

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO
EM MULHERES NO CLIMATÉRIO**

ALINE KELI DE OLIVEIRA

UBERLÂNDIA

2021

ALINE KELI DE OLIVEIRA

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO EM
MULHERES NO CLIMATÉRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Morais Puga

Coorientador: Prof. Dr. Thulio Marquez Cunha

UBERLÂNDIA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

O48a
2021

Oliveira, Aline Keli de, 1987-

Análise da prevalência de fatores de risco cardiometabólico em mulheres no climatério [recurso eletrônico] / Aline Keli de Oliveira. - 2021.

Orientador: Guilherme Morais Puga.

Coorientador: Thulio Marquez Cunha

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.5526>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

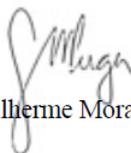
1. Ciências médicas. I. Puga, Guilherme Morais, 1982-, (Orient.). II. Cunha, Thulio Marquez, 1979-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU:61

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aline Keli de Oliveira

Análise da Prevalência de fatores de risco cardiometabólico em mulheres no climatário



Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Guilherme Morais Puga

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Banca Examinadora

Titular: Jaqueline Pontes Batista
Instituição: IMEPAC

Titular: Nadia Carla Cheik
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcs.famed.ufu.br - ppcs@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 008/PPCSA				
Data:	28.05.2021	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	17:00h
Matrícula do Discente:	11912CSD001				
Nome do Discente:	Aline Keli de Oliveira				
Título do Trabalho:	ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE fatores de risco de SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES HIPERTENSAS NO PERÍODO DO CLIMATÉRIO FREQUENTADORAS DE UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DE UBERLÂNDIA-MG				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Atividade Física e Aspectos fisiológicos associados à Saúde				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Jaqueline Pontes Batista (IMEPAC), Nádia Carla Cheik (UFU) e Guilherme Morais Puga (UFU) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Guilherme Morais Puga, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

01/06/2021

SEI/UFU - 2800647 - Ata de Defesa - Pós-Graduação



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Morais Puga, Membro de Comissão**, em 28/05/2021, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **JAQUELINE PONTES BATISTA, Usuário Externo**, em 28/05/2021, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nadia Carla Cheik, Professor(a) do Magistério Superior**, em 28/05/2021, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2800647** e o código CRC **8E10E4C1**.

Referência: Processo nº 23117.034560/2021-99

SEI nº 2800647

DEDICATÓRIA

Aos meus amados e queridos pais, pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. E, por colocar em minha vida tantas pessoas maravilhosas que contribuíram para que esse trabalho fosse realizado. Obrigado pelos desafios que me possibilitaram crescer;

À Universidade Federal de Uberlândia e a Faculdade de Medicina, através do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade de realizar este projeto;

A Missão Salda Terra, por possibilitar a execução deste trabalho.;

Ao meu Orientador Prof. Dr. Guilherme Morais Puga, por todo apoio, atenção e dedicação para me orientar na realização desta pesquisa, e por todo o conhecimento compartilhado;

A meus pais, Elcio e Geraldina, por todas as lições de amor, companheirismo, amizade, caridade, dedicação, compreensão e fé que vocês me proporcionaram diariamente;

Agradeço, a Juliene pelo enorme e incansável apoio e amizade em todo o processo. Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento!

Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas. Muitas vezes basta ser: colo que acolhe, braço que envolve, palavra que conforta, silêncio que respeita, alegria que contagia, lágrima que corre, olhar que acaricia, desejo que sacia, amor que promove. E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida. (Cora Coralina))

RESUMO

Introdução: No período da menopausa são diversos os fatores que levam ao aumento da incidência e prevalência de doenças cardiometabólicas nas mulheres em comparação com homens da mesma idade e mulheres antes da menopausa. **Objetivo:** Analisar a prevalência de síndrome metabólica em mulheres no climatério e correlacionar às frequentadoras de unidades básicas de saúde da família de Uberlândia-MG. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal e descritivo com dados referentes a 1240 (mil duzentos e quarenta) mulheres climatéricas, atendidas por Unidades Básicas da Saúde da Família (UBSF) da cidade de Uberlândia-MG. De acordo com os dados dos prontuários e exames laboratoriais, foi avaliada a presença de síndrome metabólica (SM) e fatores de risco cardiovasculares, a saber: hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade. Foi realizada análise descritiva dos dados, e a análise da frequência desses fatores com avaliação clínica e antropométrica através do *chi*-quadrado. O nível de significância de 5%. **Resultados:** Os componentes da SM: a dislipidemia apresentou prevalência de 29,4%, na amostra pesquisada, a HAS em 59,1% das pacientes, diabetes em 7,2% e obesidade em 28%. Das pacientes que participaram do estudo, 27% não apresentaram fatores de risco e 31,3% um fator de risco, já 24,1% apresentaram dois fatores de risco e 17% três ou mais fatores de risco para desenvolver síndrome metabólica. Nem o período antes ou após a menopausa, tampouco o uso da terapia hormonal para menopausa foram fatores que influenciam no número de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas. Já a faixa etária parece ser o fator que mais influencia. **Conclusão:** A prevalência de fatores de risco da síndrome metabólica em mulheres no climatério frequentadoras das UBSF é relativamente alta, e os dados obtidos levam a crer que a idade é o uma das causas mais importantes quanto ao aumento do número desses fatores, sem relação com o período da menopausa e/ou o uso da terapia hormonal para a menopausa.

Palavras-chave: Menopausa; Risco cardiovascular; Síndrome metabólica.

ABSTRACT

Introduction: During menopause, several factors lead to an increased incidence and prevalence of cardiometabolic diseases in women compared to men of the same age and women before menopause. **Objective:** To analyze the prevalence of metabolic syndrome in climacteric women and to correlate those attending basic family health units in Uberlândia-MG. **Methods:** This is a cross-sectional and descriptive study with data referring to 1240 (one thousand two hundred and forty) climacteric women, attended by Basic Family Health Units (UBSF) in the city of Uberlândia-MG. According to data from medical records and laboratory tests, cardiovascular risk factors were evaluated, namely: hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity. Descriptive data analysis was performed, and the frequency of these factors was analyzed with clinical and anthropometric assessment using chi-square. The 5% significance level. **Results:** Cardiometabolic factors: dyslipidemia had a prevalence of 29.4% in the sample surveyed, SAH in 59.1% of patients, diabetes in 7.2% and obesity in 28%. Of the patients who participated in the study, 27% had no risk factors and 31.3% a risk factor, 24.1% had two risk factors and 17% three or more risk factors for developing metabolic syndrome. Neither the period before or after menopause, nor the use of hormone therapy for menopause were factors influencing the number of risk factors for the development of cardiometabolic diseases. The age group seems to be the most influencing factor. **Conclusion:** The prevalence of risk factors for metabolic syndrome in climacteric women attending UBSFs is relatively high, and the data obtained suggest that age is one of the most important causes of the increase in the number of these factors, unrelated to the period of menopause and/or the use of hormone therapy for menopause.

Keywords: Menopause; Cardiovascular risk; Metabolic syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas da amostra (n=1240).....	36
Tabela 2: Distribuição da amostra segundo o número de fatores de risco cardiometabólicos e variáveis clínicas (n=1240).....	37
Tabela 3: Análise do chi-quadrado entre a frequência de mulheres que faziam uso de terapia hormonal e a frequência de hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade.....	39
Tabela 4: Análise do chi-quadrado entre a frequência de mulheres no período da pós-menopausa e a frequência a classificação do Índice de Massa Corporal (IMC).....	41
Tabela 5: Análise do chi-quadrado entre a frequência de mulheres no período da pós-menopausa e o número de fatores de risco de cardiometabólicos.....	42
Tabela 6: Análise do chi-quadrado entre a faixa etária e o número de fatores de risco cardiometabólicos	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Akt	Proteína Quinase B
AMPc	Adenosina-Monofosfato-Cíclico
Ang- (1-7)	Angiotensina-1- 7
Ang I	Angiotensina-I
Ang II	Angiotensina-II.
AT1R	Receptor Ang II tipo 1
AT2R	Receptor Ang II tipo 2
ATP	Trifosfato de Adenosina
AVE	Acidente Vascular Encefálico
COX	Ciclooxigenase
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM2	Diabetes Melitus tipo 2
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
eNOS	Oxido nítrico sintetase endotelial
FDG	Fluordeoxiglicose
FFAs	Free Fatty Acids
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GLUT4	Transportadores Insulina-Dependente Tipo 4
GPÉR	Receptores de Estrogênio Ligados a Proteína G
HOMA- IR	Homeostases Model Assessment-Insulin Resistance
HDL	High Density Lipoproteins
ICFER	Insuficiencia Cardíaca Fração de ejeção reduzida
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
iNOS	NO sintase induzível
LDL	Low Density Lipoprotein
MMC	Massa Corporal Magra
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NAMS	North American Menopause Society
NHANES	Nutrition Examination Survey

NO	Óxido Nítrico
O ₂ ⁻	Ânion Superóxido O ₂ ⁻
OMS	Organização Mundial de Saúde
OxLDL	LDL Oxidado
PA	Pressão arterial
PAI-1	Inibidor do Ativador De Plasminogênio Tipo 1
PGI ₂	Prostaciclina
PI3 quinase	Fosfatidilinositol 3-Quinases
RAS	Sistema Renina Angiotensina
RCTs	Clínicos Observacionais e Randomizados
RE	Receptores de Estrogênio
RE- α	Receptores Estrogênicos alfa
RE- β	Receptores Estrogênicos beta
RI	Resistencia a Insulina
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)
SM	Síndrome Metabólica
SOD2	Superóxido Dismutase
STRAW	Stages of Reproductive Ageing Workshop
TEV	Tromboembolismo Venoso
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TG	Triglicerídeos
TH	Terapia Hormonal
TXA ₂	Tromboxano A ₂ -
UBSF	Unidade Básica de Saúde da Família
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VSMC	células do músculo liso vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Menopausa: definições e manifestações clínicas	16
3.2 Menopausa e manifestações cardiovasculares	18
3.3 A terapia hormonal e a menopausa	22
3.4 Síndrome metabólica	24
Fisiopatologia	24
Síndrome metabólica e menopausa	27
3.5 Fatores cardiometabólicos	30
3. OBJETIVOS	32
4.1 Objetivo Geral	32
4.2 Objetivos Específicos	32
4. ARTIGO	33
REFERÊNCIAS	48

1. INTRODUÇÃO

A menopausa é o marco do fim de vida reprodutiva da mulher. A maioria das mulheres entra na menopausa entre as idades de 49 e 52 anos (MORABIA, 1998). O período do climatério é complexo e varia de acordo com fatores demográficos, ambientais, estilo de vida e fatores genéticos (GOLD et al., 2001).

O climatério é definido pela literatura especializada como um período de transição na vida reprodutiva para a não reprodutiva (OLIVEIRA; COSTA, 2015). É caracterizado por alterações metabólicas e hormonais que, muitas vezes, podem trazer mudanças envolvendo o contexto psicossocial. É um processo amplo de transformações físicas, sociais, espirituais e emocionais, e também é descrito como um processo dinâmico, fisiológico e não patológico. Os principais sintomas associados ao climatério são: vasomotor, fogacos, afetando 65% das mulheres, a síndrome geniturinária da menopausa: apresenta os sintomas de atrofia urogenitale os sintomas depressivos também são comuns nesse período (VALENÇA; NASCIMENTO FILHO; GERMANO, 2010)

Também tem-se observado ganho de peso e o desenvolvimento de obesidade abdominal no climatério, ou seja, uma mudança na composição corporal das mulheres, que são considerados as principais causas de um risco aumentado de síndrome metabólica. Segundo Crawford et al (2000), as mulheres chegam a ganhar 0,55 kg por ano. Outro estudo mostrou um ganho medio de peso é de 2,5 kg em um período de 3 anos durante esse período de transição (WING et al., 1991).

Ademais, a diminuição dos hormônios sexuais, que acontece nessa fase da vida da mulher parece estar relacionada ao aumento do risco cardiovascular. Sugere-se que o estradiol tenha uma função protetora no que se refere ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DASGUPTA et al., 2012).

A síndrome metabólica (SM) é composta por: obesidade central, hipertensão sistêmica, resistência à insulina, dislipidemia aterogênica (especificamente hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL]) (CLEEMAN, 2001). Está associada à doença aterosclerótica em resposta à inflamação crônica e disfunção endotelial vascular e resulta em aumento significativo do risco cardiovascular (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

Muitos pesquisadores têm estudado sobre o aumento do risco das doenças cardiovasculares (DCV) e sua relação com um aumento da síndrome metabólica durante o climatério. Alguns estudos transversais demonstraram que em comparação com mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, as mulheres no climatério apresentam maior obesidade visceral (TCHERNOF et al., 2004). No entanto, não está bem estabelecido se esses processos acontecem durante a transição da menopausa, ou no período pós-menopausa.

Dados estatísticos demonstram que as mulheres desenvolvem DCV dez anos mais tarde do que homens e a incidência aumentam a partir da menopausa (OUYANG; MICHOS; KARAS, 2006). Esse benefício feminino no desenvolvimento de DCV foi atribuído aos efeitos do estrogênio no sistema cardiovascular. (HAYWARD; KELLY; COLLINS, 2000; MENDELSON; KARAS, 2005). Porém o impacto das terapias hormonal na pós-menopausa ainda é controverso. (MIKKOLA et al.,2013).

Apesar da alta morbimortalidade ocasionada pelas doenças cardiovasculares em mulheres no climatério, existem poucos estudos que apontam a prevalência de fatores de risco cardiometabólicos nessa população. Assim, o objetivo geral deste estudo foi analisar a prevalência dos fatores de risco cardiometabólicos em mulheres no período do climatério no Município de Uberlândia e, assim, avaliar possíveis intervenções em fatores de risco modificáveis, buscando estimular mudanças de estilo de vida que levem a uma melhora na qualidade de vida e alteração, em longo prazo, dos fenômenos cardiovasculares dessa população. Também foi feito uma análise sobre a terapia hormonal e sua influência da idade nos fatores de risco cardiometabólicos.

A escolha do tema se justifica pelo fato do marco teórico não ser robusto sobre o tema, de modo que vem revestido de contribuição científica e social, pois a expectativa de vida cresce a cada dia sendo necessário compreender os fatores de risco cardiometabólicos em mulheres na menopausa, através de um estudo com a população feminina, atendidas pelas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) no Município de Uberlândia, Minas Gerais. Com os dados obtidos espera-se alertar as mulheres para este fato, bem como medidas de prevenção quanto a esses riscos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Menopausa: definição e manifestações clínicas

A menopausa marca o fim de vida reprodutiva da mulher, é a última menstruação que em regra é seguida por 12 meses consecutivos de amenorreia. A maioria das mulheres entra na menopausa entre a faixa etária de 49 e 52 anos (MORABIA, 1998). O período do climatério é complexo e varia de acordo com fatores demográficos, ambientais, estilo de vida e fatores genéticos (GOLD et al., 2001).

O climatério é um período de transição que ocorre no decorrer vários anos, é um processo dinâmico em que as mulheres experimentam mudanças em seu ciclo menstrual. O envelhecimento reprodutivo pode ser dividido em estágios conforme foi proposto em 2001 pelo guideline Stages of Reproductive Ageing Workshop (STRAW) em três estágios (reprodução, transição da menopausa e pós-menopausa) (PARAZZINI, 2007).

As mulheres nascem com número finito de ovócitos e durante o período reprodutivo, esses oócitos são gradualmente reduzindo por meio da ovulação e atresia. A compreensão da interação entre os eixos hipotálamo e ovário permanece sendo um desafio do envelhecimento reprodutivo (HALL, 2007).

As gonadotrofinas regulam a secreção de esteroide ovariano (estradiol [E2], progesterona e testosterona) e hormônios peptídicos (inibinas A e B). Os níveis de inibina B acompanham o número de folículos ovarianos. Durante a transição da menopausa, ocorre o declínio do número do folículo e, conseqüentemente, as concentrações de inibina B da fase folicular caem o que leva ao aumento do FSH (hormônio folículo estimulante). O aumento no nível de FSH leva a um maior recrutamento folicular e degradação folicular acelerada, com preservação dos níveis de estradiol no início da transição da menopausa. Esta interrupção é complexa e envolve uma mudança de ciclos ovulatórios normais para ciclos ovulatórios anormais ou anovulatórios até o fim do período reprodutivo. Quando os folículos ovarianos estão esgotados, o ovário é incapaz de responder até mesmo a altos níveis de FSH e os níveis de estrogênio diminuem. O período de pós-menopausa é caracterizado por um FSH elevado e baixos níveis de estradiol (TAKAHASHI; JOHNSON, 2015).

Os principais sintomas associados à transição da menopausa são: vasomotor, conhecido como fogachos, que são caracterizados por ondas de calor e suores noturnos, afetando 65% das mulheres. Os fogachos geralmente são sentidos no peito, pescoço e rosto, muitas vezes associados à transpiração e, em seguida, um calafrio e, às vezes, com palpitações e ansiedade. Eles geralmente duram menos de 5 minutos (NELSON, 2008).

A síndrome geniturinária da menopausa apresenta os sintomas de atrofia urogenital (secura vaginal, queimação, irritação e dispareunia) aumenta durante a transição da menopausa,

estando associado a níveis baixos de estrogênio (PORTMAN; GASS, 2014). Dor ao urinar, urgência e incontinência urinária, assim como infecções do trato urinário também podem ocorrer durante esse período.

O climatério é uma fase da vida da mulher marcada por significativas mudanças psicossociais e fisiológicas. O limite de idade para a sua ocorrência é de 40 a 65 anos (OLIVEIRA; COSTA, 2015). Os sintomas depressivos são comuns durante a transição da menopausa e pós-menopausa precoce, sendo também reconhecido a existência de múltiplos fatores psicológicos e biológicos envolvidos neste processo. A relação entre as mudanças hormonais e o humor na peri-menopausa não são bem claros (COHEN et al., 2006; REEMAN et al., 2007). Em um estudo conduzido por Hickey et al. (2016), evidenciou-se a presença de sintomas depressivos durante a transição da menopausa independente de sintoma vasomotor. Já em outro estudo de corte de base populacional Australiano de 15 anos realizado com 13.715 mulheres, com idades entre 45 e 50 foi demonstrado que os sintomas depressivos foram maiores em mulheres na perimenopausa (O'NEILL; EDEN, 2020).

Os distúrbios do sono, por sua vez, aumentam significativamente em mulheres de meia idade. Alterações comuns incluem vários despertares e dificuldades em voltar a dormir (O'NEILL; EDEN, 2020). A relação entre distúrbios de sono autorrelatados e a transição da menopausa é um assunto que tem despertado o interesse da comunidade científica.

Os sintomas da menopausa são mais incômodos no período da noite interrompendo o sono, como os fogachos que ocorrem na primeira metade do sono, quando ainda não se alcançou o sono REM (movimento rápido dos olhos), que suprime as respostas termorregulatórias, como suor e vasodilatação (O'NEILL; EDEN, 2020).

Distúrbios primários do sono, como apneia do sono, insônia e síndrome das pernas inquietas também são comuns durante a transição da menopausa. Na verdade, os distúrbios de sono tem uma prevalência significativa na população em geral, atingindo mais pessoas com problemas de saúde e esse tipo de perturbação é muito comum em mulheres no climatério, sobretudo na fase peri e pós menopausa (LIMA et al., 2019).

No entanto, como acontecem com as mudanças de humor, muitos fatores de meia-idade não relacionados à menopausa podem interromper padrões normais de sono (por exemplo, problemas de trabalho, relacionamento ou dificuldades financeiras, síndrome do "ninho vazio", morte de um dos pais, entre outras causas).

3.2 Menopausa e doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DVC) são deescritas atualmente como as principais causas de morte em mulheres em países desenvolvidos, de acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (“The top 10 causes of death”, [s.d.]). Os dados estatísticos demonstram que as mulheres desenvolvem DCV dez anos mais tarde do que homens, sendo que a incidência aumenta a partir da menopausa (OUYANG; MICHOS; KARAS, 2006) em razão dos efeitos do estrogênio no sistema cardiovascular (HAYWARD; KELLY; COLLINS, 2000; MENDELSON; KARAS, 2005).

A forma mais comumente encontrada de estrogênio circulante é o estradiol. O tecido vascular e especialmente as células endoteliais, células do músculo liso vascular (VSMC) e cardiomiócitos, são alvos de estradiol, pois expressam diferentes tipos de receptores de estrogênio (RE), (KHALIL, 2013). Esta expressão também acontece por monócitos, macrófagos e células dendríticas, sugerindo um papel modulador para o estradiol em processos inflamatórios, que é um evento importante no início e desenvolvimento de DCV (HÄRKÖNEN; VÄÄNÄNEN, 2006; KOVATS, 2015).

O estradiol se liga aos receptores de estrogênio (REs) clássicos incluindo RE α e RE β no citoplasma, para criar dímeros, os quais se ligam em regiões específicas do DNA para regular a transcrição (KLINGE, 2001) induzindo mudanças na expressão gênica. RE α e RE β , que têm distribuições diferentes e ativação seletiva. A sinalização de estrogênio é, portanto, seletivamente regulado pelo equilíbrio relativo entre a expressão de RE α e RE β em órgãos alvo (MURPHY; STEENBERGEN, 2014).

Muitos dos efeitos de estrogênio visto em modelos experimentais, como redução pró-inflamatória miocárdica expressão de citocinas, inibição da proliferação de VSMC e vasodilatação dependente de óxido nítrico (NO) (PROSSNITZ; BARTON, 2011), foram atribuídos à expressão de receptores de estrogênio ligados a proteína G (GPER) no sistema cardiovascular (REVANKAR et al., 2005).

O impacto protetor do estrogênio também foi atribuído aos seus efeitos sobre a parede vascular, tanto no endotélio quanto no músculo liso, liberando mediadores vasoativos que promovem vasodilatação arterial, modulam processos inflamatórios e regulam o metabolismo sistêmico de lipídios e balanceando do estresse oxidativo (KONDO; HIROSE; KAGEYAMA, 2009; BARTON, 2013; USSELMAN; STACHENFELD; BENDER, 2016)

O estradiol modula a liberação de múltiplas substâncias vasoativas por meio de ação genômica e não genômica. Aumenta a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e a geração de NO ou diminuindo o NO inativação. Quando o estrogênio promove o aumento a biodisponibilidade do NO ocorrem diversos mecanismos como o aumento da expressão do gene

da NO sintase (eNOS) (SUMI; IGNARRO, 2003); aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} livre nas células endoteliais (RUBIO-GAYOSSO et al., 2000); regulando inibidores endógenos celular (CHAMBLISS; SHAUL, 2002; MONSALVE et al., 2007; NOVELLA et al., 2013); e reduzindo a concentração do ânion superóxido atenuante (O_2^- - o que ocasiona a menor inativação de NO. (WASSMANN et al., 2001; DANTAS et al., 2002).

Em condições fisiológicas, o estradiol estimula a formação vascular de NO via GPER principalmente por meio de $\text{RE}\alpha$, que atua em nível vascular como um potente vasodilatador, mas também transmite vasoproteção através de mecanismos antitrombóticos e modifica a proliferação e migração do subjacente VSMC (FÖRSTERMANN; SESSA, 2012), controlando o tônus vascular.

Na lesão vascular associada à inflamação, a expressão de $\text{RE}\beta$ no endotélio aumenta a expressão de superóxido dismutase (SOD2) e eNOS que, em conjunto, também aumenta a biodisponibilidade NO, melhorando a lesão vascular mediada por isquemia / hipoperfusão e minimizando a reatividade geração de espécies de oxigênio (ZHAN et al., 2016). Por outro lado, a ativação farmacológica do $\text{RE}\beta$ aumenta a expressão de NO sintase induzível (iNOS) induzida por citocinas em liso vascular de rato músculo (PANIC et al., 2018), levantando a hipótese de que $\text{RE}\beta$ pode ser induzir lesões e contribuir para a inflamação (SARTORETTO et al., 2019).

O efeito do estradiol na via do NO observado em células in vitro foi confirmado em várias preparações de vasos sanguíneos isolados, incluindo aorta de rato (PARAZZINI, 2007), artéria femoral de e veia porta de rato (KITAZAWA et al., 1997), artéria coronária de coelho (JIANG et al., 1991) e porco (TEOH; LEUNG; MAN, 1999). Embora o mecanismo de ação do estradiol varie de acordo com o leito vascular e espécies estudadas, em geral $\text{RE}\alpha$, $\text{RE}\beta$ e GPER parecem atuar de forma protetora.

Quando os níveis de estrogênio diminuem em mulheres na pós-menopausa, a administração de estradiol também melhora a função endotelial (HURTADO; CELANI; GEBER, 2016), mas a magnitude da melhoria depende do momento em os estrogênios atua nas vias de regulação vascular, as quais também estão envolvidas no processo de envelhecimento, são complexas, multifatoriais e não completamente conhecidas. Por exemplo, a expressão de $\text{RE}\alpha$ e eNOS em células endoteliais coletadas das veias periféricas é menor nas mulheres que estão na pós-menopausa do que nas mulheres jovens (GAVIN et al., 2009). Assim, não apenas o estradiol diminui com o envelhecimento, mas também a expressão do receptor $\text{RE}\alpha$ diminui, e conseqüentemente aumenta o estresse oxidativo.

Conforme foi evidenciado em estudo de Sobrino et al., (2010) em células endoteliais humanas, o estradiol, agindo através do $\text{ER}\alpha$, induz a estimulação da produção de PGI_2 vasodilatadora e antiagregante pela regulação positiva da sintase de COX-1 e PGI_2 (PGIS) sem

alterar a produção do vasoconstritor TXA2 (SOBRINO et al., 2010). Este mecanismo dá suporte a hipótese de que o estradiol é capaz de manter a saúde do sistema vascular e proteger células endoteliais contra doenças vasculares (MIKKOLA et al., 2013). Os efeitos benéficos do estrogênio no endotélio também podem ser explicado por um efeito inibitório na produção de COX derivado agentes vasoconstritores PGH2 e TXA2(DANTAS et al., 2002; VIDAL-GÓMEZ et al., 2016).

No entanto, na ausência de estrogênio, o ácido araquidônico é ativamente convertido em um constritor dependente de COX-1, indicando que o estrogênio mediado elevação na sintase COX-1 e PGI2 parece alterar o equilíbrio dos produtos da prostaglandina de constritor a dilatador (OSPINA; KRAUSE; DUCKLES, 2002). Esses efeitos observados em células endoteliais em laboratório também foram observados em vasos sanguíneos cerebrais de ratas ooforectomizadas, onde o estradiol aumenta os níveis de proteína em COX-1 e PGIS e regula o aumento da produção de PGI2, promovendo aumento da perfusão cerebral e conferindo resistência contra eventos trombóticos (OSPINA; KRAUSE; DUCKLES, 2002). Esse efeito vasodilatador já foi abordado em vários estudos (MÜGGE et al., 1993; CREWS; KHALIL, 1999; MAZZUCA et al., 2015).

Por fim, cabe esclarecer que o estradiol é capaz de modular o sistema renina-angiotensina (RAS) (FARHAT; LAVIGNE; RAMWELL, 1996), que desempenha um papel fundamental na regulação fisiológico volume e pressão sanguínea e está envolvida no controle da contratilidade vascular.

As evidências científicas indicam que os componentes do RAS são afetados pelo estrogênio (HILLARD; MIRABITO; DENTON, 2013) mudando o equilíbrio para as vias ECA2/ Ang - (1-7) Mas e AT2R em mulheres. Em geral, o estrogênio aumenta a síntese de angiotensinogênio circulante, enquanto diminuindo a síntese das enzimas RAS renina e ECA (KOMUKAI; MOCHIZUKI; YOSHIMURA, 2010). Conseqüentemente, as diferenças de sexo em mecanismos RAS vasculares têm sido associadas a uma proteção relativa contra DCV em mulheres na pré-menopausa. As concentrações Ang- (1-7) circulantes no plasma foram maiores em mulheres saudáveis na pré-menopausa do que em homens saudáveis de idade semelhante (SULLIVAN, 2008), e sua relação com o estrogênio é enfatizada em estudos que mostram um aumento dos níveis urinários de Ang 1-7 entre mulheres grávidas (VALDES et al., 2001).

A expressão vascular de AT1R em ratos ooforectomizadas tratados com estradiol é regulada negativamente (ROGERS et al., 2007). Também há evidências de que AT2R desempenha um papel protetor por regulando a pressão arterial em fêmeas camundongos (BROWN et al., 2012) e ratos (SAMPSON; MORITZ; DENTON, 2011) e mulheres devido à sua regulação positiva pelo estrogênio. Além disso, há evidências de que o RE α está envolvido nos efeitos mediados pelo estradiol no RAS como o principal responsável para a regulação do estrogênio dos genes ECA2, AT1R e AT2R do rim em camundongos ovariectomizados

(HILLIARD; MIRABITO; DENTON,2013) que reforçam o papel central do RE α no impacto do estrogênio no sistema cardiovascular fisiologia.

O estrogênio também regula o RAS do tecido. O estradiol diminui a expressão de ECA cardíaca no tecido atrial humano, enquanto induz simultaneamente ECA2 que neutraliza a atividade RAS clássica em direção à via vasodilatadora. Esta indução ECA2 é prevenida pelo antagonista de ER α , sugerindo um papel para RE α na mediação da doença cardiovascular efeitos protetores do estrogênio (BUKOWSKA et al., 2017). Atividade e expressão de ECA2 também foi relatado no rim e útero de animais experimentais durante a gravidez (JOYNER et al., 2007; NEVES et al., 2008) e em diferentes modelos de ratos hipertensos, onde ambas ECAs (DEAN et al., 2005) e a expressão do tecido ECA2 é diminuída pela ovariectomia e restaurada por reposição de estrogênio(JI et al., 2008; SHENOY et al., 2009).

Em células endoteliais, observamos que o estradiol estimula a produção de Ang- (1-7) via RE α , aumentando a expressão e atividade de ECA e ECA2, (MOMPEÓN et al., 2016) e demonstrou que o receptor MAS desempenha um papel essencial na vasodilatação dependente de NO mediada por estradiol (SOBRINO et al., 2017). A este respeito, o bloqueio do receptor MAS é equivalente ao bloqueio do RE na prevenção dos efeitos do estradiol, indicando ação entre o estradiol e o eixo Ang- (1-7)/MAS (SOBRINO et al., 2017). Assim, a perda de proteção cardiovascular observada em mulheres na pós-menopausa também pode resultar parcialmente de a mudança do eixo protetor ECA2 / RAS para a via clássica ECA/RAS (HILLIARD et al., 2013; KOMUKAI; MOCHIZUKI; YOSHIMURA, 2010)

A saúde cardiovascular feminina é uma questão complexa, uma vez que na menopausa as mulheres enfrentam uma diminuição de níveis de estrogênio juntamente com um processo de envelhecimento vascular ativo. Juntamente com fatores de risco associados processos inflamatórios com envelhecimento vascular (SEALS; JABLONSKI; DONATO, 2011). As características predominantes do processo de envelhecimento é aumento progressivo do estado pró-inflamatório (NAJJAR; SCUTERI; LAKATTA, 2005), desenvolvimento de um endotélio mais adesivo (CSISZAR et al., 2008), e o processo em si o por ser uma associação com níveis de biomarcadores de inflamação e aumento do risco de DCV(SINGH; NEWMAN, 2011). Os dados sobre os efeitos do estrogênio no processo inflamatório são contraditórios, com ambos os anti-inflamatórios e pró-inflamatórios (CULOTO et al., 2006; STRAUB, 2007).

O estrogênio foi relacionado à supressão da inflamação vascular por regulação negativa de pró-inflamatórios moléculas, incluindo citocinas e moléculas de adesão (STÖRK; VON SCHACKY; ANGERER, 2002). Por outro lado, vários estudos clínicos têm descrito o estrogênio como um pró-inflamatório modulador em doenças autoimunes (CUTOLO et al., 2006). Numerosos estudos experimentais relatam que o estradiol regula para baixo TNF- α e IL-1 β em diferentes tipos de células e sugere uma ação anti-inflamatória e ação vasculoprotetora para

estrogênios (STRAUB, 2007; NOVELLA et al., 2012). Se a conversão dos efeitos vasoprotetores / anti-inflamatórios do estrogênio em vasotóxicos / pró-inflamatórios efeitos em indivíduos que envelhecem é uma função da deficiência prolongada de estrogênio per se ou está relacionada ao processo de envelhecimento e / ou o desenvolvimento de doenças vasculares permanecem sem solução.

3.3 A terapia hormonal para menopausa

A terapia hormonal (TH) pode ser oferecida com segurança a mulheres na menopausa com sintomas moderados a graves e sem contraindicações. O tratamento mais eficaz para o alívio dos sintomas da menopausa (fogachos, suores noturnos e atrofia urogenital) é estrogênio com ou sem progesterona. TH é mais benéfica antes dos 60 anos ou dez anos após a menopausa (TAKAHASHI; JOHNSON, 2015). Outros sintomas relacionados à menopausa, incluindo alterações de humor, sono distúrbio, disfunção sexual e mialgia podem melhorar com a terapia hormonal. Na prevenção de perda óssea associada à menopausa, a TH também é eficaz durante o tratamento.

Há muita controvérsia sobre os benefícios e riscos da TH desde a publicação dos primeiros resultados em julho de 2001 do Women's Health Initiative (WHI)(TAKAHASHI; JOHNSON, 2015). Embora em 2007, um WHI analisou novamente os resultados estratificados por idade, e anos desde a menopausa, além de um acompanhamento prolongado e mais completo, confirmando que a TH para mulheres no início da menopausa é segura e eficaz (TAKAHASHI; JOHNSON, 2015).

Nesse sentido, os riscos da TH incluem tromboembolismo, colicistite e acidente vascular cerebral. Dados de ensaios clínicos observacionais e randomizados (RCTs) demonstra um aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) entre mulheres que usam estrogênio via oral (O'NEILL; EDEN, 2020). Há evidências de que os progestágenos podem modificar o risco aumentado de TEV associado ao estrogênio (TAKAHASHI; JOHNSON, 2015). O risco de TEV parece ser maior no primeiro ano de uso e é maior naqueles com risco de aumentado, como obesidade ou trombofilia.

As contraindicações para TH são: câncer de mama atual ou suspeito, câncer endometrial atual, sangramento vaginal não diagnosticado, hiperplasia endometrial não tratada, alto risco de tromboembolismo venoso, doença cardíaca isquêmica ativa, doença cerebrovascular, doença hepática ativa e porfíria cutânea tardia (AL-SAFI; SANTORO, 2014).

A chamada hipótese de tempo postula que o impacto benéfico da terapia hormonal na prevenção de DCV pode ocorrer apenas quando a TH é iniciada antes dos efeitos deletérios do envelhecimento no sistema cardiovascular se instituir (CLARKSON; MELÉNDEZ; APPT, 2013). O consenso atual sobre TH é que o papel protetor cardiovascular do estrogênio depende

do momento do tratamento após a menopausa (LOBO, 2017).

A declaração de posição de 2017 da Sociedade Norte-Americana de Menopausa que avalia e chega ao consenso de recomendações para o uso de TH para o tratamento de sintomas relacionados à menopausa, identifica as necessidades de pesquisas futuras, pois os riscos da TH diferem dependendo do momento do início, mas também no tipo, dose, duração do uso, via de administração e se um progestágeno é necessário (PINKERTON et al., 2017).

De acordo com a hipótese de tempo, a declaração de posição do NAMS avaliou que para mulheres com idade inferior a 60 anos ou que estão dentro 10 anos do início da menopausa, a TH parece melhorar alguns sintomas, mas para aqueles que iniciam a TH mais de 10 ou 20 anos após o início da menopausa ou quando têm 60 anos ou mais, a relação risco-benefício parece menos favorável, com maiores riscos de desenvolvimento de doença coronária, acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso e demência (PINKERTON et al., 2017).

Assim, as evidências sugerem que os efeitos vasoprotetores do estradiol são dependentes da idade e isso poderia explicar o alto risco cardiovascular de TH observado em ensaios clínicos em mulheres pós-menopáusicas. Embora o papel do RE α tenha sido amplamente estudado, as ações do RE β sobre o sistema cardiovascular e as mudanças relacionadas com a idade e menopausa das ações do RE β vascular permanece obscuro (NOVELLA et al., 2019).

Uma meta-análise mostrou que para mulheres que tomam TH dentro de 10 anos de menopausa, há uma redução de risco relativo de 0,70 de todas as causas mortalidade e uma redução de 0,52 de risco relativo de mortalidade por doenças cardíacas (BOARDMAN et al., 2015). O benefício na prevenção de DCV com o uso TH parecer ser maior em mulheres que iniciam a TH mais próximas a fase inicial da menopausa. Um estudo finlandês mostrou que usar qualquer TH por pelo menos 10 anos pode trazer como resultado 19 mortes a menos por doenças cardíacas e 7 menos mortes por acidente vascular cerebral por 1000 mulheres (MIKKOLA et al., 2015)

Em suma, o uso a longo prazo de TH para prevenção de DCV permanece controverso. Há vários ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito da TH em desfechos cardiovasculares (GRADY et al., 2002; WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2003; VICKERS et al., 2007). As principais conclusões indicam que a TH não afeta a incidência de eventos cardiovasculares ou mesmo aumenta o risco de alguns deles. Foi sugerido que o efeito da TH em DCV também está relacionada com a idade das mulheres na pós-menopausa e é ao tipo de TH (oral ou transdérmica).

3.4 Síndrome metabólica

A) Fisiopatologia

A síndrome metabólica (SM) foi descrita pela primeira vez por Reaven (1988), no ano de 1988, sendo composta pelos seguintes fatores: obesidade central, hipertensão sistêmica, resistência à insulina, dislipidemia aterogênica (especificamente hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL]) (CLEEMAN, 2001). Está associada à doença aterosclerótica em resposta à inflamação crônica e disfunção endotelial vascular e resulta em aumento significativo risco cardiovascular (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

A prevalência global de SM é diferente conforme a localização geográfica e fatores sociais e étnicos, bem como os critérios diagnósticos utilizados. Dados do Nutrition Examination Survey (NHANES) estimam que 35% dos adultos nos Estados Unidos, e até 50% da população com mais de 60 anos, apresenta o diagnóstico de SM (30,3% em homens e 35,6% em mulheres) (AGUILAR et al., 2015).

Existem várias hipóteses sobre os mecanismos responsáveis pela fisiopatologia da SM, e o mais aceito é a resistência à insulina. Outros mecanismos incluem baixo grau inflamação de crônica e estresse oxidativo (REAVEN, 1988; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; ROBERTS; HEVENER; BARNARD, 2013).

A insulina é um hormônio polipeptídico secretado pelas células Beta pancreáticas e atua via receptores de glicoproteína localizados em os principais tecidos-alvo do fígado, músculo esquelético e adipócitos. A captação celular de glicose dependente de insulina é estimulada pela indução da migração da proteína transportadora de glicose (GLUT4) para a superfície celular, promovendo transporte de glicose para o interior da célula. A glicose é então fosforilada para ser armazenada como glicogênio ou metabolizada para produzir trifosfato de adenosina (ATP). O GLUT4 é altamente expresso no músculo esquelético e no tecido adiposo (BRYANT; GOVERS; JAMES, 2002).

A hipótese da resistência à insulina como principal fator no desenvolvimento da síndrome metabólica é motivada por um excesso de ácido graxo como consequência de uma lipólise inadequada. A capacidade de resposta reduzida aos níveis normais de insulina é um precursor para o desenvolvimento de diabetes tipo 2. No início do processo, as células betas secretam uma maior quantidade de insulina como mecanismo compensatório para manter sua ação nos principais tecidos (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

A resistência à insulina no musculoesquelético resulta em uma redução na síntese de glicogênio e transporte de glicose, enquanto a resistência à insulina no fígado parece levar a uma redução da eficácia da sinalização da insulina; no entanto, diferentemente desta observação as

evidências de que a lipogênese hepática continua normal. Mecanismos precisos não são conhecidos, e as pesquisas nesta área continuam (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; SAVAGE; PETERSEN; SHULMAN, 2007).

O acúmulo de lipídios no músculo esquelético está associado à redução da tirosina fosforilação, inibindo a ativação subsequente da enzima PI3 quinase (enzima catalisa fosforilação e é a principal responsável pelo transporte intracelular da glicose). Novamente, uma via específica ainda não foi identificada; uma série de enzimas quinases e intermediários inflamatórios podem ser responsáveis por esse efeito. Além disso, níveis elevados de acil-CoAs ou derivados podem reduzir a ativação de Akt (enzima responsável por fosforilar e inativar a enzima glicogênio quinase 3, permitindo a síntese de glicogênio e promovendo o armazenamento de glicose como glicogênio) (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018). O próprio acúmulo de lipídios pode ser uma consequência do aumento do ácido graxo livres nos tecidos, onde a ingestão de energia supera a capacidade de armazenamento.

Uma hipótese alternativa é a de disfunção mitocondrial, ou seja, um defeito no processo de fosforilação oxidativa. (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; SAVAGE; PETERSEN; SHULMAN, 2007). No músculo esquelético, os ácidos graxos livres podem inibir absorção da glicose dependente de insulina. No fígado, os ácidos graxos livres promovem o aumento da produção de glicose, triglicerídeos e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), que são aterogênicas.

Os ácidos graxos livres são derivados principalmente dos estoques de triglicerídeos no tecido adiposo, liberado via ação do AMP cíclico durante a lipólise. Durante os períodos de jejum, este processo é iniciado por catecolaminas. Pós-prandial, este processo é inibido pela insulina através de um mecanismo proposto de redução da atividade do AMPc. Dentro do cenário de resistência à insulina, onde os efeitos da insulina são reduzidos, a taxa de lipólise aumentará, resultando no aumento da produção de ácidos graxos. Potencializa o ciclo de inibição das propriedades antilipolíticas de insulina, levando a mais lipólise. (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; CHOI et al., 2010).

A SM é reconhecida como pró-inflamatória e estado pró-trombótico (GRUNDY et al., 2005), o tecido adiposo seria o agente principal desse mecanismo (RYO et al., 2004). O tecido adiposo é considerado um tecido endócrino e biologicamente ativo (LAU et al., 2005). Os adipócitos sofrem hipertrofia e hiperplasia em resposta ao excesso nutricional que pode levar as células aumentar muito de tamanho, quando não se consegue suprir a demanda por oxigênio sanguíneo é induzindo a um estado hipoxêmico (HALBERG; WERNSTEDT-ASTERHOLM; SCHERER, 2008). A hipóxia pode levar a necrose celular com infiltração de macrófagos e produção de adipocitocinas, as quais incluem os mediadores pró-inflamatórios interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), bem como o mediador pró-trombótico inibidor

do ativado de plasminogênio tipo 1 (PAI-1), (LAU et al., 2005).

A interleucina-6 (IL-6) é citocina inflamatória que desempenha um papel importante na patogênese da resistência à insulina e diabetes tipo 2 (BAO; LIU; WEI, 2015). Níveis elevados de IL-6 foram identificados no tecido adiposo de pacientes com diabetes mellitus e obesidade, e em pacientes com critérios de SM. Estudos epidemiológicos demonstraram concentrações aumentadas de IL-6 relacionadas com a hipertensão, aterosclerose e eventos cardiovasculares (BAO; LIU; WEI, 2015).

Em um modelo murino, a exposição crônica a IL-6 levou à resistência à insulina e hiperglicemia (KIM et al., 2012), TNF- α , uma citocina pró-inflamatória nomeada por sua atividade antitumoral, é um mediador de inúmeras patologias cardiovasculares, incluindo aterosclerose e insuficiência cardíaca (AZZAWI; HASLETON, 1999). Foi relatado que atua como um mediador parácrino para reduzir a resistência à insulina nos adipócitos. (LAU et al., 2005).

Importante esclarecer que o PAI-1 é um inibidor de serina protease e atua inibindo o plasminogênio tecidual ativador e é pró-trombótico. O PAI-1 circulante está aumentado em obesos com SM, bem como em pacientes com diabetes tipo 2, e há um resultado positivo correlação entre a gravidade da SM e a concentração plasmática de PAI-1 (ALESSI; JUHAN-VAGUE, 2006). O mecanismo de expressão de PAI-1 na SM provavelmente envolve vários mediadores e o mecanismo ainda desconhecidos. O grupo Alessi presumiu que, além de seu papel na aterotrombose, PAI-1 também está envolvido no desenvolvimento do tecido adiposo e no controle da sinalização da insulina (ALESSI; JUHAN-VAGUE, 2006).

O mecanismo pelo qual ocorre a desregulação dos adipócitos não é claramente conhecido, mas atuação estresse oxidativo induzido pela obesidade é provável. Em estudos com humanos e animais, houve uma correlação positiva entre o acúmulo de gordura e estresse oxidativo, com produção de espécies radicais de oxigênio e aumento da expressão de NADPH oxidase com diminuição concomitante expressão de enzimas antioxidantes. Estudos in vitro mostraram que adipócitos cultivados com níveis aumentados de ácidos graxos exibiram aumento oxidativo estresse através da via NADPH (FURUKAWA et al., 2004). Além disso, camundongos obesos tratados com inibidor da NADPH oxidase mostraram redução na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) com melhora do fenótipo do diabetes. Marcadores do estado pro oxidante que inclui LDL oxidado (OxLDL) e ácido úrico são elevados em SM (SRIKANTHAN et al., 2016).

A expressão da citocina anti-inflamatória adiponectina mostrou ser diminuiu na SM. A adiponectina é secretada pelos adipócitos e funciona em sensibilização à insulina, antiaterogênese e vasodilatação, (SRIKANTHAN et al., 2016) e os níveis são correlacionados negativamente com os níveis de glicose e insulina no plasma em jejum, cintura circunferência e gordura

visceral (RYO et al., 2004). A adiponectina inibe a ação pró-aterogênicas vias moleculares que incluem a adesão de monócitos às células endoteliais pela expressão de moléculas de adesão, captação de LDL oxidada de macrófagos através de receptores necrófagos e proliferação de músculo liso migrado células pela ação de fatores de crescimento derivados de plaquetas (SRIKANTHAN et al., 2016).

Estudos indicaram uma elevação significativa na expressão de OxLDL em SM, na resistência à insulina e na adiposidade (SRIKANTHAN et al., 2016) OxLDL é um produto de lipídio oxidação. Espécies reativas de oxigênio (ROS) também são geradas. Antioxidante citocinas que incluem adiponectina são reguladas negativamente na SM, permitindo OxLDL e ROS ativar uma cascata oxidativa que leva à apoptose e dano (LANDAR et al., 2006). Quando a integridade da célula endotelial é violada, uma cascata é iniciada e termina em aterosclerose.

Enquanto o papel do tecido adiposo e as vias moleculares envolvidas na SM fisiopatologia permanecem em fase experimental, novos alvos moleculares podem ser descobertos para desenvolver estratégias terapêuticas para melhorar resultados cardiovasculares.

B) Síndrome metabólica e menopausa

Muitos têm estudado sobre o aumento do risco das DCV está relacionado a um aumento da síndrome metabólica durante o climatério. Estudos transversais demonstraram que em comparação com mulheres na pré-menopausa, pós-menopausa as mulheres apresentam maior obesidade visceral (TCHERNOF et al., 2004) e aumento da prevalência da SM (PARK et al., 2003). No entanto, não está claro se esses processos acontecem durante a transição da menopausa ou no período pós-menopausa.

Estudos longitudinais que acompanharam mulheres na pré-menopausa e compararam as mudanças na composição corporal entre mulheres que estavam na menopausa apontaram que as mulheres apresentaram uma aumento no tecido adiposo visceral no período pré-menopausa e pós menopausa (LOVEJOY et al., 2008; ABDULNOUR et al., 2012) é, conseqüentemente, um aumento na prevalência de SM . Em alguns casos, o surgimento ou piora dos componentes da SM ou a sensibilidade à insulina pareceu ser mais lenta após a menopausa, mesmo entre mulheres que não fizeram uso de terapia de hormonal (JANSSEN et al., 2008; ABDULNOUR et al., 2012).

O ganho de peso e o desenvolvimento de obesidade abdominal são considerados as principais causas de um risco aumentado de SM em mulheres durante o climatério. Como sublinhado anteriormente, as mulheres podem ter um ganho de peso de 0,55 kg por ano (CRAWFORD et al., 2000), ou 2,5 kg em um período de 3 anos conforme relatado em outro estudo (WING et al., 1991). Entretanto, apesar de parecer que a menopausa é o principal fator causador do ganho de peso, a maioria estudos não comprovam aumento no IMC,

independentemente do envelhecimento normal (CRAWFORD et al., 2000)

Entretanto, parece que a mudança na distribuição de gordura é o aspecto mais marcante do climatério. Muitos estudos têm mostrado que o climatério está associado a um aumento significativo de níveis de gordura subcutâneas e viscerais e uma redução concomitante da gordura glútea e massa magra (MMC). O estudo de Kim et al (2011) descobriu que os valores médios de IMC de mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa eram semelhantes, mas significativamente as mulheres na pós-menopausa apresentavam valores mais elevados de circunferência abdominal (HEE et al., 2007). Poehlman et al (1995) observou que mulheres na menopausa tiveram um risco 2,88 vezes maior de obesidade abdominal, e este risco foi maior quando comparado com a mesma idade de mulheres na pré-menopausa.

Essas mudanças na composição corporal foram correlacionadas com a concentração de FSH, o que permitiu concluir que o envelhecimento cronológico e o envelhecimento ovariano contribuíram a mudanças na composição corporal e circunferência abdominal nesse período de transição (SOWERS et al., 2007). É conhecido que a gordura visceral tem uma maior taxa de lipólise, que está associada a um aumento do fluxo de ácidos graxos livres (FFAs) para o fígado e relacionada à resistência à insulina (RI).

É um fato conhecido que a idade e a obesidade ocasionam a intolerância à glicose (IGT) e a RI. Envelhecimento e a obesidade central também são componentes do estado da menopausa, o que dificulta relacionar o efeito da menopausa na RI. Além disso, um pequeno número de estudos avalia a relação entre menopausa e RI usando métodos diretos de avaliação da sensibilidade à insulina, por exemplo, um hiperinsulinêmico - técnica de clamp euglicêmica ou teste de tolerância à glicose intravenosa. Portanto, os dados são conflitantes e ainda não está claro a associação entre RI e menopausa.

Alguns estudos mostraram que não há ligação entre o status menopausal e (RI), podendo ser citado como exemplo a pesquisa conduzida por Muscelli et al (2009), analisaram dois grupos de mulheres antes e depois da menopausa usando o método hiperinsulinêmico-euglicêmico. Os resultados desses dois estudos demonstraram que o estado da menopausa não afeta a sensibilidade à insulina (TOTH et al., 2000). Walton et al (1993) observaram que os resultados do teste de tolerância à glicose intravenosa, que foi usado para estimar a sensibilidade à insulina, não apresentaram diferença estatística entre mulheres pré e pós-menopáusicas. Além disso, os autores deste estudo também descobriram que o estado da menopausa tem um impacto significativo sobre o metabolismo da insulina; mulheres na pós-menopausa tinham menor produção de insulina pancreática e menor taxa de eliminação de insulina, o que pode sugerir que a função das células beta reduzida é compensada por uma diminuição da taxa de eliminação da insulina na menopausa (WALTON et al., 1993)

Todavia, há outros estudos que indicam uma relação entre a menopausa e o metabolismo da

glicose e RI. Em um estudo de 505 mulheres não diabéticas (208 no pré-menopausa e 297 na pós-menopausa), (OTSUKI et al., 2007) observaram que as mulheres na pós-menopausa tinham risco 2,64 vezes maior de aumento da concentração da glicose plasmática em jejum (FPG), em comparação com a pré-menopausa mulheres. A análise de regressão multivariada stepwise mostrou que o fatores de risco independentes para concentrações aumentadas de FPG foram IMC, o estado da menopausa e concentração de triglicérides(TG) (OTSUKI et al., 2007).

Concentrações reduzida de HDL-C e aumentadas TG são componentes da SM, ao passo que uma concentração elevada de LDL é o principal fator de o risco cardiometabólico após a menopausa. Obesidade abdominal e RI aumenta o risco de dislipidemia por diferentes mecanismos, que são ligadas ao envelhecimento e ao estado da menopausa. Assim, não está claro se as alterações lipídicas após a menopausa são independentes do envelhecimento.

Os níveis de aumentados de VLDL são a característica do perfil lipídico anormal durante o período do climatério. As principais fontes de TG em VLDL partículas são as vias metabólicas que são aumentadas RI e a obesidade central.

A prevalência de hipertensão arterial aumenta com a idade, tanto em homens quanto em mulheres, mas aumento mais evidente ocorre no período do climatério em mulheres. O relatório do Comitê de Estatísticas da American Heart Association tem demonstrou que antes de atingir 45 anos de idade, as mulheres têm uma menor prevalência de hipertensão do que homens. Para a faixa etária de 45 a 54 anos, mulheres e homens tiveram prevalência semelhante de hipertensão (38,8% e 38,4%, respectivamente). Para o grupo de 55-64, 65-74 e acima de 75 anos de idade, a prevalência de hipertensão foi de 54,1%, 70,8% e 77,3%, respectivamente, nas mulheres, e 53,2%, 65,4% e 64,6%; respectivamente, em homens (LLOYD-JONES et al., 2009).

Embora, A incidência de complicações da hipertensão, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, seja significativamente maior em mulheres na pós-menopausa, a relação entre a menopausa e o desenvolvimento de hipertensão permanece controverso e os estudos até agora são em grande parte inconclusivos. Avaliar a relação da menopausa e da pressão arterial (PA) é difícil, uma vez, que ambas podem ser influenciadas por vários fatores como: como envelhecimento, ganho de peso e tabagismo.

3.5 Fatores cardiometabólicos

Com a maior expectativa de vida da população as doenças crônicas não transmissíveis passam a ser preocupação do sistema de saúde. Entre elas, destacam-se: hipertensão arterial, diabetes mellitus (DM), doença cardiovascular (DCV), acometimentos osteoarticulares e câncer (FERREIRA et al., 2018).

Entre as doenças metabólicas, o DM tipo 2 (DM2) é se destaca pelo por acometer grande número de indivíduos e pela perda de qualidade de vida diante das suas complicações e também por ser onerosa ao sistema de saúde (ASCHNER et al., 2014). O excesso de peso decorrente de hábitos de vida inadequados tem contribuído para maior ocorrência de DM2. Esse mesmo cenário contribui para aumentar o risco de hipertensão arterial e, conseqüentemente, de DCVs.(FERREIRA et al., 2018).

A hipertensão acomete 25% da população mundial, prevendo-se aumento de 60% no número de casos para 2025 (KEARNEY et al., 2005). No Brasil, os estudos estimam uma frequência que variam entre 20 e 30%, aumentando com a idade e como ganho de peso (FERREIRA et al., 2018). Segundo a OMS, em 2015, um em cada quatro homens e uma em cada cinco mulheres em todo o mundo tinha hipertensão, identificou como uma pressão sanguínea sistólica ≥ 140 mmHg e / ou uma pressão sanguínea diastólica pressão ≥ 90 mmHg (falta referenciar).

A DM2 e hipertensão encontram-se com frequência associadas, e ambas à obesidade (FERREIRA et al., 2018). Especialmente o acúmulo de gordura intra-abdominal gera inflamação e resistência à insulina, que predisõem a distúrbio do metabolismo da glicose e elevação da pressão arterial (CARNEIRO et al., 2003).

A obesidade promove doença cardíaca inicialmente assintomática por meio de vários efeitos hemodinâmicos e não hemodinâmicos, incluindo sobrecarga combinada de pressão e volume e ações biológicas no tecido adiposo visceral (PETERS; HUXLEY; WOODWARD, 2016).

O Agrupamento de fatores de risco cardiometabólico como obesidade, hipertensão, alteração glicêmica e dislipidemia é frequentemente referida como síndrome metabólica (O'NEILL; O'DRISCOLL, 2015). A prevalência de síndrome metabólicas em adultos nos EUA é superior a 30% (MOORE; CHAUDHARY; AKINYEMIJU, 2017). Uma prevalência muito maior de síndrome metabólica foi relatado no Strong Heart Study em Nativos americanos da América do Norte com idade entre 40-49 anos (44% em homens vs. 57% em mulheres, $P < 0,001$ entre os sexos) (RESNICK, 2002). A síndrome metabólica também está associada a níveis socioeconômicos mais baixos status e com a idade avançada, esta última provavelmente explicada por sedentarismo estilo de vida e deficiências. (HUXLEY; BARZI; WOODWARD, 2006; MOORE; CHAUDHARY; AKINYEMIJU, 2017).

A insuficiência cardíaca é uma complicação comum na população e apresentam um

conjunto de fatores de risco cardiometabólico (GERDTS; REGITZ-ZAGROSEK, 2019). Ela pode ser dividida em dois tipos principais de acordo com fração de ejeção ventricular esquerda: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (PONIKOWSKI et al., 2016).

Em todo o mundo, a insuficiência cardíaca fração de ejeção reduzida (fração de ejeção <40%; ICFER) é mais comum em homens e sendo causada principalmente por infarto do miocárdio prévio ou cardiomiopatia.(LEE et al., 2009) Já a insuficiência cardíaca de etiologia cardiometabólica causada por hipertensão, obesidade, DM2 ou síndrome metabólica é mais comum em mulheres, e mais frequentemente do Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HO et al., 2013; SAVJI et al., 2018).

Insuficiência cardíaca cardiometabólica é caracterizada pelo acúmulo de lipídios no miocárdio causando toxicidade ao miocárdio (COSTANTINO et al., 2019). O aumento do conteúdo de triglicerídeos miocárdicos gera uma mudança no energético, e tem sido relacionada à inflamação e disfunção contrátil (SCHULZE; DROSATOS; GOLDBERG, 2016).

Doença isquêmica do coração pode ser causada por obstrução e doença arterial coronariana aterosclerótica (DAC), ou isquemia miocárdica causada por disfunção endotelial, anormalidades vasomotoras, dissecção espontânea da artéria coronária e cardiopatia induzida por estresse miopatia (SHAW; BUGIARDINI; MERZ, 2009).

Mulheres com doença isquêmica no coração são caracterizadas por uma maior prevalência de angina, uma carga maior de fatores de risco cardiometabólico, e uma maior prevalência de DAC do que os homens (10–25% nas mulheres vs. 6–10% nos homens) (BERGER et al., 2009; GARCIA et al., 2016). Diagnóstico avaliação clínica em mulheres com suspeita de doença isquêmica cardíaca, portanto, não deve ser limitada ao à angiografia coronária, dado a sua etiologia multifatorial . Presença de hipertrofia ventricular esquerda e o aumento da rigidez arterial pode contribuir para a isquemia miocárdica em pacientes com angina estável e DAC. (ESKERUD et al., 2019; LØNNEBAKKEN et al., 2019).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- O objetivo do presente trabalho foi verificar a prevalência da fatores de risco cardiometabólicos em mulheres climatéricas residentes no município de Uberlândia.

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a influência da terapia hormonal no desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres no climatério;
- Verificar a influência da associação número de fatores da síndrome metabólica: relacionando idade e peso em mulheres no climatério.

6. ARTIGO:**Análise da prevalência de fatores de risco cardiometabólico em mulheres no climaterio no município de Uberlândia**

Aline Keli de Oliveira^a; Guilherme Morais Puga^a

^a Laboratório de Fisiologia Cardiorrespiratória e Metabólica. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, 38400-678, Brasil.

RESUMO

Introdução: No período da menopausa são diversos os fatores que levam ao aumento da incidência e prevalência de doenças cardiometabólicas nas mulheres em comparação com homens da mesma idade e mulheres antes da menopausa. **Objetivo:** Analisar a prevalência de síndrome metabólica em mulheres no climatério e correlacionar as frequentadoras de unidades básicas de saúde da família de Uberlândia-MG. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal e descritivo com dados referentes à 1240 (mil duzentos e quarenta) mulheres climatéricas, atendidas por Unidades Básicas da Saúde da Família (UBSF) da cidade de Uberlândia-MG. De acordo com os dados dos prontuários e exames laboratoriais, foi avaliada fatores de risco cardiovasculares, a saber: hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade. Foi realizada análise descritiva dos dados, e a análise da frequência desses fatores com avaliação clínica e antropométrica através do *chi*-quadrado. O nível de significância de 5%. **Resultados:** Os fatores cardiometabólicos: a dislipidemia apresentou prevalência de 29,4%, na amostra pesquisada, a hipertensão arterial (HAS) em 59,1% das pacientes, diabetes em 7,2% e obesidade em 28%. Das pacientes que participaram do estudo, 27% não apresentaram fatores de risco e 31,3% um fator de risco, já 24,1% apresentaram dois fatores de risco e 17% três ou mais fatores de risco para desenvolver doenças cardiovasculares. Dentre os fatores analisados a idade se mostrou o mais determinante para a maior quantidade de fatores de risco, sendo a faixa etária acima dos 60 anos a que apresentava uma maior prevalência. **Conclusão:** A prevalência de fatores de risco da síndrome metabólica em mulheres no climatério frequentadoras das UBSFs é relativamente alta, e os dados obtidos levam a crer que a idade é o uma das causas mais importantes quanto ao aumento do número desses fatores, sem relação com o período da menopausa e/ou o uso da terapia hormonal para a menopausa.

Palavras-chave: Menopausa; Risco cardiovascular; Síndrome metabólica.

INTRODUÇÃO

Com a maior longevidade feminina, há um aumento no número de mulheres no período do climatério. O climatério, é uma fase de transição na vida da mulher, compreendido entre o fim da fase reprodutiva e o início da senilidade (FERNANDES et al., [s.d.])

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte em países em desenvolvimento. (“The top 10 causes of death”, [s.d.]) As DCV afetam de forma diferentes homens e mulheres. As mulheres desenvolvem esse tipo de doença dez anos após os homens. (GRUNDY et al., 2005) Essa mudança no perfil de risco cardiovascular coincide com o climatério e caracteriza-se pelo surgimento ou progressão de alguns fatores de risco: obesidade central, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia.

O benefício relacionada ao tempo que as mulheres apresentam em relação ao homens para o desenvolvimento das DCV foi atribuído ao estado hormonal, e os dados clínicos e experimentais demonstraram os efeitos benéficos do estrogênio no nível cardiovascular como foi demonstrado nos estudos de (HAYWARD; KELLY; COLLINS, 2000; MENDELSON; KARAS, 2005)

Os fatores de risco cardiometabólicos: obesidade central, elevação dos triglicérides, redução do HDL-colesterol, hipertensão arterial (HAS) e intolerância a glicose, podem levar ao quadro conhecido como síndrome metabólica. (GRUNDY et al., 2005) Sendo diagnosticada pela presença de 3 desses 5 fatores. O diagnóstico de síndrome metabólica aumenta a chance de o indivíduo desenvolver diabetes melitus (DM) tipo II; aumenta a probabilidade da ocorrência de eventos cardiovasculares (KEARNEY et al., 2005).

Devido o grande impacto na morbimortalidade da população, se torna importante avaliar na nossa população a prevalência de fatores de risco cardiometabólicos, a fim de elaborar estratégias de intervenção. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de fatores cardiometabólicos em mulheres no climatério no município de Uberlândia-MG, e compreender a relação desses fatores com a idade e a terapia hormonal.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado por meio da análise de prontuários e banco de dados de mulheres atendidas no período de janeiro 2019 a janeiro de 2021 de três Unidades Básicas de Saúde Família (UBSF) do município de Uberlândia-MG. Como critério de inclusão: dados de mulheres que fazem acompanhamento em UBSFs, com idade superior a 40 anos.

Foi considerada pré-menopáusicas toda mulher com 40 anos ou mais e ciclos menstruais normalmente preservados, independentemente de sua regularidade, que apresentavam sinais e sintomas clínicos de menopausa; foram consideradas pós-menopausas aquelas com

amenorreia espontânea confirmada por 12 meses ou mais e de FSH >25 mUI/mL.

Os critérios de exclusão foram: mulheres com menos de 40 anos de idade, gestantes, indivíduos com história de uso abusivo de álcool e/ou drogas, não, pacientes acamados, apresentar condições clínicas graves que necessitassem de atendimento especializado e

A avaliação da presença de fatores de risco cardiometabólicos deu-se da seguinte forma: presença de obesidade avaliada pelo índice massa corporal (IMC), pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg em consulta médica de rotina ou em uso de medicação hipertensiva, diabetes (glicemia de jejum maior 126mg/dl ou HB glicada maior ou igual a 6,5) ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina, HDL-c abaixo 40mg/dL, hipertrigliceridemia (níveis de triglicérides >150mg/dl) e presença de doença aterosclerótica, antecedente de Infarto Agudo do Miocárdio ou Angina, doença obstrutiva periférica e acidente vascular encefálico (BACAL et al., 2019).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva com os dados expressos em frequência e porcentagem, média e desvio-padrão para descrever o perfil clínico e antropométrico das mulheres no climatério. Foi realizado teste binominal de *chi*-quadrado para a comparação da proporção observada entre os grupos. Foi utilizado o *software* (SPSS) - versão 26.0 e adotado o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo os dados de 1240 mulheres climatéricas, idade média 59 ± 7 anos sendo em sua maioria (86,7%) na pós menopausa (amenorreia a mais de um ano) considerando toda a amostra a maior parte, correspondente a 85,8%, não realizava terapia hormonal.

A Tabela 1 apresenta as características da amostra quanto a frequência e quantidade de doenças e medicamentos. Os fatores de risco cardiometabólicos foram analisados isoladamente, dislipidemia teve uma prevalência de 29,4%, a hipertensão foi encontrada em 59,1% da população avaliada, diferentemente da prevalência do diabetes melitus que foi de 7,2% (o que correspondeu a 89) das mulheres analisadas. A obesidade foi avaliada pelo IMC sendo encontrados 29,5% das pacientes com IMC normal (abaixo de 24,9), na faixa relacionada ao sobrepeso (IMC entre 25 a 29,9) e obesidade se foi encontrado respectivamente 40,5% e 29,9%.

O número de fatores de risco cardiometabólicos foi analisado. Na população avaliada 27% não apresentavam fatores de risco, 31,3% apresentavam 1 fator de risco, 24,1% dois fatores

de risco e 11,5% 3 fatores de risco e 5,5% 4 ou mais fatores de de risco para desenvolver doença cardiovascular.

Tabela1: Características clínicas da amostra (n=1240).

	n	%
Menopausa (n=1234)		
Não	164	13,3
Sim	1070	86,7
Terapia hormonal da menopausa (n=1240)		
Não	1064	85,8
Sim	176	14,2
Índice de massa corporal (Kg/m²) (n= 1158)		
Até 24,9	342	29,5
Entre 25 e 29,9	469	40,5
Entre 30 e 34,9	248	21,4
Acima de 35	99	8,5
Hipertensão arterial (n=1240)		
Não	507	40,9
Sim	733	59,1
Dislipidemia (n=1240)		
Não	876	70,6
Sim	364	29,4
Diabetes (n=1240)		
Não	1151	92,8
Sim	89	7,2

Obesidade (n=1240)		
Não	811	65,4
Sim	347	28,0
Número de fatores risco cardiovascular (n=1230)		
0	339	27,6
1	379	31,3
2	295	24,1
3	142	11,5
4	64	5,5
Uso de Medicamentos (n= 1229)		
Até 3	930	75,7
4 ou mais	299	24,3

Na tabela 2 são descritas as frequências de acordo com o número de fatores de risco para Doenças Cardiovasculares e as variáveis clínicas, relacionadas pela da análise do chi-quadrado, sendo que as mulheres com 3 ou mais fatores de risco cardiovasculares: 27,1% delas têm mais de 60 anos de idade, 68,1% acometidas por polifarmácia (4 ou mais remédios), 49% apresentam IMC de obesidade grau 1 (30 a 34,9 kg/m²), e 0,5% fazem terapia hormonal. O estado menopausal não foi um fator significativo ($p=0,23$) para determinar presença ou ausência de fatores de risco para doença cardiovascular. Porém interessante observar que nas mulheres no climaterio 31,2% apresentavam 2 fatores de risco..

Na tabela 2 são descritas as frequências de acordo com o número de fatores de risco para Doenças Cardiovasculares e as variáveis clínicas, relacionadas pela da análise do chi-quadrado, sendo que as mulheres com 3 ou mais fatores de risco cardiovasculares: 27,1% delas têm mais de 60 anos de idade, 68,1% acometidas por polifarmácia (4 ou mais remédios), 49% apresentam IMC de obesidade grau 1 (30 a 34,9 kg/m²), e 0,5% fazem terapia hormonal. O estado menopausal não foi um fator significativo ($p=0,23$) para determinar presença ou ausência de fatores de risco para doença cardiovascular. Porém interessante observar que nas mulheres no climaterio 31,2% apresentavam 2 fatores de risco..

Tabela 2: Distribuição da amostra segundo o número de fatores de risco cardiometabólicos e variáveis clínicas (n=1240).

Fatores cardiometabólicos					
Faixa etária	0	1	2	3 ou +	p
40 a 49	40,2%	31,4%	22,7%	5,7%	
50 a 59	34,8%	32,2%	21,2%	11,7%	<0,01
60 acima	14,8%	30,4%	27,7%	27,1%	
Número de					
remédios					
até 3	99,7%	86,4%	65,2%	31,9%	
4 ou mais	0,3%	13,6%	34,8%	68,1%	<0,01
IMC (kg/m ²)					
até 24,9	50,9%	30,6%	17,0%	9,7%	
25 a 29,9	49,1%	51,0%	37,5%	13,1%	<0,01
30 a 34,9	0,0%	16,3%	33,2%	49,0%	
35 acima	0,0%	2,1%	12,3%	28,2%	
Terapia hormonal					
Sim	33,3%	12,7%	4,4%	0,5%	
Não	66,7%	87,3%	95,6%	99,5%	<0,01
Menopausa					
Sim	27,1%	31,2%	23,7%	18,0%	
Não	31,5%	30,9%	26,5%	11,1%	0,23

A tabela 3 apresenta os valores da análise do *chi*-quadrado entre a presença dos fatores de risco cardiovascular com o uso da terapia hormonal (TH) pelas mulheres. A maioria das mulheres que utilizavam da TH não era hipertensas (80,1%), nem dislipidêmicas (91,5%) nem diabéticas(98,9%), porém eram obesas (86,4%).

Tabela 3: Análise do *chi*-quadrado entre a frequência de mulheres que faziam uso de terapia hormonal e a frequência de hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade.

		Hipertensão		Total	p	
		Não	Sim			
Terapia Hormonal	Não	n	366	698	1064	
		%	34,4%	65,6%	100,0%	
	Sim	n	141	35	176	<0,01
		%	80,1%	19,9%	100,0%	
Total	n	507	733	1240		
	%	40,9%	59,1%	100,0%		
		Dislipidemia		Total	p	
		Não	Sim			
Terapia Hormonal	Não	n	715	349	1064	
		%	67,2%	32,8%	100,0%	
	Sim	n	161	15	176	<0,01
		%	91,5%	8,5%	100,0%	
Total	n	876	364	1240		
	%	70,6%	29,4%	100,0%		
		Diabetes Mellitus		Total	p	
		Não	Sim			
Terapia Hormonal	Não	n	977	87	1064	
		%	91,8%	8,2%	100,0%	
	Sim	n	174	2	176	<0,01
		%	98,9%	1,1%	100,0%	
Total	n	1151	89	1240		
	%	92,8%	7,2%	100,0%		
		Obesidade		Total	p	
		Não	Sim			

Terapia Hormonal	Não	n	659	323	1064	<0,01
		%	61,9%	30,4%	100%	
	Sim	n	152	24	176	
		%	86,4%	13,6%	100%	
Total	n	811	347	1240		
	%	65,4%	28%	100%		

A tabela 4 apresenta a análise do chi-quadrado entre a classificação do IMC com as mulheres que estavam antes e após a menopausa. A maioria das mulheres no período pré e pós menopausa estavam com sobrepeso (40,5%), e 28,9% delas estavam obesas, independente do período no climatério.

Tabela 4: Análise do *chi*-quadrado entre a frequência de mulheres no período da pós- menopausa e a frequência a classificação do Índice de Massa Corporal (IMC).

			Obesidade				p	
			Normal	Sobrepeso	Obesidade 1	Obesidade ≥ 2	Total	p
Pós- menopausa	Não	n	38	55	24	31	148	<0,01
		%	25,7%	37,2%	16,2%	20,9%	100,0%	
	Sim	n	304	412	224	67	1007	
		%	30,2%	40,9%	22,2%	6,7%	100,0%	
Total	n	342	469	248	99	1158		
	%	29,5%	40,5%	21,4%	8,5%	100,0%		

A Tabela 5 e 6 apresentam a relação entre os números de fatores de risco de Cardiovasculares com o período da pós menopausa e faixa etária, respectivamente. Não houve diferença na frequência de mulheres na pré ou pós menopausa com o número de fatores de risco de DCV. Já as mulheres mais velhas apresentavam mais fatores de risco cardiometabólicos.

Na tabela 5 observa-se que a relação entre o status menopausa e o número de fatores de risco cardiometabólico não foi significativa ($p= 0,228$), enquanto na tabela 6 ao comparar a relação entre faixa etária e número de fatores de risco observamos que com aumento da faixa etária ocorre um aumento na prevalência de fatores de risco, nas mulheres na faixa etária entre 40 e 49 anos, 40,2% não apresentam fatores de risco enquanto apenas 1,5% nessa mesma faixa etária apresentam 4 ou mais fatores de risco, diferentemente da faixa etária com idade superior a 60 anos 14,8% não apresentam fatores de risco mas 85,2% apresentam pelo menos 1 fator de risco cardiometabólicos.

Tabela 5 Análise do *chi*-quadrado entre a frequência de mulheres no período da pós-menopausa e o número de fatores de risco cardiometabólicos.

			Número de fatores de risco de DCV					Total Total	p
			0	1	2	3	4		
Pós- menopausa	Não	n	51	50	43	12	6	162	0,228
		%	31,5%	30,9%	26,5%	7,4%	3,7%	100,0%	
	Sim	n	288	332	252	130	61	1063	
		%	27,1%	31,2%	23,7%	12,2%	5,7%	100,0%	
Total	n	339	385	296	142	68	1230		
	%	27,6%	31,3%	24,1%	11,5%	5,5%	100,0%		

Tabela 6: Análise do *chi*-quadrado entre a faixa etária e o número de fatores de risco cardiometabólicos

			Número de fatores de risco de SM					Total	p
			0	1	2	3	4		
Faixa Étária	40 a 49	n	78	61	44	8	3	194	0,000
	anos	%	40.2%	31.4%	22.7%	4.1%	1.5%	100.0%	
	50 a 59	n	184	170	112	44	18	528	
	anos	%	34.8%	32.2%	21.2%	8.3%	3.4%	100.0%	
	≥ 60	n	75	154	140	90	47	506	
	anos	%	14.8%	30.4%	27.7%	17.8%	9.3%	100.0%	
Total		n	337	385	296	142	68	1228	
		%	27.4%	31.4%	24.1%	11.6%	5.5%	100.0%	

DISCUSSÃO

Esse estudo investigou a prevalência de fatores de risco cardiometabólico em mulheres no climaterio que frequentam as unidades básicas de saúde da família de Uberlândia- MG. Os principais resultados mostram que a idade é o principal fator que aumenta o número de fatores de risco, e nem o período após a menopausa nem o uso de terapia hormonal, parecem ser fatores que influenciam na presença de fatores de risco. Também identificamos que é a prevalência de fatores de risco de cardiometabólica nessas mulheres aumenta de acordo com a presença do número de doenças encontradas.

Quando analisados os fatores de risco cardiometabólico em relação ao estado menopausal, observamos ser os mais frequentes na seguinte ordem: HAS, dislipidemia, obesidade, diabetes a mesma ordem de frequências foi mantida, e todas as alterações foram mais importantes no grupo pós- menopausa. Um estudo realizado na região da Bahia encontrou a mesma ordem de frequências, nas seguintes percentagens: 84,1%, 53,6%, 47,1%, 18,1% e 16,7%.(DE OLIVEIRA; DE SOUZA; DE LIMA, 2006) Em Vitória-ES, houve uma inversão apenas nos dois primeiros componentes, sendo a dislipidemia mais frequente que a hipertensão, os demais seguiram a mesma sequência(SALAROLI et al., 2007). Um outro estudo realizado no estado do Maranhão revelou que aumento da pressão arterial também foi prevalente (73,4%) entre mulheres na pós-menopausa.(NETO et al., 2010)

Alguns pesquisadores consideram a pós-menopausa como um período de hiperandrogenismo que resulta da maior redução no estrogênio, devido à insuficiência ovariana, do que em andrógenos, com níveis aumentados de LDL e diminuição dos níveis de HDL colesterol. O estrogênio parece ter um efeito protetor sobre a camada interna da parede arterial, o que ajuda a manter vasos sanguíneos flexíveis (SOTOS-PRÍETO et al., 2015) Por outro lado, a causa de hipertensão não está bem definida na pós-menopausa mulheres. Acredita-se redução do estrogênio pode alterar o sistema renina-angiotensina(LIMA;

WOFFORD; RECKELHOFF, 2012). Outras causas possíveis para hipertensão são aumento estresse oxidativo e a obesidade.

Em um estudo realizado em Porto Alegre, 5,1% das mulheres apresentavam reunião de quatro a cinco fatores de risco para doenças cardiovasculares, e 4,5% apresentavam hipertensão e diabetes associados(FUCHS et al., 2008) Oh Jy e cols. estudaram 449 mulheres sul-coreanas e encontraram como componentes mais frequentes: HDL-c baixo, HAS, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e obesidade abdominal(OH et al., 2004). Segundo os autores, as características genéticas da população coreana são responsáveis por essa menor prevalência de obesidade abdominal.(OH et al., 2004)

Os estudos que objetivam demonstrar a correlação entre a menopausa e os fatores de risco cardiovascular são contraditórios. Uma maior prevalência de cada fator risco para DCV entre mulheres menopausadas que em mulheres em idade fértil é o resultado mais encontrado. Nas décadas de 1980 e 1990, Staessen e col. demonstraram que mulheres menopausadas e mais idosas tinham pressão arterial (PA) maior que mulheres na pré- menopausa e mais jovens (STAESSEN et al., 2001; STAESSEN; CELIS; FAGARD, 1998). Em 1987, Villecoe cols. encontraram um aumento temporario nos níveis pressóricos após a menopausa(VILLECCO et al., 1987). Hjortland e cols. acompanharam 1.686 mulheres climatéricas e não encontraram diferença significativa no peso, na PA e na glicemia na pós-menopausa.(HJORTLAND; MCNAMARA; KANNEL, 1976)

Uma revisão na Califórnia que correlacionou a menopausa cirúrgica ao risco cardiovascular, porém não pôde realizar a metanálise pretendida devido à heterogeneidade dos resultados encontrados, bem como às falhas metodológicas dos estudos(JACOBY; GRADY; SAWAYA, 2009). Esses resultados conflitantes podem ser atribuídos a vários fatores: diferentes desenhos metodológicos, população estudada, faixa etária, tempo desde a menopausa, menopausa espontânea ou cirúrgica, critérios diagnósticos da SM e até mesmo graves erros metodológicos.

Um estudo realizado na Universidade de Bristol, por exemplo, o estado “menopausada” foi atribuído a toda mulher acima de 50 anos, sob o argumento de que “essa é a idade média da menopausa na mulher britânica”(RAZAY; HEATON; BOLTON, 1992). Diante de tantos fatores de confusão, torna-se difícil extrair uma conclusão definitiva desses estudos. Há uma crença generalizada de que as mulheres perdem a “vantagem cardiovascular” após a menopausa, aumentando a morbimortalidade cardiovascular(HJORTLAND; MCNAMARA; KANNEL, 1976). O declínio da função ovariana é considerado a causa desse fenômeno (KAUR, 2014; MENDELSON; KARAS, 2005).

As estatísticas disponíveis não fornecem suporte para uma conclusão definitiva sobre o papel da menopausa como fator de risco isolado para o aumento na prevalência de risco

cardiometabólicos. Neste estudo, as mulheres menopausadas apresentaram uma prevalência alta da risco cardiovasculares, porém essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa, o que diverge da maioria dos estudos. A estratificação em grupos etários mostrou-se estatisticamente significativa na análise univariada e multivariada. Portanto, os resultados encontrados permitem-nos concluir que, na população estudada, o aumento na prevalência fatores de risco cardiovasculares nas mulheres menopausadas foi causa do principalmente pelo aumento da idade.

Casiglia e cols., estudando 9.364 homens e mulheres italianos encontraram resultados semelhantes aos deste estudo: maior prevalência dos fatores cardiometabólicos na pós-menopausa, porém essa diferença desapareceu após ajuste para idade. (CASIGLIA et al., 2008) Os autores concluem, que os efeitos cardiovasculares que foram antes atribuídos a menopausa, podem corresponder ao processo de envelhecimento (CASIGLIA et al., 2008). A questão em torno do papel da menopausa como fator de risco para o surgimento da SM e de suas consequências permanece controversa. Uma limitação deste estudo foi o número pequeno de mulheres que não estavam na menopausa da população estudada, ainda que os resultados estejam de acordo com diversos outros trabalhos (CASIGLIA et al., 2008; HIDALGO et al., 2006; SALAROLI et al., 2007). Devido à heterogeneidade étnica e cultural da população dessa região serão necessários outros estudos para confirmar os resultados encontrados e, a partir daí, desenvolver ações de prevenção da SM nas mulheres climatéricas.

Seria interessante a avaliação também de fatores como: como estilo de vida, atividade física, tabagismo e circunferência abdominal, como forma avaliação mais global dos fatores de risco cardiometabólicos, porém foi possível no presente estudo devido ausência ou dados incompletos referentes a esses fatores. Outra limitação importante deste estudo é que a parte amostra era composta por mulheres que frequentavam o programa Hipertensão e assim, elas tinham um maior probabilidade de apresentar fatores com diabetes e hipertensão. A compressão do real efeito da terapia hormonal foi prejudicada devido ao pequeno participantes que realizavam a terapia.

CONCLUSÃO

Baseado em nossos resultados podemos concluir que a prevalência de fatores de risco cardiometabólicos em mulheres no climatério frequentadoras das UBSFs tem como fator agravante a idade, quanto maior a faixa etária maior o número desses fatores, sem relação como período da menopausa e/ou o uso da terapia hormonal para a menopausa...

REFERÊNCIAS

- BACAL, F. et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia : 2019. 2019. <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>
- CASIGLIA, E. et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 10, p. 1983–1992, 2008. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32830bfdd9>
- DE OLIVEIRA, E. P.; DE SOUZA, M. L. A.; DE LIMA, M. D. D. A. Prevalence of metabolic syndrome in a semi-arid rural area in Bahia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 3, p. 456–465, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000300008>
- FUCHS, S. C. et al. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: A population-based study. **Cadernos de Saude Publica**, v. 24, n. SUPPL. 2, p. 285–293, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001400013>
- HIDALGO, L. A. et al. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. **Gynecological Endocrinology**, v. 22, n. 8, p. 447–454, 1 ago. 2006. <https://doi.org/10.1080/09513590600890272>
- HJORTLAND, M. C.; MCNAMARA, P. M.; KANNEL, W. B. Some atherogenic concomitants of menopause: The framingham study. **American Journal of Epidemiology**, v. 103, n. 3, p. 304–311, 1 mar. 1976. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112228>
- JACOBY, V. L.; GRADY, D.; SAWAYA, G. F. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 200, n. 2, p. 140.e1-140.e9, 1 fev. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.045>
- KAUR, J. **A comprehensive review on metabolic syndrome** *Cardiology Research and Practice* Hindawi Limited, , 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>
- LIMA, R.; WOFFORD, M.; RECKELHOFF, J. F. Hypertension in postmenopausal women. **Current Hypertension Reports**, v. 14, n. 3, p. 254–260, jun. 2012. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0260-0>
- MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. **Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences** *Science* American Association for the Advancement of Science, , 10 jun. 2005. <https://doi.org/10.1126/science.1112062>
- NETO, J. A. D. F. et al. Síndrome metabólica y menopausia: estudio transversal en ambulatorio de ginecología. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 3, p. 339–345, set. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000094>
- OH, J. Y. et al. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. **Diabetes Care**, v. 27, n. 8, p. 2027–2032, 1 ago. 2004.

<https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.2027>

RAZAY, G.; HEATON, K. W.; BOLTON, C. H. Coronary heart disease risk factors in relation to the menopause. **QJM**, v. 85, n. 2–3, p. 889–896, 1 nov. 1992.

SALAROLI, L. B. et al. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES - Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 7, p. 1143–1152, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000700018>

SOTOS-PRIETO, M. et al. Changes in diet quality scores and risk of cardiovascular disease among US men and women. **Circulation**, v. 132, n. 23, p. 2212–2219, 8 dez. 2015.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017158>

STAESSEN, J. A. et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. **Journal of Human Hypertension**, v. 15, n. 8, p. 511–518, 2001.

<https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001226>

STAESSEN, J. A.; CELIS, H.; FAGARD, R. **The epidemiology of the association between hypertension and menopause**. Journal of Human Hypertension. Anais...Nature Publishing Group, 1998 <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000670>

VILLECCO, A. S. et al. Non-invasive 24-hr monitoring of high blood pressure in climacteric outpatients. **Maturitas**, v. 9, n. 3, p. 267–274, 1 nov. 1987. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(87\)90009-0](https://doi.org/10.1016/0378-5122(87)90009-0)

REFERÊNCIAS

- ABDULNOUR, J. et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: A Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. **Menopause**, v. 19, n. 7, p. 760–767, jul. 2012. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318240f6f3>
- AGUILAR, M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. **JAMA**, v. 313, n. 19, p. 1973–1974, 19 maio 2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3668>
- AL-SAFI, Z. A.; SANTORO, N. **Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms** *Fertility and Sterility* Elsevier Inc., , 1 abr. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.032>
- ALESSI, M. C.; JUHAN-VAGUE, I. **PAI-1 and the metabolic syndrome: Links, causes, and consequences** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* Lippincott Williams & Wilkins, 1 out. 2006. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68>
- ASCHNER, P. et al. Diabetes in South and Central America: An update. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 103, n. 2, p. 238–243, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.010>
- AZZAWI, M.; HASLETON, P. **Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: Its role in cardiac allograft rejection and heart disease** *Cardiovascular Research* Oxford Academic, 1 set. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00138-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00138-8)
- BAO, P.; LIU, G.; WEI, Y. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 8, p. 13491–13499, 30 ago. 2015.
- BARTON, M. **Cholesterol and atherosclerosis: Modulation by oestrogen** *Current Opinion in Lipidology*, jun. 2013. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283613a94>
- BERGER, J. S. et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 302, n. 8, p. 874–882, 26 ago. 2009. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1227>
- BOARDMAN, H. M. P. et al. **Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women** *Cochrane Database of Systematic Reviews* John Wiley and Sons Ltd, , 10 mar. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
- BROWN, R. D. et al. Sex differences in the pressor and tubuloglomerular feedback response to angiotensin II. **Hypertension**, v. 59, n. 1, p. 129–135, jan. 2012. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178715>
- BRYANT, N. J.; GOVERS, R.; JAMES, D. E. **Regulated transport of the glucose transporter GLUT4** *Nature Reviews Molecular Cell Biology* Nature Publishing Group, , 2002. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178715>
- BUKOWSKA, A. et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. **Experimental Biology and Medicine**, v. 242, n. 14, p. 1412–1423, 1 ago. 2017. <https://doi.org/10.1038/nrm782>
- CARNEIRO, G. et al. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. *Revista da Associação*

Médica Brasileira (1992), v. 49, n. 3, p. 306–311, 2003.
<https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000300036>

CHAMBLISS, K. L.; SHAUL, P. W. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. **Endocrine Reviews**, v. 23, n. 5, p. 665–686, 1 out. 2002.
<https://doi.org/10.1210/er.2001-0045>

CHOI, S. M. et al. Insulin Regulates Adipocyte Lipolysis via an Akt-Independent Signaling Pathway. **Molecular and Cellular Biology**, v. 30, n. 21, p. 5009–5020, 1 nov. 2010.
<https://doi.org/10.1128/MCB.00797-10>

CLARKSON, T. B.; MELÉNDEZ, G. C.; APPT, S. E. **Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: Its origin, current status, and future** *Menopause*, mar. 2013. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182843aad>

CLEEMAN, J. I. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). **Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 16 maio 2001.
<https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>

COHEN, L. S. et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The harvard study of moods and cycles. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 4, p. 385–390, 1 abr. 2006. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.385>

COSTANTINO, S. et al. Obesity-induced activation of JunD promotes myocardial lipid accumulation and metabolic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, v. 40, n. 12, p. 997–1008, 21 mar. 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy903>

CRAWFORD, S. L. et al. A longitudinal study of weight and the menopause transition: Results from the Massachusetts Women’s Health Study. **Menopause**, v. 7, n. 2, p. 96–104, 2000. <https://doi.org/10.1097/00042192-200007020-00005>

CREWS, J. K.; KHALIL, R. A. Antagonistic effects of 17 β -estradiol, progesterone, and testosterone on Ca²⁺ entry mechanisms of coronary vasoconstriction. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 19, n. 4, p. 1034–1040, 1999.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.4.1034>

CSISZAR, A. et al. **Inflammation and endothelial dysfunction during aging: Role of NF- κ B** *Journal of Applied Physiology* American Physiological Society, , out. 2008.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90470.2008>

CUTOLO, M. et al. **Estrogens and autoimmune diseases**. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **Anais...** Blackwell Publishing Inc., 1 nov. 2006.
<https://doi.org/10.1196/annals.1386.043>

DANTAS, A. P. V. et al. **In vivo evidence for antioxidant potential of estrogen in microvessels of female spontaneously hypertensive rats**. *Hypertension*. **Anais...** Lippincott Williams & Wilkins, 1 fev. 2002 Disponível em: <<http://www.hypertensionaha.org>>. Acesso em: 25 maio. 2021

DEAN, S. A. et al. 17 β -Estradiol downregulates tissue angiotensin-converting enzyme and ANG II type 1 receptor in female rats. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 3 57-3, p. 759–766, mar. 2005.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00595.2004>

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. **The metabolic syndrome**. *Lancet*. **Anais...** Elsevier Limited, 16 abr. 2005
<https://doi.org/10.1161/hy0202.102993>

- ESKERUD, I. et al. Left ventricular hypertrophy contributes to Myocardial Ischemia in Non-obstructive Coronary Artery Disease (the MicroCAD study). *International Journal of Cardiology*, v. 286, p. 1–6, 1 jul. 2019.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.059>
- FARHAT, M. Y.; LAVIGNE, M. C.; RAMWELL, P. W. The vascular protective effects of estrogen. *The FASEB Journal*, v. 10, n. 5, p. 615–624, 1 abr. 1996.
<https://doi.org/10.1096/fasebj.10.5.8621060>
- FERREIRA, S. R. G. et al. Cardiometabolic diseases. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 21, 4 fev. 2018.
<https://doi.org/10.1590/1980-549720180008.supl.2>
- FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. **Nitric oxide synthases: Regulation and function** *European Heart Journal* Oxford Academic, , 1 abr. 2012.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- FREEMAN, E. W. et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstetrics and Gynecology*, v. 110, n. 2 I, p. 230–240, ago. 2007.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000270153.59102.40>
- FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, 5 maio 2004.
<https://doi.org/10.1172/JCI21625>
- GARCIA, M. et al. Cardiovascular disease in women: **Clinical perspectives** *Circulation Research* Lippincott Williams and Wilkins, , 15 abr. 2016.
<https://doi.org/10.1172/JCI21625>
- GAVIN, K. M. et al. Vascular Endothelial Estrogen Receptor α Is Modulated by Estrogen Status and Related to Endothelial Function and Endothelial Nitric Oxide Synthase in Healthy Women. *Molecular Endocrinology*, v. 23, n. 8, p. 1307–1307, 1 ago. 2009.
<https://doi.org/10.1210/mend.23.8.9996>
- GERDTS, E.; REGITZ-ZAGROSEK, V. Sex differences in cardiometabolic disorders *Nature Medicine* Nature Publishing Group, , 1 nov. 2019.
<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0643-8>
- GOLD, E. B. et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *American Journal of Epidemiology*, v. 153, n. 9, p. 865–874, 1 maio 2001. <https://doi.org/10.1093/aje/153.9.865>
- GRADY, D. et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *Journal of the American Medical Association*, v. 288, n. 1, p. 49–57, 3 jul. 2002.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.1.49>
- GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, v. 112, n. 17, 25 out. 2005.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
- HALBERG, N.; WERNSTEDT-ASTERHOLM, I.; SCHERER, P. E. **The Adipocyte as an Endocrine Cell** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* Elsevier, , 1 set. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.07.002>
- HALL, J. E. **Neuroendocrine changes with reproductive aging in women** *Seminars in Reproductive Medicine* Copyright © 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., , 20 set. 2007. 2008.

<https://doi.org/10.1055/s-2007-984740>

HÄRKÖNEN, P. L.; VÄÄNÄNEN, H. K. **Monocyte-macrophage system as a target for estrogen and selective estrogen receptor modulators.** *Annals of the New York Academy of Sciences*. **Anais...**Blackwell Publishing Inc., 1 nov. 2006.
<https://doi.org/10.1196/annals.1386.045>

HAYWARD, C. S.; KELLY, R. P.; COLLINS, P. **The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function***Cardiovascular Research*Oxford Academic, , 1 abr. 2000. Disponível em:
[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00005-51](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00005-51)

HEE, M. K. et al. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. **Diabetes Care**, v. 30, n. 3, p. 701–706, 1 mar. 2007.
<https://doi.org/10.2337/dc06-1400>

HICKEY, M. et al. Depressive symptoms across the menopause transition: Findings from a large population-based cohort study. **Menopause**, v. 23, n. 12, p. 1287–1293, 2016.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000712>

HILLIARD, L. M. et al. The “his and hers” of the renin-angiotensin system. **Current Hypertension Reports**, v. 15, n. 1, p. 71–79, 21 fev. 2013.19
<https://doi.org/10.1007/s11906-012-0319-y>

HILLIARD, L. M.; MIRABITO, K. M.; DENTON, K. M. **Unmasking the potential of the angiotensin AT2 receptor as a therapeutic target in hypertension in men and women: What we know and what we still need to find out***Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*John Wiley & Sons, Ltd, , 1 ago. 2013.
<https://doi.org/10.1111/1440-1681.12067>

HIROKI, J. et al. Divergent effects of estrogen and nicotine on Rho-kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 326, n. 1, p. 154–159, 31 dez. 2004.
<https://doi.org/10.1111/1440-1681.12067>

HO, J. E. et al. Predictors of new-onset heart failure differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, v. 6, n. 2, p. 279–286, mar. 2013.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972828>

HURTADO, R.; CELANI, M.; GEBER, S. Effect of short-term estrogen therapy on endothelial function: a double-blinded, randomized, controlled trial. **Climacteric**, v. 19, n. 5, p. 448–451, 2 set. 2016.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1201809>

HUXLEY, R.; BARZI, F.; WOODWARD, M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies*British Medical Journal*BMJ, , 14 jan. 2006.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38678.389583.7C>

JANSSEN, I. et al. Menopause and the metabolic syndrome: The study of women’s health across the nation. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 14, p. 1568–1575, 28 jul. 2008.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1568>

Jl, H. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin(1-7) in 17 β -oestradiol regulation of renal pathology in renal wrap hypertension in rats. **Experimental Physiology**, v. 93, n. 5, p. 648–657, 1 maio 2008.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.041392>

JIANG, C. et al. Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17 β -oestradiol in vitro. **British Journal of Pharmacology**, v. 104, n. 4, p. 1033–1037, 1 dez. 1991. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12545.x>

JIANG, F. et al. **Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: Novel therapeutic targets** *Nature Reviews Cardiology* Nature Publishing Group, , 29 abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.59>

JOYNER, J. et al. Temporal-spatial expression of ANG-(1-7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the kidney of normal and hypertensive pregnant rats. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 293, n. 1, p. 169–177, jul. 2007. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00387.2006>

KANASHIRO, C. A.; KHALIL, R. A. Gender-related distinctions in protein kinase C activity in rat vascular smooth muscle. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 280, n. 1 49-1, 2001. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.1.C34>

KEARNEY, P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **The Lancet**, v. 365, n. 9455, p. 217–223, 15 jan. 2005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)

KHALIL, R. A. **Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease** *Biochemical Pharmacology* Elsevier Inc., , 15 dez. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.024>

KIM, H. et al. Association between hormone therapy and nerve conduction study parameters in postmenopausal women. **Climacteric**, v. 14, n. 4, p. 488–491, ago. 2011. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.553972>

KIM, Y. D. et al. Metformin ameliorates IL-6-induced hepatic insulin resistance via induction of orphan nuclear receptor small heterodimer partner (SHP) in mouse models. **Diabetologia**, v. 55, n. 5, p. 1482–1494, 21 maio 2012. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2494-4>

KITAZAWA, T. et al. Non-genomic mechanism of 17 β -oestradiol-induced inhibition of contraction in mammalian vascular smooth muscle. **Journal of Physiology**, v. 499, n. 2, p. 497–511, 1 mar. 1997. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021944>

KLINGE, C. M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. **Nucleic Acids Research**, v. 29, n. 14, p. 2905–2919, 15 jul. 2001. <https://doi.org/10.1093/nar/29.14.2905>

KOMUKAI, K.; MOCHIZUKI, S.; YOSHIMURA, M. **Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system** *Fundamental and Clinical Pharmacology* John Wiley & Sons, Ltd, , 1 dez. 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00854.x>

KONDO, T.; HIROSE, M.; KAGEYAMA, K. **Roles of oxidative stress and redox regulation in atherosclerosis** *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* Japan Atherosclerosis Society, , 2009. <https://doi.org/10.5551/jat.1255>

KOVATS, S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. **Cellular Immunology**, v. 294, n. 2, p. 63–69, 1 abr. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.018>

LANDAR, A. et al. Interaction of electrophilic lipid oxidation products with mitochondria in endothelial cells and formation of reactive oxygen species. **American Journal of Physiology**

- **Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, n. 5, p. 1777–1787, maio 2006.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01087.2005>. Epub 2005 Dec 30.

LAU, D. C. W. et al. **Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis***American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*American Physiological Society, maio 2005.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01058.2004>

LEE, D. S. et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: Insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. **Circulation**, v. 119, n. 24, p. 3070–3077, 23 jun. 2009.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944>

LLOYD-JONES, D. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update. **Circulation**, v. 119, n. 3, 27 jan. 2009. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259>

LOBO, R. A. **Hormone-replacement therapy: Current thinking***Nature Reviews Endocrinology*Nature Publishing Group, , 1 abr. 2017. Disponível em:
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.164>.

LØNNEBAKKEN, M. T. et al. Impact of aortic stiffness on myocardial ischaemia in non-obstructive coronary artery disease. **Open Heart**, v. 6, n. 1, 1 maio 2019
<https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000981>

LOVEJOY, J. C. et al. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 6, p. 949–958, 11 jun. 2008. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.25>

MAZZUCA, M. Q. et al. Estrogen receptor subtypes mediate distinct microvascular dilation and reduction in [Ca²⁺]_i in mesenteric microvessels of female rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 352, n. 2, p. 291–304, 1 jan. 2015.
<https://doi.org/10.1124/jpet.114.219865>

MCCRACKEN, E.; MONAGHAN, M.; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 14–20, 1 jan. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>

MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 23, p. 1801–1811, 10 jun. 1999. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402306>

MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. **Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences***Science*American Association for the Advancement of Science, , 10 jun. 2005. <https://doi.org/10.1126/science.1112062>

MEYER, M. R. et al. **Non-genomic regulation of vascular cell function and growth by estrogen***Molecular and Cellular Endocrinology*Elsevier, , 24 set. 2009. .
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.03.009>

MIKKOLA, T. S. et al. Sex Differences in Age-Related Cardiovascular Mortality. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63347, 20 maio 2013.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063347>

MIKKOLA, T. S. et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. **Menopause**, v. 22, n. 9, p. 976–983, 1 set. 2015.
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000450>

MOMPEÓN, A. et al. Estradiol, acting through ER α , induces endothelial non-classic renin-angiotensin system increasing angiotensin 1-7 production. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 422, p. 1–8, 15 fev. 2016.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.11.004>

MONSALVE, E. et al. Estradiol counteracts oxidized LDL-induced asymmetric dimethylarginine production by cultured human endothelial cells. **Cardiovascular Research**, v. 73, n. 1, p. 66–72, 1 jan. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.020>

MOORE, J. X.; CHAUDHARY, N.; AKINYEMIJU, T. Metabolic syndrome prevalence by race/ ethnicity and sex in the united states, national health and nutrition examination survey, 1988-2012. **Preventing Chronic Disease**, v. 14, n. 3, 2017.
<https://doi.org/10.5888/pcd14.160287>

MORABIA, A. International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. **American Journal of Epidemiology**, v. 148, n. 12, p. 1195–1205, 15 dez. 1998.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009609>

MÜGGE, A. et al. Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17 β -oestradiol in vitro. **Cardiovascular Research**, v. 27, n. 11, p. 1939–1942, 1 nov. 1993.
<https://doi.org/10.1093/cvr/27.11.1939>

MURPHY, E.; STEENBERGEN, C. **Estrogen regulation of protein expression and signaling pathways in the heart** *Biology of Sex Differences* BioMed Central Ltd., , 1 mar. 2014. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-5-6>

MUSCELLI, E. et al. The effect of menopause on carotid artery remodeling, insulin sensitivity, and plasma adiponectin in healthy women. **American Journal of Hypertension**, v. 22, n. 4, p. 364–370, 1 abr. 2009.
<https://doi.org/10.1038/ajh.2009.16>

NAJJAR, S. S.; SCUTERI, A.; LAKATTA, E. G. **Arterial aging: Is it an immutable cardiovascular risk factor?** *Hypertension* Lippincott Williams & Wilkins, , 1 set. 2005.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000177474.06749.98>

NELSON, H. D. **Menopause** *The Lancet* Elsevier B.V., , 1 mar. 2008.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60346-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60346-3)

NEVES, L. A. A. et al. ACE2 and ANG-(1-7) in the rat uterus during early and late gestation. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 294, n. 1, p. 151–161, jan. 2008.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00514.2007>

NOVELLA, S. et al. Effects of estrogen on vascular inflammation: A matter of timing. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, n. 8, p. 2035–2042, ago. 2012.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.250308>

NOVELLA, S. et al. Estradiol, acting through estrogen receptor alpha, restores dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity and nitric oxide production in oxLDL-treated human arterial endothelial cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 365, n. 1, p. 11–16, 5 jan. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.020>

NOVELLA, S. et al. **Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women** *Journal of Physiology* Blackwell Publishing Ltd, , 1 out. 2019. <https://doi.org/10.1113/JP278063>

O'NEILL, S.; EDEN, J. **The pathophysiology and therapy of menopausal22 symptoms***Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. Churchill Livingstone, jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2011.12.006>

O'NEILL, S.; O'DRISCOLL, L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 1, p. 1–12, 1 jan. 2015. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>

OSPINA, J. A.; KRAUSE, D. N.; DUCKLES, S. P. 17 β -estradiol increases rat cerebrovascular prostacyclin synthesis by elevating cyclooxygenase-1 and prostacyclin synthase. **Stroke**, v. 33, n. 2, p. 600–605, 1 fev. 2002. <https://doi.org/10.1161/hs0202.102732>

OTSUKI, M. et al. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. **Menopause**, v. 14, n. 3, p. 404–407, maio 2007. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000247014.56254.12>

OUYANG, P.; MICHOS, E. D.; KARAS, R. H. **Hormone Replacement Therapy and the Cardiovascular System. Lessons Learned and Unanswered Questions***Journal of the American College of Cardiology* Elsevier, , 2 maio 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.076>

PANIC, A. et al. 17 β -Estradiol inhibits hepatic inos via the activation of the estrogen receptor α and inhibition of erk1/2-miR-221 axis. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 32, n. 6, p. 1369–1377, 1 nov. 2018.

PARAZZINI, F. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy. **Maturitas**, v. 56, n. 3, p. 280–287, 20 mar. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.09.003>

PARK, Y. W. et al. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 4, p. 427–436, 24 fev. 2003. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.427>

PINKERTON, J. A. V. et al. **The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society***Menopause* Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jul. 2017. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>

PETERS, S. A. E.; HUXLEY, R. R.; WOODWARD, M. Sex differences in body anthropometry and composition in individuals with and without diabetes in the UK Biobank. **BMJ Open**, v. 6, n. 1, 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010007>

POEHLMAN, E. T.; TOTH, M. J.; GARDNER, A. W. Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study. **Annals of Internal Medicine**, v. 123, n. 9, p. 673–675, 1 nov. 1995. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00005>

PONIKOWSKI, P. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 37, n. 27, p. 2129- 2200, 2016, 14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

PORTMAN, D. J.; GASS, M. L. S. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. **Climacteric**, v. 17, n. 5, p. 557–563, 1 out. 2014. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.946279>

- PROSSNITZ, E. R.; BARTON, M. **The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease***Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group, 16 dez. 2011. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.122>
- REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1 dez. 1988. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- RESNICK, H. E. Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes care* **American Diabetes Association**, 1 jul. 2002. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1246>
- REVANKAR, C. M. et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, v. 307, n. 5715, p. 1625–1630, 11 mar. 2005. <https://doi.org/10.1126/science.1106943>
- ROBERTS, C. K.; HEVENER, A. L.; BARNARD, R. J. Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. *Comprehensive Physiology*, v. 3, n. 1, p. 1–58, 2013. <https://doi.org/10.1002/cphy.c1100623>
- ROGERS, J. L. et al. Effect of sex hormones on renal estrogen and angiotensin type 1 receptors in female and male rats. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v. 292, n. 2, p. 794–799, fev. 2007. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00424.2006>
- RUBIO-GAYOSSO, I. et al. 17 β -estradiol increases intracellular calcium concentration through a short-term and nongenomic mechanism in rat vascular endothelium in culture. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 36, n. 2, p. 196–202, 1 jan. 2000. <https://doi.org/10.1097/00005344-200008000-00009>
- RYO, M. et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal*, v. 68, n. 11, p. 975–981, nov. 2004. <https://doi.org/10.1253/circj.68.975>
- SALPETER, S. R. et al. Meta-analysis: Effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 8, n. 5, p. 538–554, 1 set. 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
- SAMPSON, A. K.; MORITZ, K. M.; DENTON, K. M. Postnatal ontogeny of angiotensin receptors and ACE2 in male and female rats. *Gender Medicine*, v. 9, n. 1, p. 21–32, 1 fev. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2011.12.003>
- SARTORETTO, S. M. et al. Involvement of inducible nitric oxide synthase and estrogen receptor ESR2 (ER β) in the vascular dysfunction in female type 1 diabetic rats. *Life Sciences*, v. 216, p. 279–286, 1 jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.030>
- SAVAGE, D. B.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. **Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance***Physiological Reviews* American Physiological Society, , abr. 2007. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2006>
- SAVJI, N. et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC: Heart Failure*, v. 6, n. 8, p. 701–709, 1 ago. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.018>
- SCHULZE, P. C.; DROSATOS, K.; GOLDBERG, I. J. Lipid use and misuse by the heart. *Circulation Research*, v. 118, n. 11, p. 1736–1751, 27 maio 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306842>

SEALS, D. R.; JABLONSKI, K. L.; DONATO, A. J. **Aging and vascular endothelial function in humans***Clinical Science*Portland Press, , 1 maio 2011.
<https://doi.org/10.1042/CS20100476>

SHAW, L. J.; BUGIARDINI, R.; MERZ, C. N. B. Women and Ischemic Heart Disease. Evolving Knowledge **Journal of the American College of Cardiology***J Am Coll Cardiol*, , 20 out. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.098>.

SHENOY, V. et al. 17 β -Estradiol modulates local cardiac renin-angiotensin system to prevent cardiac remodeling in the DOCA-salt model of hypertension in rats. **Peptides**, v. 30, n. 12, p. 2309–2315, 1 dez. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.09.005>

SINGH, T.; NEWMAN, A. B. **Inflammatory markers in population studies of aging***Ageing Research Reviews*Elsevier, , 1 jul. 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.11.002>

SOBRINO, A. et al. Estradiol stimulates vasodilatory and metabolic pathways in cultured human endothelial cells. **PLoS ONE**, v. 4, n. 12, p. 8242, 2009.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008242>

SOBRINO, A. et al. Estradiol selectively stimulates endothelial prostacyclin production through estrogen receptor- α . **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 44, n. 4, p. 237–246, 1 abr. 201 <https://doi.org/10.1677/JME-09-01120>.

SOBRINO, A. et al. Mas receptor is involved in the estrogen-receptor induced nitric oxide-dependent vasorelaxation. **Biochemical Pharmacology**, v. 129, p. 67–72, 1 abr. 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.01.012>

SOWERS, M. F. et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: Ovarian and chronological aging. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.92, n. 3, p. 895–901, 1 mar. 2007.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1393>

SRIKANTHAN, K. et al. **Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population***International Journal of Medical Sciences*Ivyspring International Publisher, , 1 jan. 2016. <https://doi.org/10.7150/ijms.13800>

STÖRK, S.; VON SCHACKY, C.; ANGERER, P. The effect of 17 β -estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: A randomized, controlled trial. **Atherosclerosis**, v. 165, n. 2, p. 301–307, 1 dez. 2002.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00242-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00242-3)

STRAUB, R. H. **The complex role of estrogens in inflammation***Endocrine Reviews*Oxford Academic, , 1 ago. 2007. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>

SU, E. J. et al. Estrogen receptor-beta mediates cyclooxygenase-2 expression and vascular prostanoid levels in human placental villous endothelial cells. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 200, n. 4, p. 427.e1-427.e8, 1 abr. 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.025>

SULLIVAN, J. C. **Sex and the renin-angiotensin system: Inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition***American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*American Physiological Society, , abr. 2008.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00864.2007>

SUMI, D.; IGNARRO, L. J. Estrogen-related receptor α 1 up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. SUPPL. 2, p. 14451–14456, 25 nov. 2003.

<https://doi.org/10.1073/pnas.2235590100>

SUZUKI, A. et al. Effects of 17 β -estradiol and progesterone on growth-factor-induced proliferation and migration in human female aortic smooth muscle cells in vitro.

Cardiovascular Research, v. 32, n. 3, p. 516–523, 1 set. 1996.

[https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00105-8](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00105-8)

TAKAHASHI, T. A.; JOHNSON, K. M. **Menopause** **Medical Clinics of North America** W.B. Saunders, , 1 maio 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>

TCHERNOF, A. et al. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 7, p. 3425–3430, 1 jul. 2004. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031561>

TEOH, H.; LEUNG, S. W. S.; MAN, R. Y. K. Short-term exposure to physiological levels of 17 β -estradiol enhances endothelium-independent relaxation in porcine coronary artery.

Cardiovascular Research, v. 42, n. 1, p. 224–231, 1 abr. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00265-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00265-X)

The top 10 causes of death. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 25 maio. 2021.

TOTH, M. J. et al. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: Comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. **Diabetes Care**, v. 23, n. 6, p. 801–806, 1 jun. 2000.

<https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.801>

USSELMAN, C. W.; STACHENFELD, N. S.; BENDER, J. R. The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health. **Experimental Physiology**, v. 101, n. 3, p. 356–361, 1 mar. 2016. <https://doi.org/10.1113/EP085148>

VALDES, G. et al. Urinary vasodilator and vasoconstrictor angiotensins during menstrual cycle, pregnancy, and lactation. **Endocrine**, v. 16, n. 2, p. 117–122, 2001.

<https://doi.org/10.1385/ENDO:16:2:117>

VALVERDE, M. A. et al. Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the β subunit. **Science**, v. 285, n. 5435, p. 1929–1931, 17 set. 1999.

<https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1929>

VICKERS, M. R. et al. Main morbidities recorded in the women’s international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): A randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. **British Medical Journal**, v. 335, n. 7613, p. 239–244, 4 ago. 2007.

<https://doi.org/10.1136/bmj.39266.425069.AD>

VIDAL-GÓMEZ, X. et al. Decreased bioavailability of nitric oxide in aorta from ovariectomized senescent mice: Role of cyclooxygenase. **Experimental Gerontology**, v. 76, p. 1–8, 1 abr. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.01.006>

WASSTHEIL-SMOLLER, S. et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women - The Women’s Health Initiative: A Randomized Trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 20, p. 2673–2684, 28 maio 2003.

<https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>

WASSMANN, S. et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats. **Circulation**, v. 103, n. 3, p. 435–441, 23 jan. 2001. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.3.435>

WHITE, R. E. et al. Endothelium-independent effect of estrogen on Ca²⁺-activated K⁺ channels in human coronary artery smooth muscle cells. **Cardiovascular Research**, v. 53, n. 3, p. 650–661, 15 fev. 2002.

[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00428-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00428-X)

WING, R. R. et al. Weight Gain at the Time of Menopause. **Archives of Internal Medicine**, v. 151, n. 1, p. 97–102, 1 jan. 1991.

<https://doi.org/10.1001/archinte.151.1.97>

ZHAN, Y. et al. ER β expression in the endothelium ameliorates ischemia/reperfusion-mediated oxidative burst and vascular injury. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 96, p. 223–233, 1 jul. 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.029>