

ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA COM O “OSTEORISK” EM MULHERES CLIMATÉRICAS

Thiago Magalhães Gouvea ¹
Laura Alves Cota e Souza ²
Angélica Alves Lima ³

RESUMO

A osteoporose é a doença do metabolismo ósseo mais comum, afetando muitas mulheres em todo mundo, principalmente após a menopausa. Sabe-se que o desequilíbrio hormonal que ocorre no climatério, com redução nos níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), pode favorecer a redução da densidade mineral óssea. Para triagem do risco de osteoporose, ferramentas clínicas como o *Osteorisk* são uma alternativa de fácil acesso e baixo custo. O objetivo deste trabalho foi verificar a associação dos níveis séricos de SDHEA com o *Osteorisk* em mulheres climatéricas brasileiras. Foram selecionadas 667 mulheres, de 40 a 65 anos, residentes em Ouro Preto, MG. As participantes foram entrevistadas para levantamento de histórico clínico e tocoginecológico. Essas também foram submetidas à análises antropométricas (medidas de peso e altura) e laboratorial (dosagem de SDHEA). O *status* menopausal foi classificado de acordo com a data da última menstruação. A avaliação do risco de osteoporose foi feita pelo *Osteorisk*, considerando idade e peso da participante. Os resultados mostraram que 20,5% das mulheres (n=137) tinham médio/alto risco de osteoporose. Os níveis séricos de SDHEA variaram de 3,1 a 472, com média 81,48±52,17 µg/dL e suas concentrações foram significativamente menores nas mulheres pós-menopausa do que naquelas em pré-menopausa (63,60 vs. 78,55 µg/dL; p < 0,001). Além disso, também estavam associados a um risco aumentado de osteoporose pelo *Osteorisk* (p=0,003). Assim, o uso desta ferramenta de fácil aplicação e interpretação confirmou a associação dos níveis séricos de SDHEA com o risco de osteoporose anteriormente observado em estudos utilizando a densitometria óssea.

Palavras-chave: SDHEA, Osteoporose, Envelhecimento, Climatério, Menopausa.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma condição sistêmica crônica caracterizada pela redução na quantidade de tecido e da deterioração da microestrutura dos ossos, levando a uma perda

¹ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma) da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, thiago.gouvea@ufop.edu.br;

² Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma) da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, laura.souza@ufop.edu.br;

³ Professor orientador: Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica), Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, angelica.lima@ufop.edu.br.

geral na resistência óssea e maior risco de fratura (PISANI; RENNA; CONVERSANO; CASCIARO *et al.*, 2016). É a doença do metabolismo ósseo mais comum, e afeta cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo (STEINER; STRUFALDI; FERNANDES, 2017).

A osteoporose pós-menopausa afeta muitas mulheres em todo o mundo e está associada à morbidade, mortalidade, diminuição da qualidade de vida e aumento das fraturas por fragilidade e custos de saúde (GARCÍA-GOMÁRIZ; BLASCO; MACIÁN-ROMERO; GUILLEM-HERNÁNDEZ *et al.*, 2018; STEINER; STRUFALDI; FERNANDES, 2017).

Mulheres no climatério estão no grupo de indivíduos com risco aumentado de osteoporose (SOUZA, 2010). Após a menopausa, ocorre o declínio da densidade mineral óssea (GARCÍA-GOMÁRIZ; BLASCO; MACIÁN-ROMERO; GUILLEM-HERNÁNDEZ *et al.*, 2018), sendo a osteoporose uma das comorbidades mais preocupantes nesta fase da vida feminina, em função do risco de fraturas aumentado e diminuição da qualidade de vida (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012; LOBO; DAVIS; DE VILLIERS; GOMPEL *et al.*, 2014).

O envelhecimento interrompe o equilíbrio hormonal, com os níveis de vários hormônios críticos ficando consideravelmente reduzidos em comparação com os níveis em indivíduos mais jovens, e isto pode aumentar a vulnerabilidade às doenças em tecidos responsivos a estes hormônios, como ossos e sistema cardiovascular (LOBO; DAVIS; DE VILLIERS; GOMPEL *et al.*, 2014).

Nesse sentido, existem diversos relatos na literatura indicando a associação dos níveis de SDHEA com redução da DMO medida pela densitometria óssea (GHEBRE; HART; HAKIM; KATO *et al.*, 2011; OSMANAGAOGLU; OKUMUŞ; OSMANAGAOGLU; BOZKAYA, 2004; PARK; HWANG; KIM; PARK *et al.*, 2017; TOK; ERTUNC; OZ; CAMDEVIREN *et al.*, 2004).

No entanto, devido ao alto custo do método DXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*), surgiram ferramentas clínicas que permitem uma medida indireta da DMO. Uma delas é o *Osteorisk*, que prediz o risco de osteoporose utilizando peso e idade da mulher. Apresenta como principais vantagens simplicidade para implementação clínica e custo reduzido, sendo um potencial meio de rastreamento do risco de osteoporose, especialmente em países subdesenvolvidos (SEN; RIVES; MESSINA;

MORALES-TORRES *et al.*, 2005; STEINER; FERNANDES; STRUFALDI; AZEVEDO *et al.*, 2008).

Assim, o objetivo deste trabalho foi verificar a associação das concentrações séricas de SDHEA com o risco de osteoporose avaliado pela ferramenta *Osteorisk*, em mulheres brasileiras climatéricas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal realizado com mulheres brasileiras, na faixa etária de 40 a 65 anos, cadastradas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Ouro Preto, MG.

As mulheres foram recrutadas por busca ativa, através de convite dos enfermeiros, agentes comunitários de saúde ou integrantes do projeto. A seleção procurou obedecer ao critério de proporcionalidade em relação à população cadastrada em cada UBS. O único critério de inclusão foi a faixa etária.

As mulheres selecionadas, que aceitaram participar do trabalho, foram entrevistadas e submetidas à avaliação antropométrica e laboratorial. As participantes foram classificadas de acordo com o *status* menopausal em pré e pós-menopausa. Posteriormente, calculado o risco de osteoporose utilizando a ferramenta *Osteorisk* em seguida, feita a análise de associação com os níveis de SDHEA.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto - CEP/UFOP, sob o protocolo CAAE – 56312916.8.0000.5150. As mulheres selecionadas foram esclarecidas sobre o trabalho e as que concordaram em participar, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida, as participantes foram entrevistadas e submetidas às demais análises.

Entrevista

Para conhecimento do perfil da população estudada, as participantes foram entrevistadas, utilizando um questionário estruturado (Ficha Clínica do Climatério), que aborda dados pessoais, hábitos de vida e histórico tocoginecológico. A entrevista foi individual e realizada por pessoal treinado, em ambiente reservado.

A classificação do *status* menopausal das participantes foi realizada, considerando a data da última menstruação, sendo classificadas como pós-menopausa aquelas com, no

mínimo, 12 meses ininterruptos de amenorreia. Em relação às características comportamentais, foram considerados os seguintes critérios: (a) tabagismo: foram incluídas no grupo “fumantes” apenas as mulheres que declararam estar fazendo uso de cigarros no momento, sendo excluídas as que relataram já ter fumado anteriormente; (b) etilismo: foram incluídas como etilistas as mulheres que faziam uso de bebida alcoólica com frequência igual ou superior a 4 vezes por semana;

Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas (peso e altura) foram realizadas. O peso foi obtido na balança Tanita® - The Ultimate Scale Model 2204, com graduação de 100g e capacidade máxima de 150kg. No ato da pesagem, a participante foi posicionada no centro da balança, descalça, ereta, e estando de frente para a escala de medida. A estatura foi aferida por meio de estadiômetro, com precisão de 0,1 cm e extensão máxima de 2 metros. A participante foi posicionada com os braços ao longo do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo à sua frente e com as regiões pélvica, escapular e occipital encostadas na haste do instrumento de medição.

Avaliação laboratorial

As coletas de sangue foram realizadas por profissional habilitado, empregando materiais descartáveis à vista do paciente, de acordo com as boas práticas de coleta de material biológico. As amostras de sangue venoso foram coletadas por punção venosa periférica, em tubo sem anticoagulante. Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC/Escola de Farmácia/UFOP).

Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 2.500 rpm por 10 minutos para separação do soro. Os níveis séricos de SDHEA foram determinados pelo método de quimioluminescência, no equipamento ACCESS 2 IMMUNOASSAY SYSTEM® (Beckman Coulter), usando conjunto diagnóstico específico para o equipamento.

Avaliação do risco de osteoporose com *Osteorisk*

O *Osteorisk* foi calculado pela fórmula: $0,2 \times [(peso\ corporal\ em\ kg) - (idade\ em\ anos)]$. Após o cálculo, as mulheres foram classificadas como baixo risco (maior que 1),

médio risco (entre -2 e 1) e alto risco (menor que -2,0) (SEN; RIVES; MESSINA; MORALES-TORRES *et al.*, 2005).

Análise de dados

As informações coletadas durante as entrevistas foram duplamente digitadas no *software* EpiData (versão 3.2) e os dados obtidos da avaliação laboratorial foram transferidos e armazenados em um arquivo do programa *Microsoft Office Excel*. Para análise foi utilizado o pacote estatístico IBM SPSS 20.0 (*Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer*).

Na fase inicial foi realizada uma avaliação exploratória dos dados por meio da análise gráfica e da obtenção de medidas-resumo e de frequências.

As associações foram testadas pelo teste *t de Student* para amostras independentes para as variáveis contínuas. Em todas as análises estatísticas realizadas, se aceitou um nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foram analisados os resultados de 667 mulheres. A Tabela 1 resume o perfil da amostra. A média de idade da população de estudo foi de $51,3 \pm 5,8$ anos e a maioria (52,9%; n=353) se encontrava na fase pós-menopausa. Destas, 265 (75,1%) relataram menopausa natural. A idade média de menopausa foi $47,1 \pm 5,7$ anos, com tempo médio de menopausa sendo $7,1 \pm 5,7$ anos.

Em relação às características comportamentais, 4,8% (n=32) faziam uso regular de bebidas alcoólicas e 11,2% (n=75) eram fumantes.

Um número pequeno de participantes (n=26; 3,9%) tinha diagnóstico autorreferido de osteoporose. Além disso, 115 mulheres (17,2%) relataram histórico familiar de osteoporose. O *Osteorisk* identificou que 79,5% (n=530) das mulheres estavam em baixo risco, 19,3% (n=129) em médio risco e 1,2% (n=8) em alto risco de osteoporose.

TABELA 1. Perfil das participantes (n=667).

Variável	n (%) ou média (\pm dp)
Idade (anos)	51,3 (\pm 5,8)
Status menopausal	
Pré-menopausa	314 (47,1)
Pós-menopausa	353 (52,9)
Tempo de menopausa (anos)	7,1 (\pm 5,7)
Idade da menopausa (anos)	47,1 (\pm 5,7)
Tabagismo	75 (11,2)
Etilismo	32 (4,8)
Diagnóstico de osteoporose	26 (3,9)
História familiar de osteoporose	115 (17,2)
Risco de osteoporose (<i>Osteorisk</i>)	
Baixo risco	530 (79,5)
Médio risco	129 (19,3)
Alto risco	8 (1,2)

O nível médio de SDHEA foi $81,48 \pm 52,17$ $\mu\text{g/dL}$, com intervalo de 3,1-472,1, mediana de 71,20, estando estatisticamente menor na pós-menopausa (78,55 vs. 63,60; $p < 0,001$). As medianas de todos os grupos (total, pré e pós-menopausa) ficaram dentro do valor de referência esperado para mulheres nesta faixa etária (VR: 8,0-231,0 $\mu\text{g/dL}$) (Figura 1).

Este achado também foi demonstrado em outros estudos (BENETTI-PINTO; BEDONE; MAGNA, 2005; SORWELL; URBANSKI, 2013). SDHEA é o andrógeno que melhor reflete o desempenho das glândulas suprarrenais, já que é quase inteiramente produzido por elas. Há uma diminuição relacionada à idade em mulheres entre 45 e 50 anos e a diminuição acelera após a menopausa (LASLEY; SANTORO; RANDOLF; GOLD *et al.*, 2002; SORWELL; URBANSKI, 2013).

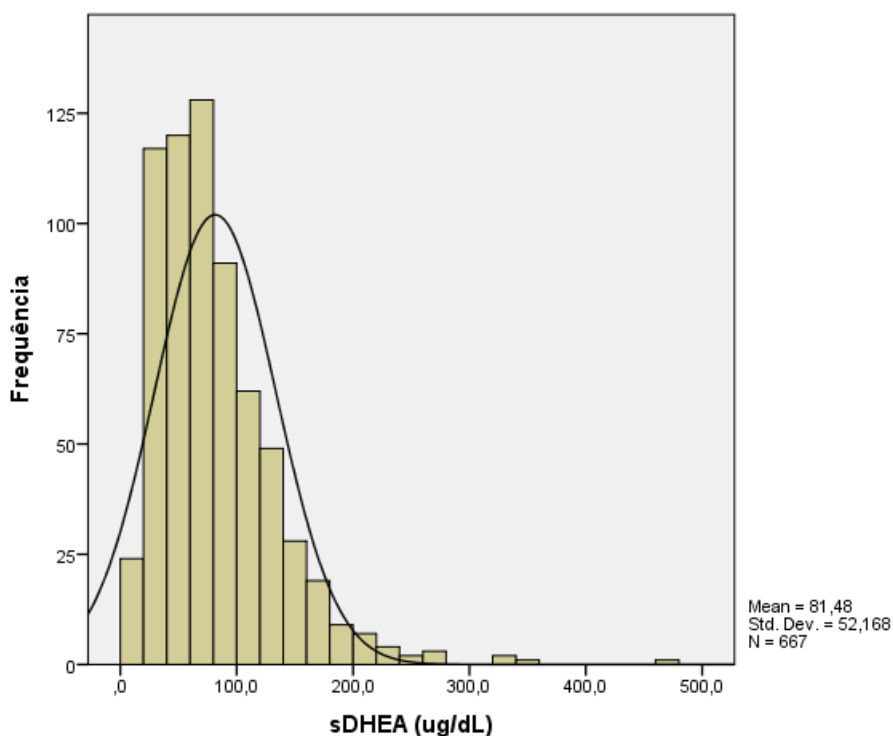


FIGURA 1. Distribuição das concentrações séricas de SDHEA ($\mu\text{g/dL}$) nas 667 participantes.

Na Tabela 2, podemos observar a associação dos níveis de SDHEA com o risco de osteoporose pelo *Osteorisk*, dividido pelo *status* menopausal das participantes. Na amostra total (fase do climatério, independente do *status* menopausal), o *Osteorisk* foi significativamente associado à concentração sérica de SDHEA ($p=0,003$). Mulheres classificadas como médio/alto risco para osteoporose, apresentaram a mediana dos níveis de SDHEA significativamente menor ($61,60 \mu\text{g/dL}$) do aquelas com baixo risco ($73,40 \mu\text{g/dL}$). Considerando o *status* menopausal das participantes, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas dentro dos grupos pré ($p=0,703$) e pós-menopausa ($p=0,053$).

TABELA 2. Associação das concentrações de SDHEA ($\mu\text{g/dL}$) com o risco de osteoporose avaliado pelo cálculo do *Osteorisk*, de acordo com o *status* menopausal.

<i>Osterisk</i>	<i>Status</i> Menopausal		p-valor
	Pré-Menopausa	Pós-Menopausa	
Baixo Risco	77,80 (60,40)	67,70 (57,40)	0,703
Médio/Alto Risco	82,60 (60,00)	57,40 (56,72)	0,053
Total	73,40 (60,23)	61,60 (58,55)	0,003

Nota: teste t de Student, para amostras independentes; representados por mediana (intervalo interquartil-IQ).

O tecido ósseo é especialmente responsivo à modulação hormonal. Muitos mecanismos de ação são possíveis, porém o mais plausível é o de que a dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu metabólito sulfato (SDHEA) atuem como precursores de andrógenos ativos, desempenhando papéis importantes em tecidos responsivos à andrógenos (HORNSBY, 1997). Estes são conhecidos por desempenharem uma série de ações, incluindo efeitos não só nos ossos, mas também nos músculos, sistema nervoso central, próstata e funções sexuais (HERBERT, 1995; HOFBAUER; ALLOLIO; ARLT, 2002).

Portanto, a perturbação do ambiente hormonal relacionada à idade, incluindo o declínio nos níveis de DHEA, tem implicações consideráveis no que diz respeito à saúde óssea, tanto para homens e quanto para mulheres (CORINA; VULPOI; BRĂNIȘTEANU, 2012; WEISS; SHAH; FONTANA; LAMBERT *et al.*, 2009). A literatura aponta que os andrógenos desempenham um papel fundamental no processo de construção óssea e de tal modo, a diminuição nas concentrações destes hormônios pode comprometer o metabolismo ósseo e promover a osteoporose (ADACHI; TAKAYANAGI, 2006; SAMARAS; SAMARAS; FRANGOS; FORSTER *et al.*, 2013).

É de conhecimento amplo que a densidade mineral óssea (DMO) é regulada por dois tipos celulares: os osteoblastos, que são responsáveis pela síntese dos componentes orgânicos da matriz óssea; e os osteoclastos, que permitem a remodelação óssea. A partir disto, estudos mostraram que o DHEA promove a atividade dos osteoblastos e suprime a degradação óssea mediada por osteoclastos. Um provável mecanismo é sua conversão em estrogênio, que estimula a atividade osteoblástica, via mecanismos independentes de androgênio e estrógeno (ADACHI; TAKAYANAGI, 2006; WANG; TAO; CHENG; LIU *et al.*, 2012).

Ainda neste sentido, já foi descrito que as correlações entre as concentrações de SDHEA e marcadores de remodelação óssea, DMO e fraturas osteoporóticas são mais fortes em mulheres idosas, nas quais a conversão periférica de DHEA é a única fonte de estrogênios (GARNERO; SORNAY-RENDU; CLAUSTRAT; DELMAS, 2000).

Além disso, evidências sugerem que mulheres pós-menopausadas com baixa densidade mineral óssea apresentam níveis mais baixos de SDHEA em comparação com mulheres na pós-menopausa com níveis normais deste androgênio. Um estudo anterior demonstrou que uma DMO diminuída está presente em 86% das mulheres cujos níveis

de SDHEA estavam no quartil mais baixo de distribuição (FINGEROVÁ; MATLOCHOVÁ, 1998).

A DHEA tem um padrão de secreção pulsátil e um ritmo circadiano, e embora o SDHEA não tenha este mesmo perfil, seus níveis basais habitualmente refletem a média basal de DHEA. Por esta razão, as concentrações de SDHEA costumam ser mais estáveis, tornando a sua mensuração preferencial tanto na pesquisa quanto na clínica (HINSON; RAVEN, 1999; RAVEN; HINSON, 2007). Além disto, este é mais abundante na corrente sanguínea que o DHEA (SAVINEAU; MARTHAN; DUMAS DE LA ROQUE, 2013; TRAISH; KANG; SAAD; GUAY, 2011).

Com o monitoramento regular das concentrações de SDHEA e outros hormônios é possível ter informações sobre o perfil do ambiente hormonal (TRAISH; KANG; SAAD; GUAY, 2011). Isso pode auxiliar no desenvolvimento, implementação e otimização de regimes individualizados de terapia hormonal que podem ajudar os indivíduos durante o envelhecimento a levar uma vida plena, ativa e saudável (SAMARAS; SAMARAS; FRANGOS; FORSTER *et al.*, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aproximadamente 21% da população avaliada estava em médio/alto risco medido pelo *Osteorisk* e nossos resultados indicam que baixos níveis de SDHEA ($p=0,003$) estão associados a um maior risco de osteoporose pelo *Osteorisk*. Assim, o uso desta ferramenta de fácil aplicação e interpretação confirmou a associação dos níveis séricos de SDHEA com o risco de osteoporose anteriormente observado em estudos utilizando a densitometria óssea.

REFERÊNCIAS

ADACHI, M.; TAKAYANAGI, R. [Role of androgens and DHEA in bone metabolism]. **Clin Calcium**, 16, n. 1, p. 61-66, Jan 2006.

BENETTI-PINTO, C. L.; BEDONE, A. J.; MAGNA, L. A. Evaluation of serum androgen levels in women with premature ovarian failure. **Fertil Steril**, 83, n. 2, p. 508-510, Feb 2005.

CORINA, M.; VULPOI, C.; BRĂNIȘTEANU, D. Relationship between bone mineral density, weight, and estrogen levels in pre and postmenopausal women. **Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi**, 116, n. 4, p. 946-950, Oct-Dec 2012.

FINGEROVÁ, H.; MATLOCHOVÁ, J. [Reduced serum dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal osteoporosis]. **Ceska Gynekol**, 63, n. 2, p. 110-113, Apr 1998.

FONTES, T. M. P.; ARAÚJO, L. F. B. D.; SOARES, P. R. G. Osteoporose no climatério I: epidemiologia, definição, rastreio e diagnóstico. **Femina**, 40, n. 2, 2012.

GARCÍA-GOMÁRIZ, C.; BLASCO, J. M.; MACIÁN-ROMERO, C.; GUILLEM-HERNÁNDEZ, E. *et al.* Effect of 2 years of endurance and high-impact training on preventing osteoporosis in postmenopausal women: randomized clinical trial. **Menopause**, 25, n. 3, p. 301-306, Mar 2018.

GARNERO, P.; SORNAY-RENDU, E.; CLAUSTRAT, B.; DELMAS, P. D. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. **J Bone Miner Res**, 15, n. 8, p. 1526-1536, Aug 2000.

GHEBRE, M. A.; HART, D. J.; HAKIM, A. J.; KATO, B. S. *et al.* Association between DHEAS and bone loss in postmenopausal women: a 15-year longitudinal population-based study. **Calcif Tissue Int**, 89, n. 4, p. 295-302, Oct 2011.

HERBERT, J. The age of dehydroepiandrosterone. **Lancet**, 345, n. 8959, p. 1193-1194, May 13 1995.

HINSON, J. P.; RAVEN, P. W. DHEA deficiency syndrome: a new term for old age? **J Endocrinol**, 163, n. 1, p. 1-5, Oct 1999.

HOFBAUER, L. C.; ALLOLIO, B.; ARLT, W. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: the role of estrogens versus androgens on the male skeleton. **J Clin Endocrinol Metab**, 87, n. 8, p. 4009; author reply 4009, Aug 2002.

HORNSBY, P. J. DHEA: a biologist's perspective. **J Am Geriatr Soc**, 45, n. 11, p. 1395-1401, Nov 1997.

LASLEY, B. L.; SANTORO, N.; RANDOLF, J. F.; GOLD, E. B. *et al.* The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. **J Clin Endocrinol Metab**, 87, n. 8, p. 3760-3767, Aug 2002.

LOBO, R. A.; DAVIS, S. R.; DE VILLIERS, T. J.; GOMPEL, A. *et al.* Prevention of diseases after menopause. **Climacteric**, 17, n. 5, p. 540-556, Oct 2014.

OSMANAGAOGU, M. A.; OKUMUŞ, B.; OSMANAGAOGU, T.; BOZKAYA, H. The relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and bone mineral density, lipids, and hormone replacement therapy in premenopausal and postmenopausal women. **J Womens Health (Larchmt)**, 13, n. 9, p. 993-999, Nov 2004.

PARK, S. G.; HWANG, S.; KIM, J. S.; PARK, K. C. *et al.* The Association between Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-S) and Bone Mineral Density in Korean Men and Women. **J Bone Metab**, 24, n. 1, p. 31-36, Feb 2017.

PISANI, P.; RENNA, M. D.; CONVERSANO, F.; CASCIARO, E. *et al.* Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. **World J Orthop**, 7, n. 3, p. 171-181, Mar 18 2016.

RAVEN, P. W.; HINSON, J. P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and the menopause: an update. **Menopause Int**, 13, n. 2, p. 75-78, Jun 2007.

SAMARAS, N.; SAMARAS, D.; FRANGOS, E.; FORSTER, A. *et al.* A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? **Rejuvenation Res**, 16, n. 4, p. 285-294, Aug 2013.

SAVINEAU, J. P.; MARTHAN, R.; DUMAS DE LA ROQUE, E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. **Biochem Pharmacol**, 85, n. 6, p. 718-726, Mar 15 2013.

SEN, S. S.; RIVES, V. P.; MESSINA, O. D.; MORALES-TORRES, J. *et al.* A Risk Assessment Tool (OsteoRisk) for Identifying Latin American Women with Osteoporosis. **J Gen Intern Med**, 20, n. 3, p. 245-250, Mar 2005.

SORWELL, K. G.; URBANSKI, H. F. Causes and consequences of age-related steroid hormone changes: insights gained from nonhuman primates. **Journal of neuroendocrinology**, 25, n. 11, p. 1062-1069, 2013.

SOUZA, M. P. G. D. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, 45, p. 220-229, 2010.

STEINER, M. L.; FERNANDES, C. E.; STRUFALDI, R.; AZEVEDO, L. H. *et al.* Accuracy study on "Osteorisk": a new osteoporosis screening clinical tool for women over 50 years old. **Sao Paulo Med J**, 126, n. 1, p. 23-28, Jan 2 2008.

STEINER, M. L.; STRUFALDI, R.; FERNANDES, C. E. Identificando o Risco de Fratura. **Femina**, 45, n. 2, p. 76-89, 2017.

TOK, E. C.; ERTUNC, D.; OZ, U.; CAMDEVIREN, H. *et al.* The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women. **Maturitas**, 48, n. 3, p. 235-242, Jul 15 2004.

TRAISH, A. M.; KANG, H. P.; SAAD, F.; GUAY, A. T. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. **J Sex Med**, 8, n. 11, p. 2960-2982; quiz 2983, Nov 2011.

WANG, Y. D.; TAO, M. F.; CHENG, W. W.; LIU, X. H. *et al.* Dehydroepiandrosterone indirectly inhibits human osteoclastic resorption via activating osteoblastic viability by the MAPK pathway. **Chin Med J (Engl)**, 125, n. 7, p. 1230-1235, Apr 2012.

WEISS, E. P.; SHAH, K.; FONTANA, L.; LAMBERT, C. P. *et al.* Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone. **Am J Clin Nutr**, 89, n. 5, p. 1459-1467, May 2009.