

CONDIÇÕES BIOQUÍMICAS ASSOCIADAS À OSTEOPOROSE E SEU ACOMETIMENTO EM IDOSAS NO PERÍODO PÓS-MENOPAUSA

Anne Wirginne de Lima RODRIGUES¹
Paula Yhasmym de Oliveira FEITOSA²
Quézia Ellen da Silva SANTOS³
Igor Luiz Vieira de Lima SANTOS⁴
Carlíane Rebeca Coelho da SILVA⁵

RESUMO

A osteoporose está entre as doenças que mais acometem a terceira idade, é considerada uma doença crônica e multifatorial, assim a perda de estrogênio na menopausa pode levar a um aumento do enfraquecimento dos ossos, devido à redução da massa muscular e da densidade mineral óssea, deixando os ossos frágeis e quebradiços. Objetivou-se identificar na literatura as condições que se associam a ocorrência da osteoporose em idosas no período após a menopausa. Trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória, utilizando artigos dos últimos 10 anos, que somam ao tema abordado. O estudo revela que a menopausa pode ser intensificada por causa do desequilíbrio hormonal desse período, com a queda na produção de estrógeno, esta molécula é responsável metabolicamente pela proteção natural dos ossos da mulher entre tantas outras funções, sendo assim seu decaimento permite o desgaste ósseo acelerado tornando os mesmos desprotegidos frente as ações temporais. Os problemas causados pela deterioração da capacidade osteoclastogênica nas mulheres merece atenção rotineira, assim a saúde da mulher durante e após a menopausa deve ser sempre acompanhada. Conclui-se que as medidas preventivas podem ser elaboradas a partir do conhecimento de fatores predisponentes à osteoporose, é preciso evitar o sedentarismo e vícios como o cigarro e álcool em excesso, o que garantirá qualidade de vida as idosas.

Palavras-chave: Osteoporose Pós-Menopausa, Reabsorção Óssea, Fraturas por osteoporose.

INTRODUÇÃO

O Brasil caminha velozmente rumo a perfil demográfico cada vez mais envelhecido, fenômeno que implicará adequações nas políticas sociais, particularmente naquelas destinadas a atender as crescentes demandas dessa parcela da população nas áreas da saúde, previdência e assistência social. Climatério é definido como a fase da vida biológica da mulher que marca

¹ Graduando do Curso de Enfermagem da Universidade Federal - UFCG, annewirginne@gmail.com;

² Graduando do Curso de Enfermagem da Universidade Federal - UFCG, paulayhasmym12@hotmail.com;

³ Graduando do Curso de Enfermagem da Universidade Federal - UFCG, elleen.quezia@gmail.com;

⁴ Professor orientador: Doutor em Biotecnologia, Universidade Federal de Campina Grande-Centro de Educação e Saúde, igorsantosufcg@gmail.com.

⁵ Professora orientadora: Doutora em Biotecnologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, carlianerebeca@gmail.com.

a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo, isto é, da menarca para a senilidade. A transição da menopausa é vivenciada por 1,5 milhão de mulheres a cada ano e geralmente envolve sintomas problemáticos, incluindo sintomas vasomotores, secura vaginal, diminuição da libido, insônia, fadiga e dor nas articulações (SANTORO; EPPERSON; MATHEWS, 2015).

A menopausa é um processo fisiológico normal em mulheres idosas, em que o número de folículos primários ovarianos diminui rapidamente, de modo que existem quantidades inadequadas para responder aos efeitos do FSH. Por sua vez, não há aumento do LH e a ovulação não ocorre, resultando no declínio da produção de estrogênio e na cessação da menstruação. Além disso, o LH e o FSH ficam desinibidos e permanecem em altos níveis anos após o início da menopausa. Pequenas quantidades de estrogênio ainda podem ser produzidas através da conversão da testosterona liberada pelas glândulas supra-renais, de modo que outros sintomas além da descontinuação dos períodos podem ser insignificantes em alguns indivíduos (PEACOCK; KETVERTIS, 2020).

A osteoporose ocorrendo pós-menopausa é causada pela deficiência de estrogênio e constitui a doença mais comum da osteoporose afetando tipicamente mulheres dentro de 10 a 15 anos após a menopausa, resultando em aproximadamente 40% das mulheres que sofrem uma ou mais fraturas após a menopausa. Para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, agentes incluindo terapia de reposição hormonal (TRH), moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs) e bifosfonatos são rotineiramente utilizados, a maioria desses agentes terapêuticos está focada na inibição da osteoclastogênese (PARK *et al.*, 2020).

A osteoporose, descrita como degeneração micro estrutural do tecido ósseo e baixa massa óssea, é uma doença esquelética sistêmica que causa fragilidade óssea incremental e sensibilidade à fratura. Existe uma incidência crescente de fraturas advindas da osteoporose em todas as idades. As mulheres têm duas vezes o risco de sofrer fraturas do que os homens, produzindo a osteoporose pós-menopausa, que resulta da deficiência de estrogênio e leva a um aumento na renovação óssea, um dos tipos mais importantes de osteoporose primária. Para reparar micro danos e adaptar-se às necessidades mecânicas e metabólicas, o osso está sendo continuamente remodelado. A remodelação óssea é realizada por duas células especializadas: osteoblastos formadores de ossos e osteoclastos reabsorventes. Além disso, a perda de conectividade no osso trabecular, o afinamento ósseo cortical e a perda de porosidade são afetados por um desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea (ZHOU *et al.*, 2019)

A osteoporose pós-menopáusia e a senil são formas primárias de osteoporose consideradas involucionais. Na menopausa, a cada ano é perdido de 1% a 3% do osso cortical e acima de 5% do osso trabecular. O adelgaçamento das trabéculas pode levar à incapacidade parcial ou permanente, diminuindo a independência física e social dos pacientes acometidos por osteoporose. É doença tratável e capaz de ser prevenida, embora a fratura possa levar à incapacidade permanente. Portanto, a prevenção e a detecção precoce da osteoporose devem ser objetivas da abordagem clínica do climatério (SAMPAIO *et al.*, 2011).

As características da massa óssea são geneticamente programadas e começam muito antes do nascimento sendo compostas por células básicas como osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Porém, existe uma diferença de gênero na questão da hereditariedade, pois em meninos se manifesta antes da puberdade e após a menarca nas meninas. Ao determinar a composição corporal em mulheres brasileiras, pesquisadores relataram que a massa magra dessas mulheres é menor em comparação com as americanas, e que para garantir o envelhecimento saudável será necessária a manutenção da massa magra corporal a partir dos 40 anos. O peso corporal tem um papel importante na densidade mineral óssea. A obesidade central é um importante problema de saúde global, mas existem controvérsias na osteoporose, que podem ser inversamente associadas em mulheres idosas. Quando a velocidade de reabsorção do osso é maior do que a velocidade de formação, resultando em massa total reduzida, ocorre a osteoporose, cujos fatores de risco são determinados pela OMS: idade avançada, menor índice de massa corporal e de densidade mineral óssea e história pregressa de fraturas. Com a osteoporose os ossos se tornam cada vez mais porosos, quebradiços e frágeis e fraturam com facilidade; com o aumento da expectativa de vida há um aumento da prevalência de osteoporose em idosos, resultando na redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade, sendo que 1 a cada 2 mulheres e 1 a cada 3 homens acima de 60 anos serão atingidos por fraturas osteoporóticas (SILVA *et al.*, 2015).

Desenvolve neste que a osteoporose se caracteriza por comprometer todos os ossos do corpo, tornando-os muito fracos e fazendo com que possam quebrar mesmo com mínimos esforços. É referida como doença silenciosa, pois a perda óssea pode ocorrer sem sintomas clínicos, às fraturas geralmente ocorrem com a progressão da doença e são serem responsáveis pelo aumento da morbimortalidade nestes indivíduos. Abordado como um problema de saúde pública, dispendo a tendência de aumentar ainda mais, tendo em vista o estilo de vida das pessoas atualmente. Em virtude dos fatos apresentados, este trabalho retrata que com um enfraquecimento significativo dos ossos aumenta o risco de fraturas, e a perda de

estrogênio na menopausa pode gerar um maior índice de lesões por enfraquecimento dos ossos. Deve ser feito esforços concentrados para se evitar ou até mesmo diminuir estes problemas para o paciente e para a sociedade, logo que após uma melhor compreensão da doença se tem progressos significativos nos métodos de diagnóstico precoce e no tratamento, bem como na educação e prevenção da doença.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória. Foram utilizados artigos pesquisados nas bases de dados literários: NCBI, Scielo, PubMed e Google Acadêmico, sendo considerados os artigos dos últimos 10 anos. Abordando e compreendendo a natureza das alterações morfológicas do osso e sua distribuição na massa óssea, determinando os fatores de risco, procurando identificar em que circunstância a remodelação não consegue acompanhar a velocidade da reabsorção, chegando a deixá-lo frágil.

Na busca dos artigos foram utilizados os seguintes Descritores: “osteoporosis” and “menopause” and “genetics”, havendo tradução dos artigos para o português quando necessário. Foi realizada uma análise para uma melhor utilização dos descritores, assim, se obteve a melhoria de rendimento abordando os objetivos do artigo. As bases de dados consultadas devido a sua diversidade podem não trabalhar bem com descritores específicos apenas, então foram realizados agrupamentos booleanos com os operadores *AND*, *OR* e *NOT* para aumentar a eficiência das buscas por artigos tratando especificamente sobre o tema.

Os critérios de inclusão impostos: artigos que atendiam ao objetivo previamente definido. Assim, após a análise inicial e leitura detalhada destes foi possível uma seleção para dos que atentavam as variações ligadas a osteoporose pós-menopáusicas. O critério de exclusão adotado foi o artigo possuir acesso privado, e ser do tipo cartas ao editor, casos clínicos e artigos de opinião. Seguindo esses critérios, foram utilizados 10 artigos para compor o estudo. Os artigos incluídos na amostra foram selecionados por meio da sequência: seleção e consulta dos descritores, pesquisa nas bases de dados utilizando os termos isolados ou em conjunto, leitura do título, leitura do resumo e do texto integral e interpretação dos resultados. Este método possibilitou uma seleção mais qualificada dos materiais que constituem o trabalho, por meio de uma leitura minuciosa para a coleta e separação de dados, a fim de garantir a qualidade.

Para a exploração mais aprofundada dos dados bioquímicos de composição óssea e interações bioquímicas entre moléculas e seu comportamento gênico e biológico, foram realizadas pesquisas nas bases de dados NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), por meio das ferramentas GEN, GHR e GTR para analisar as possibilidades genéticas associadas aos acometimentos nos ossos. A ferramenta STRING (<https://string-db.org/>) foi utilizada para identificação das vias bioquímicas associadas à constituição óssea juntamente com a ferramenta KEGG Pathway do banco de dados KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>). Além da utilização dos bancos de dados do Expay (<http://www.expasy.org/>) e PDB (<https://www.rcsb.org/>) para análise das proteínas associadas a reconstrução óssea e envelhecimento na pós-menopausa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados indicam que metabolicamente a remodelação óssea é o processo pelo qual o osso antigo é substituído por um osso novo. O processo normal de remodelação óssea consiste em cinco fases principais: ativação, reabsorção, reversão e formação da fase de repouso. Assim, na fase de ativação do remodelamento, os osteoclastos são recrutados para a superfície do osso. Já na fase de reabsorção, os osteoclastos geram um microambiente ácido entre a célula e a superfície do osso, dissolvendo ou reabsorvendo o conteúdo mineral do osso. Na fase reversa, os osteoclastos sofrem apoptose e os osteoblastos são recrutados para a superfície óssea e na fase de formação, os osteoblastos depositam o colágeno, isso é mineralizado para formar um novo osso (GALLAGHER *et al.*, 2015). O processo é complexo e como qualquer desenvolvimento sistemático humano pode ter a influência de diversos genes para a construção coesa do processo, inclusive em tempos diferentes por meio da regulação da expressão gênica diferencial entre homens e mulheres. Isto pode afetar como o organismo responde as mais variadas influências pra o desenvolvimento e manutenção da atividade metabólica necessária para a construção óssea.

O pico de massa óssea é atingido em meados dos 20 anos para coluna e quadril, mas outros ossos, como o rádio, atingem um pico aos 40 anos. No momento da menopausa, há uma aceleração rápida na perda óssea que começa no ano anterior à menopausa e continua por mais 3 anos antes de desacelerar, mesmo assim a taxa de perda óssea nos anos 4-8 anos após a menopausa ainda é alto. A diminuição média da densidade mineral osséa (DMO) durante a transição da menopausa é de cerca de 10%, o que significa que metade das mulheres está

perdendo rapidamente, talvez até 10 a 20% nos 5-6 anos em torno da menopausa. 25% das mulheres na pós-menopausa podem ser classificadas como perdedoras ósseas rápidas, mensuradas por marcadores de perda óssea e reabsorção óssea. Se a idade média da menopausa for 51 anos, uma menopausa precoce aos 41 anos "envelheceria" o osso 10 anos antes do normal - a menos que tratado. Isso explica por que 15 a 20% das mulheres no início dos anos 60 têm fraturas vertebrais e o efeito da menopausa precoce no osso (GALLAGHER *et al.*, 2015). Para as pessoas que têm ingestão inadequada de cálcio durante os anos de crescimento ósseo na adolescência e, portanto, nunca alcançam o auge da massa óssea. Tendo um aumento na reabsorção óssea, logo uma formação óssea prejudicada. Há um maior índice nas mulheres, pois o estrogênio é o hormônio que ajuda a equilibrar a saúde dos ossos nelas, assim após a menopausa, os níveis desse hormônio caem, deixando as estruturas mais finas e frágeis, o que pode levar a osteoporose.

Na menopausa, a deficiência de estrogênio prejudica o ciclo normal, aumentando a atividade de reabsorção osteoclástica sem um aumento correspondente na atividade osteoblástica e, portanto, a quantidade de osso reabsorvido é maior que a quantidade depositada, levando a uma perda líquida de osso. Esse processo foi originalmente descrito como 'desacoplamento'. As alterações celulares que ocorrem na deficiência de estrogênio são agora bastante bem compreendidas. Há um aumento da produção do Fator de Necrose Tumoral (TNF α) e as células da linhagem estroma / osteoblástica tornam-se mais sensíveis a Interleucina 1 (IL-1). A IL-1 e o TNF estimulam células / osteoblastos do estroma a liberar várias citocinas - IL-6, fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), IL-11, fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF) e fator de crescimento transformador (TGF). A citocina final na cascata da osteoclastogênese é o ligante RANKL (ativador receptor do ligante do fator B nuclear) que é produzido a partir de osteoblastos e se liga ao seu RANK receptor nos osteoclastos. O RANKL possui um antagonista natural da osteoprotegerina (OPG) que é um receptor solúvel que é secretado pelas células da linhagem osteoblástica do estroma. O OPG é estimulado pelo estrogênio. Em retrospecto, agora percebemos que o fator de desacoplamento secretado pelos osteoblastos é o RANKL. Esses fatores aumentam a reabsorção óssea aumentando o tamanho do pool de pré-osteoclastos na medula óssea e são regulados para baixo pelo estrogênio. A ação importante do estrogênio é aumentar a secreção de OPG e diminuir o M-CSF e o RANKL (GALLAGHER *et al.*, 2015). Ou seja, essa intrincada rede de colaboração celular, enzimática, sinalizadora e metabólica é a responsável pela formação e composição óssea, tendo um dos influenciadores metabólicos

básicos do processo de osteogênese é o cálcio por ser componente chave na nova formação óssea, isso porque ele participa do cristal de hidroxapatita que dá resistência mecânica ao osso.

A manutenção dos níveis normais de cálcio sanguíneo depende da ação do paratormônio, que provoca a mobilização do cálcio através de uma reabsorção óssea, enquanto que a calcitonina age suprimindo a mobilização do cálcio do osso. O hormônio folículo estimulante (FHS) e a ocitocina estimulam a gênese de osteoclastos, que são responsáveis pela remodelação óssea, porém outros fatores reguladores determinam o equilíbrio entre a formação óssea e absorção, tais como: vitamina D, que aumenta a quantidade de cálcio no sangue; o hormônio da paratireoide e a calcitonina, que são reguladores hormonais do equilíbrio de cálcio; o estresse local, que estimula a formação e a remodelação óssea; o aporte sanguíneo, que estimula a osteogênese; e os fatores nutricionais, como a suplementação de cálcio, vitamina D, vitamina K, proteínas, frutas, legumes e verduras (SILVA *et al.*, 2015).

Durante a primeira fase da perda óssea na menopausa, as mulheres estão em acentuado equilíbrio negativo de cálcio. Usando as medições totais de cálcio no corpo, pode-se estimar que a perda média diária de cálcio nos primeiros 3-4 anos é de 200 mg por dia, que diminui gradualmente para -45 mg por dia nos anos 5 a 10 após a menopausa. Outras mudanças relacionadas à idade se desenvolvem nos anos sessenta. Há uma diminuição na absorção de cálcio relacionada à idade que contribui para um balanço negativo do cálcio. A má absorção de cálcio causa hiperparatireoidismo secundário que aumenta a reabsorção óssea, causando mais perda óssea (GALLAGHER *et al.*, 2015). Esse é um dos principais indicativos para reposição de cálcio no organismo, pois a sua ausência causa esse tipo de transtorno ósseo e também muscular, é o mineral mais abundante no corpo humano, contendo diversas funções como transmissão de sinais nervosos, funcionamento celular normal, secreção de hormônios, coagulação sanguínea e ainda contração e relaxamento dos músculos. Assim, podendo envolver qualquer uma dessas funções, manifestando-se de diversas maneiras diferentes em todo o corpo.

Os riscos que influenciam a manifestação da osteoporose podem ser relativos à pessoa (individuais) ou do ambiente que ela vive (ambientais). São considerados fatores de risco individuais a história de casos de osteoporose na família (indicação genética), mulher branca, presença de escoliose, indivíduos magros, tipo constitucional pequeno e aparecimento prematuro de cabelos brancos. Representam fatores ambientais o álcool e o cigarro (inibidores

da multiplicação dos osteoblastos), cafeína (aumenta excreção de cálcio), inatividade, má nutrição, dieta rica em fibras, proteínas e sódio (diminuem a absorção de cálcio), nuliparidade, amenorréia por exercícios, menopausa precoce e endocrinopatias (GALI, 2011).

Apesar de tantas complicações e dificuldades metabólicas advindas com a osteoporose é possível o tratamento deste acometimento principalmente baseado em drogas. Os difosfonatos são administrados como tratamento de primeira linha, seguidos pelo denosumab (um inibidor da RANKL). Teriparatida (um fragmento do hormônio da paratireóide) é o único agente anabólico aprovado. A terapia de reposição de estrogênio ou moduladores seletivos de receptores de estrogênio pode ser considerada em condições específicas. A prevenção da osteoporose concentra-se em obter o pico máximo de massa óssea e em minimizar a perda óssea pós-menopausa relacionada à idade através da nutrição, manutenção de um índice de massa corporal normal, atividade física regular e ausência de tabagismo. Ao reduzir quedas em populações de alto risco, as fraturas, a principal complicação da osteoporose, também pode ser contida (ZHOU *et al.*, 2019). A nutrição como sinalizadora química pode favorecer a ativação de genes necessários ao processo de osteogênese por oferecer os nutrientes necessários para desempenhar papel importante na saúde dos ossos. Com relação ao consumo de proteínas, produtos lácteos e verduras, tem sido referida como contribuidora da formação da massa óssea, assim a suplementação de cálcio e vitamina D na infância parece também ser de extrema importância, entretanto, há que se considerar que a sensibilidade de absorção desse nutriente varia dependendo da constituição genética do indivíduo. Logo, é notável que existam fatores genéticos determinantes, um conjunto de alterações genéticas que influenciam a DMO fornecendo alvos de drogas que, provavelmente, serão úteis para a prevenção de fraturas osteoporóticas.

Reativar genes silenciados ou desativar genes específicos envolvidos em farmacodinâmica e farmacocinética são perspectivas futuras no campo da farmacogenômica da osteoporose. Associação de estudos genômicos amplos (GWAS) com sistemas genéticos está possibilitando desenvolver listas de genes que influenciam a densidade mineral óssea através de técnicas de mapeamento dos locus controladores da expressão gênica, modelagem multivariada e rede de reconstrução comuns de susceptibilidade a doenças em populações humanas específicas, servindo como candidatos funcionais para estudos moleculares detalhados ou como alvos terapêuticos (SILVA *et al.*, 2015). Estudo genéticos mais aprofundados e completos em organismos diversos podem favorecer a obtenção de painéis genéticos essenciais para desvendar a influência pontual de cada gene envolvido no processo

de osteogênese e sua repercussão fisiológica. A definição desses painéis, como ocorre para tantos outros acometimentos humanos, é etapa fundamental na possibilidade de geração de uma medicina especializada baseada em evidência genética individual para a busca por um tratamento mais efetivo para cada indivíduo, permitindo assim a interação entre várias ciências genéticas como o aconselhamento genético, farmacogenômica, nutrigenômica e a medicina especializada.

De acordo com a OMS, a melhor forma de lidar com a osteoporose é através da prevenção desde o nascimento e ao longo da vida. Quanto mais precocemente se optar por um estilo de vida saudável, maiores serão os ganhos em densidade mineral óssea. A nutrição reduz o risco de osteoporose e uma dieta baseada na ingestão de cálcio, vitamina D e proteína possui um efeito benéfico na aquisição de massa óssea, desde que monitoradas, pois podem ter efeitos adversos. Em estudos randomizados com mulheres pós-menopáusicas que fizeram uso de vitamina D e produtos lácteos enriquecidos com cálcio e com aumento na ingestão de proteínas não ocorreu perda da densidade mineral óssea (SILVA *et al.*, 2015).

Assim, a fragilidade esquelética é amplamente determinada pela massa óssea e microestrutura do osso. A vitamina D afeta o metabolismo esquelético indiretamente via regulação da homeostase do cálcio através do estímulo da absorção intestinal desse íon, logo a baixa ingestão de alimentos ricos em cálcio e a pouca exposição solar ajudaram no déficit destas no corpo. Por estar em um processo constante de renovação celular, possibilita a reconstituição do osso quando ocorrem fraturas, com isso a absorção das células velhas aumenta e a de formação de novas células ósseas diminui com o tempo fazendo com que a doença esteja ligada ao envelhecimento. Esta é de caráter hereditário, fazendo com que haja um cuidado necessário com os membros de famílias que já tiveram há osteoporoso algum dia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se com o estudo que existem métodos para se compreender a osteoporose pós-menopáusicas. Esta é um grande problema de saúde pública e possui progressão silenciosa e potencialmente causadora de morbimortalidade, surgindo à necessidade de estudar esse desequilíbrio, buscando identificar em que circunstância a remodelação não consegue acompanhar a velocidade da reabsorção, deixando o osso frágil. O aumento da população idosa demonstra que houve aumento da expectativa de vida dos indivíduos, modificando o seu

perfil de saúde, tornam-se predominantes às doenças crônicas como a osteoporose e suas complicações.

As mulheres estão cotadas a adquirir a osteoporose devido a redução dos níveis de hormônios esteróides no climatério, principalmente, naquelas que apresentam o quadro de menopausa precoce, por apresentarem uma diminuição brusca nos níveis de estrogênio. As características da massa óssea são geneticamente programadas, sendo de fundamental importância considerar o risco individualizado, procurando identificar em que momento a destruição supera a reconstrução, e quais fatores intrínsecos e extrínsecos modificam o indivíduo.

Dessa forma a perda da homeostase óssea pode resultar em diminuição da massa óssea que será levado à osteoporose. Faz-se necessário a realização de atividades físicas e até mesmo a realização da densitometria óssea, ingestão de cálcio e vitamina D de acordo com as necessidades avaliadas, orientações sobre o prejuízo do uso de tabaco e o consumo do álcool, ajudará na melhoria da doença. Tendo em vista que a principal forma de tratamento será à prevenção. Assim, as medidas preventivas podem ser realizadas a partir do conhecimento de fatores predisponentes à osteoporose, o que garantirá melhor qualidade de vida aos idosos.

REFERÊNCIAS

BANDEIRA, F.; CARVALHO, E.F. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 86-98, 2010.

BEZERRA M.L.R.; CHAVES M.D.; NUNES S.F.L.; COSTA A.I.S.; CASTRO Y.T.B.O. Diagnósticos de enfermagem do domínio promoção da saúde em mulheres climatéricas com osteoporose. **Rev. Enferm. UFPE online**, Pernambuco, v. 10, n. 3, p. 969-676, jul. 2016.

CAÍRES, E.L.P.; BEZERRA, M.C.; JUNQUEIRA, A.F.T.A.; FONTONELE, S.M.A.; ANDRADE, S.C.A.; BRASIL, C.D. Tratamento da osteoporose pós-menopáusicas: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Florianópolis, v. 57, n. 3, p. 254-263, maio 2017.

GALI, J.C. Osteoporose. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v.9, n. 2, abr/jun. 2011.

GALLAGHER, J.C.; TELLA, S.H. Prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusia. **O jornal de bioquímica de esteroides e biologia molecular**, São Paulo, v. 142, n.3, p. 155-170, Jul. 2015.

GUERRA, M.T.P.M.; PRADO, G.L.M. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa: perfil epidemiológico e fatores de risco. **Revista Brasileira Clinica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 5, p. 386-391, set/out. 2010.

PARK, J.H.; SON, Y.J.; LEE, C.H.; NHO, C.W.; YOO, G. Circaea mollis Siebold e Zucc. Alivia a osteoporose pós-menopausa em um modelo de camundongo pela via BMP-2/4 / Runx2. **BMC Complement Med Ther**, v. 20, n. 1, p. 123, abr. 2020.

PARKER, S.E.; TROISI, R.; WISE, L.A.; PALMER, J.R.; TITUSEMSTOFF, L.; STROHSNITTER, W.C.; HATCH, E.E. Menarca, menopausa, anos de menstruação e incidência de osteoporose: a influência da exposição pré-natal ao dietilestilbestrol. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 2, p. 594-601, nov. 2018.

PEACOCK, K.; KETVERTIS, K.M. Menopause. **In: StatPearls**. 2020.

SAMPAIO, P.R.L.; BEZERRA, A.J.C.B.; GOMES, L. A Osteoporose e a Mulher Envelhecida: fatores de risco. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v.12, n.2, p. 295-305, 2011.

SANTORO, N.; EPPERSON, C.N.; MATHEWS S.B. Sintomas da menopausa e seu tratamento. **Clínicas de Endocrinologia e Metabolismo da América do Norte**, v. 44, n. 3, p. 497-515, set. 2015.

SILVA, M.R.S.; ANDRADE, S.R.S.; AMARAL, W.N.A. Fisiopatologia da osteoporose: uma revisão bibliográfica. **Revista Femina**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 241-244, nov/dez. 2015

ZHOU, S; TAO, Z.; ZHU, Y.; TAO, L. Mapeando tendências temáticas e reconhecendo pontos quentes na pesquisa sobre osteoporose pós-menopáusia: uma análise bibliométrica. **PeerJ** , Shenyang, v. 7, nov. 2019.