

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ANA CLÁUDIA FARIA LOPES

**AVALIAÇÃO DE LIPOPROTEÍNAS, ÍNDICES ATEROGÊNICOS E RISCO  
CARDIOVASCULAR DE MULHERES NO CLIMATÉRIO EM DIFERENTES  
ESTÁGIOS DO ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO**

OURO PRETO - MG

2018

ANA CLÁUDIA FARIA LOPES

**AVALIAÇÃO DE LIPOPROTEÍNAS, ÍNDICES ATEROGÊNICOS E RISCO  
CARDIOVASCULAR DE MULHERES NO CLIMATÉRIO EM DIFERENTES  
ESTÁGIOS DO ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma) da Universidade Federal de Ouro Preto, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angélica Alves Lima

OURO PRETO - MG

2018

L864a

Lopes, Ana Cláudia Faria.

Avaliação de lipoproteínas, índices aterogênicos e risco cardiovascular de mulheres no climatério em diferentes estágios do envelhecimento reprodutivo [manuscrito] / Ana Cláudia Faria Lopes. - 2018.

90f. : il. : color; grafs; tabs.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angélica Alves Lima.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Farmácia, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacéuticas.

Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos.

I. Climatério. 2. Menopausa. 3. Apolipoproteínas. 4. Dislipidemias. I. Lima, Angélica Alves. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 612.67



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP  
ESCOLA DE FARMÁCIA



LISTA DE PRESENÇA

Sessão de defesa da 147ª dissertação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, que conferiu o grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas a **Ana Cláudia Faria Lopes**, com a defesa da dissertação intitulada: “Avaliação de lipoproteínas, índices aterogênicos e risco cardiovascular de mulheres no climatério em diferentes estágios do envelhecimento reprodutivo”, avaliada pela banca examinadora abaixo:

Ouro Preto, 31 de agosto de 2018.

Prof. Dra. Daniela Amorim Melgaço Guimarães do Bem  
UFES

Prof. Dra. Vanja Maria Veloso  
UFOP

Prof. Dra. Angélica Alves Lima  
UFOP

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus, pela vida e por estar sempre presente, iluminando e guiando meu caminho.

Aos meus pais, Elton Marcos Lopes e Maria Regina Barros Faria Lopes, que são a base de tudo para mim, pelo amor e incentivo para conquistar meus objetivos.

Ao meu irmão, Gustavo Faria Lopes, pelo apoio e carinho sempre necessários.

Agradeço à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angélica Alves Lima pela oportunidade, orientação, paciência, disponibilidade e pelos ensinamentos fundamentais para a concretização deste estudo.

Aos integrantes do Programa Âmbar e aos colegas do LAPAC, especialmente Laura Alves Cota e Souza, Thiago Magalhães Gouvea, Nayara Nascimento Toledo Silva, Adão José da Rocha, Lidiane Aparecida Costa Bernardes e Prof. Dr. Roney Luiz de Carvalho Nicolato pelo conhecimento compartilhado e suporte para realização deste trabalho.

À Secretaria Municipal de Saúde de Ouro Preto, especialmente aos enfermeiros, técnicos em enfermagem e Agentes Comunitários de Saúde pela ajuda na busca de participantes para a realização do projeto.

À todas as mulheres que aceitaram participar do estudo.

À FAPEMIG, pelo apoio financeiro na realização deste trabalho.

À toda minha família e amigos por acreditarem e torcerem sempre por mim, me incentivando em todos os momentos em que precisei.

À todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar lipoproteínas, índices aterogênicos e risco cardiovascular de mulheres no climatério e a sua associação com os estágios de envelhecimento reprodutivo. Para isto, foram selecionadas 262 mulheres, na faixa etária de 40 a 65 anos, residentes em Ouro Preto, MG. As participantes foram entrevistadas para levantamento dos sintomas climatéricos e das características sociodemográficas e comportamentais. Coletas de sangue foram realizadas para avaliação de perfil lipídico, apolipoproteínas, Lp(a), FSH, estradiol e glicemia de jejum. Além disso, foram realizadas medidas de pressão arterial, de peso, altura e circunferência de cintura. A partir destas determinações foram calculados índice de massa corporal (IMC); índices aterogênicos [CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, apoB/apoA-I, índice aterogênico do plasma (AIP)] e escore de risco global (ERG). Também foram avaliadas as frequências de síndrome metabólica (SM) segundo os critérios do *Joint Interim Statement* (JIS) e de dislipidemia pela classificação laboratorial. As participantes foram classificadas de acordo com os estágios de envelhecimento reprodutivo (EER) em 3 grupos: fase reprodutiva (FR), transição menopausal (TM) ou pós-menopausa (PM). Os resultados mostraram que 42,4% (n=111) estavam na FR; 18,3% (n=48) na TM e 39,3% (n=103) na PM. Foi observado que as concentrações séricas de triglicerídeos (TG) e colesterol total (CT), a hipertrigliceridemia isolada, a estimativa de risco cardiovascular pelo AIP e pelo ERG e os sintomas climatéricos moderados/intensos foram significativamente menores ( $p < 0,05$ ) na FR do que na TM e na PM. Por outro lado, os níveis séricos de LDL-c, não HDL-c e apo B bem como os índices aterogênicos LDL-c/HDL-c e apoB/apoA-I foram estatisticamente menores ( $p < 0,05$ ) na FR e na TM do que na PM. O tipo de dislipidemia mais frequente foi HDL-c baixo isolado ou associado à hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia (n=87; 33,2%), sendo a alteração no analito isolado significativamente mais frequente na FR (25,2%;  $p = 0,008$ ), enquanto aquela do HDL-c associado foi mais encontrada na PM (21,4%;  $p = 0,016$ ). Comparativamente a FR, as mulheres na TM tiveram 2,6 a 3,3 vezes mais chance de apresentar maior concentração de CT e TG, hipertrigliceridemia isolada e AIP alterado, enquanto as participantes em PM exibiram risco de 2,0 a 5,3 vezes maior de apresentar níveis séricos maiores de CT, TG, LDL-c, não HDL-c, apo B, hipertrigliceridemia isolada, hipercolesterolemia isolada, hiperlipidemia mista, HDL-c baixo associado, SM, sintomas climatéricos moderados/intensos, maior risco estimado por CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, AIP e ERG. Este estudo apontou associação de baixas concentrações séricas de estradiol ( $\leq 40$  pg/mL) com as alterações de lipoproteínas, índices aterogênicos e de risco cardiovascular encontradas nos EER. Lipoproteínas, índices aterogênicos e risco cardiovascular de mulheres climatéricas foram associados aos EER e aos níveis séricos de estradiol, com progressão para um perfil mais aterogênico e de maior risco de DCV da fase reprodutiva para a pós-menopausa, sendo a alteração nas concentrações de TG e de HDL-c mais precoce.

Palavras-chave: climatério, menopausa, perfil lipídico, apo A-I, apo B, lipoproteína (a), dislipidemias, índices aterogênicos, risco cardiovascular.

## ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate lipoproteins, atherogenic ratios and cardiovascular risk in climacteric women and its association with the stages of reproductive aging. For this, 262 women, aged 40-65 years, were selected in Ouro Preto, MG. Participants were interviewed to assess climacteric symptoms and sociodemographic and behavioral characteristics. Blood collections were performed to evaluate lipid profile, apolipoproteins, Lp (a), FSH, estradiol and fasting glycemia. In addition, measurements of blood pressure, weight, height and waist circumference were performed. From these determinations were calculated body mass index (BMI); atherogenic ratios [TC/HDL-c, LDL-c/HDL-c, apoB/apoA-I, atherogenic index of plasma (AIP)] and global risk score. We also evaluated the frequencies of metabolic syndrome (MS) according to the criteria of the Joint Interim Statement (JIS) and dyslipidemia by laboratory classification. The participants were classified according to the stages of reproductive aging in 3 groups: reproductive phase (RF), menopausal transition (MT) or post-menopause (PM). The results showed that 42.4% (n = 111) were in RF; 18.3% (n = 48) in MT and 39.3% (n = 103) in PM. Serum triglycerides (TG) and total cholesterol (TC), isolated hypertriglyceridemia, estimated cardiovascular risk by AIP and global risk score, and moderate/severe climacteric symptoms were significantly lower ( $p < 0.05$ ) in the RF than in MT and PM. On the other hand, serum levels of LDL-c, non HDL-c and apo B as well as atherogenic ratios of LDL-c/HDL-c and apoB/apoA-I were statistically lower ( $p < 0.05$ ) in RF and in MT than in PM. The most frequent type of dyslipidemia was low HDL-c isolated or associated with hypertriglyceridemia and/or hypercholesterolemia (n = 87; 33.2%), with alteration in the isolated analyte being significantly more frequent in RF (25.2%,  $p = 0.008$ ), while low HDL-c associated was most frequently found in PM (21.4%;  $p = 0.016$ ). Compared to RF, women in MT had 2.6 to 3.3 times more chance of having a higher concentration of TC and TG, isolated hypertriglyceridemia and altered AIP, while participants in PM had a risk of 2.0 to 5.3 times higher HDL-c, non HDL-c, apo B, isolated hypertriglyceridemia, isolated hypercholesterolemia, mixed hyperlipidemia, associated low HDL-c, MS, moderate/severe climacteric symptoms, TC/HDL-c, LDL-c/HDL-c, AIP and global risk score. This study indicated the association of low serum estradiol concentrations ( $\leq 40$  pg/mL) with changes in lipoproteins, atherogenic ratios and cardiovascular risk found in stages of reproductive aging. Lipoproteins, atherogenic ratios and cardiovascular risk of climacteric women were associated with the stages of reproductive aging and serum estradiol levels, progressing to a more atherogenic profile and a higher risk of cardiovascular disease from the reproductive phase to post-menopause, with changes in TG and HDL-c concentrations being earlier.

Keywords: climacteric, menopause, lipid profile, apo A-I, apo B, lipoprotein (a), dyslipidemias, atherogenic ratios, cardiovascular risk.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estágios do envelhecimento reprodutivo segundo STRAW+10.....	19
FIGURA 2. Delineamento do estudo.....	33
FIGURA 3. Antecedentes pessoais de enfermidades relatados pelas participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.....	44
FIGURA 4. Classes de medicamentos utilizados pelas participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.....	44

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Classificação das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo segundo critérios STRAW+10.....	40
TABELA 2. Características sociodemográficas e comportamentais das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.....	41
TABELA 3. Frequência dos sintomas climatéricos nos estágios do envelhecimento reprodutivo.....	42
TABELA 4. Análise univariada dos sintomas climatéricos associados aos estágios do envelhecimento reprodutivo.....	43
TABELA 5. Perfil lipídico, apolipoproteínas e Lp(a) das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.....	46
TABELA 6. Análise univariada do perfil lipídico e de apolipoproteínas associados aos estágios do envelhecimento reprodutivo.....	46
TABELA 7. Frequência de dislipidemias pela classificação laboratorial nos diferentes estágios do envelhecimento reprodutivo.....	47
TABELA 8. Frequência de mulheres apresentando HDL-c baixo isolado ou associado a hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia nos diferentes estágios do envelhecimento reprodutivo.....	48
TABELA 9. Análise univariada de dislipidemias associadas aos estágios do envelhecimento reprodutivo.....	49
TABELA 10. Índices aterogênicos das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.....	49

TABELA 11. Frequência de Síndrome Metabólica nas participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.....	50
TABELA 12. Análise univariada da Síndrome Metabólica associada aos estágios do envelhecimento reprodutivo.....	50
TABELA 13. Estimativa de risco cardiovascular por índices aterogênicos e Escore de Risco Global.....	51
TABELA 14. Análise univariada de estimativa de risco cardiovascular associada aos estágios do envelhecimento reprodutivo.....	52
TABELA 15. Concentrações séricas de estradiol de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.....	53
TABELA 16. Perfil lipídico, apolipoproteínas e Lp(a) das participantes em relação às concentrações de estradiol.....	53
TABELA 17. Sintomas climatéricos, dislipidemias, síndrome metabólica, índices aterogênicos e de risco cardiovascular das participantes em relação às concentrações de estradiol.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
- AIP - *Atherogenic Index of Plasma* (Índice Aterogênico do Plasma)
- AMH - *Anti-Müllerian Hormone* (Hormônio Anti-Mülleriano)
- Apo A-I - apolipoproteína A-I
- Apo B - apolipoproteína B
- CC - Circunferência de cintura
- CT - Colesterol Total
- DCV - Doença Cardiovascular
- EER - Estágios do Envelhecimento Reprodutivo
- ERG - Escore de Risco Global
- ESF - Equipe de Saúde da Família
- FMP - *Final Menstrual Period* (Período Menstrual Final)
- FR - Fase reprodutiva
- FSH - *Follicle Stimulating Hormone* (Hormônio folículo estimulante)
- GJ - Glicemia de jejum
- HDL-c - *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol da lipoproteína de alta densidade)
- IDF - *International Diabetes Federation*
- IDL - *Intermediate Density Lipoprotein* (Lipoproteína de densidade intermediária)
- IK - Índice de *Kupperman*
- IMC - Índice de Massa Corporal
- IMS - *International Menopause Society*
- JIS - *Joint Interim Statement*
- LCAT - Lecitina colesterol aciltransferase
- LDL-c - *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol da lipoproteína de baixa densidade)
- Lp(a) - Lipoproteína (a)
- MRS - *Menopause Rating Scale*
- Não HDL-c - Colesterol não HDL
- NCEP-ATP III - *National Cholesterol Education Program - Adults Treatment Panel III*
- OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - *Odds ratio*

PA - Pressão Arterial

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PM - Pós-menopausa

SM - Síndrome Metabólica

STRAW - *Stages of Reproductive Aging Workshop*

SUS - Sistema Único de Saúde

TG - Triglicerídeos

TM - Transição menopausal

UBS - Unidade Básica de Saúde

VLDL - *Very Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de densidade muito baixa)

VR - Valor de referência

WHO - *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	16
2.1 Geral .....	16
2.2 Específicos .....	16
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
3.1 Climatério, Menopausa e os Estágios do Envelhecimento Reprodutivo .....	17
3.2 Sintomas climatéricos .....	19
3.3 Lipoproteínas e dislipidemias .....	21
3.3.1 Apo A-I e apo B .....	23
3.3.2 Lipoproteína (a) .....	24
3.4 Risco cardiovascular: fatores de risco não lipídicos, síndrome metabólica, índices aterogênicos e Escore de Risco Global .....	25
3.4.1 Fatores de risco não lipídicos .....	25
3.4.2 Síndrome Metabólica .....	27
3.4.3 Índices aterogênicos .....	28
3.4.4 Escore de Risco Global .....	29
<b>4 MÉTODOS</b> .....	32
4.1 Área do estudo .....	32
4.2 Delineamento do estudo .....	32
4.3 Entrevista .....	33
4.4 Coleta das amostras e avaliação laboratorial de marcadores bioquímicos .....	34
4.5 Dislipidemias .....	35
4.6 Índices aterogênicos .....	35
4.7 Avaliação antropométrica .....	36
4.7.1 Índice de Massa Corporal .....	36
4.7.2 Circunferência de cintura .....	36
4.8 Síndrome metabólica .....	37
4.8.1 Glicemia de jejum .....	37
4.8.2 Medida da pressão arterial .....	37
4.9 Avaliação dos sintomas climatéricos .....	37
4.10 Estratificação do Risco Cardiovascular .....	38
4.11 Classificação nos Estágios do Envelhecimento Reprodutivo .....	38
4.12 Análise estatística .....	39
<b>5 RESULTADOS</b> .....	40
5.1 Classificação nos Estágios de Envelhecimento Reprodutivo .....	40
5.2 Caracterização da amostra: variáveis sociodemográficas, comportamentais, sintomas climatéricos, histórico de doenças e de uso de medicamentos .....	40
5.3 Perfil lipídico, apolipoproteínas e Lp(a) .....	45
5.4 Dislipidemias .....	47

5.5 Índices Aterogênicos e Síndrome Metabólica.....	49
5.6 Risco cardiovascular .....	51
5.7 Níveis séricos de estradiol e sua associação com os sintomas climatéricos e com as variáveis lipídicas e de risco cardiovascular .....	52
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
6.1 Classificação nos Estágios do Envelhecimento Reprodutivo e perfil da amostra.....	55
6.2 Marcadores bioquímicos .....	56
6.2.1 Perfil lipídico e apolipoproteínas .....	56
6.2.2 Lipoproteína (a) .....	59
6.3 Dislipidemias .....	60
6.4 Síndrome Metabólica, Índices Aterogênicos e Risco Cardiovascular.....	62
6.5 Pontos fortes e limitações .....	64
6.6 Considerações finais .....	65
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>67</b>
<b>8 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>68</b>
<b>9 ANEXOS .....</b>	<b>78</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O climatério pode ser definido como o período de transição entre as fases reprodutiva e não reprodutiva, sendo caracterizado por alterações funcionais, morfológicas e hormonais que ocorrem entre os 40 e 65 anos de vida da mulher. A menopausa é um marco dessa fase e é diagnosticada, retrospectivamente, após 12 meses de amenorreia (FERNANDES et al., 2004).

Episódios vasomotores (ondas de calor e suores noturnos), mudanças de humor, distúrbios do sono, síndrome geniturinária e alterações cognitivas são os sintomas mais comuns em curto prazo no climatério (BRASIL, 2008). Enquanto, alterações em longo prazo incluem perda da densidade óssea, hipertensão arterial, alteração na concentração de lipídios e lipoproteínas plasmáticos, ganho de peso e mudança na distribuição da gordura corporal (ESHRE, 2011; PARDINI, 2014). Estes sintomas e alterações resultam da redução da secreção do estrogênio, que ocorre quando a reserva finita de folículos ovarianos é esgotada (NELSON, 2008).

A associação entre o hipoestrogenismo e o aumento do risco cardiovascular já está bem estabelecida e este risco pode ser, em parte, atribuído a alterações desfavoráveis no perfil lipídico ou lipoprotéico (KANNEL; CASTELLI; GORDON, 1979; CHAE; DERBY, 2011; WOODARD et al., 2011; COLLINS et al., 2016; SAEEDI; FROHLICH, 2016). Estudos realizados no Brasil constataram alta prevalência de dislipidemias no climatério, variando de 54% a 61% (PIAZZA; DE LORENZI; SACILOTO, 2005; SANTOS et al., 2012). Alguns pesquisadores descreveram características pró-aterogênicas com níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicerídeos (TG), apolipoproteína B (apo B) e lipoproteína (a) [Lp(a)] no final da perimenopausa e na pós-menopausa (BERG et al., 2004; DERBY et al., 2009; MATTHEWS et al., 2009; NWAGHA et al., 2010; REDDY KILIM; CHANDALA, 2013; PARDHE et al., 2017). Embora a maioria dos estudos tenha mostrado aumento de TG na pós-menopausa, há relatos de ausência de diferenças significativas nos níveis deste analito entre mulheres na pré e pós-menopausa (IGWEH; NWAGHA; OKARO, 2005; USORO et al., 2006). Em relação a lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e apolipoproteína A-I (apo A-I), os resultados dos estudos são controversos. Enquanto alguns demonstraram falta de associação destes analitos com o *status* menopausal (BERG et al., 2004; ZHOU et al., 2010; CHOI et al., 2015), há relatos de concentrações significativamente

menores (IGWEH; NWAGHA; OKARO, 2005; NWAGHA et al., 2010; SWAPNALI; KISAN; MURTH, 2011; REDDY KILIM; CHANDALA, 2013) e maiores (ANAGNOSTIS et al., 2016; PARDHE et al., 2017) em mulheres na pós-menopausa comparativamente a pré-menopausa.

Vem sendo propostos vários índices aterogênicos como indicadores de risco cardiovascular com grande valor preditivo e há uma busca pelo melhor índice a ser utilizado para a prevenção das doenças cardiovasculares. Assim, estudos mostraram que CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c são maiores na pós-menopausa (CHANG et al., 2000; BERG et al., 2004; REDDY KILIM; CHANDALA, 2013; PARDHE et al., 2017). Poucos, ainda foram os trabalhos que avaliaram o índice apoB/apoA-I e o índice aterogênico do plasma (AIP) em mulheres no climatério, mas também apontaram valores mais elevados na pós-menopausa (NWAGHA et al., 2010; CHOI et al., 2015; ANAGNOSTIS et al., 2016).

No Brasil, a Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose recomenda a classificação laboratorial das dislipidemias e a utilização do Escore de Risco Global (ERG) para avaliação dos tipos de dislipidemia e do risco cardiovascular, respectivamente (FALUDI et al., 2017). No entanto, os estudos com mulheres no climatério que seguem os critérios recomendados nesta Diretriz ainda são escassos. Foram encontrados apenas dois trabalhos que avaliaram o risco cardiovascular em mulheres brasileiras pelo ERG (SOUSA, 2014; DE MARCHI, 2015) e outros dois que utilizaram a classificação laboratorial para a avaliação das dislipidemias (PIAZZA et al., 2005; SANTOS et al., 2012).

Da mesma forma, com o intuito de melhor definir e padronizar as fases de envelhecimento reprodutivo feminino, em 2001 e 2010, instituições norte-americanas reuniram especialistas e propuseram um sistema de estadiamento mais abrangente, conhecido como *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW/STRAW+10). Este sistema inclui os critérios hormonais e menstruais para definir cada estágio e classifica a vida da mulher adulta em três fases: reprodutiva, transição menopausal e pós-menopausa (SOULES et al., 2001; HARLOW et al., 2012). O STRAW+10 é considerado padrão ouro para caracterizar o envelhecimento reprodutivo e se aplica a todas as mulheres, independentemente da idade, etnia, tamanho corporal, estilo de vida ou estado de saúde. No entanto, a maioria dos estudos de lipoproteínas, dislipidemias, índices aterogênicos e de risco cardiovascular em mulheres no climatério, não considerou o sistema de estadiamento do envelhecimento

reprodutivo STRAW+10. Foram encontrados seis trabalhos usando os critérios STRAW+10 para classificação das mulheres nos estágios do envelhecimento reprodutivo (EER), sendo que apenas dois destes estudos foram realizados com brasileiras nos municípios de Parnamirim-RN e Porto Alegre-RS (MATOS, 2014; CHOI et al., 2015; CUI et al., 2016; DE KAT et al., 2017; OLIVEIRA, 2017; WANG et al., 2018).

É importante destacar que, devido ao aumento da expectativa de vida da população, há atualmente um crescente interesse no estudo mais aprofundado de fatores que possam melhorar a qualidade de vida e levar a um envelhecimento mais saudável. Considerando que para mulheres, há um aumento do risco cardiovascular no climatério e que estas enfermidades constituem a principal causa de morte entre elas (WHO, 2018), torna-se importante um maior conhecimento de marcadores bioquímicos do metabolismo de lipídios e lipoproteínas, de índices aterogênicos e de risco cardiovascular visando a prevenção e a detecção mais precoce dessas doenças.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Avaliar lipoproteínas, índices aterogênicos e risco cardiovascular de mulheres no climatério e a sua associação com os estágios de envelhecimento reprodutivo.

### 2.2 Específicos

- Classificar as mulheres quanto aos estágios de envelhecimento reprodutivo segundo critérios definidos em STRAW+10;
- Analisar as variáveis socioeconômicas, demográficas, comportamentais e sintomas climatéricos;
- Avaliar as concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, LDL-c, não HDL-c, apolipoproteínas A-I e B e lipoproteína (a) de mulheres no climatério;
- Determinar a frequência de dislipidemias segundo a classificação laboratorial;
- Avaliar os índices aterogênicos CT/HDL-c; LDL-c/HDL-c; apoB/apoA-I e AIP;
- Descrever a frequência de síndrome metabólica entre as participantes;
- Estimar o risco de doença cardiovascular utilizando os índices aterogênicos e o Escore de risco global;
- Correlacionar marcadores bioquímicos, dislipidemias, sintomas climatéricos, índices aterogênicos e de risco cardiovascular com as concentrações séricas de estradiol.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem as principais causas de morte por doenças não comunicáveis no mundo. Em 2016, levaram a mais de 17,8 milhões de mortes. No mesmo ano, no Brasil, as duas principais causas de mortalidade por DCVs foram doença cardíaca isquêmica e acidente vascular encefálico, que juntos foram responsáveis por 283.000 mortes (21,4% de todas as causas de morte) (WHO, 2018).

As DCVs afetam tanto homens quanto mulheres. Antes dos 55 anos os homens apresentam chance duas vezes maior de morrer de doença cardíaca coronariana. Entretanto, essa diferença diminui com o aumento da idade. Taxas comparáveis de prevalência de doenças cardíacas ocorrem em média 10 anos mais tarde em mulheres do que em homens (GREER; GINSBERG; FORBES, 2007; GO et al., 2013). Essa diferença do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular está associada a alteração nos níveis de estrogênio, que exerce um efeito cardioprotetor perdido com a queda dos níveis desse hormônio decorrente do processo fisiológico da menopausa (HARVEY, 1999; KALLEN; PAL, 2011).

Com o aumento da expectativa de vida, há cada vez mais mulheres vivenciando a menopausa e estas passam uma parte significativa de suas vidas, cerca de um terço, na pós-menopausa. Assim, a investigação clínica de mulheres nesta fase da vida vem se tornando cada vez mais necessária e medidas preventivas são fundamentais para promover o envelhecimento mais saudável (BRASIL, 2008).

#### 3.1 Climatério, Menopausa e os Estágios do Envelhecimento Reprodutivo

O climatério é um processo fisiológico da vida da mulher, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo. Durante o climatério, os ciclos menstruais se tornam irregulares, até cessarem completamente em decorrência do hipoestrogenismo. A menopausa é um marco dessa fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, diagnosticada retrospectivamente após 12 meses de amenorreia, e acontece geralmente em torno dos 48 aos 50 anos de idade (BRASIL, 2008). Na América Latina, a média de idade da menopausa natural é de 48,6 anos, variando entre 43,8 e 53,0 anos (PALACIOS et al., 2010). No Brasil,

a média de idade de entrada na menopausa é de  $48,76 \pm 5,07$  anos (FONSECA, A. M. D. et al., 2017). Em Ouro Preto-MG, estudo recente mostrou que a idade média de ocorrência da menopausa natural foi de  $48,8 \pm 4,2$  anos (GOUVEA, 2016).

Além da menopausa natural, que não é associada a causas patológicas, fatores externos como cirurgia, quimioterapia ou radiação podem induzir menopausa (NELSON, 2008).

Em 2001, com o intuito de melhor definir e padronizar as fases de envelhecimento reprodutivo feminino, instituições norte-americanas reuniram especialistas e propuseram um sistema de estadiamento que inclui critérios hormonais e menstruais para definir cada estágio da vida da mulher adulta, conhecido como *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) (SOULES et al., 2001). Após dez anos, foi realizada outra reunião para atualização destes critérios, denominado STRAW+10 (HARLOW et al., 2012). O STRAW+10 usa critérios simplificados para definir a transição menopausal precoce e tardia e a pós-menopausa precoce. Estas recomendações se aplicam a todas as mulheres, independentemente da idade, etnia, tamanho corporal, características do estilo de vida ou estado de saúde. Atualmente, os critérios STRAW+10 são considerados padrão ouro para caracterizar o envelhecimento reprodutivo.

Assim, o sistema de estadiamento para o envelhecimento ovariano divide a vida da mulher adulta em três grandes fases: (a) fase reprodutiva, caracterizada por ciclos menstruais regulares; (b) transição menopausal, com ciclos menstruais variáveis e valores elevados de hormônio folículo estimulante (FSH); e (c) pós-menopausa, que se inicia com o período menstrual final (FMP) e prolonga até o fim da vida (Figura 1). Estas três fases incluem um total de sete etapas centradas em torno do FMP (Estágio 0) (HARLOW et al., 2012). Segundo a *International Menopause Society* (IMS), o climatério compreende a perimenopausa, estendendo-se por um período variável antes e após a mesma, ou seja, abrange as fases reprodutiva tardia, transição menopausal e pós-menopausa precoce (UTIAN, 1999).

Embora esses modelos sejam úteis para descrever a progressão geral dos eventos que levam à menopausa, deve-se lembrar que essas fases tem duração variável, além de uma diferença individual considerável (NELSON, 2008).

**FIGURA 1.** Estágios do envelhecimento reprodutivo segundo STRAW+10.

Estágio	Menarca			FMP (0)							
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	2	
Terminologia	Reprodutiva				Transição Menopausal			Pós Menopausa			
	Precoce	Máxima	Tardia		Precoce	Tardia	Precoce			Tardia	
					Perimenopausa						
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	2 anos (1+ 1)		3-6 anos	Vida útil remanescente	
<b>CRITÉRIO PRINCIPAL</b>											
Ciclo Menstrual	Variável a regular	Regular	Regular	Mudanças súbitas no fluxo/duração	Duração Variável Diferença persistente ≥ 7 dias na duração de ciclos consecutivos	Intervalo de amenorreia ≥ 60 dias					
<b>CRITÉRIOS DE SUPORTE</b>											
ENDÓCRINOS			Normal	Variável*	↑ Variável*	↑ > 25U/L**	↑ Variável*	Estabiliza			
FSH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo			
AMH			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo			
Inibina B			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo			
Contagem de Folículos Antrais 2-10 mm			Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo	Muito Baixo			
<b>CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS</b>											
Sintomas						Prováveis sintomas vasomotores	Sintomas vasomotores mais prováveis			Aumento dos sintomas de atrofia urogenital	
* Coleta de sangue do 2º ao 5º dia do ciclo						↑ = Níveis Elevados					
** Nível esperado aproximado com base em ensaios utilizando os padrões hipofisários											

Nota: FMP= Período menstrual final; FSH= Hormônio folículo estimulante; AMH= Hormônio Anti-Mülleriano. Fonte: Adaptado de HARLOW et al., 2012.

### 3.2 Sintomas climatéricos

Muitas manifestações clínicas são atribuídas ao climatério. Episódios vasomotores e síndrome geniturinária são comumente relatados. Os sintomas vasomotores, descritos como ondas de calor, fogachos e suores noturnos, manifestam-se como espontâneas sensações de calor, geralmente sentidas no peito, pescoço e rosto, e muitas vezes associadas com transpiração, palpitações e ansiedade. São variáveis quanto à frequência, duração e gravidade. Para algumas mulheres, estes episódios interferem com as atividades de sua rotina e/ou sono, a tal ponto que cuidados clínicos são necessários. Os mecanismos que causam os sintomas vasomotores ainda não são completamente compreendidos (AVIS; BROCKWELL; COLVIN, 2005; NELSON, 2008; SANTORO; EPPERSON; MATHEWS, 2015).

No aparelho genital, o hipoestrogenismo provoca mudanças que caracterizam a síndrome geniturinária (secura vaginal, prurido, dispareunia, incontinência urinária e infecções recorrentes). No climatério, a estrutura normal e a função dos tecidos genitais são afetadas, contribuindo, em grande parte, para a perda de elasticidade e diminuição da hidratação da mucosa vaginal. Clinicamente, o epitélio genital se torna mais fino e seco, podendo causar encurtamento vaginal. A mucosa pode ficar menos elástica, com perda gradual de rugosidade, diminuição no fluxo sanguíneo e alterações na microbiota vaginal (KAMILOS; BORRELLI, 2017).

Outros sintomas também têm sido associados com o climatério e a menopausa, tais como ansiedade, depressão, mudanças de humor, distúrbios do sono, alterações cognitivas, queixas somáticas e disfunção sexual (AVIS; BROCKWELL; COLVIN, 2005; NELSON, 2008; SANTORO; EPPERSON; MATHEWS, 2015).

Alguns sinais clínicos relacionados ao processo de envelhecimento podem se manifestar durante o climatério de forma não transitória, tais como distúrbios no metabolismo lipídico e ósseo. O hipoestrogenismo está associado à alterações no perfil lipídico favorecendo a instalação de dislipidemias e DCVs, bem como a perda de massa óssea, relacionada à osteoporose (BRASIL, 2008; KALLEN; PAL, 2011).

Para avaliação quantitativa dos sintomas climatéricos, alguns instrumentos foram desenvolvidos, como Índice de *Kupperman* (IK), *Menopause Rating Scale* (MRS) e Escala Climatérica de *Greene*.

Proposto em 1953 pelos médicos *Kupperman e Blatt*, o IK é um dos métodos mais comumente empregados atualmente. Consiste na investigação de 11 sintomas (vasomotores, parestesia, insônia, nervosismo, tristeza, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação, formigamento) graduados como leve, moderado e intenso. Para cada sintoma é estabelecido um peso diferente, de acordo com a frequência e severidade, relatadas pela própria paciente. Os valores são somados e classificados da seguinte forma: leve (somatório dos valores até 19), moderado (entre 20 e 35) e grave (maior que 35). Assim, quanto maior o IK, mais intensa a sintomatologia climatérica (KUPPERMAN et al., 1953).

Outro método utilizado, o MRS consiste também de 11 questões abordando sintomas psicossociais (depressão, irritabilidade, ansiedade e exaustão/esgotamento físico e mental), somáticos (fogachos, palpitações, taquicardias, problemas com o sono, dores articulares e musculares) e disfunções

urogenitais (problemas sexuais, problemas urinários, secura vaginal). Cada sintoma é pontuado de zero a quatro, de acordo com sua severidade. A soma total pode variar de zero (ausência de sintomas) a 44 (sintomatologia máxima) (HAUSER et al., 1994; POTTHOFF et al., 2000; HEINEMANN et al., 2004).

A Escala Climatérica de *Greene* é outra ferramenta que permite avaliar quantitativamente a ocorrência de sintomas climatéricos. Além do escore total, possibilita classificar a sintomatologia segundo sub-escalas de sintomas psicológicos (ansiedade e depressão), somáticos, vasomotores e sexuais (GREENE, 1998).

Recentemente, a relação entre os sintomas vasomotores e o risco cardiovascular vem despertando interesse. Embora os achados não sejam inteiramente consistentes (SZMUILOWICZ et al., 2011), uma ligação potencial entre os sintomas vasomotores e o risco cardiovascular seriam as anormalidades lipídicas. Thurston e colaboradores (2012) observaram que os sintomas vasomotores foram associados a níveis elevados de LDL-c, HDL-c, apoB, apoA-I e TG numa amostra de mulheres em transição menopausal.

### 3.3 Lipoproteínas e dislipidemias

Modificações no perfil lipídico e no metabolismo das lipoproteínas ocorrem nas mulheres desde a infância até a vida adulta, durante a gravidez e após a menopausa. O envelhecimento está associado ao aumento do LDL-c, em parte devido a redução no seu metabolismo pelo fígado (FONSECA; DA SILVA; FERREIRA, 2017). A menopausa é frequentemente associada a efeitos desfavoráveis sobre o metabolismo das lipoproteínas, levando a um perfil lipídico pró-aterogênico, caracterizado principalmente pela elevação do CT e LDL-c (BRASIL, 2008; FALUDI et al., 2017). Vários estudos demonstraram estas associações entre a pós-menopausa e os níveis elevados de CT e LDL-c (BERG et al, 2004; USORO et al., 2006; DERBY et al., 2009; MATTHEWS et al., 2009; HE et al., 2012; PARDHE et al., 2017).

Em contraste, a relação entre a menopausa e os níveis de TG e HDL-c ainda não é consenso. A maioria dos estudos indicam aumento de TG na pós-menopausa (BERG et al, 2004; DERBY et al., 2009; HE et al., 2012; PARDHE et al., 2017), enquanto outros relatam falta de associação entre os níveis de TG e a menopausa (IGWEH; NWAGHA; OKARO, 2005; USORO et al., 2006).

Em relação a HDL-c, há evidência indicando aumento (PARDHE et al., 2017), redução (IGWEH; NWAGHA; OKARO, 2005; USORO et al., 2006; NWAGHA et al., 2010; REDDY KILIM, CHANDALA; 2013) e nenhuma diferença nas concentrações deste analito em mulheres pós-menopausa (BERG et al, 2004; ZHOU et al., 2010). Recentemente, tem sido relatada tendência de aumento nos níveis de HDL-c em mulheres na perimenopausa e início da pós-menopausa (MATTHEWS et al., 2009; DE KAT et al., 2017). Isto sugere que a elevação de HDL-c atua como marcador de risco para DCV em mulheres na meia-idade. No entanto, essa hipótese ainda deve ser investigada (EL KHOUDARY, 2017).

O distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídios no sangue é denominado Dislipidemia. Segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017 (FALUDI et al., 2017) são várias as classificações propostas para este distúrbio, sendo as mais importantes: (a) etiológica; (b) laboratorial e (c) fenotípica (*Fredrickson*). Neste trabalho, será descrita a classificação laboratorial que, dada a sua praticidade de utilização, é a mais empregada na clínica.

De acordo com a classificação laboratorial, que considera a fração lipídica alterada, as dislipidemias podem ser de quatro tipos: (1) hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ ); (2) hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos TG ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  ou  $\geq 175 \text{ mg/dL}$ , se a amostra for obtida sem jejum); (3) hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ ) e dos TG ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  ou  $\geq 175 \text{ mg/dL}$ , se a amostra for obtida sem jejum). Se  $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$ , o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c  $\geq 190 \text{ mg/dL}$ ; (4) HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens  $< 40 \text{ mg/dL}$  e mulheres  $< 50 \text{ mg/dL}$ ) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG (FALUDI et al., 2017). No entanto, ainda são poucos os estudos que utilizam essa classificação, principalmente em mulheres climatéricas.

Além do perfil lipídico usado rotineiramente para acompanhamento clínico de mulheres no climatério, outros marcadores não tradicionais vêm sendo avaliados e estudados. Dentre estes, destacam-se as apolipoproteínas A-I e B e a Lp(a).

### 3.3.1 Apo A-I e apo B

As apolipoproteínas são os constituintes proteicos das lipoproteínas e desempenham funções importantes no metabolismo lipoprotéico, como transporte dessas moléculas no sangue, ligação a receptores específicos e ativação ou inibição de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico (BEISIEGEL, 1998).

A apo A-I é a principal apolipoproteína da HDL e fornece uma boa estimativa da concentração de HDL-c. Ela atua como cofator para a enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), estimulando o efluxo de colesterol das células periféricas para as partículas de HDL. O processo de esterificação do colesterol, que ocorre principalmente na HDL, é fundamental para sua estabilização e transporte dos tecidos periféricos para o fígado, denominado transporte reverso do colesterol (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007; FALUDI et al., 2017).

Por outro lado, a apo B encontra-se nas partículas aterogênicas: lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), LDL, além de Lp(a), originadas no fígado e nos remanescentes da via exógena do metabolismo, na proporção de uma partícula de apo B por cada partícula de lipoproteína. Assim, a determinação de apo B constitui uma medida indireta de todas as partículas aterogênicas presentes na corrente sanguínea, correspondendo à fração do colesterol não HDL (não HDL-c) (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007; FALUDI et al., 2017). Na literatura, há evidências que comprovam a superioridade de não HDL-c e apo B em relação à LDL-c na predição do risco cardiovascular (RAMJEE; SPERLING; JACOBSON, 2001; KASTELEIN et al., 2008; GRUNDY et al., 2014). Entretanto, existem outros estudos em que a apo B não se mostrou superior ao não HDL-c, exceto em uma grande metanálise que concluiu que a apo B foi o mais potente preditor de risco, comparativamente a não HDL-c e LDL-c (SNIDERMAN et al., 2011). Considerando a falta de concordância na atualidade sobre a relevância clínica do uso da apo B como preditor de risco cardiovascular e o custo adicional que representa em relação à fração não HDL-c (determinada gratuitamente através de cálculo, utilizando-se constituintes do perfil lipídico de rotina), surge uma natural limitação de seu uso na prática clínica (FALUDI et al., 2017).

Assim, a avaliação das concentrações séricas das apolipoproteínas parece fornecer informações adicionais. Já foi demonstrado que as baixas concentrações

de apo A-I são preditoras de risco de DCV em ambos os sexos e, são superiores a fatores de risco convencionais e outras medidas relacionadas a lipídios na estimativa de risco (ANAGNOSTIS et al., 2016).

Os estudos que compararam as apolipoproteínas em mulheres na pré e pós-menopausa foram poucos, com n amostral pequeno e não incluíram homens de idade comparável nem distinguiram entre efeitos da menopausa e efeitos da idade (ANAGNOSTIS et al., 2016).

Matthews e colaboradores (2009) demonstraram aumento substancial de apo B no intervalo de um ano antes e depois do FMP, consistente com as alterações induzidas pela menopausa. Adicionalmente, concentrações significativamente maiores de apo B têm sido descritas em mulheres na pós-menopausa (BERG et al., 2004; BEN ALI et al., 2016). A associação das concentrações da apo A-I com a menopausa é variável. Há evidência tanto de redução (SWAPNALI; KISAN; MURTH, 2011) quanto de aumento significativo de apo A-I em mulheres pós-menopausa em comparação aquelas em pré-menopausa (ANAGNOSTIS et al., 2016).

Considerando a falta de um consenso sobre a relevância clínica do uso das apos como preditores de risco cardiovascular e o custo adicional que representa, atualmente a dosagem de rotina das apos ainda não é recomendada na prática clínica para avaliação ou estratificação do risco cardiovascular (FALUDI et al., 2017).

### 3.3.2 Lipoproteína (a)

A Lp(a) apresenta estrutura semelhante a da LDL com uma apolipoproteína adicional, a apo (a), ligada à apo B. A apo (a) é estruturalmente similar ao plasminogênio o que lhe confere propriedades pró-trombóticas e pró-inflamatórias. As concentrações plasmáticas de Lp(a) são, em grande parte, determinadas geneticamente. Altas concentrações de Lp(a) são associadas a diversos mecanismos de aterotrombose acelerada. Atualmente, a análise de Lp(a) não é recomendada de rotina para avaliação do risco de DCV na população geral, mas sua determinação deve ser considerada na estratificação de risco em indivíduos com história familiar de doença aterosclerótica de caráter prematuro e na hipercolesterolemia familiar (ENAS et al., 2006; FALUDI et al., 2017).

Concentrações elevadas de Lp(a) já foram observadas em mulheres na pós-menopausa em comparação com mulheres em pré-menopausa (JENNER et al., 1993; BERG et al., 2004; DERBY et al., 2009).

### 3.4 Risco cardiovascular: fatores de risco não lipídicos, síndrome metabólica, índices aterogênicos e Escore de Risco Global

A doença cardiovascular é uma condição clínica multifatorial, que pode ser prevenida evitando ou controlando os principais fatores de risco. Representa um grande desafio para o setor de saúde em relação ao desenvolvimento de ações que visam prevenção, diagnóstico precoce e acompanhamento minimizando suas complicações (BRASIL, 2008; CURRIE; WILLIAMS, 2008).

Assim, o levantamento dos fatores de risco e o acompanhamento utilizando índices e escore de risco constitui etapa importante para avaliação principalmente de grupos mais suscetíveis à DCV como as mulheres climatéricas e na pós-menopausa.

#### 3.4.1 Fatores de risco não lipídicos

A maioria das diretrizes existentes tem usado os níveis lipídicos tradicionais (CT, LDL-c, HDL-c, TG) e fatores de risco não lipídicos, por exemplo, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, idade, gênero, dieta e obesidade, como preditores de risco de DCV (SANDHU et al., 2016).

Dentre esses, os fatores de risco não modificáveis, que constituem condições genéticas e biológicas, incluem idade, gênero e etnia. Em ambos os sexos, o risco de DCV aumenta acentuadamente com a idade. Cerca de 66% das mortes por DCV ocorrem em pessoas com 75 anos ou mais (CASTELLI, 1984; GO et al., 2013). Existe diferença marcante no risco de doença arterial coronariana entre mulheres e homens. A incidência de infarto do miocárdio é muito menor entre as mulheres em fase reprodutiva em comparação com os homens da mesma idade, mas após a menopausa, a incidência no sexo feminino aumenta acentuadamente. Por essa razão, postula-se que o estrogênio seja cardioprotetor (CHAE; DERBY, 2011; KALLEN; PAL, 2011).

Diferenças étnicas relevantes no risco de desenvolvimento de DCV já foram identificadas. Vários fatores de risco cardiovascular variam em prevalência nas etnias, e essas diferenças podem explicar as discrepâncias na ocorrência dessas doenças (CHATURVEDI, 2003; GASEVIC; ROSS; LEAR, 2015).

Os fatores de risco modificáveis mais importantes de doença cardíaca e acidente vascular cerebral são dieta inadequada, sedentarismo, tabagismo e etilismo, que como consequências podem desencadear dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes, e obesidade (WHO, 2011).

Embora a associação entre fatores de risco cardiovascular e doença aterosclerótica esteja bem documentada, os mecanismos pelos quais esses fatores de risco induzem a formação de lesões e levam a eventos não são totalmente esclarecidos. Sabe-se que os fatores de risco cardiovascular têm o potencial de provocar ativação das células endoteliais e disfunção endotelial através de vários mecanismos complexos e levar a alterações vasculares fisiológicas desfavoráveis. A patogênese da disfunção endotelial é multifatorial e inclui alterações do tônus vascular, disfunções trombóticas, proliferação e migração de células musculares lisas, adesão e migração de leucócitos, bem como estresse oxidativo. Muitos dos fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão, diabetes e tabagismo estão associados à superprodução de espécies reativas de oxigênio ou ao aumento do estresse oxidativo. Assim, o estresse oxidativo parece ser o mecanismo celular comum na perda de homeostase vasoativa, inflamatória e redox no sistema vascular (BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003; MUDAU et al., 2012; GIMBRONE; GARCÍA-CARDEÑA, 2016; CHEN et al., 2018).

A hipertensão é um fator relevante para o desenvolvimento de DCV em mulheres. A prevalência da hipertensão aumenta com a idade e sua incidência aumenta mais acentuadamente nas mulheres do que nos homens após a meia-idade (BURT et al., 1995; COYLEWRIGHT; RECKELHOFF; OUYANG, 2008).

Diabetes é um importante fator de risco para DCV que tende a ocorrer juntamente com outros fatores de risco como obesidade central, hipertensão arterial, baixos níveis de HDL-c e alta concentração de TG. As DCVs são responsáveis por cerca de 60% de toda a mortalidade em diabéticos. Além disso, o risco de eventos cardiovasculares é de dois a três vezes maior em indivíduos com diabetes tipo 1 ou tipo 2 e o risco é desproporcionalmente maior em mulheres (WHO, 2011).

A obesidade é mais comum em mulheres após os 45 anos de idade, além disso, durante a menopausa há uma mudança na distribuição e armazenamento de gordura dos quadris para a cintura, caracterizando o acúmulo de gordura visceral abdominal (obesidade central). O mecanismo exato pelo qual a deficiência de estrogênio leva ao ganho de peso e mudança na distribuição de gordura não é claro, mas sugere-se que esteja relacionado a um excesso relativo de andrógenos, juntamente com alterações na função da leptina e da tireoide (CURRIE; WILLIAMS, 2008).

### 3.4.2 Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) refere-se a um conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular que geralmente estão relacionados à deposição central de gordura e resistência à insulina (DE CARVALHO, 2005). Seus componentes incluem obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão arterial e glicemia elevada. A contribuição de cada um desses componentes é variável, mas em combinação, eles dobram o risco de DCV (GRUNDY, 2016).

O estudo da SM tem sido dificultado pela ausência de consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes. Existem várias propostas de definição clínica de SM. As mais utilizadas são: Organização Mundial da Saúde (OMS), *National Cholesterol Education Program - Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), *International Diabetes Federation* (IDF) e *Joint Interim Statement* (JIS).

A definição da OMS preconiza como ponto de partida a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose. Para o diagnóstico, considera *diabetes mellitus*, tolerância à glicose diminuída, glicemia de jejum alterada e/ou resistência à insulina, juntamente com dois ou mais dos seguintes fatores: obesidade (caracterizada por alteração na relação cintura-quadril ou índice de massa corporal), hipertrigliceridemia, hipertensão e microalbuminúria (WHO, 1999).

A definição do NCEP-ATP III foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de resistência à insulina, para tanto considera a presença de três ou mais dos cinco componentes: obesidade abdominal, pressão arterial elevada, glicemia de jejum alterada, hipertrigliceridemia e redução de HDL-c (EXPERT

PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001).

IDF adota os mesmos componentes considerados pelo NCEP-ATP III, porém fixa a obesidade abdominal (definida pela circunferência de cintura), como um critério essencial a ser cumprido, ajustado por raça e etnia, juntamente com dois ou mais dos outros cinco componentes (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005).

Várias tentativas foram feitas para elaborar uma definição clínica da síndrome. A mais comumente aceita é a definição JIS (ALBERTI et al., 2009), que inclui a obesidade abdominal como componente chave (mas não necessário), elevação de TG e glicose, pressão arterial aumentada e níveis reduzidos de HDL-c. A presença de três ou mais destes constitui um diagnóstico clínico de SM.

Alguns estudos sugerem que a menopausa pode estar associada à SM (ESHTIAGHI; ESTEGHAMATI; NAKHJAVANI, 2010; PANDEY et al., 2010). Em Ouro Preto, estudo recente mostrou alta prevalência de SM em mulheres climatéricas (46,0%), sendo a circunferência de cintura o componente individual mais alterado (GOUVEA, 2016).

### 3.4.3 Índices aterogênicos

Os índices CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c são importantes indicadores de risco vascular, cujo valor preditivo é maior do que os parâmetros isolados. Fornecem informações semelhantes porque refletem as relações entre lipoproteínas aterogênicas e antiaterogênicas, úteis para a estimativa do risco cardiovascular (MILLÁN et al., 2009).

Como colocado anteriormente, a determinação de colesterol não é a única possibilidade para medir as concentrações das lipoproteínas plasmáticas. Cada uma das principais lipoproteínas aterogênicas (VLDL, IDL e LDL) contém uma molécula de apo B100 e, portanto, a apo B plasmática é igual ao número total de partículas aterogênicas. Da mesma forma, a apo A-I é a principal apolipoproteína no HDL e é uma alternativa ao HDL-c para medir a concentração desse analito no plasma (SNIDERMAN et al, 2006). Assim, a relação apo B/apo A-I reflete o balanço do transporte do colesterol, representando o equilíbrio entre as partículas de colesterol potencialmente aterogênicas, ricas em apo B, e as partículas de colesterol antiaterogênicas, ricas em apo A-I (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007). Quanto

maior a razão apo B/apo A-I, maior será a quantidade de colesterol de lipoproteínas aterogênicas que circulam através do plasma e provavelmente induzirá à disfunção endotelial, desencadeando o processo aterogênico. Por outro lado, uma proporção menor de apo B/apo A-I levará a redução da agressão vascular pelo colesterol plasmático e ao aumento do transporte reverso de colesterol, bem como outros efeitos benéficos, reduzindo assim o risco de DCV (MILLÁN et al., 2009).

O índice apo B/apo A-I tem sido usado em diversos estudos e vem sendo apontado como tendo melhor valor preditivo do que os parâmetros clássicos de lipídios e assim, podendo ser utilizado como marcador de risco cardiovascular (LIMA; CARVALHO; SOUSA, 2007; MILLÁN et al., 2009; FALUDI et al., 2017).

O AIP, relação logaritmicamente transformada de concentrações molares de TG para HDL-c, calculado como  $\log(\text{TG}/\text{HDL-c})$ , é considerado um marcador de aterogenicidade plasmática com associações entre AIP e taxas de esterificação de colesterol e tamanho das partículas de HDL e LDL. Estudos anteriores suportam a utilidade deste parâmetro, demonstrando associação positiva com o risco de DCV (DOBIASOVA; FROHLICH, 2001; FROHLICH; DOBIASOVA, 2003; MILLÁN et al., 2009).

Em mulheres climatéricas são escassos os estudos que avaliam os índices aterogênicos e sua importância na previsão das DCV. Em geral, estes estudos mostram valores significativamente elevados dos índices CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, apo B/apo A-I e AIP em mulheres pós-menopausa, no entanto, ainda não está bem estabelecida esta relação com a transição menopausal (CHANG et al., 2000; NWAGHA et al., 2010; REDDY KILIM; CHANDALA, 2013; ANAGNOSTIS et al., 2016; PARDHE et al., 2017).

#### 3.4.4 Escore de Risco Global

Um evento coronário agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam esta complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva, com a correta definição das metas terapêuticas individuais (FALUDI et al., 2017).

A determinação do risco cardiovascular global possibilita identificar os indivíduos que devem ser aconselhados e tratados com o intuito de prevenir as DCV, bem como estabelecer o nível de agressividade da terapêutica a ser instituída. A determinação do risco global é dinâmica e essencial na prática clínica atual dada a importância crescente da mortalidade e da morbidade por DCV. É recomendável que seja realizada de forma regular e revista sempre que houver alteração nos fatores de risco existentes (MAFRA; OLIVEIRA, 2008).

Diversos algoritmos têm sido criados para identificação de indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos a manifestação de doença aterosclerótica. Dentre estes, a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (XAVIER et al., 2013), bem como sua atualização (FALUDI et al., 2017), indicam a utilização do Escore de Risco Global (ERG) como ferramenta de auxílio na estratificação do risco de eventos clínicos coronarianos.

O ERG é um algoritmo de fatores de risco sexo específico cuja taxa absoluta estimada de eventos cardiovasculares pode ser usada para quantificar riscos e orientar cuidados primários preventivos (D' AGOSTINO et al., 2008). Recomenda-se sua utilização na avaliação inicial, ou mesmo em pacientes em uso de estatinas, entre indivíduos que não foram enquadrados nas condições de muito alto ou alto risco. No entanto, para aqueles sob terapêutica hipolipemiante deve ser usado um fator de correção para o CT no cálculo do ERG. Assim, em pacientes em uso de estatina, deve-se multiplicar o CT por 1,43, como utilizado em alguns ensaios clínicos que tomam por base uma redução média de 30% do CT com estatina (FALUDI et al., 2017).

Apesar de serem escassos os estudos que avaliam o ERG, principalmente em mulheres climatéricas, um estudo realizado no Brasil demonstrou que o risco estimado por esta ferramenta aumenta conforme o avanço da idade (DE MARCHI, 2015).

Os escores de risco existentes, apesar de terem limitações, são instrumentos valiosos e contribuem nas decisões clínicas baseadas em evidência. No entanto, ainda são poucos os estudos com estes escores na população de meia idade e idosa, em particular nas mulheres. Sabe-se que nos escores atuais, o risco nas faixas etárias mais elevadas está sobrevalorizado. Os idosos têm um risco absoluto elevado, dado o peso do fator idade. Isto pode interferir no uso de fármacos. Por isso, diretrizes europeias de prevenção de DCV recomendam que nos idosos se

considere o tratamento farmacológico apenas quando o escore for igual ou superior a 10% (GRAHAM et al, 2007; MAFRA; OLIVEIRA, 2008). Assim, são necessários mais estudos, principalmente com mulheres de meia idade e idosas, avaliando os algoritmos para determinação do risco cardiovascular.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Área do estudo

Este trabalho foi realizado no município de Ouro Preto, Minas Gerais, situado a 97 km da capital Belo Horizonte, no quilômetro 40 da Rodovia dos Inconfidentes. Segundo o censo demográfico mais recente (IBGE, 2011), a população do município é de 70.281 habitantes, sendo 51,2% do sexo feminino e 87,0% residente na área urbana.

Para a atenção primária, a Secretaria de Saúde do município conta atualmente com 21 Equipes de Saúde da Família (ESF), sendo que nove atendem a sede do município (Alvorada, Antônio Dias, Andorinhas, Bauxita/Vila Aparecida, Caminhar, Flor de Liz, Saramenha, Renascer e Tulipas) e doze os distritos (Águas, Amarantina, Antônio Pereira, Bem Viver, Caminho dos Diamantes, Manoca, Nova Aliança, Pedra Sabão, Topázio, Turmalina, Veredas e Vida).

### 4.2 Delineamento do estudo

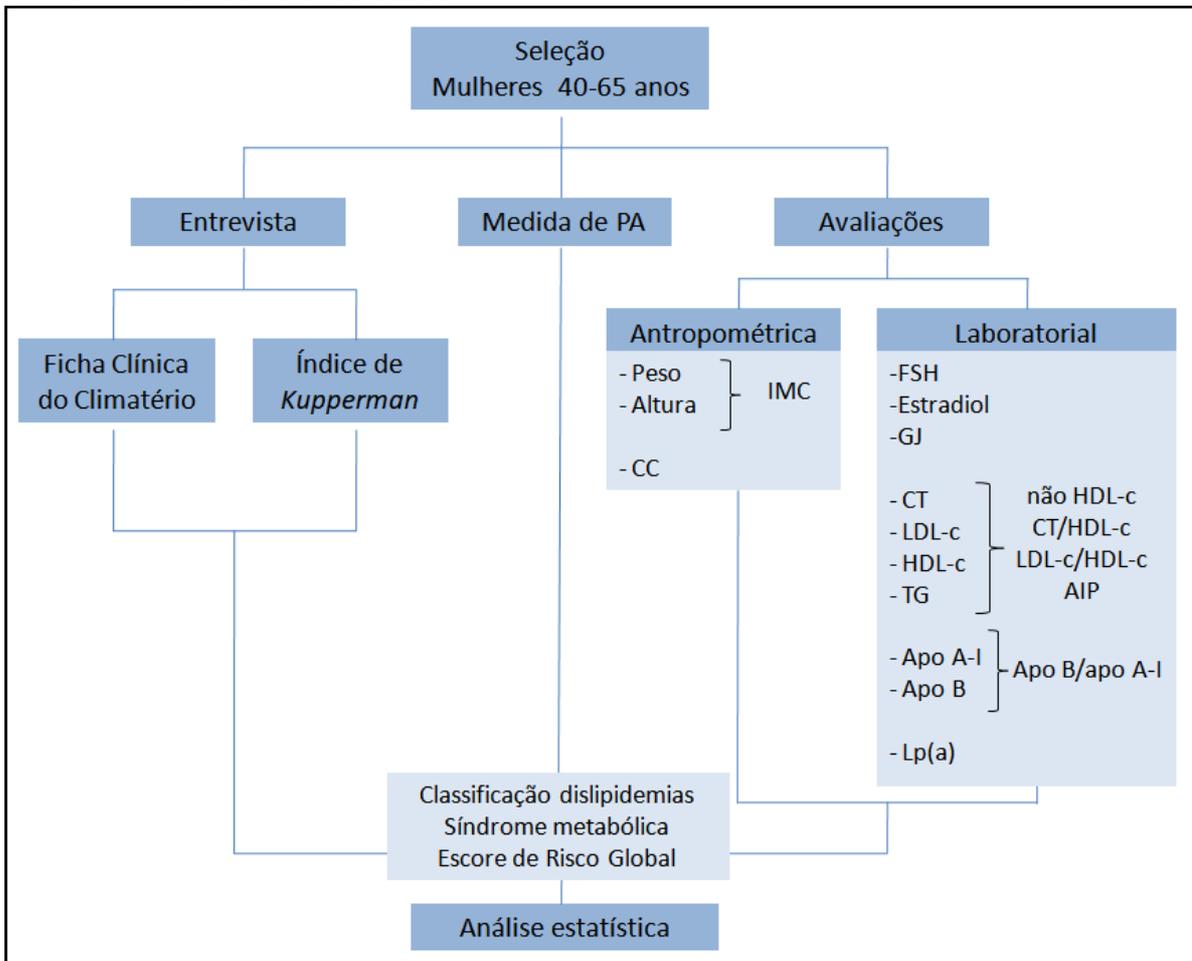
Trata-se de um estudo transversal realizado entre 2014 e 2017, com mulheres na faixa etária de 40 a 65 anos, cadastradas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Ouro Preto, MG. Para as análises de dislipidemia, foi calculado um  $n$  amostral de 362 participantes, considerando: (a) número de mulheres residentes em Ouro Preto na faixa etária de 40 a 65 anos ( $n=10.212$ ) obtido por consulta no consolidado das famílias cadastradas no Sistema de Informação de Atenção Básica/SIAB, da Secretaria Municipal de Saúde do município; (b) prevalência de dislipidemia de 42% (FALUDI et al., 2017); (c) intervalo de confiança de 95% e precisão absoluta de 5%.

A Figura 2 esquematiza o desenho do estudo. As mulheres foram recrutadas por busca ativa, de forma aleatória, através de convite dos enfermeiros, agentes comunitários de saúde ou integrantes do projeto. Após o recrutamento, foram esclarecidas sobre o projeto e convidadas a participar do mesmo. As que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO I), foram entrevistadas e submetidas à medida da pressão arterial, avaliação laboratorial e antropométrica. Algumas participantes também foram selecionadas de

um banco de dados de estudos anteriores realizados pelo mesmo grupo de pesquisa e que utilizou os instrumentos deste trabalho.

Os critérios de exclusão foram: menopausa não natural, diabetes, diagnóstico ou histórico de câncer, uso de medicamentos hipolipemiantes e dados incompletos.

**FIGURA 2.** Delineamento do estudo.



O processo de seleção amostral e os procedimentos utilizados neste trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), CAAE 56312916.8.0000.5150 (ANEXO II).

#### 4.3 Entrevista

Para a entrevista foi utilizada a Ficha Clínica do Climatério (ANEXO III), que aborda dados pessoais, hábitos de vida, enfermidades e uso de medicamentos, visando o levantamento do perfil socioeconômico, demográfico e comportamental da

população estudada. A entrevista foi realizada de forma individualizada por pessoal treinado, em ambiente reservado.

Sedentarismo foi definido como frequência de prática de exercício físico inferior a três vezes por semana. A presença de etilismo e tabagismo foi indicada pela própria entrevistada, respondendo sobre fumar e beber regularmente, independente da quantidade.

#### 4.4 Coleta das amostras e avaliação laboratorial de marcadores bioquímicos

As coletas de sangue foram realizadas por profissional(is) habilitado(s), empregando materiais descartáveis a vista do paciente, de acordo com as boas práticas de coleta de material biológico.

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa periférica, em tubo sem anticoagulante, em jejum prévio de 12 a 14 horas, e com orientação para evitar ingestão de bebida alcoólica por 72 horas e atividade física vigorosa por 24 horas. Todas as coletas e análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC/EF/UFOP). Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 2.500 rpm por 15 minutos para separação do soro.

Neste trabalho, foi avaliado o perfil lipídico, as apolipoproteínas A-I e B e a Lp(a) como marcadores bioquímicos relacionados às DCVs. Para análise do perfil lipídico foram realizadas as determinações de TG, CT, HDL-c, LDL-c, e não HDL-c. As dosagens foram realizadas no soro, usando conjuntos diagnósticos Roche, comercialmente disponíveis, seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante. As determinações bioquímicas de TG (TRIGL - Ref. 20767107 322) e CT (CHOL2 - Ref. 03039773 190) foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico. HDL-c (HDLC3 - Ref. 04399803 190) e LDL-c (LDL-C - Ref. 03038866 322) foram analisadas pelo método homogêneo direto. As dosagens de apo A-I (APOAT - Ref. 03032566 122), apo B (APOBT - Ref. 03032574 122) e Lp(a) (LPA2 - Ref. 05852625 190) foram realizadas por imunoturbidimetria. Estas análises foram executadas no equipamento *Cobas Integra 400 Plus* (Roche).

LDL-c, além de ter sido dosado, também foi calculado de duas maneiras distintas: (a) a partir da fórmula de Friedewald:  $[\text{LDL-c} = \text{CT} - (\text{HDL-c} + \text{VLDL-c})]$ , sendo  $\text{VLDL-c} = \text{TG}/5$ , válida quando  $\text{TG} < 400 \text{ mg/dL}$ ; e (b) pela fórmula de Martin -  $\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \text{TG}/x$ , onde  $x$  varia de 3,1 a 11,9. Para obter o valor de  $x$  é

necessário consultar uma tabela que relaciona as concentrações séricas de não HDL-c e de TG da amostra (ANEXO IV).

Não HDL-c foi calculado subtraindo a concentração de HDL-c daquela de CT:  
não HDL-c= CT – HDL-c.

Os valores de referência adotados foram recomendados na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (ANEXO V - Tabelas A e B).

Os hormônios sexuais FSH e estradiol também foram dosados. A determinação do FSH (hFSH - Ref. 33520) e do estradiol (Estradiol - Ref. 33540) foi realizada pelo método de quimioluminescência no equipamento *Access II* (*Beckman Coulter*).

#### 4.5 Dislipidemias

As dislipidemias foram avaliadas utilizando a classificação laboratorial descrita na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI et al., 2017).

Como descrito anteriormente, nesta classificação, as dislipidemias podem ser de quatro tipos:

- hipercolesterolemia isolada: aumento isolado de LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ );
- hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado de TG ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ );
- hiperlipidemia mista: aumento de LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ ) e de TG ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ );
- HDL-c baixo: redução de HDL-c ( $\text{HDL-c} < 50 \text{ mg/dL}$ ) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ ) e/ou de TG ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ).

#### 4.6 Índices aterogênicos

Os índices aterogênicos foram calculados pela razão entre os analitos (em mg/dL) da seguinte forma:

- CT/HDL-c;
- LDL-c/HDL-c;
- apo B/apo A-I.

Para a estratificação foram consideradas em risco aquelas participantes que apresentaram valores  $>4,5$  para CT/HDL-c e  $>3,0$  para LDL-c/HDL-c (MILLÁN et al., 2009). Em relação a apo B/apo A-I, valores  $<0,60$  foram considerados de baixo risco; 0,60 a 0,79 risco moderado e  $>0,80$  alto risco (WALLDIUS et al., 2001; YUSUF et al., 2004).

Também foi avaliado o índice aterogênico do plasma (AIP), calculado como:  $AIP = \log[TG(\text{mmol/L})/HDLc(\text{mmol/L})]$ . Valores de AIP de -0,3 a 0,1 são considerados de baixo risco; de 0,1 a 0,24 risco intermediário e  $>0,24$  alto risco cardiovascular (DOBIASOVA, 2006).

#### 4.7 Avaliação antropométrica

##### 4.7.1 Índice de Massa Corporal

A obesidade foi avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela razão entre o peso (kg) e a altura ( $\text{m}^2$ ). Foi utilizada balança antropométrica da marca 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 portátil, tipo trena, com precisão de 0,1cm e extensão máxima de 2 metros. Nesta medida, a mulher foi posicionada com os braços ao longo do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo a sua frente e com as regiões pélvica, escapular e occipital encostadas na haste do instrumento de medição. Os valores foram interpretados segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016 (ABESO, 2016) (ANEXO V - Tabela C), sendo considerada a obesidade ausente quando  $IMC < 30 \text{kg/m}^2$ ; e presente quando  $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$ .

##### 4.7.2 Circunferência de cintura

A medida da circunferência de cintura (CC), expressa em centímetros, foi aferida com fita métrica simples, sendo a medição realizada acima da crista ilíaca e abaixo da última costela, com o indivíduo em pé, com os braços afastados do

tronco, em expiração. Nos casos em que a localização desses pontos estava dificultada realizou-se a medição na cicatriz umbilical. Esta medida foi usada na avaliação da obesidade central: ausente= CC<80cm; presente= CC≥80cm.

#### 4.8 Síndrome metabólica

O critério para avaliação de SM utilizado neste trabalho se baseou nas definições adotadas pela *Joint Interim Statement* (JIS) (ALBERTI et al., 2009) que determina a presença de SM quando a participante apresentar alteração em pelo menos três dos cinco componentes que incluem CC, TG, HDL-c, pressão arterial e glicemia de jejum (ANEXO V - Tabela D).

##### 4.8.1 Glicemia de jejum

Além da dosagem de TG e HDL-c, mencionadas anteriormente, a glicemia de jejum (GJ) também foi determinada por constituir um dos critérios para avaliação de SM. A dosagem de glicose (GLUC3 - Ref. 04400483 190) foi realizada em soro, utilizando o método enzimático colorimétrico no equipamento *Cobas Integra 400 Plus* (Roche).

##### 4.8.2 Medida da pressão arterial

A pressão arterial (PA) foi aferida com o indivíduo sentado, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado. O braço posicionado na altura do coração e apoiado sobre uma superfície, com a palma da mão voltada para cima. Para medição da PA foi utilizado o aparelho de pressão digital de pulso da marca *bioland®* modelo 3005.

A partir dos dados laboratoriais de TG, HDL-c e GJ, da PA e da CC foi avaliada a presença de SM na população estudada.

#### 4.9 Avaliação dos sintomas climatéricos

Os sintomas climatéricos foram avaliados utilizando um instrumento validado denominado Índice de *Kupperman* (IK, ANEXO VI).

Este é um dos instrumentos mais utilizados na avaliação clínica da sintomatologia climatérica, envolvendo onze sintomas ou queixas (sintomas vasomotores, insônia, parestesia, nervosismo, depressão, vertigem, fadiga, artralgia/mialgia, cefaleia, palpitação e zumbidos), aos quais são atribuídas diferentes pontuações segundo a sua intensidade.

Os escores totais são classificados em leves (valor até 19), moderados (entre 20 e 35) ou intensos (maior que 35). Assim, quanto maior a pontuação, mais intensa a sintomatologia climatérica (KUPPERMAN et al., 1953).

#### 4.10 Estratificação do Risco Cardiovascular

O ERG foi utilizado como algoritmo para estimativa do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares em 10 anos (FALUDI et al., 2017).

As tabelas utilizadas para o cálculo do ERG estão no Anexo VII. Os resultados foram interpretados da seguinte maneira:

- Risco muito alto: mulheres que apresentaram doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular, vascular periférica);
- Alto risco: participantes com concentrações de LDL-c  $\geq 190$  mg/dL, e aquelas com LDL-c entre 70 -189 mg/dL+ ERG>10%;
- Risco intermediário: mulheres com ERG entre 5-10%;
- Baixo risco: participantes com ERG<5%.

#### 4.11 Classificação nos Estágios do Envelhecimento Reprodutivo

As participantes foram classificadas de acordo com os estágios de envelhecimento reprodutivo (EER) seguindo os critérios definidos pelo STRAW+10 (Figura 1) (HARLOW et al., 2012). As mulheres que apresentavam ciclos menstruais regulares foram consideradas pertencentes à Fase Reprodutiva (FR); aquelas que relataram alterações na frequência ou duração do ciclo e FSH >25UI/L foram consideradas em Transição Menopausal (TM); e as que apresentavam amenorreia igual ou superior a 12 meses e FSH >25UI/L foram incluídas no grupo Pós-Menopausa (PM).

#### 4.12 Análise estatística

Todos os dados obtidos durante as entrevistas e nas avaliações laboratorial, antropométrica e de PA foram duplamente digitados no *software EpiData* (versão 3.1) e, após correção das divergências, analisados pelo programa estatístico SPSS - versão 20 (*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.

A normalidade das variáveis bioquímicas foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

Os testes *Kruskal-Wallis* e *Mann-Whitney* foram utilizados para análise das variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal, e ANOVA e teste *t student* para aquelas com distribuição normal.

O coeficiente de correlação de *Pearson* foi empregado para avaliar a correlação entre LDL-c dosado e calculado pelas fórmulas de Friedewald e de Martin.

As associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado de *Pearson*.

Regressão logística múltipla foi utilizada para verificar a associação entre os EER e os marcadores de risco cardiovascular, estimando-se a *Odds ratio* (OR).

Em todas as análises estatísticas realizadas, foi utilizado intervalo de confiança de 95% e o nível de significância de 5%.

## 5 RESULTADOS

Inicialmente, foram selecionadas 404 mulheres para este estudo. Foram excluídas 142 participantes, sendo 67 por apresentarem menopausa não natural, 44 porque relataram estar em uso de hipolipemiantes, 6 por diagnóstico ou histórico de câncer, 19 diabéticas e 6 por dados incompletos. Portanto, a amostra avaliada foi constituída por 262 mulheres.

### 5.1 Classificação nos Estágios de Envelhecimento Reprodutivo

As participantes foram classificadas de acordo com os EER. A Tabela 1 mostra esta classificação: 42,4% (n=111) das mulheres estavam na Fase reprodutiva, 18,3% (n=48) na Transição menopausal e 39,3% (n=103) na Pós-menopausa.

**TABELA 1.** Classificação das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo segundo critérios STRAW+10.

Estágios do envelhecimento Reprodutivo	Frequência	
	n	%
Fase reprodutiva	111	42,4
Transição menopausal	48	18,3
Pós-menopausa	103	39,3
Total	262	100,0

A média de idade da menopausa natural foi de  $48,2 \pm 4,1$  anos e o tempo médio nesta fase foi de  $6,9 \pm 5,2$  anos. A média de idade da menarca foi de  $13,1 \pm 1,9$  anos. As mulheres relataram ter, em média, dois filhos.

### 5.2 Caracterização da amostra: variáveis sociodemográficas, comportamentais, sintomas climatéricos, histórico de doenças e de uso de medicamentos

A Tabela 2 mostra o perfil sociodemográfico e comportamental das participantes classificadas de acordo com os EER.

**TABELA 2.** Características sociodemográficas e comportamentais das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.

Variáveis	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total n (%)	p
	Fase reprodutiva n (%)	Transição menopausal n (%)	Pós- menopausa n (%)		
<b>Faixa etária</b>					
40-44 anos	46 (41,4)	4 (8,3)	0	50 (19,1)	0,000
45-49 anos	47 (42,3)	19 (39,6)	3 (2,9)	69 (26,3)	
50-54 anos	18 (16,2)	21 (43,8)	34 (33,0)	73 (27,9)	
55-60 anos	0	4 (8,3)	55 (53,4)	59 (22,5)	
61-65 anos	0	0	11 (10,7)	11 (4,2)	
<b>Escolaridade</b>					
0 a 8 anos	31 (27,9)	14 (29,2)	46 (44,7)	91 (34,7)	0,025
Mais de 8 anos	80 (72,1)	34 (70,8)	57 (55,3)	171 (65,3)	
<b>Status marital</b>					
Sem companheiro	40 (36,0)	21 (43,8)	34 (33,0)	95 (36,3)	0,441
Com companheiro	71 (64,0)	27 (56,3)	69 (67,0)	167 (63,7)	
<b>Renda familiar*</b>					
<1 s. m.	3 (2,8)	4 (8,7)	4 (4,1)	11 (4,4)	0,282
1 a 2 s. m.	42 (39,3)	17 (37,0)	47 (48,5)	106 (42,4)	
>3 s. m.	62 (57,9)	25 (54,3)	46 (47,4)	133 (53,2)	
<b>Local de moradia</b>					
Sede	76 (68,5)	33 (68,8)	58 (56,3)	167 (63,7)	0,132
Distrito	35 (31,5)	15 (31,3)	45 (43,7)	95 (36,3)	
<b>Sistema de saúde</b>					
Público	69 (62,2)	32 (66,7)	58 (56,3)	159 (60,7)	0,347
Privado	13 (11,7)	8 (16,7)	21 (20,4)	42 (16,0)	
Ambos	29 (26,1)	8 (16,7)	24 (23,3)	61 (23,3)	
<b>História familiar de doença cerebrovascular</b>					
Não	65 (58,6)	22 (45,8)	56 (54,4)	143 (54,6)	0,334
Sim	46 (41,4)	26 (54,2)	47 (45,6)	119 (45,4)	
<b>Obesidade</b>					
Ausente	84 (75,7)	36 (75,0)	84 (81,6)	204 (77,9)	0,509
Presente	27 (24,3)	12 (25,0)	19 (18,4)	58 (22,1)	
<b>Obesidade central</b>					
Ausente	30 (27,0)	11 (22,9)	22 (21,4)	63 (24,0)	0,612
Presente	81 (73,0)	37 (77,1)	81 (78,6)	199 (76,0)	
<b>Atividade sexual</b>					
Não	25 (22,5)	14 (29,2)	34 (33,0)	73 (27,9)	0,226
Sim	86 (77,5)	34 (70,8)	69 (67,0)	189 (72,1)	
<b>Sedentarismo</b>					
Ausente	62 (55,9)	20 (41,7)	48 (46,6)	130 (49,6)	0,190
Presente	49 (44,1)	28 (58,3)	55 (53,4)	132 (50,4)	
<b>Etilismo</b>					
Ausente	105 (94,6)	45 (93,8)	100 (97,1)	250 (95,4)	0,567
Presente	6 (5,4)	3 (6,3)	3 (2,9)	12 (4,6)	
<b>Tabagismo</b>					
Não	101 (91,0)	42 (87,5)	84 (81,6)	227 (86,6)	0,126
Sim	10 (9,0)	6 (12,5)	19 (18,4)	35 (13,4)	

Nota: s.m: salários mínimos. \*12 mulheres não responderam a questão de renda familiar, portanto a frequência desta variável foi calculada considerando n=250. O salário mínimo durante a coleta de dados variou de R\$724,00 a R\$937,00 (2014/2017).

A maioria das mulheres estava na faixa etária de 50 a 54 anos (n=73; 27,9%), possuía mais de oito anos de escolaridade (n= 171; 65,3%), vivia com companheiro (n=167; 63,7%), relatou renda total familiar superior a três salários mínimos (n=133; 53,2%), residia na sede do município de Ouro Preto (n=167; 63,7%), usava exclusivamente o sistema público de saúde (n=159; 60,7%), não apresentava história de doença cerebrovascular na família (n=143; 54,6%), não era obesa (n=204; 77,9%), mas apresentava obesidade central (n=199; 76,0%) (Tabela 2).

Em relação às características comportamentais, a maioria das mulheres relatou ser sexualmente ativa (n=189; 72,1%), não fumar (n=227; 86,6%) e não usar bebidas alcoólicas regularmente (n=250; 95,4%). Além disso, 50,4% (n=132) não praticavam atividade física regularmente (Tabela 2).

Destas características, apenas a faixa etária e a escolaridade apresentaram diferença significativa em relação aos EER, sendo que maior faixa etária e menor escolaridade foram associadas com a PM.

A Tabela 3 mostra a frequência dos sintomas climatéricos nos EER, classificados de acordo com a sua intensidade. Os sintomas considerados moderados ou intensos apareceram em 30,5% (n=80) das participantes, sendo significativamente mais frequentes entre as que estavam na TM. Os sintomas climatéricos leves foram mais presentes na FR quando comparado tanto à TM (p=0,001) quanto à PM (p=0,010).

Mulheres em PM exibiram 2 vezes mais risco de apresentar sintomas climatéricos moderados/intensos (OR 2,174; IC95%1,172-4,032; p=0,014) do que aquelas em FR. Também foi observado que as mulheres em TM exibiam aproximadamente 3,4 vezes mais chance de apresentar sintomas climatéricos moderados/intensos (OR 3,423; IC95%1,641-7,138; p=0,001) quando comparadas às em FR (Tabela 4).

**TABELA 3.** Frequência dos sintomas climatéricos nos estágios do envelhecimento reprodutivo.

Sintomas climatéricos (IK)	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total	p
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
Leve	89 (80,2) <sup>a,b</sup>	26 (54,2)	67 (65,0)	182 (69,5)	0,002
Moderado/intenso	22 (19,8)	22 (45,8)	36 (35,0)	80 (30,5)	

Nota: <sup>a</sup>= p<0,05 em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup>= p<0,05 em comparação à pós-menopausa.

**TABELA 4.** Análise univariada dos sintomas climatéricos associados aos estágios do envelhecimento reprodutivo.

Sintomas climatéricos (IK)	Estágios do envelhecimento reprodutivo			p
	OR (IC95%)			
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa	
Moderados/intensos	1,0	3,423 (1,641-7,138)	2,174 (1,172-4,032)	0,001* 0,014**

Nota: OR = *odds ratio*; IC 95% = intervalo de confiança a 95%; nível de significância ( $p < 0,05$ ). \*p valor da transição menopausal em comparação à fase reprodutiva; \*\*p valor da pós-menopausa em comparação à fase reprodutiva.

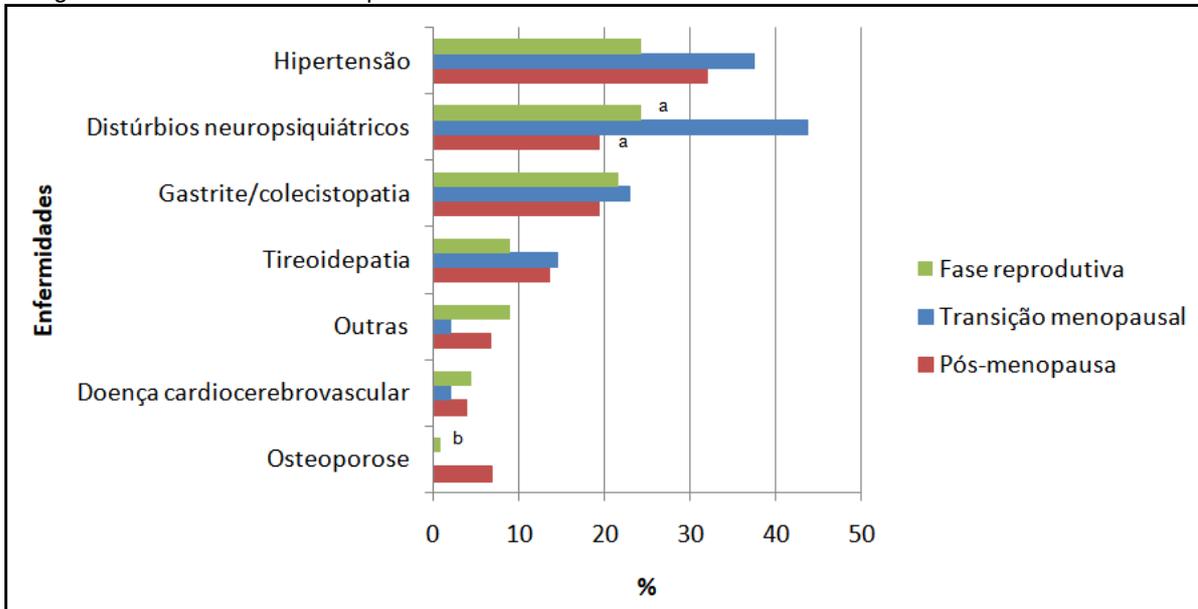
A avaliação dos antecedentes pessoais de doenças (Figura 3) mostrou que a hipertensão arterial foi a enfermidade mais frequente (29,8%,  $n=78$ ), seguida de distúrbios neuropsiquiátricos (26,0%,  $n=68$ ), como ansiedade, depressão e síndrome do pânico. No entanto, foi observada associação significativa dos EER com distúrbios neuropsiquiátricos ( $p=0,006$ ) e osteoporose ( $p=0,017$ ). Os distúrbios neuropsiquiátricos foram significativamente mais frequentes na TM quando comparado a FR ( $p=0,013$ ) e a PM ( $p=0,002$ ). Por outro lado, a osteoporose foi significativamente maior nas mulheres em PM do que naquelas em FR ( $p=0,026$ ). Não houve diferença estatística em relação aos antecedentes pessoais das demais doenças avaliadas nos diferentes EER ( $p > 0,05$ ).

Além do questionamento relativo à presença de hipertensão arterial, no qual 78 participantes (29,8%) afirmaram ser hipertensas, também foi realizada a medida da PA. Nesta avaliação, foi observado que 49,6% ( $n=130$ ) das mulheres apresentavam alteração de PA sistólica e/ou diastólica. Essa alteração foi maior entre as mulheres do grupo TM ( $n=28$ ; 58,3%) comparativamente as da FR ( $n=52$ ; 46,8%) e da PM ( $n=50$ ; 48,5%). No entanto, não houve diferença significativa da pressão arterial nos diferentes EER ( $p=0,397$ ).

A Figura 4 mostra o resultado da avaliação de uso de medicamentos. Os anti-hipertensivos (28,2%,  $n=74$ ) e neuropsiquiátricos (17,9%,  $n=47$ ) foram os mais utilizados. Associação estatística com os EER foi observada em relação aos anti-hipertensivos, anticoncepcionais e outros medicamentos ( $p < 0,05$ ). O uso de anti-hipertensivos foi estatisticamente menor na FR quando comparado a TM ( $p=0,031$ ), enquanto a utilização de anticoncepcionais foi maior nas mulheres da FR ( $p=0,009$ ). Por outro lado, o uso de outros medicamentos (cálcio, fitoestrógenos, anti-histamínicos, corticoides, analgésicos, hormônios sintéticos/ terapia hormonal) foi

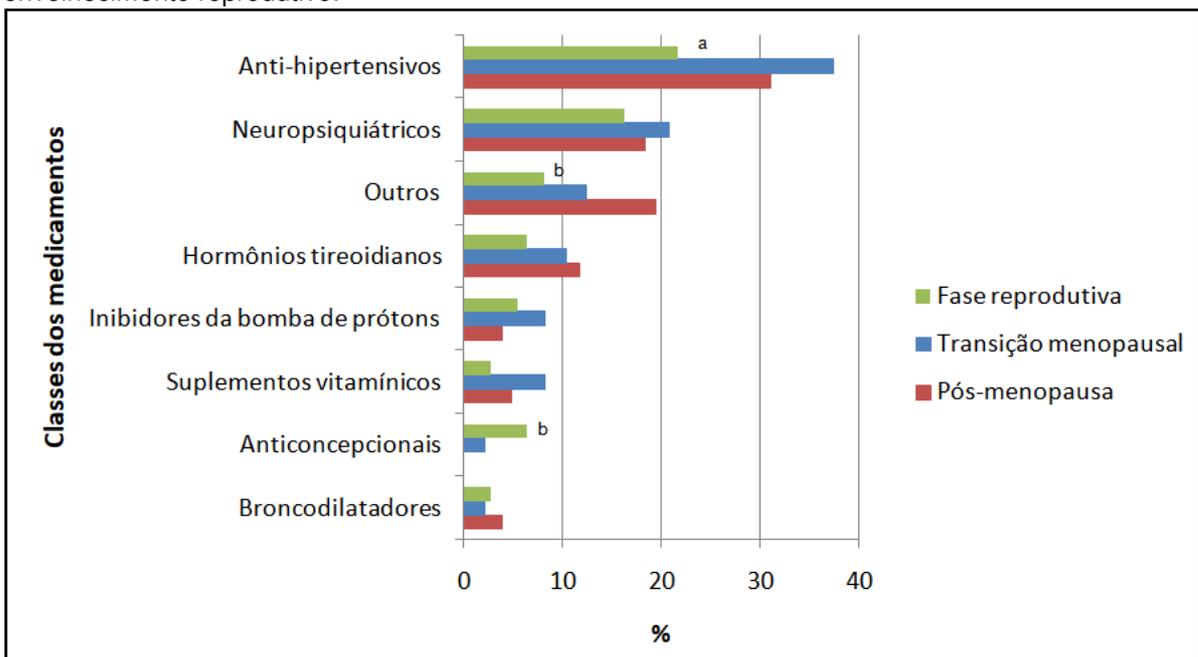
estatisticamente maior nas mulheres na PM em comparação com as da FR ( $p=0,013$ ).

**FIGURA 3.** Antecedentes pessoais de enfermidades relatadas pelas participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.



Nota: Outras= trombose, nefropatia e hepatopatia. <sup>a</sup>=  $p<0,05$  em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup>=  $p<0,05$  em comparação à pós-menopausa.

**FIGURA 4.** Classes de medicamentos utilizadas pelas participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.



Nota: Outros= cálcio, fitoestrógenos, anti-histamínicos, corticoides, analgésicos, hormônios sintéticos/terapia hormonal. <sup>a</sup>=  $p<0,05$  em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup>=  $p<0,05$  em comparação à pós-menopausa.

### 5.3 Perfil lipídico, apolipoproteínas e Lp(a)

A Tabela 5 mostra os resultados dos marcadores bioquímicos avaliados.

Na amostra total foi observado que a mediana da concentração de CT estava acima dos valores referenciais (205,5mg/dL, VR <190mg/dL). Considerando que a maioria das participantes está na categoria de risco intermediário, devido entre outros fatores, a faixa etária, as concentrações de não HDL-c (147,5mg/dL, VR <130mg/dL) e de LDL-c (125,4; 125,9 e 121,8mg/dL; VR <100mg/dL) também se encontraram acima das metas. Para os demais analitos as medianas das concentrações séricas apresentaram-se dentro dos valores referenciais: TG (105mg/dL; VR <150mg/dL), HDL-c (54,5mg/dL; VR >40mg/dL), apo A-I (157mg/dL; VR >140mg/dL), apo B (101mg/dL; VR <120mg/dL) e Lp(a) (19,2mg/dL; VR <50mg/dL).

TG e CT demonstraram diferença significativa nos EER ( $p=0,004$  e  $p=0,000$ , respectivamente), apresentando concentrações menores na FR quando comparadas à TM ( $p=0,008$  e  $p=0,040$ , respectivamente) e à PM ( $p=0,004$  e  $p=0,000$ , respectivamente). Não houve diferença significativa na comparação destes analitos entre os grupos TM e PM ( $p=0,632$  e  $p=0,114$ , respectivamente). Mulheres na TM apresentaram de 2,6 a 2,8 vezes mais risco de apresentarem  $TG \geq 150$ mg/dL (OR 2,800; IC95%1,185-6,618;  $p=0,019$ ) e  $CT \geq 190$  mg/dL (OR 2,644; IC95%1,246-5,610;  $p=0,011$ ) do que as na FR. Já as mulheres em PM apresentaram cerca de 3,2 vezes mais chance de possuir  $TG \geq 150$  mg/dL (OR 3,246; IC95%1,587-6,638;  $p=0,001$ ) e  $CT \geq 190$  mg/dL (OR 3,245; IC95%1,779-5,918;  $p=0,000$ ) do que as mulheres em FR (Tabela 6).

Em relação ao LDL-c (dosado e calculado), não HDL-c e apo B foi observado concentrações significativamente menores na FR e na TM do que na PM ( $p < 0,05$ ). As mulheres em PM exibiram de 2 a 3 vezes mais risco de apresentar LDL-c  $\geq 100$ mg/dL (OR 2,074; IC95%1,127-3,818;  $p=0,019$ ), não HDL-c  $\geq 130$ mg/dL (OR 2,554; IC95%1,406-4,642;  $p=0,002$ ) e apo B  $\geq 120$ mg/dL (OR 3,154; IC95%1,595-6,236;  $p=0,001$ ) do que aquelas em FR.

Outros analitos avaliados foram HDL-c, apo A-I e Lp(a) (Tabela 5). HDL-c e apo A-I não apresentaram diferença significativa entre os EER ( $p=0,564$  e  $0,188$ , respectivamente). Os resultados da análise de Lp(a) mostraram concentrações

crecentes da FR a PM, no entanto, esta diferença também não foi significativa ( $p=0,357$ ).

**TABELA 5.** Perfil lipídico, apolipoproteínas e Lp(a) das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.

Variáveis (mg/dL)	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total	p
	Mediana (Mín- Máx) ou média±DP				
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
<b>TG</b>	93,0 <sup>a,b</sup> (32,0 - 249,0)	111,5 (40,0 - 378,0)	111,0 (39,0 - 1465,0)	105,0 (32,0 - 1465,0)	0,004
<b>CT</b>	196,0 <sup>a,b</sup> (108,0 - 264,0)	205,0 (149,0 - 304,0)	217,0 (112,0 - 334,0)	205,5 (108,0 - 334,0)	0,000
<b>HDL-c</b>	54,0 (25,0 - 119,0)	58,0 (27,0 - 123,0)	54,0 (31,0 - 98,0)	54,5 (25,0 - 123,0)	0,564
<b>LDL-c Friedewald*</b>	116,1 ± 29,2 <sup>b</sup>	121,0 ± 31,9 <sup>b</sup>	137,5 ± 39,3	125,4 ± 35,3	0,000
<b>LDL-c Martin</b>	116,3 ± 29,0 <sup>b</sup>	123,2 ± 32,2 <sup>b</sup>	137,4 ± 39,5	125,9 ± 35,3	0,000
<b>LDL-c dosado</b>	114,1 ± 29,2 <sup>b</sup>	118,0 ± 29,9 <sup>b</sup>	131,9 ± 40,8	121,8 ± 35,7	0,001
<b>Não HDL-c</b>	141,0 <sup>b</sup> (64,0 - 209,0)	136,5 <sup>b</sup> (95,0 - 259,0)	162,0 (61,0 - 298,0)	147,5 (61,0 - 298,0)	0,000
<b>apo A-I</b>	157,0 (98,0 - 259,0)	161,5 (106,0 - 247,0)	156,0 (92,0 - 219,0)	157,0 (92,0 - 259,0)	0,188
<b>apo B</b>	96,0 <sup>b</sup> (42,0 - 166,0)	98,0 <sup>b</sup> (62,0 - 178,0)	109,0 (53,0 - 219,0)	101,0 (42,0 - 219,0)	0,000
<b>Lp(a)</b>	18,0 (1,2 - 138,3)	19,5 (1,7 - 100,4)	20,9 (1,5 - 139,8)	19,2 (1,2 - 139,8)	0,357

Nota: Mín= Mínimo; Máx= Máximo; DP= Desvio padrão. \*n=261 devido a impossibilidade de calcular o LDL-c em uma amostra com TG>400mg/dL. <sup>a</sup>= p<0,05 em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup>= p<0,05 em comparação à pós-menopausa.

**TABELA 6.** Análise univariada do perfil lipídico e de apolipoproteínas associados aos estágios do envelhecimento reprodutivo.

Variáveis	Estágios do envelhecimento reprodutivo			p
	OR (IC95%)			
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa	
TG ≥ 150 mg/dL	1,0	2,800 (1,185-6,618)	3,246 (1,587-6,638)	0,019* 0,001**
CT ≥ 190 mg/dL	1,0	2,644 (1,246-5,610)	3,245 (1,779-5,918)	0,011* 0,000**
LDL-c ≥ 100 mg/dL	1,0	1,239 (0,602-2,554)	2,074 (1,127-3,818)	0,561* 0,019**
não HDL-c ≥ 130mg/dL	1,0	1,339 (0,664-2,700)	2,554 (1,406-4,642)	0,414* 0,002**
apo B ≥ 120 mg/dL	1,0	1,903 (0,801-4,521)	3,154 (1,595-6,236)	0,145* 0,001**

Nota: OR = *odds ratio*; IC 95% = intervalo de confiança a 95%; nível de significância ( $p<0,05$ ). \*p valor da transição menopausal em comparação à fase reprodutiva; \*\*p valor da pós-menopausa em comparação à fase reprodutiva.

Foi observada alta correlação entre as diferentes formas de análise de LDL-c: LDL-c dosado e LDL-c Friedewald ( $r=0,886$ ); LDL-c dosado e LDL-c Martin ( $r=0,878$ ); LDL-c Friedewald e LDL-c Martin ( $r=0,993$ ). Portanto, nas demais análises deste trabalho, que envolveram a determinação deste analito, foram consideradas apenas as concentrações obtidas pela dosagem direta de LDL-c.

#### 5.4 Dislipidemias

A frequência de dislipidemias nas participantes deste estudo foi alta (46,9%,  $n=123$ ), sendo maior na PM ( $n=56$ ) do que na FR ( $n=46$ ) e na TM ( $n=21$ ). Porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa entre os EER ( $p=0,148$ ).

A análise dos tipos de dislipidemia pela classificação laboratorial, recomendada na Diretriz Brasileira de Dislipidemia (2017), mostrou associação estatística da hipertrigliceridemia isolada com os EER ( $p=0,037$ ) (Tabela 7). Na comparação entre os grupos foi observado que a hipertrigliceridemia isolada, foi significativamente menor nas mulheres em FR do que naquelas em TM ( $p=0,030$ ) e PM ( $p=0,016$ ). Além disso, a comparação intergrupos também mostrou que a hipercolesterolemia isolada e hiperlipidemia mista foram significativamente menos frequentes nas mulheres em FR do que em PM ( $p=0,028$  e  $p=0,022$ , respectivamente).

**TABELA 7.** Frequência dos tipos de dislipidemias pela classificação laboratorial nos diferentes estágios do envelhecimento reprodutivo.

Dislipidemia	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total	p
	n (%)				
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
<b>Hipercolesterolemia isolada</b>					
Não	106 (95,5)	46 (95,8)	90 (87,4)	242 (92,4)	0,050
Sim	5 (4,5) <sup>b</sup>	2 (4,2)	13 (12,6)	20 (7,6)	
<b>Hipertrigliceridemia isolada</b>					
Não	100 (90,1)	37 (77,1)	81 (78,6)	218 (83,2)	0,037
Sim	11 (9,9) <sup>a,b</sup>	11 (22,9)	22 (21,4)	44 (16,8)	
<b>Hiperlipidemia mista</b>					
Não	109 (98,2)	46 (95,8)	94 (91,3)	249 (95,0)	0,063
Sim	2 (1,8) <sup>b</sup>	2 (4,2)	9 (8,7)	13 (5,0)	
<b>HDL-c baixo isolado ou associado</b>					
Não	72 (64,9)	34 (70,8)	69 (67,0)	175 (66,8)	0,763
Sim	39 (35,1)	14 (29,2)	34 (33,0)	87 (33,2)	

Nota: <sup>a</sup> =  $p < 0,05$  em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup> =  $p < 0,05$  em comparação à pós-menopausa.

Na amostra total, a dislipidemia mais frequente foi HDL-c baixo isolado ou associado a outro tipo de dislipidemia, sendo 33,2% (n=87), enquanto as outras dislipidemias estavam abaixo de 20% (5,0% hiperlipidemia mista; 7,6% hipercolesterolemia isolada e 16,8% hipertrigliceridemia isolada). Esta observação levou a investigação mais minuciosa deste tipo de dislipidemia, separando-o em dois subgrupos: HDL-c baixo isolado e HDL-c baixo associado.

A Tabela 8 mostra esta análise. Foi observado que HDL-c baixo isolado foi significativamente mais frequente na FR (n=28; 25,2%) do que em PM (n=12; 11,7%; p=0,008). Resultado inverso foi encontrado para HDL-c baixo associado que foi menos frequente na FR (n=11; 9,9%) do que na PM (n=22; 21,4%, p=0,016).

**TABELA 8.** Frequência de HDL-c baixo isolado ou associado a hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia nos diferentes estágios do envelhecimento reprodutivo.

Dislipidemia	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total	p
	n (%)				
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
<b>HDL-c baixo isolado</b>					
Não	83 (74,8)	42 (87,5)	91 (88,3)	216 (82,4)	0,020
Sim	28 (25,2) <sup>b</sup>	6 (12,5)	12 (11,7)	46 (17,6)	
<b>HDL-c baixo associado*</b>					
Não	100 (90,1)	40 (83,3)	81 (78,6)	221 (84,4)	0,069
Sim	11 (9,9) <sup>b</sup>	8 (16,7)	22 (21,4)	41 (15,6)	

Nota: <sup>a</sup> = p<0,05 em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup> = p<0,05 em comparação à pós-menopausa.

\*HDL-c baixo associado à hipertrigliceridemia ou à hipercolesterolemia ou ambas.

As mulheres em PM exibiram 5,2 vezes mais risco de apresentar hiperlipidemia mista (OR 5,218; IC95% 1,100-24,753; p=0,038); 3 vezes mais risco de ter hipercolesterolemia isolada (OR 3,062; IC95%1,051-8,918; p=0,040); e 2,4 vezes mais risco de apresentar hipertrigliceridemia isolada e HDL-c baixo associado a hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia (OR 2,469; IC95%1,131-5,391; p=0,023) do que aquelas na FR. Por outro lado, o risco de mulheres em PM apresentarem HDL-c baixo isolado foi menor que 1 comparativamente as em FR. A análise univariada também mostrou que mulheres em TM apresentaram 2,7 vezes mais risco de exibir hipertrigliceridemia isolada (OR 2,703; IC95% 1,080-6,761; p=0,034) do que aquelas em FR (Tabela 9).

**TABELA 9.** Análise univariada dos tipos de dislipidemias associadas aos estágios do envelhecimento reprodutivo.

Variáveis	Estágios do envelhecimento reprodutivo			p
	OR (IC95%)			
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa	
Hipercolesterolemia isolada	1,0	0,922 (0,172-4,926)	3,062 (1,051-8,918)	0,922* 0,040**
Hipertrigliceridemia isolada	1,0	2,703 (1,080-6,761)	2,469 (1,131-5,391)	0,034* 0,023**
Hiperlipidemia mista	1,0	2,370 (0,324-17,335)	5,218 (1,100-24,753)	0,396* 0,038**
HDL-c baixo isolado	1,0	0,423 (0,163-1,102)	0,391 (0,187-0,818)	0,078* 0,013**
HDL-c baixo associado	1,0	1,818 (0,681-4,853)	2,469 (1,131-5,391)	0,233* 0,023**

Nota: OR = *odds ratio*; IC 95% = intervalo de confiança a 95%; nível de significância ( $p < 0,05$ ). \*p valor da transição menopausal em comparação à fase reprodutiva; \*\*p valor da pós-menopausa em comparação à fase reprodutiva.

## 5.5 Índices Aterogênicos e Síndrome Metabólica

Os resultados da análise dos índices aterogênicos CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, apo B/apo A-I e AIP das participantes nos EER estão descritos na Tabela 10.

**TABELA 10.** Índices aterogênicos das participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.

Índices	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total	p
	Mediana (Mín – Máx) ou Média $\pm$ DP				
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
<b>CT/HDL-c</b>	3,397 <sup>b</sup> (1,868 – 7,613)	3,377 (1,821 – 8,156)	4,015 (1,891 – 9,278)	3,652 (1,821 – 9,278)	0,006
<b>LDL-c/HDL-c</b>	1,995 <sup>b</sup> (0,642 – 5,816)	1,904 <sup>b</sup> (0,871 – 4,458)	2,324 (0,258 – 7,727)	2,122 (0,258 – 7,727)	0,013
<b>apo B/apo A-I</b>	0,594 <sup>b</sup> (0,188 – 1,449)	0,581 <sup>b</sup> (0,313 – 1,122)	0,701 (0,281 – 1,577)	0,633 (0,188 – 1,577)	0,003
<b>AIP</b>	-0,133 $\pm$ 0,258 <sup>b</sup>	-0,043 $\pm$ 0,325	-0,039 $\pm$ 0,294	-0,080 $\pm$ 0,288	0,036

Nota: Mín= mínimo; Máx= máximo; DP= desvio padrão. <sup>a</sup>=  $p < 0,05$  em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup>=  $p < 0,05$  em comparação à pós-menopausa.

Na amostra total, foi observado que a mediana dos valores de CT/HDL-c (3,652; risco  $>4,5$ ) e LDL-c/HDL-c (2,121; risco  $>3,0$ ) foi inferior ao da categoria de risco. A média de AIP indicava que as participantes estavam na categoria de baixo risco (-0,080; baixo risco -0,3 a 0,1), enquanto a mediana de apo B/apo A-I

caracterizava a amostra total como apresentando risco moderado (0,633; risco moderado 0,60 a 0,79).

Associação significativa foi observada entre todos os índices avaliados e os EER ( $p < 0,05$ ), sendo os maiores valores encontrados na PM.

Os índices CT/HDL-c e AIP foram estatisticamente menores na FR quando comparados à PM ( $p = 0,001$  e  $p = 0,026$ ; respectivamente), enquanto LDL-c/HDL-c e apo B/apo A-I foram menores na FR ( $p = 0,005$  e  $p = 0,001$ ; respectivamente) e TM ( $p = 0,047$  e  $p = 0,018$ ; respectivamente) do que na PM.

A SM também foi avaliada neste estudo e os resultados desta análise são mostrados nas Tabelas 11 e 12. A frequência de SM foi alta 32,8% ( $n = 86$ ) e não houve associação significativa com os EER ( $p = 0,070$ ). No entanto, a comparação entre os grupos mostrou que a SM foi estatisticamente menos frequente nas participantes em FR do que naquelas na PM ( $p = 0,023$ ) (Tabela 11). Foi observado risco aproximadamente 2 vezes maior de mulheres na PM apresentarem SM (OR 1,960; IC95% 1,095-3,509;  $p = 0,023$ ) do que aquelas em FR (Tabela 12).

**TABELA 11.** Frequência de Síndrome Metabólica nas participantes de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.

Síndrome metabólica	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total	p
	n (%)				
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
Ausente	83 (74,8)	31 (64,6)	62 (60,2)	176 (67,2)	0,070
Presente	28 (25,2) <sup>b</sup>	17 (35,4)	41 (39,8)	86 (32,8)	

Nota. <sup>a</sup> =  $p < 0,05$  em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup> =  $p < 0,05$  em comparação à pós-menopausa.

**TABELA 12.** Análise univariada da Síndrome Metabólica associada aos estágios do envelhecimento reprodutivo.

Síndrome metabólica	Estágios do envelhecimento reprodutivo			p
	OR (IC95%)			
	Fase reprodutiva	Transição menopausal*	Pós-menopausa**	
Presente	1,0	1,626 (0,783-3,374)	1,960 (1,095-3,509)	0,192* 0,023**

Nota: OR = *odds ratio*; IC 95% = intervalo de confiança a 95%; nível de significância ( $p < 0,05$ ). \*p valor da transição menopausal em comparação à fase reprodutiva; \*\*p valor da pós-menopausa em comparação à fase reprodutiva.

## 5.6 Risco cardiovascular

O risco cardiovascular foi avaliado pelos índices aterogênicos e pelo ERG (Tabela 13).

As mulheres na PM apresentaram maior frequência de risco alto de desenvolvimento de DCV. Os índices CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, AIP e o ERG apresentaram associação estatística com os EER ( $p=0,034$ ;  $p=0,045$ ;  $p=0,033$  e  $p=0,000$ , respectivamente).

A avaliação de risco cardiovascular das participantes pelo AIP e ERG mostrou que a frequência de baixo risco foi significativamente maior nas mulheres em FR do que naquelas em TM ( $p=0,030$  e  $p=0,002$ , respectivamente) e PM ( $p=0,003$  e  $p=0,000$ , respectivamente). A frequência de baixo risco estimado pelo ERG também foi significativamente maior nas mulheres em TM quando comparadas as em PM ( $p=0,008$ ).

A avaliação pelos índices CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c mostrou que a frequência de baixo risco foi estatisticamente maior nas mulheres em FR do que naquelas em PM ( $p=0,010$  e  $p=0,017$ , respectivamente).

**TABELA 13.** Estimativa de risco cardiovascular por índices aterogênicos e Escore de Risco Global.  
**Estágios do envelhecimento reprodutivo**

Risco	n (%)			Total	p
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
<b>CT/HDL-c</b>					
Baixo	94 (84,7) <sup>b</sup>	36 (75,0)	72 (69,9)	202 (77,1)	0,034
Alto	17 (15,3)	12 (25,0)	31 (30,1)	60 (22,9)	
<b>LDL-c/HDL-c</b>					
Baixo	98 (88,3) <sup>b</sup>	41 (85,4)	78 (75,7)	217 (82,8)	0,045
Alto	13 (11,7)	7 (14,6)	25 (24,3)	45 (17,2)	
<b>apo B/apo A-I</b>					
Baixo	56 (50,5)	25 (52,1)	34 (33,0)	115 (43,9)	0,062
Moderado	34 (30,6)	12 (25,0)	38 (36,9)	84 (32,1)	
Alto	21 (18,9)	11 (22,9)	31 (30,1)	63 (24,0)	
<b>AIP</b>					
Baixo	94 (84,7) <sup>a,b</sup>	34 (70,8)	70 (68,0)	198 (75,6)	0,033
Intermediário	9 (8,1)	4 (8,3)	13 (12,6)	26 (9,9)	
Alto	8 (7,2)	10 (20,8)	20 (19,4)	38 (14,5)	
<b>ERG</b>					
Baixo	75 (67,6) <sup>a,b</sup>	20 (41,7) <sup>b</sup>	23 (22,3)	118 (45,0)	0,000
Intermediário	27 (24,3)	20 (41,7)	47 (45,6)	94 (35,9)	
Alto/Muito alto	9 (8,1)	8 (16,7)	33 (32,0)	50 (19,1)	

Nota: AIP= Índice aterogênico do plasma; ERG= Escore de risco global. <sup>a</sup>=  $p<0,05$  em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup>=  $p<0,05$  em comparação à pós-menopausa.

As participantes em PM exibiram 5,3 vezes mais risco de apresentar ERG alto/muito alto (OR 5,343; IC95%2,407-11,859;  $p=0,000$ ); 3,1 vezes mais risco de possuir AIP>0,24 (OR 3,102; IC95%1,301-7,401;  $p=0,011$ ); cerca de 2,4 vezes mais risco de apresentar CT/HDL-c>4,5 (OR 2,381; IC95%1,223-4,636;  $p=0,011$ ) e LDL-c/HDL-c>3,0 (OR 2,416; IC95%1,161-5,030;  $p=0,018$ ). Também foi observado que as mulheres em TM exibiam aproximadamente 3,4 vezes mais risco de apresentar AIP>0,24 (OR 3,388; IC95%1,245-9,222;  $p=0,017$ ) do que aquelas na FR (Tabela 14).

O índice apo B/apo A-I não apresentou diferença estatística com os EER ( $p=0,062$ ). No entanto, quando se agrupa risco moderado e alto em uma única categoria, o índice apo B/apo A-I passa a apresentar associação com os EER ( $p=0,017$ ), sendo o risco baixo significativamente mais frequente nas mulheres em FR ( $p=0,010$ ) e em TM ( $p=0,026$ ) quando comparadas aquelas em PM.

**TABELA 14.** Análise univariada de estimativa de risco cardiovascular associada aos estágios do envelhecimento reprodutivo.

Variáveis	Estágios do envelhecimento reprodutivo			p
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa	
CT/HDL-c > 4,5	1,0	1,843 (0,801-4,239)	2,381 (1,223-4,636)	0,150* 0,011**
LDL-c/HDL-c > 3,0	1,0	1,287 (0,479-3,459)	2,416 (1,161-5,030)	0,617* 0,018**
AIP > 0,24	1,0	3,388 (1,245-9,222)	3,102 (1,301-7,401)	0,017* 0,011**
ERG alto/muito alto	1,0	2,267 (0,817-6,287)	5,343 (2,407-11,859)	0,116* 0,000**

Nota: OR = *odds ratio*; IC 95% = intervalo de confiança a 95%; nível de significância ( $p<0,05$ ). \*p valor da transição menopausal em comparação à fase reprodutiva; \*\*p valor da pós-menopausa em comparação à fase reprodutiva.

### 5.7 Níveis séricos de estradiol e sua associação com os sintomas climatéricos e com as variáveis lipídicas e de risco cardiovascular

As concentrações séricas de estradiol foram estatisticamente associadas com os EER ( $p=0,000$ ), sendo maiores na FR do que na TM ( $p=0,000$ ) e na PM ( $p=0,000$ ) (Tabela 15).

**TABELA 15.** Concentrações séricas de estradiol de acordo com os estágios do envelhecimento reprodutivo.

	Estágios do envelhecimento reprodutivo			Total	p
	Mediana (Mín- Máx)				
	Fase reprodutiva	Transição menopausal	Pós-menopausa		
<b>Estradiol (pg/mL)</b>	137,0 <sup>a,b</sup> (4,0 - 931,0)	24,0 (9,0 - 434,0)	31,0 (2,0 - 157,0)	51,0 (2,0 - 931,0)	0,000

Nota. Mín= Mínimo; Máx= Máximo. <sup>a</sup>= p<0,05 em comparação à transição menopausal; <sup>b</sup>= p<0,05 em comparação à pós-menopausa.

A Tabela 16 mostra os resultados de perfil lipídico, apolipoproteínas e Lp(a) das participantes de acordo com as concentrações de estradiol. Os analitos TG, CT, LDL-c e não HDL-c foram significativamente maiores em mulheres que apresentavam concentrações de estradiol ≤40pg/mL quando comparadas aquelas com estradiol >40pg/mL. Por outro lado, não foi observada associação de HDL-c, apo A-I, apo B e Lp(a) com estradiol.

**TABELA 16.** Perfil lipídico, apolipoproteínas e Lp(a) das participantes em relação às concentrações de estradiol.

Variáveis (mg/dL)	Estradiol		p
	Mediana (Mín - Máx) ou Média ± DP		
	>40 pg/mL	≤40 pg/mL	
<b>TG</b>	93,0 (32,0 - 1465,0)	115,0 (39,0 - 326,0)	0,000
<b>CT</b>	201,0 (108,0 - 334,0)	209,0 (138,0 - 318,0)	0,030
<b>HDL-c</b>	54,0 (25,0 - 107,0)	55,0 (27,0 - 123,0)	0,987
<b>LDL-c</b>	117,8 ± 35,6	127,5 ± 35,2	0,031
<b>Não HDL-c</b>	144,0 (61,0 - 298,0)	152,0 (82,0 - 277,0)	0,030
<b>apo A-I</b>	159,0 (98,0 - 259,0)	155,0 (92,0 - 247,0)	0,891
<b>apo B</b>	100,0 (42,0 - 194,0)	103,0 (57,0 - 219,0)	0,286
<b>Lp(a)</b>	19,7 (1,2 - 138,3)	16,5 (1,5 - 139,8)	0,652

Nota: Mín= Mínimo; Máx= Máximo; DP= Desvio padrão.

Também foi observado que hipertrigliceridemia isolada, HDL-c baixo associado à hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia, SM e risco cardiovascular intermediário/alto estimados por AIP e ERG foram significativamente mais frequentes nas participantes que apresentavam concentrações séricas de estradiol  $\leq 40$  pg/mL (Tabela 17).

**TABELA 17.** Sintomas climatéricos, dislipidemias, síndrome metabólica, índices aterogênicos e de risco cardiovascular das participantes em relação às concentrações de estradiol.

Variáveis	Estradiol n (%)		p	
	>40 pg/mL	$\leq 40$ pg/mL		
<b>Sintomas climatéricos</b>				
	Leve	112 (73,2)	70 (64,2)	0,078
	Moderado/intenso	41 (26,8)	39 (35,8)	
<b>Hipercolesterolemia isolada</b>				
	Não	143 (93,5)	99 (90,8)	0,287
	Sim	10 (6,5)	10 (9,2)	
<b>Hipertrigliceridemia isolada</b>				
	Não	136 (88,9)	82 (75,2)	0,003
	Sim	17 (11,1)	27 (24,8)	
<b>Hiperlipidemia mista</b>				
	Não	148 (96,7)	101 (92,7)	0,114
	Sim	5 (3,3)	8 (7,3)	
<b>HDL-c baixo isolado</b>				
	Não	121 (79,1)	95 (87,2)	0,062
	Sim	32 (20,9)	14 (12,8)	
<b>HDL-c baixo associado*</b>				
	Não	135 (88,2)	86 (78,9)	0,031
	Sim	18 (11,8)	23 (21,1)	
<b>Síndrome metabólica</b>				
	Não	113 (73,9)	63 (57,8)	0,005
	Sim	40 (26,1)	46 (42,2)	
<b>CT/HDL-c</b>				
	Baixo	122 (79,7)	80 (73,4)	0,146
	Alto	31 (20,3)	29 (26,6)	
<b>LDL-c/HDL-c</b>				
	Baixo	130 (85,0)	87 (79,8)	0,178
	Alto	23 (15,0)	22 (20,2)	
<b>apo B/apo A-I</b>				
	Baixo	68 (44,4)	47 (43,1)	0,499
	Moderado	52 (34,0)	32 (29,4)	
	Alto	33 (21,6)	30 (27,5)	
<b>AIP</b>				
	Baixo	124 (81,0)	74 (67,9)	0,042
	Intermediário	13 (8,5)	13 (11,9)	
	Alto	16 (10,5)	22 (20,2)	
<b>ERG</b>				
	Baixo	82 (53,6)	36 (33,0)	0,004
	Intermediário	48 (31,4)	46 (42,2)	
	Alto/Muito alto	23 (15,0)	27 (24,8)	

Nota: \*HDL-c baixo associado à hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia ou ambas. AIP= Índice aterogênico do plasma; ERG= Escore de risco global.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Classificação nos Estágios do Envelhecimento Reprodutivo e perfil da amostra

A classificação baseada nos critérios definidos no STRAW+10 atualmente é a mais recomendada para o estadiamento do envelhecimento reprodutivo feminino e é aplicável a todas as mulheres. No entanto, como ressaltado anteriormente, poucos estudos foram realizados abordando alterações em lipídios e lipoproteínas em mulheres de meia idade classificadas de acordo com estes critérios (CHOI et al., 2015; CUI et al., 2016; DE KAT et al., 2017; WANG et al, 2018). Assim, ainda há necessidade de mais trabalhos utilizando esta classificação para o estadiamento dos EER visando padronização e melhor entendimento dos resultados de análises populacionais. É importante destacar que este foi o primeiro estudo de avaliação conjunta de lipoproteínas, dislipidemias, índices aterogênicos e de risco cardiovascular realizado com mulheres climatéricas brasileiras saudáveis classificadas utilizando critérios STRAW+10.

Em relação ao perfil da amostra, neste estudo, as características sociodemográficas e comportamentais de mulheres climatéricas em FR, TM e PM foram comparáveis. Os grupos diferiram significativamente apenas nas variáveis faixa etária e escolaridade. Como esperado, quanto maior a faixa etária, mais avançado o EER. Mulheres mais velhas e no grupo PM relataram menor escolaridade, o que também era esperado, pois o número de anos de educação escolar vem aumentando recentemente (IBGE, 2016).

A avaliação dos sintomas climatéricos mostrou baixa frequência de sintomas intensos (n=12, 4,6%), com isto estes foram agrupados com os moderados para análise. A TM foi a fase com maior frequência e maior risco de aparecimento de sintomas. Comparativamente à FR, mulheres em TM tiveram três vezes mais risco de apresentar sintomas moderados/intensos, enquanto aquelas em PM apresentaram duas vezes mais risco. Isto já foi relatado em estudos anteriores e se deve à alteração hormonal mais relevante neste período (BROWN; MISHRA; DOBSON, 2002; NELSON, 2008; FERNANDES et al., 2008). Foi mostrado também neste estudo, a relação dos sintomas climatéricos com os níveis séricos de estradiol, sendo maior a frequência de sintomas moderados/intensos em mulheres com

estradiol  $\leq 40$  pg/mL. Esta diferença não foi significativa, possivelmente pelo baixo n amostral no grupo TM.

Também foi observado que a hipertensão arterial foi a enfermidade mais frequente, o que já vem sendo relatado em estudos anteriores com a população de Ouro Preto (FERREIRA, 2004; SERPA et al., 2016). Um dado complementar deste trabalho foi que os EER foram significativamente associados com distúrbios neuropsiquiátricos e com osteoporose, sendo os primeiros mais frequentes na TM e os outros na PM. Sabe-se que nervosismo, ansiedade e depressão são sintomas climatéricos de curto prazo, sendo, portanto, esperado que tenham maior frequência na TM (AVIS; BROCKWELL; COLVIN, 2005). Por outro lado, a osteoporose constitui um sintoma de longo prazo com maior frequência na PM (JI;YU, 2015).

## 6.2 Marcadores bioquímicos

### 6.2.1 Perfil lipídico e apolipoproteínas

Neste trabalho, foi observada associação de TG, CT, LDL-c, não HDL-c e apo B com os EER. As concentrações de TG e CT foram significativamente maiores na TM e PM do que na FR. Por outro lado, as concentrações de LDL-c, não HDL-c e apo B foram maiores na PM do que na FR e TM. Este resultado mostra que as elevações significativas nas concentrações de LDL-c, não HDL-c e apo B ocorreram mais tardiamente nos EER (PM) do que as de TG e de CT (TM e PM). Em outras palavras, as concentrações de TG e de CT já estavam alteradas na TM em relação à FR, enquanto as de LDL-c, não HDL-c e apo B foram significativamente maiores apenas em mulheres PM.

Poucos estudos foram realizados avaliando a associação do perfil lipídico com os EER segundo STRAW+10 (MATOS, 2014; CHOI et al., 2015; CUI et al., 2016; DE KAT et al., 2017; OLIVEIRA, 2017; WANG et al, 2018). Similar aos resultados deste trabalho, de modo geral, foi descrita a presença de um perfil lipídico mais aterogênico nas mulheres PM. Choi e colaboradores (2015) relataram que as alterações nos perfis lipídico e lipoprotéico são observadas principalmente em mulheres da TM tardia até a PM. Eles mostraram um aumento nas concentrações de CT, LDL-C, não HDL-c e apo B nas mulheres chinesas em TM tardia e PM, em comparação com a FR. Cui e colaboradores (2016) verificaram redução de HDL-c e

aumento de CT, TG e LDL-c na PM, enquanto apo A-I, apo B e Lp(a) não foram associadas significativamente aos EER. Pesquisa realizada com mulheres residentes no norte dos Países Baixos mostrou aumento significativo apenas de CT e LDL-c na PM (DE KAT et al., 2017). No Brasil, foram encontrados apenas dois estudos que utilizaram o STRAW+10 para classificar mulheres no climatério. A análise do perfil lipídico em uma amostra de 278 mulheres com idade entre 40 e 65 anos, residentes no município de Parnamirim-RN, mostrou que apenas o CT apresentou diferença significativa entre os EER, sendo maior na PM. Os níveis de HDL-c foram semelhantes entre os grupos e, apesar da média das concentrações de LDL-c ter sido maior na TM e PM e a de TG ter sido maior na PM, estes não foram associados aos EER (MATOS, 2014). Em Porto Alegre-RS, Oliveira (2017) avaliou 114 mulheres com idade entre 44 e 52 anos e observou níveis significativamente elevados de CT e HDL-c na PM, enquanto que TG e LDL-c não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos.

Em geral, as alterações de TG no climatério foram mais inconsistentes na literatura, sendo que alguns autores mostraram aumento dos níveis séricos deste analito durante a TM e PM (DERBY et al., 2009, ZHOU et al., 2010; CHOI et al., 2015), similar ao encontrado neste estudo. Enquanto outros não relataram associação de TG com o *status* menopausal (DO et al., 2000; IGWEH; NWAGHA; OKARO, 2005; USORO et al., 2006; MATTHEWS et al., 2009).

Neste estudo, também foi observado que HDL-c não apresentou associação com os EER. Este resultado foi consistente com o obtido por outros autores (CHANG et al., 2000; BERG et al., 2004; ZHOU et al., 2010; CHOI et al., 2015). No entanto, alguns estudos relataram que o nível de HDL-c aumentou constantemente até o período menstrual final, atingindo um pico e diminuindo em seguida, com pouca alteração no HDL-c durante a TM (DO et al., 2000; MATTHEWS et al., 2009). Vem sendo descritas na literatura diferenças em relação ao metabolismo da HDL na menopausa. Sabe-se que a lipase hepática desempenha um papel no metabolismo do HDL e seus níveis estão inversamente relacionados aos deste analito. O estrogênio diminui os níveis de lipase hepática. Como resultado, antes da menopausa, as mulheres tendem a ter níveis mais elevados de HDL e o inverso ocorre na PM (EL KHOUDARY, 2017; CHANG et al., 2018). Em comparação com mulheres pré-menopáusicas, aquelas na PM aumentaram os níveis de HDL3-c e HDL2-c, bem como a proporção HDL2-c/HDL3-c, que estão associadas a um

aumento do risco de DCV. A associação entre mudanças nos níveis séricos de HDL-c, TM e risco de DCV é complexa e não pode ser totalmente compreendida usando uma medida simples da concentração de HDL-c (EL KHOUDARY, 2017). Alguns estudos vêm indicando que concentrações séricas mais elevadas de HDL-c podem não ser consistentemente cardioprotetoras para as mulheres no climatério. É possível que HDL-c mais alto, em determinadas condições, possa ser um marcador de disfuncionalidade metabólica. Assim, estudos adicionais são necessários para elucidar as mudanças em subclasses específicas de HDL-c (especificadas por diferentes tamanhos, densidade e composição lipídica) em relação aos EER ou ao *status* menopausal (EL KHOUDARY, 2017). Neste estudo, foi realizada uma dosagem direta de HDL-c e não foi observada diferença entre os grupos.

Os resultados deste estudo também mostraram que as concentrações de apo A-I não apresentaram diferença significativa entre os EER, o que está de acordo com os dados de HDL-c e de outros trabalhos que avaliaram esta apolipoproteína (CHOI et al., 2015; CUI et al., 2016). Por outro lado, associações significativas tanto de redução (SWAPNALI; KISAN; MURTH, 2011), quanto de aumento (ANAGNOSTIS et al., 2016) de apo A-I na pós-menopausa foram observadas.

Neste trabalho foi observada associação significativa de baixos níveis séricos de estradiol ( $\leq 40$  pg/mL) com aumento de TG, CT, LDL-c e não HDL-c. Por outro lado, não foi encontrada associação de estradiol com HDL-c, apo A-I e apo B.

Os mecanismos pelos quais hormônios femininos interferem no metabolismo lipídico têm sido amplamente investigados.

Sabe-se que os níveis de estradiol nas mulheres tendem a diminuir à medida que os estágios da menopausa progridem, e permanecem baixos na pós-menopausa (BURGER et al., 2007; RANDOLPH et al., 2011). Dessa forma, concentrações de estradiol significativamente menores em mulheres PM já foram descritas (BERG et al., 2004; MESALIC et al., 2008; REDDY KILIM; CHANDALA, 2013). As mulheres PM têm um risco maior de DCV do que aquelas na pré-menopausa, em parte devido à esta deficiência de estrogênio que leva a alterações lipídicas, como aumento dos níveis séricos das lipoproteínas aterogênicas (TG, CT, LDL) e diminuição da não aterogênica (HDL) (REDDY KILIM; CHANDALA, 2013). Embora o mecanismo subjacente às mudanças nos perfis lipídicos e de apolipoproteínas que ocorrem durante os EER ainda têm que ser melhor elucidado, sabe-se que alterações nas atividades de algumas enzimas chave podem estar

envolvidas neste processo. Como destacado anteriormente, o estrogênio endógeno tem um efeito supressor sobre a atividade da lipase hepática; sendo que baixos níveis deste hormônio podem estar relacionados à alta atividade da lipase hepática (BERG et al., 2001; CHOI et al., 2015). Por sua vez, a alta atividade da lipase hepática leva ao aumento de LDL pequena e densa, que está associada a um risco aumentado de DCV. Além disso, o estrogênio contribui para a regulação da lipoproteína lipase, que é a enzima responsável pela metabolização dos TG de quilomicrons e de VLDL-c. Portanto, a diminuição do estrogênio durante a TM e a PM pode resultar na desregulação da lipoproteína lipase (CHATTERJEE; SPARKS, 2011; CHOI et al., 2015). Alguns autores também propuseram que o estrogênio pode aumentar o número de receptores de LDL-c no fígado (REDDY KILIM; CHANDALA, 2013; FONSECA; DA SILVA; FERREIRA, 2017).

Assim, o hipoestrogenismo após a menopausa contribui para a hipertrigliceridemia, baixo HDL-c e uma predominância LDL pequena e densa (FONSECA; DA SILVA; FERREIRA, 2017). Cui e colaboradores (2016) também mostraram que LDL-c foi correlacionado à diminuição do estradiol e aumento da idade.

Em relação aos efeitos do estrógeno sobre as concentrações de apolipoproteínas, já foi demonstrado que a capacidade deste hormônio em reduzir as concentrações de apo B reside no aumento da depuração, e não na diminuição da síntese. Em relação à apo A, foi observado que o etinilestradiol oral aumentou as concentrações de apo A-I e apo A-II, em 27% e 17%, respectivamente, com um aumento significativo nas taxas de produção detectadas apenas para apo A-I (ANAGNOSTIS et al., 2016). No entanto, neste trabalho não foi observada diferença nos níveis séricos de apo A-I e de apo B entre os EER possivelmente pelo ponto de corte usado para o estradiol e/ou pelo baixo n amostral de mulheres em TM.

### 6.2.2 Lipoproteína (a)

Neste trabalho, os resultados mostraram concentrações crescentes de Lp(a) da FR para a PM, no entanto, esta diferença não foi significativa. Resultados similares já foram descritos (CHOI et al., 2015; CUI et al., 2016). Por outro lado, estudos indicaram que níveis significativamente elevados de Lp(a) foram

encontrados em mulheres na PM em comparação as pré-menopáusicas (JENNER et al., 1993; BERG et al., 2004; DERBY et al., 2009).

Já foi observado que os níveis de Lp(a) são menos afetados pela idade, gênero, peso e dieta do que os de outras lipoproteínas e, portanto podem permanecer relativamente mais estáveis ao longo da vida (KRONENBERG, 2016).

A relação do estrogênio com a Lp(a) e seu metabolismo ainda não está bem estabelecida, mas também parece ser dependente de antecedentes genéticos, idade e presença de outros fatores de risco (dieta, condições físicas, doenças metabólicas) (CHOI et al., 2015). Neste estudo não foi observada associação dos níveis séricos de estradiol ( $\leq 40$  pg/mL) com a Lp(a).

### 6.3 Dislipidemias

Além das concentrações séricas dos marcadores lipídicos, neste trabalho, também foi avaliada a frequência de dislipidemias. Os resultados mostraram que 46,9% das mulheres no climatério apresentaram dislipidemias. A frequência foi maior na PM do que na FR e na TM. Porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Outros estudos realizados no Brasil mostraram frequências maiores de dislipidemias em mulheres climatéricas, variando de 54% a 61% (PIAZZA et al., 2005; SANTOS et al., 2012).

No geral, há consenso na literatura em relação a maior frequência de dislipidemias nas mulheres PM (HE et al., 2012; CHOI et al., 2015), sendo esta dependente da população estudada e do critério usado na classificação, que não é uniforme (CIFKOVA; KRAJCOVIECHOVA, 2015).

Neste estudo, foi usada a classificação laboratorial, recomendada pela Diretriz Brasileira de Dislipidemia (2017), para avaliação dos tipos de dislipidemia. Foi observada associação dos EER com a hipertrigliceridemia isolada, sendo esta significativamente maior em TM e PM. Esse resultado é comparável com aquele obtido na análise das concentrações séricas de TG e sugere que o aumento dos níveis deste analito e a hipertrigliceridemia isolada ocorra mais precocemente, já na TM e prossiga na PM. Como explicado anteriormente, este resultado é esperado, pois os níveis de estrogênio interferem na atividade da lipase lipoproteica, enzima importante no metabolismo dos TG.

Por outro lado, a hipercolesterolemia isolada e os níveis séricos de LDL-c elevados foram mais frequentes na PM do que na FR e na TM, sugerindo que esta alteração seja mais tardia. No entanto, destaca-se que a hipertrigliceridemia favorece a formação de LDL-c pequena e densa, mais aterogênica.

No geral, HDL-c baixo isolado ou associado a hipertrigliceridemia e/ou hipercolesterolemia foi o tipo de dislipidemia mais frequente neste estudo, o que levou ao interesse em uma análise dos subgrupos HDL-c baixo isolado e HDL-c baixo associado. Esta análise mostrou que HDL-c baixo isolado foi significativamente menos frequente na PM, enquanto inversamente a frequência de HDL-c baixo associado foi maior na PM. Este resultado sugere que a dislipidemia em mulheres no climatério possa se iniciar com baixo HDL-c isolado, seguido de hipertrigliceridemia isolada e evoluir para alterações associadas envolvendo LDL-c e não HDL-c. O entendimento desta evolução seria importante para a prevenção e tratamento. Estudos populacionais mais extensos e utilizando a classificação laboratorial de dislipidemias seriam importantes para melhor entender esta evolução, considerando que este conhecimento é relevante para a intervenção, visando retardar as dislipidemias, que são enfermidades comuns em mulheres climatéricas. Os resultados deste trabalho indicam que, inicialmente, atenção deve ser voltada aos níveis séricos de HDL-c e de TG de mulheres que se aproximam do climatério, buscando monitoramento constante destes analitos e seu controle.

A análise da associação das dislipidemias com os baixos níveis de estradiol ( $\leq 40$  pg/mL) mostrou que a frequência dos tipos de dislipidemia foi, no geral, maior em mulheres com estradiol baixo ( $\leq 40$  pg/mL), a exceção de HDL-c baixo isolado que foi mais frequente quando as concentrações de estradiol foram mais elevadas ( $> 40$  mg/dL).

A comparação da frequência dos tipos dislipidemia entre os estudos é dificultada porque não há padronização do critério usado para a classificação (CIFKOVA; KRAJCOVIECHOVA, 2015). Piazza e colaboradores (2005) também relataram maior frequência de HDL-c baixo em mulheres climatéricas, mas sem observar os EER.

#### 6.4 Síndrome Metabólica, Índices Aterogênicos e Risco Cardiovascular

Neste trabalho o risco cardiovascular foi avaliado pela SM, pelos índices aterogênicos e pelo ERG.

Foi observado que a frequência de SM foi alta (32,8%) e significativamente maior na PM. Mulheres em PM tiveram duas vezes mais risco de apresentar SM do que aquelas em FR. Adicionalmente, concentrações reduzidas de estradiol ( $\leq 40$  pg/mL) foram associadas ao desenvolvimento de SM. Na literatura encontra-se grande variabilidade quanto à frequência de SM. Essa diferença pode ser atribuída a diversos fatores, dentre eles, às características da população estudada e também os critérios diagnósticos adotados (BEN ALI et al., 2014; SAAD et al., 2014). Outros pesquisadores também encontraram maior frequência de SM na PM (ESHTIAGHI; ESTEGHAMATI; NAKHJAVANI, 2010; BEN ALI et al., 2014; SAAD et al., 2014), independente do critério utilizado na avaliação.

Estudo anterior realizado em Ouro Preto-MG encontrou associação da SM com o *status* menopausal, sendo a CC o componente individual mais alterado (GOUVEA, 2016). Alguns estudos vêm mostrando a associação da antropometria com marcadores lipídicos em mulheres climatéricas (CHOI et al., 2015; CUI et al., 2016). A relação de IMC e CC com os parâmetros lipídicos nos EER não foi realizada neste estudo, mas poderia ser um ponto a ser avaliado posteriormente.

Neste trabalho foi encontrada associação significativa dos índices CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, apo B/apo A-I e AIP com os EER, sendo os valores maiores na PM. Este resultado foi compatível com o encontrado na análise do perfil lipídico e de apolipoproteínas. Como era de se esperar, os índices que contém LDL-c e apo B foram menores na FR e TM comparativamente a PM, enquanto aqueles que têm CT e TG foram menores na FR do que na TM e PM. A continuidade deste trabalho, com o acompanhamento das participantes em estudos de coorte considerando os eventos em longo prazo seria importante para determinação do melhor índice aterogênico e de risco cardiovascular para avaliação nos diferentes EER.

Resultados similares foram obtidos em outros estudos para os índices aterogênicos CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c (CHANG et al., 2000; ZHOU et al., 2010; REDDY KILIM; CHANDALA, 2013; PARDHE et al., 2017). Por outro lado, Berg e colaboradores (2004) não observaram diferenças de CT/HDL-c em mulheres pré e pós-menopausa. Foram encontrados poucos estudos que avaliaram o índice

apoB/apo A-I e AIP em mulheres climatéricas. Anagnostis e colaboradores (2016) também descreveram que a relação apo B/apo A-I foi significativamente maior na pós-menopausa em comparação com mulheres na pré-menopausa. Em outro estudo que utilizou a classificação do STRAW+10 para classificação das participantes, foi observado que a razão apo B/apo A-I foi maior na PM, de forma similar ao encontrado no presente estudo, porém sem diferença significativa entre os grupos (CHOI et al., 2015).

Em relação ao AIP, assim como foi observado neste trabalho, Nwagha e colaboradores (2010) relataram aumento estatisticamente significativo em mulheres pós-menopáusicas quando comparadas com as pré-menopausa. Em um estudo realizado no Brasil, a média do AIP em mulheres pós-menopausadas foi maior ( $0,1 \pm 0,3$ ) (ORSATTI et al., 2008) do que a observada nesse estudo ( $-0,039 \pm 0,294$ ). Provavelmente, esse índice mais elevado é consequência da amostra avaliada por Orsatti e colaboradores (2008) ter sido constituída apenas de mulheres sedentárias que apresentavam sobrepeso e obesidade central.

Em relação a classificação do risco cardiovascular, os índices CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, AIP e o ERG apresentaram associação com os EER, sendo que as mulheres na PM apresentaram maior frequência de risco alto de desenvolvimento de DCV. O risco intermediário/alto estimado pelo AIP e ERG também foi associado às mulheres que exibiam baixos níveis de estradiol ( $\leq 40$  pg/mL). Estudos brasileiros com mulheres climatéricas relataram frequências ainda maiores de mulheres em alto risco segundo estimativa pelos índices CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c do que observado neste estudo. Um trabalho realizado em Pinheiral-RJ mostrou que 45% e 50% das voluntárias apresentavam risco elevado de desenvolver DCV segundo a relação CT/HDL-c e LDL/HDL-c, respectivamente (MIRANDA et al., 2013). Em Campinas-SP, de 518 mulheres entre 45 e 65 anos, 60,2% apresentaram CT/HDL-c  $> 4,0$  enquanto 34,0% apresentaram LDL-c/HDL-c  $> 3,5$  (RASKIN et al., 2003). A diferença entre as frequências observadas pode estar relacionada aos diferentes pontos de corte utilizados: neste estudo definimos como alto risco valores  $> 4,5$  para CT/HDL-c e  $> 3,0$  para LDL-c/HDL-c (MILLÁN et al., 2009).

A associação da PM com os índices aterogênicos também já tinha sido descrita anteriormente (LEJSKOVÁ et al., 2012). O aumento significativo dos índices CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e apo B/apo A-I na PM e quando os níveis séricos de

estradiol foram  $\leq 40$  pg/mL reforçam a relação do hipoestrogenismo com o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Um estudo transversal, com mulheres tailandesas na peri e na pós-menopausa, observou que o AIP obteve uma correlação significativa para prever a espessura da íntima-média da parede da artéria carótida. E concluiu que AIP elevado na menopausa pode indicar risco maior de eventos cardiovasculares, apesar de não haver diferença nos fatores de risco comuns de DCV, como parâmetros do perfil lipídico (NIMKUNTOD; TONGDEE, 2016).

Em São Luís-MA, mulheres climatéricas com idade entre 40 e 65 anos apresentaram frequência maior de alto risco cardiovascular pelo ERG (72,5%) (SOUSA, 2014) do que o observado no presente trabalho (19,1%). Essa diferença pode ser devido ao predomínio de mulheres na pós-menopausa (74,5%) e também pela utilização de métodos que identificam fatores agravantes, como espessura médio intimal de carótidas e índice tornozelo braquial, que quando presentes reclassificam o risco para o nível imediatamente superior. Outro estudo brasileiro, realizado em Maringá-PR, revisou o prontuário de 1999 mulheres com idade acima de 20 anos. Apesar da amostra não ser constituída apenas de mulheres climatéricas, a média de idade foi de  $58,2 \pm 17,0$  anos, sendo a maioria (84%) com idade  $\geq 40$  anos. Foi observado que, assim como mostrado neste trabalho, o risco estimado pelo ERG aumenta conforme o avanço da idade (DE MARCHI, 2015).

## 6.5 Pontos fortes e limitações

Este foi o primeiro estudo com mulheres climatéricas brasileiras que avaliou conjuntamente perfil lipídico, apolipoproteínas, Lp(a), índices aterogênicos e de risco cardiovascular, de acordo com os EER definidos em STRAW+10. Além disso, foi avaliado o tipo de dislipidemia pela classificação recomendada na Diretriz Brasileira de Dislipidemias (2017). Os procedimentos laboratoriais usados neste estudo garantiram a qualidade dos resultados, e a relativa homogeneidade entre as participantes minimizou a probabilidade de confundimento por variáveis como nível socioeconômico e comportamental.

No entanto, algumas limitações precisam ser consideradas. Primeiro, o n amostral foi pequeno, o que pode ter reduzido o poder estatístico de algumas análises. Segundo, trata-se de um estudo transversal onde não foi avaliada

diretamente a aterosclerose subclínica devido ao alto custo das metodologias diagnósticas, assim, não foi possível relacionar o risco estimado pelos índices aterogênicos com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Terceiro, o número de mulheres no grupo TM foi pequeno e não foi possível avaliar separadamente mulheres em TM inicial e tardia, o que poderia ser importante para melhor entendimento das alterações lipídicas que ocorrem neste período de transição.

Mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos relacionados às alterações nas lipoproteínas nos diferentes EER, principalmente na TM, e sua associação com outros fatores de risco cardiovascular, como obesidade central, característica marcante de mulheres no climatério.

## 6.6 Considerações finais

Os resultados deste estudo mostraram:

- Perfil lipídico e de apolipoproteínas mais aterogênico em mulheres em TM e PM do que naquelas em FR.
- Maior risco cardiovascular na PM.
- FR significativamente associada à redução de HDL-c isolado.
- TM associada à elevação nas concentrações de TG e de CT, à diminuição dos níveis séricos de estradiol, bem como à hipertrigliceridemia isolada.
- PM associada ao aumento nos níveis séricos de TG, CT, LDL-c, apo B, não HDL-c, à diminuição da concentração de estradiol, à maior frequência de SM e dislipidemias, além da elevação dos índices aterogênicos e de risco cardiovascular.
- HDL-c, apo A-I e Lp(a) não foram estatisticamente associados aos EER nem aos níveis séricos de estradiol.
- As alterações lipídicas encontradas, bem como a presença de diferentes tipos de dislipidemias, de SM e aumento do risco cardiovascular (AIP e ERG) foram associadas aos níveis de estradiol, ou seja, ao hipoestrogenismo que inicia na TM e se estabelece na PM.
- Considerando que as alterações observadas nas lipoproteínas podem ser modificadas pelo monitoramento, conscientização e mudança no estilo de vida, os resultados deste estudo sugerem que a adoção de estratégias de intervenção precoce, com atenção inicial aos níveis séricos de TG e de HDL-c, a serem

implementadas antes da transição menopausal, sejam necessárias para reduzir o risco cardiovascular e melhorar a qualidade e expectativa de vida de mulheres pós menopausa.

– A avaliação de subclasses de HDL poderia ser interessante para melhor entender a associação deste analito com os EER.

## **7 CONCLUSÃO**

Lipoproteínas, índices aterogênicos e risco cardiovascular de mulheres climatéricas foram associados aos EER e aos níveis séricos de estradiol, com progressão para um perfil mais aterogênico e de maior risco de DCV da fase reprodutiva para a pós-menopausa.

## 8 REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005.

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiologic and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

ANAGNOSTIS, P. et al. Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. **Clin Endocrinol(Oxf)**, v. 85, n. 5, p. 733-740, Nov. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016** / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4.ed, São Paulo, SP: 2016.

AVIS, N. E.; BROCKWELL, S.; COLVIN, A. A universal menopausal syndrome? **Am J Med**, v. 118, n. 12, p. 37-46, 2005.

BEISIEGEL, U. Lipoprotein metabolism. **Eur Heart J**, v. 19, supl. A, p. A20-A23, 1998.

BEN ALI, S. et al. Menopause and Metabolic Syndrome in Tunisian Women. **Biomed Res Int**, v. 2014, 7 p., 2014.

BEN ALI, S. et al. Postmenopausal hypertension, abdominal obesity, apolipoprotein and insulin resistance. **Clin Exp Hypertens**, v. 38, n. 4, p. 370-374, 2016.

BERG, G. A. et al. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. **Menopause**, v. 8, n. 1, p. 51-57, 2001.

BERG, G. et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition: Effects of hormones, age and fat distribution. **Horm Metab Res**, v. 36, n. 4, p. 215-220, 2004.

BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 2, p. 168-175, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério/ Menopausa**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 192 p., 2008.

BROWN, W. J.; MISHRA, G. D.; DOBSON, A. Changes in physical symptoms during the menopause transition | SpringerLink. **Int J Behav Med**, v. 9, n. 1, p. 53-67, 2002.

BURGER, H. G. et al. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. **Human Reproduction Update**, v. 13, n. 6, p. 559-565, 2007.

BURT, V. L. et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. **Hypertension**, v. 25, n. 3, p. 305-313, Mar. 1995.

CASTELLI, W. P. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. **Am J Med**, v. 76, n. 2a, p. 4-12, Feb. 1984.

CHAE, C. U.; DERBY, C. A. The menopausal transition and cardiovascular risk. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 38, p. 477-488, 2011.

CHANG, C. J. et al. Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women. **In J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, n. 12, p. 1699-1704, Dec. 2000.

CHANG, H. C. et al. HDL and associated factors stratified by sex and menopausal status: results from a community-based survey in Taiwan. **Oncotarget**, v. 9, n. 23, p. 16354-16367, Mar. 2018.

CHATTERJEE, C.; SPARKS, D. L. Hepatic Lipase, High Density Lipoproteins, and Hypertriglyceridemia. **The American Journal of Pathology**, v. 178, n. 4, p. 1429-1433, 2011.

CHATURVEDI, N. Ethnic differences in cardiovascular disease. **Heart**, v. 89, n. 6, p. 681-686, 2003.

CHEN, J. Y. et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. **Biomed Pharmacother**, v. 97, p. 423-428, 2018.

CHOI, Y. et al. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. **Maturitas**, v. 80, n. 4, p. 399-405, Apr. 2015.

CIFKOVA, R.; KRAJCOVIECHOVA, A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. **Curr Cardiol Rep**, v. 17, n. 7, 10 p., 2015.

COLLINS, P. et al. Cardiovascular risk assessment in women: an update. **Climacteric**, v. 19, p. 329-336, 2016.

COYLEWRIGHT, M.; RECKELHOFF, J. F.; OUYANG, P. Menopause and hypertension: an age-old debate. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 952-959, Apr. 2008.

CUI, Y. et al. The pattern of lipids and lipoproteins during the menopausal transition in Chinese women. **Climacteric**, v. 19, n. 3, p. 292-298, June 2016.

CURRIE, H.; WILLIAMS, C. Menopause, cholesterol and cardiovascular disease. **US Cardiology**, v. 5, n. 1, p. 12-14, 2008.

D' AGOSTINO, R. B. Sr et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743-753, 2008.

DE CARVALHO, Maria Helena Catelli (Ed). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 84, supl. 1, p. 3-28, 2005.

DE KAT, A. C. et al. Unraveling the associations of age and menopause with cardiovascular risk factors in a large population-based study. **BMC Med**, v.15, n.2, p. 1-11, Jan. 2017.

DE MARCHI, R. **Risco cardiovascular em mulheres na pré e pós-menopausa**. 2015. 55f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, 2015.

DERBY, C. A. et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. **Am J Epidemiol**, v. 169, p. 1352-1361, 2009.

DO, K. A. et al. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. **Am J Epidemiol**, v. 151, n. 6, p. 584-593, 2000.

DOBIASOVA, M.; FROHLICH, J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER<sub>HDL</sub>). **Clin Biochem**, v. 34, n. 7, p. 583-588, 2001.

DOBIASOVA, M. AIP- atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. **Vnitr Lek**, v. 52, n. 1, p. 64-71, Jan. 2006.

EL KHOUDARY, S. R. HDL and the menopause. **Curr Opin Lipidol**, v. 28, n. 4, p. 328-336, 2017.

ENAS, E. A. et al. Elevated lipoprotein(a) - a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. **Dis Mon**, v. 52, n. 1, p. 5-50, Jan. 2006.

ESHRE, C. W. G. Perimenopausal risk factors and future health. **Hum Reprod Update**, v. 17, n. 5, p. 706-717, 2011.

ESHTIAGHI, R.; ESTEGHAMATI, A.; NAKHJAVANI, M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. **Maturitas**, v. 65, n. 3, p. 262-266, Mar. 2010.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 2, supl. 1, 76 p., 2017.

FERNANDES, C.E. et al. Consenso da (SOBRAC) Associação Brasileira de Climatério: **Terapêutica hormonal na peri e na pós menopausa**. Consenso da SOBRAC: Associação Brasileira de Climatério, 2004.

FERNANDES, C.E. et al. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arq Bras Cardiol**, v. 91, n. 1, supl. 1, 23 p., 2008.

FERREIRA, S. **Prevalência e distribuição espacial dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em Ouro Preto, Minas Gerais (2001): Projeto Corações de Ouro Preto**. 2004. 113f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, 2004.

FONSECA, A. M. D. et al. Saúde de brasileiras acima dos 65 anos de idade. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 39, n. 11, p. 608-613, 2017.

FONSECA, M. I. H.; DA SILVA, I. T.; FERREIRA, S. R. G. Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? **Diabetol Metab Syndr**, v. 9, n. 22, p. 1-13, 2017.

FROHLICH, J.; DOBIASOVA, M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. **Clin Chem**, v. 49, n. 11, p. 1873-1880, Nov. 2003.

GASEVIC, D.; ROSS, E. S.; LEAR, S. A. Ethnic Differences in Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review of North American Evidence. **Can J Cardiol**, v. 31, n. 9, p. 1169-1179, Sept. 2015.

GIMBRONE, M. A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circ Res**, v. 118, n. 4, p. 620-636, 2016.

GO, A.S. et al. Heart disease and stroke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n. 1, p. e6-e245, 2013.

GOUVEA, T. M. **Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em mulheres no climatério**. 2016. 88f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Ouro Preto, 2016.

GRAHAM, I. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). **Eur Heart J**, v. 28, n. 19, p. 2375-2414, Oct. 2007.

GREENE, J. G. Constructing a standard climacteric scale. **Maturitas**, v. 29, n. 1, p. 25-31, 1998.

GREER, I. A.; GINSBERG, J.; FORBES, C. D. **Women's vascular health**. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007.

GRUNDY, S. M. et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. **J Clin Lipidol**, v. 8, n. 1, p. 29-60, 2014.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. **Trends Cardiovasc Med**, v. 26, n. 4, p. 364-373, May 2016.

HARLOW, S. D. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. **Climacteric**, v. 15, n. 2, p. 105-114, Apr. 2012.

HARVEY, P. Oestrogen and vascular disease. **Aust N Z J Med**, v. 29, n. 3, p. 473-479, June 1999.

HAUSER, G. A. et al. Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). **Zentralbl Gynakol**, v. 116, n. 1, p. 16-23, 1994.

HE, L. et al. Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: A population-based study. **Maturitas**, v. 72, n. 2, p. 132-138, 2012.

HEINEMANN, K. et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review. **Health Qual Life Outcomes**, v. 2, n. 45, p. 1-8, 2004.

IBGE. **Sinopse do Censo Demográfico 2010**. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, RJ, 261 p., 2011.

IBGE. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2015**. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, RJ, 108 p., 2016.

IGWEH, J. C.; NWAGHA, I. U.; OKARO, J. M. The effects of menopause on the serum lipid profile of normal females of South East Nigeria. **Niger J Physiol Sci**, v. 20, n. 1-2, p. 48-53, 2005.

JENNER, J. L. et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels: The Framingham Offspring Study. **Circulation**, v. 87, n. 4, p. 1135-1141, Apr. 1993.

Jl, M. X.; YU, Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. **Chronic Dis Transl Med**, v. 1, n. 1, p. 9-13, 2015.

KALLEN, A. N.; PAL, L. Cardiovascular disease and ovarian function. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 23, n. 4, p. 258-267, 2011.

KAMILOS, M.F.; BORRELLI, C.L. Nova opção terapêutica na síndrome geniturinária da menopausa: estudo piloto utilizando radiofrequência fracionada microablativa. **einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 445-451, out. 2017.

KANNEL, W. B.; CASTELLI, W. P.; GORDON, T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. **Ann Intern Med**, v. 90, n. 1, p. 85-91, Jan. 1979.

KASTELEIN, J. J. et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. **Circulation**, v. 117, n. 23, p. 3002-3009, June 2008.

KRONENBERG, F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. In: (Ed.). **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 30, p. 87-100, 2016.

KUPPERMAN, H. S. et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 13, n. 6, p. 688-703, June 1953.

LEJSKOVÁ, M. et al. Natural Postmenopause Is Associated With an Increase in Combined Cardiovascular Risk Factors. **Physiol. Res**, v. 61, p. 587-596, 2012.

LIMA, L. M.; CARVALHO, M.; SOUSA, M. O. Índice apo B/apo A-I e predição de risco cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 6, p. 187-190, jun. 2007.

MAFRA, F.; OLIVEIRA, H. Avaliação do risco cardiovascular: metodologias e suas implicações na prática clínica. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 24, n. 3, p. 391-400, 2008.

MARTIN, S. S. et al. Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels From the Standard Lipid Profile. **JAMA**, v. 310, n. 19, p. 2061-2068, Nov. 2013.

MATOS, G. S. R. **Estágio menopausal e níveis hormonais no desempenho muscular e funcional em mulheres de meia idade: um estudo transversal**. 2014. 74f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2014.

MATTHEWS, K. A. et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 25, p. 2366-2373, Dec. 2009.

MESALIC, L. et al. Correlation between hormonal and lipid status in women in menopause. **Bosn J Basic Med Sci**, v. 8, n. 2, p. 188-192, 2008.

MILLÁN, J. et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. **Vascular Health and Risk Management**, v. 5, p.757-765, 2009.

MIRANDA, M. D. P. et al. Caracterização do Perfil Antropométrico, Lipídico e Dietético de Mulheres no Climatério Associados com o Risco de Doenças Cardiovasculares. **Cadernos UniFOA**, v. 8, n. 1, p. 123-131, 2013.

MUDAU, M. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. **Cardiovasc J Afr**, v. 23, n. 4, p. 222-231, 2012.

NELSON, H. D. Menopause. **Lancet**, v. 371, p. 760-770, 2008.

NIMKUNTOD, P.; TONGDEE, P. Atherosclerotic Index and Traditional Anthropometry for Predicting Carotid Intima Media Thickness in Perimenopausal/Menopausal Women. **J Med Assoc Thai**, v. 99, supl. 7, p. S93-S98, Oct. 2016.

NWAGHA, U. I. et al. Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. **Afr Health Sci**, v. 10, n. 3, p. 248-252, Sept. 2010.

OLIVEIRA, P. G. **Composição corporal de mulheres no climatério**. 2017. 85f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.

ORSATTI, F. L. et al. Indicadores antropométricos e as doenças crônicas não transmissíveis em mulheres na pós-menopausa da região Sudeste do Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n. 4, p. 182-189, 2008.

PALACIOS, S. et al. Age of menopause and impact of climateric symptoms by geographical region. **Climateric**, v. 13, p. 419-428, 2010.

PANDEY, S. et al. Menopause and metabolic syndrome: A study of 498 urban women from western India. **J Midlife Health**, v. 1, n. 2, p. 63-69, July 2010.

PARDHE, B. D. et al. Elevated cardiovascular risks among postmenopausal women: a community based case control study from nepal. **Biochemistry Research International**, v. 2017, 5 p., 2017.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 2, p. 172-181, 2014.

PIAZZA, I. P.; DE LORENZI, D. R. S.; SACIOTO, B. Avaliação do risco cardiovascular entre mulheres climatéricas atendidas em um Programa de Saúde da Família. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 26, n. 2, p. 220-229, 2005.

POTTHOFF, P. et al. The Menopause Rating Scale (MRS II): methodological standardization in the German population. **Zentralbl Gynakol**, v. 122, n. 5, p. 280-286, 2000.

RAMJEE, V.; SPERLING, L. S.; JACOBSON, T. A. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. **J Am Coll Cardiol**, v. 58, n. 5, p. 457-463, July 2011.

RANDOLPH, J. F. et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: Effect of age at the final menstrual period. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 3, p. 746-754, 2011.

RASKIN, D. B. F. et al. Perfil antropométrico, estado menopausal e alterações metabólicas associadas à doença cardiovascular. **Rev. Ciênc. Méd.**, v. 12, n. 3, p. 215-226, 2003.

REDDY KILIM, S.; CHANDALA, S. R. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women. **J. Clin Diagn Res**, v. 7, n. 8, p. 1596-1598, Aug. 2013.

SAAD, M. A. N. et al. Prevalência de Síndrome Metabólica em Idosos e Concordância entre Quatro Critérios Diagnósticos. **Arq Bras Cardiol**, v. 102, n. 3, p. 263-269, 2014.

SAEEDI, R.; FROHLICH, J. Lipoprotein (a), an independent cardiovascular risk marker. **Clin Diabetes Endocrinol**, v. 2, n. 7, p. 1-6, 2016.

SANDHU, P. K. et al. Lipoprotein Biomarkers and Risk of Cardiovascular Disease: A Laboratory Medicine Best Practices (LMBP) Systematic Review. **J Appl Lab Med**, v. 1, n. 2, p. 214-229, Sept. 2016.

SANTORO, N.; EPPERSON, C. N.; MATHEWS, S. B. Menopausal symptoms and their management. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 44, n. 3, p. 497-515, 2015.

SANTOS, R. D. S. et al. Perfil do estado de saúde de mulheres climatéricas. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 45, n. 3, p. 310-317, 2012. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47664>>. Acesso em: 04 de junho de 2018.

SERPA, M. A. et al. Fatores associados à qualidade de vida em mulheres no climatério. **Reprodução e climatério**, v. 31, n. 2, p. 76-81, 2016.

SNIDERMAN, A. D. et al. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. **J Intern Med**, v. 259, n. 5, p. 455-461, May 2006.

SNIDERMAN, A. D. et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 4, n. 3, p. 337-345, 2011.

SOULES, M. R. et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). In: (Ed.). **Fertil Steril**. United States, v. 76, p. 874-878, 2001.

SOUSA, S.M.B. **Associação de dados clínicos e métodos não invasivos na detecção de aterosclerose no climatério**. 2014. 100f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, 2014.

SWAPNALI, R.K.; KISAN, R.; MURTH, D.S. J. Effect of Menopause on Lipid Profile and Apolipoproteins. **Al Ameen J Med Sci**, v. 4, n. 3, p. 221-228, 2011.

SZMUILOWICZ, E. D. et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. **Menopause**, v. 18, n. 6, p. 603-610, June 2011.

THURSTON, R. C. et al. Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause. **Obstet Gynecol**, v. 119, n. 4, p. 753-761, Apr. 2012.

USORO, C. A. O. et al. Lipid profile of postmenopausal women in Calabar, Nigeria. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 5, n. 1, p. 79-82, 2006.

UTIAN, W. H. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. **Climacteric**, v. 2, p. 284-286, 1999.

WALLDIUS, G. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. **Lancet**, v. 358, n. 9298, p. 2026-2033, Dec. 2001.

WANG, Q. et al. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. **BMC Med**, v. 16, n. 17, p. 1-12, Feb. 2018.

WOODARD, G. A. et al. Lipids, menopause and early atherosclerosis in SWAN heart women: menopausal transition and lipids. **Menopause**, v. 18, n. 4, p. 376-384, 2011.

WHO. Dept. of Noncommunicable Disease Surveillance. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.

WHO. **Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control**. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva, 2011.

WHO. **Global Health Estimates 2016**: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Disponível em: <[http://www.portal.pmnch.org/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.portal.pmnch.org/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/)>. Acesso em: 22 de junho de 2018.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v. 101, n. 4, supl. 1, 20 p., 2013.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-952, Sept. 2004.

ZHOU, J. L. et al. Serum lipid profile changes during menopausal transition in chinese women: a community-based cohort study. **Menopause**, v. 17, n. 5, p. 997-1003, 2010.

## 9 ANEXOS

### ANEXO I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Observação:** Este documento lhe dará as informações necessárias para ajudá-la a decidir se você deseja participar ou não desse estudo. Ele permitirá uma compreensão acerca das razões científicas desse estudo, bem como sobre seus direitos e responsabilidades no caso de decidir participar do mesmo.

Você está sendo convidada a participar do projeto “**ASPECTOS CLÍNICOS, SOCIOECONÔMICOS, PSICOSSOCIAIS E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO**” que busca conhecer as condições de vida e saúde de mulheres residentes na sede do município de Ouro Preto, e que estejam com idade entre 40 e 65 anos. Para isto será necessário realizar algumas perguntas a respeito da sua saúde e das suas atividades, sendo nosso objetivo conhecer a relação de algumas situações, sintomas e atitudes das mulheres quanto à menopausa. Para isto, vamos avaliar os sintomas e qualidade de vida, peso, altura, circunferência de cintura, pressão arterial e realizar exames de sangue.

Inicialmente você será entrevistada por profissional ou aluno treinado. As perguntas da entrevista se referem aos seus dados pessoais (idade, data de nascimento, endereço, telefone, doenças, medicamentos, hábitos de vida, etc), a seu histórico familiar de doenças, a sintomas relacionados à fase de climatério/menopausa e a fatores associados com problemas ósseos (osteoporose) e com sua qualidade de vida. Tudo que você responder será estritamente confidencial, as informações coletadas das participantes do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Além disso, será medida pressão arterial, peso, altura e circunferência de cintura.

Posteriormente, será coletada uma amostra de 10,0 mL de sangue de seu braço, após jejum de 12 a 14 horas, destinada a dosagem de glicose, colesterol total e frações, triglicérides, ácido úrico, cálcio, fosfatase alcalina, creatinina, ureia, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e os hormônios da tireoide (TSH e T4 livre). O sangue coletado não utilizado será descartado e não será aproveitado em outros estudos. Para a realização destes exames é necessário você ficar de jejum por 12 a 14 horas, sendo permitida a ingestão de água. As possibilidades de riscos à sua saúde durante a execução deste trabalho serão mínimas, uma vez que a coleta de sangue será feita dentro das normas estabelecidas pelo laboratório, com material descartável (seringas, agulhas e luvas). É importante salientar que para a coleta de sangue basta uma simples punção na veia de seu braço, a qual não é dolorosa quando feita com técnica adequada. O procedimento será realizado por profissional altamente qualificado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. Além disso, todo o material sujo proveniente da manipulação do sangue será devidamente esterilizado antes do descarte e lavagem. As medidas de peso e altura serão feitas com os cuidados necessários para que você não corra risco de escorregar e cair. Será necessário tomar um pouco do seu tempo (cerca de 20 minutos) para a aplicação de questionários.

Os resultados dos exames laboratoriais serão devolvidos a você por profissional de saúde ligado ao projeto e, caso seja necessário, você será encaminhada a consulta médica. Estes resultados podem permitir a detecção precoce de alguma patologia. Você poderá participar de atividades educativas que informarão e ajudarão a esclarecer dúvidas sobre o climatério/menopausa. Os dados obtidos servirão para a elaboração de um banco de dados e poderá contribuir para o desenvolvimento de propostas voltadas para a mulher climatérica, com vistas a promover um envelhecimento feminino mais sadio e com maior qualidade de vida.

Sua participação nesse projeto é voluntária. A qualquer momento, você poderá recusar-se a continuar a entrevista, a responder perguntas específicas ou mesmo retirar seu consentimento, sem que isto cause qualquer prejuízo em relação às etapas do projeto que você participou ou ao seu atendimento pela Unidade de Saúde Municipal. **Vocês não serão remunerados e nem terão gastos**

**por sua participação na pesquisa, mas se tiverem, serão ressarcidos pela coordenadora ou serão indenizados caso comprovado danos ou prejuízos decorrentes da pesquisa.**

Os dados/resultados gerados neste projeto de pesquisa serão armazenados em um computador, **protegido por senha, na sala G2** da professora Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo, coordenadora deste estudo, na Escola de Farmácia da UFOP, localizada no campus da Universidade Federal de Ouro Preto, Bauxita, Ouro Preto, por um período mínimo de 5 (cinco) anos.

Você poderá esclarecer qualquer dúvida sobre o projeto com a **coordenadora e responsável** por este projeto, professora Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo, de segunda a sexta-feira, de 8:00h às 11:00h e de 13:00h às 17:00h horas, no Departamento de Análises Clínicas, Escola de Farmácia, UFOP, campus universitário, telefone (31) 3559-1096. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto no Campus Universitário, Morro do Cruzeiro, ICEB II, sala 29, pelos telefones (31) 3559-1368 ou pelo e-mail propp@ufop.br

#### PROTOCOLO DE ACEITE

Fui informada dos objetivos do projeto **“ASPECTOS CLÍNICOS, SOCIOECONÔMICOS, PSICOSSOCIAIS E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO”** de maneira clara e detalhada. Esclareci minhas dúvidas e sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações.

Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com a professora Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo (coordenadora), pelo telefone (31) 3559-1096 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFOP, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário – Morro do Cruzeiro - Tel.: (31) 3559-1368 - e-mail: cep@propp.ufop.br.

Eu, \_\_\_\_\_ declaro que, após convenientemente esclarecido e ter entendido o que me foi explicado, aceito participar da pesquisa.

Ouro Preto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

\_\_\_\_\_  
Documento de identidade

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador orientador

## ANEXO II. Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
OURO PRETO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ASPECTOS CLÍNICOS, SOCIOECONÔMICOS, PSICOSSOCIAIS E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO

**Pesquisador:** Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56312916.8.0000.5150

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ouro Preto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.609.426

#### Apresentação do Projeto:

De acordo com os pesquisadores: " O presente trabalho será um estudo a ser realizado com mulheres no climatério residentes em Ouro Preto, Minas Gerais. Será realizado no período de julho de 2016 a julho de 2018 e contará com o apoio logístico da Secretaria Municipal de Saúde de Ouro Preto. A população estimada do município é de 70.281 habitantes, sendo que 60% desses residem na área urbana. A cidade possui 17.059 domicílios, distribuídos na região urbana e em 12 distritos. Nesse município existem 20 Equipes de Saúde da Família(ESF), com cobertura de 98% da população. A população feminina corresponde a 51,2%, ou seja, 36.004 mulheres. Destas, 10.212 estão na faixa etária de 40 a 65 anos. A escolha das participantes obedecerá ao critério de proporcionalidade em relação à população cadastrada em cada Equipe de Saúde da Família. As participantes serão submetidas a entrevista, avaliações clínicas, antropométricas e laboratoriais."

#### Objetivo da Pesquisa:

De acordo com os pesquisadores: " Avaliar os aspectos clínicos, socioeconômicos, psicossociais e qualidade de vida no climatério.

Objetivo Secundário:

- Avaliar clinicamente as mulheres e aferir a presença e intensidade de sintomas climatéricos- Caracterizar as mulheres quanto à condição socioeconômica

**Endereço:** Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP

**Bairro:** Campus Universitário

**CEP:** 35.400-000

**UF:** MG

**Município:** OURO PRETO

**Telefone:** (31)3559-1368

**Fax:** (31)3559-1370

**E-mail:** cep@propp.ufop.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 1.609.426

- Analisar os parâmetros laboratoriais e antropométricos
- Avaliar a presença e conhecimento de fatores de risco para doenças cardiovasculares e osteoporose.
- Correlacionar o hipoestrogenismo com síndrome metabólica, risco cardiovascular, metabolismo lipídico, mineral e ósseo.
- Avaliar a qualidade de vida das mulheres climatéricas, relacionada ao Índice de Kupperman (IK) e ao Questionário de Saúde da Mulher (QSM).
- Divulgar os resultados encontrados e promover ações visando maior conhecimento e compreensão de questões relacionadas ao climatério."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequado

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Adequado

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequado

**Recomendações:**

Aprovação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovação

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_722481.pdf	15/06/2016 16:38:38		Aceito
Outros	Resposta_Comite_de_Etica.pdf	15/06/2016 16:37:29	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	projeto_Comite_Etica_correcao.doc	15/06/2016 16:36:52	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto_comite_etica_2016.pdf	20/05/2016 15:20:36	Maria Ruth Gonçalves Gaede	Aceito

**Endereço:** Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP

**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 35.400-000

**UF:** MG **Município:** OURO PRETO

**Telefone:** (31)3559-1368 **Fax:** (31)3559-1370 **E-mail:** cep@propp.ufop.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 1.609.426

Investigador	projeto_comite_etica_2016.pdf	20/05/2016 15:20:36	Carrillo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao.pdf	20/05/2016 15:19:42	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	anuencia_secretaria_de_saude.pdf	20/05/2016 15:18:33	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	anuencia_lapac.pdf	20/05/2016 15:18:01	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	fatores_de_risco_cardiovasculares.pdf	20/05/2016 15:16:45	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	QSM.pdf	20/05/2016 15:15:43	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	Kuppermann.pdf	20/05/2016 15:15:22	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	IOF.pdf	20/05/2016 15:14:56	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	EVOS.pdf	20/05/2016 15:14:37	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Outros	climaterio.pdf	20/05/2016 15:14:17	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	20/05/2016 15:13:33	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	20/05/2016 15:11:58	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	20/05/2016 14:36:15	Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP

**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 35.400-000

**UF:** MG **Município:** OURO PRETO

**Telefone:** (31)3559-1368 **Fax:** (31)3559-1370 **E-mail:** cep@propp.ufop.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 1.609.426

OURO PRETO, 27 de Junho de 2016

---

**Assinado por:**  
**Núncio Antônio Araújo Sól**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Morro do Cruzeiro-ICEB II, Sala 29 -PROPP/UFOP  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 35.400-000  
**UF:** MG **Município:** OURO PRETO  
**Telefone:** (31)3559-1368 **Fax:** (31)3559-1370 **E-mail:** cep@propp.ufop.br

## ANEXO III. Ficha Clínica do Climatério

## FICHA CLÍNICA DE CLIMATÉRIO

Identificação: QV \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ PSF/UBS: \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ ( ) 45-49 ( ) 50-54 ( ) 55-60  
 Escolaridade ( ) Nenhuma ( ) 1º Grau ( ) 2º Grau ( ) Superior  
 Estado Civil ( ) Sem companheiro ( ) Com companheiro  
 Número de filhos: \_\_\_\_\_

Sistema de Saúde: ( ) Público ( ) Particular ( ) Ambos  
 Renda da mulher: ( ) <1 salário ( ) 1 salário ( ) 1-2 salários  
 ( ) 3-5 salários ( ) >5 salários ( ) NR  
 Renda Familiar: ( ) <1 salário ( ) 1 salário ( ) 1-2 salários  
 ( ) 3-5 salários ( ) >5 salários ( ) NR

**Antecedentes Pessoais**

Hipertensão	( ) N ( ) S	Gastrite/Colecistopatia	( ) N ( ) S
Diabetes	( ) N ( ) S	Trombose	( ) N ( ) S
Osteoporose	( ) N ( ) S	Tabagismo	( ) N ( ) S
Tireoidopatia	( ) N ( ) S	Etilismo	( ) N ( ) S
Nefropatia	( ) N ( ) S	Atividade física regular	( ) N ( ) S
Hepatopatia	( ) N ( ) S	Qual? Freq? _____	
Câncer	( ) N ( ) S Qual? _____		
Cirurgia	( ) N ( ) S Qual? _____		
Cárdio-cerebrovascular	( ) N ( ) S Qual? _____		
Neuro-psiquiátrico	( ) N ( ) S Qual? _____		
Medicamentos	( ) N ( ) S Qual? _____		
Internação (últ. ano)	( ) N ( ) S Porque? _____		

\*Observações:

**Antecedentes Familiares (pai, mãe e/ou irmãos)**

Câncer de mama	( ) N ( ) S	Câncer de colo do útero	( ) N ( ) S
Câncer de ovário	( ) N ( ) S	Câncer de cólon	( ) N ( ) S
Osteoporose	( ) N ( ) S	Cárdio-cerebrovascular	( ) N ( ) S



**ANEXO IV. Tabela utilizada para o cálculo do colesterol da lipoproteína de densidade baixa (LDL-c) pela fórmula de Martin**

**TABELA 1: Mediana da razão entre triglicerídeos e colesterol de lipoproteínas de densidade muito baixa por não colesterol de lipoproteínas de alta densidade e estratos de triglicerídeos (180 células).**

Triglicerídeos (mg/dL)	Não HDL-c (mg/dL)					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3,5	3,4	3,3	3,3	3,2	3,1
50-56	4,0	3,9	3,7	3,6	3,6	3,4
57-61	4,3	4,1	4,0	3,9	3,8	3,6
62-66	4,5	4,3	4,1	4,0	3,9	3,9
67-71	4,7	4,4	4,3	4,2	4,1	3,9
72-75	4,8	4,6	4,4	4,2	4,2	4,1
76-79	4,9	4,6	4,5	4,3	4,3	4,2
80-83	5,0	4,8	4,6	4,4	4,3	4,2
84-87	5,1	4,8	4,6	4,5	4,4	4,3
88-92	5,2	4,9	4,7	4,6	4,4	4,3
93-96	5,3	5,0	4,8	4,7	4,5	4,4
97-100	5,4	5,1	4,8	4,7	4,5	4,3
101-105	5,5	5,2	5,0	4,7	4,6	4,5
106-110	5,6	5,3	5,0	4,8	4,6	4,5
111-115	5,7	5,4	5,1	4,9	4,7	4,5
116-120	5,8	5,5	5,2	5,0	4,8	4,6
121-126	6,0	5,5	5,3	5,0	4,8	4,6
127-132	6,1	5,7	5,3	5,1	4,9	4,7
133-138	6,2	5,8	5,4	5,2	5,0	4,7
139-146	6,3	5,9	5,6	5,3	5,0	4,8
147-154	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1	4,8
155-163	6,7	6,2	5,8	5,4	5,2	4,9
164-173	6,8	6,3	5,9	5,5	5,3	5,0
174-185	7,0	6,5	6,0	5,7	5,4	5,1
186-201	7,3	6,7	6,2	5,8	5,5	5,2
202-220	7,6	6,9	6,4	6,0	5,6	5,3
221-247	8,0	7,2	6,6	6,2	5,9	5,4
248-292	8,5	7,6	7,0	6,5	6,1	5,6
293-399	9,5	8,3	7,5	7,0	6,5	5,9
400-13975	11,9	10,0	8,8	8,1	7,5	6,7

Fonte: MARTIN et al., 2013.

## ANEXO V. Valores de referência e categorias de risco

**TABELA A: Valores de referência do perfil lipídico e de alvo terapêutico para indivíduos maiores de 20 anos.**

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Categoria
CT	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	Desejável
TG	< 150	Desejável
Categoria de risco		
	< 130	Baixo
LDL-c	< 100	Intermediário
	< 70	Alto
	< 50	Muito alto
Não HDL-c	< 160	Baixo
	< 130	Intermediário
	< 100	Alto
	< 80	Muito alto

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI et al., 2017).

**TABELA B: Valores referenciais de apolipoproteínas A-I e B e de Lipoproteína(a).**

Apo A-I	>140mg/dL
Apo B	<120mg/dL
Lp(a)	<50mg/dL

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 (FALUDI et al., 2017).

**TABELAC: Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC).**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação	Obesidade grau/classe	Risco de doença
< 18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5 – 24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30,0 – 34,9	Obesidade	I	Elevado
30,0 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: ABESO, 2016.

**TABELA D: Componentes para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo JIS.**

<b>Crítérios</b>	<b>JIS</b>
Circunferência de cintura	≥ 80 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol	< 50 mg/dL
Pressão arterial*	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum**	≥ 100 mg/dL

Nota: \* Ou uso de anti-hipertensivo. \*\* Ou uso de hipoglicemiante.  
 PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.  
 Fonte: ALBERTI et al., 2009.



## ANEXO VII. Escore de Risco Global

**TABELA A: Atribuição de pontos de acordo com o risco cardiovascular global para mulheres.**

Pontos	Idade (anos)	HDL-c (mg/dL)	CT (mg/dL)	PAS - não tratada (mmHg)	PAS - tratada (mmHg)	Fumo	Diabetes
-3				<120			
-2		≥ 60					
-1		50-59			<120		
0		45-49	< 160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2		< 35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		≥ 280	≥ 160	140-149		
6					150-159		
7	50-54				≥ 160		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	≥ 75						

Fonte: V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose (XAVIER et al., 2013).

**TABELA B: Risco cardiovascular global em 10 anos para mulheres.**

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -2	< 1	6	3,3	14	11,7
-1	1,0	7	3,9	15	13,7
0	1,2	8	4,5	16	15,9
1	1,5	9	5,3	17	18,5
2	1,7	10	6,3	18	21,6
3	2,0	11	7,3	19	24,8
4	2,4	12	8,6	20	28,5
5	2,8	13	10,0	≥ 21	>30

Fonte: V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose (XAVIER et al., 2013).

O ERG também pode ser determinado pelo aplicativo obtido no site do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia para os sistemas Android e IOS.