

## TEMPO DE EXPOSIÇÃO FISIOLÓGICA AO ESTRÓGENO E A RELAÇÃO COM A OSTEOPOROSE

Gabriela Bernardi Maia<sup>1</sup>, Jéssica Hellen da Silva<sup>2</sup>, Taisa Valques Lorencete<sup>3</sup>,  
Cássia Kely Favoretto Costa<sup>4</sup>, Mirian Ueda Yamaguchi<sup>4</sup>

1 Graduando em Medicina no Centro Universitário de Maringá – UniCesumar,  
Maringá, Paraná, Brasil (gabrielabmaia@gmail.com )

2 Biomédica graduada pelo Centro Universitário de Maringá – UniCesumar

3 Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá –  
UniCesumar

4 Docente do Curso de Mestrado em Promoção da Saúde do Centro Universitário de  
Maringá – UniCesumar

**Recebido em: 31/03/2015 – Aprovado em: 15/05/2015 – Publicado em: 01/06/2015**

### RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar o tempo de exposição fisiológica ao estrógeno com a incidência de osteoporose em pacientes que realizaram exame de densitometria mineral óssea (DMO). Nesta pesquisa foi realizado estudo transversal com 639 mulheres por meio de entrevista e análise de laudos de DMO. Os dados pesquisados incluíram: idade da paciente, idade da menarca e da menopausa. A DMO foi mensurada por técnica de absorciometria de duplo feixe de raio X (DXA). Os dados foram tabulados e organizados em planilhas do programa *Microsoft Excel 2010*. Foi utilizada estatística descritiva e inferencial (*t-Student*) para comparar a idade média do tempo de exposição fisiológica dos grupos e o resultado da DMO (normal, osteopenia e osteoporose). O nível de significância utilizado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). O tempo médio de exposição fisiológica ao estrógeno para os grupos que apresentaram DMO normal, osteopenia e osteoporose foi em média de 35,67, 35,11 e 34,64 anos, respectivamente. Os resultados indicaram que a menarca tardia, menopausa precoce e a maior idade encontram-se relacionados ao desenvolvimento da osteoporose. Deste modo, observou-se que mulheres com menor tempo de vida fértil, ou seja, menor tempo de exposição fisiológica ao hormônio estrogênio, constituíram o grupo de mulheres com osteoporose.

**PALAVRAS-CHAVE:** Densitometria, estrógeno, menarca, menopausa, osteoporose.

### PHYSIOLOGICAL EXPOSURE TIME TO ESTROGEN AND THE RELATIONSHIP WITH OSTEOPOROSIS

### ABSTRACT

The objective of this study was to compare the time of physiological estrogen exposure with the incidence of osteoporosis in patients who underwent examination of bone mineral densitometry (BMD). This research was cross-sectional study with 639 women interviewed and by analysis of BMD reports. The surveyed data included: age, age at menarche and menopause. BMD was measured by absorptiometry technique of dual X-ray (DXA). Data were tabulated and organized in

Microsoft Excel 2010 spreadsheet program and was used descriptive statistics and inferential (Student t) to compare the average of the physiological age time exposure of the groups and the results of BMD (normal, osteopenia and osteoporosis). The level of significance was 5% ( $p < 0.05$ ). The mean physiological exposure to estrogen for the groups with normal BMD, osteopenia and osteoporosis averaged 35.67, 35.11 and 34.64 years, respectively. The results showed that the delayed menarche, early menopause and older are related to the development of osteoporosis. Thus, we observed that women with childbearing shorter life, ie, shorter exposure to physiological hormone estrogen constituted the group of women with osteoporosis.

**KEYWORDS:** Densitometry, estrogen, menarche, menotropins, osteoporosis.

## INTRODUÇÃO

O índice de envelhecimento no Brasil vem apresentado uma tendência crescente no período atual, devido a transição demográfica e epidemiológica. A expectativa de vida dos brasileiros (74 anos) é superior à expectativa de vida global (68 anos) (OMS, 2014). Além disso, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística aponta uma projeção do crescimento da população idosa no período de 1980 a 2050. Em 2010, ano do último censo (IBGE, 2010) realizado, esse número era de 20.590.599 idosos, já a estimativa para 2050 é de 64.050.980 indivíduos com 60 anos ou mais (IBGE, 2008).

Paralelamente a esse crescimento, muitas doenças crônicas vêm surgindo devido às alterações da senescência, entre elas a osteoporose. Esta doença é uma desordem esquelética comum caracterizada pela baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com o aumento da susceptibilidade a fraturas (RALSTON & UITTERLINDEN, 2010). A Fundação Internacional de Osteoporose constatou que de 30 a 50% das mulheres e 15 a 30% dos homens serão acometidos por essa doença no decorrer de suas vidas, sendo que esta patologia afeta uma a cada três mulheres menopausadas (PIERROZ, 2014).

A osteoporose tem sido identificada com grande importância para a saúde pública por dois motivos: a longevidade populacional e os custos gerados pelas fraturas ósseas, principalmente do quadril (PINHEIRO & RODRIGUES, 2010; WADE et al., 2014).

O desenvolvimento fisiológico da mulher tem importante destaque na puberdade, que é um processo que ocorre pela reativação do eixo hipotálamo-hipófise, o qual produz as gonadotrofinas que irão atuar sobre os ovários, estimulando a produção e secreção de hormônios, sendo um deles o estrogênio. A menarca, ou primeira menstruação, é um evento tardio da puberdade que marca o início da capacidade reprodutiva da mulher, ocorrendo em ciclo (BOUZAS et al., 2010), sendo que a idade média para ocorrência deste processo está entre 12,5 a 13 anos de idade, de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2004).

No ciclo de vida da mulher, o fim da capacidade reprodutiva é marcado pela ocorrência da menopausa, ou seja, última menstruação, processo que leva à falência ovariana, que ocorre em média aos 51,2 anos (PEDRO et al., 2003). As mulheres, no decorrer dos anos, sofrem diminuição dos hormônios, até chegarem na menopausa, onde essa produção é interrompida (AMADEI et al., 2006).

A idade e as alterações estrogênicas são um fator relevante na massa óssea, sendo que a densidade mineral óssea (DMO) aumenta de forma gradual na infância, de forma acelerada na adolescência e, durante alguns anos, depois de encerrado o

crescimento, atinge um pico, que é considerado a massa óssea máxima que um indivíduo adulto acumula desde o nascimento até a vida adulta (LEWIN et al., 1997).

Neste contexto, há muitos fatores de risco associados à osteoporose, dentre eles o avanço da idade, a falta de estrogênio causada pela menopausa, deficiência de cálcio, tabagismo, consumo excessivo de álcool, doenças do sistema endócrino, o uso de alguns medicamentos, entre outros (LINDSAY & COSMAN, 2001). A associação entre a osteoporose idiopática em mulheres e menopausa foi descrita pela primeira vez em 1940 por Fuller Albright e logo uma relação de causa e efeito entre a perda de 17- $\beta$  estradiol e a patologia óssea foi estabelecida (NELSON et al., 2013).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi comparar o tempo de exposição fisiológica ao estrógeno, com a incidência de osteoporose em pacientes que realizaram exame de densitometria óssea por DXA, em uma clínica particular de imagem em Maringá-Pr.

### **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal com 639 mulheres realizado por meio de entrevista e análise de laudos de densitometria óssea, em um centro de diagnóstico por imagem na cidade de Maringá, Paraná, Brasil, no período de dezembro de 2011 a dezembro de 2012. A amostra utilizada na pesquisa foi de conveniência, na qual as mulheres que escolheram espontaneamente o serviço de imagem, providas de solicitação médica para realização da densitometria óssea (DXA) eram convidadas a participar da pesquisa. Foram incluídas aquelas que concordaram em responder ao questionário e assinar o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Os dados pesquisados incluíram: idade da paciente, idade da menarca e da menopausa. A DMO foi mensurada por técnica de absorciometria de duplo feixe de raio X (DXA).

A osteoporose foi determinada quando da diminuição da massa óssea em pelo menos 2,5 desvios padrão, em relação à média de massa óssea do adulto jovem, de acordo com curva padrão, nos exames densitométricos do fêmur e da coluna lombar. O desvio padrão entre -1 e -2,5 foi designado como osteopenia, e superior a -1 considerado normal.

A partir das respostas dos questionários foram obtidos os dados referente as idades de menarca e menopausa, calculado o tempo de exposição natural do organismo ao estrógeno endógeno, e relacionados com o resultado do exame de densitometria óssea: normal, osteopenia ou osteoporose. Os dados foram tabulados e organizados em planilhas do programa *Microsoft Excel 2010*. Foi utilizada estatística descritiva (distribuição de frequência simples e relativa; média; valor máximo e mínimo; desvio padrão; intervalo de variação e coeficiente de variação) e inferencial (teste t-*Student* para comparar a idade média do tempo de exposição fisiológica dos grupos e o resultado da DMO (densidade mineral óssea normal, osteopenia e osteoporose). O nível de significância utilizado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

Na estimativa utilizou-se o software *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 18.0. Este estudo foi realizado frente às normas éticas para estudo com seres humanos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário de Maringá – Uni Cesumar, número do CAAE é 07248612.6.0000.5539.

## RESULTADOS

Na Tabela 1 está apresentada a estatística descritiva de cada uma das variáveis utilizada nesse estudo, sendo: a) idade das pacientes no momento em que realizaram o exame de densidade mineral óssea; b) faixa etária que as pacientes entraram na menarca; c) idade da menopausa e d) o tempo de exposição fisiológica ao estrogênio. De um total de 639 mulheres que realizaram o exame de densitometria óssea, em 26,13% o resultado foi normal; em 57,81% foi identificado osteopenia e em 17,06%, o exame detectou osteoporose.

A média da faixa etária do total de pacientes (639) que realizaram o exame foi de 60,97 anos, sendo a menor e a maior idade das mulheres de 38 e 92 anos, respectivamente. A idade média da menarca das pacientes foi de 13,03 anos e da menopausa 48,20 anos, apresentando um tempo de exposição fisiológica de 35,18 anos. O valor mínimo e máximo desse tempo médio foi de aproximadamente 13 e 58 anos, nessa ordem. Todas as variáveis dessa pesquisa (com exceção do tempo de exposição fisiológica) apresentaram baixa dispersão relativa, pois os coeficientes de variação foram de 15,00% para a idade das pacientes; 12,85% para a menarca e 11,33% para a menopausa. Isso sugere a homogeneidade das informações analisadas nesse estudo.

A idade média das pacientes com densidade mineral óssea normal foi de 57,90 anos. Essas mulheres entraram na menarca, em média, com 12,76 anos e na menopausa com 48,63 anos, apresentando um tempo de exposição fisiológica ao estrogênio de 35,67 anos. Em termos médios, a idade das pacientes com osteopenia foi de 60,59 anos, sendo de 13,03 anos a faixa etária média da menarca e de 48,20 anos, da menopausa. O tempo médio de exposição fisiológica ao estrogênio desse grupo foi de 35,11 anos. Por sua vez, as mulheres com osteoporose, tinham em média 66,97 anos; tiveram a menarca, em média, aos 13,09 anos e menopausa aos 47,73 anos, o que resulta em um tempo médio de exposição fisiológica ao estrogênio de 34,64 anos, sendo este menor que os dois grupos anteriormente destacados.

**TABELA 1** – Estatística descritiva das variáveis

| Densidade Mineral Óssea | Idade das pacientes (em anos) | Menarca da paciente (em anos) | Menopausa da paciente (em anos) | Tempo de exposição fisiológica (em anos) |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|
| Total de pacientes      |                               |                               |                                 |                                          |
| Média                   | 60,97                         | 13,03                         | 48,20                           | 35,18                                    |
| Total                   | 639                           | 639                           | 639                             | 639                                      |
| Desvio padrão           | 9,14                          | 1,67                          | 5,46                            | 5,61                                     |
| Valor mínimo            | 38,00                         | 9,00                          | 25,00                           | 13,00                                    |
| Valor máximo            | 92,00                         | 21,00                         | 69,00                           | 58,00                                    |
| Intervalo de variação   | 54,00                         | 12,00                         | 44,00                           | 45,00                                    |
| Coeficiente de variação | 15,00%                        | 12,85%                        | 11,33%                          | 15,96%                                   |
| Normal                  |                               |                               |                                 |                                          |
| Média                   | 57,90                         | 12,76                         | 48,43                           | 35,67                                    |
| Total                   | 167,00                        | 167,00                        | 167,00                          | 167,00                                   |

|                         |        |        |        |        |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|
| Desvio padrão           | 7,53   | 1,67   | 5,91   | 6,07   |
| Valor mínimo            | 39,00  | 9,00   | 25,00  | 13,00  |
| Valor máximo            | 81,00  | 17,00  | 66,00  | 54,00  |
| Intervalo de variação   | 42,00  | 8,00   | 41,00  | 41,00  |
| Coeficiente de variação | 13,01% | 13,05% | 12,20% | 17,02% |
| <b>Osteopenia</b>       |        |        |        |        |
| Média                   | 60,59  | 13,13  | 48,24  | 35,11  |
| Total                   | 363,00 | 363,00 | 363,00 | 363,00 |
| Desvio padrão           | 8,42   | 1,70   | 5,19   | 5,35   |
| Valor mínimo            | 38,00  | 9,00   | 25,00  | 15,00  |
| Valor máximo            | 92,00  | 21,00  | 69,00  | 58,00  |
| Intervalo de variação   | 54,00  | 12,00  | 44,00  | 43,00  |
| Coeficiente de variação | 13,90% | 12,92% | 10,76% | 15,24% |
| <b>Osteoporose</b>      |        |        |        |        |
| Média                   | 66,97  | 13,09  | 47,73  | 34,64  |
| Total                   | 109,00 | 109,00 | 109,00 | 109,00 |
| Desvio padrão           | 10,83  | 1,58   | 5,66   | 5,73   |
| Valor mínimo            | 41,00  | 9,00   | 32,00  | 20,00  |
| Valor máximo            | 88,00  | 16,00  | 69,00  | 56,00  |
| Intervalo de variação   | 47,00  | 7,00   | 37,00  | 36,00  |
| Coeficiente de variação | 16,17% | 12,10% | 11,85% | 16,54% |

Fonte: Resultados da pesquisa (2013). Elaboração dos autores.

Na Tabela 2 verifica-se que as médias do tempo de exposição fisiológica para os resultados da densidade mineral óssea (normal, osteopenia e osteoporose) foram significativas nessa pesquisa ao nível de significância de 5%.

**TABELA 2** – Teste t-Student para variável tempo de exposição fisiológica para os resultados da densidade mineral óssea (normal, osteopenia e osteoporose).

| Densidade Mineral Óssea | Média do tempo de exposição fisiológica | Teste t-Student |
|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| Normal                  | 35,67                                   | 0,01*           |
| Osteopenia              | 35,11                                   | 0,01*           |
| Osteoporose             | 34,64                                   | 0,00*           |

Fonte: Resultados da pesquisa (2013). Elaboração dos autores. (\*) Significativo ao nível de 5%.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, ao se associar a densidade mineral óssea e o tempo de exposição fisiológica ao estrógeno, observou-se relação entre os mesmos. Em média, as mulheres expostas por mais tempo ao estrógeno apresentam-se com DMO normal. De acordo com SILVA (2007) o decaimento na produção do estrogênio diminui a densidade mineral óssea, que associado a outros fatores leva as mulheres menopausadas à maior propensão de desenvolver osteoporose. Esta pesquisa identificou que mulheres com menor tempo de vida fértil, ou seja, aquelas com menor tempo de exposição fisiológica ao hormônio estrogênio, compuseram o grupo de mulheres com osteoporose.

A relação entre o tempo de exposição ao estrógeno e densidade mineral óssea observada no presente estudo é explicada por AMADEI et al., (2006), que diz respeito a influência da deficiência de estrógeno no processo de remodelação e reparação óssea, no qual descreveram que na menopausa há uma diminuição na secreção de estrógenos, tendo como uma das consequências o aumento da atividade metabólica óssea, ou seja, maior ritmo na remodelação óssea. Sendo que na pessoa adulta esta é a atividade metabólica predominante, na qual, mantendo sua integridade anatômica e estrutural, ocorre reabsorção e substituição do osso antigo por osso recentemente formado. RAMALHO (2000) observou que o primeiro estágio desse processo envolve o recrutamento de células precursoras de osteoclastos que, sob estímulos físicos e hormonais, além de interação célula-célula com osteoblastos, fundem-se e transformam-se em osteoclastos multinucleados, havendo evidências de que o próprio osteoclasto produz fatores que podem estimular sua formação e atividade, como interleucina-6 (IL-6).

Destaca-se que alguns fatores têm sido indicados na gênese de osteoclastos, são eles: a) osteoprotegerina (OPG), receptor ativador de fator de necrose tumoral (RANK), localizado na superfície de precursores de osteoclastos e destas células maduras, e b) citocina RANK ligante (RANKL). RANKL é a proteína cuja principal função é a inibição da apoptose de osteoclastos e a estimulação da diferenciação destas células, já a OPG tem papel contrário ao da RANKL, sendo que atua inibindo-a por meio da ligação com RANK ou com outros receptores de osteoclastos. A regulação da produção de RANKL/OPG se dá por diversas citocinas e compostos como o estrógeno. No processo de reabsorção os osteoclastos são estimulados por calcitriol, paratormônio (PTH), TNF, prostaglandina E2, IL-1, 11 e 6 e inibidos por IL-4 e 13 (AMADEI et al., 2006; RAMALHO et al., 2000).

Receptores de estrógeno encontram-se em maior concentração nas células dos tecidos do trato reprodutivo que em outros tecidos, como o osso (WILLIAMS & STANGEL, 1996), mas, em se tratando deste tecido no qual o estrógeno também exerce influência, entre as citocinas com propriedades de reabsorção, moduladas por este hormônio, destaca-se a IL-1. A deficiência estrogênica provoca aumento na secreção dessa citocina, potente indutora da reabsorção óssea. Porém, o fator mais influenciado pelo estrógeno é o TGF-beta, produzido por muitas células, inclusive os osteoblastos. Para os osteoblastos constitui importante agente mitogênico, mas, quanto aos osteoclastos, diminui seu recrutamento e sua atividade reabsortiva. Os estrógenos inibem a reabsorção óssea prevenindo a liberação desses fatores de crescimento previamente depositados na matriz óssea (AMADEI et al., 2006). Assim, os estrógenos e seus análogos apresentam importante papel na expressão de

fatores de crescimento e de citocinas sintetizadas e secretadas pelos osteoblastos ou pelos osteoclastos.

Ainda nesta pesquisa, mulheres com menarca mais precoce e menopausa mais tardia, isto é, que tiveram maior tempo de exposição fisiológica ao estrógeno, fazem parte do grupo de DMO normal. Dados semelhantes são vistos na literatura, como o estudo que classificou idade avançada, menarca tardia e menopausa precoce como fatores de risco para diminuição da massa óssea. De um total de 473 mulheres, 70 desenvolveram osteoporose e destas 45,7% tinham acima de 50 anos, 51,4% tiveram menarca com mais de 13 anos de idade e 52,9% entraram na menopausa entre 41 a 49 anos (COSTA-PAIVA et al., 2003).

Outro estudo, avaliando 71 mulheres com Falência Ovariana Prematura, mostrou que mulheres com a densitometria óssea alterada da coluna lombar apresentavam idade de menopausa e tempo de vida reprodutiva menor do que as mulheres com densitometria óssea normal, sendo uma média de 26,1 anos de idade para menopausa e tempo de vida reprodutiva de 13,1 anos, e idade de menopausa de 30,1 anos e tempo de vida reprodutiva de 17,2 anos, respectivamente (CONSENSO BRASILEIRO DE OSTEOPOROSE, 2002). Em relação ao tempo de exposição fisiológica ao estrógeno, foi verificado que o estrógeno, além de contribuir para a densidade mineral óssea, está envolvido com maior longevidade, isto é, mulheres com maior tempo de exposição fisiológica ao estrógeno têm menor probabilidade de mortalidade (JANSEN et al., 2002; CAULEY, 2014).

Dentre os dados do presente estudo, merece destaque também a porcentagem de 56,81% de mulheres osteopênicas no total de mulheres desta pesquisa, o qual revela a importância que deve ser dada aos grupos de risco para a doença em questão, devido ao fato de que a partir da diminuição da DMO, há maior risco para fraturas (RADOMINSKI et al., 2004; TARANTINO et al., 2015).

### CONCLUSÃO

Sabendo-se que a osteoporose é uma doença multifatorial e que há carência de dados epidemiológicos sobre a mesma no Brasil, o presente trabalho, com caráter regionalizado, contribui indicando que a menarca tardia, menopausa precoce e a maior idade, apresentam-se como fatores relacionados ao desenvolvimento da osteoporose.

Os dados encontrados neste estudo podem ser somados às demais pesquisas já realizadas, servindo de auxílio aos profissionais da saúde, uma vez que as evidências mostraram que a associação do período entre a menarca e a menopausa, traduzidas como tempo de exposição natural ao estrógeno, podem ser somados aos demais fatores na identificação dos grupos de risco para a osteoporose.

### REFERÊNCIAS

AMADEI, S. U., SILVEIRA, V. A. S., PEREIRA, A. C., CARVALHO, Y. R., ROCHA, R. F. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. 42(1):5-12.2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher. Princípios e Diretrizes**. Brasília, Distrito Federal, 2004.

BOUZAS I, BRAGA C, LEÃO L. Ciclo menstrual na adolescência. **Adolescência & Saúde.**;7(3):59-63. 2010.

CAULEY, J.A. Estrogen and bone health in man and women. **Steroids.** 2014; doi: 10.1016/j.steroids.2014.12.010. [Epub ahead of print]

CONSENSO BRASILEIRO DE OSTEOPOROSE 2002. Disponível em: < [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=2599&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2599&fase=imprime)> Acesso em: 12 Jun. 2013.

COSTA-PAIVA, L.; HOROVITZ, A.P.; SANTOS, A.O.; FONSECHI-CARVASAN, G.A.; PINTO-NETO, A.M. Prevalência de Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa e Associação com Fatores Clínicos e Reprodutivos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** 25(7):507-512.2003.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Características gerais da população – População por grupos de idade.** 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeção da população - Grupos especiais de idade 1980-2050.** 2008.

JANSEN, S. C., TEMME, E. H. M., SCHOUTEN, E. G. Lifetime estrogen exposure versus age at menopause mortality predictor. **Maturitas.** 43(2):105-112. 2002.

LEWIN,S.; GOUVEIA, C.H.A.; MARONE, M.M.S.; WEHBA, S.; MALVESTITI, L.F.; BIANCO, A.C. Densidade mineral óssea vertebral e femoral de 724 mulheres brancas brasileiras: influencia da idade e peso corporal. **Revista da Associação Médica Brasileira.** 43(2):127-136. 1997.

LINDSAY, R., COSMAN, F. Estrogens and Osteoporosis. **Osteoporosis.** New York: Academic Press, 2<sup>a</sup> ed, p. 577-601. 2001.

NELSON, E. R., WARDELL, S. E., MCDONNELL, D. P. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: Implications for the treatment and prevention of osteoporosis. **Bone Journal,** 53(1):42-50. 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Life expectancy.** 2014. [Internet]. Disponível em: < <http://apps.who.int/gho/data/node.main.3>>. Acesso em: 4 julh. 2014.

PEDRO, A. O.; PINTO, A. M.; PAIVA, L.H.S.C.; OSIS, M.J.; HARDY,E. Idade de ocorrência da Menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. **Cad. Saúde Pública,** 19(1): 17-25. 2003.

PIERROZ, D. **Fundação Internacional de Osteoporose.** 2014. Disponível em <<http://www.iofbonehealth.org/>>. Acesso em: 3 julh. 2014.

PINHEIRO, O. A., RODRIGUES, R. M. Características demográficas de uma população submetida ao exame de densitometria óssea. **Perspectivas Online**. 4(13):194-203, 2010.

RALSTON, S.H.; UITTERLINDEN, A.G. Genetics of osteoporosis. **Endocrinology Review**. 31 (5), 629–662. 2010.

RADOMINSKI, S.C.; PINTO-NETO, A.M.; MARINHO, R.M.; COSTA-PAIVA L.H.S.; PEREIRA FILHO, A.S.; URBANETZ, A.A., FERRARI, A.E.M.; BARACAT, E.C. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 44(6):426-434. 2004.

RAMALHO, A. C. R.; LAZARETTI-CASTRO, M.; COHEN-SOLAL, M. E.; VERNEJOUL, M. C. Por que estrógeno e raloxifeno melhoram a densidade mineral óssea? Mecanismo de ação do estrógeno e de um modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM) no osso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 44(6):471-482, 2000

SILVA, H. G. MENDONÇA, L.M., CONCEIÇÃO, F.L., ZAHAR S.E., FARIAS M.L. Influence of obesity on bone density in postmenopausal women. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**. 51(6):943-949. 2007.

TARANTINO, U.; PICCIRILLI, E.; FANTINI, M., BALDI, J.; GASBARRA, E.; BEI, R. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. 97(5):429-437. 2015.

WADE, S.W.; STRADER,C.; FITZPATRICK, L.A.; ANTHONY, M.S.; O'MALLEY C.D. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos*. 9(1):182-183, 2014.