

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SINTOMAS VASOMOTORES E ASSOCIAÇÃO ENTRE ADIPOCINAS SÉRICAS  
(ADIPONECTINA E PAI-1), MOLÉCULAS DE ADESÃO (ICAM-1 E VCAM-1) E  
ESTADO NUTRICIONAL DE MULHERES  
PERI E PÓS-MENOPÁUSICAS

Ana Lucia Menna Barreto

Porto Alegre, Brasil

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SINTOMAS VASOMOTORES E ASSOCIAÇÃO ENTRE ADIPOCINAS SÉRICAS  
(ADIPONECTINA E PAI-1), MOLÉCULAS DE ADESÃO (ICAM-1 E VCAM-1) E  
ESTADO NUTRICIONAL DE MULHERES  
PERI E PÓS-MENOPÁUSICAS

Ana Lucia Menna Barreto

Orientadora: Profa. Dra Maria Celeste Osório Wender

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas,  
UFRGS como requisito para a obtenção do  
título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2013

### CIP - Catalogação na Publicação

Menna Barreto, Ana Lucia  
SINTOMAS VASOMOTORES E ASSOCIAÇÃO ENTRE  
ADIPOCINAS SÉRICAS (ADIPONECTINA E PAI-1), MOLÉCULAS  
DE ADESÃO (ICAM-1 E VCAM-1) E ESTADO NUTRICIONAL DE  
MULHERES PERI E PÓS-MENOPÁUSICAS / Ana Lucia Menna  
Barreto. -- 2013.  
93 f.

Orientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. menopausa. 2. fogachos. 3. adiponectina. 4.  
antropometria. I. Osório Wender, Maria Celeste,  
orient. II. Título.

### CIP - Catalogação na Publicação

Menna Barreto, Ana Lucia  
SINTOMAS VASOMOTORES E ASSOCIAÇÃO ENTRE  
ADIPOCINAS SÉRICAS (ADIPONECTINA E PAI-1), MOLÉCULAS  
DE ADEÇÃO (ICAM-1 E VCAM-1) E ESTADO NUTRICIONAL DE  
MULHERES PERI E PÓS-MENOPÁUSICAS / Ana Lucia Menna  
Barreto. -- 2013.  
93 f.

Orientadora: Maria Celeste Osório Wender.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2013.

1. menopausa. 2. fogachos. 3. adiponectina. 4.  
antropometria. I. Osório Wender, Maria Celeste,  
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico este trabalho à minha família,  
pelo apoio e compreensão no decorrer  
desse período.

## **AGRADECIMENTOS**

Às 102 voluntárias participantes, que acreditaram nesse projeto e aceitaram colaborar, doando seu tempo para que esse trabalho fosse concretizado.

À minha orientadora, Dra. Maria Celeste Osório Wender, pela incansável disponibilidade e competência em me apontar o caminho.

Às acadêmicas Manoela Marimon e Paula Sanseverino, bolsistas de Iniciação Científica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que me auxiliaram na coleta de dados.

Aos funcionários do Centro de Pesquisa Clínica (CPC HCPA), Suzete G. Coelho e Rodrigo de Medeiros responsáveis pelas coletas.

Ao Jeferson Beck da Silva, técnico de laboratório da Unidade de Análises Moleculares e de Proteínas (UAMP HCPA), responsável pelo armazenamento das amostras.

Aos funcionários, acadêmicos e residentes do ambulatório de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração prestada.

Ao Dr. Eurico Camargo Neto e ao funcionário André do Laboratório Nobel, onde parte das análises foram realizadas.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE HCPA) e Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CESGO HCPA), pelo apoio financeiro.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** O climatério é definido como a fase que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher. Durante esse período e, principalmente, no período pós-menopáusicas as mulheres tendem a ganhar mais peso e modificar o padrão de distribuição de gordura corporal. Sabe-se que adipocinas liberadas pelo tecido adiposo, que têm ações diversas como função imunológica, cardiovascular, metabólica e endócrina, podem contribuir para o desenvolvimento de comorbidades, como aterosclerose e diabetes *mellitus* tipo 2. Outras moléculas estão envolvidas nos processos metabólicos, como as moléculas de adesão celular (CAM), que já foram estudadas como preditoras de eventos cardiovasculares. Sabe-se ainda que na mulher pós-menopausa há uma relação inversa entre o exercício praticado regularmente e as principais causas de comorbidades. **Objetivos:** Analisar os sintomas vasomotores e sua associação com os níveis séricos de adipocinas (ADIPONECTINA E PAI-1), moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e a relação com o estado nutricional em um grupo de mulheres peri e pós-menopáusicas atendidas no ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia do HCPA. **Métodos:** Estudo transversal com 102 mulheres pré e pós-menopáusicas, com idade entre 40 e 65 anos, atendidas no Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia do HCPA. Todas participantes foram avaliadas quanto a massa corporal, estatura, circunferência da cintura, IMC, circunferência da cintura, determinação de percentual de gordura através da mensuração das dobras cutâneas: tricipital, supra-ílica e coxa. Níveis séricos de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicérides, glicose, adipocinas (ADIPONECTINA E PAI-1), moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) foram investigados. **Resultados:** A média de idade foi  $53,8 \pm 5,4$  anos, mediana de tempo de menopausa 48 (10-96) meses, e 68 (66,7 %) das mulheres estava na pós-menopausa. A avaliação antropométrica mostrou que 42 (41,2 %) delas tinham sobrepeso segundo Índice de massa corporal (IMC), e 51 (50,0 %) apresentaram risco cardiovascular muito elevado para circunferência de cintura, a média de % de massa gorda era de  $33,3 \pm 5,3$  e 38 (37,25%) delas eram hipertensas. Os valores médios ( $\pm$  DP) dos exames laboratoriais foram: colesterol total de  $214,4 (\pm 42,3)$ , glicose  $91,9 (\pm 37,8)$ , adiponectina  $22,5 (\pm 11,8)$ , PAI-1  $284,9 (\pm 134,1)$ , ICAM 1

457,0 ( $\pm$  210,6) e VCAM 1 202,0 ( $\pm$  61,3). Em relação aos sintomas, 76 (74,5%) delas tinham fogachos, 45 (44,1 %) depressão leve a moderada segundo escore de Beck, e 79 (77,5 %) tinham insônia conforme escore de Pisttburg (PSQI). Setenta e três das pacientes (71,6 %) foram classificadas como ativas segundo escore de atividade física IPAQ. Não foi observada relação estatisticamente significativa entre os níveis de adipocinas ou moléculas de adesão e fogachos. A adiponectina foi negativamente e inversamente associada com o IMC. Houve uma correlação inversa estatisticamente significativa entre idade e intensidade dos fogachos. **Conclusão:** As alterações em vários parâmetros estudados como a presença de sobrepeso/obesidade, circunferência de cintura e % de massa gorda aumentados e hipercolesterolemia contribuem para um maior risco de doença cardiovascular nesta amostra de mulheres peri e pós-menopáusicas, apesar de não termos encontrado correlação entre os fogachos e adipocinas ou moléculas de adesão.

**Palavras-chave:** menopausa – fogachos - adiponectina - antropometria



## ABSTRACT

**Background:** Climacteric is defined as the phase comprising the transition between reproductive and non-reproductive life of women. Besides vasomotor symptoms, mood swings and sleep at this time, women tend to gain more weight and modify the pattern of body fat distribution. It is known that adipokines released by adipose tissue, which have different actions as a function of immune, cardiovascular, metabolic and endocrine function may contribute to the development of comorbidities, such as atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. Other molecules are involved in metabolic processes such as cell adhesion molecules (CAM), which have been studied as predictors of cardiovascular events. It is known that in postmenopausal women, an inverse relationship between exercise practiced regularly and the main causes of comorbidities. **Objectives:** To analyze the association between climacteric vasomotor symptoms (VMS) and adiponectin, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), lipid profile and nutritional status. **Methods:** This was a cross sectional study with 102 peri- and postmenopausal women from 40 and 65 years old that evaluated VMS, body mass index (BMI), waist circumference (WC), body fat percentage (BF%), adiponectin, PAI-1, ICAM-1 e VCAM-1, lipid profile, and glycemia. **Results:** Mean age 53.8 ( $\pm$  5.4) years, median 48 (10.96) months from the last menstrual period. Overweight was observed in 41.2% of women, very high cardiovascular risk (WC  $\geq$  88 cm) in 50.0%, and BF% (mean  $\pm$  standard deviation) was 33.3  $\pm$  5.3%. Mean values were 22.5 ( $\pm$  11.8) ng/dL for adiponectin, 284.9 ( $\pm$  134.1) ng/dL for PAI-1, 457.0 ( $\pm$  210.6) ng/dL for ICAM-1, 202.0 ( $\pm$  61.3) ng/dL for VCAM-1, 214.4 ( $\pm$ 42.3) mg/dL for total cholesterol, 51.0 ( $\pm$  2.8) mg/dL for high-density level cholesterol (HDL-c), 138.8 ( $\pm$  2.2) mg/dL for low-density level cholesterol (LDL-c), and 129.4 ( $\pm$  67.8) mg/dL for triglycerides. 76 (74.5%) had hot flashes, 45 (44.1%) mild to moderate depression according Beck's score, and 79 (77.5%) had insomnia according Pisttburg's score (PSQI). 73 (71.6%) were classified as active according physical activity's (IPAQ) score. No significant relationship was observed between adipokine or CAM levels and VMS. Adiponectin was negatively inversely associated with BMI. There was a statistically significant inverse correlation between age and hot flash intensity. **Conclusions:** VMS intensity

was inversely related with age, and VMS were not associated with adiponectin, PAI-1, ICAM-1 and VCAM-1. Changes in several study parameters, such as presence of overweight/obesity, increased WC and BF%, and hypercholesterolemia contribute to a higher risk for cardiovascular disease in this sample of peri and postmenopausal women, although we found no correlation between hot flashes and adipokines or adhesion molecules.

**Keywords:** menopause – hot flashes - adiponectin - anthropometry

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- A Adiponectina nas suas configurações monomérica, dimérica e oligomérica (Guerre – Millo,2004). .....	40
Figura 2- Representação esquemática do sistema de inibição do sistema fibrinolítico. ....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características descritivas das pacientes.....	71
Tabela 2. Características das participantes com e sem fogachos.....	71
Tabela 3. Comparação das variáveis antropométricas entre as participantes com e sem fogachos.....	72
Tabela 4. Correlação entre adiponectina, PAI 1, VCAM 1, ICAM 1 e variáveis antropométricas.....	72
Tabela 5. Correlação entre adiponectina, PAI 1, VCAM1, ICAM 1 e exames laboratoriais .....	73
Tabela 6. Comparação dos exames entre pacientes com e sem fogachos .....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%G	Percentual de Gordura
AAS	Amilóide A Sérica
AF	Atividade Física
AGL	Ácidos Graxos Livres
AGRP	<i>Agouti Related Petide</i>
APN	Adiponectina
AdipoR1	Receptor de Adiponectina 1
AdipoR2	Receptor de Adiponectina 2
AVC	Acidente Vascular Cerebral
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities</i>
ATP	<i>Adult Treatment Panel</i>
BIA	Bio Impedância
CAM	<i>Cell Adhesion Molecules</i> (Moléculas de Adesão Celular)
CC	Circunferência da Cintura
CD11	<i>Cluster of differentiation11</i>
CT	Colesterol Total
D	Densidade
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes <i>Méllitus</i>
DMT2	Diabetes <i>Méllitus</i> Tipo 2
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i> (Hormônio Folículo Estimulante),
FVIIc	<i>Fator VIIc</i>
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> (Hormônio Liberador das Gonadotrofinas)
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL-C	<i>Hight Density Lipoprptein Cholesterol</i> (Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICAM 1	<i>Intercelular Adhesion Molecule 1</i> (Molécula de Adesão Intercelular 1)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL 1-β	Interleucina Beta
IL 4	Interleucina 4
IL 6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
K-40	Potássio Radioativo-40
K-42	Potássio Radioativo-42
LDL-C	<i>Low Density Lipoprptein Cholesterol</i> (Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol)
LH	Hormônio Luteinizante
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
MCP-1	Proteína quimioatrativa de monócito – 1
MCS-F	<i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos)
MM	Massa Muscular
MG	Massa Gorda
MO	Massa Óssea
MCP-1	Proteína quimioatrativa de monócito-1
MR	Massa Residual
NAC	N-acetilcisteína
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program's</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor</i> (Inibidor de Ativação do Plasminogênio)
PCR	Proteína C Reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
PERI-MM	Peri Menopausadas
PMF	Período Menstrual Final
PÓS-MM	Pós Menopausadas
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
RCQ	Relação Cintura e Quadril
SAHSO	Síndrome da Apnéia-hipopnéia do Sono Obstrutiva

SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package For The Social Science</i>
SWAN	<i>Study of Women's Health Across the Nation</i>
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TNF $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Fator de Necrose Tumoral $\alpha$ )
tPAag	<i>Tissue Plasminogen Activator Antigen</i> (Antígeno Ativador do Plasminogênio Tecidual)
TPM	Tensão Pré Menstrual
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TZDs	Tiazolidinadionas
VCAM	<i>Vascular Cell Adhesion 1</i> (Molécula de Adesão de Células Vasculares)
VLDL-c	<i>Very Low Density lipoprotein Cholesterol</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1 EXPECTATIVA DE VIDA DAS MULHERES .....	17
2.2 TRANSIÇÃO MENOPAUSAL .....	18
2.3 SINTOMAS CLIMATÉRICOS .....	18
<b>2.3.1 Fogachos</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3.2 Cefaleia</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3.3 Hipotrofia genital</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3.4 Depressão</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3.5 Insônia</b> .....	<b>21</b>
2.4 DOENÇAS CRÔNICAS NO CLIMATÉRIO E PÓS-MENOPAUSA .....	21
<b>2.4.1 Osteoporose</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4.2. Doenças Cardiovasculares</b> .....	<b>23</b>
<b>2.4.3. Síndrome metabólica</b> .....	<b>23</b>
2.4.3.1 <i>Diabetes Mellitus</i> .....	24
2.4.3.2 <i>Hipertensão Arterial</i> .....	24
2.4.3.3 <i>Dislipidemia</i> .....	25
2.4.3.4 <i>Obesidade</i> .....	26
<b>2.4.4. Fatores de Risco Modificáveis Para Doença Cardiovascular</b> .....	<b>27</b>
2.4.4.1 <i>Tabagismo</i> .....	27
2.4.4.2 <i>Sedentarismo</i> .....	27
2.4.4.3 <i>Peso e Distribuição de gordura corporal</i> .....	28
2.5 ATEROGÊNESE E INFLAMAÇÃO .....	31
<b>2.5.1 Moléculas de adesão Intercelular-1 (ICAM -1)</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5.2 Molécula de Adesão de Células Vasculares 1 (VCAM -1)</b> .....	<b>34</b>
2.6 TECIDO ADIPOSO E ADIPOCINAS.....	35
<b>2.6.1 Tecido Adiposo</b> .....	<b>35</b>
<b>2.6.2 Adipocinas (adipocitocinas)</b> .....	<b>35</b>
2.6.2.1 <i>Leptina</i> .....	36
2.6.2.2 <i>Resistina</i> .....	36
2.6.2.3 <i>Interleucina 6 (IL-6)</i> .....	37



2.6.2.4 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	37
2.6.2.5 Proteína C-reativa (PCR) .....	38
2.6.2.6 Angiotensinogênio .....	38
2.6.2.7 Adiponectina .....	39
2.6.2.8 Inibidor de Ativação do Plasminogênio - PAI-1 .....	41
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>44</b>
<b>5 ARTIGO EM INGLÊS .....</b>	<b>57</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>81</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As mulheres são maioria no Brasil. Em 1980, havia 98,7 homens para cada grupo de 100 mulheres. Em 2000, essa proporção era de 97% e, em 2050, estima-se que a razão de sexo da população fique por volta de 94%. Em 2010, eram quase 4 milhões de mulheres a mais e, em 2050, estima-se que haverá 7 milhões de mulheres a mais do que homens (1).

Em geral, as mulheres vivem mais do que os homens, devido a vantagens biológicas e comportamentais (2). Entre os fatores biológicos, destacam-se diferenças na constituição genética, na ação hormonal e na atividade do sistema imunológico (3). Quanto aos fatores comportamentais, ressaltam-se a maior exposição entre os homens a fatores de risco como tabagismo, consumo abusivo de álcool e alimentação não saudável assim como a situações de violência, seja esta interpessoal ou no trânsito (4).

Na vida da mulher há marcos concretos e objetivos que sinalizam diferentes fases, tais como a menarca, a gestação, ou a última menstruação. A menopausa é um marco dessa fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, somente reconhecida depois de passados 12 meses da sua ocorrência e acontece geralmente em torno dos 48 aos 50 anos de idade (5).

Define-se como menopausa o cessar da menstruação como consequência do final da atividade folicular ovariana. Somente após 12 meses de amenorreia, sem outras causas patológicas, quando ocorre o Período Menstrual Final (PMF) é que se caracteriza a menopausa. O período que antecede a menopausa é chamado de pré-menopausa e de pós-menopausa o que inicia após o período menstrual final (6).

No período de transição menopausal, muitas mulheres experimentam sintomas que podem ser passageiros, desagradáveis ou muitas vezes incapacitantes. Os sintomas associados ao período de climatério já estão bem documentados e atingem cerca de 60 a 80% das mulheres, sendo que estes podem ocorrer mesmo antes da parada fisiológica dos ciclos menstruais (7).

O climatério é definido como uma fase biológica da vida e não um processo patológico, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher (6). É um fenômeno fisiológico decorrente do

esgotamento dos folículos ovarianos que ocorre em todas as mulheres de meia idade, seguido da queda progressiva da secreção de estradiol, culminando com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais (menopausa) e o surgimento de sintomas característicos (8, 9). Apesar de algumas vezes apresentar dificuldades, o climatério é um período importante e inevitável na vida, devendo ser encarado como um processo natural, e não como doença. Podem ocorrer sintomas neuropsíquicos, que muitas vezes são os primeiros a surgir (distúrbios vasomotores, cefaleia, ansiedade, depressão, insônia, entre outros). As alterações hormonais podem trazer algum desconforto para as mulheres, diminuir sua capacidade produtiva, determinar disfunções em seu ritmo de sono-vigília, predispô-las à fadiga e irritabilidade (5).

Além do fato concreto da interrupção dos ciclos menstruais, as mulheres nessa fase podem apresentar aumento das taxas de colesterol, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, obesidade, osteoporose, entre outros (5).

O motivo para ligações entre sintomas vasomotores e risco cardiovascular não é totalmente compreendido. Alguns estudos sugerem que os fogachos podem estar associados à alterações no processo inflamatório (10). Mulheres no período menopausal tendem a ganhar mais peso e modificar o padrão de distribuição de gordura corporal. Sabe-se que adipocinas liberadas pelo tecido adiposo podem contribuir para o desenvolvimento de comorbidades, como aterosclerose e diabetes *mellitus* tipo 2 (11).

A definição do tecido adiposo, como um órgão de armazenamento de energia, vem sendo mudada nos últimos 10 anos. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos, cujo efeito sobre o sistema nervoso central e a função endócrina, confere participação ativa no controle do dispêndio energético bem como do apetite (12). O tecido adiposo exerce um papel de órgão multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocinas. Assim, o tecido adiposo desempenha importante função endócrina, mantendo intensa comunicação com os demais órgãos e sistemas orgânicos (13).

As adipocinas influenciam nos processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão arterial e a coagulação sanguínea. Alterações na secreção de adipocinas, conseqüentes à hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, poderiam constituir situação relacionada à origem do processo fisiopatológico da obesidade e suas complicações (14). Outras moléculas

estão envolvidas nos processos metabólicos, como as moléculas de adesão celular (CAM), entre elas ICAM 1 e VCAM1 (15, 16).

O controle da massa corporal está essencialmente ligado à regulação do balanço energético, que depende de dois componentes básicos: a energia consumida e a energia gasta. Quando a energia consumida é equivalente a que se gasta, a massa corpórea permanece constante (17). O ganho de massa corporal, em adultos saudáveis, ocorre quando a energia consumida excede persistentemente o gasto energético (18).

Estudos sugerem que o climatério seja um período durante o qual o gasto energético e a utilização dos substratos energéticos estão desregulados, com menor oxidação de gordura. Isso pode ser devido a alterações nos níveis de estrogênio (19).

Mulheres na pós-menopausa apresentam aumento da massa gorda também, em função da diminuição nos níveis de atividade física, levando à redução do gasto energético, o que acarreta aumento de adiposidade abdominal, podendo agravar as complicações metabólicas da obesidade (20).

Vários estudos têm demonstrado o efeito benéfico do exercício na prevenção primária e secundária de diversas doenças, como hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica, diabetes e osteoporose, entre outras. São relatados efeitos benéficos do exercício sobre os fogachos e a depressão psíquica no climatério (21). O exercício físico preserva ainda a massa óssea, tanto por ação direta do impacto sobre o esqueleto, como por ação indireta, pelo aumento da força muscular (22).

Entende-se por atividade física qualquer movimento voluntário, produzido pelos músculos esqueléticos, que resulta em aumento do gasto energético, já exercício físico, por sua vez, é definido como qualquer atividade física planejada, estruturada e repetitiva, com o intuito de melhorar ou manter um ou mais componentes da aptidão física ou do rendimento (19).

Portanto no presente estudo, foram investigadas as associações entre sintomas vasomotores e bio marcadores de risco cardiovascular (perfil lipídico, glicemia, adiponectina, PAI- 1, moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1) (23, 17, 24), além dos fatores relacionados descritos como estado nutricional, depressão, insônia e atividade física, em mulheres pré e pós menopausadas (21, 5). Estabeleceu-se a hipótese de que monitoramento e futuras intervenções possam modificar os níveis desses bio marcadores, sendo uma possibilidade de atenuar os

sintomas e reduzir as morbidades relacionadas a esse período, resultando em melhor qualidade de vida dessas mulheres.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EXPECTATIVA DE VIDA DAS MULHERES

Globalmente, a expectativa de vida das mulheres ao nascer aumentou em quase 20 anos desde o início dos anos 1950, quando era apenas de 51 anos. A expectativa de vida hoje é de mais de 80 anos em mais de 35 países. (25).

No Brasil, a expectativa de vida de homens e mulheres, varia de acordo com o desenvolvimento da região onde residem. De acordo com o Censo de 2010, a Região Sul é a que oferece a maior esperança de vida ao nascer para ambos os sexos: os homens vivem em média 67,5 anos e as mulheres, 75,3 anos (26).

Geralmente, as mulheres vivem, em média, de seis a oito anos mais que os homens. Esta diferença deve-se principalmente a uma vantagem biológica inerente às mulheres, mas também às diferenças comportamentais entre homens e mulheres (27). Esta vantagem continua ao longo da vida, as mulheres tendem a ter taxas de mortalidade mais baixas em todas as idades, (28).

A vantagem da longevidade das mulheres se torna mais evidente na velhice, isso pode ter origem em comportamentos de menor risco ao longo da vida, tais como o tabagismo e o uso de álcool. Outra possibilidade pode ser o efeito de vantagens biológicas de difícil identificação que resultam em taxas relativamente baixas de doença cardiovascular e de câncer em mulheres (29, 30).

Para mulheres acima de 60 anos de idade em países de baixa, média e alta renda, a doença cardiovascular e o acidente vascular cerebral são responsáveis pelo maior número de mortes e problemas crônicos de saúde (26).

A grande maioria das mulheres atinge a menopausa em torno dos 49-50 anos de idade, portanto um maior número de mulheres estará vivendo mais tempo no período pós-menopáusico, o qual atualmente já corresponde a 1/3 de suas vidas, pois como já foi mencionado anteriormente, a expectativa de vida da mulher brasileira já ultrapassa os 75 anos (31).

## 2.2 TRANSIÇÃO MENOPAUSAL

Climatério é o período da vida da mulher compreendido entre o fim da fase reprodutiva e o início da senectude, dos 40 a 65 anos de idade (31). O climatério sintomático caracteriza-se por instabilidade vasomotora, sangramento menstrual irregular, sintomas psicológicos e atrofia geniturinária (32).

A menopausa é a última menstruação espontânea (31).

A pré-menopausa é o período em que a mulher climatérica ainda apresenta ciclos menstruais, regulares ou não (32).

A perimenopausa ou transição menopausal é o período que tem início dois anos antes da última menstruação, estendendo-se até um ano após. As mulheres apresentam ciclos menstruais irregulares e alterações endócrinas (32).

A pós-menopausa é o período iniciado um ano após a última menstruação. É subdividida em precoce, até cinco anos da última menstruação ou tardia, mais de cinco anos (32).

Os sintomas climatéricos incluem sintomas vasomotores (fogachos, sudorese, insônia e cefaléia), sintomas psicológicos (depressão, nervosismo e ansiedade), sintomas urogenitais (atrofia urogenital, secura vaginal e disfunção sexual), e dores ósseas e articulares (33, 34). Algumas doenças afetam a mulher a partir dessa fase, como a osteoporose e doença cardiovascular (35, 36). Os sintomas climatéricos resultam da redução da secreção de estrogênio que diminui a função ovariana, sendo que a severidades desses sintomas varia individualmente (37).

## 2.3 SINTOMAS CLIMATÉRICOS

### 2.3.1 Fogachos

Os fogachos acometem mulheres climatéricas e pós-climatéricas, consistem em sensação súbita e transitória de calor moderado ou intenso, que se espalha pelo tórax, pescoço e face, podendo ser acompanhados de sudorese profusa e piorando à noite. Durante a onda de calor, há elevação da temperatura corporal (38, 39). Fogachos são os sintomas mais freqüentes, podendo ocorrer em 75 % das mulheres na perimenopausa e pós-menopausa (2). Esses sintomas podem ter impacto negativo na qualidade de vida, por causar alterações no sono, que resultam em

fadiga, irritabilidade, esquecimento, desconforto físico e efeitos negativos sobre o trabalho (38).

A intensidade varia muito, desde muito leves a intensos, ocorrendo esporadicamente ou várias vezes ao dia. A duração pode ser de alguns segundos a 30 minutos. A etiologia das ondas de calor é controversa, sendo atribuída na maioria dos estudos a alterações no centro termo regulador provocadas pelo hipoestrogenismo, levando a um aumento na noradrenalina e aumento dos pulsos de Hormônio Liberador das Gonadotrofinas (GnRH) e do hormônio luteinizante (LH) (5).

No climatério, os ovários continuam a produzir testosterona, porém, os níveis plasmáticos diminuem, pois sua principal fonte, a conversão periférica da androstenediona encontra-se reduzida (40).

Na maioria das vezes o diagnóstico de climatério pode ser feito pelo quadro clínico que é sugestivo e que se inicia ao redor dos 45 e 50 anos em nosso meio. A confirmação do diagnóstico pode ser feita pelas dosagens de hormônio folículo estimulante (FSH), LH que estão aumentados e de estradiol que se encontra diminuído (41).

Os fatores de risco conhecidos para a ocorrência de fogachos incluem: idade da menopausa, baixa escolaridade, idade, estado menopausal, cor da pele, trabalho remunerado, índice de massa corporal (IMC) e tabagismo (42).

Alguns dos sintomas, como os vasomotores, podem persistir por mais de 5 anos em 25% das mulheres climatéricas e durar o resto da vida em uma pequena minoria (43).

### **2.3.2 Cefaleia**

Apesar de não ser um sintoma específico da menopausa, a cefaleia é um dos sintomas vasomotores que acometem mulheres nesse período. Apesar da prevalência da enxaqueca diminuir com o avançar da idade, ela pode tanto regredir ou piorar na menopausa (43).

Alguns fatores parecem estar tipicamente associados à cefaleia na menopausa como menopausa cirúrgica; idade precoce; tabagismo; uso diário de álcool; uso prévio de contraceptivos orais e de terapêutica hormonal (44).



O estrogênio e a progesterona possuem efeitos nos neurônios serotoninérgicos centrais e opióides, modulando a atividade neuronal e a densidade de receptores. Alterações nos níveis sustentados, como gravidez (aumento) e menopausa (diminuição), parecem afetar as cefaleias. Alguns tipos de cefaleias parecem ser centralmente geradas, envolvendo o ritmo, que é parte essencial dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), incluindo sistemas serotoninérgicos moduladores da dor (43).

### **2.3.3 Hipotrofia genital**

O declínio da função hormonal ovariana no climatério determina modificações significativas nos órgãos genitais internos e externos que podem influenciar a resposta sexual. O maior efeito da deficiência estrogênica sobre a pelve é a diminuição do fluxo sanguíneo, que pode promover alterações no aparelho genital. Os sintomas relacionados com o processo de hipotrofia genital que podem ocorrer devido ao hipoestrogenismo são: ressecamento vaginal, prurido, irritação, ardência e sensação de pressão (5).

### **2.3.4 Depressão**

Uma das consequências do hipoestrogenismo é a ocorrência de manifestações psíquicas, como irritabilidade, nervosismo, depressão e ansiedade. Estima-se que um terço das mulheres sofrerá, pelo menos, um episódio de depressão durante a vida, com prevalência de 9% no climatério. Nessa época, alguns fatores favorecem o surgimento dessa condição, como o medo de envelhecer, sentimento de inutilidade, e carência afetiva (45, 46).

Dificuldades cognitivas, instabilidade emocional e humor depressivo, por sua vez, têm sido relacionados ao climatério (37). Existem controvérsias se estes sintomas são decorrentes somente da carência estrogênica ou de fatores psicossociais, em especial a percepção de envelhecimento. Possivelmente, os fatores socioculturais e psicológicos atuam influenciando a aceitação e modulação da resposta dos sintomas climatérios (38, 37).

Os sintomas neuropsíquicos podem apresentar-se isoladamente ou em conjunto em algum período do climatério em intensidade variável. Do ponto de vista

biológico, os estrogênios podem desempenhar uma ação moduladora sobre os neurotransmissores cerebrais, especialmente a serotonina, relacionada ao humor. A diminuição do estrogênio poderia influenciar os níveis de serotonina, podendo relacionar-se a um aumento dos casos de depressão durante o climatério, em mulheres predispostas. (5).

### **2.3.5 Insônia**

A insônia é sintoma que pode ser definido como a dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, presença de sono não reparador, ou seja, insuficiente para uma boa qualidade de alerta e bem estar físico e mental durante o dia, com o conseqüente comprometimento do desempenho nas atividades diurnas (47). Enquanto a ocorrência de insônia em mulheres com mais de 30 anos varia de 26 a 45%, alguns estudos epidemiológicos mostraram aumento da sua incidência após a menopausa para cifras entre 28 e 63%, enquanto outros não apontaram uma associação significativa entre estágios da transição menopausal e parâmetros objetivos de sono (48).

Não está claro se as alterações no sono após a menopausa decorrem do estado hormonal alterado nesse período ou do próprio envelhecimento. Outros fatores que ocorrem na pós-menopausa, como ondas de calor, nictúria e alterações de humor, poderiam ter papel mais relevante nos distúrbios do sono do que o estado hormonal (49).

Outro aspecto importante são os distúrbios respiratórios associados ao sono. Um estudo de coorte, verificou que 83% das mulheres na pós-menopausa com queixa de insônia tinham associado, algum grau de distúrbio respiratório do sono como a síndrome da apnéia-hipopnéia do sono obstrutiva (SAHSO) (49).

## **2.4 DOENÇAS CRÔNICAS NO CLIMATÉRIO E PÓS-MENOPAUSA**

Com o aumento da expectativa de vida da população brasileira, vem crescendo o número de pessoas acima dos 65 anos de idade, o que, conseqüentemente, vem acompanhado de várias alterações da senescência. Entre essas alterações nos deparamos com doenças crônicas, como osteoporose, doença

cardiovascular, diabetes, e outras (50). A mulher na transição menopausal, já apresenta algumas dessas alterações (32, 25).

#### **2.4.1 Osteoporose**

A osteoporose se constitui no segundo maior problema de assistência sanitária do mundo, seguida apenas pelas enfermidades cardiovasculares, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), além de se constituir em um problema clínico e social de relevância, com sérias consequências para a saúde dos indivíduos (51,52). A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por massa óssea baixa e deterioração micro arquitetural do tecido ósseo, conduzindo à fragilidade do osso e ao aumento do risco de fratura (53).

Na menopausa aumenta a renovação e diminui a formação óssea o que conduz a uma perda de massa óssea (54). O pico de massa óssea geralmente não é alcançado antes de 30 anos e o estilo de vida é um importante determinante da probabilidade de desenvolver mais tarde osteoporose. Dentre os fatores de risco está a ausência de atividade física regular e de terapia de reposição hormonal, bem como fatores genéticos e os relativos à dieta (55).

A osteoporose atinge uma em cada quatro mulheres na menopausa e, após os 65 anos, uma em cada três. A redução da massa óssea após a menopausa apresenta relação primária com o funcionamento ovariano (56).

Após a menopausa, os ovários tornam-se inativos e ocorre mínima ou nenhuma liberação de estrogênio, coincidindo com a redução da absorção de cálcio pelo intestino, devido à baixa produção de calcitonina, hormônio que inibe a desmineralização óssea (57). Há grande variação individual na absorção de cálcio, a qual está condicionada à presença de Vitamina D e ao aporte de cálcio na alimentação (58). A importância da exposição ao sol está relacionada à Vitamina D, que é obtida com a alimentação através da síntese cutânea na presença da radiação ultravioleta da luz solar. A deficiência de vitamina D nas pessoas de idade avançada pode ser por um aporte insuficiente ou pela diminuição da síntese renal de 1,25-dihydroxyvitamina D, apontada como causadora de menor proteína ligante de cálcio na estrutura óssea, provocando excessiva perda urinária de cálcio (59).

### 2.4.2 Doenças Cardiovasculares

O estudo de Framingham tem contribuído para a compreensão das causas da doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e outras doenças cardiovasculares (60). A partir dele, foram definidos como fatores de risco o tabagismo, hipertensão, níveis elevados de colesterol no soro e suas frações como *Low Density Lipoprptein Cholesterol* (LDL) colesterol, níveis baixos de lipoproteínas de *Hight Density Lipoprptein Cholesterol* (HDL), e diabetes *mellitus*. A idade também é considerada um fator de risco, devido ao aumento do risco absoluto com o envelhecimento. Somam-se a esses, a obesidade, o sedentarismo, história familiar de doença coronária prematura, hipertrigliceridemia, entre outros (60).

A síndrome metabólica, definida como excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade denominada do tipo central, visceral ou androgênica, está associada a maior risco de doença aterosclerótica (31).

### 2.4.3 Síndrome metabólica

Na síndrome metabólica ocorre dislipidemia (triglicerídeos elevados, HDL-C baixo, partículas de LDL pequenas e densas, hiperlipidemia pós prandial), resistência à insulina (glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL) e hipertensão arterial sistêmica ( $\geq 130$  mmHg ou  $\geq 85$  mmHg). O diagnóstico de síndrome metabólica requer a presença de obesidade abdominal (homens  $> 102$  cm e mulheres  $> 80$  cm) como condição essencial e dois ou mais dos critérios expostos anteriormente (31).

Foi realizado estudo transversal com objetivo de determinar a prevalência da síndrome metabólica e seus componentes em mulheres climatéricas, divididas em dois grupos: pré e pós-menopausadas. Os componentes mais frequentes da síndrome metabólica foram o HDL- colesterol baixo, hipertensão arterial, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e diabetes em ambos os critérios. A idade foi o fator de risco mais importante para o surgimento da síndrome metabólica. Concluíram que a prevalência de síndrome metabólica foi maior nas mulheres pós-menopausa do que na pré-menopausa. O principal fator de risco para o aumento dessa prevalência foi a idade. A menopausa, quando analisada isoladamente, não se constituiu um fator de risco para a síndrome metabólica (61).

Segundo a I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas, os fatores de risco modificáveis para doença arterial coronariana (DAC) são: tabagismo, dislipidemia, sedentarismo, diabetes *mellitus*, sobrepeso, obesidade, síndrome metabólica e hipertensão arterial. Na última década outros fatores têm demonstrado influência marcante no sexo feminino, como a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), a homocisteína, a lipoproteína (a) e o fibrinogênio (31).

#### *2.4.3.1 Diabetes Mellitus*

O diabetes *mellitus* confere um risco três a sete vezes maior de DAC para mulheres quando comparadas às não diabéticas, diferentemente dos homens em que o risco é somente duas a três vezes maior. Confere ainda, um risco de 1,8 a seis vezes maior para acidente vascular encefálico e doença vascular periférica. A intolerância à glicose, resistência insulínica e hiperinsulinemia, aumentam a ocorrência de DCV, sendo o nível sérico de insulina identificado como um fator de risco independente para DAC (31).

#### *2.4.3.2 Hipertensão Arterial*

A prevalência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) aumenta progressivamente com a idade, sendo superior a 50% entre os idosos. Até os 55 anos de idade, um maior percentual de homens tem HAS, dos 55-74 anos o percentual de mulheres é discretamente maior, e acima dos 75 anos, o predomínio no sexo feminino é significativamente superior (62).

Cerca de 80% das mulheres, eventualmente, desenvolverão HAS na fase de menopausa e a incidência de HAS aumenta tanto com a idade quanto com o início da fase pós-menopausa. A HAS contribui para cerca de 35% de todos os eventos cardiovasculares e cerca de 45% dos casos de infarto não diagnosticados, em mulheres, elevando o risco de DAC em quatro vezes quando comparada a mulheres normotensas (31).

### 2.4.3.3 Dislipidemia

Dos pontos de vista fisiológico e clínico, os lipídios biologicamente mais relevantes são os fosfolípidos, o colesterol, os triglicerídeos (TG) e os ácidos graxos. Os fosfolípidos formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares e da vitamina D. O colesterol também atua na fluidez das membranas e na ativação de enzimas nelas situadas. Os TG são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importante no organismo, depositados no tecido adiposo e muscular (63).

Os lípidos plasmáticos podem ser divididos em lipoproteínas (64). Existem três tipos de lipoproteínas: a VLDL-c ou *very low density lipoprotein*, contendo altas concentrações de TG e moderadas concentrações de fosfolípidos e colesterol, o LDL-c ou *low-density lipoprotein*, contendo relativamente poucos TG, mas uma percentagem muito alta de colesterol, que está associada às alterações nas paredes internas das artérias; e o HDL-c, contendo cerca de 50% de proteínas e pequenas concentrações de lipídios, cuja principal função é transportar o colesterol dos tecidos e da corrente sanguínea em direção ao fígado, para excreção (65).

O distúrbio no metabolismo lipídico, caracterizado pelos altos níveis circulantes de VLDL-c e LDL-c e baixos níveis de HDL-c está altamente associada à doença aterosclerótica coronariana (DAC) (66,67). Esta doença representa importante causa de morbidade e mortalidade no Brasil (68). Dados de estudos epidemiológicos, laboratoriais e clínicos indicam que o maior risco de desenvolvimento de DAC e outras doenças cardiovasculares (DCV) relacionadas ao colesterol total podem ser atribuídos ao LDL-c devido ao seu alto poder aterosclerótico, uma vez que favorece o depósito lipídico nas paredes dos vasos, ocasionando o aparecimento das placas ateromatosas (69, 70).

Níveis de TG  $\geq 150$  mg/dl e HDL  $\leq 50$  mg/dl são componentes da dislipidemia que caracteriza a síndrome metabólica, apresentando maior impacto na incidência de DCV em mulheres do que em homens, especialmente aquelas na fase de menopausa, segundo o *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III* (71).

Diversos estudos demonstram risco elevado de DCV em mulheres com idade inferior a 65 anos e colesterol total e fração LDL elevados. Entretanto, níveis baixos

de HDL colesterol passam a ser fator de risco independente de DAC, para mulheres, quando inferiores a aproximadamente 50 mg/dL, e com níveis de TG elevados, especialmente na faixa etária de 50-69 anos e em pacientes diabéticas (31).

Outros estudos demonstraram que níveis elevados de HDL, estão relacionados com uma menor incidência de doenças cardiovasculares. Kilim e colaboradores, em estudo com mulheres pós menopausadas observaram uma redução nas concentrações de HDL. O LDL mostrou uma correlação significativamente negativa com a concentração de estradiol na população estudada, indicando que os estrogênios podem modificar a concentração de LDL, portanto o LDL aumentado, por si só é um fator de risco para doenças cardiovasculares (72).

Apesar da extensa investigação sobre os efeitos de estrogênio e progesterona no metabolismo lipídico, ainda não está claro se as alterações nas concentrações de esteróides sexuais estão relacionadas com as concentrações de lípidios, associados com o estado menopausal (73, 74).

Após a menopausa, a produção de estrogênio nos ovários está reduzida, isso resulta em alteração do perfil de lipoproteínas, mudanças no metabolismo da glicose e da insulina, na distribuição de gordura corporal, coagulação, fibrinólise e disfunção do endotélio vascular (75, 76). Os estrogênios têm vários mecanismos cardioprotetores, os quais alteram o tônus vascular, aumentando a produção de óxido nítrico, estabilizam as células endoteliais, que alteram a proteína fibrinolítica. Estes mecanismos cardio protetores perdem-se com o início da menopausa (76, 77).

#### *2.4.3.4 Obesidade*

Define-se como sobrepeso e obesidade o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode ser prejudicial para saúde. É o produto do balanço energético positivo entre a energia gasta e a ingerida. Fatores ambientais, culturais, comportamentais e predisposição genética estão envolvidos no excesso de peso. Utiliza-se o índice de massa corporal (IMC), que é a relação entre o peso e altura, calcula-se dividindo o peso, em Kg, pelo dobro da altura, em metros ( $\text{Kg/m}^2$ ). IMC igual ou superior que  $25 \text{ Kg/m}^2$  é classificado como sobrepeso e IMC igual ou superior à 30 é classificado como obesidade. O sobrepeso e obesidade são o quinto principal fator de risco para a morte no mundo (80).

O processo de envelhecimento é acompanhado por alteração na composição corporal, caracterizada pelo aumento no peso e na massa gordurosa, além de diminuição da massa muscular. Vários fatores como a dieta, estilo de vida, metabólicos e hormonais influenciam a composição corporal da mulher. Na menopausa, são frequentes o ganho de peso e as modificações na distribuição da gordura (81).

As alterações hormonais da menopausa estariam mais relacionadas às modificações na distribuição da massa gordurosa do que propriamente ao ganho de peso. Há aumento do depósito de gordura abdominal influenciado pelo hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo (20).

Toth e colaboradores relataram aumento de 49% da gordura abdominal e de 22% da subcutânea em mulheres na pós-menopausa, em comparação ao menacme. Esta alteração associa-se, portanto, com o modelo de obesidade em que alta proporção de gordura corporal está depositada no tronco e abdômen (81).

Muitos estudos mostraram que há um aumento na massa gorda em mulheres pós-menopáusicas, quando comparadas às pré-menopáusicas. Ainda não este claro se é devido à idade ou à menopausa (59).

#### **2.4.4. Fatores de Risco Modificáveis Para Doença Cardiovascular**

##### *2.4.4.1 Tabagismo*

O risco de morte por DCV aumenta em 31% entre as mulheres expostas ao tabaco no trabalho ou no lar, sendo este considerado o principal fator de risco modificável de morbidade cardiovascular. Estudo mostrou que as mulheres com hipertensão arterial apresentaram um risco quatro vezes maior de infarto do miocárdio e sete vezes maior de morte coronária, quando comparadas às normotensas, depois de feitos os ajustes para a presença de hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes, menopausa e uso de estrógenos (31).

##### *2.4.4.2 Sedentarismo*

O estilo de vida sedentário é um dos fatores que contribui significativamente para a elevada prevalência de sobrepeso e obesidade. A prática regular de atividade



física tem sido aceita como uma ferramenta importante em intervenções para redução e controle do peso corporal. Também, os comportamentos alimentares podem não somente influenciar o estado de saúde presente, como determinar se o indivíduo irá desenvolver ou não alguma doença como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes (83).

Estudo transversal analisou a relação entre atividade física (AF) total diária e os sintomas da menopausa. Foram avaliadas 1011 mulheres peri (Peri-MM) e pós menopausadas (Pós-MM). Concluiu que AF diária não parece determinar a ocorrência dos sintomas da menopausa, mas parece diminuir a frequência de alguns deles, assim, há uma associação negativa entre atividade física e aumento de sintomas (13).

Aranzález e colaboradores realizaram estudo com objetivo de determinar os efeitos do exercício físico aeróbico controlado nos níveis séricos de adiponectina e leptina em mulheres pós-menopáusicas com peso normal, sobrepeso ou obesidade. Concluiu que o exercício aeróbico controlado reduziu peso em ambos os grupos, porém foram observadas alterações dos níveis séricos de leptina somente nas que apresentavam sobrepeso ou obesidade (84).

#### *2.4.4.3 Peso e Distribuição de gordura corporal*

A distribuição da gordura corporal na mulher altera significativamente na pós-menopausa, bem como o peso corporal. Uma vez estabelecida, a deficiência estrogênica relaciona-se com o início de novo padrão de distribuição de gordura corporal, com a substituição do estoque preferencial na região glúteo/femural para depósito abdominal (81).

Vários estudos buscaram associação entre aumento de gordura na região abdominal e perfil lipídico (85). A disposição centrípeta da gordura corporal pode representar um aumento no tamanho e/ou no número das células adiposas intra-abdominais ou viscerais, metabolicamente, mais ativas. Essas células adiposas liberam maiores quantidades de ácido graxo livre na circulação portal, expondo o fígado e os tecidos periféricos à concentração mais elevada desse componente lipídico. Essa situação deverá induzir a reduções na extração hepática da insulina, devido à diminuição do número de receptores que, por sua vez, leva a hiperinsulinemia periférica. Como consequência, vários outros processos

metabólicos são afetados, comprometendo a pressão arterial (PA) e o perfil plasmático dos lipídios e das lipoproteínas (86).

Segundo Freedman e colaboradores, os efeitos da secreção dos hormônios esteróides e a densidade local de seus receptores decidem duas características sexuais específicas de distribuição regional da gordura corporal: em homens com maiores proporções de tecido adiposo na região central e mulheres nas extremidades; e nas mulheres com maiores proporções do tecido adiposo na região subcutânea e homens nas regiões viscerais. O menor acúmulo de gordura visceral nas mulheres ocorre em consequência dos efeitos da progesterona na ação do cortisol (87).

Guedes e colaboradores realizaram estudo com objetivo de investigar associações entre distribuição do tecido adiposo e níveis de pressão arterial e concentrações de lipídios-lipoproteínas plasmáticas, mediante controle de indicadores, quanto à quantidade de gordura corporal e à prática da atividade física. Concluíram que independentemente da quantidade de gordura corporal, a disposição centrípeta da gordura pode contribuir para o aparecimento de hipertrigliceridemia, comprometer o metabolismo das lipoproteínas plasmáticas e dificultar a manutenção da PA em níveis satisfatórios. Sugeriram que níveis mais elevados de prática da atividade física deverão minimizar eventuais distúrbios associados ao perfil lipídico- lipoprotéico e à PA que acompanham a maior concentração de gordura na região central do corpo (85).

Para fins de avaliação, o IMC tornou-se a primeira ferramenta para o diagnóstico de obesidade, amplamente adotado por ser de fácil aplicação e baixo custo. Porém, uma desvantagem da medida é que não permite identificar que compartimento corporal está alterado. Assim, torna-se necessário avaliar as reservas de gordura corporal isoladamente. A circunferência da cintura (CC) é uma medida substituta da gordura abdominal, fornecendo mais informações sobre o risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do que o IMC isolado (88).

O corpo humano, para estudos da composição corporal, pode ser fracionado em quatro compartimentos: massa muscular (MM), massa gorda (MG), massa óssea (MO) e massa residual (MR). Neste último estão incluídos os diversos órgãos que formam o corpo humano, o sangue, a pele, o sistema nervoso. Para fins didáticos, os autores sugerem o fracionamento do corpo humano em dois componentes: a massa corporal isenta de gordura (massa corporal magra) e a gordura corporal (89).

A gordura corporal pode ser classificada no organismo humano sob duas formas. Primeiro: "gordura essencial", que consiste na gordura armazenada internamente nos principais órgãos, intestinos, músculos e nos tecidos ricos em lipídeos presentes no sistema nervoso central. Segundo: "gordura armazenada", a qual consiste na gordura estocada no tecido adiposo, internamente revestindo vários órgãos e em grande volume na camada de gordura subcutânea (90). Já a massa magra representa, principalmente, o sistema muscular e esquelético. E seu peso é estabelecido a partir da proporção constante de água, sais minerais e matéria orgânica, incluindo uma quantidade não determinada de lipídios essenciais (91).

A quantificação e a distribuição da gordura corporal são elementos frequentemente analisados em estudos da composição corporal, e que podem ser realizados por meio de diversas técnicas que envolvem procedimentos de determinação direta, indireta e duplamente indireta (92).

O método direto constitui a separação dos diversos componentes estruturais do corpo humano a fim de pesá-los e estabelecer relações entre eles e a massa corporal total. Os métodos indiretos são aqueles onde não há a manipulação dos componentes separadamente, mas a partir de princípios químicos e físicos que visam à extrapolação das quantidades de gordura e massa magra. Entre esses métodos pode-se citar como métodos químicos a contagem de potássio radioativo ( $K^{40}$  e  $K^{42}$ ), diluição de óxido de deutério, excreção de creatinina urinária; com relação aos métodos físicos os mais conhecidos são o ultrassom, o raios x, a ressonância nuclear magnética e a densimetria (90).

Os métodos duplamente indiretos são aqueles validados a partir de um método indireto. Esses métodos são menos rigorosos, têm uma melhor aplicação prática e um menor custo financeiro, podendo ser aplicados em ambientes de campo e clínico. Como exemplo, pode-se citar a antropometria e a análise de bio impedância (BIA) (93).

O método antropométrico utiliza-se de medidas de massa corporal, altura, diâmetros e comprimentos ósseos, espessuras das dobras cutâneas, circunferências, e alguns índices que avaliam o risco para propensão de doenças, no qual podemos citar: IMC, índice da relação cintura e quadril (RCQ), entre outros. Usa-se essas medidas isoladas e/ou a combinação de algumas, em equação de regressão para estimar a densidade (D), tendo como critério os métodos laboratoriais, após faz a conversão para percentual de gordura (%G) (93).

A técnica da espessura das dobras cutâneas, uma opção para o estudo do %G, é um procedimento no estudo da gordura corporal que está baseada no princípio de que existe uma significativa relação entre a gordura situada diretamente abaixo da pele (gordura subcutânea), a gordura interna e a densidade corporal (93).

Com base na estreita relação entre a quantidade de gordura corporal total e subcutânea, várias equações de regressões, têm sido propostas com a finalidade de estimar a densidade corporal a partir dos valores das dobras cutâneas. No Brasil, Guedes, Petroski e Rodriguez-Añez desenvolveram equações antropométricas para a estimativa da densidade corporal, e Petroski & Pires Neto validaram equações estrangeiras, entre as quais destacam-se as equações generalizadas de Jackson & Pollock e Jackson et al. (92).

Podemos classificar sobrepeso e obesidade através da porcentagem de gordura. A seguir, conforme o *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, vemos que a obesidade, em todos os níveis, é maior em mulheres do que em homens (94).

Classificação do sobrepeso e obesidade pela porcentagem de gordura em mulheres: Leve (25,0-29,9%), Moderada (30,0-34,9%), Elevada (35,0-39,9%) e Mórbida (>39,9%) (94).

Classificação do sobrepeso e obesidade pela porcentagem de gordura em homens: Leve (15,0-19,9%), Moderada (20,0-24,9%), Elevada (25,0-29,9%) e Mórbida (>29,9%) (94).

## 2.5 ATEROGÊNESE E INFLAMAÇÃO

A aterosclerose é vista como uma doença inflamatória, multifatorial, que envolve processos inflamatórios do início até um evento final, como por exemplo, a ruptura de uma placa aterosclerótica. Além disto, o endotélio influencia não somente o tônus vascular, através da produção de substâncias promotoras e inibidoras do seu crescimento, bem como o balanço entre fatores pró-trombóticos e antitrombogênicos na interface lúmen parede do vaso, mas tem a importante função de regular o processo inflamatório (95, 96).

Anteriormente o endotélio era considerado simplesmente uma barreira não trombogênica, que permitia a difusão de substâncias e que separava o sangue do músculo liso vascular, cujo controle vascular era atribuído primordialmente ao

sistema nervoso simpático e a hormônios vasoativos circulantes. Atualmente, sabe-se que a formação do ateroma pode ocorrer sem descamação endotelial, mas sim na presença de uma disfunção do endotélio (97, 98).

O endotélio normal não permite a adesão de leucócitos, no entanto, na presença de fatores de risco como hipercolesterolemia, HAS, DM e tabagismo, porções de células arteriais endoteliais começam a expressar, na sua superfície, moléculas de adesão seletivas que se ligam a várias classes de leucócitos. Em particular, moléculas de adesão da célula vascular (VCAM-1) ligam os monócitos e os linfócitos T, um dos eventos iniciais na aterosclerose (99). Também são liberadas citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6) e peptídeo 1- quimioatrativo de monócitos (MPC-1) que determinam maior expressão de moléculas de adesão, o que favorece o recrutamento e a adesão dos monócitos à superfície endotelial (95).

Estudos demonstraram que na fase inicial do processo aterogênico há expressão de várias moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, estas moléculas modulam a interação do endotélio vascular com os leucócitos e que este recrutamento de leucócitos mononucleares para a camada íntima dos vasos é um evento celular precoce, que ocorre no ateroma em formação (100).

Assim, após a ativação leucocitária, moléculas endoteliais, tais como as de adesão intercelular (ICAM-1 e ICAM-2) e a de adesão da célula vascular (VCAM-1), começam a participar do processo de ativação inflamatória, podendo ser utilizadas como marcadoras do processo inflamatório (101).

### **2.5.1 Moléculas de adesão Intercelular-1 (ICAM -1)**

As Moléculas de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1) têm importante participação na dinâmica da lesão endotelial, sendo expressas em resposta à ação da angiotensina II. Os receptores CD11c presentes na membrana dos monócitos favorecem a adesão destes às ICAM-1. Indivíduos hipercolesterolêmicos apresentam maior expressão de CD11c e, conseqüentemente, maior risco à lesão endotelial (102).

As ICAM-1 são úteis na avaliação da capacidade antiinflamatória endotelial de certos medicamentos como as estatinas. A inibição da inflamação relaciona-se à redução do dano e da disfunção endotelial, além de manter relação direta com a

melhoria da função ventricular e tolerância ao exercício em pacientes com cardiopatia dilatada (103).

Pesquisa, avaliando a ação antioxidativa da N-acetilcisteína (NAC) sobre o mecanismo de lesão endotelial em pacientes diabéticos tipo 2 (DMT2), utilizou entre os parâmetros de resposta inflamatória, a dosagem de ICAM-1. Concluiu que a administração de NAC reduz o estresse oxidativo e que sua administração poderia ser eficaz no abrandamento da progressão do dano vascular em pacientes portadores de DMT2 (104). Trabalho semelhante, avaliando a ação de fitoterápico utilizado pela medicina tradicional chinesa em terapias antiinflamatórias, observou que tais fitoterápicos reduzem a ação lesiva endotelial induzida pelo aumento sérico de lipopolissacarídeos. Nesse trabalho as ICAM-1 participaram dos parâmetros de resposta anti-inflamatória (105).

Em um estudo prospectivo, Ridcker e cols. observaram mulheres pós-menopausadas e aparentemente saudáveis durante um período médio de três anos, para avaliar o risco de eventos cardiovasculares associados com marcadores inflamatórios. Os resultados desse estudo apontaram o PCR como o melhor preditor de DCV no grupo populacional observado, com risco relativo duas vezes maior que o risco associado à ICAM-1 e IL-6 (106).

O estudo clínico *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), observou que o nível elevado de ICAM-1 era um preditor independente de risco futuro de evento cardiovascular, ao contrário de outra molécula de adesão, o VCAM-1, mesmo na população saudável. Entretanto, em pacientes com coronariopatia documentada, os níveis tanto de ICAM-1 quanto de VCAM-1 são mais elevados naqueles que subseqüentemente morrem de eventos cardiovasculares, sugerindo que, além de haver importantes diferenças no papel biológico das moléculas de adesão na aterogênese, o valor preditivo do VCAM-1 parece se limitar mais aos casos de aterosclerose avançada (107,100).

Fotis realizou estudo com objetivo do estudo de examinar a expressão de VCAM -1 e ICAM -1 na aorta de ratos nos estágios iniciais da aterosclerose e a correlação com as suas concentrações no plasma. Os ratos machos foram divididos em quatro grupos e alimentados com dietas que diferiam em quantidades de colesterol. Mediu-se o perfil de lípidos no soro, a concentração de ICAM-1 solúvel e imunohistoquímica da expressão de ICAM -1 e VCAM -1 no endotélio, meios e na aorta. O resultado mostrou que a dieta de colesterol desempenha um papel na

expressão de ICAM-1, mas não na de VCAM -1 na aorta do rato. Concluiu que a expressão de ICAM-1 na aorta regride após a retirada de uma dieta rica em colesterol (108).

Recente estudo cujo objetivo era descrever os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1), moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e sua relação com fatores antropométricos, nutricionais e bioquímicos em uma amostra de mulheres em rastreamento de câncer de mama, mostrou correlação entre perfil lipídico e níveis séricos de adiponectina e PAI-1. Também apresentou correlação entre o perfil antropométrico, níveis séricos de PAI-1 e molécula de adesão VCAM-1. O estudo concluiu que a amostra apresentou perfil de alto risco para doenças relacionadas à obesidade (109).

As ICAM-1 despontam como importante arma no controle terapêutico das doenças que envolvem lesão endotelial. A redução de seus valores séricos associa-se à boa resposta ao medicamento utilizado. Porém seus valores aumentados também podem estar associados a outras doenças inflamatórias e proliferativas (103).

### **2.5.2 Molécula de Adesão de Células Vasculares 1 (VCAM -1)**

A VCAM-1 é membro da superfamília das imunoglobulinas, medeia a ligação de leucócitos e células endoteliais através da sua interação com o seu receptor integrina, o very late activation antigen-4 (VLA-4), essa ligação ocorre no domínio Ig 1 e 4. A VCAM-1 tem a expressão basal baixa nas células endoteliais, porém pode ser aumentada por ação de citocinas como a IL-4 (110).

Em casos de estresse oxidativo, a modificação de lipoproteínas na parede vascular pode gerar citocinas que induzem a expressão de moléculas de adesão, incluindo a VCAM-1 (111, 112).

Marui e colaboradores mostraram que um aumento do estresse oxidativo na célula endotelial pode sensibilizar o endotélio vascular, resultando na expressão elevada de moléculas de adesão, tais como a VCAM-1. Por outro lado, a manutenção de um estado oxidativo baixo, pode manter esses níveis normais. O objetivo dos antioxidantes naturais ou sintéticos seria de regulação de sinais metabólicos (por exemplo, oxidação) e da regulação da expressão de genes de

moléculas de adesão. Sugere a ação dos antioxidantes como opção terapêutica numa variedade de doenças que envolvem a expressão de VCAM-1 (113).

## 2.6 TECIDO ADIPOSEO E ADIPOCINAS

### 2.6.1 Tecido Adiposo

O tecido adiposo consiste em células de gordura imersas numa rede de fibra de colágeno, juntamente com outras células, tais como fibroblastos, leucócitos e pré-adipócitos. É composto por dois compartimentos principais: subcutâneo (anterior e posterior) e por diversos depósitos viscerais (114, 115).

O órgão adiposo, em humanos é composto pelo tecido adiposo marrom (TAM) que é responsável pela termogênese, participando na regulação da temperatura corporal e pelo tecido adiposo branco (TAB). Este desempenha função de proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, além de armazenar energia com pouca necessidade de água, resultando num sistema tamponante para o balanço energético. O TAB também possui a propriedade de secretar substâncias com importantes efeitos biológicos com função endócrina (116,117).

O TAB secreta múltiplos peptídeos bioativos, que não influenciam apenas a função adipocitária (função autócrina e parácrina), mas também atuam nas várias vias metabólicas por meio da circulação sanguínea. Cada adipócito produz uma pequena quantidade de substâncias, porém como o tecido adiposo é considerado o maior órgão do corpo, o *pool* desses fatores produz um grande impacto nas funções corporais (118, 119).

### 2.6.2 Adipocinas (adipocitocinas)

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que, além de regular a massa gorda e a homeostase dos nutrientes, desempenha funções endócrinas e libera uma série de mediadores bioativos (adipocitocinas), que regulam a homeostase, a pressão arterial, o metabolismo da glicose e dos lipídeos, inflamação e aterosclerose (120). As adipocinas por ele produzidas têm ações diversas, podendo-se agrupá-las de acordo com a sua principal função em adipocinas com função imunológica, cardiovascular, metabólica e endócrina (121, 122).



À seguir, citamos outras adipocitocinas já bem documentadas na literatura como a leptina, resistina, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e proteína C-reativa (PCR), adiponectina, e o sistema vascular (PAI-1 e angiotensinogênio) (123).

### *2.6.2.1 Leptina*

Várias ações fisiológicas vêm sendo atribuídas à leptina, entre elas, função reprodutiva, hematopoiese, resposta imune, formação óssea, controle da ingestão de alimentos, inibe a secreção de insulina, promove a oxidação de triacilgliceróis do tecido adiposo e reduz a acumulação de gordura, inibindo a lipogênese e estimulando a lipólise (123). A leptina também aumenta a produção de óxido nítrico, aumenta a angiogênese, aumenta a proliferação e migração de células musculares lisas e endoteliais, aumenta a apoptose de células musculares lisas, aumenta a liberação de MCS-F, aumenta o acúmulo de colesterol em condições de hiperglicemia (109).

A leptina age como um sinal de saciedade, que atua no hipotálamo para suprimir a ingestão de alimentos e estimular o gasto de energia, e assim desempenha um papel importante no controle de depósitos de gordura corporal (124). Os níveis circulantes de leptina, em contraste com a adiponectina, são elevados em indivíduos obesos e pacientes com diabetes tipo 2 e estão associados a aumento da calcificação da artéria coronária (125). Clinicamente, em pacientes com aterosclerose coronária angiograficamente confirmada, leptina plasmática serve como um preditor de eventos cardiovasculares futuros independentes de outros fatores de risco, tais como lipídios ou os níveis de proteína C-reativa (PCR) ou níveis de lipídios (126).

### *2.6.2.2 Resistina*

A resistina exerce potentes propriedades pró-inflamatórias por regulação das citocinas inflamatórias, tais como TNF, IL-1 e IL-6, induzindo a expressão de moléculas de adesão endotelial e diminuindo o óxido nítrico (85,86,87).

Verifica-se aumento nas concentrações de resistina em animais obesos e diabéticos (127). O envolvimento da resistina no processo inflamatório crônico,

associado à obesidade, constitui hipótese alternativa capaz de justificar a presença dessa proteína, integrante de uma família de proteínas encontradas em regiões inflamatórias, no tecido adiposo de indivíduos obesos (123).

#### *2.6.2.3 Interleucina 6 (IL-6)*

Adipocina produzida em maior quantidade no tecido adiposo visceral do que no tecido adiposo cutâneo (123). O conteúdo plasmático de IL-6 apresenta-se positivamente correlacionado ao aumento da massa corporal e, inversamente, à sensibilidade à insulina. TNF- $\alpha$ , glicocorticóides e catecolaminas representam alguns importantes moduladores da expressão de IL-6 pelo tecido adiposo (128). O conteúdo plasmático aumentado de IL-6 poderia estimular a síntese hepática de triacilglicerol, contribuindo para a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral. Indivíduos apresentando doença cardiovascular mostraram teores circulantes elevados de IL-6 (129).

A IL-6 atua na homeostase vascular estimulando a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e seletina (109).

#### *2.6.2.4 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )*

Uma das citocinas produzidas pelo tecido adiposo, o TNF- $\alpha$ , representa um produto dos macrófagos relacionado à distúrbios metabólicos e processos crônicos de inflamação (130). Estudos recentes verificaram que a expressão de TNF- $\alpha$  está aumentada na obesidade e diminui com a perda de peso corporal, melhorando a sensibilidade à insulina (118).

Há ainda indícios de que o aumento da expressão gênica de TNF- $\alpha$  no tecido adiposo bem como a sua elevada concentração plasmática poderiam induzir à obesidade, em parte, por alterar a liberação na circulação de outras adipocitocinas, como o inibidor do ativador de plasminogênio-I (PAI-1) e a adiponectina (123). Em experimentos envolvendo ratos tratados com drogas sensibilizadoras de insulina, como as tiazolidinadionas (TZDs), foi verificada diminuição da expressão gênica de TNF- $\alpha$  no tecido adiposo bem como sensibilidade inalterada à insulina neste tecido. Além disso, ocorreu aumento da expressão de PAI-1 e diminuição da adiponectina no tecido adiposo branco (131).

O TNF- $\alpha$  atua na homeostase vascular diminuindo a vaso dilatação e a biodisponibilidade do óxido nítrico. Também estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e seletinas nas células endoteliais e nas células musculares lisas, bem como aumenta a apoptose de células endoteliais (132).

#### 2.6.2.5 *Proteína C-reativa (PCR)*

Marcadores inflamatórios são preditores independentes de risco de DAC (133, 134). Altas concentrações de proteína C-reativa (PCR), amilóide A sérica (AAS) e interleucina 6 (IL-6) estão associadas com aumento do risco (135). Estes marcadores também se correlacionam com o risco de resistência à insulina e à síndrome metabólica (136). Em contraste, a adiponectina confere proteção contra a síndrome metabólica e diabetes (137, 138).

A PCR é um marcador sensível, embora de baixa especificidade, de inflamação tecidual e, pela sua íntima inter-relação com a IL-6 e TNF- $\alpha$ , pode inclusive servir como marcador da ação destas citocinas (139, 140). Esta sensibilidade da PCR pôde ser evidenciada por estudos clínicos prospectivos, que mostraram uma associação direta entre níveis elevados e aumento no risco da ocorrência de eventos cardio vasculares, em pessoas aparentemente saudáveis, ou naquelas que apresentam fatores de risco associados, como obesidade e tabagismo (141).

A PCR parece ser um fator de equilíbrio vascular, pois está implicada tanto na expressão do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), como também influencia a produção do óxido nítrico pelas células endoteliais (142, 107).

#### 2.6.2.6 *Angiotensinogênio*

A hipertensão é uma complicação frequente da obesidade e um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCV. Estudos epidemiológicos mostram uma correlação positiva significativa entre pressão sanguínea e teores circulantes de angiotensina I (143). O angiotensinogênio constitui substrato da renina no sistema renina-angiotensina, sendo convertido em angiotensinogênio I, um precursor da angiotensina II, que influencia a diferenciação de adipócitos. A expressão de angiotensinogênio pelo tecido adiposo está aumentada na obesidade e,

diferentemente da expressão hepática é regulada por fatores nutricionais. Durante o jejum, verifica-se diminuição da expressão da adipocitocina, enquanto que após a ingestão de alimento, observa-se a sua elevação (144).

A indução do aumento da expressão de angiotensinogênio pelo tecido adiposo promove o restabelecimento da pressão sanguínea e da massa adiposa, as quais tendem a aumentar, após um determinado período de tempo (145).

### 2.6.2.7 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína de aproximadamente 30 kDa, composta por 247 aminoácidos (146). Esta proteína é composta por quatro domínios: seqüência sinalizador no terminal amino (N), região variável, domínio colágeno e domínio globular carboxi-terminal (147). Seu gene codificador está localizado no cromossomo 3, em uma área denominada 3q27, a qual recentemente foi reconhecida como o locus gênico suscetível para o desenvolvimento da DMT2 e da adiposidade. Diferentemente das outras adipocitoquinas citadas, suas concentrações estão significativamente reduzidas na obesidade, constituindo-se o único hormônio secretado especificamente pelos adipócitos, que é regulado negativamente pela obesidade e pelo padrão de distribuição de gordura central (148). O gene codificador foi denominado apM1 por ser o mais abundante dos adipócitos transcritos. Uma vez sintetizada, a adiponectina é submetida a uma série de hidroxilações e glicosilações, originando 8 isoformas (149). A estrutura básica forma trímeros. Os trímeros são formados por associação de três monômeros através do domínio globular (150).

Os trímeros ligam-se pelos domínios globulares em pares, formando Apn de baixo peso molecular ou em oligômeros de quatro ou seis trímeros, que são as Apn de alto peso molecular (Figura 1) (151).

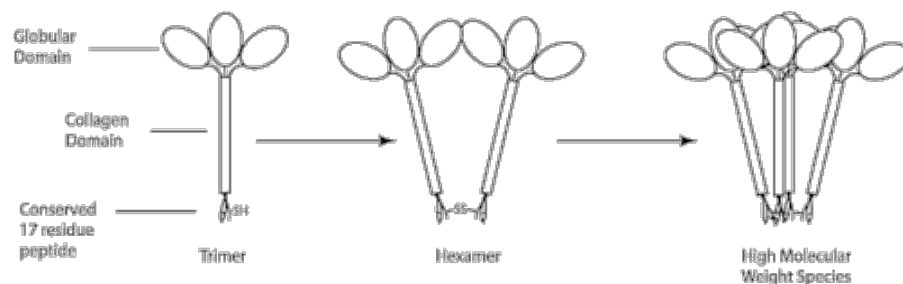


Fig. 1 - A Apn nas suas configurações monomérica, dimérica e oligomérica (Guerre – Millo,2004)

Inicialmente, pensava-se que a adiponectina era exclusivamente sintetizada pelos adipócitos, no entanto, estudo recente sugere que a adiponectina é também sintetizada e secretada por cardiomiócitos humanos (152). A adiponectina tem dois tipos de receptores, designados e AdipoR1 AdipoR2, que são primariamente expressos no músculo esquelético e fígado, respectivamente (153). Estudos subsequentes têm mostrado que AdipoR1 também está presente nas células endoteliais (154), nos cardiomiócitos (152), e nas células do pâncreas. Estas observações fornecem um caminho molecular potencial através do qual a adiponectina pode exercer os seus efeitos sobre os tecidos (153).

Adiponectina é uma das citocinas mais abundantes, em seres humanos, os níveis circulantes no plasma, variam de 3-30  $\mu\text{g} / \text{mL}$ , ficando em média de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , correspondendo 0,01% da proteína plasmática total (155). Estudos demonstram que altos níveis dessa citocina, melhoram a sensibilidade à insulina e inibem a inflamação vascular. A adiponectina está inversamente correlacionada com a leptina, seus níveis de plasma são reduzidos significativamente em indivíduos obesos, em indivíduos com resistência à insulina, e em pacientes com diabetes do tipo 2 e aumentaram após a redução de peso (156).

Efeitos antiaterogênicos têm sido atribuídos à adiponectina (157). Funahashi e colaboradores concluíram que hipoadiponectinemia contribui para a fisiopatologia da síndrome metabólica que conduz à aterosclerose. Em indivíduos que apresentaram uma redução nos teores circulantes da adipocitocina, foram observadas várias disfunções metabólicas associadas. Grande parte dos indivíduos manifesta diabetes, hipertensão, dislipidemia e aterosclerose, sugerindo a existência de associação entre hipoadiponectinemia e o estabelecimento da síndrome metabólica (158).

Os níveis séricos de adiponectina diferem em homens e mulheres. Alguns autores sugerem que isso ocorra por influência dos esteróides sexuais (155).

Thurston e colaboradores em uma subcoorte do “*Study of Women’s Health Across the Nation*” (SWAN), um estudo longitudinal, com duração de 8 anos, estudaram as relações entre adipocinas, adiposidade, sintomas vasomotores e suas variações nas diferentes fases da menopausa. Participaram 536 mulheres com idades entre 42-52 no início do estudo. As participantes responderam, a cada ano, questões relativas à presença ou não de sintomas como fogachos e suores

noturnos, bem como sua frequência. Também foram avaliadas quanto ao peso corporal, altura e pressão arterial. Todas as participantes realizaram dosagem de proteína C reativa, inibidor 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1), ativador tecidual do plasminogênio (tPA – ag), fator VIIc (FVIIc), fibrinogênio, glicose e níveis séricos de estradiol. O resultado do estudo mostrou que a associação entre adipocinas, adiposidade e sintomas vasomotores varia em cada fase da menopausa. Demonstrou maior associação entre baixos níveis de adipocinas e aumento de fogachos na fase pré menopausica, mas não na fase pós menopausica (159).

Visto que as concentrações plasmáticas de adiponectina estão intimamente ligadas com doenças relacionadas à obesidade, estratégias que aumentam a adiponectina no plasma podem servir para melhorar a saúde, impedindo o desenvolvimento de síndrome metabólica. A redução de peso, o consumo de uma dieta do tipo mediterrânico, o aumento da atividade física e consumo moderado de álcool parecem aumentar os níveis plasmáticos de adiponectina (160, 162).

#### *2.6.2.8 Inibidor de Ativação do Plasminogênio - PAI-1*

As células endoteliais modulam o equilíbrio entre coagulação e anticoagulação liberando inibidores de ativação do plasminogênio (PAI), estes bloqueiam a fibrinólise e possuem um efeito pró-coagulante. A produção de PAI é aumentada por citocinas inflamatórias e contribui para a trombose intravascular (163).

O plasminogênio, que normalmente está presente no plasma, é uma glicoproteína de cadeia simples sintetizada pelo fígado. O próprio endotélio controla a síntese dos ativadores do plasminogênio por meio da síntese de inibidores específicos do sistema fibrinolítico. Os principais inibidores da fibrinólise são o PAI-1, a2-antiplasmina, a2-macro-globulina e a1-antitripsina (Figura 2) (164).

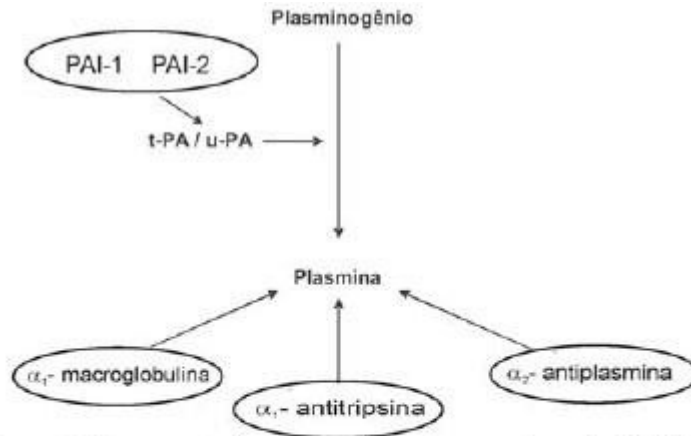


Figura 2. Representação esquemática do mecanismo de inibição do sistema fibrinolítico. O próprio endotélio controla a síntese dos ativadores do plasminogênio por meio da síntese de inibidores específicos do sistema fibrinolítico. Os principais inibidores da fibrinólise são o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), que atua sobre os ativadores do plasminogênio, tipo tecidual (t-PA) e tipo uroquinase (u-PA), e a  $\alpha_2$ -antiplasmina, a  $\alpha_2$ -macroglobulina e a  $\alpha_1$ -antitripsina, que atuam diretamente sobre a plasmina formada. PAI-2 = inibidor do ativador do plasminogênio tipo 2

No grupo das adipocinas com função predominantemente cardiovascular, destacam-se as moléculas do eixo renina angiotensina e o PAI-1. O PAI-1 é uma proteína anti-fibrinolítica produzida, sobretudo pelo fígado, mas também pelo tecido adiposo, que é a sua principal fonte na obesidade (121, 122). Esta molécula está envolvida na patogênese da doença cardiovascular (DCV). É um promotor da aterogênese, através do aumento da deposição de plaquetas e fibrina na placa ateromatosa em formação. O aumento os seus níveis está associado a enfarte agudo do miocárdio e trombose venosa profunda (121).

A deterioração do sistema de fibrinólise faz parte das complicações cardiovasculares da obesidade. Na obesidade, o tecido adiposo branco constitui a principal fonte geradora de PAI-1, principalmente a gordura visceral. Pré-adipócitos, mais numerosos no tecido adiposo visceral do que no subcutâneo, contribuem mais para a produção de PAI-1 em humanos. Esse defeito tem sido relacionado às elevadas concentrações do PAI-1. Atribui-se ao PAI-1 o papel de principal inibidor fisiológico da fibrinólise, na medida em que apresenta a capacidade de inibir o precursor da plasmina, cuja ação no processo de rompimento das redes de fibrina, evita a formação do trombo (165, 166).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a associação dos níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1), moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) com sintomas vasomotores e estado nutricional em mulheres peri e pós-menopáusicas atendidas no Ambulatório de Climatério e Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI- 1) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e sua relação com transtornos de sono, humor e depressão em um grupo de mulheres peri e pós-menopáusicas atendidas no Ambulatório de Climatério e Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
- Associar os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI- 1) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) com perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicerídeos) e doença cardiovascular.



#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Caracterização da população de mulheres no Brasil resultados do Censo Demográfico 2010. Disponível em [HTTP // portalsaude.saude.gov.br/.../pdf/.../saude\\_brasil2011 parte2 cap11.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/.../pdf/.../saude_brasil2011_parte2_cap11.pdf) [acesso em 20 de junho de 2012].
- (2) Kroenberg R. Hot flashes: Epidemiologia e fisiologia. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592 :52-86.
- (3) Eskes T, Haanen C. Why do women live longer than men? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2007;133(2):126-33.
- (4) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2009: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/29\\_11\\_10\\_saude\\_brasil\\_web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/29_11_10_saude_brasil_web.pdf) [acesso em 20 de junho de 2012].
- (5) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_climaterio.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_climaterio.pdf) [acesso em 04 de julho de 2013].
- (6) Grupo Científico OMS de Investigações sobre la Menopausia en los Años Noventa; 1994: Ginebra: Switzerland. (OMS, Série de informes técnicos; 866). Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_866\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_866_spa.pdf) [acesso em 04 de julho de 2013].
- (7) Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Williams & Wilkins 1989;4: 134-55.
- (8) Bossemeyer R. Aspectos gerais do climatério. In: Fernandes CE, Melo NR, Wehba S, editores. Climatério Feminino: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. São Paulo: Lemos Editorial 1999;17-33.
- (9) Aldrighi JM, Aldrighi CMS, Aldrighi APS. Alterações sistêmicas do climatério. *Rev Bras Med.* 2002; 59:15-21.
- (10) Yasui T, Uemura H, Tomita J, et al. Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4805–4808.

- (11) Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, Kim T, Hur JY, Park YK, Lee KW, KIM SH. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopaus* 2007;14(5):835-40.
- (12) Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269(5223): 546-9.
- (13) Guimarães ACA, Baptista F. Relação entre atividade física e sintomas da menopausa. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 2011; 16(2):144-149.
- (14) Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/ lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53(1):143-51.
- (15) Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:1336–42.
- (16) Hunsche A. Perfil plasmático da ICAM-1 e da VCAM-1 no pós-operatório cardíaco de lactentes submetidos à circulação extracorpórea. 2001. Disponível em [http://hdl.handle.net/10183/1860\\_000310725](http://hdl.handle.net/10183/1860_000310725) [acesso em 04 ago 2012].
- (17) James W. Epidemiology of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 2:23-6.
- (18) Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of no exercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999; 283(5399):212-214.
- (19) Calles EJ, Arciero PJ, Gardner AW, Bautman C, Poehlman ET. Basal fat oxidation decreases with aging in women. *J Appl Physiol* 1995;78(1):266-71.
- (20) Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123 (9):673-5.
- (21) Leitão MB et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: Atividade Física e Saúde na Mulher. *Rev Bras Med Esporte* 2000;(6)6:215-220.
- (22) Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *Journal of chron Disease* 1972; 25:329-43.
- (23) Hauner H. The new concept of adipose tissue function. *Physiol Behav.* 2004; 83(4):653-8.
- (24) Xanthoulea S, Thelen M, Po'ttgens C, Gijbels MJJ, Lutgens E, et al. (2009) Absence of p55 TNF Receptor Reduces Atherosclerosis, but Has No Major Effect on Angiotensin II Induced Aneurysms in LDL Receptor Deficient Mice. *PLoS ONE* 4(7): 6113. Disponível em <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006113&representation=PDF> [acesso em 04 ago 2012].

- (25) WHO. World Health Organization. Women and health today's evidence tomorrow's agenda. 2009; Part 1:112:113. Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563857\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563857_eng.pdf) [acesso em 10 ago 2012].
- (26) IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios, Resultados do universo. Rio de Janeiro 2011. Disponível em [http://www.biblioteca.ibge.gov.br/.../cd\\_2010\\_caracteristicas\\_populacao\\_domicilios.pdf](http://www.biblioteca.ibge.gov.br/.../cd_2010_caracteristicas_populacao_domicilios.pdf) [acesso em 10 ago 2012].
- (27) WHO. World Health Organization. World health statistics 2009. Disponível em [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS09\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf) [acesso em 10 ago 2012].
- (28) WHO World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report. 2005. Disponível em [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf) [acesso em 10 ago 2012].
- (29) Meslé F. Ecart d'espérance de vie entre les sexes les raisons du recul de l'avantage féminin. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique* 2004; 52 333-352.
- (30) Gleij DA, Horiuchi S. The narrowing sex differential in life expectancy in high-income populations: effects of differences in the age pattern of mortality. *Population Studies*, 2007;61:141-159.
- (31) Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, et al. 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*. 2008;91(1):1-23.
- (32) Fernandes CE, Baracat EC, Lima GR, editors. Climatério manual de orientação. São Paulo: Ponto; 2004:11-14.
- (33) Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992;14:117-126.
- (34) Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril* 2002; 77(4):42-48.
- (35) Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199-210.
- (36) Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone* 1996;19:9-12.

- (37) Dennerstein L, Lehert P, Guthrie J. The effects of the menopausal transition and biopsychosocial factors on well-being. *Arch Women Ment Health*. 2002; 5:15-22.
- (38) Aldrighi JM, Aldrighi CMS, Aldrighi APS. Alterações sistêmicas do climatério. *Rev Bras Med* 2002; 59:15-21.
- (39) Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerdwt. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:772-80.
- (40) Mameri Filho, Justino; HAIDAR, Mauro Abi; SOARES JUNIOR, José Maria and BaracaT, Edmund Chada. Efeitos da associação estro-androgênica em mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* 2005;27(3):118-124.
- (41) Fonseca AM et al. Climatério: abordagem atual do diagnóstico e tratamento. *RBM Rev Bras Med* 2004;61(1-2):65-9.
- (42) Sclowitz I. K. T. Prevalência e fatores associados a fogachos em mulheres climatéricas e pós-climatéricas. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2005;21(2):469-481.
- (43) Schultze C, Carvalho R M L, Carvalho DS. Cefaléia e Terapia de Reposição Hormonal. *Rev. Neurociências* 9(1): 9-15, 2001.
- (44) Misakian A. L. et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *Journal of Women's Health* 2003;12:1027-1036.
- (45) Silveira IL, Petronilo PA, Souza MO, Silva TDNC, Duarte JMBP, Maranhão TMO, et al. Prevalência de sintomas do climatério em mulheres dos meios rural e urbano no Rio Grande do Norte, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(8):415-22.
- (46) Suau GM, Normandia R, Rodriguez R, Romaguera J, Segarra L. Depressive symptoms and risk factors among perimenopausal women. *P R Health Sci J* 2005;24(3):207-10.
- (47) Poyares D, Aloe F, Rizzo GNV, Minhoto G, Pinto Junior LR, Bezerra MLS, et al. I Consenso Brasileiro de Insônia. *Hypnos* 2003;4(2):5-39.
- (48) Lugaresi E, Cirignotta F, Zucconi M. Good and poor sleepers: an epidemiological survey of San Marino population. In: Guilleminault C, Lugaresi E, editors. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and longterm evolution*. New York: Raven Press;1983;2:1-12. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v27n12/a05v2712.pdf> [acesso em 2 de setembro de 2012].
- (49) Campos, HH et al. Prevalência de distúrbios do sono na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(12):731-6.
- (50) Amadei, S. U. et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. *J Bras Patol Med Lab* 2006; 42(1):5-12.

- (51) Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe preliminar y recomendaciones de una comisión de expertos de la Organización Mundial de la Salud sobre una estrategia global para la osteoporosis. *Rev Esp Enfer Metab Óseas*. 2000;9(2):78-83.
- (52) Pinto Neto AM, Soares A, Urbanetz AA, Souza ACA, Ferrari AEM, Amaral B, et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. *Rev Bras Reumatol*. 2002;42(6):343-54.
- (53) Shaw JM, Witzke KA. Exercise for Skeletal Health and Osteoporosis Prevention. *In: ACSM'S Resource. Manual for guidelines for exercise testing and prescription*. Baltimore : Willians and Wilkins 1998; 3:288-239.
- (54) Hallberg L, Rossander H L, Brune M, Gleerup, A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *European Journal of Clinical Nutrition*, London 1992; 46:317-327.
- (55) Lanzillotti, H.S., Lanzillotti, R. C., Trotte, A.P.R., Dias, A.S., Bornand, B., Costa, E. A. M.M., Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. *Rev. Nutr. Campinas* 2003;16(2):181-193.
- (56) Modesto Filho J, Azevedo LAP, Azevedo LCP. Tratamento da osteoporose. *J Bras Med* 1996; 71(5-6):77-9.
- (57) Ulrich CM, Georgio CC, Snow HCM, Gillis DE. Bone mineral density in mother--daughter pairs: Relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1996;63:72-79.
- (58) Amaya FJ. Fatores nutricionais que influem na formação e manutenção do osso. *Revista de Nutrição Puccamp, Campinas* 1994; 7(2):148-172.
- (59) Kung AWC, Luk KDK, Chu LW, Chiu PKY. Age-related osteoporosis in Chinese: an evaluation of the response of intestinal calcium absorption and calcitropic hormones to dietary calcium deprivation. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda 1998;68:1291-1297.
- (60) Scott M. Grundy, Gary J. Balady, Michael H. Criqui, Gerald Fletcher, Philip Greenland, Loren F. Hiratzka, Nancy Houston-Miller, Penny Kris-Etherton, Harlan M. Krumholz, John LaRosa, Ira S. Ockene, Thomas A. Pearson, James Reed, Reginald Washington and Sidney C. Smith, Jr. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham: A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk Reduction. *American Heart Association* 1998;97:1876-1887.
- (61) Figueiredo Neto e cols. Síndrome Metabólica e Menopausa: Estudo Transversal em Ambulatório de Ginecologia. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3):339-345.
- (62) Assmann G, Carmena R, Cullen P, et al. Coronary heart disease – reducing the risk: a worldwide view. *International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease*. 1999; 100:1930-8.

- (63) IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2007;88(1):3-4.
- (64) Kannel, WB,. Studies of Coronary heart disease risk factors: perspective from the Framingham study. Am. Heart J., 1987;114: 413-19.
- (65) Pitanga FJG. Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. Rev Bras Ciên e Mov. 2001;9(4):25-31.
- (66) Trejo-Gutierrez JF, Fletcher G. Impact of exercise on blood lipids and lipoproteins. Journal of Clinical Lipidology 2007;1:175-81.
- (67) Fagherazzi S, Dias RdL, Bortolon F. Impacto do Exercício Físico Isolado e Combinado com Dieta Sobre os Níveis Séricos de Hdl , Ldl , Colesterol Total e Triglicerídeos. Rev Bras Med Esporte. 2008;14(4).
- (68) Araújo CR, Faria HMR, Pereira OAV. Análise do Perfil Nutricional de Idosos do Movimento da Terceira Idade Praticantes de Hidroginástica. Revista Digital de Nutrição. 2007;1(1):1-19.
- (69) Leon AS, Rice T, Mandel S, Després JP, Bergeron J, Gagnon J, et al. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study Metabolism. 2000;49:513-20.
- (70) Signori LU, Plentz RDM, Irigoyen MC, Schaan BDA. O Papel da Lipemia Pós-Prandial na Gênese da Aterosclerose: Particularidades do Diabetes Mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(2):222-31.
- (71) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. JAMA. 2001; 285(19):2486-97.
- (72) Kilim R, Chandala S. R. Zero. A Comparative Study of Lipid Profile and Oestradiol in Pre- and Post-Menopausal Women. *J Clin Diagn Res*. 2013 August; 7(8): 1596–1598.
- (73) Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids lipoprotein in post-menopausal women. J Clin Endocrinol M et al. 1991; 73: 925-30.
- (74) Newnham HH. Oestrogenes and atherosclerotic vascular disease- lipid factors. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76: 61-93.
- (75) Bales AC. In search of lipid balance in older women; New studies raise questions about what works best. Postgrad. Med. 2000;108 (7): 57-72.
- (76) Spencer CP, Godsland H, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? Gynecol. Endocrinol. 1977; 11: 341-55.

- (77) Taddec S, Viridis A, Ghiadoni L, Mattec P, Sudano I, Bernini G. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28: 576
- (78) JC Igweh et al ,The effects of menopause on the serum lipid profile of normal females of south east Nigeria. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 2005; 20 (1-2): 48-53.
- (80) WHO. World Health Organization. *Obesidad y sobrepeso*. 2012. Nota descriptiva N°311 Mayo de 2012. Datos y cifras. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> [acesso em 20 de setembro de 2012].
- (81) Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal 2. status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2):226-31.
- (82) Wang Q et al. Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *Am J Clin Nutr* 1994;60:843-8.
- (83) WHO. World Health Organization. *The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Disponível em <http://www.who.int/whr/2002/en/> [acesso em 21 de agosto de 2012].
- (84) Aranzález LH. y cols. Efecto del ejercicio físico aeróbico sobre los niveles séricos de adiponectina y leptina en mujeres posmenopáusicas. *Rev Fac Med*. 2011;59(2):95-102.
- (85) Guedes D P, Guedes JER P. Distribuição de Gordura Corporal, Pressão Arterial e Níveis de Lipídios-Lipoproteínas Plasmáticas. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70 (2): 93-98.
- (86) Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al - Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-4.
- (87) Freedman DS, Jacobsen J, Bauboria K et al - Body fat distribution and male/female differences in lipids and lipoproteins. *Circulation* 1990; 81: 1498-506.
- (88) Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist 8. circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2074-9.
- (89) Jackson AS, Pollock ML, Ward ANN. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc*. 1980; 12(3):175-82.
- (90) Kacch F I & Mc Ardle WD. *Nutrição, exercício e saúde*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Medsi 1996.
- (91) Guedes D P & Guedes JERP. *Controle do peso corporal: composição corporal, atividade física e nutrição*. Londrina: Midiograf 1998.

- (92) Tribess S, Petroski EL et al. Percentual de gordura em praticantes de condicionamento físico pela impedância bioelétrica e pela técnica antropométrica. *Revista Digital Buenos Aires* 2003, 9(64).
- (93) Monteiro AB & Fernandes F J (2002). Análise da composição corporal: uma revisão de métodos. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano* 2002; 4(1):80-82.
- (94) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Understanding adult obesity. Rockvilli, MD: National Institute of Health 1993, 94:3680.
- (95) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9):1135-43.
- (96) Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383-9.
- (97) Joris I, Nunnari JJ, Krolikowski FJ, Majno G. Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. I. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am J Pathol* 1983;113:341-58.
- (98) Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate: changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984;4:323-40.
- (99) Yla-Herttuala S. Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 874:134-7.
- (100) Filho AC, Araújo RG et al. Inflamação e Aterosclerose: Integração de Novas Teorias e Valorização dos Novos Marcadores. *Rev Bras Cardiol Invas* 2003; 11(3): 14-19.
- (101) Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993;11:767-804.
- (102) Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, Toniato E, Alesse E, Bravi MC.n et al. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation*. 1999;100:1646-652.
- (103) Gomes MAM, Macedo NCF, Bispo IGA. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria na avaliação da lesão endotelial. *Ver. SOCERJ*. 2009;22(6):398-403.
- (104) Masha A, Brocato L, Dinatale S, Mascia C, Biasi F, Martina V. N-acetylcysteine is able to reduce the oxidation status and the endothelial activation after a high-glucose content meal in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(4):352-56.



- (105) Suo Z, Liu Y, Ferreri M, Zhang T, Liu Z, Mu X, et al. Impact of matrine on inflammation related factors in rat intestinal microvascular endothelial cells. *J Ethnopharmacol*. 2009. [Epub ahead of print].
- (106) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-43.
- (107) Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913–9.
- (108) Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, Pantopoulou A, Margoni A, Kostaki M, Verikokos C, Tzivras D, Mikhailidis DP, Perrea D. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model. *In Vivo*. 2012;26(2):243-50.
- (109) Souza C. Associação entre excesso de peso, adipocinas séricas (adiponectina e PAI – 1) e moléculas de adesão (ICAM – 1 e VCAM - 1) em mulheres em rastreamento mamográfico. Dissertação de mestrado, PPG Ciências Médicas, UFRGS,2010. P. 5-6.
- (110) Streeter PR, Lakey-Berg E, Rouse BTN, Bargatze RF, Butcher EC. A tissue-specific endothelial cell molecule involved in lymphocyte homing. *Nature* 1988; 331:41-45.
- (111) Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Luhowskyi S, Chi-Rosso G et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989;59:1203-11.
- (112) Pober JS, Gimbrone Jr. MA, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986;137:1893-6.
- (113) Marui N, Offermann M K, [Swerlick](#) R, [Kunsch](#) C, Rosen C A, Ahmad M, Alexander R W, and [Medford](#) R M. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993 October; 92(4): 1866–1874.
- (114) Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*. 2004;5:1-10.
- (115) Elissondo N, Rosso LG et al. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42 (1): 17-33.
- (116) Prado WL. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. *Rev Bras Med Esporte* 2009;15(5):378-383.

- (117) Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.
- (118) Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E827-47.
- (119) Fonseca AMH, Takada J, Alonso VMI, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:216-29.
- (120) Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev*. 2004;5(4):197-216.
- (121) Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(4):639-651.
- (122) Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(5):1078-1081.
- (123) Guimarães DED, Sardinha FLC et. al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev. Nutr.*, Campinas 2007; 20(5):549-559.
- (124) Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19: 525–546.
- (125) Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, Wolfe ML, Scally M, Localio AR, Rader DJ, Kimmel SE. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in Type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3872– 3878.
- (126) Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1819–1824.
- (127) Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal- -Puig A, Considine RV, et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001; 50(10):2199-202.
- (128) Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(3):847-50.
- (129) Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*. 1995; 136(5):2143-9.
- (130) Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60(3):349-56.

- (131) Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- $\alpha$ : implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51(11): 3176-88.
- (132) Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2):292-297.
- (133) Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *Am J Cardiol* 2003;92:522-8.
- (134) Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116 (suppl):9S- 16S.
- (135) Libby P. Inflammatory markers are useful risk assessment tools. *Am J Manag Care* 2003; Aug (suppl):6-7.
- (136) Garg R, Tripathy D, Dandona P. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2003;4:487-92.
- (137) Combs TP, Wagner JA, Berger J, et al. Induction of adipocyte complement related protein of 30 kilodaltons by PPAR gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143: 998-1007.
- (138) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
- (139) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
- (140) Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res* 2001;24:163-76.
- (141) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.
- (142) Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398-404.
- (143) Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*. 2001; 15(14):2727-9.

- (144) Einstein FH, Atzmon G, Yang XM, Ma XH, Rincon M, Rudin E, et al. Differential responses of visceral and subcutaneous fat depots to nutrients. *Diabetes*. 2005; 54(3):672-8.
- (145) Ailhaud G, Fukamizu A, Massiera F, Negrel R, Saint- Marc P, Teboul M. Angiotensinogen, angiotensin II and adipose tissue development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(4):33-5.
- (146) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-9.
- (147) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
- (148) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
- (149) Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GL. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 19521-9.
- (150) Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-50.
- (151) Guerre MM. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*, 30 (1): 13-9,2004.
- (152) Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, Dieguez C, Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579: 5163–5169.
- (153) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002; 8(11):1288-95.
- (154) Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315: 264–271.

- (155) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105: 2893–2898.
- (156) Renaldi O, Pramono B et al. Hypoadiponectinemia: A Risk Factor For Metabolic Syndrome, *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2009;41(1):20-24.
- (157) Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2563-8.
- (158) Funahashi T, Matsuzawa Y, Kihara S. Adiponectin as a potential key player in metabolic syndrome Insights into atherosclerosis, diabetes and cancer. *Int Congress Series.* 2004; 1262:368-71.
- (159) Thurston R. C. et al. Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* 2011; 18(10):1044-1051.
- (160) Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1799–1804.
- (161) Shai I, Rimm EB, Schulze MB, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. Moderate alcohol intake and markers of inflammation and endothelial dysfunction among diabetic men. *Diabetologia* 2004;47:1760–1767.
- (162) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 3815–3819.
- (163) Vinay K, Abul KA, Jon CA. *Robbins Patologia Básica.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2013; 9 (2): 50-52.
- (164) Lima, LM, Carvalho MG, Sabino A P, Sousa, M O. Lipoproteína e inibição da fibrinólise na doença arterial coronariana. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2006;28(1):53-59.
- (165) Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/ lipid metabolism. *Diabetes.* 2004; 53(1):143-51.
- (166) Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M, et al. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(1):173-8.

## 5 ARTIGO EM INGLÊS

Periódico de escolha: Menopause The Journal of The North American Menopause Society ou CLIMACTERIC

Fator de impacto: 3.163 (2013)

### **Are Hot Flashes related to Adipokines?**

Ana Lucia Menna Barreto<sup>a</sup>, Manoela Merolillo Marimon<sup>b</sup>, Paula Baptista Sanseverino<sup>b</sup> Maria Celeste Osorio Wender<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Post Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>b</sup> School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil - CNPq scholarship, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

<sup>c</sup> Associate Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, UFRGS, Porto Alegre, Brazil - Professor, Post Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS, Porto Alegre, Brazil - Coordinator of the Menopause Clinic for Climacteric Symptoms and Contraception in Special Situations, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

Funding/support: This study was financial support of Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA).

Financial disclosure/conflicts of interest: None reported.

Correspondence to: Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia- Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar – sala 1125 – Porto Alegre – RS – Brasil – CEP: 90035-903

FAX: [+55 \(51\) 33598148](tel:+555133598148)

E-mail: [mceleste@ufrgs.br](mailto:mceleste@ufrgs.br)

## ABSTRACT

**Objectives:** To analyze the association between climacteric vasomotor symptoms (VMS) and adiponectin, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), lipid profile and nutritional status. **Methods:** This was a cross sectional study with 102 peri- and postmenopausal women from 40 and 65 years old that evaluated VMS, body mass index (BMI), waist circumference (WC), body fat percentage (BF%), adiponectin, PAI-1, ICAM-1 e VCAM-1, lipid profile, and glycemia. **Results:** Mean age 53.8 ( $\pm$  5.4) years, median 48 (10 - 96) months from the last menstrual period. Overweight was observed in 41.2% of women, very high cardiovascular risk (WC  $\geq$  88 cm) in 50.0%, and BF% (mean  $\pm$  standard deviation) was 33.3  $\pm$  5.3%. Mean values were 22.5 ( $\pm$  11.8) ng/dL for adiponectin, 284.9 ( $\pm$  134.1) ng/dL for PAI-1, 457.0 ( $\pm$  210.6) ng/dL for ICAM-1, 202.0 ( $\pm$  61.3) ng/dL for VCAM-1, 214.4 ( $\pm$ 42.3) mg/dL for total cholesterol, 51.0 ( $\pm$  2.8) mg/dL for high-density level cholesterol (HDL-c), 138.8 ( $\pm$  2.2) mg/dL for low-density level cholesterol (LDL-c), and 129.4 ( $\pm$  67.8) mg/dL for triglycerides. No significant relationship was observed between adipokine or cell adhesion molecule levels and VMS. Adiponectin was negatively inversely associated with BMI. There was a statistically significant inverse correlation between age and hot flash intensity. **Conclusions:** VMS intensity was inversely related with age, and VMS were not associated with adiponectin, PAI- 1, ICAM-1 and VCAM-1. Changes in several study parameters, such as presence of overweight/obesity, increased WC and BF%, and hypercholesterolemia contribute to a higher risk for cardiovascular disease in this sample of climacteric women.

**Keywords:** menopause – hot flashes - adiponectin - anthropometry

## INTRODUCTION

A total of 60 to 80% of women experience at least one climacteric symptom (1), including neuropsychic symptoms, vasomotor disorders, headache, anxiety, depression, and insomnia, as well as a higher predisposition to hypercholesterolemia, diabetes *mellitus*, cardiovascular diseases (CVD), and osteoporosis (2,3). Vasomotor symptoms (VMS) result from changes in the thermoregulatory system caused by the decrease in estrogen levels, with involvement of central neurotransmitters. Despite their prevalence and impact on women's lives, the underlying physiology and risk factors for VMS are poorly understood. Some factors are associated with increased VMS, such as high body mass index (BMI) (4). Menopause is related to changes in lipid and carbohydrate metabolism and to increased blood pressure, and it is proposed that the decrease in estrogen levels after menopause may increase the risk for cardiovascular disease (2,4).

The interrelationship between VMS and cardiovascular risk has not been completely understood yet. The occurrence of hot flashes may be associated with changes in the inflammatory process related to the risk for cardiovascular disease (5,6). Some studies suggest an association between VMS and endothelial dysfunction (7).

Peri- and postmenopausal women tend to gain more weight and change their body fat distribution pattern, showing an increase in body fat percentage (BF%) and abdominal adiposity (8). Adipose tissue, in addition to having endocrine function, produces and secretes peptides and adipokines (9). These substances have an influence on food intake control, energy homeostasis, insulin sensitivity, angiogenesis, vascular protection, blood pressure regulation, and blood coagulation (10). Changes in adipokine secretion may be related to the genesis of the pathophysiological process of obesity and its complications (11).

Atherosclerosis is a multifactorial disease that involves inflammatory processes regulated by substances produced by the endothelium (12,13). In the presence of risk factors, portions of arterial endothelial cells begin to express cell adhesion molecules, including intercellular adhesion molecule 1 (ICAM -1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) (14). The pro-inflammatory action of ICAM-1 is present in atherosclerosis pathogenesis (15).



The clinical study entitled Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) observed that high ICAM-1 levels were an independent predictor of cardiovascular risk (16). VCAM-1 mediates the linkage of leukocytes with endothelial cells and has low basal expression, which can be increased through cytokine action (17).

Adiponectin is one of the most abundant cytokines in humans (18). A decrease in circulating adiponectin levels, as observed in central obesity, promotes several associated metabolic dysfunctions (19). Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) can be included in the group of adipokines with cardiovascular function. It is an anti-fibrinolytic protein produced by the liver and the adipose tissue that promotes an increase in platelet and fibrin deposition on the atheromatous plaque (20, 21).

We hypothesized that an adverse inflammatory marker profile (lower adiponectin and worse values of VCAM-1, ICAM-1 and PAI-1) would be associated with greater VMS occurrence. Since the relationship between VMS, inflammatory markers and nutritional status has not been well established yet, this study aimed to evaluate the association between hot flashes and these biomarkers.

## **METHODS**

### **Study design and participants**

A cross-sectional study was conducted with 102 women treated at the Climacteric Outpatient Clinic of the Gynecology Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral hospital from the state of Rio Grande do Sul, Southern Brazil, from July 2012 to July 2013 (sample selected by convenience sampling). Inclusion criteria were peri- and postmenopausal women aged from 40 to 65 years old. Menopausal status was defined as follows: women who had menstrual periods during the last 12 months but experienced changes in menstrual pattern compared to their previous one were considered perimenopausal, and women who had their last menstrual period at least 12 months before the interview were considered menopausal (22).

Women using hormone replacement therapy were excluded from the study, as well as those who underwent ovariectomy or total hysterectomy or who presented with severe systemic diseases (cancer or infectious diseases). The interview collected data related to age, level of education, and income. Subsequently,

anthropometric measurements were taken and blood samples were obtained for biomarker analysis.

### **Vasomotor symptoms**

In the assessment interview, participants were asked about the occurrence of hot flashes in the last four weeks. Answers were categorized as “yes” (two hot flashes or more a day) or “no” (no hot flashes). As for their intensity, hot flashes were classified as mild, moderate or severe, according to the participant’s perception.

### **Anthropometric Assessment**

Body weight was measured with the participants barefoot and using a weighing scale (Líder, model P-200 c, with minimum capacity of 1 kg, maximum capacity of 200 kg, and graduation of 50 g. Height was obtained using a stadiometer fixed on the wall, with precision of 0.1 cm (Veeder-root®, UK). Weight and height were used to calculate BMI (weight [kg]/height[m]<sup>2</sup>), and nutritional status classification was based on the cut-off values for adults established by the World Health Organization (WHO) (23). Waist circumference (WC) (cm) was measured at the midpoint between the last and the iliac crest using a non-extendable and non-elastic measuring tape, and was classified according to WHO guidelines (22), with WC  $\geq$  80 and  $\geq$  88 cm representing increased and very increased risk for cardiovascular diseases and metabolic complications, respectively. Values below 80 cm were considered as adequate abdominal adiposity status (23). Body composition (BF%) was estimated by measuring triceps, suprailium and thigh skinfolds, using a caliper (Cescorf) and exerting a constant pressure, according to the standards of the protocol described by Jackson & Pollock (24). These measurements (mm) were taken three times in the following order: triceps, suprailium and thigh. The caliper was placed again on the skinfolds in each measurement.

### **Blood collection and biomarkers**

Ten-milliliter blood samples were collected from the antecubital vein after a 12-hour overnight fast. All samples were centrifuged at 4°C for 10 minutes at 3000 rpm, and one serum aliquot was stored at - 80° C. Analysis of serum adinopectin levels

was performed by the commercial ELISA kit (Human Adiponectin, 96 plate-Well Plate, Catalog # EZHADP-61K). Milliplex Map Human Cardiovascular Disease (CVD) Panel 1, Catalog # HCVD1-67AK commercial kit was used to analyze the serum levels of PAI-1, ICAM-1 and VCAM-1. The lipid profile (triglycerides, total cholesterol, high density level cholesterol [HDL-c]) was determined by the enzymatic colorimetric method, and plasma glucose levels by the hexokinase method (Advia 1800). Tests were conducted at Laboratório Nobel and Pathology Laboratory of HCPA, using standardized methods. Low density level cholesterol (LDL-c) was determined according to the Friedewald equation (25).

### **Statistical analyses**

Data were digitized on Excel software (Microsoft Corp), and later exported to Social Package for Social Sciences (SPPS) software (SPSS Inc., Chicago, USA), version 18.0, for statistical analysis. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation when their distribution was symmetric, or as median and interquartile range when it was asymmetric. Categorical variables were described as frequencies and percentages. Quantitative variables with symmetrical distribution were compared with analysis of variance (ANOVA) in the case of three variable categories or more, and with the Student's t test for independent samples in the case of two categories. Quantitative variables were correlated by the Pearson's or Spearman's correlation coefficient, according to the distribution of the variable. The chi-square test was used to associate categorical variables among themselves. Sample sized calculation (n=80) was based on a study by Souza (26). The correlation coefficient was set at 0.4, with a power of 80%, considering a significance level of 5%.

## Ethical considerations

This study was approved by the HCPA Research Ethics Committee under protocol #12-0037 and was conducted in compliance with international and national guidelines. All participants provided written informed consent.

## RESULTS

A total of 116 women were included in the study. After inclusion, there were 14 losses. Table 1 describes the analysis of socio-demographic data, with mean age ( $\pm$  standard deviation [SD]) of 53.8 ( $\pm$  5.4) years, median monthly income (interquartile range) of 600 (375-800) Brazilian reais, and mean level of education ( $\pm$  SD) of 7 ( $\pm$ 3.46) years.

As shown in Table 2, there was no statistically significant difference between patients with and without flashes for any of the variables. Mean years of schooling were the same among women with and without hot flashes ( $P=0.309$ ).

No statistically significant correlation was observed between the variables adiponectin, PAI-1, VCAM-1 and ICAM-1 and presence or intensity of hot flashes, age, or duration of menopause.

There was a weak but statistically significant inverse correlation between age and hot flash intensity ( $r=-0.256$ ,  $P=0.009$ ).

Patients without hot flashes showed worse percentage results for anthropometric variables, but with no statistically significant difference, as shown in Table 3. No statistically significant correlation was observed between hot flashes and the anthropometric variables BMI, WC and BF%.

Table 4 illustrates the correlation between adiponectin, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1, and anthropometric variables. Adiponectin was inversely correlated with BMI, WC and BF%. PAI-1 had a moderate direct correlation with WC and a weak direct correlation with BMI. ICAM-1 showed a weak direct correlation with WC. No correlation was found between VCAM-1 and any of the anthropometric variables.

There was a strong statistically significant direct correlation between adiponectin and HDL-c, and a moderate inverse correlation between adiponectin and triglycerides. Adiponectin was weakly inversely correlated with glucose. PAI-1 was

moderately directly correlated with triglycerides, weakly directly correlated with total cholesterol, and weakly inversely correlated with HDL-c. ICAM-1 was weakly inversely correlated with HDL-c. Finally, VCAM-1 showed no significant correlation with glucose or lipid profile, according to Table 5.

After adjustment for BMI, the differences between adiponectin and HDL-c ( $r^2$  0.376 [37.6%] and  $P=0.018$ ), adiponectin and triglycerides ( $r^2$  0.404 [40%] and  $P=0.019$ ), and PAI-1 and triglycerides ( $r^2$  0.165 [16%] and  $P= 0.01$ ) remained significant in the regression analysis.

As shown in Table 6, no statistically significant correlation was observed between VMS, lipid profile, and glucose values between patients with and without flashes for any of the variables.

## DISCUSSION

In this study, no statistically significant association was found between VMS and adiponectin, PAI-1, ICAM-1 and VCAM-1. Thurston et al. found an association between low adipokine levels and increased hot flashes among premenopausal women but not among postmenopausal women, concluding that the relationship between adipokines and VSM would depend on menopausal status (27). Most patients included in the present study were in the postmenopausal stage (66.7%), which may explain the lack of significant association between hot flashes and adipokines.

We observed that women with hot flashes had lower HDL-c levels and higher total cholesterol levels than asymptomatic women, however no statistically significant correlation was seen between VMS and lipid profile and glucose values. This finding is consistent with those of a previous study that assessed vascular function and cardiovascular risk factors among postmenopausal women with and without hot flashes and found that HDL-c levels were lower in symptomatic women (28).

Kilim et al. observed that there was a decrease in HDL-c concentration and a significantly negative correlation between LDL-c and estradiol concentration among postmenopausal women (29). A population study with 3201 women in menopausal transition evaluated the association between VMS and lipid profile and concluded

that VMS were associated with higher LDL-c, HDL-c, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B, and triglycerides (30).

Our study found a strong statistically significant direct correlation between adiponectin and HDL-c, and a moderate inverse correlation between adiponectin and triglycerides after the values were corrected for BMI. Our results are in agreement with those of a population study by Thurston et al. that analyzed the association between VMS and lipid profile in women undergoing menopausal transition, who were followed up for 8 years. Increased levels of LDL-c, triglycerides and adipokines were observed, leading the authors to conclude that there is an association between VMS and these biomarkers (30).

An important finding of the present study was the moderate inverse correlation between adiponectin and anthropometric variables such as BMI and WC and the weak inverse correlation between adiponectin and BF%. Previous studies confirm that increased body weight, abdominal fat, WC and BF% are predictors of cardiovascular risk (31). Our findings allow us to assume that increased results for anthropometric variables and their relationship with adiponectin levels may be indicators of cardiovascular risk. Funahashi et al. concluded that hypoadiponectinemia contributes to the pathophysiology of metabolic syndrome leading to atherosclerosis (19).

We found that PAI-1 was moderately directly correlated with WC and weakly directly correlated with BMI. We also observed that PAI-1 was moderately directly correlated with triglycerides, weakly directly correlated with total cholesterol, and weakly inversely correlated with HDL-c. These results are in agreement with the literature, because PAI-1 is an anti-fibrinolytic protein produced mainly in the liver but also in the adipose tissue, which is its main source among obese subjects (18,19). This molecule promotes atherogenesis and is involved in the pathogenesis of cardiovascular disease, and an increase in its levels is associated with acute myocardial infarction and deep vein thrombosis (18).

We found a weak direct correlation between ICAM-1 and WC, which is in agreement with studies that associated visceral adiposity with low-grade chronic inflammation, contributing to metabolic dysfunction associated with obesity (31). In another study that associated the quality of life and the nutritional status of climacteric women, WC values were increased, with a median of 97 cm (32).

Our study did not observe any correlation between VCAM-1 and any of the study variables. This result is similar to that of the ARIC study(16), which assessed inflammatory markers as predictors of cardiovascular risk. VCAM-1 did not show increased levels in the healthy population not diagnosed with heart disease; therefore, it was not considered a good independent predictor for the risk of cardiovascular events in the future. However, a recent study conducted with women undergoing mammography screening found an inverse correlation between BMI and VCAM-1 serum levels (26).

A high percentage of women with overweight, obesity, increased WC, and increased BF% was observed in the present research. Another study on nutritional status in climacteric brazilian women revealed a prevalence of overweight, obesity, and android obesity similar to that of our investigation (32). Orsatti et al. also found a great number of postmenopausal women with overweight and abdominal obesity (33). In addition, Toth et al., in a study with healthy premenopausal women and early postmenopausal women, showed that women's body fat distribution significantly changes after menopause, as well as their body weight. Estrogen deficiency is related to the emergence of a new pattern of body fat distribution, with the preferred site for fat deposits changing from the gluteofemoral region to the abdominal region (34).

In this research, no significant association was found between hot flashes and anthropometric variables. In a population study with women aged from 45 to 60 years, Santos et al. did not find any association between VMS and BMI either (35). However, Thurston et al. found a positive association between hot flashes and abdominal adiposity among 461 women aged from 45 to 58 years (36).

An inverse correlation was observed between age and hot flash intensity in the present study. This finding is consistent with those of previous investigations showing a higher frequency of VMS at perimenopause and during the first years after menopause (37).

Our study has some limitations. First, we asked about the occurrence of VMS over the preceding four weeks. Future investigations should use improved measures, such as diaries or physiological measures. Other limitations are study sample size, the wide age range included in the research, and the comprehensive duration of menopause observed among participants, which may have contributed to the inability to find an association between VMS and some of the study variables.

In conclusion, we didn't find a correlation between hot flashes and worse values of adiponectin, PAI-1, VCAM-1 or ICAM-1. However, we observed that this group of peri- and postmenopausal women showed a high percentage of overweight or obesity, increased WC (android obesity), and increased BF%, all of which representing well-known cardiovascular risk factors. Additionally, changes in lipid profile were also frequently observed. This allows us to think of strategies that may contribute to improve the health status and prevent the development of cardiovascular diseases in peri- and postmenopausal women.

### ACKNOWLEDGMENTS

Sources of financial support: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA).

### REFERENCES

1. BRASIL. 2011. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Caracterização da população de mulheres no Brasil: resultados do Censo Demográfico 2010
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_climaterio.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_climaterio.pdf) [acesso em 04 de julho de 2013]
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989;4: 134-55
4. Thurston R. C. et al. Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2011;18(10):1044-1051
5. Yasui T, Uemura H, Tomita J, et al. Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4805–4808. [PubMed: 17018658]
6. Tracy RP. Thrombin, inflammation, and cardiovascular disease: an epidemiologic perspective. *Chest*. 2003; 124:49S–57S. [PubMed: 12970124]



7. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:1149–1160. [PubMed: 14522472]
8. Poehlman, E.T.; Toth, M.J.; Gardner, A.W. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med*. 1995;123 (9):673-5
9. Guimarães ACA, Baptista F. Relationship between physical activity and menopausal symptoms. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 2011; 16(2): 144-149
10. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/ lipid metabolism. *Diabetes*. 2004; 53(Suppl 1): S143-51.
11. Hauner H. The new concept of adipose tissue function. *Physiol Behav*. 2004; 83(4):653-8
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9):1135-43
13. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383-9
14. Weintraub WS, Harrison DG. C-reactive protein, inflammation and atherosclerosis: do we really understand it yet? *Eur Heart J* 2000; 21(12):958-60
15. Hunsche, A. Intercellular adhesion molecule-1 serum profile in cardiac postoperative period of infants undergoing cardiopulmonary bypass. *J Pediatr* 2002; 78 (3): 237-43. Disponível em <http://hdl.handle.net/10183/1860000310725> [acesso em 04 ago 2012]
16. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davies CE, Gotto Jr AM et al. Circulating adhesion molecules VCAM- 1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96: 4219–25
17. Streeter PR, Lakey-Berg E, Rouse BT, Bargatze RF, Butcher EC. A tissue-specific endothelial cell molecule involved in lymphocyte homing. *Nature* 1988; 331:41-45
18. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105: 2893–2898.

19. Funahashi T, Matsuzawa Y, Kihara S. Adiponectin as a potential key player in metabolic syndrome Insights into atherosclerosis, diabetes and cancer. *Int Congress Series*. 2004; 1262:368-71
20. Prins, JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(4):639-651
21. Trayhurn P. Wood is: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(5):1078-1081
22. Jaszmann L. Epidemiology of climacteric and post-climacteric complaints. In: Van Keep PA, Lauritzen C, editors. *Ageing and Estrogens*. 3<sup>rd</sup> ed. Basel: Karger; 1973; 22-34
23. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1998. Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_894.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf) [acesso em 02 de julho de 2013]
24. Jackson, A.S.; Pollock, M.L.; Ward, ANN. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc*. 1980; 12(3):175-82
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502
26. Souza C. Association between excess weight, serum adipokines (adiponectin and PAI - 1) and adhesion molecules (ICAM - 1 and VCAM - 1) in women's mammographic screening. Post Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil. Dissertation, 2010. P. 5-6
27. Thurston R. C.Chang Y, Mancuso P, Matthews KA. Adipokines, adiposity, and vasomotor symptoms during the menopause transition: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Fertility and Sterility*® 2013;100(3):793-800
28. Sassarini J, Fox H et al. Vascular function and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clinical Endocrinology*. 2011; 74: 97-103.
29. Kilim R, Chandala S. R. Zero-A Comparative Study of Lipid Profile and Oestradiol in Pre- and Post-Menopausal Women. Zero-A Comparative Study of Lipid Profile and Oestradiol in Pre- and Post-Menopausal Women. *J Clin Diagn Res*. 2013 August; 7(8): 1596–1598
30. Thurston R, Samar R, Khoudary EI. Vasomotor Symptoms and Lipid Profiles in Women Transitioning Through Menopause. *Obstet Gynecol* . 2012 April ; 119(4): 753–761

31. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health* 1998; 7:1149-55
32. Gallon CW, Wender MCO. Nutritional status and quality of life of climacteric women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(4):175-83
33. Orsatti et al. Anthropometric measures: predictors of non-transmissible chronic diseases in postmenopausal women in the Southeast region of Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(4):182-9.
34. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal 2. status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(2):226-31
35. Santos SÁ et al. Factors Associated with Hot Flashes in Climacteric Women: a Population-Based Study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO)* 2004; 26 (10):765-771
36. Thurston R et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause* 2008 ; 15(3): 429–434.
37. Thurston R, Joffe H. Vasomotor Symptoms and Menopause: Findings from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011, September; 38(3): 489-501.

**Table 1.** Participant's characteristics

Characteristics	N=102
Age (years)	53.8 ± 5.4
Monthly per capita income (Brazilian reais)	600 (375-800)
Amenorrhea duration (months)	48 (10-96)
Perimenopause (months)	34 (33.3)
Postmenopause (months)	68 (66.7)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	
Normal weight (18.50-24.99)	22 (21.6)
Overweight (25.00-29.99)	42 (41.2)
Obesity (30.00-34.99)	38 (37.3)
Waist circumference (cm)	89.3 ± 12.6
High cardiovascular risk (≥ 80 cm)	31 (30.4)
Very high cardiovascular risk (≥ 88 cm)	51 (50.0)
No cardiovascular risk < 80	20 (19.6)
Body fat percentage	33.3 ± 5.3
Hot flashes	76 (74.5)
SAH (%)	38 (37.25)
Total cholesterol (mg/dL)	214.4 ± 42.3
HDL-c (mg/dL)	51.0 ± 12.8
LDL-c (mg/dL)	138.8 ± 35.2
Triglycerides (mg/dL)	129.4 ± 67.8
Glucose (mg/dL)	91.9 ± 37.8
Adiponectin (ng/ml)	22.5 ± 11.8
PAI-1 (ng/ml)	284.9 ± 134.1
VCAM-1 (ng/ml)	202.0 ± 61.3
ICAM-1 (ng/ml)	457.0 ± 210.6

SAH, systemic arterial hypertension; HDL-c, high density level cholesterol; LDL-c, low density level cholesterol; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; VCAM 1, vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1, perimenopause (women who had menstrual periods during the last 12 months but experienced changes in menstrual pattern) and postmenopausal (women who had their last menstrual period at least 12 months before the interview).

Quantitative variables with symmetric distribution expressed as mean and standard deviation, and with asymmetric distribution expressed as median and interquartile range (25 percentile to 75 percentile). Categorical variables expressed as n (%).

**Table 2.** Characteristics of the participants with and without hot flashes

Variables	With hot flashes n=76	Without hot flashes n=26	P
Age (years)	53.4±5.5	55.2±5.3	0.141
Monthly per capita income (Brazilian reais)	575 (335-793)	624 (419-875)	0.150
Age at the onset of menopause (years)	49.0±4.2	48.7±3.6	0.761
Duration of amenorrhea (months)	36 (7-96)	78 (14-111)	0.104
Perimenopause (months)	28 (36.8)	6 (23.1)	0.296
Postmenopause (months)	48 (63.2)	20 (76.9)	
Systemic arterial hypertension (%)	25 (32.9)	12 (46.2)	0.328

Quantitative variables with symmetrical distribution expressed as mean ± standard deviation and compared with the Student's t test for independent samples. Quantitative variables with asymmetric distribution expressed as median (interquartile range: 25 percentile to 75 percentile) and compared with the Mann-Whitney test. Categorical variables expressed as n (%) and compared with the chi-square test with Yates' correction.

**Table 3.** Comparison of anthropometric variables between participants with and without hot flashes

Variables	With hot flashes n=76	Without hot flashes n=26	P
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )			
< 18.50	-	-	0.876
18.50-24.99	17 (22.4)	5 (19.2)	
25.00-29.99	31 (40.8)	10 (38.5)	
30.00-34.99	28 (36.8)	11 (42.3)	
Waist circumference (cm)			
≤ 80	16 (21.1)	4 (15.4)	0.705
≥ 80	23 (30.3)	7 (26.9)	
≥88	37 (48.6)	15 (57.7)	
Body fat percentage			
Mean (29%-32%)	14 (18.7)	2 (8.3)	0.156
Above mean (32%-35%)	43 (57.3)	19 (79.2)	
Below mean (26%-28%)	18 (24.0)	3 (12.5)	

Data presented as frequencies and percentages and compared with the chi-square test.

**Table 4.** Correlation between adiponectin, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1 and anthropometric variables

Variables	Adiponectin	PAI-1	VCAM-1	ICAM-1
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	<b>-0.319</b> <b>(0.001)</b>	<b>0.287</b> <b>(0.003)</b>	0.189 (0.057)	0.132 (0.185)
Waist circumference (cm)	<b>-0.383</b> <b>(≤ 0.001)</b>	<b>0.331</b> <b>(0.001)</b>	0.191 (0.054)	<b>0.212</b> <b>(0.032)</b>
Body fat percentage	<b>-0.261</b> <b>(0.008)</b>	0.153 (0.125)	-0.037 (0.715)	0.069 (0.493)

PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; VCAM 1, vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1. Data represent Pearson's correlation coefficient and its statistical significance (in parenthesis).

**Table 5.** Correlation between adiponectin, PAI-1, VCAM-1, ICAM-1 and laboratory tests (n=102)

<b>Variables</b>	<b>Adiponectin</b>	<b>PAI-1</b>	<b>VCAM-1</b>	<b>ICAM-1</b>
Total cholesterol (mg/dL)	-0.012 (0.906)	<b>0.224</b> <b>(0.024)</b>	0.069 (0.493)	-0.012 (0.908)
LDL-c (mg/dL)	0.046 (0.647)	0.138 (0.166)	0.082 (0.412)	0.008 (0.935)
HDL-c (mg/dL)	<b>0.532</b> <b>(≤ 0.001)</b>	<b>-0.197</b> <b>(0.047)</b>	0.047 (0.638)	<b>-0.257</b> <b>(0.009)</b>
Triglycerides (mg/dL)	<b>-0.416</b> <b>(≤ 0.001)</b>	<b>0.325</b> <b>(0.001)</b>	-0.056 (0.574)	0.075 (0.451)
Glucose (mg/dL)	<b>-0.268</b> <b>(0.007)</b>	<b>0.037</b> <b>(0.714)</b>	0.066 (0.508)	0.096 (0.336)

LDL-c, low density level cholesterol; HDL-c, high density level cholesterol; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; VCAM 1, vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1. Data represent Pearson's correlation coefficient and its statistical significance (in parenthesis).

**Table 6.** Comparison of laboratory tests between patients with and without hot flashes

<b>Variables</b>	<b>With hot flashes</b>	<b>Without hot flashes</b>	<b>P</b>
	<b>n=76</b>	<b>n=26</b>	
Isolated hypercholesterolemia (LDL-c ≥ 160 mg/dL)	20 (26.3)	5 (19.2)	0.645
Isolated hypertriglyceridemia (triglycerides ≥150 mg/dL)	23 (30.3)	7 (26.9)	0.942
Mixed hyperlipidemia	6 (7.9)	2 (7.7)	0.999
Low HDL-c (<50 mg/dL)	42 (55.3)	14 (53.8)	0.999
Glucose (mg/dL)	10 (13,2)	3 (11,5)	0,999

LDL-c, low density level cholesterol; HDL-c, high density level cholesterol. Data presented as frequencies and percentages and compared with the chi-square test.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sintomas vasomotores são os sintomas mais freqüentes das mulheres na peri menopausa e pós-menopausa, sendo sua etiologia ainda controversa.

Estudos relatam que as mulheres nessa fase, podem apresentar risco aumentado para doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, obesidade, osteoporose, entre outras.

O presente estudo teve como objetivo analisar a associação dos níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI- 1) e de moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) com sintomas vasomotores, estado nutricional e doença cardiovascular em um grupo de mulheres peri e pós-menopáusicas. Estabeleceu-se como hipótese a associação dos sintomas vasomotores com risco aumentado para doenças cardiovasculares.

Considerando que este estudo foi realizado no Ambulatório de Climatério e Menopausa do HCPA, nossos achados principais foram uma alta incidência de fogachos, sendo que estes diminuíram em freqüência e intensidade nas participantes com mais idade e maior tempo de menopausa. As participantes, na grande maioria, 66,7% encontravam-se na pós-menopausa e muitas apresentavam insônia e sintomas depressivos associados. A maioria das participantes, apesar de serem consideradas ativas fisicamente, era constituída de mulheres com sobrepeso/obesidade, circunferência da cintura e % de massa gorda aumentados. Encontramos correlação direta ou inversa entre adiponectina, PAI-1, e moléculas de adesão com variáveis antropométricas e com os outros biomarcadores avaliados.

Podemos citar como relevância neste estudo, a realização da avaliação nutricional feita por nutricionista treinada e o uso de instrumentos validados e reconhecidos mundialmente para as análises de insônia, sintomas depressivos e nível de atividade física. Dentre as limitações identificadas, a pequena amostra restringe análises estatísticas mais robustas.

Sumarizando, estes resultados preliminares apontam que sintomas vasomotores do climatério são acompanhados de sobrepeso e obesidade, aumento do % de massa gorda, aumento da circunferência da cintura, insônia e sintomas depressivos. Também podemos observar alteração do perfil lipídico, adiponectina, PAI 1 e ICAM 1, o que representam fatores de risco cardiovascular conhecidos. O

monitoramento desses fatores modificáveis, seria uma forma de reduzir a prevalência de doenças cardiovasculares, melhorando a qualidade e aumentando a expectativa de vida das mulheres climatéricas e pós-menopáusicas.



## APÉNDICES

## **Apêndice 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa: **Sintomas vasomotores e associação entre adipocinas séricas (adiponectina e PAI- 1), moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e estado nutricional em mulheres peri e pós-menopáusicas, atendidas no Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.**

Essa pesquisa terá execução e responsabilidade da nutricionista Ana Lucia Vasconcellos Menna Barreto, sob orientação da Dra. Maria Celeste Osório Wender, médica coordenadora do Ambulatório de Climatério e Anticoncepção do Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O motivo que nos leva a estudar o problema é a relevância dos sintomas vasomotores (calorões), dos distúrbios de sono e alterações de humor na vida das mulheres na menopausa.

Essa pesquisa se justifica devido ao fato de que as mudanças observadas nas mulheres durante a Peri e pós-menopausa, tanto físicas como psíquicas, têm sido objeto de um crescente número de estudos. Entender de que modo acontecem as interações entre os sintomas e os níveis das substâncias estudadas no sangue, pode ser uma possibilidade de atenuar esses sintomas.

O objetivo desse projeto é analisar os sintomas vasomotores (calorões) e sua associação com os níveis no sangue das substâncias adipocinas (ADIPONECTINA E PAI-1) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e a relação com o estado nutricional (peso corporal e distribuição de gordura) em um grupo de mulheres pré e pós-menopáusicas atendidas no Ambulatório de Climatério e Ginecologia do HCPA.

A nutricionista pesquisadora realizará, em todas as participantes da pesquisa, avaliação nutricional constando de verificação de peso corporal, altura, circunferência da cintura, determinação de percentual de gordura através da medida das dobras cutâneas: tricipital (região posterior do braço), supra ilíaca (região abdominal) e da coxa (região anterior).

A coleta de sangue será realizada em uma única vez, no momento da coleta de sangue poderá haver dor devido à punção. Complicações de coleta de sangue são raras e costumam ser de pequeno porte. Poderá haver um extravasamento de sangue da veia no local da punção com possível hematoma que desaparecerá em alguns dias.

Para participar da pesquisa, gostaríamos de contar com sua colaboração permitindo que os pesquisadores realizem os procedimentos citados anteriormente, incluindo a aplicação de um pequeno questionário sobre distúrbios de sono, humor e atividade física.

Os resultados obtidos com o presente estudo poderão gerar intervenções que venham a beneficiar as participantes.

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios junto ao seu atendimento.

As pesquisadoras irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames laboratoriais serão enviados para você, caso desejar.

Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão.

Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Uma cópia deste consentimento informado será arquivada junto com os documentos da pesquisa e outra será fornecida a você. Os materiais provenientes da pesquisa ficarão sob a responsabilidade das pesquisadoras e permanecerão guardados pelo período de 5 anos conforme a Resolução 196/96.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora, nutricionista Ana Lucia Vasconcellos Menna Barreto e a orientadora Dra. Maria Celeste Osório Wender certificaram-me de que todos os dados pessoais serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a professora orientadora Dra. Maria Celeste Osório Wender no telefone (51) 33598148, ou a pesquisadora Ana Lucia Vasconcellos Menna Barreto no telefone (51) 92756605, e-mail [anamennabarreto@gmail.com](mailto:anamennabarreto@gmail.com) ou ainda o Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de

Porto Alegre, Ramiro Barcelos, Nº 2350, sala 2227, fone (51) 3359-7640, Porto Alegre.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

.....

.....

Assinatura

Nome do Participante

Data...../...../.....

.....

.....

Nome do Pesquisador

Assinatura

Data...../...../.....

Fone: ( ).....

## Apêndice 2 - Instrumento de Coleta de Dados

### Dados gerais

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Data da coleta: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Escolaridade (anos de estudo): \_\_\_\_\_ Renda per capita: \_\_\_\_\_

### Dados clínicos

Doenças:

Medicamentos em uso:

Sintomas vasomotores (fogachos): ( ) presentes ( ) ausentes

Frequência dos sintomas: ( ) uma vez ao dia ( ) duas ou mais vezes ao dia

( ) uma vez por semana ( ) duas ou mais vezes por semana ( ) uma vez ao mês

Intensidade dos sintomas: ( ) leve ( ) moderado ( ) intenso

Tempo de menopausa:.....(anos) .....(meses)

Insônia (escore PSQI):

Depressão (escore de Beck):

Atividade física (escores IPAQ):

### Dados antropométricos

Peso:.....kg Estatura:.....cm Índice de Massa Corporal (IMC [Kg/m<sup>2</sup>]):

Circunferência da Cintura:.....cm Percentual de massa gorda:.....%

Dobra cutânea Tricipital: .....(1<sup>a</sup> medida) ..... (2<sup>a</sup> medida)

Dobra cutânea supra ilíaca: .....(1<sup>a</sup> medida) ..... (2<sup>a</sup> medida)

Dobra cutânea da coxa: .....(1<sup>a</sup> medida) ..... (2<sup>a</sup> medida)

### Exames laboratoriais

Exame	Data	Resultado
Colesterol total (mg/dL)		
LDL colesterol (mg/dL)		
HDL colesterol (mg/dL)		
Triglicerídeos (mg/dL)		
Glicose (mg/dL)		
Adiponectina (ng/ml)		
PAI-1 (ng/ml)		
ICAM-1 (ng/ml)		
VCAM-1 (ng/ml)		

**ANEXOS**

## Anexo 1- ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

### Instruções:

As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado. Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?  
Horário de deitar: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

2) Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?  
Quantos minutos demorou para pegar no sono: \_\_\_\_\_

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?  
Horário de acordar: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)  
Horas de sono por noite: \_\_\_\_\_

*Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.*

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono  
( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo  
( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro  
( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar  
( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto  
( ) nenhuma vez ( ) menos de uma vez por semana  
( ) uma ou duas vezes por semana ( ) três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio

- nenhuma vez  menos de uma vez por semana  
 uma ou duas vezes por semana  três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor

- nenhuma vez  menos de uma vez por semana  
 uma ou duas vezes por semana  três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos

- nenhuma vez  menos de uma vez por semana  
 uma ou duas vezes por semana  três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

- nenhuma vez  menos de uma vez por semana  
 uma ou duas vezes por semana  três vezes por semana ou mais

j) Outra razão, por favor, descreva: \_\_\_\_\_

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

- nenhuma vez  menos de uma vez por semana  
 uma ou duas vezes por semana  três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

- Muito boa  ruim  
 Boa  muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

- nenhuma vez  menos de uma vez por semana  
 uma ou duas vezes por semana  três vezes por semana ou mais

Qual(is)? \_\_\_\_\_

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

- nenhuma vez  menos de uma vez por semana  
 uma ou duas vezes por semana  três vezes por semana ou mais

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

- Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo  
 indisposição e falta de entusiasmo pequenas  
 Indisposição e falta de entusiasmo moderadas  
 muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado (se houver):

\_\_\_\_\_



10) Você cochila? ( ) Não ( ) Sim

Comentários do entrevistado (se houver):

---

Caso Sim-Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?

( ) Não ( ) Sim

Comentários do entrevistado (se houver):

---

Para você, cochilar é

( )Um prazer ( )Uma necessidade ( )Outro – qual?

Comentários do entrevistado (se houver):

---

Pontuação do componente:

1:\_\_\_\_; 2: \_\_\_\_; 3: \_\_\_\_; 4: \_\_\_\_ 5: \_\_\_\_; 6: \_\_\_\_; 7:

## Anexo 2- Escala de Depressão de Beck

**INSTRUÇÕES:** Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu **NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE**. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

### A – TRISTEZA

- Não me sinto triste.
- Sinto-me melancólica ou triste.
- Estou triste e melancólica o tempo todo e não consigo sair disso.
- Estou tão triste e infeliz que isso é extremamente doloroso.
- Estou tão triste e infeliz que não consigo suportar.

### B - PESSIMISMO

- Não estou particularmente triste ou desencorajada em relação ao futuro.
- Sinto-me desencorajada em relação ao futuro.
- Sinto que não tenho nada para alcançar.
- Sinto que nunca superarei meus problemas.
- Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

### C – SENSO DE FRACASSO

- Não me sinto um fracassada.
- Sinto que tenho fracassada mais que uma pessoa comum.
- Sinto que tenho realizado muito pouca coisa que valha.
- Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- Sinto que sou um completo fracasso como pessoa (pai, marido, mulher...).

### D - INSATISFAÇÃO

- Não estou particularmente insatisfeita.
- Sinto-me entediada a maior parte do tempo.
- Não tenho gosto pelas coisas como costumava ter.
- Não consigo ter satisfação por nada atualmente.
- Estou insatisfeita com tudo.

### E - CULPA

- Não me sinto particularmente culpada.
- Sinto-me mal ou indigna uma boa parte do tempo.
- Sinto-me bastante culpada.

Sinto-me mal ou indigna, praticamente o tempo todo, agora. Sinto-me mal ou indigna, praticamente o tempo todo, agora.

Sinto-me como se estivesse bem ruim e sem valor.

#### **F - EXPECTATIVA DE PUNIÇÃO**

Não acho que esteja sendo punida.

Tenho um pressentimento de que alguma coisa ruim possa acontecer comigo.

Sinto que estou sendo punida ou que irei ser punido.

Sinto que mereço ser punida.

Quero ser punida.

#### **G - AUTODESGOSTO**

Não me sinto desapontada comigo mesmo.

Estou desapontada comigo mesmo.

Não gosto de mim.

Estou aborrecida comigo mesmo.

Eu me odeio.

#### **H - AUTO-ACUSAÇÕES**

Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.

Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.

Eu me culpo sempre por minhas falhas.

Eu me culpo por tudo de mau que acontece.

#### **I - IDÉIAS SUICIDAS**

Não tenho quaisquer pensamentos sobre prejudicar a mim mesma.

Tenho pensamentos sobre prejudicar a mim mesma, mas eu não os colocaria em prática.

Sinto que estaria em melhor situação morta.

Sinto que minha família estaria em melhor situação se eu estivesse morta.

Eu me mataria se pudesse.

#### **J - CHORO**

Não choro mais do que o habitual.

Choro mais agora do que costumava.

Agora, choro o tempo todo.

Costumava ser capaz e chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

#### **K - IRRITABILIDADE**

Não sou mais irritado agora do que já fui.

Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.

Atualmente me sinto irritado o tempo todo.

- Não me irrito mais com as coisas que costumavam me irritar.

**L – INTERAÇÃO SOCIAL**

- Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
- Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
- Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
- Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.

**M - INDECISÃO**

- Tomo decisões tão bem quanto antes.
- Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
- Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
- Não consigo mais tomar decisões.

**N – MUDANÇA DA IMAGEM CORPORAL**

- Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
- Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- Acredito que pareço feio.

**O – RETARDO PARA O TRABALHO**

- Posso trabalhar tão bem quanto antes.
- Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
- Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
- Não consigo mais fazer trabalho algum.

**P - INSÔNIA**

- Consigo dormir tão bem como o habitual.
- Não durmo tão bem quanto costumava.
- Acordo um a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
- Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

**Q – SUCETIBILIDADE À FADIGA**

- Não fico mais cansado do que o habitual.
- Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
- Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

**R - ANOREXIA**

- Meu apetite não está pior do que o habitual.

- Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- Meu apetite está muito pior agora.
- Não tenho mais nenhum apetite.

**S – PERDA DE PESO**

- Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
- Perdi mais de dois quilos e meio.
- Perdi mais de cinco quilos.
- Perdi mais de sete quilos.

**T – PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA**

- Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
- Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
- Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
- Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

**U – PERDA DO INTERESSE SEXUAL**

- Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
- Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
- Perdi completamente o interesse por sexo.

**Pontos de Corte**

Abaixo de **10** = Sem depressão ou depressão leve;

Entre **10** e **18** = Depressão leve a moderada;

Entre **19** e **29** = Depressão moderada a grave;

Entre **30** e **63** = Depressão grave

Sua Pontuação:

### Anexo 3- *International Physical Activity Questionnaire (IPAC) Versão Curta*

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

**1a** Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos\_quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar volei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**) dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**? horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração. dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**3b** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?  
horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**4a.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

**4b.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos