

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

**MULTIMORBIDADE DE DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS E CLIMATÉRIO:  
PREVALÊNCIA, PADRÕES DE DOENÇA E EFEITOS DO EXERCÍCIOS FÍSICO**

**JULIENE GONÇALVES COSTA DECHICHI**

**UBERLÂNDIA**

**2022**

**JULIENE GONÇALVES COSTA DECHICHI**

**MULTIMORBIDADE DE DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS E CLIMATÉRIO:  
PREVALÊNCIA, PADRÕES DE DOENÇA E EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO**

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

Área de concentração: Ciências da Saúde.

**Orientador:** Dr. Guilherme Morais Puga.

**Coorientadora:** Dra. Paula Bretanha Ribeiro

**UBERLÂNDIA**

**2022**

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

---

D293m 2022 Dechichi, Juliene Gonçalves Costa, 1990-  
Multimorbidade de doenças cardiometabólicas e climatério [recurso eletrônico] : prevalência, padrões de doença e efeitos do exercício físico / Juliene Gonçalves Costa Dechichi. - 2022.

Orientador: Guilherme Morais Puga.  
Coorientadora: Paula Bretanha Ribeiro  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2022.5349>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Puga, Guilherme Morais, 1982-, (Orient.). II. Ribeiro, Paula Bretanha, 1980-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

---

CDU: 61

Glória Aparecida  
Bibliotecária - CRB-6/2047



**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.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 016/PPCSA				
Data:	05.09.2022	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	13:00h
Matrícula do Discente:	11813CSD014				
Nome do Discente:	Juliene Gonçalves Costa Dechichi				
Título do Trabalho:	Multimorbidade de doenças cardiometabólicas e climatério: prevalência, padrões de doença e efeitos dos exercício físico				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2 - DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO EM ATIVIDADE FÍSICA NA SAÚDE E REABILITAÇÃO				

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: Profas. Dras. Ana Carolina Kanitz (UFRGS), Priscila Missaki Nakamura (IFSULDEMINAS), Fábio Lera Orsatti (UFTM), Nadia Carla Cheik (UFU) e Guilherme Morais Puga (UFU), orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa, Prof. 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 da 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 Doutor.

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.



Documento assinado eletronicamente por **Fábio Lera Orsatti, Usuário Externo**, em 05/09/2022, às 13:07, 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 **Guilherme Morais Puga, Professor(a) do Magistério Superior**, em 05/09/2022, às 13:07, 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 05/09/2022, às 13:08, 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 **Priscila Missaki Nakamura, Usuário Externo**, em 05/09/2022, às 13:08, 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 **ANA CAROLINA KANITZ, Usuário Externo**, em 05/09/2022, às 13:09, 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](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3891365** e o código CRC **1193B223**.

---

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, por todo amor e incentivo  
à minha formação profissional.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me fortalecer a cada desafio, por me iluminar a cada dúvida. Sou imensamente grata pelas pessoas e oportunidades que cruzaram meu caminho durante esse projeto.

À Universidade Federal de Uberlândia e o Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade de realizar este projeto e a CAPES pelo apoio financeiro.

De forma imensurável agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Guilherme Puga, e o faço considerando não somente o Doutorado, mas a tudo que me direcionou até este momento, em quase 8 anos de ensinamentos, passando pela graduação e mestrado. Não posso pontuar aqui todos aspectos e momentos em que sou muito grata, porque foram muitos, mas agradeço pelo exemplo enquanto pessoa, professor, orientador e pesquisador e por proporcionar ao nosso grupo todas as oportunidades e ensinamentos possíveis. Você me mostrou o caminho e fez com que eu tivesse todas as ferramentas necessárias pra que eu possa seguir o meu.

A Profa. Dra. Nádia Cheik, por ser amiga, ouvinte, incentivadora e por ser exemplo pessoal e profissional. Obrigada por deixar sempre a porta de sua sala aberta para mim e por compartilhar seus conhecimentos, experiências e conselhos.

A Profa. Dra. Paula Ribeiro pela oportunidade de trabalhar em um de seus projetos, pelo conhecimento compartilhado e pelo empenho para que essa tese desse certo. A Prof. Dra. Priscila Zuchinalli, pela paciência e por ajudar em todas as minhas infinitas dúvidas.

Ao meu marido Paulo, não tenho palavras que expressem o quão grata sou por tê-lo ao meu lado, especialmente durante este período do Doutorado. Obrigado por sempre acreditar em mim, mesmo nos momentos em que eu mesma desacreditei e por ser meu melhor amigo, meu parceiro e por dividir a vida e sonhos comigo.

A meus pais, Euler e Dorotea, infinita gratidão pelo amor incondicional e por sempre me incentivarem em todos os meus caminhos. Aos meus irmãos, Junice e Paul, Euler e Lais por sempre se preocuparem comigo e pelo maior e melhor presente que vocês poderiam me dar: Laurinha, Maria Vitória e Rafael. Agradeço imensamente a minha família pelas orações e apesar da distância, sempre estão presentes em pensamento e em ligações. Obrigado aos meus avós e padrinhos, pelo amor de sempre.

Ao meu amigo/irmão Luiz Fernando pela amizade constante e pelo exemplo de determinação. As minhas companheiras de curso, colegas de profissão e amigas pra vida, Isadora, Lara e Sheli.

A todos os meus colegas de laboratório, em especial ao Igor e Aninha pelo apoio e amizade desde o início. Agradeço a Júlia por, além de compartilhar os desafios da pós graduação, dividir sua amizade e carinho.

A todas as voluntárias que participaram deste projeto, por todo o empenho e dedicação durante o treinamento, sem vocês esse projeto não seria possível!

A todos que direta ou indiretamente tornaram esse projeto possível.. meu muito obrigado!



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AF</b>	Atividade Física
<b>AMH</b>	Hormônio Antimuleriano
<b>DCNT</b>	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus tipo 2
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<b>FSH</b>	Hormônio Folículo Estimulante
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina Glicada
<b>LH</b>	Hormônio Luteinizante
<b>MAPA</b>	Monitorização Ambulatorial Da Pressão Arterial
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PMF</b>	Período Menstrual Final
<b>TG</b>	Triglicérides

## **LIST OF ABBREVIATIONS AND ACRONYMS**

<b>PA</b>	Physical Activity
<b>AMH</b>	Anti-Mullerian Hormone
<b>CND</b>	Chronic Noncommunicable Diseases
<b>DM2</b>	Type 2 Diabetes Mellitus
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone
<b>HbA1c</b>	Glycated Hemoglobin
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone
<b>ABPM</b>	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
<b>NO</b>	Nitric Oxide
<b>BP</b>	Blood Pressure
<b>FPM</b>	Final Menstrual Period
<b>TG</b>	Triglycerides

## LISTA DE FIGURAS

### INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1 - Estágios do envelhecimento reprodutivo e seus critérios de classificação. ....	16
Figura 2 - Percentual de mulheres que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial, segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal. ....	28
Figura 3 - Efeitos metabólicos do exercício em pacientes com diabetes tipo 2 .....	38
Figura 4 - Prevalência de excesso de peso e de obesidade na população adulta de 20 anos ou mais de idade, por sexo - Brasil - 2002-2003/2019.....	40
Figura 5 - Proporção de pessoas de 18 anos ou mais de idade que referiram diagnóstico médico de colesterol alto.....	46

### ESTUDO 2: THE EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE/ACTIVITY ON BODY COMPOSITION OF INDIVIDUALS WITH CARDIOMETABOLIC MULTIMORBIDITY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Figure 1. Flow diagram.....	86
Figure 2. Risk of bias summary (n=5).....	88
Figure 3. Forest plot of mean difference (MD) demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on body mass index. ....	90
Figure 4. Forest plot demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on waist circumference.....	90
Figure 5. Publication bias representation by funnel plots.....	91
Supplementar Figure 1. Forest plot of Standard mean deviation (SMD) demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on body mass index.....	101
Supplementar Figure 2. Forest plot of Standard mean deviation (SMD) demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on waist circumference.....	101

### ESTUDO 3: EFFECT OF AEROBIC TRAINING ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND CLIMACTERIC SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH MULTIMORBIDITY

Figure 1. Flowchart.....	107
--------------------------	-----

## LISTA DE TABELAS

### INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Tabela 1 - Definições de hipertensão de acordo com os níveis de pressão arterial no consultório, no ambulatório e no domicílio.....	30
Tabela 2 - Percentual de indivíduos que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial no conjunto da população adulta, por sexo, segundo idade e anos de escolaridade.....	31
Tabela 3 - Valores de referência para diagnóstico de Diabetes.....	34
Tabela 4 - Percentual de indivíduos com obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> ) no conjunto da população adulta ( $\geq$ 18 anos) do Brasil, por sexo, segundo idade e anos de escolaridade.....	43

### ESTUDO 1: RELATIONSHIP BETWEEN RISK FACTORS AND MULTIMORBIDITY PATTERNS IN CLIMACTERIC WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Table 1 - Sample characteristics.....	72
Table 2 - Logistic regression using multimorbidity ( $\geq$ 2 diseases) as the outcome and age group and BMI classification variables as exposure variables .....	73
Table 3 - Logistic regression using multimorbidity ( $\geq$ 3 diseases) as the outcome and age group and BMI classification variables as exposure variables .....	74
Table 4 - Logistic regression using cardiometabolic, neuropsychological and musculoskeletal disease patterns as an outcome .....	75

### ESTUDO 2: THE EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE/ACTIVITY ON BODY COMPOSITION OF INDIVIDUALS WITH CARDIOMETABOLIC MULTIMORBIDITY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Table 1. Studies characteristics.....	89
Supplement table 1. JBI Critical Appraisal Checklist for Randomised Controlled Trials studies.....	100

### ESTUDO 3: EFFECT OF AEROBIC TRAINING ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND CLIMACTERIC SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH MULTIMORBIDITY

Table 1. Clinical characteristics of the study population and medicaments used to treat their comorbidities. ....	111
---	-----

Table 2. Body composition and anthropometry values before and after intervention in the MORB (n=18) and MULTI (n=23) groups. ....	112
Table 3. Lipid and Glycemic indexes values before and after training in the MORB (n=18) and MULTI (n=23) groups.....	113
Table 4. Ambulatory blood pressure monitoring - ABPM values, its variability and arterial stiffness before and after aerobic training in the Morb (n=18) and Multi (n=23) groups.....	114
Table 5. Scores of climacteric symptoms obtained from menopause rating scale – MRS and cervantes scale – CS before and after aerobic exercise training in the Morb (n=18) and Multi (n=23) groups. ....	115
Supplementary Table S1. Power analysis .....	126

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	7
List of abbreviations and acronyms.....	8
Lista de Figuras.....	9
Lista de Tabelas.....	10
Introdução.....	13
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
<i>CAPITULO 1: CLIMATERIO</i> .....	15
<i>CAPITULO 2: MULTIMORBIDADE</i> .....	211
<i>CAPITULO 3: HIPERTENSÃO ARTERIAL</i> .....	288
<i>CAPITULO 4: DIABETES MELLITUS</i> .....	33
<i>CAPITULO 5: OBESIDADE</i> .....	4040
<i>CAPITULO 6: DISLIPIDEMIA</i> .....	44
REFERENCIAS.....	49
Estudo 1: RELATIONSHIP BETWEEN RISK FACTORS AND MULTIMORBIDITY PATTERNS IN CLIMACTERIC WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION.....	66
Estudo 2: THE EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE/ACTIVITY ON BODY COMPOSITION OF INDIVIDUALS WITH CARDIOMETABOLIC MULTIMORBIDITY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.....	79
Estudo 3: EFFECT OF AEROBIC TRAINING ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND CLIMACTERIC SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH MULTIMORBIDITY.....	100

## INTRODUÇÃO

Multimorbidade é definida segundo a Organização Mundial da Saúde como a coexistência de duas ou mais doenças crônicas, e acomete cerca de 20-30% da população mundial (Rudnicka et al., 2020; Xu et al., 2017a), principalmente mulheres mais velhas, inativas, residentes em áreas urbanas de países de baixa e média renda (Chudasama et al., 2020).

As chances de desenvolver doenças crônicas são maiores em mulheres no climatério, principalmente para mulheres na pós menopausa, em que a ausência do estrogênio ovariano acarreta alterações fisiológicas importantes. O estrogênio tem ação cardioprotetora relacionado ao óxido nítrico e inibição de substâncias vasoconstritoras (Novella et al., 2019), além de modular a produção de glicose, homeostase lipídica (Jia et al., 2015) e o controle do balanço energético (Jia et al., 2015).

Não existe uma abordagem padrão para a medição da multimorbidade pois a medida de multimorbidade varia de acordo com o instrumento utilizado ou com os critérios das condições incluídas na contagem das doenças, sendo portanto, um obstáculo para a comparação de estudos e para o entendimento da prevalência em diferentes países. (Barnett et al., 2012). Nesse sentido, o uso de padrões de doença pode auxiliar na elaboração de diretrizes e na análise de intervenções como o exercício, nesse sentido, os três padrões de doença mais utilizados em estudos: doenças cardiovasculares e metabólicas, problemas relacionados à saúde mental e distúrbios musculoesqueléticos (Xu et al., 2017b, 2017a).

Indivíduos com multimorbidade têm maior probabilidade de morrer prematuramente, serem internados no hospital e ter estadias mais longas, além de custos totais 5,5 vezes maiores com saúde e até 6,6 vezes mais com medicamentos (Moxey et al., 2003; Palladino et al., 2016). O gerenciamento da saúde desses indivíduos apresenta desafios principalmente no atendimento e na adesão ao tratamento. A duplicidade de atendimento reflete em até 4 vezes mais consultas anuais e mais de 48% dos indivíduos com multimorbidades são polimedicados e considerados não aderentes ao tratamento por esquecimento (38,8%), dificuldade no manejo da medicação (14,3%), preocupação com efeitos colaterais (10,7%) ou por preço do medicamento (9,2%) (Bähler et al., 2015; Gomes et al., 2020).

A prática de exercícios físicos é sugerida como uma estratégia fundamental para o tratamento de diversas doenças crônicas (American Diabetes Association, 2019; Park

et al., 2021) e os efeitos benéficos foram demonstrados também para população com multimorbidade, nos parâmetros de qualidade de vida, capacidade funcional e efeitos adversos em uma população com multimorbidade (Bricca et al., 2020). No entanto, novas abordagens nas intervenções com população multimórbida são recomendadas, assim como a utilização dos padrões de doença para limitar as múltiplas combinações e intervenções voltadas para diferentes aspectos do paciente, em um cuidado multidirecional (MacMahon & The Academy of Medical Sciences, 2018; Smith et al., 2021; Xu et al., 2017b, 2017a).

Entretanto, apesar dos resultados relevantes do exercício físico em população com multimorbidades, a amplitude de combinações de doenças crônicas impossibilita a comparação entre os estudos, sendo os padrões de doenças divergentes entre si em seus mecanismos fisiológicos, fatores de risco e complicações. Portanto, compreender melhor o efeito do exercício físico aeróbio para um padrão de doença específico, cardiometabólico, é de grande relevância para a saúde pública, tanto no que se refere à melhoria na qualidade de vida, quanto aos gastos do sistema de saúde. Além disso, estudos como este, podem contribuir para a formulação de diretrizes para nortear o tratamento e prevenção das multimorbidades e garantir a efetividade de tratamento de forma específica para esse padrão de doença.



## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### CAPÍTULO 1 - CLIMATÉRIO

---

A expectativa de vida no Brasil era de 76 anos em 2018, sendo de 80 anos para as mulheres, e isso representa mais mulheres por mais tempo no período da pós menopausa, e quase 1/3 de suas vidas é durante este período (IBGE, 2015). Segundo a Sociedade Norte Americana de Menopausa, o número de mulheres na pós menopausa atingirá em 2025 cerca de 1.1 bilhão em todo o mundo (Shifren et al., 2014).

O climatério é o período que marca a transição da fase reprodutiva para a não reprodutiva da mulher e que corresponde a mudanças endócrinas, com declínio natural da produção ovariana de estrogênio (Harlow, Gass, Hall, Lobo, Maki, Rebar, Sherman, Sluss, & de Villiers, 2012). Esta fase inicia-se com variação no ciclo menstrual e à medida que a produção de estrogênio diminui há períodos maiores de amenorréia até atingir a ausência completa de sangramento, conhecido como menopausa ou período menstrual final (PMF). Durante o climatério há fases e marcos importantes, com suas características específicas, são eles: fase de transição da menopausa, perimenopausa, menopausa e pós menopausa (Shifren et al., 2014).

Considerado como padrão ouro, o sistema em estágios proposto por Harlow e colaboradores (Harlow, Gass, Hall, Lobo, Maki, Rebar, Sherman, Sluss, & de Villiers, 2012) objetiva padronizar nomenclaturas e critérios para definir o início de cada estágio. Esse sistema padronizado de estágios fornece informações consistentes para o estudo das alterações no período do climatério e de saúde da mulher e é também uma ferramenta clínica para profissionais de saúde e para as mulheres vivenciando esta fase, auxiliando na tomada de decisões de saúde.

O sistema de estágios do envelhecimento reprodutivo é composto por 10 estágios que se iniciam na menarca e segue-se até o fim da vida da mulher, divididos em três fases: reprodutiva, fase de transição da menopausa e pós menopausa (figura 1). Como critério principal de classificação reprodutiva utiliza-se o ciclo menstrual e como critérios adicionais os biomarcadores: Hormônio folículos estimulantes (FSH), hormônios antimuleriano (AMH), a contagem de folículos antrais, inibina B. Os sintomas climatéricos (vasomotores e geniturinários) são utilizados como características descritivas que podem auxiliar no critério principal de classificação (Harlow, Gass, Hall, Lobo, Maki, Rebar, Sherman, Sluss, & de Villiers, 2012).

O primeiro sinal de transição da menopausa é caracterizado pela diminuição da quantidade de folículos a um estágio crítico, que resulta na irregularidade dos ciclos menstruais e alterações nos níveis dos hormônios sexuais (Allshouse et al., 2018).

As mulheres nascem com um número finito de ovócitos que são liberados (ou sofrem apoptose) ao longo da vida. No período de transição da menopausa os folículos ainda restantes se tornam menos responsivos ao FSH, sendo necessário aumento na liberação desse hormônio para atender ao maior limiar de ativação e estimulação desses folículos. Além disso, outro mecanismo que resulta no aumento do LH e FSH é a da produção reduzida de estrogênio e progesterona (advinda do desenvolvimento folicular) que ao inviabilizar o feedback negativo ao hipotálamo, resulta na elevação da liberação dos hormônios gonadotróficos (LH e FSH) (Allshouse et al., 2018; O'Connor et al., 2001).

Menarca				Menopausa						
Estágios	-5	-4	-3a	-3b	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologia	FASE REPRODUTIVA				TRANSIÇÃO DA MENOPAUSA		PÓS MENOPAUSA			
	Inicial	Píco	Final		Inicial	Final	Inicial			Final
					Perimenopausa					
Duração	Variável				Variável	1 a 3 anos	2 anos	3 a 6 anos	Até o fim da vida	
Critério principal: Ciclo menstrual										
	Variável a regular	Regular	Regular	Modificações no fluxo e na duração do ciclo	Duração variável permanente	Intervalo de amenorréia ≥60 dias	-			-
Critérios de apoio: biomarcadores e sintomas vasomotores e geniturinários.										
			Redução do FSH, AMH e contagem dos FA	Início de variação FSH, redução da inibina B	FSH variável ↑	FSH variável ↑ >25IU/L, início SVM	FSH variável ↑ FA, AMH e inibina B em quantidade muito baixa >SVM	FSH estabiliza, AMH, inibina e CFA mantêm-se muito baixo	Aumento sintomas da SGU	

Figura 1 - Estágios do envelhecimento reprodutivo e seus critérios de classificação. Adaptado de: Harlow e colaboradores (Harlow, Gass, Hall, Lobo, Maki, Rebar, Sherman, Sluss, & de Villiers, 2012). FA: folículos antrais; SVM: sintomas vasomotores; FSH: hormônio folículo estimulante; AMH: hormônio antimulteriano; SGU: síndrome geniturinária.

Com base em determinação prospectiva da data da menstruação final (FMP), foi demonstrado que 2 anos antes da menopausa (período menstrual final) os níveis de estradiol começam a cair e os níveis de FSH se elevam, e que os níveis de FSH eram aproximadamente 50% daqueles atingidos na pós-menopausa, enquanto o estradiol havia

reduzido em aproximadamente 50% em relação aos níveis de idade reprodutiva (Burger, 2008).

Assim como a menarca corresponde a data da primeira menstruação, a menopausa ou período menstrual final, é um evento que se refere a última menstruação. É um marco do fim da vida reprodutiva da mulher e é caracterizado pela perda da função ovariana de produção de estrogênio (Shifren et al., 2014).

Apesar de variável a menopausa ocorre por volta dos 50 anos de idade e pode ser diagnosticada de forma natural por 12 meses ininterruptos de amenorreia ou por exames laboratoriais como dosagens sanguíneas de estradiol (inferior a 32 mUI/mL), hormônio folículo estimulante (FSH acima de 20 mUI/mL) e hormônio luteinizante (LH de 11 a 60 mUI/ml, ) e por exames de imagem como ultrassom do aparelho genital para verificar aspecto e volume dos ovários (o volume médio dos ovários diminui de 8 a 9cm na menacme para 2 a 3cm alguns anos após a menopausa) (Brasil et al., 2008).

A fase da pós menopausa inicia-se logo após o marco da menopausa e por cerca de até 6 anos após essa data os sintomas vasomotores ainda são frequentemente relatados. Os níveis do hormônio FSH estão aumentados na fase inicial da pós menopausa enquanto que os níveis de AMH, inibina B e contagem dos folículos antrais permanecem muito baixos, sinalizando definitivamente o fim da fase reprodutiva e da produção de estrogênio pelos ovários (Bacon, 2017; Harlow, Gass, Hall, Lobo, Maki, Rebar, Sherman, Sluss, & De Villiers, 2012).

Já na fase final da pós menopausa, que acompanha a mulher até o fim da vida, é sinalizada pelo aparecimento ou maior intensidade dos sintomas da síndrome geniturinária acompanhada pela redução dos sintomas vasomotores. Nesta fase os processos de envelhecimento somático são mais marcados e a produção de estrogênio ocorre pela aromatização de andrógenos (no estroma ovariano) e em menor quantidade (fora do ovário) nos músculos, ossos, medula óssea, fibroblastos, raízes capilares e a maioria produzida no tecido adiposo (Nelson & Bulun, 2001).

Durante o climatério mudanças biológicas interagem com outras características psicológicas, culturais e socioeconômicas e afetam de formas e intensidades diferentes cada mulher. Os sintomas climatéricos, assim com as irregularidades na menstruação, são os principais sinais clínicos da transição da menopausa e acometem 4 a cada 5 mulheres no climatério, frequentemente percebidos na perimenopausa, por volta de 4 a 6 anos antes da menopausa e podendo se estender por anos após a menopausa (Bacon, 2017)

O aparecimento dos sintomas está relacionado a tecidos e órgãos que possuem receptores de estrogênio ( $\alpha$  e  $\beta$ ) em situação de hipoestrogenismo apresentam manifestações clínicas (Bai & Gust, 2009), sendo os mais comuns os relacionados a síndrome geniturinária da menopausa (SGM), osteoporose e sintomas vasomotores. São sintomas vasomotores os fogachos, suores noturnos, palpitação, acometendo 80% das mulheres no climatério, sendo que 50% tem a qualidade de vida afetada devido a intensidade e frequência desses sintomas (Harlow, Gass, Hall, Lobo, Maki, Rebar, Sherman, Sluss, & de Villiers, 2012; Ward & Deneris, 2018).

Os sintomas sofrem influência multifatorial, que além dos baixos níveis de estrogênio, também estão relacionados com o processo de envelhecimento e fatores psicossociais. Portanto, nem todas as alterações (libido, humor, cognição ou ganho de peso), mesmo podendo ser secundárias a sintomas vasomotores e subsequente insônia, não são específicas da menopausa assim como várias doenças ocorrem independente da menopausa como obesidade, doença vascular coronariana, câncer de órgãos reprodutivos, depressão e demência (Ward & Deneris, 2018).

### **Estrogênio**

A nomenclatura “estrogênio” refere-se ao conjunto de hormônios esteroides, sendo os três principais: estrona (E1), 17- $\beta$ -estradiol (E2) e estriol (E3)(Ryan, 1982). Eles possuem os mesmos efeitos no eixo reprodutivo ou nas características secundárias, porém com graus variáveis, sendo o 17- $\beta$ -estradiol o predominante no período fértil e a estrona o que se encontra-se em maior concentração no período da pós menopausa (Lagranha et al., 2018).

Durante a fase reprodutiva grande parte do estrogênio é produzido pelos ovários, mais especificamente pelas células da granulosa dos folículos, e em situação de gravidez essa produção de estrogênio pelos ovários é complementada pela placenta(Lagranha et al., 2018). Os tecidos periféricos como: fígado, glândula adrenal, glândulas mamárias, tecido adiposo e cérebro também são produtores de estrogênios, porém em quantidades muito inferiores do que ovário. Esses tecidos possuem uma enzima chamada aromatase, que converte determinados precursores em estrogênios(Nelson & Bulun, 2001).

O estrogênio tem sua ação em diversos tecidos devido a expressão de seus receptores, sendo os do tipo  $\alpha$  expresso principalmente em tecidos reprodutivos (útero, ovário), mama, rim, osso, tecido adiposo branco e fígado, enquanto os receptores do tipo

$\beta$  são encontrados no ovário, sistema nervoso central (SNC), sistema cardiovascular, pulmão, rim e sistema imunológico (Jia et al., 2015).

No sistema cardiovascular o estrogênio apresenta importante função na redução da resistência vascular através da modulação do óxido nítrico (NO), o principal fator de relaxamento do endotélio. O óxido nítrico (NO) sofre regulação positiva pela ação do estrogênio através do aumento da transcrição da óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) (Novella et al., 2019).

O estrogênio induz a rápida melhoria da atividade da NOS e a liberação de NO por meio de mecanismos não transcricionais e reduzindo sua dependência de  $Ca^{2+}$  e aumentando ativação dos canais de potássio e também evita a degradação do NO devido às suas propriedades antioxidantes de estimulação da expressão do gene da NOS, aumento da disponibilidade de L-arginina, modulação dos mecanismos que degradam o NO. Além de atuar na modulação do NO, o estrogênio aumenta a síntese da prostaciclina um importante vasodilatador e inibe a síntese de vasoconstritores como a bradicinina (Novella et al., 2019).

No controle do balanço energético o estrogênio atua tanto de forma central como periférica. Há receptores  $\alpha$  e  $\beta$  de estrogênio no hipotálamo, uma área essencial do sistema nervoso central que controla a ingestão de alimentos, o gasto de energia e a homeostase do peso corporal. Estudos que mostraram o silenciamento desses receptores, encontraram como resultado aumento do consumo de alimentos, redução no gasto de energia causado pela diminuição da atividade física e diminuição das respostas termogênicas à alimentação (Brown et al., 2010). Já no tecido adiposo o estrogênio regula a atividade de enzimas importante no metabolismo lipídico, como na ativação da lipase sensível ao hormônio (HSL) resultando em lipólise, e diminuição da atividade da lipase lipoproteica (LPL) causando redução da lipogênese (Jia et al., 2015).

No fígado o estrogênio regula a produção de glicose, a homeostase lipídica e a produção de colesterol, atuando na melhora do HDL e triglicérides e reduzindo a LDL (Jia et al., 2015). Além disso, o tratamento com E2 a longo prazo possui efeito antidiabético, diminuindo a resistência à insulina e os níveis de triglicérides no fígado e reduzindo a expressão de genes lipogênicos hepáticos (Gao et al., 2006).

Nos tecidos urogenitais o estrogênio mantém a elasticidade e o pH vaginal além de controlar o crescimento de patógenos, através da estimulação da maturação do epitélio vaginal e sua produção de glicogênio, que se decompõe em glicose e é metabolizada pelos lactobacilos vaginais (Calleja-Agius & Brincat, 2015).

Dentre os hormônios relacionados com o eixo reprodutivo, o estrogênio se destaca pela capacidade moduladora em diversos órgãos e tecidos do corpo. Em situação de hipoestrogenismo, como na pós menopausa, as mulheres se tornam susceptíveis ao desenvolvimento de doenças como hipertensão arterial, diabetes melitus tipo 2, dentre outros efeitos desencadeados pela falta do estrogênio.

### **Climatério e Exercício Físico**

O efeito da prática regular de atividade física é bem conhecido na literatura e desempenha um importante papel sendo uma das nove metas globais para melhorar a prevenção e tratamento de doenças não transmissíveis de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), que estipula redução de 10% de inatividade física a nível global no plano de ação 2013-2020 (World Health Organization, 2013).

Além do hipoestrogenismo, as mulheres também apresentam outros fatores desencadeadores de doenças. Quando comparadas aos homens, elas demonstram maior nível de inatividade física, sendo de 43% para America Latina e Caribe e maior valor dentre os continentes, além de menor nível de atividade física no lazer (Guthold et al., 2018).

Alguns estudos mostram os efeitos benéficos do exercício físico para as mulheres após a menopausa, pois ele pode reduzir os sintomas climatéricos, como os vasomotores, alterações no humor e insônia, controle de peso e manutenção da composição corporal, melhorar a densidade mineral óssea e de forma geral, a qualidade de vida (Cheng et al., 2018; Nguyen et al., 2020).

A função da atividade física vai além dos benefícios físicos, sendo importante na qualidade de vida, de domínios como capacidade funcional, estado psicológico e emocional, relações sociais, atividade intelectual, autocuidado, relações familiares, estado de saúde, valores culturais e de estilo de vida, satisfação com o trabalho e/ou com atividades de vida diária e o meio em que se vive (Arnot et al., 2021; Guérin et al., 2019).

## CAPÍTULO 2 - MULTIMORBIDADE

---

### **Definição e Mensuração**

Multimorbidade é definida, segundo a OMS como a co-ocorrência de duas ou mais condições médicas crônicas em uma pessoa e inclui condições físicas e de saúde mental. Essa definição enquadra-se na perspectiva de epidemiologia e saúde e é a mais simples e a mais incluída nos estudos (Rudnicka et al., 2020; Xu et al., 2017a).

No estudo de revisão de Xu e colaboradores (Xu et al., 2017a) foram encontradas outras duas definições de multimorbidade baseadas nas perspectivas em que são aplicadas. Na perspectiva da prática clínica entre profissionais e pacientes, é definido como multimorbidade o papel das doenças, assim como os fatores de risco, sintomas e gravidade de cada uma. Essa abordagem não é aplicável para a esfera de pesquisa por não ser completamente clara sobre os propósitos em particular e possibilitar diversas interpretações.

Na terceira e última definição na perspectiva dos cuidados de longa duração e medicina familiar na atenção primária, em que é considerado como multimorbidade qualquer combinação de doença crônica com pelo menos uma outra doença (aguda ou crônica) ou fator biopsicossocial (associado ou não) ou risco somático. Traz a atenção as necessidades do paciente em relação a qualidade de vida e aspectos relacionados. No aspecto da pesquisa não é muito utilizado por incluir queixas agudas, o que poderia inflar as taxas de prevalência desnecessariamente (Xu et al., 2017a).

Os termos multimorbidade e comorbidade se misturam, porém, possuem definições que se diferem e os limitam. O termo comorbidade, descrito inicialmente por Feinstein, foi descrito como a presença de uma doença colocada em uma posição central e uma segunda condição considerada como secundária, podendo ou não afetar o curso do tratamento da primeira. Usado alternadamente no passado o termo comorbidade refere-se a um conceito que despreza o efeito associado das condições e relaciona-se com modelos de tratamentos especializados em cada doença (Smith et al., 2016; Valderas et al., 2011).

O termo multimorbidade surgiu como uma alternativa “moderna”, sendo mais geral e explicitando que nenhuma condição particular é privilegiada sobre qualquer outra. Atualmente é aceito que o termo comorbidade deve ser usado quando há uma condição de índice especificada ou onde há combinações definidas de condições (por exemplo, hipertensão e doença cardiovascular) em oposição à multimorbidade onde qualquer

condição pode ser incluída. Indivíduos com comorbidade também apresentam multimorbidade, mas o inverso não se aplica necessariamente (Smith et al., 2016; Valderas et al., 2011).

Apesar de ser um termo comparativamente novo, as publicações a cerca deste tema surgiram pela primeira vez na Alemanha em 1974, seguindo um aparecimento esporádico antes de 1990 e com uma transição para o crescimento exponencial apenas a partir de 2005. Dos artigos publicados 80% deles foram após 2010, enquanto apenas 9% apareceram entre 1974 e 2004 (Xu et al., 2017b).

Um levantamento realizado em 2017 encontrou duas lacunas importantes no conhecimento acerca da multimorbidade, sendo a primeira relacionada a fatores geográficos e econômicos, em que 76 países que contribuíram com estudos sobre o tema, apenas 5% são em países de baixa e média renda, entretanto, são esses países que apresentam maiores taxas de mortalidade por doenças crônicas, em torno de 73% das mortes. Além disso, a primeira publicação em países de baixa renda aconteceu apenas 15 anos depois de países de renda elevada (2010 vs 1995)(Xu et al., 2017b).

Em comparação com outra condição crônica única de alta prevalência (diabetes, hipertensão, depressão e doença pulmonar obstrutiva coronariana - DPOC), há um descompasso entre a alta prevalência de multimorbidade e seus resultados de pesquisa. Embora a prevalência mediana de multimorbidade seja de 63%, o número de artigos sobre as outras quatro condições únicas é 13 a 150 vezes maior que a multimorbidade(Xu et al., 2017b).

Não existe uma abordagem padrão para a medição da multimorbidade, e a seleção e definição das morbidades a incluir são, inevitavelmente, parcialmente subjetivas e dependentes dos dados disponíveis (Barnett et al., 2012). Alguns índices são utilizados para prever a gravidade da doença e o resultado da saúde em nível individual. Os mais usados são: Índice de Charlson, o Chronic Disease Score, o ACG System e o Cumulative Index Illness Rating Scale (Diederichs et al., 2011).

A utilização do método de mensuração da multimorbidade pode afetar também a prevalência dessas doenças e impedir a comparação entre estudos. Ao escolher os instrumentos, precisamos considerar o tipo de dado disponível e os resultados específicos. A quantidade de doenças pode variar de duas a muitas, e recomenda-se uma lista de pelo menos 12 doenças crônicas para manter as taxas de prevalência estáveis (Fortin et al., 2012).



No estudo de Xu e colaboradores são apresentados três padrões de doenças: doenças cardiovasculares e metabólicas, problemas relacionados à saúde mental e distúrbios musculoesqueléticos. A compreensão desses padrões, assim como as combinações de doenças específicas e as comuns de multimorbidade podem auxiliar no desenvolvimento de diretrizes e políticas públicas, nortear o tratamento e potencializar o gerenciamento das doenças (Xu et al., 2017a).

### **Prevalência**

A multimorbidade é um problema crescente e um desafio mundial para os sistemas de saúde, com complexidade tanto para os profissionais da saúde quanto para pesquisadores (Xu et al., 2017b). No Brasil a multimorbidade acomete 1 a cada 5 adultos com duas ou mais doenças crônicas e um a cada dez possuem mais de três doenças, o que representa mais 43 milhões e 20 milhões de brasileiros, respectivamente. A prevalência varia dentre as regiões do país sendo a região Sul e Sudeste com os maiores índices. Os estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul apresentam prevalência de 26% a 29% para >2 doenças, seguido por Paraná, São Paulo e Rio de Janeiro 23% a 25% (Nunes et al., 2017).

Das doenças relatadas a hipertensão arterial (22,3%), problemas da coluna vertebral (19%) e dislipidemia (8,4%), foram as doenças mais prevalentes, porém, com padrões diferentes entre homens e mulheres (Nunes et al., 2017). No estudo de Araújo e colaboradores (Araujo et al., 2018), o fator de maior força de associação em mulheres foi a doença cardíaca enquanto que, nos homens, foi identificada uma associação em dois grupos, e a doença pulmonar foi a doença com maior carga fatorial.

Fatores como a realização de consultas médicas, internação no último ano, dengue no último ano e procura pelo mesmo serviço de saúde foram associados a multimorbidade (Araujo et al., 2018; Nunes et al., 2017). Assim como o nível de escolaridade, nível socioeconômico e sexo (comuns em todas regiões), de modo que mulheres, idosos, indivíduos com cor da pele branca, que viviam com companheiro, tinham menor escolaridade, possuíam plano de saúde privado e residiam em área urbana apresentaram maior chance de múltiplas doenças.

No monitoramento do Governo Escocês em desigualdades em saúde, encontraram que nos 10% mais carentes da população escocesa, os homens e mulheres têm expectativa de vida 13 e 9 anos, respectivamente, mais curtas do que aquelas nos 10% mais ricos. As pessoas mais carentes passam o dobro de anos com problemas de saúde antes de morrer

do que as mais ricas (10,3 anos vs 5,5 anos para os homens; 14,4 anos vs 6,0 anos para as mulheres) (Molony & Duncan, 2016).

### **Carga da Doença**

O aumento da expectativa de vida da população, juntamente com a meta de envelhecimento saudável proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) chamou atenção também para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), seus desfechos e agravamentos (Rudnicka et al., 2020). As DCNT são responsáveis por 68% das mortes no mundo, e considerando que metade dessas pessoas possuem multimorbidades há não somente o agravamento do estado de saúde do indivíduo, mas uma carga sobre o sistema de saúde (Rudnicka et al., 2020).

Indivíduos com multimorbidade têm mais probabilidade de morrer prematuramente, ser internados no hospital e ter estadias mais longas. Nos aspectos de qualidade de vida, esses mesmos indivíduos apresentaram pior estado de saúde autorreferido e de função física, depressão e redução da capacidade funcional, com risco médio de 50% de declínio funcional com cada condição adicional (Marengoni et al., 2009; Palladino et al., 2016). Além disso, a multimorbidade afeta a realização de atividades diárias e a qualidade de vida dos indivíduos, principalmente em mulheres, com menor escolaridade e com excesso de peso, sendo de redução da qualidade vida (QV) de 1,55% no componente mental e 4,37% no componente físico a cada doença adicionada (Makovski et al., 2019; Shad et al., 2017).

Há consenso de que a multimorbidade está associada a custos de saúde substancialmente mais altos e maior sobrecarga nos sistemas de saúde. Porém, o impacto sobre os custos e a utilização de recursos se estende além dos planos de saúde, seguradoras e do financiamento governamental de sistemas de saúde. Os pacientes são afetados pelos custos diretos associados ao uso de seus cuidados de saúde assim como por sobrecarga acerca da redução da qualidade de vida, aumento de despesas extras, adesão à medicação, incapacidade para o trabalho, controle dos sintomas e um alto custo para os cuidadores (Hajat & Stein, 2018).

Dos gastos gerais com saúde, 50,8% dos custos totais correspondem a serviços ambulatoriais, 24,1% a serviços hospitalares e 25,1% a custos de medicamentos. Pessoas com múltiplas doenças crônicas apresentam custos totais 5,5 vezes maiores e a cada condição crônica adicional foi associada a um aumento de 3,2 consultas e de 33% nos custos. Além disso, pacientes com multimorbidade apresentaram maior número de

consultas médicas, tendo média anual de 15,7 em comparação com 4,4 na amostra não multimorbida (Bähler et al., 2015).

Além de mais utilizações no atendimento primário e secundário, pessoas com multimorbidade tem maior chance de hospitalização, sendo 21,9% com pelo menos uma hospitalização versus 3,9% na amostra sem multimorbidade, e maior tempo de permanência em internações de 12,1 dias versus 8,6 dias, respectivamente (Bähler et al., 2015; Palladino et al., 2016).

No estudo de Moxey e colaboradores (Moxey et al., 2003), encontraram que a categoria de pacientes com três ou mais comorbidades utilizavam medicamentos prescritos resultando em um custo médio 6,6 vezes maior do que os pares sem comorbidades e 2,1 vezes maior do que o grupo com uma ou duas comorbidades.

A multimorbidade está associada com a maior utilização de medicamentos, sendo a polifarmácia bastante comum entre esses pacientes e altamente prevalente na população idosa, em que apenas 10% dos idosos não recebem medicamentos prescritos, enquanto 50% precisam tomar 5 ou mais medicamentos, e 10% deles utilizam 10 ou mais medicamentos (Midão et al., 2018).

É definido como polifarmácia: a ingestão concomitante de 4 ou mais medicamentos ou 5 ou mais medicamentos em instituições de longa permanência (ILPI), ou o uso específico de dois ou mais medicamentos para dois ou mais condições em um indivíduo (Xu et al., 2017a).

A utilização concomitante de vários fármacos além de possíveis efeitos colaterais dessa associação, pode causar ganho de peso. No estudo de Stanford e colaboradores, houve acompanhamento de mulheres na pós menopausa por 3 anos, e eles encontraram que tanto o índice de massa corporal (IMC) quanto a circunferência de cintura aumentaram com o número de medicamentos, e aquelas que tomaram antidepressivos ou insulina, ou uma combinação de antidepressivos e betabloqueadores, tinham maior probabilidade de ter um aumento significativo no IMC em comparação com as não usuárias (Stanford et al., 2020).

### **Gerenciamento da Saúde de Pacientes com multimorbidade**

O gerenciamento desse constante aumento de pessoas com doenças crônicas é um desafio mundial, seja nas políticas públicas de saúde ou no atendimento à população acometida. As doenças individuais são amplamente discutidas e conhecidas nos aspectos

de prestação de cuidados, diretrizes médicas, pesquisas e educação em saúde (Barnett et al., 2012; Xu et al., 2017a).

Porém, para populações multimórbidas esses aspectos ainda não são muito claros, resultando muitas vezes em duplicação de serviços para gerenciar essas doenças individuais o que o torna ineficientes, oneroso e até inseguro. A fragmentação do atendimento é um problema significativo para esse grupo, pois resulta do envolvimento tanto da atenção primária e de vários especialistas que podem não estar se comunicando de forma eficaz. A compreensão dos diversos aspectos que envolvem a multimorbidade se faz extremamente necessária para desenvolver e aplicar intervenções para preveni-la e trata-la, reduzir sua carga e alinhar os serviços de saúde mais estreitamente com as necessidades dos pacientes (Barnett et al., 2012; Wallace et al., 2015; Xu et al., 2017b).

Das questões relacionadas ao gerenciamento da saúde dos pacientes multimórbidos, a adesão ao tratamento é um dos aspectos mais importantes e que afeta não somente a eficácia do próprio tratamento, como também está diretamente ligado a piora do estado de saúde do indivíduo. A não aderência ao tratamento aumenta as chances de desenvolver outras comorbidades e consequentemente maiores custos com saúde (Payne, 2016).

Cerca de 48% dos indivíduos polimedicados com mais de 65 anos são considerados não aderentes ao tratamento e dentre os fatores apontados como relevantes: o esquecimento (38,8%), dificuldade no manejo da medicação (14,3%), preocupação com efeitos colaterais (10,7%), preço do medicamento (9,2%), assim como tipo de tratamento e localização geográfica do paciente (Gomes et al., 2020).

Dentre os relatos dos indivíduos que apresentaram maior risco de não adesão ao tratamento estão: a dificuldade no manuseio dos medicamentos, preocupação com efeitos colaterais, esquecimento comum, dúvida da necessidade do medicamento, consideravam os preços caros e a desconfiança em alguns medicamentos(Gomes et al., 2020).

### **Tratamentos e Intervenções**

Basear o tratamento e gerenciamento de várias condições crônicas é um desafio enfrentado pelos clínicos atualmente, visto que as diretrizes são, em grande maioria, direcionadas para uma única condição e raramente lidam com a comorbidade, em parte porque são elaboradas baseadas em ensaios clínicos randomizados, esses que por sua vez rotineiramente excluem pessoas com múltiplas condições crônicas. Uma potencial

solução está relacionada em criação de diretrizes que considerem os padrões de doenças crônicas mais comuns (Wallace et al., 2015).

Os tratamentos e intervenções podem ser definidas de acordo com as condições específicas dos pacientes ou de forma geral, retomando os conceitos de comorbidade e multimorbidade, respectivamente. As intervenções visando condições comórbidas especificadas podem ser planejadas para enfrentar os desafios específicos para pessoas com essas condições. Por exemplo, uma intervenção que visa pessoas com diabetes e depressão combinará elementos de cuidados focados em diabetes com psicoterapia ou escalonamento de medicação antidepressiva, ou ambas as intervenções, de modo a abordar ambas as condições (Smith et al., 2016; Wallace et al., 2015).

As intervenções para pessoas com multimorbidade em geral não podem ter um foco na doença, pois não há condições pré-especificadas, de modo que as intervenções podem abordar uma melhor coordenação de cuidados, melhor gestão de medicamentos ou dificuldades funcionais específicas experimentadas pelos pacientes (Smith et al., 2016; Wallace et al., 2015).

Uma intervenção centrada no paciente com duração de 1 ano, baseada na abordagem motivacional e no suporte de autocuidado mostraram resultados positivos nos desfechos de bem estar, fatores psicológicos e qualidade de vida, porém esse tipo de abordagem resultou em um nível de melhora superior em indivíduos mais jovens, com menos doenças crônicas e maior renda, portanto, as intervenções devem ser adaptadas aos contextos socioeconômicos e de saúde dos pacientes (Fortin et al., 2021).

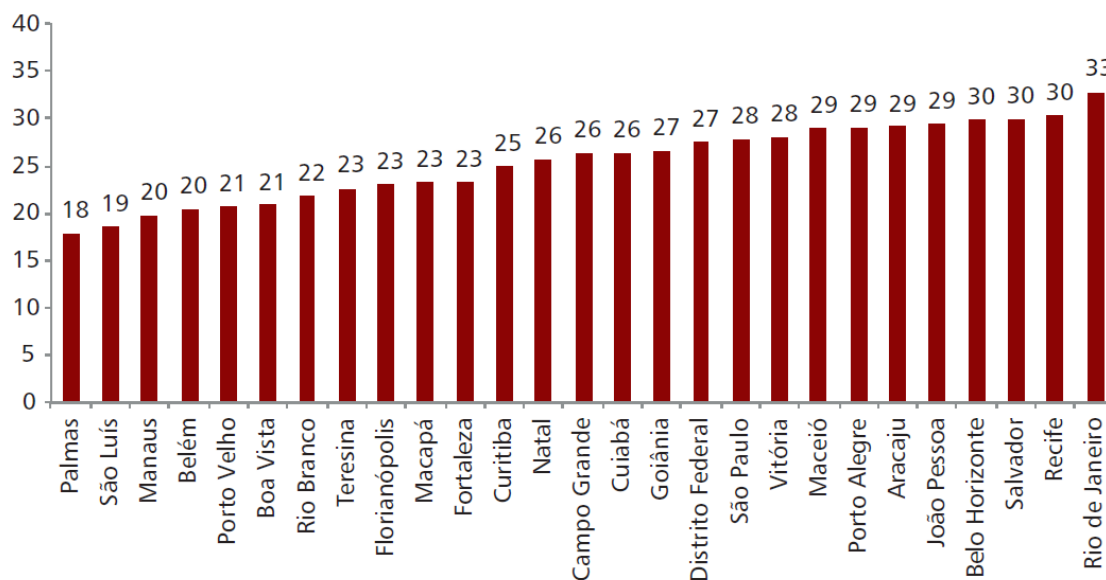
Além de intervenções de gerenciamento da doença e de educação do paciente, o exercício físico é uma ferramenta importante para tratar e prevenir o agravamento do estado de saúde dessa população independentemente da idade ou nível econômico. A revisão de literatura e meta análise de Bricca e colaboradores, encontrou que o exercício além de seguro, foi capaz de reduzir efeitos adversos graves como hospitalização, morte e eventos cardiovasculares e de resultar em melhora da função física, qualidade de vida, sintomas depressivos e de ansiedade (Bricca et al., 2020).

## CAPÍTULO 3 - HIPERTENSÃO ARTERIAL

Mundialmente cerca de 3,5 bilhões de adultos têm níveis sistêmicos de pressão arterial (PA) não ideais, ou seja, maiores que 110–115 mmHg e 874 milhões de adultos têm PA sistólica  $\geq 140$  mmHg. Assim, aproximadamente 1 em cada 4 adultos tem hipertensão. Denominada como doença não comunicável, a hipertensão é o principal fator de risco evitável para doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade por todas as causas em todo o mundo (Mills et al., 2020).

Em 2010, 31,1% da população adulta no mundo apresentava hipertensão, sendo que menos da metade (46,5%) estava ciente de sua condição, apenas 36,9% foram tratados com medicação anti-hipertensiva e somente 13,8% apresentaram pressão arterial controlada, com pior adesão em países subdesenvolvidos (Mills et al., 2016).

No Brasil, segundo dados da pesquisa de Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel) em 2019, a proporção de pessoas adultas (maiores de 18 anos) com diagnóstico autorreferido de hipertensão é de 24,5%, sendo maior em mulheres (27,3%) do que homens (21,2%), indivíduos com menor escolaridade, em faixas etárias maiores e com diferenças entre os estados para homens e mulheres (Figura 1) (Brasil. Ministério da Saúde., 2020).



**Figura 2** - Percentual de mulheres ( $\geq 18$  anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial, segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal. Fonte: Vigitel 2019 (Brasil. Ministério da Saúde., 2020).

A hipertensão arterial (HT) é uma doença crônica não transmissível que pode ser assintomática durante anos, porém ainda causar danos vasculares neste mesmo período. Apresenta crescente prevalência mundial devido ao aumento da expectativa de vida e exposição a fatores de risco relacionados a estilo de vida como alta ingestão de sódio ( $\leq 2,300$  mg por dia), baixa ingestão de potássio, consumo de álcool, fumo, obesidade, sedentarismo e dieta não saudável. Além disso, outros fatores são considerados, como fatores genéticos, alta exposição a poluição do ar, estresse psicológico, distúrbios do sono e exposição ao ruído (Mills et al., 2016, 2020).

A crescente incidência de HT impacta o âmbito econômico principalmente com sobrecarga no Sistema Único de Saúde (SUS), que é usado por mais de 65% da população brasileira (Porto et al., 2011; Stopa et al., 2017). A hipertensão arterial foi responsável por 59% do custo direto (mais de R\$2 bilhões por ano) com hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos em 2018, seguido por 30% gasto com diabetes e 11% obesidade (Nilson et al., 2019).

Segundo Diretrizes Brasileira e Europeia de Hipertensão e Cardiologia, é considerado hipertensão arterial valores de consultório de pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, sendo diagnosticado por medições repetidas da pressão arterial (PA) no consultório ou medição de PA fora do escritório com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e/ou monitoramento da pressão arterial em casa, se for logística e economicamente viável. As classificações segundo cada método de aferição são mostradas na tabela 2 (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Williams et al., 2018).

A abordagem terapêutica para tratamento da hipertensão arterial inclui medidas não medicamentosas e o uso de fármacos anti-hipertensivos, com o intuito de promover a redução da pressão arterial, proteção dos órgãos-alvo, prevenção contra desfechos cardiovasculares e renais. Ao serem diagnosticados com HAS, os pacientes iniciam o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, sendo uma forma eficaz de controle da PA e redução de demais riscos cardiovasculares. Porém, o tratamento medicamentoso não é acompanhado por mudanças de hábitos de vida, como prática diária de exercício físico e a alimentação saudável, o quadro hipertensivo pode sofrer uma progressão para os próximos estágios de agravamento da doença, aumentando os riscos de desenvolver outras doenças cardiovasculares e metabólicas (Malachias et al., 2016; Masala et al., 2017).

**Tabela 1** - Definições de hipertensão de acordo com os níveis de pressão arterial no consultório, no ambulatório e no domicílio.

<b>Categoria</b>	<b>PAS (mmHg)</b>		<b>PAD (mmHg)</b>
<b>PA de consultório*</b>	≥ 140	e/ou	≥ 90
<b>PA Ambulatorial</b>			
Vigília (ou período diurno)	≥ 135	e/ou	≥ 85
Sono (ou período noturno)	≥ 120	e/ou	≥ 70
24 horas	≥ 130	e/ou	≥ 80
<b>PA medida em casa (média)</b>	≥ 135	e/ou	≥ 85

PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.  
\*Refere-se a PA de consultório convencional ao invés de PA de consultório sem vigilância. Fonte: (Williams et al., 2018).

### **Hipertensão Arterial e Climatério**

Segundo o Estudo Global de Carga de Doenças (Gakidou et al., 2017) as principais causas do ônus da doença, os três principais fatores de risco em termos atribuíveis em nível global para mulheres são: pressão arterial sistólica alta, alto índice de massa corporal e glicose plasmática em jejum alta.

Os níveis de pressão arterial e prevalência de hipertensão aumentam com a idade em ambos os sexos. Em idades mais jovens os homens apresentam PA mais alta, porém o aumento de PA por década é maior em mulheres, sendo de 4,7mmHg para homens e 8,1 mmHg para mulheres. Após os 60 anos as mulheres apresentam maior PA e prevalência de hipertensão arterial (Singh et al., 2012).

Segundo dados da pesquisa de Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel) em 2019, as mulheres apresentaram maiores prevalências de hipertensão arterial em todas as faixas etárias, em todos os níveis educacionais quando comparadas com os homens (Brasil. Ministério da Saúde., 2020).

A alta incidência de hipertensão arterial em mulheres no climatério pode ser explicada pelas alterações decorrentes do hipoestrogenismo, que modula a pressão arterial com ação direta no endotélio vascular através da elevação da produção de substâncias com ação vasodilatadora, como as prostaciclina e o óxido nítrico. Associado a essas alterações fisiológicas, aspectos de hábitos de vida diária como inatividade física, altos índices de estresse induzem à grande incidência de doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial (Di Giosia et al., 2018) e à pior modulação do controle autonômico cardiovascular (Brockbank et al., 2000; Mercurio et al., 2000; Neves et al., 2007; Ward & Deneris, 2018).



**Tabela 2** - Percentual de indivíduos que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial no conjunto da população adulta ( $\geq 18$  anos), por sexo, segundo idade e anos de escolaridade.

Variáveis	Total		Sexo			
	%	IC 95%	Masculino		Feminino	
			%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Idade (anos)</b>						
18 a 24	4,1	3,0 - 5,1	3,4	2,3 - 4,5	4,9	2,9 - 6,9
25 a 34	9,8	8,2 - 11,4	9,4	7,1 - 11,7	10,2	8,0 - 12,3
35 a 44	17,0	15,4 - 18,6	16,2	13,5 - 18,9	17,6	15,7 - 19,6
45 a 54	31,6	29,6 - 33,5	28,6	25,4 - 31,8	33,9	31,6 - 36,3
55 a 64	45,2	43,3 - 47,2	42,5	39,2 - 45,8	47,2	44,8 - 49,5
65 e mais	59,3	57,7 - 60,8	55,5	52,7 - 58,4	61,6	59,8 - 63,3
<b>Anos de escolaridade</b>						
0 a 8	41,5	39,8 - 43,2	35,3	32,5 - 38,1	46,8	44,7 - 48,9
9 a 11	20,5	19,4 - 21,6	16,3	14,8 - 17,9	24,3	22,7 - 25,8
12 e mais	14,3	13,4 - 15,3	14,4	12,8 - 15,9	14,3	13,1 - 15,6
<b>Total</b>	<b>24,5</b>	<b>23,8 - 25,3</b>	<b>21,2</b>	<b>20,0 - 22,4</b>	<b>27,3</b>	<b>26,4 - 28,3</b>

Fonte: Vigitel 2019 (Brasil. Ministério da Saúde., 2020).

### Hipertensão Arterial e Exercício Físico

Além da utilização de medicamentos anti-hipertensivos, as mudanças de hábitos de vida são altamente recomendadas para que haja uma manutenção do resultado pressórico em todos os níveis de hipertensão arterial, sendo a prática regular de exercícios físicos uma das ferramentas mais eficazes para proporcionar efeitos de queda da PA a curto e a longo prazo (Carvalho et al., 2014; De Sousa et al., 2017).

Diversos estudos demonstraram que o exercício físico é capaz de reduzir a PA em indivíduos hipertensos com resultados similares as reduções encontradas nos tratamentos farmacológicos (ambos próximos a 9 mmHg de redução na PA sistólica, com diferença estimada em 0,18 mmHg com intervalo de confiança de -1,35 a 1,38 mmHg) (Cornelissen & Smart, 2013; Naci et al., 2018).

Estudos recentes (Pescatello et al., 2015; Santos et al., 2016) apresentam dados importantes na redução da PA em resposta ao exercício físico, principalmente em exercícios de força e aeróbio. Quanto às características do exercício físico, os melhores resultados pressóricos parecem se dar com exercícios físicos de intensidades moderadas a altas, em sessões de no mínimo 30 minutos e supervisionadas (Cornelissen & Smart, 2013)

O exercício aeróbico de intensidade moderada pode ser superior para obter benefícios cardiovasculares em mulheres hipertensas na pós-menopausa, incluindo

melhorias na pressão arterial, tônus autonômico, sensibilidade barorreflexa, estresse oxidativo, biodisponibilidade de NO, anormalidade lipídica, função cardiovascular e aptidão cardiorrespiratória. Além disso, tem um efeito maior no aumento da modulação parassimpática, sensibilidade barorreflexa, capacidade antioxidante e melhora da dislipidemia do que o exercício resistido (Lin & Lee, 2018).

## CAPÍTULO 4 - DIABETES MELLITUS

---

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o diabetes está associado com 11p,3% das mortes globais por todas as causas em adultos (20 a 79 anos) e é o responsável por 4% das mortes por doenças crônicas. No Brasil há uma probabilidade de 16,6% de morrer de qualquer doença cardiovascular, câncer, diabetes, doença respiratória crônica entre 30 e 70 anos (World Health Organization, 2018).

O diabetes tipo 2 (DM2) se desenvolve quando há disfunção das células  $\beta$  pancreáticas que deixam de secretar insulina suficiente para atender à demanda, geralmente no contexto de aumento da resistência à insulina em órgãos-alvo. De todos os indivíduos diabéticos, 90 a 95% são do tipo 2 da doença, conhecidos como insulina não dependentes ou diabetes de adulto (American Diabetes Association, 2019)

Diferente do diabetes tipo 1, o tipo 2 da doença apresenta-se assintomática ou com poucos sintomas, e raramente apresenta eventos de cetoacidose diabética. O diagnóstico muitas vezes é feito por manifestação das complicações da doença (descritos detalhadamente no tópico 4) e/ou por exames laboratoriais de rotina, que devem ser realizados já na presença de fatores de risco para o diabetes (tabela 2), objetivando o rastreamento precoce da doença (Lyra et al., 2020).

A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, sendo o acúmulo de gordura ectópica no fígado, músculos e pâncreas responsável pela resistência à insulina devido ao aumento da inflamação das células  $\beta$ , reduzindo suas funções e resultando em possível morte dessas células. Além da obesidade, o diabetes possui etiologia ampla sofrendo influência genética e ambiental, com risco aumentado com idade, inatividade física, sendo mais frequente em mulheres com diagnóstico prévio de diabetes gestacional, em hipertensos ou dislipidêmicos e em certos subgrupos raciais/étnicos (afro-americanos, indianos americanos, hispânicos/latinos e asiáticos americanos) (Skyler et al., 2017) e também a alta exposição de poluidores ambientais (Liu et al., 2019). Além disso, fatores como baixo nível socioeconômico e educacional aumentam o risco por volta de 40% do acometimento da doença (Agardh et al., 2011).

Segundo dados da Federação Internacional do Diabetes estima-se que no mundo 50% das pessoas com diabetes não são diagnosticadas, e essa prevalência varia entre países com baixa, média e alta renda. Devido ao limitado acesso a recursos de saúde, o número de pessoas que desconhecem sua condição nos países de baixa renda chega a 66%. Em países com alta renda a prevalência é 34%, valores ainda preocupantes, visto

que o diagnóstico precoce evita complicações da doença, agravamento do quadro e menores custos do tratamento. O Brasil com prevalência de 46% ocupa a 6ª posição do Ranking de 10 principais países com o número de adultos (20-79 anos) com diabetes não diagnosticado em 2019 (American Diabetes Association, 2019b; International Diabetes Federation, 2017).

O diabetes pode ser diagnosticado através dos valores obtidos em exames de glicose no plasma: glicose plasmática aleatória, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e através do teste oral de tolerância à glicose de 75 g com os respectivos pontos de corte detalhados na tabela 3. Para que seja considerado diabético o indivíduo deve apresentar dois resultados de teste anormais da mesma amostra ou em duas amostras de teste separadas

**Tabela 3** - Valores de referência para diagnóstico de Diabetes.

Exames	Normoglicemia/ Euglicemia	Pré diabetes	Diabetes	Diabetes gestacional
Glicose em jejum* (mg/dL)	<100	100 - 126	>126	>95
Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	<140	140 - 200	>200	>155
HbA1c (%)	<5.7	5.7 - 6.5	>6.5	> 6.5
Glicose ao acaso (mg/dL)	-	-	>200	>200

\*Jejum é definido por pelo menos 8 horas sem ingestão calórica. Diabetes Gestacional: 1 dentre os exames (glicose jejum, HbA1c, glicose ao acaso) e diagnóstico confirmado com no mínimo 1 dos testes orais de tolerância à glicose (após 1h, 2h, 3h). Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes (Lyra et al., 2020)

Muitas vezes a diabetes tipo 2 se desenvolve durante anos não sendo severa o suficiente para desenvolver sintomas, porém mesmo não diagnosticada ou tardiamente descoberta pode causar complicações a níveis micro e macrovasculares (Skyler et al., 2017). As complicações macrovasculares do diabetes incluem doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica, e complicações microvasculares, como doença renal terminal (DRT), retinopatia (afeta 1/3 dos adultos diabéticos) e neuropatia, juntamente com amputações nos membros inferiores (Harding et al., 2019).

As complicações cardiovasculares são a principais causadoras de alta morbimortalidade em indivíduos com DM2, sob influência desregulação metabólica e a inflamação crônica, visto que indivíduos com DM2 sem infarto prévio tem o mesmo risco

de morte por doença cardiovascular de um indivíduo que já sofreu infarto porém não tem DM2 (Karstoft & Pedersen, 2016).

A complicação que mais afeta os adultos com diabetes no Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional em Saúde (2013) (IBGE, 2014) são os relacionados a retinopatia (36,6%), seguido por problemas circulatórios (15,5%) e de forma mais expressiva em indivíduos que possuem mais de 10 anos de doença. Há também as complicações agudas que apesar de amplamente evitáveis ainda são causa de alta morbidade e mortalidade, como cetoacidose diabética (CAD), estado hiperosmolar hiperglicêmico (HHS), acidose láctica e hipoglicemia (Harding et al., 2019).

O aparecimento de outras doenças crônicas é uma complicação da DM quando não tratada. A prevalência de hipertensão em pacientes com DM2 é de até três vezes maior que em pacientes sem DM2 (Lastra et al., 2014), e a duração da doença está relacionada com a prevalência de uma futura coexistência, visto que indivíduos com longa duração de uma doença tem maior probabilidade de desenvolver a outra condição (Tatsumi & Ohkubo, 2017).

Outros fatores podem estar relacionados com agravamento do quadro do diabetes, sendo a depressão uma das doenças presentes. Em um estudo realizado na Espanha, encontraram aumento da prevalência nos últimos anos, sendo 2,7 vezes maior em mulheres diabéticas do que em homens diabéticos. As mulheres, principalmente no período do climatério, são as mais afetadas por essa coexistência, o que pode resultar menor adesão ao tratamento e de comportamentos de auto cuidado, maiores índices de massa corporal e maior custo médio por doente/ano de 516 euros mais elevado do que doentes com apenas DM2 (Lopez-de-Andrés et al., 2015).

Por possuir etiologia multidimensional e sofrer influência genética e ambiental, o tratamento do diabetes tipo 2 tem como peça chave o controle glicêmico para evitar complicações da doença e agravamento do caso, e para que isso ocorra é recomendado por diversas diretrizes (American Diabetes Association, 2019; International Diabetes Federation, 2017) modificação do estilo de vida e a utilização de alguns fármacos, dentre eles metformina como escolha inicial.

Algumas estratégias foram apoiadas por evidências e recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tentar auxiliar na prevenção e tratamento do diabetes tipo 2, como imposição de impostos a bebidas açucaradas, programas de saúde pública relacionados a redução do consumo de calorias, aumento da prática de atividades físicas e rotulagem de produtos que informem melhor as composições (International

Diabetes Federation, 2017). Mesmo com suporte de evidências essas medidas não são efetivas em todos os países e campanhas de saúde pública sozinhas, apesar de aumentar a consciência acerca da doença, não são eficazes (Wakefield et al., 2010).

### **Diabetes Mellitus Tipo 2 e Climatério**

Quando analisamos por sexo, as mulheres são mais afetadas que os homens no número de mortes relacionados ao diabetes e suas complicações, sendo que das 4,2 milhões de mortes de adultos em 2019, 2,3 milhões eram mulheres e 1,9 milhões eram homens (International Diabetes Federation, 2017). Mulheres diabéticas não diagnosticadas tem maiores chances de morte por doenças cardiovasculares quando comparadas a homens diabéticos da mesma faixa etária, e quando comparadas a homens e mulheres normoglicêmicos. Além disso, quando recém diagnosticadas, as mulheres apresentam adicional risco de morte por DCV quando apresentavam hipertensão, hipercolesterolemia, eram fumantes ou com excesso de peso separadamente (Hu, 2003).

O fator idade para as mulheres aumenta de forma exponencial a prevalência de diabetes, sendo de 35 a 44 anos 3,8%, já no início do período climatérico de 45 a 54 anos aumenta de forma considerável para 8,4%, e na faixa de 55 a 64 anos e de 65 anos acima há aumento expressivo de 16% e 22%, respectivamente (International Diabetes Federation, 2017). Eventos relacionados ao climatério, como a idade referente à menopausa pode influenciar na incidência de DM2, em que quanto mais precoce mais chances de desenvolver a doença. Nos estudos de acompanhamento de mais de 10 anos, mostraram que mulheres com idade de menopausa de 45 anos o risco era aumentando de 20% para desenvolver DM2, enquanto as que apresentavam idade de menopausa inferior a 40 anos apresentavam risco aumentado de 32% (Slopien et al., 2018).

Outro evento comum no climatério que parece predizer os riscos de desenvolver DM2 são os sintomas climatéricos. O estudo de acompanhamento de 13 anos realizado nos Estados Unidos mostrou que reportar sintomas vasomotores (mas principalmente o suor noturno) estava associado com um aumento de 18% dos riscos de desenvolver DM2, sendo esse risco independente da obesidade e com aumento em paralelo de intensidade e duração desses sintomas (Gray et al., 2018).

O DM2 sofre influência tanto do envelhecimento cronológico como pelo envelhecimento ovariano, e está frequentemente presente em mulheres na pós-menopausa. O hipestrogenismo característico da pós menopausa acarreta alterações importantes como: alteração da deposição de gordura abdominal com aumento de gordura

visceral, baixos níveis de estrogênio e baixa ação de seus receptores, aumento da produção de androgênios, que são caminhos diretamente relacionados com o desenvolvimento da resistência à insulina (Paschou et al., 2019; Sloprien et al., 2018).

Dentre as principais modificações do período de transição da menopausa destacamos a modificação da deposição de gordura, sendo ela no climatério de predominância abdominal, que gera aumento de gordura visceral resultando em crescente produção de citocinas pró-inflamatórias, ácidos graxos livres circulantes e contribuindo para o desenvolvimento da resistência insulina. Além disso, há redução da massa óssea com risco aumentado de fraturas e sarcopenia resulta em baixo nível de atividade física. Por fim, a transição da vida reprodutiva para a não-reprodutiva está associada as alterações biopsicossociais e levam a maiores níveis de estresse, depressão e interferência nos hábitos alimentares dessas mulheres e composição corporal, aumentando as chances do desenvolvimento do DM2 (Mauvais-Jarvis et al., 2017).

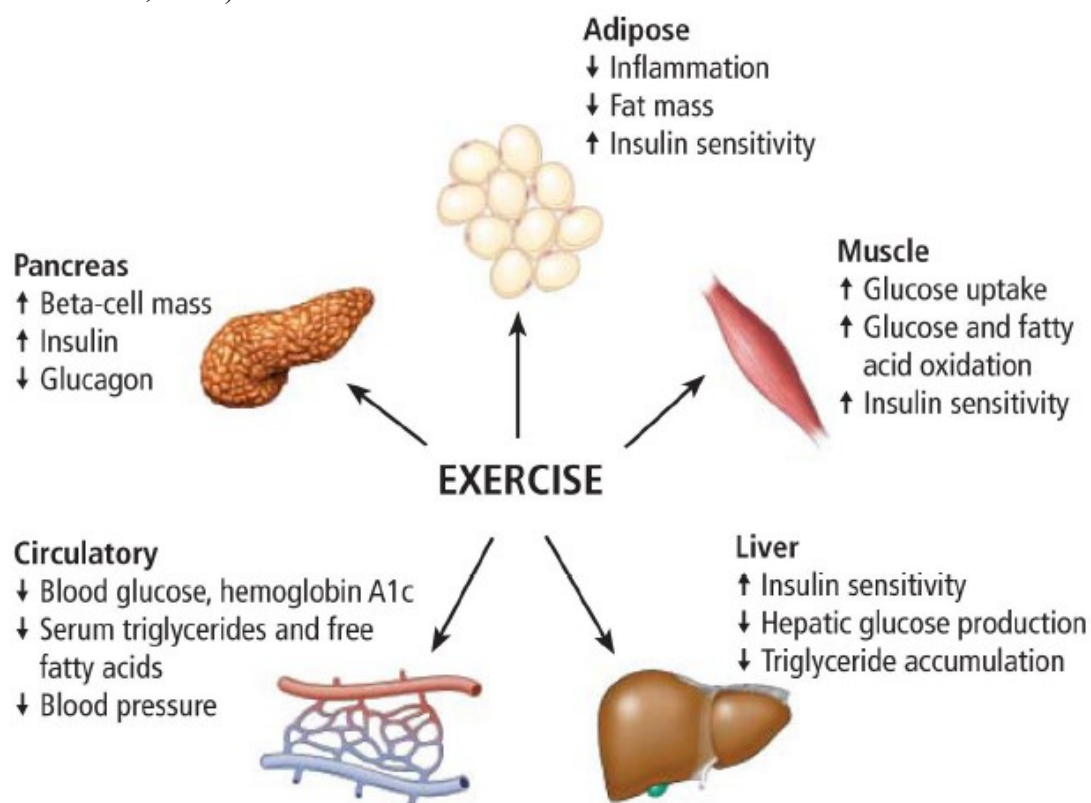
### **Diabetes Mellitus Tipo 2 e Exercício Físico**

O DM2 está associado a desregulação metabólica e inflamação crônica e o exercício físico pode agir como um potente estímulo para regular os dois problemas, sendo extremamente recomendado estar na linha de frente no tratamento e prevenção do DM2 (American Diabetes Association, 2019). Os efeitos do exercício físico para indivíduos com DM2 são bem delimitados na literatura e têm demonstrado afetar o funcionamento de diversos órgão e tecidos e promover melhorias no controle glicêmico, sensibilidade à insulina, composição corporal, aptidão cardiorrespiratória, perfil lipídico e pressão arterial, e mostrado por estudos observacionais que também reduz eventos cardiovasculares e mortalidade (figura 3) (Karstoft & Pedersen, 2016; Kirwan et al., 2017).

A resistência periférica à insulina originada no músculo esquelético é um dos principais fatores para o desenvolvimento e progressão do DM2. O exercício melhora a captação de glicose no músculo esquelético usando mecanismos dependentes e independentes de insulina (Hawley & Lessard, 2008). De forma independente à insulina, temos ativado pelas contrações musculares a ativação da molécula sinalizadora AMPK (proteína quinase ativada por AMP) e translocação do GLUT-4. Em resposta a uma necessidade de gerar energia (ATP) durante o exercício há aumento da atividade da AMPK, que promove a translocação das vesículas contendo GLUT-4, que é uma proteína que transporta glicose pra dentro das células e é modulado pela insulina e pelas contrações

musculares (SantoMauro Junior et al., 2008). Na situação do DM2 em que a sinalização pela insulina é deficiente, o exercício físico é capaz de promover a translocação e expressão do GLUT-4 e manter o transporte de glicose pra dentro das células independente de insulina (Colberg et al., 2010). De forma depende de insulina o exercício aeróbio (EA) se mostrou benéfico na redução da resistência à insulina atuando na melhora da função das células  $\beta$  pancreática, fazendo com que haja desregulação da proteína p53, gerando diminuição das concentrações de apoptose das células  $\beta$ , glicose e HbA1c, resultando em aumento na secreção de insulina induzida por glicose nas ilhotas de animais diabéticos, e esse efeito protetor das células  $\beta$  através do exercício aeróbio foi encontrado em um ensaio clínico de 12 semanas de EA (Yaribeygi et al., 2019).

**Figura 3** - Efeitos metabólicos do exercício em pacientes com diabetes tipo 2. Fonte: (Kirwan et al., 2017).



O exercício físico regular tem efeito protetor anti inflamatório, modulando essa inflamação de forma aguda e crônica, mesmo sem redução de peso. A contração do músculo esquelético produz, expressa e libera miocinas, que são substâncias que exercem efeitos autócrinos, parácrinos ou endócrino (tais como miostatina, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, LIF, irisina), e se comunicam outros órgãos, afetando os hormônios sistêmicos e o ambiente inflamatório (Karstoft & Pedersen, 2016).

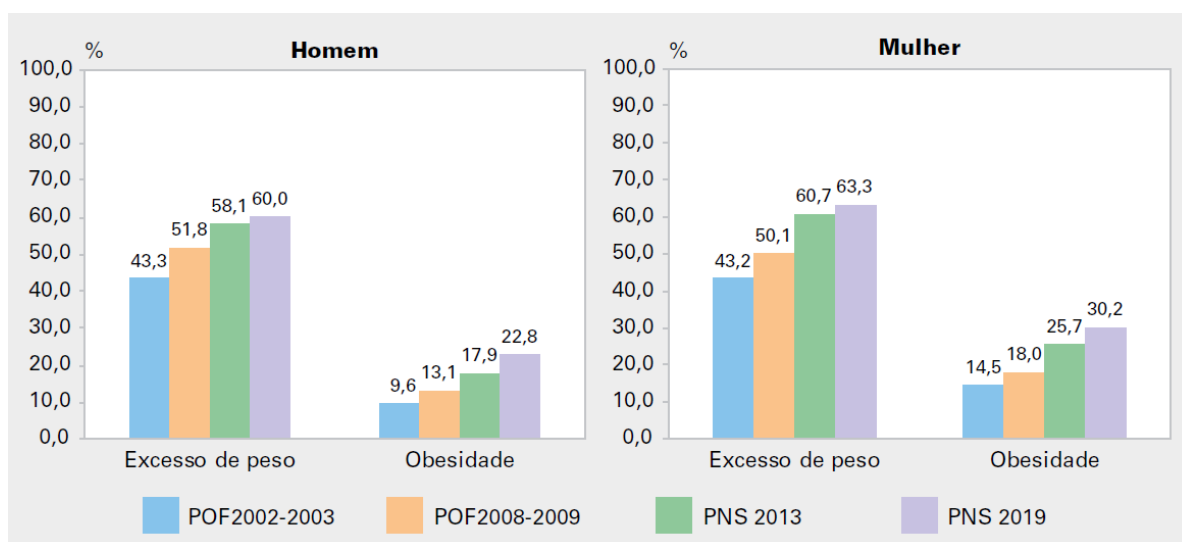


O exercício aeróbio desenha um papel cardioprotetor para indivíduos com DM2, visto que são acometidos por disfunção endotelial, aumento do tônus simpático e outras doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão. A hipotensão pós exercício (HPE) ocorre devido ao estresse mecânico induzido pelo exercício na parede das artérias que aumenta a liberação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio como o óxido nítrico, resultando em melhora da sensibilidade barorreflexa, e diminuição da rigidez arterial e da atividade nervosa simpática. Essa adaptação pode trazer benefícios à saúde, pois ajuda a manter baixos níveis de pressão arterial, evitando e controlando o aumento da pressão arterial em repouso (Asano, 2014).

## CAPÍTULO 5 - OBESIDADE

Segundo a OMS é definido como obesidade o acúmulo excessivo de gordura corporal que pode acarretar em problemas de saúde, classificado como pelo índice de massa corporal acima de 30 kg/m<sup>2</sup> (World Health Organization, 2021).

A prevalência de obesidade triplicou de 1975 a 2016, acometendo mais de 13% da população adulta mundial (11% dos homens e 15% das mulheres) em 2016. No Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde, a prevalência vem crescendo com o passar os anos, com valores quase duplicados desde 2002-2003 (Figura 4), e em pesquisa recente foi observada em 21,8% dos homens e em 29,5% das mulheres, apresentando diferença entre as faixas etárias e sexo, sendo sempre mais elevado no sexo feminino e chegando a 38,0% entre as mulheres de 40 a 59 anos de idade contra 30,0% entre os homens dessa mesma faixa etária (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2020).



**Figura 4** - Prevalência de excesso de peso e de obesidade na população adulta de 20 anos ou mais de idade, por sexo - Brasil - 2002-2003/2019. Fonte: (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2020).

Além de idade e sexo, outros fatores socioeconômicos como nível de escolaridade, fatores culturais e de renda do país parecem influenciar na prevalência de obesidade. Sendo países com menor renda, indivíduos com menor escolaridade e com status socioeconômico mais baixo apresentam maiores níveis de obesidade. Países do leste asiático, como Japão, mostraram menores índices de obesidade, e que mesmo em situação de migração, esses indivíduos mantiveram valores reduzido, levantando a questão da influência do aspecto cultural associado ao aspecto geográfico (Jaacks et al., 2019).

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial, com origens genéticas, comportamentais, socioeconômicas e ambientais. Essa condição aumenta o risco de morbimortalidade e está associada frequentemente a doenças como hipertensão arterial, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, certos tipos de câncer, diabetes mellitus tipo 2, entre outras. Além disso, há uma estigmatização da doença que gera preconceito e discriminação, afetando a busca atendimento médico e adesão a tratamento de saúde (Bray et al., 2018; Visscher et al., 2017).

A disfunção cardiometabólica causada pela obesidade está relacionada com os diversos aspectos afetados pela doença: há liberação de maior quantidade de ácidos graxos livres quando os depósitos de tecido adiposo estão expandidos, que resulta em aumento da secreção de insulina, e conseqüentemente diminuição da sua sensibilidade, o que resulta em aumento da produção hepática de LDL. Além disso, há um estado semelhante a de uma inflamação, que além da atração de macrófagos para o tecido adiposo há secreção de citocinas e adipocinas pró inflamatórias (Leeners et al., 2017).

A obesidade pode levar a alterações em parâmetros metabólicos como triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de alta densidade, glicose no sangue em jejum, pressão arterial sistólica e diastólica. A nomenclatura obesidade metabolicamente saudável foi utilizada para determinar indivíduos obesos que não apresentam alterações de parte ou todos esses parâmetros e que erroneamente pode desviar a necessidade de atenção a saúde nessa população (Bray et al., 2018; Opio et al., 2020).

Na meta análise de Opio e colaboradores, o risco de DCV foi semelhante entre os indivíduos obesos e independentemente do número de fatores de risco usados para definir metabolicamente saudável. Além disso, o risco permaneceu no grupo sem fatores de risco metabólicos. Portanto, o risco de doença cardiovascular aumenta em populações com sobrepeso e obesidade classificadas como metabolicamente saudáveis, mesmo quando não há fatores de risco metabólicos (Opio et al., 2020).

A obesidade é reconhecida como doença desde a versão 9 do Classificação Internacional de Doenças (CID) lançado em 1975 pela OMS, e manteve-se na seguinte atualização sob o código E66 e suas subclassificações. Porém, apesar do reconhecimento, a obesidade é somente incluída e recebida devida atenção nas análises da OMS por volta dos anos 2000, em que ao se analisar fatores de risco para a carga total de morte prematura e incapacidade em uma base global nas 14 sub-regiões do mundo, o acúmulo excessivo de peso ocupou a terceira posição (James, 2008).

A carga da doença está relacionada aos efeitos dessa condição de saúde na vida do indivíduo assim como, pelo impacto financeiro decorrente de seu tratamento. No Brasil os gastos com obesidade chegam a 11% do custo. No total, 72% dos custos foram com indivíduos de 30 a 69 anos de idade e 56%, com mulheres. Considerando separadamente a obesidade como fator de risco para hipertensão e diabetes, os custos atribuíveis a essa doença chegaram a R\$ 1,42 bilhão, ou seja, 41% dos custos totais. Considerando que mais de um terço dos diabéticos e dos hipertensos eram obesos, a carga da doença é ainda mais preocupante (Nilson et al., 2019).

No aspecto relacionado ao impacto na doença tanto da saúde física quanto emocional, a obesidade está associada com consequências sociais significativas. Pessoas com sobrepeso e obesidade vivenciam experiências de estigma de peso em uma variedade de contextos e envolvendo uma variedade de fontes interpessoais, em que múltiplas características negativas são atribuídas, variando de pontos de vista de que são preguiçosos e sem força de vontade a percepções de que são incompetentes, impuros e indisciplinados (Puhl et al., 2008). A estigmatização do peso pode agravar ainda mais o estado de saúde geral desses indivíduos, visto que, pessoas com obesidade apresentam um risco 18% maior de ficarem deprimidos, essa associação pode reduzir a adesão ao tratamento (Mannan et al., 2016).

Estratégias de prevenção contra obesidade para a população em geral estão diretamente ligadas a compromissos individuais para que sejam eficazes. Porém, outras estratégias a nível geral como: reestruturação do ambiente em que os indivíduos vivem construindo mais parques, melhorando o transporte público, estimulando a substituição do carro por opções de transporte fisicamente ativas (como caminhar e andar de bicicleta), aumentando o número de opções de alimentos saudáveis acessíveis. Esses estímulos positivos ao se tornarem opções acessíveis e parte da rotina da população, auxiliam na adoção de hábitos de vida saudável e conseqüentemente, no enfrentamento a obesidade, (Bray et al., 2018).

### **Obesidade e Climatério**

A prevalência de obesidade é maior em mulheres do que homens em todas as faixas etárias avaliadas, sendo a faixa etária de 45 a 54 anos, que corresponde ao início do período do climatério, a que apresenta maior prevalência, de 25,2% (tabela 4). Foi encontrado em mulheres um aumento da relação dose-resposta entre o ganho de peso com a incidência de doença coronariana e mortalidade por doenças cardiovasculares, com

risco de 1,67 e 2,3 respectivamente, para valores de IMC de 30-35 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, a cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC resultou em um risco 24% maior de mortalidade por todas as causas (Colpani et al., 2018).

**Tabela 4** - Percentual de indivíduos com obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) na população adulta ( $\geq$  18 anos) do Brasil, por sexo, idade e anos de escolaridade. Vigitel, 2019.

Variáveis	Sexo					
	Total		Masculino		Feminino	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Idade (anos)</b>						
18 a 24	8,7	7,3 - 10,0	7,3	5,7 - 8,9	10,3	8,0 - 12,5
25 a 34	19,3	17,4 - 21,3	19,4	16,6 - 22,3	19,2	16,5 - 21,8
35 a 44	22,8	21,0 - 24,5	23,8	20,9 - 26,7	21,9	19,8 - 24,0
45 a 54	24,5	22,8 - 26,3	23,7	20,8 - 26,6	25,2	23,0 - 27,4
55 a 64	24,3	22,7 - 26,0	24,7	21,8 - 27,6	24,0	22,1 - 26,0
65 e mais	20,9	19,7 - 22,2	18,0	15,8 - 20,2	22,7	21,2 - 24,3
<b>Anos de escolaridade</b>						
0 a 8	24,2	22,8 - 25,7	21,6	19,2 - 24,0	26,5	24,7 - 28,3
9 a 11	19,9	18,7 - 21,1	18,3	16,5 - 20,1	21,4	19,9 - 23,0
12 e mais	17,2	15,9 - 18,5	19,0	17,0 - 21,0	15,8	14,2 - 17,5
<b>Total</b>	<b>20,3</b>	<b>19,5 - 21,0</b>	<b>19,5</b>	<b>18,3 - 20,6</b>	<b>21,0</b>	<b>20,0 - 21,9</b>

**Fonte:** (Brasil. Ministério da Saúde., 2020).

As alterações hormonais decorrentes do período do climatério, somados ao processo de envelhecimento e a um estilo de vida mais sedentário, levam a mudanças importantes na composição corporal das mulheres nesse período, com redução gradativa do metabolismo e aumento da massa corporal e massa gorda que podem chegar a 0,7 kg por ano (Dehghan et al., 2021). Mulheres na pós-menopausa também apresentam mudanças importantes na distribuição da gordura corporal, com maior distribuição central da gordura, quando comparadas com mulheres na pré menopausa com mesmo IMC e idade, que têm uma distribuição de gordura na parte inferior do corpo (Kapoor et al., 2017).

Dentre as principais modificações do período de transição da menopausa destacamos a modificação da deposição de gordura, sendo ela no climatério de predominância abdominal, que gera aumento de gordura visceral resultando em crescente produção de citocinas pró-inflamatórias, ácidos graxos livres circulantes e contribuindo para o desenvolvimento da resistência insulina. Além disso, há redução da massa óssea

com risco aumentado de fraturas e sarcopenia resulta em baixo nível de atividade física (Mauvais-Jarvis et al., 2017).

### **Obesidade e Exercício Físico**

Os níveis de atividade física em crianças e adultos diminuíram substancialmente. A incorporação de mais atividade física nas atividades de vida diária das pessoas, na maneira como as pessoas se deslocam da escola, trabalho, ao fazerem suas compras ou se divertem, é uma estratégia que pode auxiliar para reverter esse quadro de inatividade física e conseqüentemente, auxiliar na manutenção do peso e prevenção da obesidade (Bray et al., 2018).

Os programas de exercícios físico consistentes com as diretrizes mínimas de atividade física (AF) (150 min/sem de AF de intensidade moderada ou 75 min/sem de AF de intensidade vigorosa) estão associados a benefícios cardiovasculares. E para que a perda de peso seja clinicamente significativa sem alterar hábitos alimentares são recomendados altos níveis de atividade física (225-420 min/sem de exercício). Altos níveis de AF (200-300 min/sem de AF de intensidade moderada) foram associados à melhora na manutenção do peso em comparação com níveis mais baixos (<150 min/sem), com melhores resultados quando associada à adesão a planos dietéticos, pesagem regular e participação em grupos de suporte para manutenção de peso (Swift et al., 2018).

Estudos mostraram que intervenções de mudança de estilo de vida podem prevenir o ganho de peso e o aumento da circunferência da cintura durante a peri à pós-menopausa e são um meio eficaz para reduzir os fatores de risco de doenças cardiovasculares na transição da menopausa (Simkin-Silverman et al., 2003; Wu et al., 2014). Somando a isso, a revisão de literatura e metaanálise de Ma e colaboradores mostrou que em adultos obesos, a perda de peso intencional pode estar associada a uma redução de aproximadamente 15% na mortalidade por todas as causas (Ma et al., 2017).

A pratica regular de exercícios físicos promove a perda ou manutenção do peso corporal, melhora de parâmetros de saúde e previne o desenvolvendo de outras agravos a saúde, sendo que uma redução de peso modesta, por volta de 3%, já apresenta melhorias na saúde cardiometabólica (Swift et al., 2018). Com relação aos lipídios do sangue, uma meta-análise indica que cada quilograma de perda de peso foi associado a uma diminuição de 1,9 mg/dL no colesterol total e uma diminuição de 0,77 mg/dL no LDL-C, respectivamente, assim como estava associado a um aumento do HDL-C em indivíduos obesos (Schwingshackl et al., 2015).

## CAPITULO 6 - DISLIPIDEMIAS

---

As dislipidemias são definidas como concentrações plasmáticas elevadas de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) ou triglicérides, ou uma concentração plasmática baixa lipoproteínas de alta densidade (HDL) ou uma combinação dessas características. São os principais fatores de risco para doença isquêmica do coração, sendo responsável por 1/3 das ocorrências e 1/5 dos acidentes vasculares cerebrais (Pirillo et al., 2021).

De acordo com a OMS a prevalência global de dislipidemias, avaliado pelas concentrações plasmáticas do colesterol total, é de aproximadamente 39% em indivíduos com mais de 25 anos de idade. Fatores como o rápido crescimento econômico e urbanização, associados as alterações dietéticas e comportamentais com adoção de hábitos não saudáveis como inatividade física e maior ingestão calórica, são os principais fatores responsáveis pelos aumentos dos lipídios ao redor do mundo. A prevalência das dislipidemias no Brasil apresenta variação de 12,5% a 59,7%, e pode ser explicada pelos diferentes métodos utilizados assim como, as frações das lipoproteínas incluídas para análise dos resultados (Garcez et al., 2014; IBGE, 2014; Venkitachalam et al., 2012).

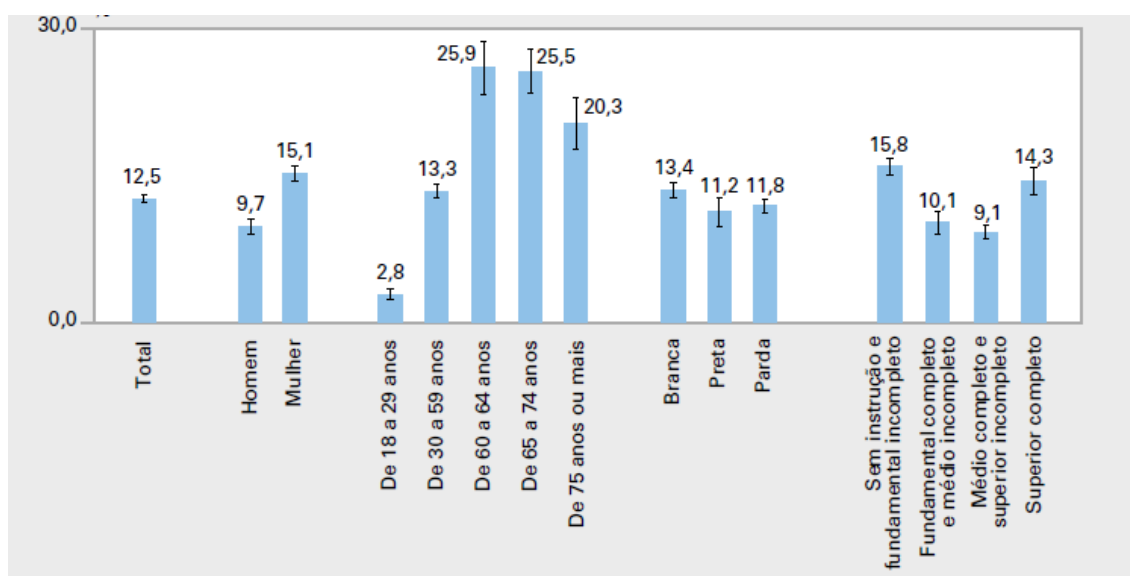
A prevalência de dislipidemias no Brasil de acordo o estudo Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) foi de 22,6% dos indivíduos com colesterol total ou triglicérides elevados (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. & Saúde, 2017).

Já na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) a prevalência do chamado “colesterol alto” no Brasil é de 12,5% em indivíduos mais de 18 anos que receberam diagnóstico médico desta condição, com percentuais superiores à média nacional nas Regiões Sudeste e Sul e frequência de diagnósticos superior em mulheres, em indivíduos que vivem na área urbana, brancos, nas faixas de idade de 65 a 74 anos e com menor nível de instrução (IBGE, 2014) (Figura 5).

Os métodos de avaliação e diagnóstico podem interferir nessa variação de prevalência, pois estudos que utilizam de informações autorrelatadas acerca da consciência do indivíduo sobre o diagnóstico podem subnotificar os casos (Fontanelli et al., 2018). Estudos mostraram que na América Latina há valores relativamente baixos de diagnóstico, conhecimento, tratamento e controle do colesterol elevado, sendo que apenas 41% a 58% dos indivíduos conhecem o diagnóstico da dislipidemia, portanto uma grande

parte desses indivíduos desconhecem seu estado de saúde, impactando no tratamento e prevenção de desfechos cardiovasculares decorrentes das dislipidemias (Lanas et al., 2013; Silva et al., 2010; Tolonen et al., 2005). Embora a dosagem sanguínea das concentrações das lipoproteínas seja inviável em estudos populacionais, métodos padronizados devem ser aplicados para que informações confiáveis sejam obtidas sobre essas condições de saúde, e sejam utilizadas na formulação de políticas públicas de saúde.

A prevalência das dislipidemias vêm sofrendo mudanças dos seus padrões desde 1980 a 2018 e apresenta discrepâncias dentre as regiões do mundo, sendo países de baixa e média renda, especialmente no leste e sudeste da Ásia com aumento dessa prevalência, enquanto que em países ocidentais de alta renda, especialmente aqueles no noroeste da Europa e na Europa Central e Oriental é observado diminuições (NCD Risk Factor Collaboration, 2020).



**Figura 5** - Proporção de pessoas de 18 anos ou mais de idade que referiram diagnóstico médico de colesterol alto. Fonte: Pesquisa Nacional de Saúde. (IBGE, 2014).

Dentre os fatores que explicam essas mudanças deste quadro estão: a adoção e acesso facilitado a medicamentos hipolipemiantes, assim como uma substituição de gorduras saturadas e gorduras trans por gorduras insaturadas em países de alta renda, enquanto que em países de média renda houve aumento da ingestão de alimentos de origem animal, principalmente em países asiáticos, além de determinantes dietéticos e comportamentais do colesterol mudaram em todo o mundo nas últimas décadas, incluindo



um aumento mundial na adiposidade, tendências globais divergentes no uso de álcool (NCD Risk Factor Collaboration, 2020).

As medidas de controle dos lipídios, segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias, englobam a utilização de fármacos e tratamentos não medicamentosos, dentre eles: terapia nutricional com substituição parcial de ácidos graxos saturados por mono e poli-insaturados, exclusão de ácidos graxos trans, controle de peso, redução do consumo de carboidratos e açúcares, cessação do tabagismo, redução de consumo de bebidas alcoólicas e prática regular de atividade física (Faludi et al., 2017).

O tratamento medicamentoso é prescrito considerando fatores como o risco cardiovascular do paciente e o tipo de dislipidemia presente, e costumam ser divididos nos que agem predominantemente nas taxas séricas de colesterol e naqueles que agem predominantemente nas taxas de TG (Faludi et al., 2017). Apesar de efeitos colaterais serem raros, a adesão e o acesso ao tratamento, no Brasil ainda são limitantes para o sucesso do tratamento, sendo que o uso de estatinas foi significativamente associado idade  $\geq 65$  anos, maior escolaridade, residência na região Sul (do Nascimento et al., 2018).

As dislipidemias são classificadas de acordo dois aspectos: etiologia e suas concentrações sanguíneas (elevadas ou reduzidas). Sobre sua etiologia, são consideradas como decorrentes de causas primárias quando determinadas por fatores genéticos, e secundárias quando influenciado pelo estilo de vida (tabagismo, etilismo, ingestão excessiva de gorduras trans, sedentarismo), condições mórbidas (insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, hepatopatia crônica, diabetes mellitus tipo II, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, obesidade, bulimia, anorexia) ou medicamentosas (diuréticos, beta bloqueadores, anticoncepcionais, corticosteróides, anabolizantes, estrógenos, progestágenos, tibolona, dentre outros).

A condição determinada por concentrações elevadas de lipoproteínas é denominada por hiperlipidemias, como por exemplo altas concentrações de LDL, Triglicérides e colesterol total. E hipolipidemias estão relacionadas com baixas concentrações plasmáticas, por exemplo reduzidos níveis de HDL.

De acordo com as Diretrizes Brasileira de Dislipidemias (Faludi et al., 2017) são classificados de acordo com os exames laboratoriais das frações de lipoproteínas:

- Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL com valores  $\geq 160$  mg/dL).
- Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides com valores  $\geq 150$  mg/dL ou  $\geq 175$  mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum).

- Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c  $\geq 160$  mg/dL e dos Triglicérides  $\geq 150$  mg/dL ou  $\geq 175$  mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum).
- HDL baixo: redução do HDL isolada (homens  $< 40$  mg/dL e mulheres  $< 50$  mg/dL) ou em associação ao aumento de LDL ou de TG.

### **Dislipidemias e Climatério**

O processo de envelhecimento, climatério, resistência insulínica e obesidade abdominal estão associados à dislipidemia. A gordura visceral está associada com mudanças no metabolismo dos lipídios e quando aumentada, pode gerar elevação do LDL, além de reduzir a relação entre o colesterol total e HDL (Stefanska et al., 2015).

A baixa produção de estrogênio que ocorre devido a menopausa, está relacionada com a composição corporal, no qual aumenta a adiposidade abdominal. O estrogênio possui receptores no tecido adiposo, sendo que a ausência desses receptores causa hiperplasia e hipertrofia nas células adiposas, gerando principalmente, hiperlipidemia e intolerância a glicose. Além disso, deficiência hormonal também resultam em uma diminuição do HDL plasmático e o aumento do LDL, coleste(Ko & Kim, 2020)triglicerídeos.(Ko & Kim, 2020)

A redução do HDL relaciona-se com a diminuição da cardioproteção, já que este colesterol colabora com a prevenção da formação das placas de ateromas nos vasos sanguíneos. No climatério há o aumento da oxidação do LDL e HDL, e a ação antioxidante do HDL ocorre pela função da enzima Paraoxonase, principalmente o PON1. Após a menopausa há redução da expressão desta enzima e durante a oxidação do LDL é liberado interações entre o grupo enzima-sulfidrílico livre de enzimas e lipídios oxidados. Essas interações são capazes de inativar a enzima PON1, reduzindo a ação antioxidante do HDL (Mogarekar & Kulkarni, 2015).

### **Dislipidemias e Exercício Físico**

Dentre os tratamentos prescritos para dislipidemias apresentados na Diretriz Brasileira de Dislipidemias, as mudanças de estilo de vida se mostraram eficientes e dentre as estratégias, o exercício físico se destaca. Por além de melhora no perfil lipídico, melhora o prognóstico de doenças cardiovasculares, além dos efeitos adicionais como melhora da composição corporal, capacidade cardiorrespiratória e funcional (Faludi et al., 2017; Wang & Xu, 2017).

No estudo de Kokkinos e colaboradores, ao acompanhar indivíduos com dislipidemias por 10 anos, encontraram que o tratamento com estatinas e o aumento do

condicionamento físico estão independentemente associados à baixa mortalidade entre indivíduos dislipidêmicos e que a combinação de tratamento com estatina e aumento da aptidão resultou em risco de mortalidade substancialmente menor do que qualquer um dos dois isoladamente (Kokkinos et al., 2013).

Portanto, o exercício assume papel essencial no tratamento e prevenção, e com grau de recomendação I e nível de evidência A: aumenta a biodisponibilidade de óxido nítrico e diminui a concentração de endotelina; na presença de DCV, há evidências de diminuir a formação de neointima, aumentando a circunferência luminal e provocando angiogênese, aumenta as concentrações de HDL e aumenta a cinética de LDL-c na circulação (Faludi et al., 2017). E em comparação com os medicamentos, é mais fácil de realizar e apresenta menores efeitos colaterais e importante ferramenta para pessoa que não são tolerantes as estatinas e para populações em que a prescrição é contra indicada, como grávidas (Wang & Xu, 2017).

Embora o mecanismo das alterações lipídicas induzidas pelo exercício não seja claro, alguns caminhos são elucidados, como o aumento do consumo de lipídios no sangue em devido ao exercício, diminuindo os níveis de lipídios no sangue. Além disso, tem-se discutido sobre o aumento da atividade da lipase lipoproteína (LPL), enzima responsável por hidrolisar moléculas de triglicérides e modificações funcionais, que resultam no aprimoramento do funcionamento da HDL e da LDL, com aumento da resistência à oxidação da LDL, indução da produção de paraoxonase, modificações da HDL2 e HDL3, e aumento do efluxo de colesterol (Faludi et al., 2017; Wang & Xu, 2017).

## REFERÊNCIAS

- Agardh, E., Allebeck, P., Hallqvist, J., Moradi, T., & Sidorchuk, A. (2011). Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, *40*(3), 804–818.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dyr029>
- Allshouse, A., Pavlovic, J., & Santoro, N. (2018). Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Reproductive Aging and How They May Relate to Symptoms. *Obstetrics and Gynecology Clinics of NA*, *45*(4), 613–628.  
<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.004>
- American Diabetes Association. (2019). Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*, *42*.
- Araujo, M. E. A., Silva, M. T., Galvao, T. F., Nunes, B. P., & Pereira, M. G. (2018). Prevalence and patterns of multimorbidity in Amazon Region of Brazil and associated determinants: A cross-sectional study. *BMJ Open*, *8*(11).  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023398>
- Arnot, M., Emmott, E. H., & Mace, R. (2021). The relationship between social support, stressful events, and menopause symptoms. *PLoS ONE*, *16*(1 January 2021), 1–17.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245444>
- Asano, R. Y. (2014). Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: A review. *World Journal of Diabetes*, *5*(5), 659. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i5.659>
- Bacon, J. L. (2017). The Menopausal Transition. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *44*(2), 285–296. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.008>
- Bähler, C., Huber, C. A., Brüngger, B., & Reich, O. (2015). Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: A claims data based observational study. *BMC Health Services Research*, *15*(1), 1–12.  
<https://doi.org/10.1186/s12913-015-0698-2>
- Bai, Z., & Gust, R. (2009). Breast {Cancer}, {Estrogen} {Receptor} and {Ligands}. *Archiv Der Pharmazie*, *342*(3), 133–149. <https://doi.org/10.1002/ardp.200800174>
- Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and

medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*, 380(9836), 37–43.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)

Brasil. Ministério da Saúde. (2020). Vigilância de Fatores De Risco e Proteção Para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL 2019. In *Vigitel Brasil 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados*. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2019\\_vigilancia\\_fatores\\_risco.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf)

Brasil, Ministério da Saúde, & Secretaria de Atenção à Saúde. (2008). *Manual de {Atenção} a mulher no climatério/menopausa*. 192.

<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/787>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis., & Saúde. (2017). *Vigitel Brasil 2016*.

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2016\\_saude\\_suplementar.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2016_saude_suplementar.pdf)

Bray, G. A., Heisel, W. E., Afshin, A., Jensen, M. D., Dietz, W. H., Long, M., Kushner, R. F., Daniels, S. R., Wadden, T. A., Tsai, A. G., Hu, F. B., Jakicic, J. M., Ryan, D. H., Wolfe, B. M., & Inge, T. H. (2018). The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 39(2), 79–132.

<https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>

Bricca, A., Harris, L. K., Jäger, M., Smith, S. M., Juhl, C. B., & Skou, S. T. (2020). Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, 63, 101166. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101166>

Brockbank, C. L., Chatterjee, F., Bruce, S. A., & Woledge, R. C. (2000). Heart rate and its variability change after the menopause. *Experimental Physiology*, 85(3), 327–330. <https://doi.org/10.1111/j.1469-445X.2000.01902.x>

- Brown, L. M., Gent, L., Davis, K., & Clegg, D. J. (2010). Metabolic Impact Of Sex Hormones On Obesity. *Brain Res, 1350*(1), 77–85.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.056>
- Burger, H. (2008). The menopausal transition - Endocrinology. *Journal of Sexual Medicine, 5*(10), 2266–2273. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00921.x>
- Calleja-Agius, J., & Brincat, M. P. (2015). The urogenital system and the menopause. *Climacteric, 18*, 18–22. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206>
- Carvalho, R. S. T. de, Pires, C. M. R., Junqueira, G. C., Freitas, D., & Marchi-Alves, L. M. (2014). Hypotensive Response Magnitude and Duration in Hypertensives: Continuous and Interval Exercise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 104*(3), 234–241. <https://doi.org/10.5935/abc.20140193>
- Cheng, C. C., Hsu, C. Y., & Liu, J. F. (2018). Effects of dietary and exercise intervention on weight loss and body composition in obese postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Menopause, 25*(7), 772–782.  
<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001085>
- Chudasama, Y. v., Khunti, K., Gillies, C. L., Dhalwani, N. N., Davies, M. J., Yates, T., & Zaccardi, F. (2020). Healthy lifestyle and life expectancy in people with multimorbidity in the UK Biobank: A longitudinal cohort study. *PLoS Medicine, 17*(9), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003332>
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., Chasan-Taber, L., Albright, A. L., & Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care, 33*(12).  
<https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
- Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association, 2*(1), e004473–e004473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
- De Sousa, E. C., Abrahin, O., Ferreira, A. L. L., Rodrigues, R. P., Alves, E. A. C., & Vieira, R. P. (2017). Resistance training alone reduces systolic and diastolic blood pressure in prehypertensive and hypertensive individuals: Meta-analysis. *Hypertension Research, 40*(11), 927–931. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.69>

- Dehghan, A., Vasan, S. K., Fielding, B. A., & Karpe, F. (2021). A prospective study of the relationships between change in body composition and cardiovascular risk factors across the menopause. *Menopause (New York, N.Y.)*, *28*(4), 400–406. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001721>
- Di Giosia, P., Giorgini, P., Stamerra, C. A., Petrarca, M., Ferri, C., & Sahebkar, A. (2018). Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Current Atherosclerosis Reports*, *20*(3), 13. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0716-z>
- Diederichs, C., Berger, K., & Bartels, D. B. (2011). The measurement of multiple chronic diseases - A systematic review on existing multimorbidity indices. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *66* A(3), 301–311. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq208>
- do Nascimento, R. C. R. M., Guerra, A. A., Alvares, J., Gomes, I. C., Godman, B., Bennie, M., Kurdi, A. B., & de Acurcio, F. A. (2018). Statin use in Brazil: findings and implications. *Current Medical Research and Opinion*, *34*(10), 1809–1817. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1451312>
- Faludi, A., Izar, M., Saraiva, J., Chacra, A., Bianco, H., Afíune Neto, A., Bertolami, A., Pereira, A., Lottenberg, A., Sposito, A., Chagas, A., Casella-Filho, A., Simão, A., Alencar Filho, A., Caramelli, B., Magalhães, C., Magnoni, D., Negrão, C., Ferreira, C., ... Salgado Filho, W. (2017). Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *109*(1). <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
- Fontanelli, M. de M., Nogueira, L. R., Garcez, M. R., Sales, C. H., Eduardo Corrente, J., César, C. L. G., Goldbaum, M., & Fisberg, R. M. (2018). Validity of self-reported high cholesterol in the city of São Paulo, Brazil, and factors associated with this information's sensitivity. *Cadernos de Saude Publica*, *34*(12), 1–15. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00034718>
- Fortin, M., Stewart, M., Almirall, J., Berbiche, D., Bélanger, M., Katz, A., Ryan, B. L., Wong, S. T., & Zwarenstein, M. (2021). One year follow-up and exploratory analysis of a patient-centered interdisciplinary care intervention for

multimorbidity. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*, *11*, 263355652110397. <https://doi.org/10.1177/26335565211039780>

- Fortin, M., Stewart, M., Poitras, M. E., Almirall, J., & Maddocks, H. (2012). A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Annals of Family Medicine*, *10*(2), 142–151. <https://doi.org/10.1370/afm.1337>
- Gakidou, E., Afshin, A., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Abyu, G. Y., Adedeji, I. A., Adetokunboh, O., Afarideh, M., Agrawal, A., Agrawal, S., Ahmad Kiadaliri, A., ... Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, *390*(10100), 1345–1422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32366-8)
- Gao, H., Bryzgalova, G., Hedman, E., Khan, A., Efendic, S., Gustafsson, J. Å., & Dahlman-Wright, K. (2006). Long-term administration of estradiol decreases expression of hepatic lipogenic genes and improves insulin sensitivity in ob/ob mice: A possible mechanism is through direct regulation of signal transducer and activator of transcription 3. *Molecular Endocrinology*, *20*(6), 1287–1299. <https://doi.org/10.1210/me.2006-0012>
- Garcez, M. R., Pereira, J. L., de Mello Fontanelli, M., Marchioni, D. M. L., & Fisberg, R. M. (2014). Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *103*(6), 476–484. <https://doi.org/10.5935/abc.20140156>
- Gomes, D., Placido, A. I., Mó, R., Simões, J. L., Amaral, O., Fernandes, I., Lima, F., Morgado, M., Figueiras, A., Herdeiro, M. T., & Roque, F. (2020). Daily medication management and adherence in the polymedicated elderly: A cross-sectional study in Portugal. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph17010200>
- Gray, K., Katon, J., LeBlanc, E., Woods, N., Bastian, L., Reiber, G., & Weitlauf, J. (2018). Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident



diabetes? *Menopause*, 25(5), 520–530.

<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001033>. Vasomotor

Guérin, E., Biagé, A., Goldfield, G., & Prud'homme, D. (2019). Physical activity and perceptions of stress during the menopause transition: A longitudinal study.

*Journal of Health Psychology*, 24(6), 799–811.

<https://doi.org/10.1177/1359105316683787>

Guthold, R., Stevens, G. A., Riley, L. M., & Bull, F. C. (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet Global Health*, 6(10), e1077–e1086. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30357-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30357-7)

Hajat, C., & Stein, E. (2018). The global burden of multiple chronic conditions: A narrative review. *Preventive Medicine Reports*, 12(June), 284–293.

<https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2018.10.008>

Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence.

*Diabetologia*, 62(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>

Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., & De Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(4), 1159–1168. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362>

Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., & de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging Methods-Scientists from five countries and multiple disciplines evaluated data from cohort studies of midlife women and in . *Menopause*, 19(4), 387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>

Hawley, J. A., & Lessard, S. J. (2008). Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiologica*, 192(1), 127–135. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01783.x>

- Hu, G. (2003). Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*, *46*(5), 608–617. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1096-6>
- IBGE. (2014). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. In *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)*. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181949333>
- IBGE. (2015). *Tábua completa de mortalidade para o {Brasil} – 2014 {Breve} análise da evolução da mortalidade no {Brasil}*. 26. <http://200.18.15.27/handle/1/2690>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2020). *Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Atenção primária à saúde e informações antropométricas: Brasil*.
- International Diabetes Federation. (2017). IDF Diabetes Atlas - Eighth Edition 2017. In *Dunia : IDF* (7th ed., p. 168). [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf)
- Jaacks, L., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C., Wallace, C., Imamura, F., Mozaffarian, D., Swinburn, B., & Ezzati, M. (2019). The obesity transition: stages of the global epidemic. *Yearbook of Paediatric Endocrinology*, *7*(3), 231–240. <https://doi.org/10.1530/ey.16.13.15>
- James, W. P. T. (2008). WHO recognition of the global obesity epidemic. *International Journal of Obesity*, *32*, S120–S126. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.247>
- Jia, M., Dahlman-Wright, K., & Gustafsson, J. Å. (2015). Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *29*(4), 557–568. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.008>
- Kapoor, E., Collazo-Clavell, M. L., & Faubion, S. S. (2017). Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clinic Proceedings*, *92*(10), 1552–1558. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.004>
- Karstoft, K., & Pedersen, B. K. (2016). Exercise and type 2 diabetes: Focus on metabolism and inflammation. *Immunology and Cell Biology*, *94*(2), 146–150. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.101>

- Kirwan, J. ;, Sacks, J., & Nieuwoudt, Stephan. (2017). The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.*, *84*(7), 15–21.  
<https://doi.org/doi:10.3949/ccjm.84.s1.03>.
- Ko, S. H., & Kim, H. S. (2020). Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients*, *12*(1).  
<https://doi.org/10.3390/nu12010202>
- Kokkinos, P. F., Faselis, C., Myers, J., Panagiotakos, D., & Doulas, M. (2013). Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *The Lancet*, *381*(9864), 394–399.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61426-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61426-3)
- Lagranha, C. J., Silva, T. L. A., Silva, S. C. A., Braz, G. R. F., da Silva, A. I., Fernandes, M. P., & Sellitti, D. F. (2018). Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain. *Life Sciences*, *192*, 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.043>
- Lanas, F., Serón, P., & Lanas, A. (2013). Coronary heart disease and risk factors in Latin America. *Global Heart*, *8*(4), 341–348.  
<https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.11.005>
- Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C., & Sowers, J. R. (2014). Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *43*(1), 103–122.  
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>
- Leeners, B., Geary, N., Tobler, P. N., & Asarian, L. (2017). Ovarian hormones and obesity. *Human Reproduction Update*, *23*(3), 300–321.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmw045>
- Lin, Y.-Y., & Lee, S.-D. (2018). Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(9), 2523. <https://doi.org/10.3390/ijms19092523>
- Liu, F., Chen, G., Huo, W., Wang, C., Liu, S., Li, N., Mao, S., Hou, Y., Lu, Y., & Xiang, H. (2019). Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-

analysis. *Environmental Pollution*, 252, 1235–1245.

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.06.033>

- Lopez-de-Andrés, A., Jiménez-Trujillo, M. I., Hernández-Barrera, V., de Miguel-Yanes, J. M., Méndez-Bailón, M., Perez-Farinos, N., de Burgos Lunar, C., Cárdenas-Valladolid, J., Salinero-Fort, M. Á., Jiménez-García, R., & Carrasco-Garrido, P. (2015). Trends in the prevalence of depression in hospitalized patients with type 2 diabetes in Spain: Analysis of hospital discharge data from 2001 to 2011. *PLoS ONE*, 10(2), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117346>
- Lyra, R., Oliveira, M., Lins, D., Cavalcanti, N., Gross, J. L., Maia, F. F. R., Araújo, L. R., Yafi, M., Guimarães, F. P. D. M., Takayanagui, A. M. M., Lucena, J. B. D. S., Golbert, A., Campos, M. A. a., Saúde, M. da, Sartorelli, D. S., Franco, L. J., Prevenção, E., & Marcondes, J. a. M. (2020). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo2*, 5(3), 1–491.
- Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., Sharma, C., & MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 359(j4849). <https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
- Makovski, T. T., Schmitz, S., Zeegers, M. P., Stranges, S., & van den Akker, M. (2019). Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 53(April), 100903. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.005>
- Malachias, M., Souza, W., Plavnik, F., Rodrigues, C., Brandão, A., Neves, M., Bortolotto, L., Franco, R., Poli-de-Figueiredo, C., Jardim, P., Amodeo, C., Barbosa, E., Koch, V., Gomes, M., Paula, R., Póvoa, R., Colombo, F., Ferreira Filho, S., Miranda, R., ... Moreno Júnior, H. (2016). 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. In *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Vol. 107). <https://doi.org/10.5935/abc.2013S010>
- Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, 21, 51–66. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.12.008>

- Marengoni, A., von Strauss, E., Rizzuto, D., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2009). The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons. A community-based, longitudinal study. *Journal of Internal Medicine*, 265(2), 288–295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02017.x>
- Masala, G., Bendinelli, B., Occhini, D., Bruno, R. M., Caini, S., Saieva, C., Ungar, A., Ghiadoni, L., & Palli, D. (2017). Physical activity and blood pressure in 10,000 Mediterranean adults: The EPIC-Florence cohort. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(8), 670–678. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.003>
- Mauvais-Jarvis, F., Manson, J. A. E., Stevenson, J. C., & Fonseca, V. A. (2017). Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: Evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocrine Reviews*, 38(3), 173–188. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1146>
- Mercuro, G., Podda, A., Pitzalis, L., Zoncu, S., Mascia, M., Melis, G. B., & Rosano, G. M. C. (2000). Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *American Journal of Cardiology*, 85(6), 787–789. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00865-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00865-6)
- Midão, L., Giardini, A., Menditto, E., Kardas, P., & Costa, E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 78, 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.018>
- Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., Reynolds, K., Chen, J., & He, J. (2016). Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*, 134(6), 441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16(April). <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Mogarekar, M. R., & Kulkarni, S. K. (2015). Small Dense Low Density Lipoprotein Cholesterol, Paraoxonase 1 and Lipid Profile in Postmenopausal Women: Quality or Quantity? *Archives of Medical Research*, 46(7), 534–538. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.08.007>

- Molony, E., & Duncan, C. (2016). Income, Wealth and Health Inequalities — A Scottish Social Justice Perspective. *AIMS Public Health*, 3(2), 255–264.  
<https://doi.org/10.3934/publichealth.2016.2.255>
- Moxey, E. D., Connor, J. P. O., Ph, D., & Novielli, K. D. (2003). Prescription Drug Use in the Elderly : A Descriptive Analysis. *Health Care Financ Rev.*, 24(4), 127–141.
- Naci, H., Salcher-konrad, M., Dias, S., Blum, M. R., Sahoo, S. A., Nunan, D., & Ioannidis, J. P. A. (2018). How does exercise treatment compare with antihypertensive medications ? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *British Journal of Sports Medicine*, 1–12.  
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099921>
- NCD Risk Factor Collaboration. (2020). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature*, 582(4 June 2020), 73–77.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2338-1>
- Nelson, L. R., & Bulun, S. E. (2001). Estrogen production and action. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(3), S116–S124.  
<https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117432>
- Neves, V. F. C., Silva de Sá, M. F., Gallo, L., Catai, A. M., Martins, L. E. B., Crescêncio, J. C., Perpétuo, N. M., & Silva, E. (2007). Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(4), 491–499.  
<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2007000400007>
- Nguyen, T. M., Thanh, T., Do, T., & Tran, T. N. (2020). Exercise and Quality of Life in Women with Menopausal Symptoms : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health Review*, 17(19), 7049.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijerph17197049>
- Nilson, E. A. F., Andrade, R. da C. S., Brito, D. A. de, & Michele Lessa de, O. (2019). Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, 1.  
<https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.32>

- Novella, S., Pérez-Cremades, D., Mompeón, A., & Hermenegildo, C. (2019). Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. *Journal of Physiology*, *597*(19), 4873–4886. <https://doi.org/10.1113/JP278063>
- Nunes, B. P., Chiavegatto Filho, A. D. P., Pati, S., Cruz Teixeira, D. S., Flores, T. R., Camargo-Figuera, F. A., Munhoz, T. N., Thumé, E., Facchini, L. A., & Rodrigues Batista, S. R. (2017). Contextual and individual inequalities of multimorbidity in Brazilian adults: A cross-sectional national-based study. *BMJ Open*, *7*(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015885>
- O'Connor, K., Holman, D. J., & Wood, J. W. (2001). Menstrual Cycle Variability and the Perimenopause. *American Journal of Human Biology*, *478*(Jul-Aug 2001), 465–478. <https://doi.org/10.1002/ajhb.1078>
- Opio, J., Croker, E., Odongo, G. S., Attia, J., Wynne, K., & McEvoy, M. (2020). Metabolically healthy overweight/obesity are associated with increased risk of cardiovascular disease in adults, even in the absence of metabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Reviews*, *21*(12), 1–13. <https://doi.org/10.1111/obr.13127>
- Palladino, R., Lee, J. T., Ashworth, M., Triassi, M., & Millett, C. (2016). Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: Evidence from 16 European countries. *Age and Ageing*, *45*(3), 431–435. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw044>
- Park, S., Kim, J., & Lee, J. (2021). Effects of Exercise Intervention on Adults with Both Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Nursing*, *36*(1), 23–33. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000651>
- Paschou, S. A., Marina, L. v., Spartalis, E., Anagnostis, P., Alexandrou, A., Goulis, D. G., & Lambrinoudaki, I. (2019). Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas*, *126*(May), 69–72. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.05.003>
- Payne, R. A. (2016). The epidemiology of polypharmacy. *Clinical Medicine*, *16*(5), 465–469. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-465>

- Pescatello, L. S., MacDonald, H. V., Lamberti, L., & Johnson, B. T. (2015). Exercise for Hypertension: A Prescription Update Integrating Existing Recommendations with Emerging Research. *Current Hypertension Reports, 17*(11).  
<https://doi.org/10.1007/s11906-015-0600-y>
- Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G. D., & Catapano, A. L. (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology, 18*(10), 689–700.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4>
- Porto, S. M., Ugá, M. A. D., & da Silva Moreira, R. (2011). Uma análise da utilização de serviços de saúde por sistema de financiamento: Brasil 1998-2008. *Ciencia e Saude Coletiva, 16*(9), 3795–3806. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011001000015>
- Puhl, R. M., Moss-Racusin, C. A., Schwartz, M. B., & Brownell, K. D. (2008). Weight stigmatization and bias reduction: Perspectives of overweight and obese adults. *Health Education Research, 23*(2), 347–358. <https://doi.org/10.1093/her/cym052>
- Rudnicka, E., Napiera, P., Pod, A., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas, 139*(January), 6–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
- Ryan, K. J. (1982). Biochemistry of aromatase: Significance to female reproductive physiology. *Cancer Research, 42*(8 Suppl.), 3342–3345.
- SantoMauro Junior, A. C., Ugolini, M. R., SantoMauro, A. T., & Souto, R. P. (2008). Metformina e AMPK: Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 52*(1), 120–125. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000100017>
- Santos, L. P., Moraes, R. S., Vieira, P. J. C., Ash, G. I., Waclawovsky, G., Pescatello, L. S., & Umpierre, D. (2016). Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: A crossover trial. *Journal of Hypertension, 34*(7), 1317–1324.  
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000961>
- Schwingshackl, L., Dias, S., & Hoffmann, G. (2015). Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese



- participants: A systematic review and network meta-analysis. *Systematic Reviews*, 3(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-130>
- Shad, B., Ashouri, A., Hasandokht, T., Rajati, F., Salari, A., Naghshbandi, M., & Mirbolouk, F. (2017). Effect of multimorbidity on quality of life in adult with cardiovascular disease: A cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0820-8>
- Shifren, J. L., Gass, M. L. S., Kagan, R., Kaunitz, A. M., Liu, J. H., Pinkerton, J. A. v., Schnatz, P. F., Stuenkel, C. A., Allam, S. H., Allen, R. H., Bachmann, G. A., Merz, C. N. B., Bergfeld, W. F., Block, J. A., Clarkson, T. B., Clayton, J. A., Cwiak, C., Davis, S. R., Diab, D., ... Schiff, I. (2014). The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*, 21(10), 1038–1062. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000319>
- Silva, H., Hernandez-Hernandez, R., Vinueza, R., Velasco, M., Boissonnet, C. P., Escobedo, J., Silva, H. E., Pramparo, P., & Wilson, E. (2010). Cardiovascular risk awareness, treatment, and control in urban Latin America. *American Journal of Therapeutics*, 17(2), 159–166. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181a84ec5>
- Simkin-Silverman, L. R., Wing, R. R., Boraz, M. A., & Kuller, L. H. (2003). Lifestyle intervention can prevent weight gain during menopause: {Results} from a 5-year randomized clinical trial. *Ann. Behav. Med.*, 26(3), 212–220. [https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2603\\_06](https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2603_06)
- Singh, G. M., Danaei, G., Pelizzari, P. M., Lin, J. K., Cowan, M. J., Stevens, G. A., Farzadfar, F., Khang, Y. H., Lu, Y., Riley, L. M., Lim, S. S., & Ezzati, M. (2012). The age associations of blood pressure, cholesterol, and glucose: Analysis of health examination surveys from international populations. *Circulation*, 125(18), 2204–2211. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058834>
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P. H., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>

- Slopien, R., Wender-Ozegowska, E., Rogowicz-Frontczak, A., Meczekalski, B., Zozulinska-Ziolkiewicz, D., Jaremek, J. D., Cano, A., Chedraui, P., Goulis, D. G., Lopes, P., Mishra, G., Mueck, A., Rees, M., Senturk, L. M., Simoncini, T., Stevenson, J. C., Stute, P., Tuomikoski, P., Paschou, S. A., ... Lambrinoudaki, I. (2018). Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*, *117*, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>
- Smith, S. M., Wallace, E., O'Dowd, T., & Fortin, M. (2016). Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006560.pub3>
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2010). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *95*(1 SUPPL. 1), 1–4. <https://doi.org/10.1590/s0101-28002010000500003>
- Stanford, F. C., Cena, H., Biino, G., Umoren, O., Jimenez, M., Freeman, M. P., Shadyab, A. H., Wild, R. A., Womack, C. R., Banack, H. R., & Manson, J. A. E. (2020). The association between weight-promoting medication use and weight gain in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Menopause (New York, N.Y.)*, *27*(10), 1117–1125. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001589>
- Stefanska, A., Bergmann, K., & Sypniewska, G. (2015). Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. In *Advances in Clinical Chemistry* (1st ed., Vol. 72). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001>
- Stopa, S. R., Carvalho, D., Nascimento, C., & Monteiro, I. (2017). Acesso e uso de serviços de saúde pela população brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Revista de Saúde Pública*, *51*(1), 1s–11s.
- Swift, D. L., McGee, J. E., Earnest, C. P., Carlisle, E., Nygard, M., & Johannsen, N. M. (2018). The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *61*(2), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.014>

- Tatsumi, Y., & Ohkubo, T. (2017). Hypertension with diabetes mellitus: Significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertension Research*, *40*(9), 795–806. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.67>
- Tolonen, H., Keil, U., Ferrario, M., Evans, A., Hobbs, M. S. T., Jamrozik, K., Thompson, P. L., Armstrong, B. K., Dobson, A., Leeder, S., Alexander, H., Heller, R., de Backer, G., de Henauw, S., de Bacquer, D., de Craene, I., van der Haegen, M. R., de Maeyer, M., Bellemans, M., ... Mocalelli, P. (2005). Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: Results from the WHO MONICA project. *International Journal of Epidemiology*, *34*(1), 181–192. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi056>
- Valderas, J. M., Mercer, S. W., & Fortin, M. (2011). Research on Patients with Multiple Health Conditions: Different Constructs, Different Views, One Voice. *Journal of Comorbidity*, *1*(1), 1–3. <https://doi.org/10.15256/joc.2011.1.11>
- Venkitachalam, L., Wang, K., Porath, A., Corbalan, R., Hirsch, A. T., Cohen, D. J., Smith, S. C., Ohman, E. M., Steg, P. G., Bhatt, D. L., & Magnuson, E. A. (2012). Global variation in the prevalence of elevated cholesterol in outpatients with established vascular disease or 3 cardiovascular risk factors according to national indices of economic development and health system performance. *Circulation*, *125*(15), 1858–1869. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064378>
- Visscher, T. L. S., Lakerveld, J., Olsen, N., Küpers, L., Ramalho, S., Keaver, L., Brei, C., Bjune, J. I., Ezquerro, S., & Yumuk, V. (2017). Perceived Health Status: Is Obesity Perceived as a Risk Factor and Disease? *Obesity Facts*, *10*(1), 52–60. <https://doi.org/10.1159/000457958>
- Wakefield, M. A., Loken, B., & Hornik, R. C. (2010). Use of mass media campaigns to change health behaviour. *The Lancet*, *376*(9748), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60809-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60809-4)
- Wallace, E., Salisbury, C., Guthrie, B., Lewis, C., Fahey, T., & Smith, S. M. (2015). Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*, *350*(jan20 2), h176–h176. <https://doi.org/10.1136/bmj.h176>

- Wang, Y., & Xu, D. (2017). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*, *16*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>
- Ward, K., & Deneris, A. (2018). An Update on Menopause Management. *Journal of Midwifery and Women's Health*, *63*(2), 168–177. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12737>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., & Dominiczak, A. (2018). ESC/for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial. *J. Hipertens*, *36*(10), 1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH>.
- World Health Organization. (2013). GLOBAL ACTION PLAN FOR THE PREVENTION AND CONTROL OF NONCOMMUNICABLE DISEASES 2013-2020. *GENEVA WHO*, *55*. <https://doi.org/10.3390/soc7020010>
- World Health Organization. (2018). World Health Statistics 2018. In *Director* (Vol. 15, Issue April). <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2004.3.66178>
- World Health Organization. (2021). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Wu, L., Chen, R., Ma, D., Zhang, S., Walton-Moss, B., & He, Z. (2014). Effects of lifestyle intervention improve cardiovascular disease risk factors in community-based menopausal transition and early postmenopausal women in China. *Menopause*, *21*(12), 1263–1268. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000248>
- Xu, X., Mishra, G. D., & Jones, M. (2017a). Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Research Reviews*, *37*, 53–68. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.003>
- Xu, X., Mishra, G. D., & Jones, M. (2017b). Mapping the global research landscape and knowledge gaps on multimorbidity: A bibliometric study. *Journal of Global Health*, *7*(1), 1–11. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.010414>

Yaribeygi, H., Atkin, S. L., Simental-Mendía, L. E., & Sahebkar, A. (2019). Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *Journal of Cellular Physiology*, 234(8), 12385–12392. <https://doi.org/10.1002/jcp.28066>

## ESTUDO 1

---

# RELATIONSHIP BETWEEN RISK FACTORS AND MULTIMORBIDITY PATTERNS IN CLIMACTERIC WOMEN WITH HYPERTENSION

Juliane Gonçalves Costa Dechichi<sup>1</sup>, Julia Buiatte Tavares<sup>1</sup>, Aline Keli de Oliveira<sup>1</sup>, Ana Clara Ribeiro Cunha<sup>1</sup>, Juliana Cristina Silva<sup>1</sup>, Guilherme Morais Puga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology, Physical Education and Physical Therapy Department, Federal University of Uberlândia, Uberlândia-MG, 38400-678, Brazil.

**Status:** não publicado.

## ABSTRACT

**Objectives:** To verify the association between multimorbidity risk factors and their disease patterns in climacteric women with arterial hypertension. **Methods:** This is a cross-sectional study analyzing data from 1,003 climacteric women over 40 years of age in medical care at Basic Health Units in Brazil. The primary outcome was a relationship between risk factors for the co-occurrence of  $\geq 2$  and  $\geq 3$  chronic diseases. As a secondary outcome, the relationship between factors associated with patterns of cardiometabolic, musculoskeletal and neuropsychological diseases was understood. **Results:** In the adjusted analysis, the risk factors for multimorbidity ( $\geq 2$ ) were postmenopausal women (OR: 2.17; 95%CI: 1.05-4.48), older than 70 years (OR: 2.85; 95%CI: 1.16-6.99) and for  $\geq 3$  chronic diseases, over 60 years old (OR: 2.16; 95%CI: 1.07-4.36) and with a BMI classified as obesity II or higher (OR: 1.90; 95%CI: 1.18-3.04). The cardiometabolic pattern was the most associated with arterial hypertension, with a frequency of 86%, affecting women over 50 years of age (OR: 2.10; 95% CI: 1.10-3.98) and BMI classified as obesity grade I or upper (OR: 2.30; 95%CI: 1.36 - 3.89). The pattern of musculoskeletal disorders associated with hypertension was higher in postmenopausal women (OR: 2.41; 95%CI: 1.05 - 5.51) and with obesity grade I or higher (OR: 1.92; 95%CI: 1.08-3.43). The pattern of neuropsychological diseases was not associated with risk factors. 86% of the women had arterial hypertension associated with at least one more condition, and dyslipidaemia was the most frequent with 50%, followed by type 2 diabetes (37%) and thyroid disorders (18%). **Conclusion:** Women with arterial hypertension are more likely to develop multimorbidity in the postmenopausal period, aged over 60 years, with obesity and other cardiometabolic pattern conditions associated with arterial hypertension.

**Keywords:** Multiple chronic diseases, Cardiometabolic diseases; Menopause; Arterial hypertension.

## INTRODUCTION

Multimorbidity is defined, according to WHO, as the co-occurrence of two or more chronic medical conditions in a person and includes physical and mental health conditions (Rudnicka et al., 2020). The coexistence of multiple chronic diseases is a growing problem and a global challenge for health systems, with complexity for both health professionals and researchers (Xu et al., 2017).

People with multiple chronic diseases have total costs 5.5 times higher and each additional chronic condition was associated with an increase of 3.2 visits and 33% in costs. In addition, they have a greater number of medical appointments, with an annual average of 15.7 compared to 4.4 in the non-multimorbid sample, and also greater use of medications, polypharmacy being quite common among these patients (Bähler et al., 2015; Midão et al., 2018).

In Brazil, multimorbidity affects 1 in every 5 adults with two or more chronic diseases and one in every ten has more than three diseases, which represents more than 43 million and 20 million Brazilians, respectively. The prevalence varies among the regions of the country, with the South and Southeast regions having the highest rates. The states of Santa Catarina and Rio Grande do Sul have a prevalence of 26% to 29% for >2 diseases, followed by Paraná, São Paulo and Rio de Janeiro 23% to 25% (Nunes et al., 2017).

Of the diseases reported, arterial hypertension (22.3%), spinal problems (19%) and dyslipidemia (8.4%) were the most prevalent diseases, however, with different patterns between men and women (Nunes et al., 2017). In the study by Araújo et al. (Araujo et al., 2018), the factor with the greatest strength of association in women was heart disease, while in men, an association was identified in two groups, and lung disease was the disease with higher factor loading.

Blood pressure levels and prevalence of hypertension increase with age in both sexes, but the increase in BP per decade is greater in women, being 4.7mmHg for men and 8.1 mmHg for women (Singh et al., 2012). Due to changes resulting from hypoestrogenism, added to aging and lifestyle factors, more and more climacteric women are presenting multiple chronic diseases and the menopausal status factor may be a factor that differentiates the appearance of these diseases (Navarro-Pardo et al., 2018; Tostes et al., 2003).



Women have a different prevalence, risk factors and disease pattern than men, and studies that analyse this population in greater depth are extremely important. Hypertension is the most frequent chronic disease in this population, therefore, in addition to understanding how many and which diseases, it is necessary to understand which are the most frequent associations, which patterns and their specific risk factors based on more prevalent diseases, such as hypertension. Therefore, the aim of this study is to recognize the associated disease patterns and the specific risk factors for each pattern.

## **METHODS**

### **Study Design**

This is a cross-sectional study in the sample of the urban female population over 40 years old registered in the Hyperdia Program and undergoing medical follow-up at Basic Health Units (UBS) in the city of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. The study was carried out by the Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology at the Faculty of Physical Education of the Federal University of Uberlândia, Brazil and approved by the Ethics for Studies in Humans (CAEE: 47905521.9.0000.5152).

### **Variables and Data Collection**

Multimorbidity was evaluated by two cut-off points as per the literature (Fortin et al., 2012; Nunes et al., 2017):  $\geq 2$  and  $\geq 3$  morbidities, with medical diagnosis in the medical record, with or without drug treatment, in the three disease patterns: cardiometabolic disease (diabetes, dyslipidemias, obesity, heart disease - heart attack, angina, heart failure or others – brain stroke, asthma or asthmatic bronchitis, cancer, chronic kidney disease, thyroid disorders), musculoskeletal (arthrosis, arthritis or rheumatism, osteoporosis, osteopenia, vertebral or discotheque problems); e neuropsychological disorders (depression, general anxiety disorder, bipolar and mood disorder, Alzheimer's disease, epilepsy, schizophrenia).

The independent variables were: Age group (40 to 49 years; 50 to 59 years; 60 to 69 years; 70 above); Menopausal Status (pre- or post-menopausal); Body Mass Index (BMI) (Normal – until 24,9 kg/m<sup>2</sup>, overweight; 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>, obesity I; 30 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>, obesity II above –  $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>); Pattern of disease associated with hypertension (cardiometabolic; neuropsychological; musculoskeletal).

### **Statistical Analysis**

To verify the association between the outcome and the exposure variables, the binary logistic regression was used, carried out in the Stata 14.0 software and a  $p < 0.05$

was adopted. The outcome was the presence of multimorbidity ( $\geq 2$  and  $\geq 3$  diseases) and disease pattern (cardiometabolic, neuropsychological and musculoskeletal). Exposure factors were considered: age group, BMI classification and menopause status.

The sample size was complete according to the formula presented by Tabachnick (2019) (Tabachnick & Fidell, 2019) which takes into account the number of explanatory variables to be included in the model:  $N = 50 + 8m$  ( $m$  is o number of explanatory variables); Given that  $m = 3$ , a minimum of 74 women studied will be recruited into this study.

## RESULTS

We analyzed 1003 forms of climacteric women over 40 years old, with a mean age of  $63 \pm 10$  years, and among postmenopausal women that contained information about time after menopause, a mean menopause age of 49 years was found. The sample information is described in table 1. The frequency of multimorbidity for  $\geq 2$  and  $\geq 3$  chronic diseases was 84% and 60%, respectively, with the cardiometabolic pattern being the most associated with hypertension with a frequency of 86% and polypharmacy (4 or more drugs) present in 64% of the sample. Of the diseases reported, dyslipidaemia was the most frequent with 50%, followed by type 2 diabetes (37%) and thyroid disorders (18%).

**Table 1.** Sample characteristics (n=1003).

Age group	%	n
40 - 49	14	142
50 - 59	27	270
60 - 69	29	294
$\geq 70$ years	30	297
<b>Menopause Status</b>		
No	17	167
Yes	83	814
<b>Medication</b>		
0 to 3 medications	36	357
4 to 6 medications	41	414
7 above	23	232
<b>Body Mass Index</b>		
Normal	18	156
Overweight	34	283
Obesity I	26	217
Obesity II above	22	188

Number of diseases		
Only HT	16	159
2 or more diseases	84	844
3 or more diseases	60	601
Multimorbidity Pattern (n=844)		
HT + Cardiometabolic	86	728
HT + Neuropsychological	38	318
HT + Musculoskeletal	24	198
HT + 3 patterns	5	43
Most Frequent Illnesses		
Dyslipidemias	50	501
Type 2 Diabetes	37	370
Thyroid Disorders	18	180
General Anxiety Disorder	14	139
Depression	12	123
Arthrosis/Arthritis	10	101

HT: hypertension.

In table 2, menopause status and age were associated ( $p < 0.05$ ) with the occurrence of multimorbidity for  $\geq 2$  diseases, but without association with BMI. However, in the adjusted analysis, the association between menopause status and the age group of 70 years and above was maintained, with postmenopausal women having a 2.17 times greater chance of being affected by multimorbidity and 5.66 times for people aged 70 years or above.

**Table 2.** Logistic regression using multimorbidity ( $\geq 2$  diseases) as the outcome and age group and BMI classification variables as exposure variables.

Multimorbidity ( $\geq 2$ diseases) Variables	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis	
	OR (CI-95%)	p	OR (CI-95%)	p
<b>Menopause Status</b>				
No	1		1	
Yes	3.85 (2.62 - 5.67)	<0.01	2.17 (1.05 - 4.48)	0.04
<b>Age Group</b>				
40 - 49 years	1		1	
50 - 59 years	2.39 (1.51 - 3.79)	<0.01	1.63 (0.79 - 3.39)	0.19
60 - 69 years	4.15 (2.53 - 6.83)	<0.01	1.92 (0.81 - 4.56)	0.14
$\geq 70$ years	5.66 (3.34 - 9.62)	<0.01	2.85 (1.16 - 6.99)	0.02
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Normal	1		1	
Overweight	1.29 (0.75 - 2.22)	0.92	1.41 (0.80 - 2.48)	0.29
Obesity I	1.16 (0.66 - 2.03)	0.61	1.48 (0.81 - 2.69)	0.20
Obesity II above	1.14 (0.64 - 2.04)	0.65	1.61 (0.87 - 2.99)	0.13

In table 3, the menopause status and age group were associated ( $p < 0.05$ ) with the occurrence of multimorbidity for  $\geq 3$  diseases, but without association with BMI. However, in the adjusted analysis, the BMI of at least grade I obesity and the age groups above 60 years remained with an association. Women between 60 and 69 years old and over 70 years old have a 2.16- and 3.25-times greater chance of being affected by multimorbidity, respectively. On the other hand, women who have a BMI of at least grade I obesity have a 1.90 times greater chance of multimorbidity for  $\geq 3$  diseases.

**Table 3.** Logistic regression using multimorbidity ( $\geq 3$  diseases) as the outcome and age group and BMI classification variables as exposure variables.

<b>Multimorbidity (<math>\geq 3</math> diseases)</b>	<b>Unadjusted Analysis</b>		<b>Adjusted Analysis</b>	
	OR (CI-95%)	p	OR (CI-95%)	p
<b>Menopause Status</b>				
No	1		1	
Yes	3.29 (2.33 - 4.64)	<0.01	1.75 (0.96 - 3.19)	0.06
<b>Age Group</b>				
40 - 49 years	1		1	
50 - 59 years	2.20 (1.45 - 3.35)	<0.01	1.60 (0.85 - 3.00)	0.15
60 - 69 years	3.68 (2.41 - 5.61)	<0.01	2.16 (1.07 - 4.36)	0.03
$\geq 70$ years	4.66 (3.04 - 7.14)	<0.01	3.25 (1.59 - 6.63)	<0.01
<b>Body Mass Index</b>				
Normal	1		1	
Overweight	0.92 (0.62 - 1.37)	0.69	0.98 (0.64 - 1.49)	0.91
Obesity I	1.18 (0.77 - 1.79)	0.46	1.42 (0.91 - 2.23)	0.12
Obesity II above	1.37 (0.88 - 2.14)	0.16	1.90 (1.18 - 3.04)	<0.01

Table 4 shows the adjusted results of the logistic regression in which the outcome is the association of arterial hypertension with the analysed disease patterns (cardiometabolic, neuropsychological and musculoskeletal). Factors have been shown to be associated in different ways according to the pattern of disease associated with HT.

The menopause status factor was only associated with musculoskeletal diseases, in which postmenopausal women with hypertension are 2.41 times more likely to develop musculoskeletal diseases when compared to premenopausal women. The age group factor showed an association only with cardiometabolic diseases in which an increasing risk was demonstrated with each increased decade, ranging from 2.10 for 50 to 59 years, 4.28 for

60 to 69 years and 6.15 for women over 70 years. The BMI, on the other hand, proved to be a risk factor for the development of patterns of cardiometabolic and musculoskeletal diseases associated with HT, being 2.30 and 1.71 for obesity grade I and grade II above, respectively for cardiometabolic diseases and 1.92, 2.34 times more likely to develop musculoskeletal diseases.

**Table 4.** Logistic regression using cardiometabolic, neuropsychological and musculoskeletal disease patterns as an outcome.

	Cardiometabolic		Neuropsychological		Musculoskeletal	
	OR (CI-95%)	p	OR (CI-95%)	p	OR (CI-95%)	p
<b>Menopause Status</b>						
No	1		1		1	
Yes	1.43 (0.77 - 2.66)	0.261	0.98 (0.52 - 1.85)	0.06	2.41 (1.05 - 5.51)	0.04
<b>Age Group</b>						
40 - 49 years	1		1		1	
50 - 59 years	2.10 (1.10 - 3.98)	0.02	0.91 (0.47 - 1.77)	0.79	1.25 (0.52 - 3.00)	0.61
60 - 69 years	4.28 (2.05 - 8.97)	<0.01	0.72 (0.35 - 1.51)	0.38	0.86 (0.34 - 2.19)	0.75
> 70 years	6.15 (2.86 - 13.24)	<0.01	0.91 (0.43 - 1.90)	0.80	1.08 (0.42 - 2.75)	0.87
<b>Body Mass Index</b>						
Normal	1		1		1	
Overweight	1.41 (0.88 - 2.26)	0.15	0.93 (0.61 - 1.42)	0.76	1.59 (0.91 - 2.79)	0.10
Obesity I	2.30 (1.36 - 3.89)	<0.01	0.63 (0.39 - 1.00)	0.05	1.92 (1.08 - 3.43)	0.03
> Obesity II	1.71 (1.02 - 2.88)	0.04	1.04 (0.66 - 1.65)	0.86	2.34 (1.30 - 4.24)	<0.01

## DISCUSSION

This study investigated risk factors for multimorbidity ( $\geq 2$  and  $\geq 3$  chronic diseases) and disease patterns in hypertensive women. In the adjusted analysis, we found an association between multimorbidity, menopause status and age group for  $\geq 2$  diseases and age group and BMI for  $\geq 3$  diseases. In terms of disease patterns, the age group and BMI showed an association with the pattern of cardiometabolic diseases, while for musculoskeletal diseases, the status of menopause, age group and BMI were considered a risk factor. There were no associations of risk factors with the pattern of neuropsychological illness.

In our study, we found the frequency of multimorbidity in 84% of the sample of hypertensive women over 40 years old. According to a study with the Brazilian population, women had a higher prevalence (96%) of arterial hypertension than men (79.5%) and were more affected by multimorbidity ( $\geq 2$  and  $\geq 3$  chronic diseases),

especially older and urban residents(Araujo et al., 2018). In addition to frequency, women had a different disease pattern from their male peers, in which the strongest association factor in women was heart disease, while in men, an association was identified in two groups, and the disease pulmonary disease was the disease with the highest factor loading(Araujo et al., 2018).

The increased incidence of cardiovascular disease in women, especially climacteric, is related to changes in the concentrations of the hormone estrogen, which plays an important role in cardiovascular control by reducing vascular resistance through the modulation of nitric oxide (NO), the main relaxation factor of the endothelium (Tostes et al., 2003), as well as increasing the synthesis of prostacyclin, an important vasodilator and inhibiting the synthesis of vasoconstrictors such as bradykinin(Novella et al., 2019). And in the postmenopausal period with reduced cardioprotective function, there is an increase in sympathetic activity and an increase in adrenergic vasoconstrictor responsiveness (Joyner et al., 2016). In our study, it was possible to verify the association of the menopausal status factor with multimorbidity, in which postmenopausal women were 2.17 times more likely to develop  $\geq 2$  diseases and 1.75 times more likely to develop  $\geq 3$  diseases when compared to premenopausal women.

In addition to the menopause status factor, older age groups (70 years above) were associated with multimorbidity 2.85 times more likely to have  $\geq 2$  diseases and 2.16 and 3.25 for  $\geq 3$  diseases (60 – 69 years and 70 years above). The aging process itself results in impairment of the functioning of cardiometabolic systems (Ungvari et al., 2018), but other factors also seem to have a considerable influence, such as socioeconomic factors, absence of healthy lifestyle habits and, for women, the time of menopause (Tang et al., 2016).

The study by Izumi et al. found a positive correlation between high BP (SBP and DBP) and time since menopause, with the association of these pressure changes being related to the time after menopause and not to the women's age per se. Therefore, a longer absence of female gonadal steroids represents an important factor contributing to increased blood pressure in older women (Izumi et al., 2007). Exposure has also been demonstrated in women who experience natural or surgical menopause at an earlier age to be at increased risk of developing cardiovascular disease (Zhu et al., 2020).

In our study, the pattern of cardiometabolic disease was the most associated with arterial hypertension, with a frequency of 86%, and among chronic conditions, dyslipidemia (50%), type 2 diabetes (37%) and thyroid disorders (18%). The similarity

between risk factors and pathophysiological mechanisms make individuals with hypertension, especially those with long-term illness, more likely to develop a second chronic condition (Tatsumi & Ohkubo, 2017). Mechanisms such as inappropriate activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, systemic inflammation, inefficient insulin vasodilation, increased activation of the sympathetic nervous system, oxidative stress secondary to excessive production of reactive oxygen species (ROS) are shared between the diseases of high blood pressure and diabetes type 2, for example (Sowers, 2013).

Postmenopausal women were 2.41 times more likely to have the pattern of musculoskeletal disease associated with arterial hypertension, as well as increasing the BMI classification, grade 1 obesity ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) increases the risk from 1.92 to 2.34 times more likely with BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$ . Because it has receptors located in the tissues of the joint components, estrogen plays a relevant role in maintaining homeostasis and protecting the development of osteoarthritis and osteoporosis, regulating the activity and expression of the main signalling molecules in several different pathways (Roman-blas et al., 2009).

Even in the absence of injury, the properties of joint tissues undergo adaptive changes with age, genetics, sex (hormones) and environment (biological, mechanical) and added to the hypoestrogenism resulting from menopause, excess body fat results in the presence of two factors that will compromise the articular and bone tissues. Obesity generates a mechanical stress represented by the abnormal load on the joints, resulting in an inflammatory state and other degenerations such as cartilage erosion, microcapillary rupture and microstructure change (Sun Rujia et al., 2021).

Despite the concept of multimorbidity being used worldwide in studies, its measurement still faces difficulties in terms of standardization. The use of climbs or disease counting are the ways used to structure and study this condition, but as they are still divergent, it has limited comparisons between studies or even in the prevalences between different populations (Diederichs et al., 2011; Nicholson et al., 2019; Xu et al., 2017). However, when analyzed also by disease pattern, it is possible to understand not only the amount of coexisting diseases but also which combinations of specific diseases and characteristics of a given population, in addition to, in the future, assisting in the development of guidelines and public policies, guiding the treatment, avoid duplication of care, increase treatment adherence and enhance disease management (Barnett et al., 2012; Xu et al., 2017).

Some limitations of the study must be addressed. Although all morbidities were confirmed through medical diagnosis, we did not have access to the duration of the disease and, in the case of women with multimorbidities, we cannot say that arterial hypertension was a primary condition or secondary to other conditions. In addition, information such as physical activity level and smoking were not analyzed and we did not assess the contextual determinants at the socioeconomic level that may produce important complementary associations about multimorbidity.

## CONCLUSION

Women with arterial hypertension are more likely to develop multimorbidity in the postmenopausal period, aged over 60 years, with obesity and other cardiometabolic pattern conditions associated with arterial hypertension.

## REFERENCES

- Araujo, M. E. A., Silva, M. T., Galvao, T. F., Nunes, B. P., & Pereira, M. G. (2018). Prevalence and patterns of multimorbidity in Amazon Region of Brazil and associated determinants: A cross-sectional study. *BMJ Open*, *8*(11). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023398>
- Bähler, C., Huber, C. A., Brüngger, B., & Reich, O. (2015). Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: A claims data based observational study. *BMC Health Services Research*, *15*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-0698-2>
- Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*, *380*(9836), 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
- Diederichs, C., Berger, K., & Bartels, D. B. (2011). The measurement of multiple chronic diseases - A systematic review on existing multimorbidity indices. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *66 A*(3), 301–311. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq208>
- Fortin, M., Stewart, M., Poitras, M. E., Almirall, J., & Maddocks, H. (2012). A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Annals of Family Medicine*, *10*(2), 142–151. <https://doi.org/10.1370/afm.1337>
- Izumi, Y., Matsumoto, K., Ozawa, Y., Kasamaki, Y., & Shinndo, A. (2007). Effect of Age at Menopause on Blood Pressure in Postmenopausal Women. *American Journal of Hypertension*, *20*, 1045–1050. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.04.019>



- Joyner, M. J., Wallin, B. G., & Charkoudian, N. (2016). Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Experimental Physiology*, *101*(3), 349–355.  
<https://doi.org/10.1113/EP085146>
- Midão, L., Giardini, A., Menditto, E., Kardas, P., & Costa, E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the Survey of Health, Aging and Retirement in Europe. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *78*, 213–220.  
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.018>
- Navarro-Pardo, E., Holland, C. A., & Cano, A. (2018). Sex hormones and healthy psychological aging in women. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*(JAN), 1–10.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00439>
- Nicholson, K., Almirall, J., & Fortin, M. (2019). The measurement of multimorbidity. *Health Psychology*, *38*(9), 783–790. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/hea0000793>
- Novella, S., Pérez-Cremades, D., Mompeón, A., & Hermenegildo, C. (2019). Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. *Journal of Physiology*, *597*(19), 4873–4886. <https://doi.org/10.1113/JP278063>
- Nunes, B. P., Chiavegatto Filho, A. D. P., Pati, S., Cruz Teixeira, D. S., Flores, T. R., Camargo-Figuera, F. A., Munhoz, T. N., Thumé, E., Facchini, L. A., & Rodrigues Batista, S. R. (2017). Contextual and individual inequalities of multimorbidity in Brazilian adults: A cross-sectional national-based study. *BMJ Open*, *7*(6).  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015885>
- Roman-blas, J. A., Castañeda, S., Largo, R., & Herrero-beaumont, G. (2009). Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Research & Therapy*, *14*, 1–14.  
<https://doi.org/10.1186/ar2791>
- Rudnicka, E., Napiera, P., Pod, A., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, *139*(January), 6–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
- Singh, G. M., Danaei, G., Pelizzari, P. M., Lin, J. K., Cowan, M. J., Stevens, G. A., Farzadfar, F., Khang, Y. H., Lu, Y., Riley, L. M., Lim, S. S., & Ezzati, M. (2012). The age associations of blood pressure, cholesterol, and glucose: Analysis of health examination surveys from international populations. *Circulation*, *125*(18), 2204–2211.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.058834>
- Sowers, J. R. (2013). Diabetes Mellitus and Vascular Surgery. *Hypertension*, *61*(1), 943–947. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612>
- Sun Rujia, A., Udduttula, A., Li, J., Liu, Y., & Ren, P. (2021). Cartilage tissue engineering for obesity-induced osteoarthritis : Physiology , challenges , and future prospects. *Journal of Orthopaedic Translation*, *26*(September 2020), 3–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.07.004>

- Tabachnick, B., & Fidell, L. (2019). Using Multivariate Statistics. In *Using Multivariate Statistics* (7th ed.). Pearson.
- Tang, K. L., Rashid, R., Godley, J., & Ghali, W. A. (2016). Association between subjective social status and cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *6*(3). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010137>
- Tatsumi, Y., & Ohkubo, T. (2017). Hypertension with diabetes mellitus: Significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertension Research*, *40*(9), 795–806. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.67>
- Tostes, R. C., Nigro, D., Fortes, Z. B., & Carvalho, M. H. C. (2003). Effects of estrogen on the vascular system. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *36*(9), 1143–1158. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2003000900002>
- Ungvari, Z., Tarantini, S., Donato, A. J., Galvan, V., Csiszar, A., Impairment, C., Program, N., City, O., City, O., Medical, A., City, C. L., City, S. L., Studies, A., & Antonio, S. (2018). Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res.*, *123*(7), 849–867. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.Mechanisms>
- Xu, X., Mishra, G. D., & Jones, M. (2017). Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Research Reviews*, *37*, 53–68. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.003>
- Zhu, D., Chung, H., Dobson, A. J., Brunner, E. J., Kuh, D., Greenwood, D. C., Hardy, R., Cade, J. E., Giles, G. G., Demakakos, P., Simonsen, M. K., Sandin, S., Weiderpass, E., & Mishra, G. D. (2020). Type of menopause , age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease : pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Human Reproduction*, *35*(8), 1933–1943. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa124>

## ESTUDO 2

---

# THE EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE/ACTIVITY ON BODY COMPOSITION OF INDIVIDUALS WITH CARDIOMETABOLIC MULTIMORBIDITY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Juliane Gonçalves Costa<sup>1</sup>, Igor Moraes Mariano<sup>1</sup>, Victor Hugo Carrijo<sup>1</sup>, Priscila Zuchinalli<sup>2</sup>, Guilherme Morais Puga<sup>1</sup>, Paula Aver Bretanha Ribeiro<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology, Physical Education and Physical Therapy Department, Federal University of Uberlândia, Uberlândia-MG, 38400-678, Brazil.

<sup>2</sup>Research Unit @CoeurLab, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM).

<sup>3</sup>Montreal Behavioural Medicine Centre (MBMC), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-NIM), Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada;

**Status:** não publicado.

## ABSTRACT

**Objectives:** The purpose of the present systematic review was to investigate the effects of physical exercise/activity on body mass index (BMI), waist circumference (WC) and body weight (BW) in individuals with cardiometabolic multimorbidity. **Methods and results:** The search was performed on Pubmed, Embase, Cinahl, Sportsdiscuss, and Prospero database from 2000 to April 20th, 2021 to investigate the benefits of exercise/activity intervention in people with cardiometabolic multimorbidity, defined as two or more chronic conditions, one being cardiometabolic. The following outcomes were explored: body mass index (BMI), waist circumference (WC) and body weight (BW). Methodological quality was assessed based on Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tool for Randomized Controlled Trials. **Results:** There were 4877 citations retrieved on the initial research. After full-text assessment, 5 studies were included in the meta-analysis. The total sample size was 297, with a mean age ranging from 53 to 71 years. The most common conditions reported in the 5 RCTs were type 2 diabetes (T2DM) in 4 studies, hypertension (HTN) in 3 studies, depression in 2 studies. The most common combination was T2DM + HTN in 3 studies. Physical exercise intervention was used in 4 studies (and 9 comparators) and physical activity in 1 study. Aerobic was the type of exercise most prescript (including comparators) (n=3), resistance (n=2) and Thai Chi in one study. The duration of exercise intervention varied from 12 weeks to 24 weeks, with total volume ranging from 1500 minutes to 3600 minutes and the most prescribed frequency was 3 times per week. We observed a significant mean difference of  $-1.44\text{kg/m}^2$  (95% CI:  $-2.34$  to  $-0.53$ ) in favour to physical exercise/activity intervention versus control in BMI and  $-3.73$  cm; 95% CI:  $-6.03$  to  $-1.44$ ) in WC. **Conclusions:** Our meta-analysis demonstrates that exercise/physical activity interventions have a significant effect on the body composition of individuals with cardiometabolic multimorbidity, with a reduction in body mass index and waist circumference.

**Keywords:** Multiple chronic conditions; Cardiometabolic disease; Physical capacity; Structured exercise; Physical activity recommendation.

## INTRODUCTION

Worldwide, more than 60% of the adult population has at least one chronic disease and 20% to 30% are affected by two or more chronic diseases, with cardiometabolic diseases being the most frequent and the main causes of death in the world. People with multiple chronic diseases have a greater chance of hospitalization, longer hospital stay, worse general health status, worse physical and mental function, and lower functional capacity, with an average risk of 50% functional decline with each additional condition (Palladino et al., 2016; Reiter-Brennan et al., 2021).

Among the non-pharmacological interventions with proven beneficial effects, the practice of physical exercise stands out as an adjuvant treatment and plays an important role in the prevention of cardiometabolic multimorbidity. The practice of a healthier lifestyle, including regular physical activity, was associated with up to 7.6 more years of life for women, improving the general health status of the individual, especially those with multimorbidity. While lower levels of physical activity were associated with increased prevalence of multimorbidity in women aged 16 to 24 years (Chudasama et al., 2020; MacMahon & The Academy of Medical Sciences, 2018)

The beneficial effects of physical exercise interventions were demonstrated in the review by Bricca et al, on quality of life outcomes, functional capacity and adverse effects in a population with multimorbidity (Bricca et al., 2020). However, new approaches to interventions with a multimorbid population are recommended, such as the use of disease patterns to limit the multiple combinations, in addition to interventions aimed at different aspects of the patient, in a multidirectional care (MacMahon & The Academy of Medical Sciences, 2018; Smith et al., 2021; Xu et al., 2017). Therefore, our review is necessary because it addresses the pattern of cardiometabolic disease as the study population and because it encompasses interventions with physical activity and physical exercises, associated or not with other non-drug interventions.

The aim of this review is to examine the effects of physical exercise/activity interventions (structured and unstructured) on body mass index, waist circumference and body weight in individuals with cardiometabolic multimorbidity.

## METHODS

This registered review (Costa et al., 2022) followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) statement and according to

recommendations for conducting systematic reviews in Joanna Briggs Institute manual for evidence synthesis (Joanna Briggs Institute, 2020; Page et al., 2021).

### **Inclusion criteria**

This study was a spin-off from a scoping review and aims to examine the existing evidence of interventions with physical activity or exercise in multimorbid populations. The outcomes of interest for this review were body composition parameters (objectively measured or self-reported body composition: body weight, body mass index, and waist circumference). The study population must be adults (>18 years), both sexes, and 100% of participants with two or more health conditions, at least one of which needed to be defined as cardiometabolic (eg, hypertension, heart failure, arterial disease coronary artery disease, peripheral arterial disease, diabetes, obesity, among others).

### **Search method**

First search was performed on 15/04/2020 and updated 09/04/2021. The studies were searched in the following electronic databases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Sportsdiscuss, and Prospero up to 04/2021. The syntax in details is in Appendix 1. We used a combination of index terms and keywords to search in titles and abstracts. Indexed terms were employed according to the database. Only full texts in English, Portuguese, French, Spanish or Italian were considered for inclusion. Publications of studies involving the topic of multimorbidity showed exponential growth from 2000 onwards, a period considered as a search restriction for this review (Xu et al., 2017).

All retrieved systematic reviews and included studies were cautiously screened for extra references, in order to identify eligible studies that had not been identified through the previous search strategy. Rayyan (Ouzzani et al., 2016) was used to manage records and data throughout the selection process.

### **Data extraction**

As this study is a spin-off of a scoping review, two rounds of screening were carried out, the first screening of existing evidence of interventions in multimorbid populations according to the objectives of the scoping review and the second round specific to this study, focusing only on interventions with physical activity or exercise. The database was created using reference management software (Endnote 8x, Clarivate TM) and, after excluding duplicates, five reviewers (JGCD, IMM, PZ, PABR and VHC) selected studies for inclusion criteria based on titles and abstracts. Titles and abstracts were evaluated by two independent reviewers (JGCD and IMM) and any discrepancy was

solved by consensus or by a third reviewer (PZ and PABR). Reviewers were not blinded to author, institutions, or manuscripts journals. Abstracts that did not provide enough information were accepted for subsequent evaluation. The full-text analysis and data extraction were performed by the same two reviewers. For each study, we extracted information about publication data, country, population characteristics, intervention and comparison group, study protocol and outcomes.

### **Assessment of bias risk and study quality**

All included studies were assessed for risk of bias using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tool for Randomized Controlled Trials (Aromataris et al., 2017). Bias is assessed as a judgment (Yes, No, Uncertain, n/a) through 13. In particular, the checklist assesses the randomization method, the blinding of participants and treatment providers, the similarities of people in the compared groups and the type of care they received, the existence of pre- and post-intervention measures, the procedures of any follow-up measures, the outcome measure, the reliability of the results, and the adequacy of the statistical analysis. Methodological quality and risk of bias within included studies were independently appraised by two reviewers. Any disagreements that arose between reviewers were discussed and resolved by all authors.

### **Meta- Analyses**

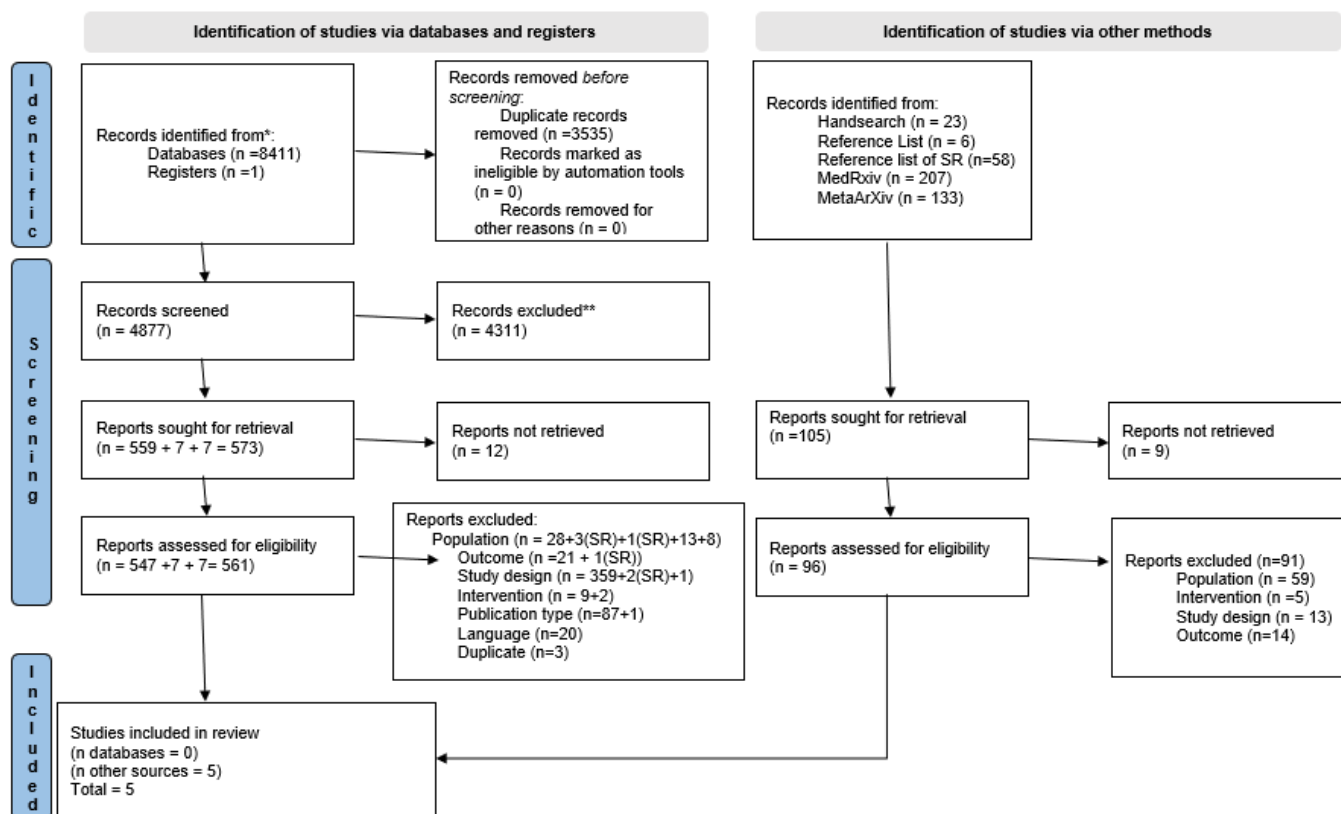
Studies that evaluated pre- and post-interventions and with a control group without exercise/physical activity were considered for the meta-analysis. Data were analyzed for BMI and WC in two ways: as gross differences in means (non-standardized mean differences) with the respective standard deviations (SDs), expressed in kg/m<sup>2</sup> and cm, and grouped to calculate the standardized mean differences (SMDs) ) with 95% confidence intervals (95% CI). SMD of 0.20, 0.50, and 0.80 were considered as small, medium, and large effects.

The data was evaluated using the “R” programming language through the supplements "meta" (Balduzzi et al., 2019) and "metafor" (Viechtbauer, 2010). They were analyzed based on mean difference (MD) and standardized mean differences (SMD). Kendall's tau and I<sup>2</sup> were calculated as heterogeneity measures. The summary meta-analysis values were carried out from a random-effects approach by Hunter Smith method. The random-effects model was defined due to the inherent heterogeneity of the characteristics of the studies.

## RESULTS

### Study selection

The literature search identified a total of 4877 unique publications, of which 561 were assessed for potential eligibility. We ultimately included 5 RCTs from 5 papers involving 9 study comparisons (Figure 1). Although none of the 5 included studies came directly from the structured search, 4 of them were found in the reference list of systematic reviews resulting from this search.



**Figure 1.** Flow diagram

### Design and participants

Table 1 shows the studies' characteristics. The included studies were conducted across 4 countries, including the USA (De Groot et al., 2019; Schneider et al., 2016), Canada (Madden et al., 2009), Egypt (Abdelaal & Mohamad, 2015) and China (Leung et al., 2019).

The total sample size was 297, which were predominantly women (1 study not reported, 3 studies; 54%, 77% and 100%) with a mean age ranging from 53 to 71 years. The most common conditions reported in the 5 RCTs were type 2 diabetes (T2DM) in 4 studies, hypertension (HTN) in 3 studies, depression in 2 studies. The most common combination was T2DM + HTN in 3 studies (Abdelaal & Mohamad, 2015; Leung et al.,



2019; Madden et al., 2009), T2DM + depression in 2 studies (De Groot et al., 2019; Schneider et al., 2016).

### **Interventions and comparator groups**

Physical exercise was considered as interventions that offered a structured plan of physical activities, designed and prescribed for specific therapeutic goals and that were prescribed and controlled for variables such as volume, intensity, duration. Unstructured interventions without a specific general physical activity plan, such as physical activity recommendation, availability of a pedometer or booklet to participants, were considered as physical activity.

Physical exercise intervention was used in 4 studies (and 9 comparators) (Abdelaal & Mohamad, 2015; De Groot et al., 2019; Leung et al., 2019; Madden et al., 2009) and physical activity in 1 study (Schneider et al., 2016). Aerobic was the type of exercise most prescript (including comparators) (n=3) (Abdelaal & Mohamad, 2015; Madden et al., 2009; De Groot et al., 2019;), resistance (n=2) (Abdelaal & Mohamad, 2015; Madden et al., 2009) and Thai Chi in one study (Leung et al., 2019).

Of the 5 included studies, 2 studies (Abdelaal & Mohamad, 2015; Leung et al., 2019) had a control group with no exercise intervention, 2 studies (De Groot et al., 2019; Schneider et al., 2016) had usual care (to treat depression, using therapy sessions) as a comparison group, and 1 study (Madden et al., 2009) compared two types of physical exercise with no control group.

The duration of exercise intervention varied from 12 weeks to 24 weeks, with total volume ranging from 1500 minutes to 3600 minutes and the most prescribed frequency was 3 times per week. Exercise was associated with other interventions in 2 studies (De Groot et al., 2019; Schneider et al., 2016), and the interventions included cognitive and social therapy and behavioral activation. Exercise training was the main and only intervention in another 3 studies (Abdelaal & Mohamad, 2015; Leung et al., 2019; Madden et al., 2009).

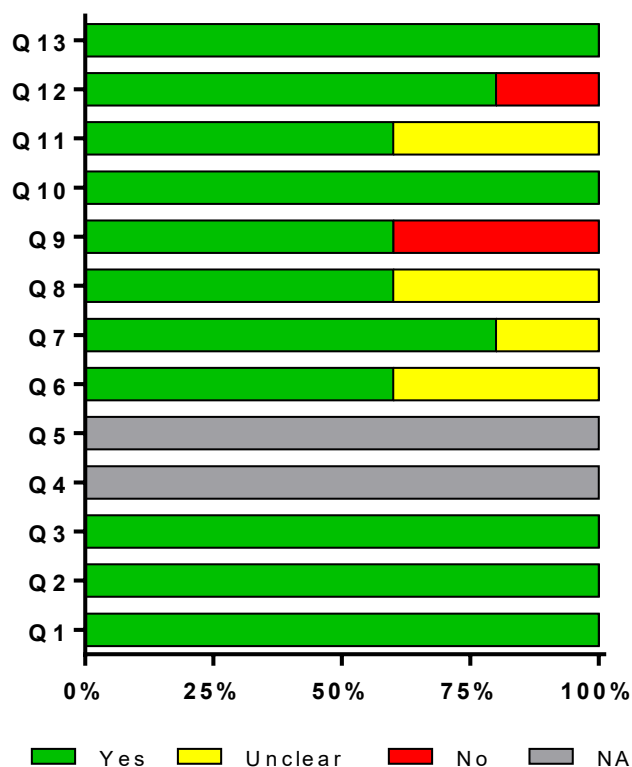
### **Outcomes**

Five studies reported outcomes related to body composition: Body mass index in 4 studies (and 7 comparators) (Abdelaal & Mohamad, 2015; De Groot et al., 2019; Madden et al., 2009; Schneider et al., 2016); Waist circumference in 2 study (and four comparators) (Abdelaal & Mohamad, 2015; Leung et al., 2019) and body weight in 1 study (Madden et al., 2009). The number of study comparisons was higher than the

number of studies because when multiple intervention groups were included in a study, the difference between groups was reported for every possible comparison, at different follow-ups.

### Methodological quality and risk of bias of included studies

The quality assessment of the included studies is presented in supplement table 1 and the summary results presented in table 1. The 54 included studies were critically appraised by two independent reviewers using the JBI checklist. Of the 5 studies (maximum quality score 13), 2 studies were assigned a score of 10 (Abdelaal & Mohamad, 2015; Schneider et al., 2016), one study scored 9 (Madden et al., 2009) and two scored 8 (De Groot et al., 2019; Leung et al., 2019). Risk of bias summary is presented in figure 2.



**Figure 2.** Risk of bias summary (n=5).

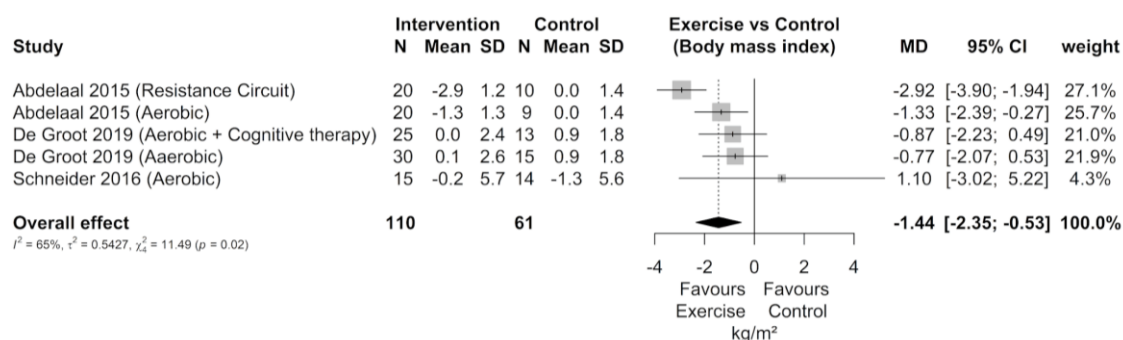
**Table 1.** Studies characteristics.

Author (year) Country	Population Description (Condition; mean age+SD; %women)	Exercise description	Co-intervention	Groups and N	Intervention results*	Studies quality Score (0/13)
Madden et al. (2009) Canada	T2DM + HTN; 71 ± 1 years; NR	12 weeks; AE: 3x/wk, 60 min, moderate to vigorous. Nonaerobic training: 3x/wk strength exercises	NA	AE = 17 RT = 17	BMI ↔ BW ↔	9
Abdelaal & Mohamad (2015) Egypt	T2DM + Obesity + HTN; 53 ± 3 years; 54%	12 weeks; AE: 3x/wk, 20-50min, 60-75% HRmax. RT: 3x/wk, 10 exercises, 2 sets of 10 rep (1st month), 3sets of the 10 rep (2nd and 3rd), 60-75%1RM.	NA	AE = 20 RT = 20 Control = 19	BMI ↓ WC ↓	10
Schneider et al. (2016) USA	T2DM + Depression; 53 ± 7 years; 100%	24 weeks; 150min/wk total, moderate intensity. First 12 weeks: different exercise every 2 weeks; remaining 12 weeks: selected by participant	BAT: activity and mood monitoring, 2x/wk for 16 wks, 1/wk for 8ws	PA + BAT = 15 Control = 14	BMI ↔	10
De Groot et al. (2019) USA	T2DM + Depression; 56 ± 11 years; 77%	12 weeks; AE: 150 min/wk, 40-60% HRR.	CBT (Beck's model) 10 individual sessions,	AE = 34 AE + CBT = 34 CBT = 36 Control = 36	BMI ↔	8
Leung et al. (2019) Hong Kong	T2DM + HTN; 64 ± 8 years; 48%	12 weeks; Tai Chi, 2x/wk, 60 min of supervised session, plus 3x/wk 30min home practice	NA	Tai Chi = 18 Control = 17	WC ↓	8

T2DM: Type 2 diabetes. HTN: Hypertension; BMI: Body mass index; HRR: Heart Rate Reserve; 1RM: One-repetition maximum; WC: Waist circumference; BW: body weight; RT: Resistance training; BAT: Behavioral Activation Therapy; CBT: Cognitive behavior therapy; PA: physical activity; AE: aerobic exercise; NA: not applicable. \*p<0.05 significant difference between the exercise group compared to the control group.

### Meta-analysis findings for body mass index

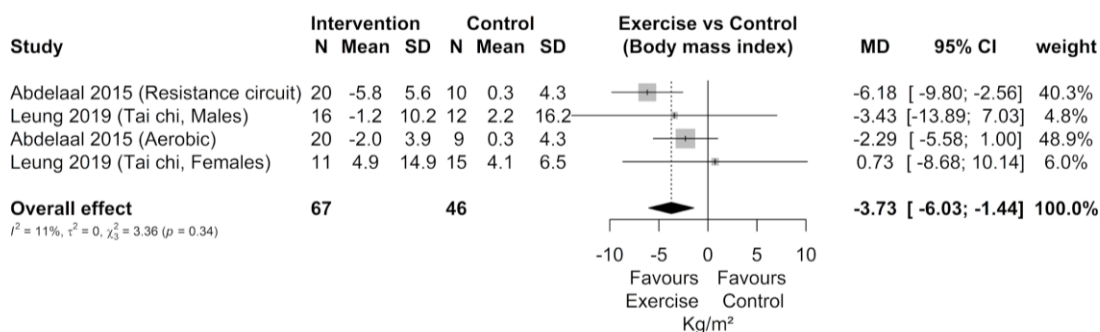
In the body composition outcomes included in the meta-analysis, four studies evaluated BMI and only three were included, as one of them does not have a control group comparator, comparing aerobic exercise group to resistance group (Madden et al., 2009). Three studies with 5 comparators were analyzed totaling 171 participants (intervention = 110; control = 61) (Figure 3). There was an effect in favor of the intervention with exercise/physical activity on BMI (MD =  $-1.44$  kg/m<sup>2</sup>; 95% CI:  $-2.35$  to  $-0.53$ ), which represents an effect size of 0.69 (95% CI:  $-1.32$  to  $-0.05$ ) (see supplementary figure 1).



**Figure 3.** Forest plot of mean difference (MD) demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on body mass index.

### Meta-analysis findings for waist circumference

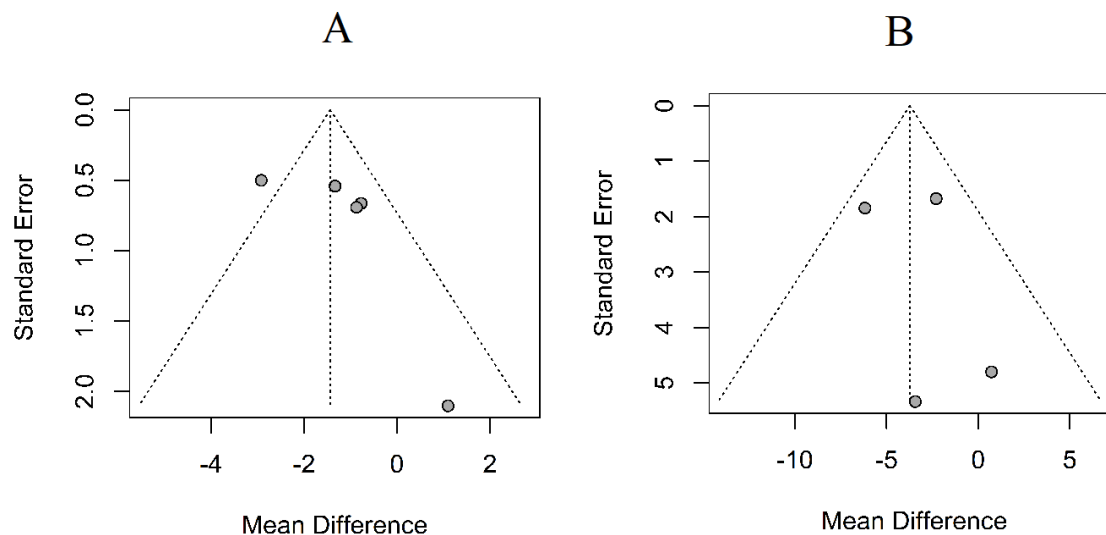
Two studies with 4 comparators were analyzed totaling 113 participants (intervention = 67; control = 46) (Figure 3). There was an effect in favor of the intervention with exercise/physical activity on WC (MD =  $-3.73$  cm; 95% CI:  $-6.03$  to  $-1.44$ ), which represents an effect size of 0.46 (95% CI:  $-0.89$  to  $-0.02$ ) (see supplementary figure 2).



**Figure 4.** Forest plot demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on waist circumference.

### Publication bias assessment

The publication bias tests showed no asymmetries in the funnel plot presented in figure 3, for BMI (A) and WC (B). The funnel plots are presented in figure 6.



**Figure 5.** Publication bias representation by funnel plots

## DISCUSSION

This systematic review evaluated the effect of exercise or physical activity interventions on the body composition of individuals with cardiometabolic multimorbidity. Our meta-analysis showed that compared to control, exercise/physical activity resulted in a significant reduction in body mass index and waist circumference.

Although we need to be cautious in interpreting these findings due to the small number of studies included, these results nonetheless appear to be largely in line with the recent systematic review (Park et al., 2021) that evaluated the effect of exercise interventions on the body composition of individuals with comorbidities, more specifically diabetes and hypertension. It found that exercise reduced BMI with a mean similar to that found in our study of 1.47kg/m<sup>2</sup>. However, this study had stricter inclusion criteria than the current review (for example, only participants with hypertension and diabetes and structured exercise as the only intervention). In our review, despite its objective to count cardiometabolic diseases (as one of the conditions), all studies had individuals with diabetes, and one study associated with hypertension as a second condition.

Waist circumference is associated with improvements in cardiometabolic risk factors with or without corresponding weight loss (Ross et al., 2020). So, it is suggested that waist

circumference measurement should be used in conjunction with body mass index as a complementary approach to determining the risk of developing other health conditions and premature death (Jayedi et al., 2020; Ross et al., 2020).

Due to the small number of studies included and the heterogeneity of the protocols, it was not possible to perform a sensitivity test. However, the effects of exercise interventions on body composition found in this study were obtained with interventions between 12 to 24 weeks, 3 times a week, most of them (four in five) used aerobic components during the intervention. A previous meta-analysis (Lee & Lee, 2021) study reported similar results on BMI ( $d = 0.50$ ) in overweight and obese individuals and used exercise as the only intervention. The average exercise intervention necessary to elicit beneficial effects was of moderate to vigorous intensity, 50 min a day, 4 times per week, and of aerobic type, 22 weeks duration. Further studies examining exercise type, intensity, and duration are, therefore, warranted for this population.

Therefore, even non-obese multimorbidity populations benefit from interventions with physical exercises for weight loss or maintenance, preventing the gradual increase in weight, the effects of polypharmacy, and the development of other health conditions (Jakicic et al., 2019; Xu et al., 2019). Factors related to gradual weight gain, such as aging and the amount of medication, were associated with an increase in BMI and waist circumference (Dehghan et al., 2021; Pontzer et al., 2021; Stanford et al., 2020; Sternfeld et al., 2004). A modest weight reduction of around 3% was already sufficient to result in improved cardiometabolic health, with 1 kilogram of weight loss being associated with a reduction of 1.9 mg/dL of total cholesterol, 0.77 mg/dL of LDL -C, and increase in HDL-C (Schwingshackl et al., 2015; Swift et al., 2018).

The effects of physical exercise on body weight loss or maintenance are recommended in cardiometabolic disease guidelines for reducing cardiovascular risk factors and improving several health parameters (Mach et al., 2020; Williams et al., 2018). Thus, interventions with physical activity are safe and could be a low-cost intervention to address the growing burden of multimorbidity, particularly in other-wise inactive older adults.

A survey carried out in 2017 found two important gaps in knowledge about multimorbidity, the first being related to economic factors, in which of the 76 countries that contributed with studies on the topic, only 5% are in low and middle-income countries, however, these are the countries with the highest mortality rates from chronic diseases, about 73% of deaths. Of the studies included in this review, two were conducted in the US, one in Egypt, one in Canada and one in China. The second knowledge gap refers to the comparison

with unique conditions (diabetes, hypertension, depression and COPD), demonstrating that there is a mismatch between the high prevalence of multimorbidity and its research results (proportion of articles on multimorbidity versus four other unique conditions is 1:13-150) (Xu et al., 2017b).

### **Limitations**

This systematic review has limitations. First, among all the cardiometabolic conditions included, the majority of the RCTs included people with type 2 diabetes, hypertension and depression, limiting the generalizability of the findings to people with other combinations of cardiometabolic conditions. Second, the small number of studies included did not allow a sensitivity analysis, and due to the heterogeneous nature of the interventions tested, the positive results cannot be fully attributed to an specific exercise therapy, as we have multiple modalities and part of the studies are associated with other interventions.

### **Clinical implications and future perspectives**

A significant implication of this review is that more focus should be placed on developing studies with populations with multimorbidity based on their disease patterns and the effect of physical exercise interventions in these populations. We were not able to specifically determine exercise characteristics, intensities, total volumes, for whom or under what conditions, but we show that exercise and physical activity interventions can be effective for body composition-related outcomes in a population with cardiometabolic multimorbidity and deserve more attention.

This understanding of multimorbidity also affects how experimental studies are designed and, consequently, the guidelines formulated from them. In our study, we searched for general keywords that involved cardiometabolic multimorbidity and not for specific combinations of cardiometabolic diseases, which may partly explain the small number of studies included by the structured search and the higher number of studies found by handsearching. The use of disease patterns, as done in our study, limits the multiple possibilities of combinations between diseases, and makes it possible in the future to create specific guidelines. (Xu et al., 2017).

Despite the obstacles involved in the research with a multimorbid population, such as being fragmented, difficult to interpret and difficult to synthesize, interventions with physical exercise in this population showed positive results in the 75% recruitment and retention rate, of which nine out of 10 provided results in the end of treatment with no difference observed

between the intervention and comparison groups (MacMahon & The Academy of Medical Sciences, 2018; Smith et al., 2021).

## CONCLUSION

Our meta-analysis demonstrates that exercise/physical activity interventions have a significant effect on the body composition of individuals with cardiometabolic multimorbidity, with a reduction in body mass index and waist circumference.

## REFERENCES

- Abdelaal, A. A. M., & Mohamad, M. A. (2015). Obesity indices and haemodynamic response to exercise in obese diabetic hypertensive patients: Randomized controlled trial. *Obesity Research and Clinical Practice*, *9*(5), 475–486.  
<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.11.001>
- Aromataris, E., Munn, Z., Campbell, J., & Hopp, L. (2017). *JBIM Manual for Evidence Synthesis. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness* (E. Aromataris & Z. Munn (Eds.)). JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
- Balduzzi, S., Rucker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evidence-Based Mental Health*, *22*(4), 153–160.  
<https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117>
- Bray, G. A., Heisel, W. E., Afshin, A., Jensen, M. D., Dietz, W. H., Long, M., Kushner, R. F., Daniels, S. R., Wadden, T. A., Tsai, A. G., Hu, F. B., Jakicic, J. M., Ryan, D. H., Wolfe, B. M., & Inge, T. H. (2018). The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, *39*(2), 79–132.  
<https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>
- Bricca, A., Harris, L. K., Jäger, M., Smith, S. M., Juhl, C. B., & Skou, S. T. (2020). Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, *63*, 101166.  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101166>
- Chudasama, Y. V., Khunti, K., Gillies, C. L., Dhalwani, N. N., Davies, M. J., Yates, T., & Zaccardi, F. (2020). Healthy lifestyle and life expectancy in people with multimorbidity in the UK Biobank: A longitudinal cohort study. *PLoS Medicine*, *17*(9), 1–18.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003332>



- Costa, J.G., Mariano, I., Carrijo, V.H., Zuchinalli, P., Puga, G. M., Ribeiro, P. A. B. 2022. Protocol of a systematic review with meta-analysis: The effects of physical exercise/activity on body composition of individuals with cardiometabolic multimorbidity. *protocols.io*. <https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.b4x6qxre>
- De Groot, M., Shubrook, J. H., Hornsby, W. G., Pillay, Y., Mather, K. J., Fitzpatrick, K., Yang, Z., & Saha, C. (2019). Program ACTIVE II: Outcomes from a randomized, multistate community-based depression treatment for rural and urban adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *42*(7), 1185–1193. <https://doi.org/10.2337/dc18-2400>
- Dehghan, A., Vasani, S. K., Fielding, B. A., & Karpe, F. (2021). A prospective study of the relationships between change in body composition and cardiovascular risk factors across the menopause. *Menopause (New York, N.Y.)*, *28*(4), 400–406. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001721>
- Guthold, R., Stevens, G. A., Riley, L. M., & Bull, F. C. (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet Global Health*, *6*(10), e1077–e1086. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30357-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30357-7)
- Harris, L. K., Skou, S. T., Juhl, C. B., Jäger, M., & Bricca, A. (2021). Recruitment and retention rates in randomised controlled trials of exercise therapy in people with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Trials*, *22*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05346-x>
- Jakicic, J. M., Powell, K. E., Campbell, W. W., Dipietro, L., Russell, R., Pescatello, L. S., Collins, K. A., Bloodgood, B., & Piercy, K. L. (2019). Physical Activity and the Prevention of Weight Gain in Adults: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*, *51*(6), 1262–1269. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001938>
- Joanna Briggs Institute. (2020). JBI Manual for Evidence Synthesis. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *JBI Manual for Evidence Synthesis* (Issue April). JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
- Leung, L. Y. ling, Chan, A. W. kiu, Sit, J. W. hung, Liu, T., & Taylor-Piliae, R. E. (2019). Tai Chi in Chinese adults with metabolic syndrome: A pilot randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, *46*(June), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.07.008>

- MacMahon, S., & The Academy of Medical Sciences. (2018). Multimorbidity: a priority for global health research. *Academy of Medical Sciences, April*. <https://acmedsci.ac.uk/file-download/82222577>
- Madden, K. M., Lockhart, C., Cuff, D., Potter, I. F., & Meneilly, G. S. (2009). Short-Term Aerobic Exercise Reduces Arterial Stiffness in Older Adults With Type 2 Diabetes, Hypertension, and Hypercholesterolemia. *Diabetes Care, 32*(8), 1531–1535. <https://doi.org/10.2337/dc09-0149>.Clinical
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews, 5*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., Mcdonald, S., ... Mckenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ, 372*(160). <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Palladino, R., Lee, J. T., Ashworth, M., Triassi, M., & Millett, C. (2016). Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: Evidence from 16 European countries. *Age and Ageing, 45*(3), 431–435. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw044>
- Park, S., Kim, J., & Lee, J. (2021). Effects of Exercise Intervention on Adults with Both Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Nursing, 36*(1), 23–33. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000651>
- Pontzer, H., Yamada, Y., Sagayama, H., Ainslie, P. N., Andersen, L. F., Anderson, L. J., Arab, L., Baddou, I., Bedu-Addo, K., Blaak, E. E., Blanc, S., Bonomi, A. G., Bouten, C. V. C., Bovet, P., Buchowski, M. S., Butte, N. F., Camps, S. G., Close, G. L., Cooper, J. A., ... Speakman, J. R. (2021). Daily energy expenditure through the human life course. *Science, 373*(6556), 808–812. <https://doi.org/10.1126/science.abe5017>
- R Core Team. (2019). *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna R Foundation for Statistical Computing.

- Schneider, K. L., Panza, E., Handschin, B., Ma, Y., Busch, A. M., Waring, M. E., Appelhans, B. M., Whited, M. C., Keeney, J., Kern, D., Blendea, M., Ockene, I., & Pagoto, S. L. (2016). Feasibility of Pairing Behavioral Activation With Exercise for Women With Type 2 Diabetes and Depression: The Get It Study Pilot Randomized Controlled Trial. *Behavior Therapy, 47*(2), 198–212. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2015.10.005>
- Schwingshackl, L., Dias, S., & Hoffmann, G. (2015). Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: A systematic review and network meta-analysis. *Systematic Reviews, 3*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-130>
- Smith, S. M., Wallace, E., Clyne, B., Boland, F., & Fortin, M. (2021). Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community setting: a systematic review. *Systematic Reviews, 10*(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01817-z>
- Stanford, F. C., Cena, H., Biino, G., Umoren, O., Jimenez, M., Freeman, M. P., Shadyab, A. H., Wild, R. A., Womack, C. R., Banack, H. R., & Manson, J. A. E. (2020). The association between weight-promoting medication use and weight gain in postmenopausal women: findings from the Women’s Health Initiative. *Menopause (New York, N.Y.), 27*(10), 1117–1125. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001589>
- Sternfeld, B., Wang, H., Quesenberry, C. P., Abrams, B., Everson-Rose, S. A., Greendale, G. A., Matthews, K. A., Torrens, J. I., & Sowers, M. F. (2004). Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: Findings from the study of women’s health the nation. *American Journal of Epidemiology, 160*(9), 912–922. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh299>
- Swift, D. L., McGee, J. E., Earnest, C. P., Carlisle, E., Nygard, M., & Johannsen, N. M. (2018). The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases, 61*(2), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.014>
- Wallace, E., Salisbury, C., Guthrie, B., Lewis, C., Fahey, T., & Smith, S. M. (2015). Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ, 350*(jan20 2), h176–h176. <https://doi.org/10.1136/bmj.h176>
- Xu, X., Mishra, G. D., & Jones, M. (2017). Evidence on multimorbidity from definition to

intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Research Reviews*, 37, 53–68. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.003>

Xu, X., Mishra, G., Dobson, A., & Jones, M. (2019). Short-term weight gain is associated with accumulation of multimorbidity in mid-aged women : a 20-year cohort study. *International Journal of Obesity*, 43, 1811–1821. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0250-7>

Yaribeygi, H., Atkin, S. L., Simental-Mendía, L. E., & Sahebkar, A. (2019). Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *Journal of Cellular Physiology*, 234(8), 12385–12392. <https://doi.org/10.1002/jcp.28066>

**Annexe 1: Syntaxe**

Database: Embase <1974 to 2020 March 27>, All Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>  
Search Strategy:

-----  
1 ((multi-morbid\* or multimorbid\* or Comorbid\* or multipatholog\* or polypatholog\* or polymorbid\* or multidiagnos\* or polydiagnos\* or polipharmac\* or metabolic disorder\* or (((((Multiple adj1 condition\*) or Multiple) adj1 disease\*) or Multiple) adj1 morbid\*))) and (cardiometabolic disorder\* or cardiovascular disorder\* or cardiometabolic disease\* or cardiovascular diseas\* or cardiovascular condition\* or cardiometabolic condition\* or cardiac disease\* or heart disease\* or heart failure or cardiac failure) and (lifestyle intervention\* or lifestyle change\* or lifestyle modific\* or Behavior?ral Counselling or behavior?ral intervention\* or behavior?ral change\* or health behav\* or dietary approach or nutritional counselling or nutritional intervention\* or dietary habit\* or diet or Physical Activit\* or exercise training or exercise therapy or smoking or Alcohol Drinking or Alcohol intake or Alcohol consumption or Stress prevention or Stress management or Stress control or Medication Adherence or Patient Compliance or Treatment adherence or Disease Management)).ab. (8054)

2 ((multi-morbid\* or multimorbid\* or Comorbid\* or multipatholog\* or polypatholog\* or polymorbid\* or multidiagnos\* or polydiagnos\* or polipharmac\* or metabolic disorder\* or (((((Multiple adj1 condition\*) or Multiple) adj1 disease\*) or Multiple) adj1 morbid\*))) and (cardiometabolic disorder\* or cardiovascular disorder\* or cardiometabolic disease\* or cardiovascular diseas\* or cardiovascular condition\* or cardiometabolic condition\* or cardiac disease\* or heart disease\* or heart failure or cardiac failure) and (lifestyle intervention\* or lifestyle change\* or lifestyle modific\* or Behavior?ral Counselling or behavior?ral intervention\* or behavior?ral change\* or health behav\* or dietary approach or nutritional counselling or nutritional intervention\* or dietary habit\* or diet or Physical Activit\* or exercise training or exercise therapy or smoking or Alcohol Drinking or Alcohol intake or Alcohol consumption or Stress prevention or Stress management or Stress control or Medication Adherence or Patient Compliance or Treatment adherence or Disease Management)).ti. (19)

3 1 or 2 (8058)

4 limit 3 to yr="2000 - 2021" (7873)

5 limit 4 to humans (6771)

Database: Medrxiv

Search Strategy:

-----  
1. Cardiometabolic disease\* or multimorbid\* or Comorbid and lifestyle intervention\* or lifestyle change\* or lifestyle modific\* (583)

2. Polipharmac\* or multimorbid\* or Comorbid and Physical Activit\* or exercise training or exercise therapy (1752)

**Supplement table 1.** JBI Critical Appraisal Checklist for Randomised Controlled Trials studies

Citation	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Score (0/13)
Madden et al. (2009)	Y	Y	Y	NA	NA	Y	U	Y	Y	Y	U	Y	Y	9
Abdelaal & Mohamad (2015)	Y	Y	Y	NA	NA	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	10
Schneider et al. (2016)	Y	Y	Y	NA	NA	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10
De Groot et al. (2019)	Y	Y	Y	NA	NA	U	Y	U	N	Y	Y	Y	Y	8
Leung et al. (2019)	Y	Y	Y	NA	NA	Y	Y	U	N	Y	Y	N	Y	8

Abbreviation: Y: yes; N: no; U: unclear; NA: not applicable.

#### Questions:

Q1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?;

Q2. Was allocation to treatment groups concealed?;

Q3. Were treatment groups similar at the baseline?;

Q4. Were participants blind to treatment assignment?;

Q5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?;

Q6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?;

Q7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?;

Q8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?;

Q9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?

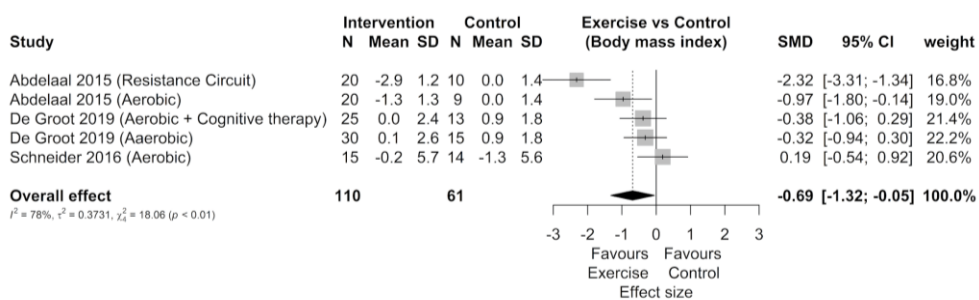
Q10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?

Q11. Were outcomes measured in a reliable way?

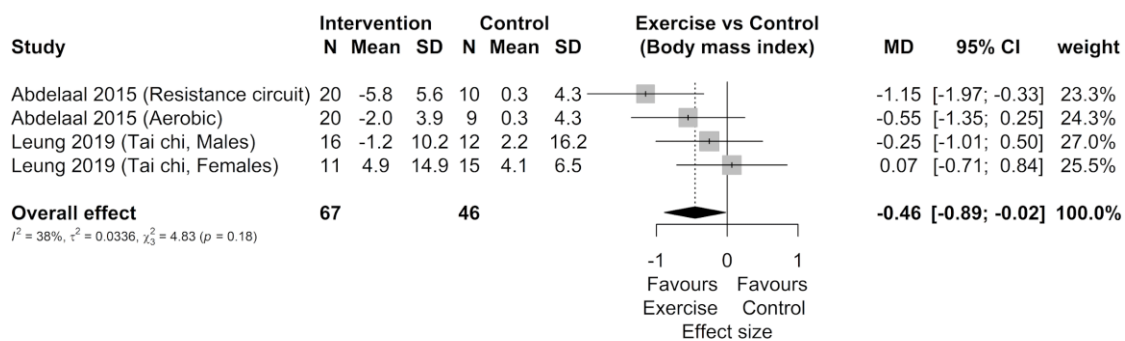
Q12. Was appropriate statistical analysis used?

Q13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?

**Supplementar Figure 1.** Forest plot of Standard mean deviation (SMD) demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on body mass index.



**Supplementar Figure 2.** Forest plot of Standard mean deviation (SMD) demonstrating the effect of exercise/physical activity intervention versus control on waist circumference.



## **ESTUDO 3**

---

### **EFFECT OF AEROBIC TRAINING ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND CLIMACTERIC SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH MULTIMORBIDITY**

Juliane Gonçalves Costa Dechichi<sup>1</sup>, Igor Moraes Mariano<sup>1</sup>, Mateus de Lima Rodrigues<sup>1</sup>,  
Julia Buiatte Tavares<sup>1</sup>, Ana Luiza Amaral<sup>1</sup>, Victor Hugo Vilarinho Carrijo<sup>1</sup>, Guilherme  
Morais Puga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology, Physical Education and Physical Therapy Department, Federal University of Uberlândia, Uberlândia-MG, 38400-678, Brazil.

**Status:** não publicado.



## ABSTRACT

**Introduction:** Multimorbidity can be defined as the combination of two or more chronic diseases and affects more and more people around the world, especially in older women. The practice of physical exercise is an important tool to treat, prevent the progression and worsening of patients with multiple chronic diseases. **Objective:** To investigate whether 12-weeks of aerobic training changes cardiometabolic marker responses and climacteric symptoms in postmenopausal women with and without multimorbidities of cardiometabolic diseases. **Methods:** Forty one postmenopausal women were divided into two groups according to the number of cardiometabolic risk factors (hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and obesity): MORB group (n = 18) with 1 risk factor; and MULTI group (n = 23) with  $\geq 2$  risk factors. Both groups were submitted in 12 weeks of aerobic training on track, 3x/week, lasting 40-50 minutes, with an intensity of 65%-75% HR reserve. Before and after training ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), blood pressure variability (BPV), arterial stiffness, lipid and glucose profile, body composition and climacteric symptoms were measured. Climacteric symptoms were assessed using the Cervantes Quality of Life Scale (CS) and the Menopause Rating Scale (MRS). The Generalized Estimating Equation (GEE) with Bonferroni correction and intention-to-treat analysis was used to compare groups. **Results:** MULT group reduced ( $p < 0.01$ ) fat mass, waist circumference and body mass index, and increase ( $p < 0.01$ ) lean mass after training. No changes over time were found in blood lipids and glycemic indexes nor in ABPM, BPV and arterial stiffness in both groups. Both groups reduced ( $p < 0.01$ ) MRS scores after intervention with no difference between them. **Conclusion:** Aerobic training improved similarly body composition and climacteric symptoms, but did not change ABPM, BPV and arterial stiffness, nor blood lipids and glycemic indexes, in postmenopausal women with and without multimorbidities of cardiometabolic diseases.

**Key words:** Chronic diseases; Menopause; Aerobic exercise; Blood pressure; Body lean mass.

## INTRODUCTION

Multimorbidity is defined, according to the World Health Organization, as a coexistence of two or more chronic medical conditions and affecting around 20-30% of the world population (Rudnicka et al., 2020; Xu et al., 2017a), being women, elderly, inactive, living in urban areas in low- and middle-income countries, the most affected (Chudasama et al., 2020).

The measure of multimorbidity varies according to the instrument used or the criteria of the conditions included in the counting of diseases, being an obstacle for the comparison of studies. The use of disease patterns makes it possible to understand the multiple combinations between conditions and to compare interventions. The three most used disease patterns in studies: cardiovascular and metabolic diseases, mental health problems, and musculoskeletal disorders (Xu et al., 2017b, 2017a).

Cardiometabolic diseases are the leading causes of death worldwide and the management of these diseases has been increasingly discussed, from specialized centers to the creation of a medical specialty (Reiter-Brennan et al., 2021). Individuals affected by chronic diseases for a long period of time are more likely to develop a second condition, due to shared risk factors, pathophysiological mechanisms and complications (Tatsumi & Ohkubo, 2017). Especially women in the postmenopausal period with multiple chronic conditions, in which the increase in the number of diseases is associated with worse quality of life and worsening of climacteric symptoms (Katainen et al., 2016; Puri et al., 2022).

Therefore, comprehensive assessment and monitoring of cardiometabolic parameters such as ambulatory blood pressure, arterial stiffness, lipid and glucose profile and body composition are necessary to understand the individual's health status, as well as verify the effectiveness of drug treatments and non-drug interventions such as the physical exercise (Reiter-Brennan et al., 2021).

Regular physical exercise is an important component in the prevention and treatment of multiple chronic diseases, being associated with improved health status and up to 7.6 years of life for women with multimorbidity, and lower levels of physical activity (Bucciarelli et al., 2021; Chudasama et al., 2020). The meta-analysis review by Bricca et al. (Bricca et al., 2020) found that exercise, in addition to being safe, has beneficial effects on physical abilities and symptoms of anxiety and depression in a population with multimorbidity. However, the included studies covered all types of disease combinations and not all studies had 100% of the

sample with multimorbidity, so these results should be interpreted with caution for the cardiometabolic disease pattern population.

Therefore, the aim of this study was to assess whether 12-weeks of aerobic training may change cardiometabolic marker responses and climacteric symptoms in postmenopausal women with and without cardiometabolic multimorbidity. Our hypothesis is that multimorbid women may show greater improvements in cardiometabolic parameters after aerobic training, as they have worse cardiometabolic risk factors.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design**

This is a quasi-experimental controlled clinical trial with a 12-weeks aerobic training intervention in postmenopausal women with and without cardiometabolic multimorbidity. Assessments of body composition, lipid and glucose profile, ambulatorial blood pressure (ABPM) and its variability in 24h (BPV), arterial stiffness, and climacteric symptoms were performed before and after aerobic exercise training period, within a period of 72 hours to five days after the last training session to eliminate any effects of acute exercise.

Care providers followed a standard of care for all participants during the training sessions, with a standardized approach such as: measuring the blood pressure of all participants before starting the training session, intensity control during training was done by zone individualized heart rate, independent of the group, presented in a spreadsheet without information about the group to which the patient was assigned. The result evaluators were not aware of the assignment of groups and had access only to the participants' codes. In addition, the evaluations were objective and generated files saved for later checking by the investigators.

The study was carried out at the Laboratory of Cardiorespiratory and Metabolic Physiology at the Faculty of Physical Education of the Federal University of Uberlandia, Brazil and approved by the Ethics Committee for studies in humans (CAEE: 12453719.1.0000.5152). All participants signed a consent form. The experiments followed the principles of the Declaration of Helsinki and were registered at Clinicaltrials.gov (NCT05075902).

### **Participants**

The study included postmenopausal women (amenorrhea of at least 12 months; FSH >40mIU/mL, Estradiol <32.2 pg/mL), age between 50 and 70 years, able to practice aerobic exercise on a track, non-smokers, who do not use hormone therapy or have completed treatment for more than 1 year, do not have physical problems or cardiovascular complications that

prevent them from exercising. As exclusion criteria: present some inability to perform the prescribed training volume or intensity, not obtain medical clearance after a maximum exercise test performed by a physician and start practicing another physical exercise protocol concurrently with this project.

Participants were divided into two groups in parallel during the study, according to the number of cardiometabolic diseases, the Morbidity Group (Morb) being composed of women with one chronic cardiometabolic disease and the Multimorbidity Group (Multi) with two or more chronic diseases cardiometabolic diseases: arterial hypertension, type 2 diabetes, obesity and dyslipidemia.

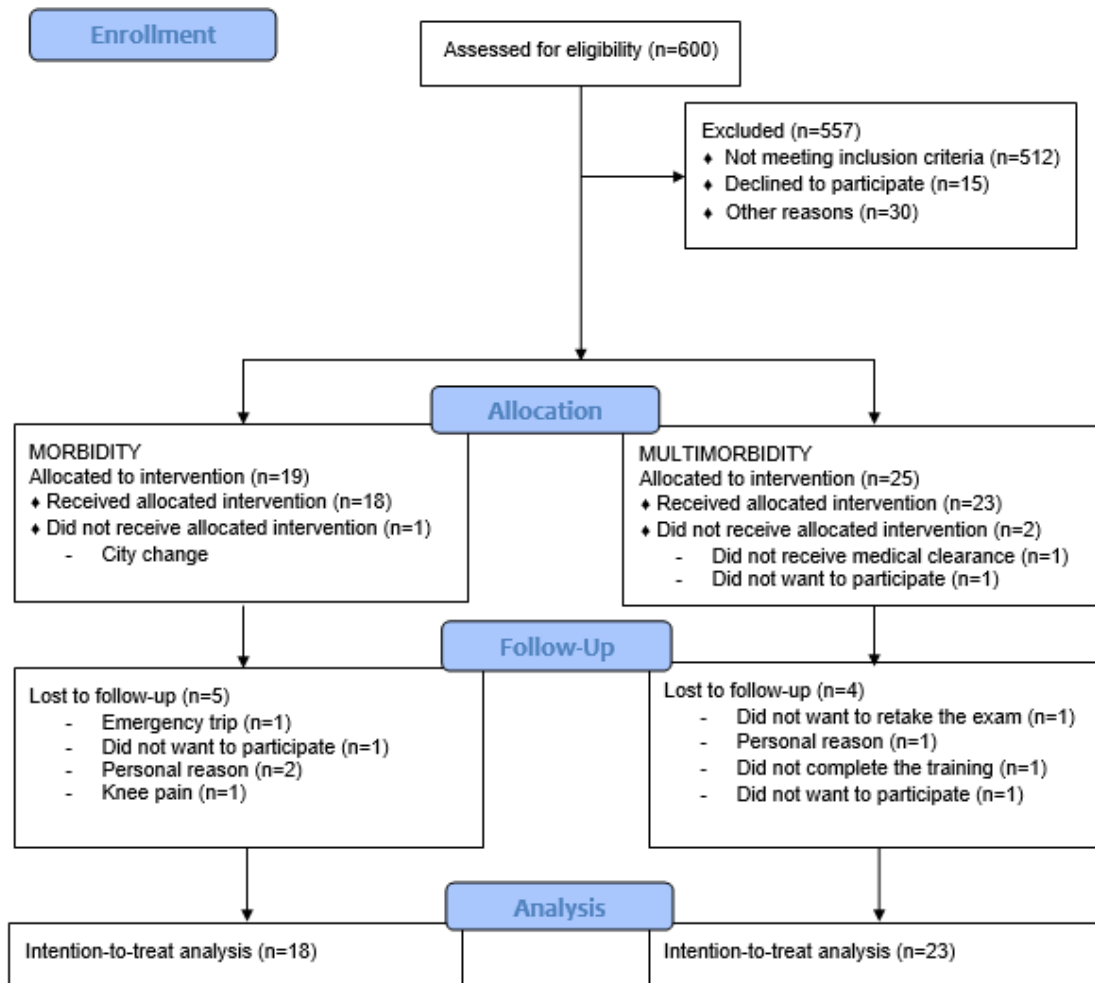
Hypertension were defined as the presence of hypertension (Systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg and Diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg), according to the guidelines of the Brazilian Society of Hypertension (Barroso et al., 2021); Type 2 diabetes was defined as glycaemia  $> 126$  mg/dL and/or HbA1c  $\geq 6.5\%$  (Lyra et al., 2020); for at least one year, being on hypoglycemic agents and clinically stable for at least 6 months, with glycemic control by medication or exogenous insulin and without chronic complications such as diabetic foot, nephropathy, retinopathy or neuropathies; Dyslipidemia was defined as LDL  $\geq 160$  mg/dL and/or triglycerides  $\geq 150$  mg/dL and/or total cholesterol  $\geq 190$ mg/dL and/or HDL  $\leq 50$ mg/dL (Faludi et al., 2017); and obesity was defined as body mass index (BMI)  $> 29.9$  kg/m<sup>2</sup>.

Six hundred and seven women volunteered through electronic and traditional media advertising (social media, TV and radio) from March 2019 to March 2020, with 512 being excluded for not meeting the inclusion criteria. 44 women were allocated to intervention in the Morbidity Group (Morb; n=19) and Multimorbidity Group (Multi; n=25), with 41 fully evaluated and started the training protocol. Two women were excluded from the Multi group, one for not receiving medical clearance after a maximal cardiopulmonary exercise test, and one did not want to participate. In the Morb group one woman was excluded for moving to another city and not completing the assessments. 41 women were analyzed using the intention-to-treat analysis method (Morb n=18; Multi n=23) (Figure 1).

### **Training Aerobic Protocol**

The exercise training program consists of aerobic physical exercises performed three times a week on non-consecutive days for 12 weeks with an intensity of 65% to 75% of the reserve heart rate (HRR). During the first 4 weeks of training, the exercise duration was 40 minutes (5' warm-up + 30 minutes in the intensity zone + 5' cool-down). From the fifth week onwards, there was only an increase in volume to 50 minutes of duration (5' warm-up + 40

minutes in the intensity zone + 5' cool-down). The evaluation of aerobic fitness was carried out through a maximum effort ergospirometry on a treadmill under the supervision of a specialized physician, using the Bruce protocol (adapted) (Menenghelo et al., 2010) for the assessment of cardiopulmonary capacity (to detect possible cardiovascular diseases that could impede the performance of the proposed training) and for individualized training prescription. This protocol was chosen according to the recommendation of the Brazilian Society of Cardiology for exercise testing (Menenghelo et al., 2010).



**Figure 1.** Follow-up flowchart.

### Arterial Stiffness Assessment

Arterial stiffness was assessed by measuring the Pulse Wave Velocity (PWV) through the applanation tonometry method using the SphygmoCor® device (XCEL, model EM4C, AtCor Medical, Sydney, Australia). It is a non-invasive, painless method with instantaneous results and considered the gold standard for determining arterial stiffness. This method is based

on the principles of ocular tonometry used to measure intraocular pressure by “flattening” the surface of the eyeball (Laurent et al., 2006).

To carry out the evaluation, the individual is in the supine position, with a tonometer placed in the lateral cervical region (to locate the carotid pulse) and the evaluator presses lightly to obtain the best signal. The device and its software automatically identify the best waveform for the calculations and the results are immediate for the following parameters: Pulse wave velocity (PWV), pulse transit time (PTT). Applanation tonometry was performed on 3 measurements and the average of the three was performed to obtain the final value (Garcia-Ortiz et al., 2012).

### **Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) and Blood Pressure Variability (BPV)**

Blood pressure was assessed before and after 12 weeks of training through ambulatory monitoring (ABPM) using the Dyna Mapa+ Cardius® device (Cardios Sistemas, São Paulo, SP, Brazil). The monitor was programmed with measurements every 30 minutes for 24 hours, standardizing the start of monitoring in the morning between 7 am and 8 am. Along with the monitor, the participants filled out a daily record of activities (sleep, food and work) or events that could interfere with BP or measurements, with sleep and awake periods being individually determined according to the time reported in each diary. Measurements obtained 24 hours of monitoring and with at least 70% of measurements valid in this period were considered valid (Banegas et al., 2018).

The systolic (SBP), diastolic (DBP) and Mean (MBP) blood pressure values from the ABPM will be used in the assessment of Blood Pressure Variability (BPV) according to the good knowledge by Ortega et al. (Ortega et al., 2008). In this way we will be able to compare the following variables between the groups:

- Standard Deviation ( $SD = \sqrt{\sum (BPx - BP_{mean})^2/n}$ ) of BP in the periods of awake, sleep and 24h;
- Mean real variability ( $AVR = \sum (BPx - BP_{x-1}) / n$ ) of BP in periods of awake, sleep and 24h;

### **Lipid and Glycemic Profile**

Were collected 15 mL blood samples after an overnight fast, five days before and 72 h after the last exercise training session to eliminate the acute effects of exercise. These samples were placed in tubes of EDTA or serum with separating gel, then centrifuged at 3,000 rpm for 15 min and stored in small tubes for future analysis. Plasma concentrations of total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), cholesterol and glucose were determined by enzymatic colorimetric methods. The glycated hemoglobin

concentration (HbA1c) was determined by the turbidimetry method. All analyzes were performed in an automated system (Cobas Mira, Roche Instruments Inc. Bellport, NY, USA), using commercial kits (Labtest, Minas Gerais, Brazil). Very low-density lipoprotein (VLDL) values were calculated using the Friedwald equation. Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and beta cell function (HOMA-Bc) was calculated using the following formula(Matthews et al., 1985):

- $HOMA-RI = (\text{insulin (mU/L)} \times \text{glucose (mmol/L)})/22,5$
- $HOMA-Bc = (20 \times \text{insulin [mU/L]})/(\text{glucose [mmol/L]} - 3,5)$

### **Body Composition and Anthropometry**

Anthropometric assessments were carried out in a reserved environment, in which height was assessed, measured with a fixed stadiometer brand Sanny® (São Bernardo do Campo, SP, Brazil) and waist, hip and abdomen circumferences using a 0,5 cm inelastic measuring tape wide from the Filizola® brand. Body composition assessment was performed after overnight fasting, using the Bioimpedance technique with an InBody® 230 model device, which has a tetrapolar system with 8 electrodes and a frequency of 20-100 kHz.

### **Physical Activity and Evaluation and Climacteric Symptoms**

The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ short version), validated for the Brazilian population in Portuguese, was used to classify participants according to their initial level of physical activity (Benedetti et al., 2007). For analysis, the following classifications were grouped: sedentary + irregularly active and active + very active.

Climacteric symptoms were assessed using the Cervantes Quality of Life Scale (CS) (Lima et al., 2012) and the Menopause Rating Scale (MRS) (K. Heinemann et al., 2004). The Cervantes Scale has 31 questions in the domains: menopause and health (15 items), psychic domain (9 items), couple relationship (3 items) and sexuality (4 items). The total score can range from 0 (zero) to 155, which corresponds to the best and worst quality of life in menopause, respectively. The MRS consists of eleven questions and the symptoms are divided into somatovegetative (items: 1,2,3,11), psychological (items: 4,5,6,7) and urogenital (items: 8,9,10). The total score can range from zero to 44 points and is classified according to the total score: asymptomatic or scarce (0-4 points), mild (5-8 points), moderate (9-15 points) or severe (more than 16 points) (L. A. J. Heinemann et al., 2003).

### **Statistical Analysis**

The sample calculation (minimum n=30; 15 per group) was performed in G-Power 3.1 (Universität Düsseldorf, Germany) software, considering body weight change as the mean

variable and  $1.29 \pm 1.32\text{kg}$  ( $f=0.35$ ) as possible variations in this index after aerobic intervention in individuals with multimorbidity (Carballeira et al., 2021) We adopted  $\alpha$  error of 5%, 95% power analysis, 0.5 correlation between repeated measures and a correction of non-sphericity of 1, in an F-family of intra-between analysis.

Results are presented as mean  $\pm$  standard deviation. Unpaired t-test was used to compare baseline characteristics between groups. Comparison between groups and duration of arterial stiffness, lipid profile, glucose profile, climacteric symptoms, body composition and ABPM were performed using Generalized Equation Estimates (GEE) of two factors (time, group and their interaction) with Bonferroni correction. GEE analyzes were performed by intention-to-treat (including those who did not complete the study: Morb;  $n=18$ ; Multi;  $n=23$ ) using the last-observation carried forward method. A p value  $<0.05$  was used for statistical significance, and all statistical analyzes were performed with SPSS v26.0 software (IBM, New York, NY, USA).

## RESULTS

The study included 41 women with a mean age of  $58 \pm 4$  years and time after menopause of  $10 \pm 6$  years, divided into two groups (Morb = 18; Multi=23) whose characteristics are shown in table 1. There was no significant difference ( $p<0.05$ ) in age or baseline concentrations of FSH and estradiol, but the Multi group had a longer postmenopausal period. Hypertension was the most frequent chronic cardiometabolic disease in both groups, followed by dyslipidemia.

Table 2 presents the body composition and anthropometric variables before and after the intervention. The Multi group had worse baseline values ( $p<0.05$ ) in all anthropometric variables but lean mass. There was an interaction effect ( $p\geq 0.05$ ) showing that after aerobic training Multi group reduced waist circumference ( $\Delta = -1$  (-3 to -0.1) cm), body mass index ( $\Delta = -0.6$  (-1 to -0.1) kg), fat mass ( $\Delta = -1.8$  (-2.5 to -1.2) kg), fat % ( $\Delta = -2$  (-3 to -1) %) and increased lean mass ( $\Delta = 1.1$  (0.5 to 1.6) kg). Power analysis present in the Supplementary Table S1.

Table 3 shows the results of the lipid and glucose profile variables before and after exercise training. There was no significant interaction effect, but Multi group had higher values ( $p<0.05$ ) in glycated hemoglobin (HbA1c), HOMA-IR index, fasting plasma glucose, insulin, triglycerides and lower HDL than Morb group. Power analysis present in the Supplementary Table S1.



Table 4 shows the results of ABPM during periods of awake, sleep, 24 hours and BPV indexes. No interaction between groups over time were found in any of these indexes, but Multi group presents higher values ( $p<0.05$ ) in the SBP 24h and SBP during sleep time. No interaction between groups over time were also found in arterial stiffness, but Multi group present higher PWV than Morb group (Table 4). Power analysis present in the Supplementary Table S1.

Table 5 shows the results of climacteric symptoms and quality of life in menopause, with scores by total score and by domains of the MRS and Cervantes scale questionnaires. There was no interaction effect on any of the variables. In both groups there was a time effect, with a significant reduction ( $p<0.05$ ) in the couple relationship domain of the Cervantes Scale, total MRS and somatovegetative and psychological domains. Power analysis present in the Supplementary Table S1.

**Table 1.** Clinical characteristics of the study population and medicaments used to treat their comorbidities.

Clinical features	Groups		p
	Morbidity (n=18)	Multimorbidity (n=23)	
Age (years)	57 ± 4	59 ± 5	0.13
Time after menopause (yrs)	8 ± 5	12 ± 6	0.02
FSH (U/L)	91 ± 27	72 ± 35	0.08
Estradiol (pg/mL)	17 ± 6	18 ± 9	0.67
Medicaments (n)	2 ± 2	3 ± 1	<0.01
<b>Physical activity Level – IPAQ</b>			
Active + very active	56% (10)	30% (7)	
Inactive + irregularly	44% (8)	70% (16)	
<b>Marital status</b>			
Married	44% (8)	56% (13)	
Single/widow/divorced	56% (10)	44% (10)	
<b>Education level</b>			
Primary	11% (2)	17% (4)	
Secondary	33% (6)	70% (16)	
University	56% (10)	13% (3)	
<b>Chronic diseases</b>			
Hypertension	33% (6)	83% (19)	
Diabetes	11% (2)	48% (11)	
Dyslipidemia	39% (7)	83% (19)	
Obesity	17% (3)	70% (16)	
<b>Medication</b>			

Diuretics	4	10
ARB	2	12
ARB + diuretics	2	-
Beta blockers	-	5
Beta blockers + diuretics	1	-
ACE	-	3
Platelet aggregation inhibitors	-	4
Calcium channel blockers	-	3
Insulin	0	3
Hypoglycemics	2	14
Thyroid disorders	3	5
Statins	0	5
Vitamins	5	4
Anxiolytics/Antidepressants	4	2
Anti-ulcer	1	1

FSH: follicle stimulating hormone; IPAQ: international physical activity questionnaire; ARB: angiotensin receptor blockers; ACE: angiotensin converting enzyme inhibitors. Chi-square test for IPAQ distribution. Student's t test for variables medications, age, time after menopause, FSH, estradiol (Values expressed as mean and standard deviation). Chi squared for frequencies of physical activity level.

**Table 2.** Body composition and anthropometry values before and after intervention in the MORB (n=18) and MULTI (n=23) groups.

	PRE (mean ± SD)	POST (mean ± SD)	Δ (95%CI)	GEE			Cohen's d
				p time	p group	p group*time	
<b>Waist circumference (cm)</b>							
Morb	86 ± 8	86 ± 8	0.1 (-1 to 1)	0.07	<0.01	0.05	0.61
Multi	95 ± 10	93 ± 10	-1 (-3 to -0.1)				
<b>Hip circumference (cm)</b>							
Morb	104 ± 6	104 ± 7	-0.5 (-1 to 0.1)	0.55	<0.01	0.70	0.09
Multi	110 ± 10	110 ± 11	0.1 (-2 to 2)				
<b>Body mass (kg)</b>							
Morb	69.2 ± 8	69.2 ± 7.4	0.02 (-0.4 to 0.4)	0.07	<0.01	0.05	0.59
Multi	79.1 ± 12.4	78.5 ± 12.3	-0.6 (-1 to -0.1)				
<b>Fat mass (kg)</b>							
Morb	27.2 ± 6.4	27.0 ± 6.3	-0.2 (0.7 to 0.3)	<0.01	<0.01	<0.01	1.05
Multi	36.0 ± 7.8	34.2 ± 7.5	-1.8 (-2.5 to -1.2)				
<b>Fat mass (%)</b>							
Morb	39 ± 6	39 ± 6	-0.3 (-0.8 to 0.3)	<0.01	<0.01	<0.01	1.09
Multi	45 ± 5	43 ± 5	-2 (-3 to -1)				
<b>Lean mass (kg)</b>							
Morb	39.4 ± 3.8	39.7 ± 4.0	0.3 (-0.1 to 0.5)	<0.01	0.15	<0.01	0.76
Multi	41.4 ± 6.6	42.5 ± 6.4	1.1 (0.5 to 1.6)				

MORB: morbidity; MULTI: multimorbidity; CI: confidence interval; GEE: generalized estimating equation. Values expressed as mean and standard error.

**Table 3.** Lipid and Glycemic indexes values before and after training in the MORB (n=18) and MULTI (n=23) groups.

	PRE (mean ± SD)	POST (mean ± SD)	Δ (95%CI)	GEE			Cohen's d
				p time	p group	p group*time	
<b>HbA1c (%)</b>							
Morb	5.3 ± 0.7	5.1 ± 0.5	-0.2 (-0.5 to 0.1)	0.87	0.02	0.18	0.33
Multi	5.7 ± 1.1	5.8 ± 1.0	0.2 (-0.2 to 0.5)				
<b>Fasting plasma glucose (mg/dl)</b>							
Morb	85.5 ± 11.8	90.5 ± 11.9	3.9 (1.1 to 6.8)	0.91	<0.01	0.14	0.37
Multi	112.9 ± 45.8	108.6 ± 31.2	-4.2 (-16 to 7.5)				
<b>Insulin (microui/ml)</b>							
Morb	10.7 ± 13.5	11.1 ± 9.9	0.4 (-3.5 to 4.4)	0.59	<0.01	0.58	0.35
Multi	17.8 ± 6.8	20.3 ± 8.8	2.5 (-0.2 to 5.3)				
<b>Total cholesterol (mg/dl)</b>							
Morb	183.1 ± 34.3	177.5 ± 27.8	-5.5 (-12.5 to 1.4)	0.90	0.60	0.11	0.26
Multi	173.2 ± 27.8	177.7 ± 33.7	4.6 (-5.8 to 14.9)				
<b>HOMA-IR</b>							
Morb	2.4 ± 3.3	2.0 ± 1.0	-0,3 (-2,1 to 1,4)	0.98	<0.01	0.52	0.18
Multi	4.5 ± 2.8	4.8 ± 2.7	0,3 (-0,8 to 1,5)				
<b>HOMA-Bc</b>							
Morb	180.1 ± 182.7	163.1 ± 144.7	-17 (-95.8 to 61.8)	0.82	0.43	0.58	0.18
Multi	202.9 ± 150.7	210.2 ± 113.7	7.2 (-25.4 to 39.9)				
<b>HDL (mg/dl)</b>							
Morb	46.1 ± 9.5	43.9 ± 9.9	-2.2 (-4.8 to 0.5)	0.16	<0.01	0.51	0.02
Multi	38.2 ± 9.6	36.0 ± 9.5	-2.3 (-5.1 to 0.5)				
<b>LDL (mg/dl)</b>							
Morb	119.4 ± 33.7	112.9 ± 28.4	-6.4 (-12 to -0.5)	0.43	0.35	<0.01	0.76
Multi	102.6 ± 23.3	113.3 ± 34.7	10.7 (-0.4 to 21.8)				
<b>Triglycerides (mg/dl)</b>							
Morb	88.8 ± 31.7	92.3 ± 41.8	3.5 (-9.6 to 16.6)	0.39	<0.01	0.11	0.49
Multi	161.6 ± 81.1	142.1 ± 73.4	-19.5 (-41.6 to 2.6)				

CI: confidence interval; GEE: generalized estimating equation. HbA1c: glycated hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein, VLDL: very-low-density lipoprotein. \*p<0,05 Student t test used to compare groups pre value. For the HOMA index analysis, participants using insulin were excluded (Multi; n=3).

**Table 4.** Ambulatory blood pressure monitoring - ABPM values, its variability and arterial stiffness before and after aerobic training in the Morb (n=18) and Multi (n=23) groups.

	PRE (mean $\pm$ SD)	POST (mean $\pm$ SD)	$\Delta$ (95%CI)	GEE			Cohen's d
				p time	p group	p group*time	
<b>SBP 24h (mmHg)</b>							
Morb	117 $\pm$ 7	118 $\pm$ 7	1 (-2 to 4)	0.27	0.05	0.83	0.05
Multi	122 $\pm$ 9	123 $\pm$ 10	1 (-2 to 3)				
<b>SBP awake (mmHg)</b>							
Morb	119 $\pm$ 8	120 $\pm$ 7	1 (-2 to 3)	0.57	0.10	0.99	0.01
Multi	123 $\pm$ 8	124 $\pm$ 10	1 (-2 to 3)				
<b>SBP sleep (mmHg)</b>							
Morb	108 $\pm$ 9	111 $\pm$ 12	3 (-3 to 9)	0.29	<0.01	0.52	0.01
Multi	119 $\pm$ 13	119 $\pm$ 12	2 (-4 to 5)				
<b>ARV SBP (mmHg)</b>							
Morb	12.1 $\pm$ 6.2	11.6 $\pm$ 6.7	-0.4 (-4.6 to 3.6)	0.83	0.90	0.53	0.19
Multi	11.6 $\pm$ 3.5	12.6 $\pm$ 5.2	1.0 (-1.3 to 3.4)				
<b>SDdn SBP (mmHg)</b>							
Morb	11.7 $\pm$ 2.9	11.7 $\pm$ 3.0	0 (-1.6 to 1.6)	0.68	0.35	0.68	0.14
Multi	12.6 $\pm$ 2.9	12.1 $\pm$ 2.5	-0.5 (-2 to 1.0)				
<b>DBP 24h (mmHg)</b>							
Morb	75 $\pm$ 5	75 $\pm$ 5	0.3 (-1 to 2)	0.47	0.72	0.79	0.05
Multi	74 $\pm$ 10	75 $\pm$ 10	1 (-1 to 3)				
<b>DBP awake (mmHg)</b>							
Morb	77 $\pm$ 6	78 $\pm$ 5	0.3 (-2 to 2)	0.84	0.55	0.59	0.16
Multi	76 $\pm$ 9	76 $\pm$ 10	-0.5 (-3 to 2)				
<b>DBP sleep (mmHg)</b>							
Morb	66 $\pm$ 7	67 $\pm$ 8	0.3 (-4 to 4)	0.83	0.21	0.98	0.01
Multi	70 $\pm$ 13	70 $\pm$ 11	0.3 (-3 to 4)				
<b>ARV DBP (mmHg)</b>							
Morb	9.7 $\pm$ 8.6	10.6 $\pm$ 5.5	1.0 (-3.3 to 5.3)	0.74	0.15	0.55	0.19
Multi	8.5 $\pm$ 2.5	10.9 $\pm$ 4.9	2.4 (0.6 to 4.2)				
<b>SDdn DBP (mmHg)</b>							
Morb	9.1 $\pm$ 2.8	9.2 $\pm$ 1.9	0.1 (-1.1 to 1.4)	0.49	0.90	0.84	0.07
Multi	9.6 $\pm$ 2.5	9.6 $\pm$ 1.8	-0.1 (-1.2 to 1.1)				
<b>PTT (s)</b>							
Morb	52.4 $\pm$ 7.9	51.6 $\pm$ 6.9	-0.8 (-2.2 to 0.6)	0.89	0.07	0.18	0.37
Multi	47.9 $\pm$ 5.0	48.5 $\pm$ 6.6	0.8 (-0.9 to 2.5)				
<b>PWV(m/s)</b>							
Morb	9.5 $\pm$ 1.4	9.6 $\pm$ 1.4	0.1 (-0.2 to 0.4)	0.74	0.04	0.26	0.28
Multi	10.5 $\pm$ 1.2	10.4 $\pm$ 1.7	-0.2 (-0.6 to 0.2)				

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ARV: assessed as average real variability; SDdn: standard deviation at day and night; PTT: pulse transit time; PWV: pulse wave velocity.

**Table 5.** Scores of climacteric symptoms obtained from menopause rating scale – MRS and cervantes scale – CS before and after aerobic exercise training in the Morb (n=18) and Multi (n=23) groups.

	<b>Pre</b> (mean ± SD)	<b>Post</b> (mean ± SD)	<b>Δ (95%CI)</b>	<b>P</b> <b>time</b>	<b>P</b> <b>group</b>	<b>P</b> <b>inter</b>	<b>Cohen's</b> <b>d</b>
<b>CS - Total score</b>							
Morbidity	50 ± 22	52 ± 23	3 (-7 to 11)	0.31	0.80	0.09	0,57
Multimorbidity	57 ± 18	47 ± 19	-10 (-20 to 0)				
<b>CS - Couple relationship</b>							
Morbidity	4 ± 5	4 ± 4	-1 (-2 to -1)	0.05	0.36	0.65	0
Multimorbidity	6 ± 5	5 ± 5	-1 (-2 to 0)				
<b>CS - Sexuality</b>							
Morbidity	9 ± 5	9 ± 6	0 (-2 to 2)	0.43	0.22	0.35	0,22
Multimorbidity	12 ± 5	10 ± 6	-1 (-3 to 1)				
<b>CS - Psychological</b>							
Morbidity	12 ± 9	12 ± 11	0 (-1 to 2)	0.26	0.86	0.11	0,53
Multimorbidity	12 ± 9	10 ± 7	-3 (-6 to 0)				
<b>CS - Menopause and health</b>							
Morbidity	25 ± 13	23 ± 12	-1 (3 to 0)	0.21	0.52	0.92	0,15
Multimorbidity	27 ± 8	25 ± 11	-2 (-5 to 2)				
<b>MRS - Total score</b>							
Morbidity	15 ± 9	12 ± 7	-3 (-5 to 0)	>0.01	0.29	0.66	0
Multimorbidity	18 ± 8	15 ± 7	-3 (-6 to -1)				
<b>MRS - Somatovegetative</b>							
Morbidity	5 ± 3	4 ± 2	-1 (-2 to 0)	>0.01	0.69	0.96	0
Multimorbidity	6 ± 3	5 ± 8	-1 (-2 to 0)				
<b>MRS - Urogenital</b>							
Morbidity	3 ± 3	3 ± 2	0 (-2 to 1)	0.10	0.08	0.81	0,35
Multimorbidity	5 ± 3	4 ± 3	-1 (-2 to 0)				
<b>MRS - Psychological</b>							
Morbidity	7 ± 5	5 ± 3	-2 (-2 to 0)	>0.01	0.47	0.91	0
Multimorbidity	8 ± 4	6 ± 4	-2 (-3 to 0)				

Morb: morbidity group; Multi: multimorbidity group; CI: confidence interval; GEE: generalized estimating equation. Values expressed as mean and standard error.

## DISCUSSION

Our study analyzed the effects of 12-week aerobic training on cardiometabolic risk factor body composition, lipid and glucose indexes, ambulatorial blood pressure and its variability, arterial stiffness, and climacteric symptoms in postmenopausal women with and without cardiometabolic multimorbidity. Our main findings were that only women with

multimorbidity improved body composition and climacteric symptoms after aerobic training, but no other changes in ambulatorial blood pressure responses, arterial stiffness or in lipids and glycemic indexes were found in both groups. Moreover, as expected, women in Multi group had worse health cardiometabolic risk factors than Morb group. So, it appears that having two or more chronic cardiometabolic conditions affect all health parameters, regardless of the specific combination of these diseases (hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity) and that 12 weeks of aerobic exercise training, despite improving body composition and climacteric symptoms in these women, were not able to improve other important cardiometabolic risk factors.

Patients with multimorbidity benefit from regular aerobic exercise through improved health-related quality of life, improved physical function, reduced body composition, symptoms of anxiety and depression, arterial pressure and stiffness, in addition to therapy with exercise is not associated with an increased risk of adverse events (Bricca et al., 2020; Park et al., 2021). Moderate-intensity aerobic exercise may be superior than other kinds of exercises in achieving cardiovascular benefits in postmenopausal hypertensive women, including improvements in blood pressure, autonomic tone, baroreflex sensitivity, oxidative stress, NO bioavailability, lipid abnormality, cardiovascular function, and cardiorespiratory fitness (Y. Y. Lin & Lee, 2018).

The practice of physical exercise is well established as an adjuvant therapy in the treatment of chronic cardiometabolic diseases addressed in this study (hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity) and share several pathophysiological mechanisms, such as: inappropriate activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, systemic inflammation, inefficient insulin vasodilation, increased activation of the sympathetic nervous system, oxidative stress secondary to excessive production of reactive oxygen species (Muniyappa & Sowers, 2012). Therefore, the effects and magnitude of the response to aerobic training may depend on which system is functioning impaired, regardless of the coexistence of specific individual diseases acting on the impaired mechanisms, preventing the worsening of health status and the appearance of other comorbidities.

Obesity is the main risk factor for many chronic diseases, and a two-percentage point increase in mean BMI can reduce average life expectancy by 1 year (Stewart et al., 2009). On the other hand, weight loss reduces all-cause mortality, mortality from cardiovascular disease, and every kilogram of weight lost reduces the risk of developing diabetes by 16% (Hamman et al., 2006; Ma et al., 2017). In our study, aerobic training for 12 weeks proved to be efficient to change body composition, with a greater response in the group with multiple cardiometabolic

diseases in waist circumference ( $\Delta = -1$  (-3 to -0.1) cm), body mass index ( $\Delta = -0.6$  (-1 to -0.1) kg), fat mass ( $\Delta = -1.8$  (-2.5 to -1.2) kg), fat % ( $\Delta = -2$  (-3 to -1) %) and increased lean mass ( $\Delta = 1.1$  (0.5 to 1.6) kg). Therefore, exercise proves to be an extremely important tool to help maintain this health parameter.

In the study by Cho et al. (Cho et al., 2020), with a multimorbid population (with a mean of 2.9 number of metabolic abnormalities - including HT, T2DM and DLP) they found results and similar magnitudes to those found in our study in 12 weeks of intervention, in the reduction of body mass and fat, but without responses in blood pressure and lipid and glucose profile. The reduced magnitude of weight loss may explain the absence of metabolic changes, requiring a body weight loss greater than 5% for metabolic benefits (Franz et al., 2015).

In order to have metabolic benefits and a reduction in cardiovascular risk and mortality, in addition to the magnitude of body weight loss, the location of this fat also seems to be important, showing differences between genders (Christensen et al., 2018). In the study by Abdelaal and collaborators (Abdelaal & Mohamad, 2015) with a similar training protocol (12 weeks and intensity of 65 to 75% HR reserve) to our study (with obesity, hypertension and diabetes), they found changes in body composition, with a reduction in BMI by 7% and 6% in waist circumference (WC), a magnitude of reduction slightly greater than in our study, of 3% in WC. This may be related to the composition of the sample, composed of men and women and characterized in its entirety with obesity, while in our study 70% are obese, have lower average initial body mass and only postmenopausal women. Studies have shown that there are sex-specific differences in body composition, energy balance, and glucose homeostasis can be explained by differences in sex steroid hormone concentrations, as seen in the menopause period, where the impact of low estrogen concentrations modifying cardiometabolic risk factors (Goossens et al., 2021).

Although we did not find an improvement in the lipid profile, exercise is an important tool for the treatment and prevention of dyslipidemia, with a degree of recommendation I and level of evidence A, and compared to drugs, it is easier to perform and has fewer side effects (Faludi et al., 2017; Wang & Xu, 2017). The mechanism of exercise-induced lipid changes is unclear, but some pathways are elucidated, such as increased blood lipid consumption due to exercise, decreasing blood lipid levels. In addition, there has been discussion about the increase in the activity of lipoprotein lipase (LPL), the enzyme responsible for hydrolyzing triglyceride molecules and functional modifications, which result in the improvement of the functioning of HDL and LDL, with increased resistance to LDL oxidation, induction of paraoxonase

production, modifications of HDL2 and HDL3, and increased cholesterol efflux (Faludi et al., 2017; Wang & Xu, 2017).

### **Climacteric and quality of life symptoms in menopause**

Multimorbidity affects the performance of daily activities and the quality of life of individuals, especially women, with less education and overweight (Makovski et al., 2019; Shad et al., 2017). Factors such as complications of the disease, adherence to treatment, effects of medications, when associated with changes resulting from menopause, can enhance the effects on the health-related quality of life of this population. In our study, women in the Multi group had symptoms classified as vigorous ( $18\pm 1$  points) on the MRS and decreasing to moderate ( $14\pm 1$  points) after 12 weeks. There was an improvement, albeit subtle, in symptoms in the couple relationship, somatovegetative, psychosocial and total score domains in both groups.

Therefore, climacteric women affected by multiple chronic cardiometabolic diseases seem to have more intense climacteric symptoms, however, exercise seems to be beneficial for both groups, acting to alleviate symptoms regardless of the number of chronic diseases (Bucciarelli et al., 2021; del Carmen Carcelén-Fraile et al., 2020). Although the results about the effect of exercise on quality of life are limited and have several assessment scales, according to one meta-analyses, the effects are positive and more well-structured clinical studies are needed for specific analyzes of climacteric symptoms (Nguyen et al., 2020).

### **Ambulatory blood pressure and BPV**

Our exercise training protocol did not change ambulatory blood pressure levels, and similar results were observed in one study with a population with hypertension (Mariano et al., 2020) and peripheral arterial disease (Chehuen et al., 2021). But different to our results this study showed improvement in BPV after 12 weeks of walking exercises.

Changes in blood pressure are reflections of the modulation of the autonomic system, so it is coherent that changes in this mechanism occur in advance, like BP, and that they can explain the results obtained. Changes in BPV are clinically important, as they are closely correlated with end-organ damage and increased cardiovascular events, regardless of absolute BP levels (Parati et al., 2018). The number of drugs and the class of antihypertensive drugs seem to influence the parameters of BVP, with monotherapy and use of calcium channel blockers being the class, factors associated with better BVP (De La Sierra et al., 2021; Sogunuru et al., 2019). In our study, polypharmacy associated with the low use of this class



may contribute to the deleterious effect of the coexistence of chronic diseases in this group, which, despite similar blood pressure values, has different BPV parameters.

The MULTI group had higher values of double product (data non shown) of 24h and sleep, as indicative of greater cardiac effort in this population with multiple chronic diseases when compared to the MORB group, and the 12-week aerobic training reduced with greater magnitude (-554 vs -140mmHg/bpm) the double product of awake. The magnitude of the double product response seems to be accompanied by the blood pressure response, but not only for this reason, since in addition to the excluded HT without control, the NT without control of other hemodynamic parameters, also extra double product response even if lower magnitude (HT = -1640, NT = -110mmHg bpm) (Coelho-Júnior et al., 2018), as well as in a study, even though baseline BP values were equal and classified as normal, with greater reductions in the MULTI group. Factors such as training time and greater cardiac impairment may be related to a greater or lesser adaptive response of the myocardium to exercise.

Increased arterial stiffness is characteristic of the aging process, in which there is the formation of atheromatous plaques (atherosclerosis), however, its process is enhanced when associated with risk factors such as high blood pressure, diabetes and dyslipidemia (Schiffrin et al., 2015). In our study, the Multi group defines mean baseline PWV value greater than 10 m/s, (10.5 vs. 9.5 m/s) demonstrating an increased risk of cardiovascular events, and a reduction of 0.2m/s after training. Better results were observed in studies with aerobic training lasting more than 10 weeks, with higher intensity and lower volume and impact affected more peripheral indices of the centrals, with a reduction of 0.6m/s (Ashor et al., 2014).

Previous studies have shown that each 1m/s increase in PWV is associated with 12 to 14% of cardiovascular events and 13-15% of CVD mortality (Vlachopoulos et al., 2012). Therefore, the effects of aerobic exercise on the maintenance of long-term PWV values are already being obtained for this high-risk population, as it acts on both passive and active components, which lead to arterial stiffness, with mechanical effects, metabolic, neurohormonal and anti-inflammatory drugs (Y.-Y. Lin & Lee, 2018; Matsubara et al., 2013). Even though reductions in blood pressure are important in reducing vessel tension, the effects of exercise can occur independently of reductions in blood pressure, determined by lipids, or weight loss (Madden et al., 2009).

### **Strengths and limitations**

This study has limitations, including the relatively small sample size, short duration of follow-up. Although the effectiveness of aerobic training can be assessed after 12 weeks in

most studies (Bricca et al., 2020), a longer period (24-48 weeks) with more repeated measures is recommended. The selection bias may have occurred because the main means of dissemination were the social media and, in addition, the participants who were interested who sought the research center, which may limit access to other populations, therefore, they cannot be generalized to all types of patients with multimorbidity.

The novelty and strengths of this study are the following: (1) we approach the population with cardiometabolic multimorbidity, as recommended by other authors, using disease patterns (MacMahon & The Academy of Medical Sciences, 2018; Xu et al., 2017b), (2) we present evidence of several cardiometabolic parameters on the effect of exercise, assessing health status more broadly, (3) we collected and evaluated the gold standard results of arterial stiffness, ambulatory blood pressure, and blood tests that ensure the condition of this population, (4) this study also provided guidance for future research, as the fact that a short 3-month intervention produced a decrease, even if relatively small, in body composition and cardiovascular parameters suggests that larger exercise studies in this high-risk group are feasible and may be able to demonstrate induced improvements training with longer duration interventions. An integrated aerobic exercise training program with a multidisciplinary team can be used to initiate health promotion campaigns that revolve around patient-centered care, regardless of the specific combination of diseases. In addition, further studies focusing on multimorbidity disease patterns should be carried out, so that future guidelines can be formulated to guide interventions in this population.

## CONCLUSION

Twelve weeks of aerobic exercise training may improve body composition and climacteric symptoms in women with multimorbidity of cardiometabolic diseases, but was not enough to change other cardiometabolic risk factors such as ambulatory blood pressure responses in 24h, arterial stiffness, or lipids and glycemic indexes which is extremely important for individuals with multimorbidity to prevent the progression and worsening of the general health of this population.

## REFERENCES

- Abdelaal, A. A. M., & Mohamad, M. A. (2015). Obesity indices and haemodynamic response to exercise in obese diabetic hypertensive patients: Randomized controlled trial. *Obesity Research and Clinical Practice*, 9(5), 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.11.001>

- Ashor, A. W., Lara, J., Siervo, M., Celis-Morales, C., & Mathers, J. C. (2014). Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, *9*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110034>
- Banegas, J. R., Ruilope, L. M., de la Sierra, A., Vinyoles, E., Gorostidi, M., de la Cruz, J. J., Ruiz-Hurtado, G., Segura, J., Rodríguez-Artalejo, F., & Williams, B. (2018). Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *New England Journal of Medicine*, *378*(16), 1509–1520. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712231>
- Barroso, W., Rodrigues, C., Bortolotto, L., Mota-Gomes, M., Brandão, A., Feitosa, A., & et al. (2021). Brazilian Guidelines of Hypertension-2020. *Arq Bras Cardiol.*, *116*(3), 516–658. <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>
- Benedetti, T. R. B., Antunes, P. de C., Rodriguez-Añez, C. R., Mazo, G. Z., & Petroski, É. L. (2007). Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, *13*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000100004>
- Bricca, A., Harris, L. K., Jäger, M., Smith, S. M., Juhl, C. B., & Skou, S. T. (2020). Benefits and harms of exercise therapy in people with multimorbidity: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, *63*, 101166. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101166>
- Bucciarelli, V., Bianco, F., Mucedola, F., Di Blasio, A., Izzicupo, P., Tuosto, D., Ghinassi, B., Bucci, I., Napolitano, G., Di Baldassarre, A., & Gallina, S. (2021). Effect of adherence to physical exercise on cardiometabolic profile in postmenopausal women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020656>
- Carballeira, E., Censi, K. C., Maseda, A., López-López, R., Lorenzo-López, L., & Millán-Calenti, J. C. (2021). Low-volume cycling training improves body composition and functionality in older people with multimorbidity: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92716-9>
- Chehuen, M. da R., Cucato, G. G., Carvalho, C. R. F. de, Zerati, A. E., Leicht, A., Wolosker, N., Ritti-Dias, R. M., & Forjaz, C. L. de M. (2021). Treinamento de Caminhada Melhora a Variabilidade da Pressão Arterial Ambulatorial em Claudicantes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *116*(5), 898–905. <https://doi.org/10.36660/abc.20190822>
- Cho, S. M. J., Lee, J. H. L., Shim, J.-S. S., Yeom, H., Lee, S. J., Jeon, Y. W., & Kim, H. C. (2020). Effect of Smartphone-Based Lifestyle Coaching App on Community-Dwelling Population With Moderate Metabolic Abnormalities: Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, *22*(10). <https://doi.org/10.2196/17435>
- Christensen, P., Meinert Larsen, T., Westerterp-Plantenga, M., Macdonald, I., Martinez, J. A., Handjiev, S., Poppitt, S., Hansen, S., Ritz, C., Astrup, A., Pastor-Sanz, L., Sandø-Pedersen, F., Pietiläinen, K. H., Sundvall, J., Drummen, M., Taylor, M. A., Navas-Carretero, S., Handjieva-Darlenska, T., Brodie, S., ... Raben, A. (2018). Men and women respond

differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with pre-diabetes (PREVIEW). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(12), 2840–2851. <https://doi.org/10.1111/dom.13466>

- Chudasama, Y. v., Khunti, K., Gillies, C. L., Dhalwani, N. N., Davies, M. J., Yates, T., & Zaccardi, F. (2020). Healthy lifestyle and life expectancy in people with multimorbidity in the UK Biobank: A longitudinal cohort study. *PLoS Medicine*, 17(9), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003332>
- Coelho-Júnior, H. J., Asano, R. Y., Gonçalves, I. de O., Brietzke, C., Pires, F. O., Aguiar, S. da S., Feriani, D. J., Caperuto, E. C., Uchida, M. C., & Rodrigues, B. (2018). Multicomponent exercise decreases blood pressure, heart rate and double product in normotensive and hypertensive older patients with high blood pressure. *Archivos de Cardiología de México*, 88(5), 413–422. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2018.01.001>
- De La Sierra, A., Mateu, A., Gorostidi, M., Vinyoles, E., Segura, J., & Ruilope, L. M. (2021). Antihypertensive therapy and short-term blood pressure variability. *Journal of Hypertension*, 39(2), 349–355. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002618>
- del Carmen Carcelén-Fraile, M., Aibar-Almazán, A., Martínez-Amat, A., Cruz-Díaz, D., Díaz-Mohedo, E., Redecillas-Peiró, M. T., & Hita-Contreras, F. (2020). Effects of physical exercise on sexual function and quality of sexual life related to menopausal symptoms in peri- and postmenopausal women: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph17082680>
- Faludi, A., Izar, M., Saraiva, J., Chacra, A., Bianco, H., Afiune Neto, A., Bertolami, A., Pereira, A., Lottenberg, A., Sposito, A., Chagas, A., Casella-Filho, A., Simão, A., Alencar Filho, A., Caramelli, B., Magalhães, C., Magnoni, D., Negrão, C., Ferreira, C., ... Salgado Filho, W. (2017). Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(1). <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
- Franz, M. J., Boucher, J. L., Rutten-Ramos, S., & VanWormer, J. J. (2015). Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(9), 1447–1463. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.031>
- Garcia-Ortiz, L., Recio-Rodríguez, J. I., Canales-Reina, J. J., Cabrejas-Sánchez, A., Gomez-Arranz, A., Magdalena-Belio, J. F., Guenaga-Saenz, N., Agudo-Conde, C., & Gomez-Marcos, M. A. (2012). Comparison of two measuring instruments, B-pro and SphygmoCor system as reference, to evaluate central systolic blood pressure and radial augmentation index. *Hypertension Research*, 35(6), 617–623. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.3>
- Goossens, G. H., Jocken, J. W. E., & Blaak, E. E. (2021). Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 47–66. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00431-8>
- Hamman, R. F., Wing, R. R., Edelstein, S. L., Lachin, J. M., Bray, G. A., Delahanty, L., Hoskin, M., Kriska, A. M., Mayer-Davis, E. J., Pi-Sunyer, X., Regensteiner, J., Venditti, B., & Wylie-

- Rosett, J. (2006). Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*, 29(9), 2102–2107. <https://doi.org/10.2337/dc06-0560>
- Heinemann, K., Ruebig, A., Potthoff, P., Schneider, H. P. G., Strelow, F., Heinemann, L. A. J., & Thai, D. M. (2004). The {Menopause} {Rating} {Scale} ({MRS}) scale: {A} methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 45. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-45>
- Heinemann, L. A. J., Potthoff, P., & Schneider, H. P. G. (2003). International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 1–4. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-28>
- Katainen, R. E., Engblom, J. R., Siirtola, T. J., Erkkola, R. U., & Polo-Kantola, P. (2016). Climacteric symptoms in middle-aged women with chronic somatic diseases. *Maturitas*, 86, 17–24. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2016.01.005>
- Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., & Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27(21), 2588–2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>
- Lima, J. E. M., Palacios, S., & Wender, M. C. O. (2012). Quality of {Life} in {Menopausal} {Women}: {A} {Brazilian} {Portuguese} {Version} of the {Cervantes} {Scale}. *ScientificWorldJournal*, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/620519>
- Lin, Y. Y., & Lee, S. Da. (2018). Cardiovascular benefits of exercise training in postmenopausal hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092523>
- Lin, Y.-Y., & Lee, S.-D. (2018). Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2523. <https://doi.org/10.3390/ijms19092523>
- Lyra, R., Oliveira, M., Lins, D., Cavalcanti, N., Gross, J. L., Maia, F. F. R., Araújo, L. R., Yafí, M., Guimarães, F. P. D. M., Takayanagui, A. M. M., Lucena, J. B. D. S., Golbert, A., Campos, M. A. a., Saúde, M. da, Sartorelli, D. S., Franco, L. J., Prevenção, E., & Marcondes, J. a. M. (2020). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2*, 5(3), 1–491.
- Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., Sharma, C., & MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 359(j4849). <https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
- MacMahon, S., & The Academy of Medical Sciences. (2018). Multimorbidity: a priority for global health research. *Academy of Medical Sciences*, April.
- Madden, K. M., Lockhart, C., Cuff, D., Potter, I. F., & Meneilly, G. S. (2009). Short-Term Aerobic Exercise Reduces Arterial Stiffness in Older Adults With Type 2 Diabetes,

Hypertension, and Hypercholesterolemia. *Diabetes Care*, 32(8), 1531–1535.  
<https://doi.org/10.2337/dc09-0149>.Clinical

- Makovski, T. T., Schmitz, S., Zeegers, M. P., Stranges, S., & van den Akker, M. (2019). Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 53(April), 100903. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.005>
- Mariano, I. M., Dechichi, J. G. C., Matias, L. A. S., Rodrigues, M. D. L., Batista, J. P., De Souza, T. C. F., Amaral, A. L., Carrijo, V. H. V., & Puga, G. M. (2020). Ambulatory blood pressure variability and combined exercise training: Comparison between hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Blood Pressure Monitoring*, 338–345.  
<https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000480>
- Matsubara, T., Miyaki, A., Akazawa, N., Choi, Y., Ra, S., Tanahashi, K., Kumagai, H., Oikawa, S., & Maeda, S. (2013). Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 306(3), H348–H355. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00429.2013>
- Matthews, D. R., Hosker, J. R., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. In *Diabetologia* (Vol. 28).
- Menenghelo, R., Araújo, C., Mastrocolla, L., Albuquerque, F., & Serra, S. (2010). III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95(5 Supl 1), 1–26.
- Muniyappa, R., & Sowers, J. R. (2012). Endothelial insulin and IGF-1 receptors: When yes means NO. *Diabetes*, 61(9), 2225–2227. <https://doi.org/10.2337/db12-0654>
- Nguyen, T. M., Thanh, T., Do, T., & Tran, T. N. (2020). Exercise and Quality of Life in Women with Menopausal Symptoms : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health Review*, 17(19), 7049. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijerph17197049>
- Ortega, K. C., da Silva, G. V., & Mion Jr, D. (2008). Monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 15(4), 209–2014.
- Parati, G., Stergiou, G. S., Dolan, E., & Bilo, G. (2018). Blood pressure variability: clinical relevance and application. *Journal of Clinical Hypertension*, 20(7), 1133–1137.  
<https://doi.org/10.1111/jch.13304>
- Park, S., Kim, J., & Lee, J. (2021). Effects of Exercise Intervention on Adults with Both Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 36(1), 23–33.  
<https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000651>
- Puri, P., Sinha, A., Mahapatra, P., & Pati, S. (2022). Multimorbidity among midlife women in India: well-being beyond reproductive age. *BMC Women's Health* 2022 22:1, 22(1), 1–15.  
<https://doi.org/10.1186/S12905-022-01693-2>

- Reiter-Brennan, C., Dzaye, O., Davis, D., Blaha, M., & Eckel, R. H. (2021). Comprehensive Care Models for Cardiometabolic Disease. *Current Cardiology Reports*, 23(3), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01450-1>
- Rudnicka, E., Napiera, P., Pod, A., Smolareczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, 139(January), 6–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
- Schiffirin, E. L., Vice-chair, F., Avolio, A. P., Mceniery, C., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., & Wilmer, W. (2015). Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. In *Hypertension* (Vol. 66, Issue 3). <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000033.Recommendations>
- Shad, B., Ashouri, A., Hasandokht, T., Rajati, F., Salari, A., Naghshbandi, M., & Mirbolouk, F. (2017). Effect of multimorbidity on quality of life in adult with cardiovascular disease: A cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0820-8>
- Sogunuru, G. P., Kario, K., Shin, J., Chen, C. H., Buranakitjaroen, P., Chia, Y. C., Divinagracia, R., Nailes, J., Park, S., Siddique, S., Sison, J., Soenarta, A. A., Tay, J. C., Turana, Y., Zhang, Y., Hoshide, S., & Wang, J. G. (2019). Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *Journal of Clinical Hypertension*, 21(2), 324–334. <https://doi.org/10.1111/jch.13451>
- Stewart, S., Cutler, D., & Rosen, A. (2009). Forecasting the Effects of Obesity and Smoking on U.S. Life Expectancy. *N Engl J Med*, 361(23), 2252–2260. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0900459>
- Tatsumi, Y., & Ohkubo, T. (2017). Hypertension with diabetes mellitus: Significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertension Research*, 40(9), 795–806. <https://doi.org/10.1038/hr.2017.67>
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Terentes-Printzios, D., Ioakeimidis, N., & Stefanadis, C. (2012). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-Ankle elasticity index: A systematic review and meta-Analysis. *Hypertension*, 60(2), 556–562. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779>
- Wang, Y., & Xu, D. (2017). Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>
- Xu, X., Mishra, G. D., & Jones, M. (2017a). Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Research Reviews*, 37, 53–68. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.003>
- Xu, X., Mishra, G. D., & Jones, M. (2017b). Mapping the global research landscape and knowledge gaps on multimorbidity: A bibliometric study. *Journal of Global Health*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.010414>

Supplementary Table S1. Power analysis

<b>Body composition and anthropometry</b>	<b>Power</b>
Waist Circunference (cm)	0.96
Hip Circunference (cm)	0.09
Abdominal Circunference (cm)	0.51
Body Mass (kg)	0.95
Fat Mass (kg)	0.99
Fat Mass (%)	0.99
Lean Mass (kg)	0.99
<b>Lipid and Glycemic indexes</b>	
HbA1c (%)	0.51
Fasting plasma glucose (mg/dL)	0.61
Insulin (microUI/mL)	0.61
Total Colesterol (mg/dL)	0.36
HDL (mg/dL)	0.05
LDL (mg/dL)	0.99
Triglycerides (mg/dL)	0.85
<b>ABPM, BPV and arterial stiffness</b>	
SBP 24h (mmHg)	0.06
SBP awake (mmHg)	0.05
SBP sleep (mmHg)	0.05
ARV SBP (mmHg)	0.20
SDdn SBP (mmHg)	0.14
DBP 24h (mmHg)	0.05
DBP awake (mmHg)	0.16
DBP sleep (mmHg)	0.05
ARV DBP (mmHg)	0.20
SDdn DBP (mmHg)	0.07
TTP (s)	0.66
PWV (m/s)	0.41
<b>Climateric symptoms</b>	
CS - Total score	0.94
CS - Couple relationship	0.05
CS - Sexuality	0.28
CS - Psychological	0.90
CS - Menopause and health	0.14
MRS - Total score	0.05
MRS - Somatovegetative	0.05
MRS - Urogenital	0.56
MRS - Psychological	0.05

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; ARV: average real variability; SDdn: standard deviation at day and night; TTP: transit time pulse; PWV: pulse wave velocity; MRS: menopause rating scale; CS: Cervantes scale.