to determine their efficacy in increasing bone mass and decreasing fracture rates. Estrogens, selective estrogen receptor modulators (SERMs), bisphosphonates, calcitonin plus calcium and vitamin D were analyzed, and in conclusion the author suggests a practical algorithm for the treatment of early and late postmenopausal osteoporosis based on bone density and biochemical markers results. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:401-406)

**Keywords:** Postmenopausal osteoporosis; Treatments options; Hormone replacement therapy; Bone mineral density

*Departamento de Endocrinologia,  
Pontifícia Universidade Católica do  
Rio de Janeiro; e DENSSO - Clínica  
de Densitometria Óssea e Diagnóstico  
da Osteoporose, Rio de Janeiro, RJ.*

**D**ADOS ALARMANTES SOBRE A OSTEOPOROSE foram apresentados recentemente durante o último congresso mundial da IOF (Fundação Internacional de Osteoporose), realizado em 2000 em Chicago, nada menos que 200 milhões de pessoas no planeta estão sofrendo da doença, e as fraturas por fragilidade tornaram-se um grande desafio em termos de saúde pública mundial. Em nosso país os primeiros números de um censo que vem sendo realizado alertam para o grande número de idosos (14 milhões), população de maior risco para desenvolver a osteoporose.

Osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por uma diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e maior suscetibilidade às fraturas. Atualmente a OMS conceitua de forma mais técnica e operacional os pacientes osteoporóticos: seriam aqueles que ao realizarem o exame de densitometria óssea, têm uma BMD (Densidade Mineral Óssea) abaixo de -2,5 desvios-padrão (T-score) comparado com a massa óssea de adultos jovens. Sólidos estudos epidemiológicos demons-

*Recebido em 12/02/01  
Aceito em 20/02/01*

traram que a redução de 1 desvio-padrão (ou 1U T-score) aumenta em duas vezes o risco de desenvolvimento de uma fratura (1). Estes dados fornecem bases teóricas para a utilização de medicamentos que, ao aumentarem a BMD, reduzam o risco das fraturas por osteoporose. Atualmente nos Estados Unidos só obterá liberação do FDA o medicamento que prove aumento da massa óssea e redução efetiva das fraturas.

### FISIOPATOLOGIA E MECANISMOS DE AÇÃO

Durante a infância e nos primeiros anos da vida adulta, a massa óssea aumenta, atingindo um pico por volta dos 25 a 30 anos. Perto de 10% do esqueleto está continuamente ativo, no processo de remodelação. Após a menopausa, devido à redução dos estrógenos, algumas mulheres passam a perder massa óssea acima de 1% ao ano, sendo que algumas chegam a perder 5% e, no final de 5 anos, estão com perda superior a 25%, caracterizando a osteoporose pós-menopausa. O estado de carência estrogênica persiste até 40 anos após a menopausa (fato que justifica o uso de estrógenos em pacientes mais idosas), acrescentando-se um hiperparatireoidismo secundário, por menor absorção de cálcio e vitamina D na pós-menopausa tardia (segundo as observações de Garnero (2) através das dosagens dos marcadores ósseos como os N-telopeptídeos do colágeno tipo I - Ntx - e a fosfatase alcalina óssea). Normalmente a reabsorção óssea promovida pelos osteoclastos ocorre primeiro, seguida por uma atividade acoplada, apesar de bem mais lenta, da linhagem que forma osso novo, osteoblástica (3). Se os osteoblastos “falham” nesta fase, uma perda progressiva do ciclo de renovação se estabelece. O conhecimento atual deste processo desencadeou o uso racional de drogas chamadas anti-reabsortivas para o tratamento

da osteoporose. Ao reduzir a atividade osteoclástica, estes agentes permitem que as lacunas ósseas sejam preenchidas por osso novo antes que um novo ciclo de remodelação se inicie.

Os medicamentos mais utilizados na atualidade para a osteoporose pós-menopausa são justamente desta classe de drogas, incluindo-se *os estrogênios*, *os moduladores seletivos de receptores de estrogênios (SERMs)*, *os bisfosfonatos e a calcitonina*.

Agentes anabólicos agem aumentando a deposição de *matrix* osteóide pelos osteoblastos em cada ciclo de remodelação. Fluoretos, GH, IGF-1 e o PTH (utilizado de forma intermitente) enquadram-se nesta classe de medicamentos. Ainda existem muitas lacunas no uso destes medicamentos e, provavelmente, em breve teremos respostas nos estudos em andamento.

Incluem-se ainda dois grupos “coadjuvantes” no tratamento da osteoporose pós-menopausa: suplementação nutricional de Cálcio e uso da Vitamina D. O cálcio é substrato essencial para formação da massa óssea e faz-se presente em toda as fases da curva ontogênica de desenvolvimento do esqueleto (gráfico abaixo). Deve ser utilizado sempre que se trata um paciente com osteoporose, seja qual for o tratamento instituído. Já a vitamina D facilita absorção intestinal de cálcio, devendo-se apenas individualizar preparações e doses consideradas não apenas de suplementação mas farmacológicas da vitamina (vale realçar que em pesquisas nesta área é considerado anti-ético não utilizar-se pelo menos 500mg de cálcio e 400UI de vitamina D nos grupos placebo de mulheres na menopausa, em comparação com grupos de mulheres utilizando novas drogas ainda sendo testadas).

Abordamos nesta revisão as principais drogas do armamento terapêutico que atualmente dispomos e propomos, ao final, um algoritmo para o tratamento da osteoporose pós-menopausa.

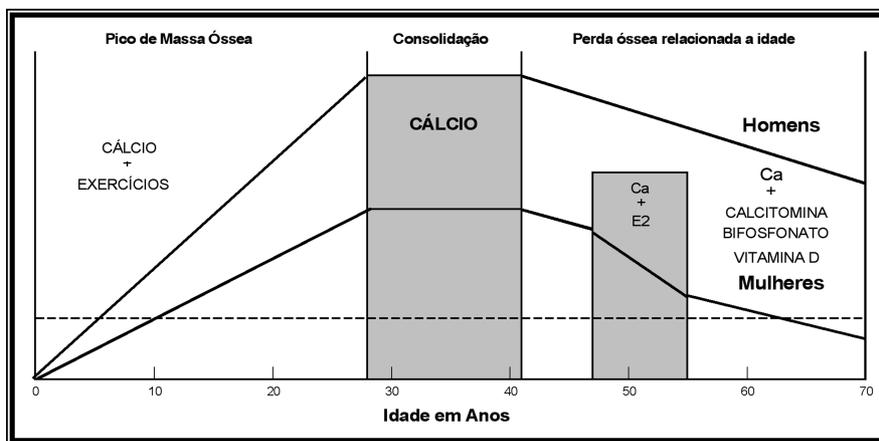


Gráfico 1. Importância do Cálcio na evolução da massa óssea.

## ESTROGÊNIOS E SERMS

Os trabalhos iniciais de Lindsay e cols. (4) demonstraram que os estrógenos não só preveniam a perda acentuada da massa óssea na pós-menopausa, como também impediam fraturas vertebrais observadas através de radiografias em 100 pacientes ooforectomizadas seguidas por um período de 6 a 12 anos.

Lufkin (5), de forma semelhante, observou 20 novas fraturas por fragilidade esquelética no grupo placebo contra apenas 7 no grupo utilizando estradiol de forma transdérmica. A ação dos estrógenos sobre a massa óssea é primordialmente anti-reabsortiva, de forma indireta sob a linhagem osteoclástica, pois ao estarem presentes estes hormônios inibem citocinas (interleucinas 1, 6 e TNF) e fatores locais produzidos pelo osteoblasto, que estimulam a chegada do osteoclasto nas unidades de remodelação óssea e promovem maior atividade desta linhagem celular. Atualmente discute-se ainda a ação do estradiol na linhagem dos osteoclastos, ao diminuir células *osteoclasto-like* na medula óssea e promover apoptose precoce destas células (6).

Faz-se mister salientar que os rigores aplicados aos estudos com bisfosfonatos e SERMS nunca foram observados (por um erro considerado histórico) com os estrógenos. Apesar deste fato, na literatura encontram-se inúmeros trabalhos dando substrato ao uso dos mesmos na osteoporose pós-menopausa (7,8). Obviamente que o uso deste hormônio esteróide ainda teria vantagem sobre as demais drogas anti-reabsortivas por fazer desaparecer a sintomatologia da menopausa e proteger do envelhecimento cutâneo-mucoso, além de favorecer a redução dos níveis de lipídeos e proteção cerebral da demência senil. Atualmente discutem-se mais aspectos ligados à prevenção da doença cardiovascular, do risco do câncer de mama e a melhor forma de se repor estrógenos. Na Europa, em recente congresso mundial de endocrinologia ginecológica, foram apresentados estudos promissores com uma nova forma de reposição hormonal, através de um spray nasal, com a capacidade de reduzir a atividade de remodelação óssea, observada através das dosagens de marcadores ósseos (2).

Uma nova classe de medicamentos indicados inicialmente na prevenção e atualmente como tratamento da osteoporose, que trouxeram grande entusiasmo, foram os SERMS cujo representante de última geração é o raloxifeno.

Um estudo multicêntrico (MORE) (9), envolvendo 7705 mulheres na pós-menopausa de forma randomizada, duplo-cego, em 25 países, demonstrou na dose de 60mg em pacientes com -2,5 de T-score

em vértebras, um ganho de BMD que, apesar de pequeno (2% no final de 2 anos), reduziu as fraturas na ordem de 48%. O mesmo ainda não se confirmou no colo de fêmur, por ter-se um número restrito de fraturas de colo de fêmur neste trabalho (estudo ainda em andamento não publicado).

O mecanismo de ação molecular do raloxifeno envolve alta afinidade de ligação com o receptor de estrógeno, provocando alteração conformacional na estrutura do receptor, sua dimerização e associação com elementos de resposta do DNA, sendo inclusive descritos sítios de ligação do DNA e elementos resposta específicos para o raloxifeno, distintos dos estrógenos. Este produto, por adquirir uma conformação espacial específica em receptores alfa, têm uma propriedade agonista sobre a massa óssea e antagonista sobre o útero e mamas. Recai sobre o raloxifeno a indicação em mulheres que têm intolerância aos estrógenos naturais, que sofrem de mastalgia ao utilizarem a terapia de reposição hormonal da menopausa (TRHM) e que não toleram a volta dos sangramentos vaginais (e ainda têm poucos ou quase ausência de fogachos). A paciente ideal para seu uso, portanto, seria aquela na pós-menopausa tardia (mais de 5 anos de menopausa) sem sintomas agudos, porém necessitando de cuidados e acompanhamento quanto à perda da massa óssea que possa estar apresentando. Assim como os estrógenos, são contraindicados em pouquíssimas situações (tromboflebite em fase aguda).

## BISFOSFONATOS

São análogos sintéticos do pirofosfato, potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Ao se fixarem na área da borda em escova destas células, inibem a ação de desmineralização óssea enzimática. Inúmeros estudos com etidronatos e alendronato demonstraram a redução de fraturas como objetivo final. Liberman e cols. (10) estudaram o uso de alendronato de sódio em diversas doses em 994 mulheres na pós-menopausa na idade de 45-80 anos, com baixa BMD (-2,5 T-score), demonstrando a redução de 21% das fraturas não vertebrais. Extenso estudo (FIT) seguiu-se visando especificamente examinar o efeito da droga em pacientes com alto risco clínico de desenvolver fraturas e em pacientes com fraturas comprovadas radiologicamente. Após 3 anos o braço do estudo conhecido como FIT 1 demonstrou um aumento médio da BMD de coluna lombar de 8,8% e do fêmur na ordem de 5,9%. Observou-se uma redução de fraturas vertebrais na ordem de 50% e, naqueles pacientes

com uma ou mais fraturas pré-existentes, a redução foi de 90%. No FIT 2 (realizado em 30 centros internacionais), envolvendo 4.432 mulheres na pós-menopausa com a idade entre 54 e 81 anos com T-score < -1,6 no colo do fêmur, sem fraturas prévias vertebrais, observou-se que os pacientes que obtiveram melhor resultado em termos de ganho de massa óssea (aumento da BMD) foram aqueles que se encontravam no quartil inferior de BMD. A redução de fraturas de colo do fêmur foi na ordem de 43% no grupo utilizando a dose diária de 10mg. Efeitos colaterais foram observados em baixos índices (3% de casos de esofagite).

Recentemente foi lançado no mercado o alendronato na dose de 70mg, numa única tomada semanal, mostrando ser uma boa opção ao melhorar a adesão ao tratamento (com resultados iniciais semelhantes aos observados com a dose de 10mg) (11). Os benefícios adquiridos com o alendronato de sódio persistem por tempo prolongado, atualmente com 7 anos de acompanhamento, um estudo revelou ganho médio de 11,4% na coluna lombar. Após 18 meses a BMD aumenta na ordem de 0,8% ao ano e, após algum tempo de uso, os pacientes que interromperam a medicação não passaram a perder massa óssea de forma mais acelerada. Este é o estudo mais prolongado com bisfosfonatos de que se tem notícia (12).

No ano passado um bisfosfonato de última geração (13), o risedronato, na dose de 5mg diários, revelou excelentes resultados em termos de ganho de BMD, redução de fraturas e capacidade de prevenir a perda de massa óssea em homens em uso de corticosteróides.

A associação de bisfosfonatos com outras drogas anti-reabsortivas têm sido preconizada. Em associação com TRHM, revelou um aumento da BMD dose dependente. Ainda existem estudos associando bisfosfonatos com calcitriol, tibolona e SERMS em andamento (14). A associação de drogas para o tratamento da osteoporose, assim como hoje para o diabetes, deve ser uma tendência para a próxima década.

### CALCITONINA

Rico e cols. (15) observaram pacientes utilizando 100UI de calcitonina sintética de salmão associada a 500mg de cálcio elementar, comparando-as a um grupo utilizando apenas o cálcio. O grupo randomizado com calcitonina sofreu apenas um sexto das fraturas vertebrais.

Overgaard (16) conduziu um estudo de 2 anos, randomizado, duplo-cego, em 208 pacientes, observando uma redução de três vezes nos episódios de fraturas no grupo com a medicação.

O estudo PROOF, realizado nos Estados Unidos com 1075 pacientes, observou redução de 30% de fraturas em pacientes utilizando a dose de 200UI na forma de spray nasal diária (17).

### VITAMINA D e CÁLCIO

Gallager e Riggs (18) estudaram 62 mulheres na pós-menopausa, utilizando por três anos 1,25 (OH) D3 e placebo. Observaram que no grupo placebo (33) houve 32 fraturas vertebrais, enquanto que no grupo em uso da vitamina D apenas 15 em 29 pacientes. Já Orimo (19) encontrou uma redução de 3 vezes no número de fraturas vertebrais em pacientes utilizando 1µg de 1,25 (OH) vitamina D3 e redução de cinco vezes no grupo que associou 1g de cálcio. No mesmo trabalho um grupo utilizou somente cálcio, não obtendo redução de fraturas. Rosen, em recente congresso mundial de osteoporose, realizou uma grande revisão na literatura sobre o uso do cálcio. Concluiu que existem poucos trabalhos na literatura (apenas 23) com bases metodológicas corretas para avaliação do uso do cálcio isolado. Concluiu sua palestra alertando que o cálcio isolado não previne as fraturas, apesar de elevar discretamente a BMD, permanecendo, portanto, no seu papel de importante nutriente e coadjuvante no tratamento da osteoporose pós-menopausa. As doses diárias ideais deste íon devem ser de 1g para mulheres na menopausa em uso de TRHM e de 1,5g para as que não usam estrógenos. O carbonato de cálcio e o citrato de cálcio são as de escolha, por fornecerem maior nível de cálcio elementar formulações (sempre se tomando cuidado com a origem o produto). Não deve ser prescrito para pacientes acamados e em doses superiores a 2,5g pelo risco de causar precipitação renal.

### PTH

Seu uso como terapia anabólica para aumentar a massa óssea e melhorar também a arquitetura do esqueleto deve breve estar ao alcance dos especialistas. Apesar do fragmento humano N-terminal ter demonstrado um substancial aumento do volume das trabéculas ósseas, da BMD e do balanço de cálcio, apenas um único trabalho demonstrou redução de fraturas (20). Neste estudo foram examinadas 34 mulheres que utilizavam TRHM, que após 1 ano foram randomizadas para PTH e TRHM juntos ou para somente TRHM isolada, por 36 meses. Embora o estudo não tenha sido desenhado visando estudar a incidência de fraturas, houve, no entanto, uma significativa redução de 71%

nas deformidades vertebrais, com o surgimento de 10 novas fraturas no grupo com TRHM isolada e apenas 3 novas fraturas no grupo utilizando PTH + TRHM.

Propomos ao final desta revisão um atraente algoritmo de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa imediata e na fase tardia apresentado por Avioli (por nós modificado) durante congresso internacional de endocrinologia (tabela 1).

Uma opção para pacientes que, apesar de tratados, permanecem com massa óssea baixa seria a tibernona (substância sintética anabolizante com perfil químico semelhante aos estrógenos, progestágenos e androgênios), com a qual obtivemos ganhos significativos de BMD na coluna lombar em algumas pacientes acompanhadas em nosso centro. Falta ainda comprovação da redução das fraturas com este medicamento e, para tal, trabalho multicêntrico vem sendo realizado para sua aprovação pelo FDA nos Estados Unidos.

Os fluoretos têm sido utilizados por alguns grupos, como o de David Bayling, na Califórnia. Apesar de elevarem significativamente a BMD da coluna lombar, não demonstraram redução das fraturas vertebrais em estudo de 4 anos de acompanhamento (21)

e, ao aumentar a dose, houve aumento do risco de fraturas não vertebrais e aumento dos efeitos colaterais gastro-intestinais.

Para as pacientes que já desenvolveram fraturas, acrescenta-se aos itens do algoritmo proposto acima o auxílio de um especialista em fisioterapia.

O mercado global de medicamentos para a osteoporose foi avaliado em 4,6 bilhões de dólares, em 1996, com um crescimento para 6,4 bilhões em 2000. Os setores que mais crescem são as terapias de reposição hormonal, com 39% do mercado, calcitoninas com 20% e componentes vitamínicos e cálcio, com 18%. O setor de bisfosfonatos, que abrange 8%, é o que mais cresce (100% em relação a 1995-96). Os SERMs têm uma boa previsão de atingir uma considerável parcela do mercado (10%) com o raloxifeno (22).

Concluimos afirmando estarmos entrando numa nova era da terapêutica das doenças osteometabólicas, especialmente da osteoporose, passando a ter maior segurança não apenas no que tange o diagnóstico, mas também no tratamento e acompanhamento adequado desta grave e incapacitante patologia.

Tabela 1. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas.

Pacientes Com Menos de 5 Anos de Menopausa	SEM TRHM: Com BMD até 1 T-score (NORMAL) com MARCADORES ÓSSEOS AUMENTADOS	Utilizar <b>ESTRÓGENOS</b> e <b>PROGESTÁGENOS</b>
	SEM TRHM: Com BMD < 1 T-score (OSTEOPENIA) e MARCADORES AUMENTADOS	Utilizar <b>ESTRÓGENOS</b> e <b>CÁLCIO</b> associados a exercícios físicos
	SEM TRHM: Com BMD < 2 T-score e MARCADORES AUMENTADOS	Utilizar <b>BISFOSFONATOS</b> associados ou não a <b>ESTRÓGENOS</b>
Pacientes Com Mais de 5 Anos de Menopausa	SEM TRHM: Com BMD < 1 T-score e com MARCADORES AUMENTADOS	Utilizar <b>ESTRÓGENOS</b> ou <b>SERMS</b> ou <b>BISFOSFONATOS</b> ou <b>CALCITONINA</b> associado ao <b>CÁLCIO</b> e a um programa de nutrição e exercícios físicos
Pacientes Com Mais de 70 Anos (Osteoporose Senil)	Com BMD < 1 T-score, dosar Vitamina D, caso esteja diminuída (menos que 10µg)	Utilizar <b>CÁLCIO</b> com <b>VITAMINA D</b> (1µg da 1,25 ou 800UI da Vitamina D3)
	Com MARCADORES AUMENTADOS	Utilizar <b>BISFOSFONATOS</b> ou <b>CALCITONINA</b>

## REFERÊNCIAS

1. Blank RD, Bockman RS. A review of clinical trials of therapies for osteoporosis using fractures as an end point. *J Clin Density* 1999;2:435-52.
2. Garnerio P, Marton I, Delmas P. Effects of intranasal 17-beta estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:2390-6.
3. Canalis E. Regulation of bone remodeling. In: Favus MJ, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases of Mineral Metabolism**. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1966:29-35.
4. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980;2:1151-4.
5. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
6. Ramalho AC, et al. Modulador Seletivo do Receptor de Estrógeno (SERM) no Osso. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2000;44:471-82.
7. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980;303:1195-8.
8. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995;5:23-9.
9. Ensrud K, Black D, Recker R, et al. The effect of 2 and 3 years of Raloxifene on vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1998;23:S174.
10. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
11. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel Dm et al. "Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group." *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
12. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodríguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
13. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
14. Seeman E. *Progress in Osteoporosis* 2001;2:1-42.
15. Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992;16:131-8.
16. Overgaard K, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992;305:556-61.
17. Stock JL, Avioli LV, Baylink DJ. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures. PROOF Study. *J Bone Miner Res* 1997;12:S149.
18. Gallagher JC, Riggs BL. Action of 1.25 dihydroxy-vitamin D3 on calcium balance. *Metabolism* 1990;39:30-4.
19. Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 alpha (OH)-vitamin D3. *Bone Miner* 1987;3:47-52.
20. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550-5.
21. Haguenaue D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000;11:727-38.
22. Russo, LA. Osteoporose: Uma Visão Racional e Econômica de Detecção, Prevenção e Acompanhamento. Tese de Conclusão de MBA em Gerência da Saúde. Fundação Getúlio Vargas. Junho/2000.

### Endereço para correspondência:

Luis Augusto Tavares Russo  
Rua Visconde Silva 32  
22.271-090 Rio de Janeiro, RJ  
e.mail: russo@denso.com.br