



Universidade Federal do Piauí – UFPI



***Campus* Ministro Reis Velloso – CMRV**

Hudson Orlando Soares Da Rocha Sousa e Marcelino Souza dos Santos

**OS PRINCIPAIS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE DHEA EM MULHERES
NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PARNAÍBA PIAUÍ

2019

Hudson Orlando Soares Da Rocha Sousa e Marcelino Souza dos Santos

**OS PRINCIPAIS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE DHEA EM MULHERES
NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito de avaliação do curso de Biomedicina da Universidade Federal do Piauí para conclusão da disciplina de TCC III.

Orientador: Professor Dr. Manoel Dias de Souza Filho

HUDSON ORLANDO SOARES DA ROCHA SOUSA

MARCELINO SOUZA DOS SANTOS

**OS PRINCIPAIS EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE DHEA EM MULHERES
NA PÓS-MENOPAUSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito de avaliação do curso de Biomedicina da Universidade Federal do Piauí para conclusão da disciplina de TCC III.

Orientador: Professor Dr. Manoel Dias de Souza Filho

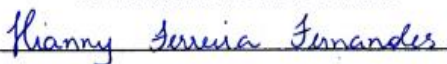
BANCA EXAMINADORA



Presidente e Orientador

Dr. Manoel Dias de Souza Filho

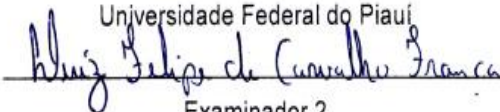
Universidade Federal do Piauí



Examinador 1

Msc. Hianny Ferreira Fernandes

Universidade Federal do Piauí



Examinador 2

Msc. Luiz Felipe de Carvalho França

Universidade Federal do Piauí

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial Prof. Cândido Athayde – Campus Parnaíba
Serviço de Processamento Técnico

S725p

Sousa, Hudson Orlando Soares da Rocha.

Os principais efeitos da administração de DHEA em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática. [recurso eletrônico] / Hudson Orlando Sores da Rocha, Marcelino Souza dos Santos. – 2019.

1 arquivo em pdf.

Monografia (Bacharel em Biomedicina) – Universidade Federal do Piauí, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Manoel Dias de Souza Filho.

1. Dehidroepiandrosterona (DHEA). 2. Pós-menopausa. 3. Suplementação. I. Título.

CDD: 572.3

Resumo

Introdução: O desidroepiandrosterona (DHEA) é um precursor hormonal sintetizado a partir do colesterol pelo córtex da glândula adrenal com o auxílio de enzimas mitocondriais. Apresenta-se no organismo em sua forma sulfatada (DHEAS) e desempenha diversas funções no organismo. A administração desse esteróide influencia significativamente vários parâmetros endócrinos em mulheres na pós-menopausa, no controle de estrógeno e progesterona e também está relacionado com o ganho de massa muscular. Entretanto, o uso inadequado de DHEA pode acarretar grandes riscos na saúde humana. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da administração do DHEA em mulheres na pós-menopausa. **Métodos:** Foram utilizados artigos científicos completos, originais e indexados, relacionados ao tema, escritos em inglês, encontrados no Portal de Periódicos CAPES/MEC, bases de dados PubMed; Lilacs e Scielo, publicados entre os anos de 2009 a 2019. Para garantir a qualidade metodológica foi utilizada a técnica “Checklist Downs and Black”. **Resultados:** Inicialmente foram selecionados 131 artigos para estudo e avaliação de seus conteúdos, após leitura e adequação ao tema deste trabalho, apenas 9 foram utilizados para discussão dessa revisão sistemática. **Conclusão:** Foi possível identificar a presença de efeitos positivos sistêmicos e locais, após a administração do DHEA em mulheres na pós-menopausa. Porém, esses estudos são pouco consistentes para se obter conclusões do uso do DHEA.

Palavras - chaves: Desidroepiandrosterona (DHEA); Pós-menopausa; Suplementação.

Abstract

Introduction: Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a hormonal precursor synthesized from cholesterol by the adrenal gland cortex with the aid of mitochondrial enzymes. It appears in the body in its sulfated form (DHEAS) and performs several functions in the body. The administration of this steroid significantly influences several endocrine parameters in postmenopausal women, in the control of estrogen and progesterone and is also related to the gain of muscle mass. However, the inappropriate use of DHEA can carry great risks to human health. **Objective:** To evaluate the effects of DHEA administration in postmenopausal women. **Methods:** Complete, original and indexed scientific articles related to the topic, written in English, found in the CAPES / MEC Journal Portal, PubMed databases were used; Lilacs and Scielo, published between 2009 and 2019. To ensure methodological quality, the “Checklist Downs and Black” technique was used. **Results:** Initially, 131 articles were selected for study and evaluation of their contents, after reading and adapting to the theme of this work, only 9 were used to discuss this systematic review. **Conclusion:** It was possible to identify the presence of positive systemic and local effects after DHEA administration in postmenopausal women. However, these studies are not very consistent in drawing conclusions about the use of DHEA.

Keywords: Dehydroepiandrosterone (DHEA); Post-menopause; Supplementation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. METODOLOGIA.....	3
3. DISCUSSÃO.....	7
4. CONCLUSÃO.....	10
REFERÊNCIAS.....	11

Introdução

Em mulheres na pós-menopausa a diminuição nos níveis dos hormônios sexuais trazem significativas alterações metabólicas, fisiológicas e comportamentais.^{1,2,3} Pode ocorrer a queda na secreção de líquidos e no nível de lactobacilos, observa-se a atrofia do epitélio da mucosa vaginal, associada à síndrome geniturinária da menopausa, que pode ser caracterizada pelo ressecamento, dor durante o ato sexual ou até irritação, prurido e aumento do pH vaginal. Essa atrofia vulvovaginal geralmente está associada à presença de sangramento ligado ao ato sexual, disúria, infecções urinárias com o aparecimento de corrimento, diminuindo a qualidade de vida da mulher, promovendo sofrimento emocional.⁴

O Desidroepiandrosterona (DHEA) e a Desidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) são os mais abundantes hormônios anabólicos derivados do colesterol produzidos pelo córtex da glândula adrenal.^{5,6}

O Desidropiandrosterona (DHEA) ou $\Delta 5$ -androsten 3 β hidroxi 17-ona, tem como estrutura química básica o ciclopentanoperidrofenantreno.⁷ Sua síntese ocorre a partir do colesterol, mediada por enzimas metabolizantes – enzima mitocondrial P450_{scc} e citocromo P450c17, chamada também de P45017 α . Essa síntese é dividida em duas etapas, a primeira etapa é a clivagem da cadeia pesada do colesterol pela enzima mitocondrial P450_{scc}, originando a precursora pregnenolona e, em seguida, por meio da enzima citocromo P450c17, a pregnenolona é convertida a DHEA, que posteriormente pode ser sulfatada pela ação da enzima hidroesteroidesulfatase, convertendo-se então em DHEAS que é mais estável. As concentrações da forma sulfatada do DHEA são 250 a 500 vezes maiores que as concentrações do DHEA e 20 vezes maiores do que qualquer outro hormônio esteroide. Isso se deve a rápida metabolização do DHEA seguido da sua excreção no sangue, caracterizando um tempo de meia vida curto de 1 a 3 horas.^{8,9,10}

Os estudos sobre a administração ou suplementação de DHEA em mulheres têm demonstrado resultados animadores em relação à melhora de vários sinais e sintomas associados à menopausa como diminuição da dor em resposta à atividade sexual, manutenção fisiológica do pH vaginal, recuperação da camada de células parabasais, diminuição do ressecamento vaginal e manutenção dos níveis séricos de hormônios esteroidais⁴. Alguns dados científicos demonstram também resultados positivos como

melhora da sensibilidade a insulina¹¹, na composição corporal¹², na função imunológica¹³ e efeitos benéficos na modulação da função cardíaca^{14,15}.

Assim, considerando a importância do DHEA nas funções endócrinas em mulheres e a possibilidade de tratamento em casos de carência desse hormônio. O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica que busca avaliar de forma crítica e sistemática os principais efeitos da administração de DHEA em mulheres na pós-menopausa.

Metodologia

Para realização desse estudo foram utilizados artigos científicos completos, originais e indexados, relacionados ao tema, escritos em inglês, encontrados no Portal de Periódicos CAPES/MEC, bases de dados PubMed; Lilacs e Scielo, no período de março de 2009 a maio de 2019.

Na pesquisa dos periódicos foram utilizados os seguintes termos de busca: Desidroepiandrosterona; DHEA; menopausa; pós-menopausa; hormônios sexuais; mulher e suas respectivas traduções para a língua inglesa, pesquisados por título ou resumo, com emprego da expressão “and” para combinação de um ou mais termos.

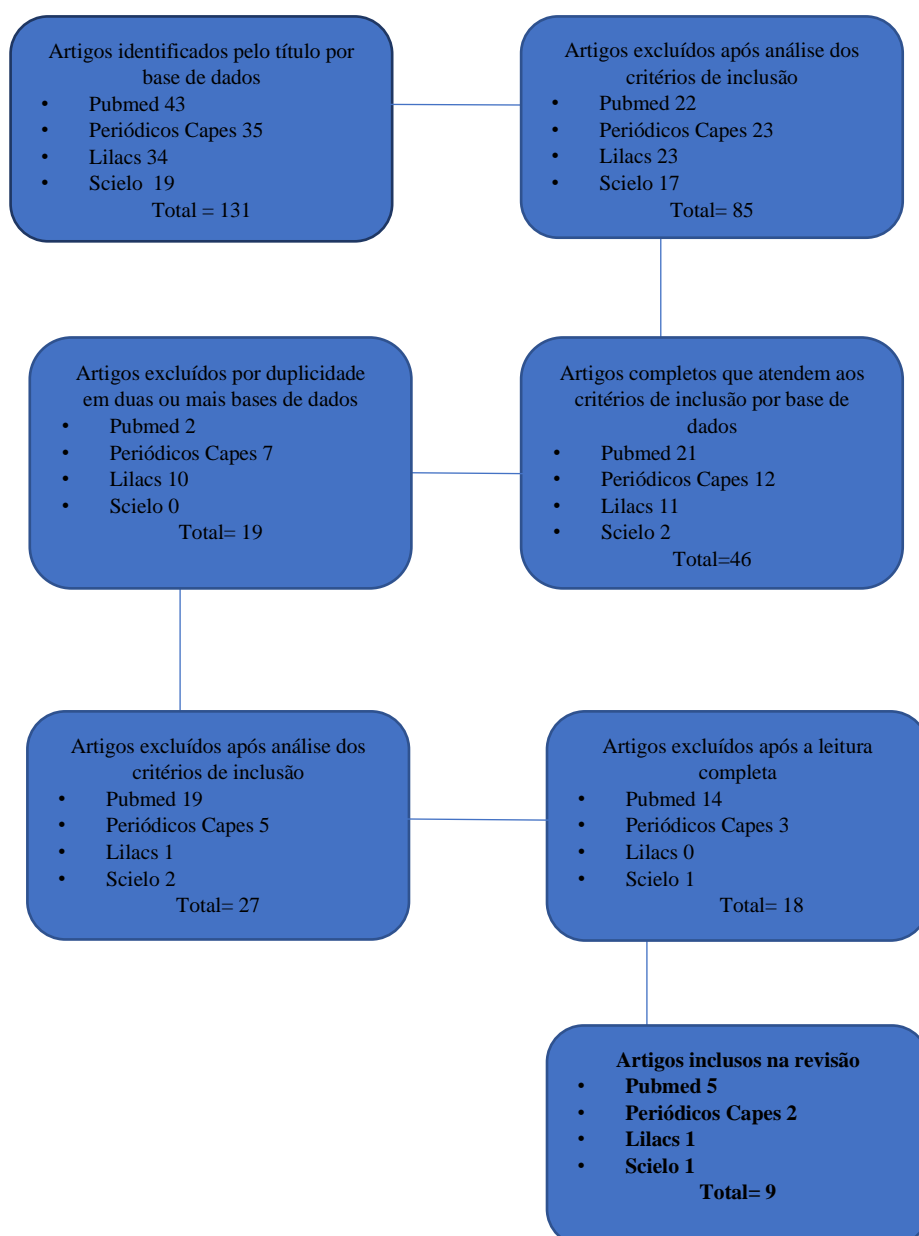
Inicialmente, os artigos foram selecionados por meio da análise do título e resumo, seguindo como critérios de inclusão estudos escritos em inglês, realizados em humanos, priorizando ensaios clínicos controlados que fizeram uso do DHEA em mulheres na pós-menopausa nos últimos 10 anos.

Uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por meio do questionário “Checklist Downs and Black” que investiga a clareza do estudo, sua validade externa e interna e se o estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante. Cada artigo foi analisado de forma independente por dois avaliadores. Ao final dessa dupla análise, os resultados foram comparados e as divergências entre os avaliadores discutidas, entre eles, até chegarem a um resultado comum sobre a pontuação, inclusão ou exclusão dos trabalhos. Assim, os artigos foram escalonados de acordo com a pontuação obtida, sendo os estudos com maior pontuação os de maior qualidade metodológica.

Resultados

No início da busca nas bases de artigos, foram utilizados descritores selecionados pelo título do trabalho e obtido um total de 131 estudos. Após análise dos critérios de inclusão em cada portal, foram descartados 85 artigos, restando 46. Vários desses trabalhos estavam presentes em duas ou mais bases de dados e após a exclusão dos artigos por duplicidade restaram 27 artigos, desses últimos 15 apresentaram conteúdos que poderiam ser utilizados na construção do presente estudo, mas após a leitura completa dos artigos apenas 9 foram utilizados na discussão dessa revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos e o número de estudos encontrados por bases de dados.



A análise dos resultados obtidos por meio do questionário “Checklist Downs and Black” mostrou uma significativa pontuação entre os artigos escolhidos que variou de 16 a 20 pontos (Tabela 1). Apesar dos artigos apresentarem boa estruturação e relevância científica, pode ser apontado como principais pontos que poderiam ser mais bem apresentados em relação a distribuição e ajuste dos principais fatores de inclusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados, a representatividade dos sujeitos escolhidos a fazerem parte do estudo em relação à população de onde foram recrutados e a forma de adesão às intervenções escolhidas em cada estudo.

Os principais assuntos abordados pelos artigos selecionados estão associados aos efeitos benéficos locais da DHEA intravaginal em dispareunia moderada a grave decorrentes da menopausa; os efeitos da terapia de reposição hormonal com DHEA sobre a função sexual, frequência de relações sexuais e qualidade de relacionamento em mulheres na pós-menopausa precoce; às relações entre citocinas pró-inflamatórias e níveis hormonais, intensidade da dor e sofrimento psíquico em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa com fibromialgia e a importância dos níveis séricos de DHEA e DHEA-S (Tabela 1).

Tabela 1: Artigos selecionados com seus objetivos, conclusões e avaliação metodológica

Assunto	Autor	Ano da publicação	Número Amostral	Objetivo do estudo	Conclusão do estudo e/ou considerações finais	Checklist Downs and Black
DHEA-S e atividade física	Di Blasio et al.	2018	51	Investigar os efeitos de um programa de caminhada sobre o cortisol plasmático e sua relação com o DHEA-S em mulheres na pós-menopausa	O programa de caminhada não foi capaz de aumentar significativamente os níveis de DHEA-S em mulheres na pós-menopausa, quando a atividade física é realizada no apartamento, provavelmente devido a intensidade insuficiente do exercício. O treino a pé pareceu reduzir a relação $\log_{10}\text{Cortisol}-\log_{10}\text{DHEA-S}$ plasmática, embora um mínimo nível de treinamento foi necessário para alcançar essa redução significativa.	16
DHEA e dispareunia	Labrie et al.	2016	282	Confirmar os efeitos benéficos locais da DHEA intravaginal em dispareunia moderada a grave, o sintoma	A administração diária intravaginal de DHEA promove efeitos significativos nos quatro	18

					mais frequente deatrofia vulvovaginal devido à menopausa ou síndrome geniturinária da menopausa.	parâmetros sugeridos pela "US Food and Drug Administration".	
DHEA reposição hormonal	e	Labrie e Martel	2016	40	Investigar as concentrações séricas de estradiol e testosterona após a administração de baixas doses de DHEA intravaginal em mulheres na pós menopausa.	Doses intravaginais baixas de DHEA promovem uma ação estritamente local, mantendo todos os estrogênios séricos ou andrógenos, bem como seus metabólitos dentro dos valores normais em mulheres na pós menopausa.	18
DHEA dispareunia	e	Ke et al.	2015	558	Confirmar a eficácia da administração intravaginal de DHEA sobre a dispareunia moderada a grave.	Os resultados mostraram a transformação intracelular da DHEA na vagina e a eficácia desse hormônio sem exposição sistêmica aos esteroides sexuais.	20
DHEA fibromialgia	e	Sturgeon et al.	2014	34	Examinar as relações entre citocinas pró-inflamatórias e níveis hormonais, intensidade da dor e sofrimento psíquico em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa com fibromialgia.	Não houve correlação positiva entre o DHEA-S e a intensidade da dor, variáveis psicológicas ou biológicas em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa com fibromialgia.	16
DHEA reposição hormonal	e	Bhawna et al.	2013	100	Comparar a eficácia e segurança de CEE, tibolona e DHEA para prevenção dos sintomas da menopausa.	DHEA foi muito eficaz em aliviar sintomas climatéricos e proporcionou efeitos positivos sem sintomas psicológicos.	16
DHEA, climatério sexualidade feminina	e	Genazzani et al.	2011	48	Avaliar os efeitos de diferentes tipos de terapia de reposição hormonal (TRH) sobre a função sexual, frequência de relações sexuais e qualidade de relacionamento em mulheres na pós-menopausa precoce.	A terapia oral diária de DHEA na dose de 10 mg promoveu uma significância melhor na função sexual e na frequência de relações sexuais em mulheres no início da pós-menopausa.	18
DHEA-S depressão	e	Morrison et al.	2011	436	Investigar a associação dos níveis de DHEA-S e sintomas depressivos durante a transição da menopausa.	Suplementos de DHEA podem aumentar os sintomas depressivos em mulheres durante o período de transição da menopausa.	16
DHEA e função sexual		Panjari et al.	2009	93	Avaliar se a restauração dos níveis de DHEA circulante em mulheres na pós-menopausa, aos níveis observados em mulheres jovens, melhoram a função sexual.	O tratamento de mulheres pós-menopáusicas com baixo desejo sexual com DHEA não resultou em melhorias significativas na função sexual.	18

Discussão

Após seleção e análise de estudos sobre os efeitos da administração ou suplementação de DHEA em mulheres na pós-menopausa, publicados nos últimos 10 anos e disponíveis na literatura, foram observadas algumas evidências científicas importantes.

Genazzani et al. (2011)¹⁶ realizaram um estudo que avaliou os efeitos de três diferentes terapias hormonais sobre a função sexual, frequência de relações sexuais e qualidade de relacionamento em mulheres na pós-menopausa precoce, com idade entre 50 e 60 anos. Um dos grupos do presente estudo recebeu uma dose diária de 10mg de DHEA e foi observado que esse protocolo promoveu uma significância melhora na função sexual e na frequência de relações em mulheres no início da pós-menopausa. Nesse contexto, um dos prováveis motivos apontados pelos autores em relação a esses efeitos positivos está no fato da suplementação com DHEA está associada ao aumento dos níveis de outros hormônios como estrogênios, andrógenos e progesterona, além do DHEA atuar como esteróide modulador de receptores específicos.

No entanto, noventa e três mulheres na menopausa, sexualmente ativas, com idade entre 40 e 65 anos, em bom estado de saúde, mas que apresentavam perda de interesse sexual, participaram de um estudo realizado por Panjari et al. (2009)¹⁷, onde um grupo recebia o placebo e outro foi tratado com 50mg de DHEA diariamente. Neste estudo, a terapia com DHEA não foi eficaz no tratamento da baixa libido das participantes na pós-menopausa, não havendo qualquer melhora ou mudança no bem-estar sexual total.

Corroborando os benefícios da reposição hormonal com DHEA, Bhawna et al. (2013)¹⁸ selecionaram 100 pacientes que foram submetidas a remoção do útero, colo do útero, tubas uterinas e ovários, independente da faixa etária e indicação de cirurgia. Entre as participantes, 25 mulheres receberam doses diárias de DHEA durante 12 meses e foi observada redução significativa na ocorrência de sintomas vasomotores, psicológicos, sexuais e geniturinários comuns no climatério.

Ke et al. (2015)¹⁹ e Labrie et al. (2016)⁴ estudaram os níveis séricos de esteróides e metabólitos sexuais após 12 semanas de administração intravaginal de DHEA em 325 mulheres na pós-menopausa, com concentrações séricas de esteróides dentro dos valores normais, mas que apresentavam dor na atividade sexual como

sintoma associado à atrofia vulvovaginal. Os dados obtidos nesse estudo confirmam que a DHEA pode ser convertida intracelularmente em estrogênios e andrógenos com ação restrita ao sítio de administração do hormônio, sem liberação significativa na circulação, evitando prováveis efeitos sistêmicos. O presente estudo mostrou também efeitos positivos sobre as células parabasais, percentagem de células superficiais, pH vaginal e diminuição na dor durante a atividade sexual, bem como redução da secura vaginal das mulheres tratadas com DHEA.

Labrie et al. (2016)²⁰ ainda confirmaram parte dos resultados descritos acima ao estudarem os efeitos sistêmicos da administração diária, via intravaginal, de baixas doses de DHEA em 40 mulheres, com idade entre 53 e 69 anos, que sofriam de sintomas moderado a grave de atrofia vaginal na pós-menopausa. O estudo mostrou que não ocorreram variações significativas nos níveis séricos de estradiol, testosterona, DHEA ou de seus metabólitos, confirmando, assim, a ação localizada da droga e a segurança desse protocolo de tratamento.

Morrison et al. (2011)²¹ investigaram a associação dos níveis de DHEA-S e sintomas depressivos durante a transição da menopausa em mulheres entre 35 a 47 anos de idade, duração do ciclo menstrual na faixa normal (22-35 dias) durante os 3 meses, e com pelo menos um ovário e o útero intacto. Suplementação com níveis elevados de DHEA podem representar um fator causal para aumentar os sintomas depressivos em mulheres durante o período de transição da menopausa. Alertando, assim, para o uso incorreto da suplementação com DHEA sem acompanhamento médico adequado.

Sturgeon et al. (2014)²² examinaram as relações entre os níveis de DHEA-S e as citocinas pró-inflamatórias, intensidade da dor e sofrimento psíquico em 13 mulheres na pré-menopausa e 21 mulheres na pós-menopausa com fibromialgia, vale destacar que, entre estas últimas, uma foi retirada do estudo por apresentar níveis anormais de IL-6. Os resultados mostraram que não houve correlação estatisticamente significativa entre os níveis de DHEA-S e a intensidade da dor, níveis de citocinas ou níveis de quimiocinas apresentados por essas mulheres. No entanto, os autores consideraram a possibilidade de o DHEA-S ser responsáveis por funções mais dinâmicas na regulação de respostas inflamatórias, agindo como um estressor agudo, mas que não pode ser detectado em maiores detalhes pela metodologia utilizada no estudo.

Di Blasio et al. (2017)²³ avaliaram os efeitos de um programa de caminhada sobre o cortisol plasmático e sua relação com o DHEA-S em 51 mulheres na pós-menopausa, com média etária de 57 anos, que não faziam uso de terapia com

estrogênio; não apresentavam doenças endócrinas, histórico de diabetes mellitus, doenças pulmonares, cardiovasculares ou ortopédicas; não faziam dieta ou uso de suplementos nutricionais e não participaram de programas de exercícios nos dois anos anteriores ao estudo. Os resultados desse estudo mostram que o programa de exercício físico que tem como base a caminhada tem que ser bem estruturado para que alcance a intensidade suficiente e assim promova uma redução significativa da relação Cortisol/DHEA-S plasmáticos.

Conclusão

É possível observar efeitos sistêmicos e locais positivos após a administração DHEA em mulheres na pós-menopausa. No entanto, é controversa a eficácia do uso de DHEA no tratamento da baixa libido que algumas mulheres em pós-menopausa apresentam. Ademais, é importante ressaltar que a administração incorreta de DHEA e sem acompanhamento médico é de notável risco, pois, em mulheres no período de transição da menopausa, em que houve uma suplementação de DHEA elevada, foi observado o aumento dos sintomas depressivos. Diante disso, pode-se observar que esses estudos são poucos consistentes para se obter conclusões do uso de DHEA em mulheres ocorra de forma mais segura.

Referências

1. Faubion SS. Menopause. Postmenopausal sleep disturbance and sexual dysfunction. 2017;24(6):597-598.
2. Searles S, Makarewicz JA, Dumas JA. The role of estradiol in schizophrenia diagnosis and symptoms in postmenopausal women. *Schizophrenia research*. 2018; 196:35-38.
3. Chaikittisilpa S, Soimongkol K, Jaisamrarn U. Efficacy of oral estrogen plus testosterone gel to improve sexual function in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019 feb: 1-6.
4. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-256.
5. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hopes and hopes. *Drugs*. 2014; 74(11): 1195-1207.
6. Lennartsson AK, Sjörs A, Jonsdottir IH. Indication of attenuated DHEA-s response during acute psychosocial stress in patients with clinical burnout. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015; 79(2): 107-111.
7. Nicola, AFD. Fisiologia do córtex supra-renal. In: Houssay, B. *Fisiologia humana*. 7. ed. São Paulo: Artmed; 2004. p.657-670.
8. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009; 30 (1): 65-91.
9. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1999; 39(4): 327-348.
10. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hopes and hopes. *Drugs*. 2014; 74(11): 1195-1207.
11. Veras K, Almeida FN, Nachbar RT, de Jesus DS, Camporez JP, Carpinelli ÂR, et al. DHEA supplementation in ovariectomized rats reduces impaired glucose stimulated insulin secretion induced by a high-fat diet. *FEBS Open Bio*. 2014; 4(1):141-146.
12. Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, Wolfe P, Schwartz RS, Kohrt WM. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central

- adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011; 75(4):456-463.
13. Lichte P, Pfeifer R, Werner BE, Ewers P, Tohidnezhad M, Pufe T, et al. Dehydroepiandrosterone modulates the inflammatory response in a bilateral femoral shaft fracture model. *Eur. J. Med. Res.* 2014; 19(27):1-6.
 14. Hayashi T, Esaki T, Muto E, Kano H, Asai Y, Kumar N, et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *AtherosclerThrombVasc Biol.* 2000; 20(3):782-792.
 15. Alwardt CM, Yu Q, Brooks HL, McReynolds MR, Vazquez R, Watson RR, et al. Comparative effects of dehydroepiandrosterone sulfate on ventricular diastolic function with Young and aged female mice. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol.* 2006; 290(1): 251-256.
 16. Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Potì E, Casarosa E, et al. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric.* 2011;14(6):661-668.
 17. Panjari M, Bell RJ, Jane F, Wolfe R, Adams J, Morrow C, et al. A Randomized Trial of Oral DHEA Treatment for Sexual Function, Well-Being, and Menopausal Symptoms in Postmenopausal Women with Low Libido. *The journal of sexual medicine.* 2009; 6(9): 2579-2590.
 18. Bhawna G, Preeti M, Rakesh K, Adarsh B. A comparative study of CEE, tibolone, and DHEA as hormone replacement therapy for surgical menopause. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2013;63(3):194-198.
 19. Ke Y, Labrie F, Gonthier R, Simard J-Na Bergeron D, Martel C, et al. Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2015; 154: 186-196.
 20. Labrie F, Martel C. A low dose (6.5 mg) of intravaginal DHEA permits a strictly local action while maintaining all serum estrogens or androgens as well as their metabolites within normal values. *Hormone molecular biology and clinical investigation.* 2016;29(2):39-60.
 21. Morrison MF, Freeman EW, Lin H, Sammel MD. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal transition: results from the PENN Ovarian Aging Study. *Archives of women's mental health.* 2011; 14(5):375.

22. Sturgeon JA, Darnall BD, Zwickey HL, Wood LJ, Hanes DA, Zava DT, et al. Proinflammatory cytokines and DHEA-S in women with fibromyalgia: impact of psychological distress and menopausal status. *Journal of pain research*. 2014; 7: 707.
23. Di Blasio A, Izzicupo P, Di BaldassarreA, Gallina S, Bucci I, Giuliani C, et al. Walking training and cortisol to DHEA-S ratio in postmenopause: An intervention study. *Women & health*. 2018;58(4):387-402.