

Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - CiPharma

**AVALIAÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA E DETERMINAÇÃO DE NOVOS
PONTOS DE CORTE PARA OS FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME EM
MULHERES NO CLIMATÉRIO**

Thiago Magalhães Gouvea

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Angélica Alves Lima

Ouro Preto, MG

2022

THIAGO MAGALHÃES GOUVEA

**AVALIAÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA E DETERMINAÇÃO DE NOVOS
PONTOS DE CORTE PARA OS FATORES ASSOCIADOS À SÍNDROME EM
MULHERES NO CLIMATÉRIO**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma) da Universidade Federal de Ouro Preto como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade Federal de Ouro Preto, na área de concentração Fármacos, Medicamentos e Vacinas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Angélica Alves Lima

Ouro Preto, MG

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

G719a Gouvea, Thiago Magalhaes.

Avaliação de síndrome metabólica e determinação de novos pontos de corte para os fatores associados à síndrome em mulheres no climatério. [manuscrito] / Thiago Magalhaes Gouvea. - 2022.
108 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Angélica Alves Lima.
Tese (Doutorado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos.

1. Climatério. 2. Síndrome Metabólica. 3. Mulheres - Envelhecimento.
4. Mulheres- Fisiologia. I. Lima, Angélica Alves. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 612.67

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza- SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
PROGRAMA DE POS-GRADUACAO EM CIENCIAS
FARMACEUTICAS



FOLHA DE APROVAÇÃO

Thiago Magalhães Gouvea

Avaliação de Síndrome Metabólica e determinação de novos pontos de corte para os fatores associados à Síndrome em mulheres no climatério

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 30 de setembro de 2022.

Membros da banca

Doutora Angélica Alves Lima - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora Luciana Moreira Lima - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Doutora Daniela Amorim Melgaço Guimarães do Bem - Universidade Federal do Espírito Santo
Doutora Vanja Maria Veloso - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora Glenda Nicioli da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto

Angélica Alves Lima, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 11/08/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Angélica Alves Lima, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/08/2023, às 10:08, 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 http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0579124** e o código CRC **D85D08A1**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar e me dar força para prosseguir, em busca dos meus sonhos.

À minha família, que mesmo com a distância e todas as minhas faltas, jamais deixaram de me apoiar e acreditar em mim. Minha luta é por vocês!

À minha querida orientadora, prof.^a. Dr.^a Angélica Alves Lima. Serei eternamente grato pela oportunidade de realização deste trabalho, pela confiança e paciência de sempre. Você é meu grande exemplo de cientista e docente!

Aos meus colegas de trabalho do LAPAC, em especial à Ana Cláudia Lopes, Lidiane Bernardo, Lúcia Araújo, Nayara Toledo e Simone Masioli, por todo apoio e suporte!

Ao meu novo grupo, Júlia Castro, Laura Nunes e Paula Brumana. Gratidão por me acolherem!

Aos meus amigos de vida: Adrienne Silveira, Flávia Moreira, Laís Roquete, Rodrigo Gomes, Silmara Starlino, Tainá Umbelino e Tamires Cunha. Obrigado por estarem sempre comigo!

Aos integrantes do Programa Âmbar e Íris, especialmente à minha companheira de doutorado, Laura Cota, por me acompanharem em tantas idas e vindas aos mutirões de coleta.

À Secretaria Municipal de Saúde de Ouro Preto, na figura dos enfermeiros, técnicos em enfermagem e ACS pela acolhida e ajuda na busca de participantes para a realização deste projeto.

À cada uma das mulheres que aceitaram participar do estudo. Não teria conseguido sem vocês!

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

***“É preciso estudar muito
para saber um pouco”.***

Montesquieu

RESUMO

Vários fatores desempenham papel no desenvolvimento da Síndrome Metabólica (SM), como variáveis individuais, ambientais e comportamentais, além do próprio envelhecimento. São poucos os estudos de SM em mulheres no climatério com dados representativos da população brasileira, especialmente diferenciando os estágios do envelhecimento reprodutivo. Ainda há indefinição dos melhores pontos de corte para os componentes individuais e sobre a inclusão de outros componentes ou substituição dos utilizados atualmente. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar prevalência da SM em mulheres na fase reprodutiva tardia, transição menopausal e pós-menopausa e determinar novos pontos de corte para os fatores associados à Síndrome. Para isto, foram selecionadas 711 mulheres, entre 45 e 60 anos, usuárias do Sistema Único de Saúde de Ouro Preto, MG. Foram realizadas entrevistas para coleta de dados sociodemográficos e comportamentais; avaliação clínica, antropométrica e laboratorial. A partir desses dados foram calculados índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ) e cintura-estatura (RCE), razão ácido úrico/HDLc (AUR/HDL), bem como os índices de Adiposidade Visceral (IAV), Aterogênico do Plasma (AIP) e de insulino-resistência (HOMA-IR). A SM foi determinada usando os critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP), da *International Diabetes Federation* (IDF) e *Joint Interim Statement* (JIS). Para os fatores associados à SM foram determinados novos pontos de corte usando a curva ROC. A prevalência de SM no climatério foi de aproximadamente 40% e maior quando diagnosticada pelo critério JIS e na pós-menopausa (PM) quando comparada aos outros estágios do envelhecimento reprodutivo (EER). A circunferência de cintura (CC) foi o componente individual mais alterado, estando muito elevada desde a fase reprodutiva tardia (FRT). Glicemia de jejum (GJ) e triglicérides (TG) foram os componentes que se associaram significativamente aos EER, estando mais alterados em mulheres na PM. Foram definidos os seguintes pontos de corte para as variáveis associadas à SM em mulheres no climatério: proteína C-reativa ultrasensível (2,2 mg/L); ácido úrico (5,1 mg/dL); apolipoproteína B (120 mg/dL); insulina (6,22 µUI/mL); porcentagem de gordura corporal (33%); RCE (0,57); RCQ (0,86); IMC (26,05 kg/m²); HOMA-IR (1,68); IAV (1,76); AIP (-0,03) e razão AUR/HDL (10,2%). Os fatores idade/envelhecimento reprodutivo, *status* menopausal, baixa escolaridade/renda, sedentarismo, multiparidade, uso de medicamentos, sintomas climatéricos moderados/intensos, obesidade abdominal, inflamação, resistência insulínica, hiperuricemia, dislipidemia e hipoestrogenismo foram associados à SM. RCE, AIP e insulina foram os melhores preditores da SM em mulheres climatéricas. IAV, AUR e AUR/HDL apresentaram boa especificidade e podem ser úteis no acompanhamento de mulheres diagnosticadas com SM. Medidas de controle da obesidade abdominal antes e durante o climatério e de dislipidemia da FRT à PM podem ser essenciais para reduzir a prevalência de SM. Além disto, a otimização dos pontos de corte pode auxiliar na triagem das portadoras da Síndrome, propiciando acompanhamento precoce e conseqüentemente diminuição do risco de doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus* em mulheres no climatério.

Palavras-chave: síndrome metabólica, prevalência, pontos de corte, climatério, estágios do envelhecimento reprodutivo.

ABSTRACT

Several factors contribute to development of Metabolic Syndrome (MetS), such as individual, environmental, and behavioral variables, in addition to aging. There are few studies of MetS in climacteric women with data from the Brazilian population, especially differentiating the stages of reproductive aging. There is still no definition of the best cut-off points for individual components and regarding the inclusion of other components or replacement of those currently used. Thus, the objective of this study was to evaluate the prevalence of MetS in women in late reproductive phase, menopausal transition, and postmenopause and to determine new cut-off points for the factors associated to Syndrome. For this, 711 women were selected, between 45 and 60 years old, users of Unified Health System in Ouro Preto, MG. Interviews were conducted to collect sociodemographic and behavioral data, clinical, anthropometric and laboratory evaluation. From these data, Body Mass Index (BMI), Waist-to-hip ratio (WHR), Waist-to-height ratio (WHtR) and Uric acid/HDLc ratio (AUR/HDL) as well as Visceral Adiposity (VAI), Plasma Atherogenic (PAI) and Insulin Resistance Indexes (HOMA-IR) were calculated. MetS was determined using the criteria of National Cholesterol Education Program (NCEP), International Diabetes Federation (IDF) and Joint Interim Statement (JIS). For the factors associated with MetS, new cut-off points were determined using a ROC curve. The prevalence of MetS in climacteric was approximately 40% and was higher when diagnosed by the JIS criterion and in postmenopause (PM) when compared to other Stages of Reproductive Aging (SRA). Waist circumference (WC) was the most altered individual component, much higher since Late Reproductive Phase (LRP). Fasting glucose (FG) and triglycerides (TG) were the components that are significantly associated with SRA, being more altered in women in PM. The following cutoff points were associated with variables associated with MetS in climacteric women: US-CRP (2.2 mg/L); AUR (5.1 mg/dL); Apo B (120 mg/dL); insulin (6.22 μ IU/mL); BF (33%); WHtR (0.57); WHR (0.86); BMI (26.05 kg/m²); HOMA-IR (1.68); VAI (1.76); AIP (-0.03) and AUR/HDL ratio (10.2%). The factors age/reproductive aging, menopausal status, low education/income, sedentary lifestyle, multiparity, medication use, moderate/severe climacteric symptoms, abdominal obesity, inflammation, insulin resistance, hyperuricemia, dyslipidemia and hypoestrogenism were associated with the Syndrome. WHtR, AIP and insulin were the best predictors of MetS in climacteric women. VAI, AUR and AUR/HDL have good specificity and may be useful in the follow-up of women diagnosed with MetS. Measures to control abdominal obesity before and during climacteric and dyslipidemia from LRP to PM may be to reduce the prevalence of MetS. In addition, the optimization of cut-off points can help in the screening of patients at risk of the syndrome, providing early follow-up and, consequently, an increase in cardiovascular diseases and diabetes mellitus in climacteric women.

Keywords: *metabolic syndrome, prevalence, cut-off points, climacteric, stages of reproductive aging.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| 25-OH-D | 25-Hidroxi-Vitamina D |
| AIP | <i>Atherogenic Index of Plasma</i> (Índice Aterogênico do Plasma) |
| AMH | <i>Anti-Müllerian Hormone</i> (Hormônio Anti-Mülleriano) |
| AUR | Ácido Úrico |
| CC | Circunferência de cintura |
| CT | Colesterol Total |
| DCV | Doença Cardiovascular |
| DM | <i>Diabetes Mellitus</i> |
| E2 | Estradiol |
| ECG | Escala Climatérica de <i>Greene</i> |
| EER | Estágios de Envelhecimento Reprodutivo |
| ESF | Estratégia de Saúde da Família |
| FMP | <i>Final Menstrual Period</i> (Período Menstrual Final) |
| FRT | Fase Reprodutiva Tardia |
| FSH | <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Folículo-Estimulante) |
| GC | Gordura Corporal |
| GJ | Glicemia de jejum |
| HDL | <i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de alta densidade) |
| HOMA-IR | <i>Homeostases Model Assessment – Insulin Resistance</i> |
| IAV | Índice de Adiposidade Visceral |
| IDF | <i>International Diabetes Federation</i> |
| IIQ | Intervalo Interquartilico |
| IK | Índice de <i>Kupperman</i> |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| JIS | <i>Joint Interim Statement</i> |
| LDL | <i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade) |
| LH | <i>Luteinizing Hormone</i> (Hormônio Luteinizante) |
| MRS | <i>Menopause Rating Scale</i> |
| NCEP | <i>National Cholesterol Education Program's</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PA | Pressão Arterial |

| | |
|--------|---|
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PCR-US | Proteína C-reativa Ultrassensível |
| PM | Pós-Menopausa |
| PMF | Período Menstrual Final |
| QUICKI | <i>Quantitative Insulin sensitivity Check Index</i> |
| RAH | Razão Ácido Úrico/HDLc |
| RCE | Relação Cintura-Estatura |
| RCQ | Relação Cintura-Quadril |
| RCV | Risco Cardiovascular |
| RI | Resistência Insulínica |
| SDHEA | Sulfato de Dehidroepiandrosterona |
| SHBG | <i>Sex Hormone-Binding Globulin</i> (Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais) |
| SM | Síndrome Metabólica |
| STRAW | <i>Stages of Reproductive Aging Workshop</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| T | Testosterona Total |
| TG | Triglicérides |
| TM | Transição Menopausal |
| TH | Terapia Hormonal |
| TSH | <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Tireoideo-Estimulante) |
| UBS | Unidade Básica de Saúde |
| VR | Valor de referência |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos da Síndrome Metabólica | 18 |
| Figura 2. Estágios do envelhecimento reprodutivo, definidos no STRAW+10 | 22 |
| Figura 3. Delineamento do estudo | 30 |
| Figura 4. Curvas ROC para os parâmetros laboratoriais associados à SM | 45 |
| Figura 5. Curvas ROC para os parâmetros antropométricos associados à SM..... | 47 |
| Figura 6. Curvas ROC para os índices de risco cardiovascular associados à SM | 49 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Componentes para diagnóstico da SM segundo NCEP-ATP III, IDF e JIS | 33 |
| Tabela 2. Análise de concordância entre os critérios NCEP, IDF e JIS na avaliação da SM..... | 35 |
| Tabela 3. Prevalência de SM nas participantes, segundo os EER, <i>status</i> menopausal e tipo de menopausa..... | 36 |
| Tabela 4. Prevalência de SM (JIS) e seus componentes entre as participantes do estudo, de acordo com os EER..... | 37 |
| Tabela 5. Associação de SM com variáveis sociodemográficas, comportamentais e reprodutivas..... | 38 |
| Tabela 6. Análise univariada das variáveis sociodemográficas, comportamentais e reprodutivas associados a SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG. | 39 |
| Tabela 7. Associação de SM com o uso de medicamentos..... | 40 |
| Tabela 8. Associação de SM com sintomatologia climatérica..... | 41 |
| Tabela 9. Análise univariada dos sintomas climatéricos associados a SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG..... | 42 |
| Tabela 10. Associação de SM com variáveis laboratoriais não contempladas dentre os componentes da Síndrome..... | 43 |
| Tabela 11. Associação de SM com variáveis antropométricas não contempladas dentre os componentes da Síndrome | 44 |
| Tabela 12. Associação de SM com os Índices de risco cardiovascular..... | 44 |
| Tabela 13. Pontos de corte obtidos a partir da análise da Curva ROC para variáveis laboratoriais associadas à ocorrência de SM em mulheres no climatério | 45 |
| Tabela 14. Análise univariada dos pontos de corte laboratoriais associados à ocorrência de SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG..... | 46 |
| Tabela 15. Pontos de corte obtidos a partir da análise da Curva ROC para variáveis antropométricas associadas à ocorrência de SM..... | 47 |
| Tabela 16. Análise univariada dos pontos de corte antropométricos associados à ocorrência de SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG | 48 |
| Tabela 17. Pontos de corte obtidos a partir da análise da Curva ROC para os índices de risco cardiovascular associados à ocorrência de SM | 48 |
| Tabela 18. Análise univariada dos pontos de corte dos índices de risco cardiovascular associados à ocorrência de SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG..... | 50 |
| Tabela 19. Prevalência de SM após inclusão dos pontos de corte determinados neste trabalho..... | 51 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 2.1. Geral..... | 15 |
| 2.2. Específicos | 15 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 3.1. Fisiopatologia da Síndrome Metabólica | 17 |
| 3.2. Epidemiologia da Síndrome Metabólica..... | 18 |
| 3.3. Climatério | 20 |
| 3.3.1. <i>Estágios do envelhecimento reprodutivo</i> | 21 |
| 3.3.2. <i>Alterações fisiopatológicas e sintomatologia climatérica</i> | 23 |
| 3.4. SM, climatério e impacto cardiometabólico | 25 |
| 4. METODOLOGIA | 29 |
| 4.1. Área do estudo | 29 |
| 4.2. Delineamento do estudo..... | 29 |
| 4.3. Entrevista e avaliação clínica..... | 31 |
| 4.4. Avaliação laboratorial | 32 |
| 4.5. Avaliação antropométrica | 32 |
| 4.6. Avaliação dos índices de risco cardiovascular..... | 33 |
| 4.7. Síndrome Metabólica | 33 |
| 4.8. Análise de dados | 34 |
| 5. RESULTADOS | 35 |
| 5.1. Prevalência de Síndrome Metabólica..... | 35 |
| 5.2. Componentes individuais da Síndrome Metabólica | 36 |
| 5.3. Fatores sociodemográficos, comportamentais e reprodutivos | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 5.4. História pessoal de doenças e uso de medicamentos | 40 |
| 5.5. Sintomas climatéricos | 41 |
| 5.6. Fatores laboratoriais..... | 43 |
| 5.7. Fatores antropométricos..... | 44 |
| 5.8. Índices de risco cardiovascular | 44 |
| 5.9. Determinação dos pontos de cortes para parâmetros laboratoriais, antropométricos e índices de risco cardiovascular associados à SM em mulheres no climatério..... | 45 |
| 5.10. Influência da inclusão de novos parâmetros na prevalência de SM | 50 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 52 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 74 |
| 8. ANEXOS..... | 75 |
| 9. APÊNDICES | 83 |
| 10. REFERÊNCIAS..... | 85 |

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de anormalidades metabólicas, incluindo resistência à insulina, dislipidemia aterogênica, obesidade abdominal e hipertensão. A patogênese da SM engloba múltiplas entidades genéticas e adquiridas que se enquadram na resistência à insulina e inflamação crônica de baixo grau. Estudos já mostraram que a SM está significativamente associada a um maior risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares (DCV) (FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; PUCCI; ALCIDI; TAP; BATTISTA *et al.*, 2017).

Há uma estimativa de prevalência de SM para a população mundial entre 20 e 25% para adultos (ALBERTI; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET *et al.*, 2009). No Brasil, uma metanálise recente apontou uma prevalência combinada de 33% para população geral, sendo de 38% para o sexo feminino, portanto mais elevadas que a mundial (DE SIQUEIRA VALADARES; DE SOUZA; SALGADO JÚNIOR; DE FREITAS BONOMO *et al.*, 2022).

O climatério é definido como uma fase biológica da vida da mulher que compreende a transição gradual do período reprodutivo para o não-reprodutivo. É marcado pela ocorrência de eventos fisiológicos caracterizados por mudanças endócrinas, principalmente o hipostrogenismo, além de alterações biológicas e clínicas. Com o início da disfunção ovulatória, ocorre diminuição da capacidade reprodutiva e alterações nos ciclos menstruais (FERNANDES; PEREIRA FILHO; MACHADO, 2004; WHO, 1996). Um sistema de classificação do envelhecimento reprodutivo feminino foi desenvolvido pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva e a Organização Mundial de Saúde em um evento de especialistas realizado em 2001 (STRAW - *Stages of Reproductive Aging Workshop*) e revisado em 2010 (STRAW+10). Este sistema, baseado nas características do ciclo menstrual, nos níveis séricos de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio anti-Mülleriano (AMH), inibina B e na contagem de folículos antrais, classifica os estágios de envelhecimento reprodutivo em três fases: reprodutiva, transição menopausal e pós-menopausa (BRASIL, 2008; FAURE; CHANTRE; MARES, 2002; HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014; HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012; WHO, 1996). Assim, o climatério corresponde ao final da fase reprodutiva (quando as alterações hormonais e os sintomas iniciam), todo o período de transição menopausal e o estágio inicial da pós menopausa (HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012; SANTORO, 2016; TORRES JIMÉNEZ; TORRES RINCÓN, 2018).

Com o aumento da expectativa de vida nos últimos anos, há cada vez mais mulheres vivenciando o climatério e permanecendo por mais tempo com os efeitos do hipoestrogenismo no período pós-menopausa (BRASIL, 2008; LANFERDINI; PORTELLA, 2014; SANTOS; GOLÇALVES; AZEVEDO; PINHEIRO *et al.*, 2014; ZAMPIERI; TAVARES; HAMES; FALCON *et al.*, 2009). Ressalta-se que, na fase pós-menopausa pode ocorrer aumento do risco para DCV, osteoporose, hipertensão arterial, dislipidemias, *diabetes mellitus*, obesidade abdominal e SM (ESHRE, 2011). Neste sentido, estudos mostram maior prevalência de SM em mulheres climatéricas, especialmente na pós-menopausa (AMIRKALALI; FAKHRZADEH; SHARIFI; KELISHADI *et al.*, 2015; CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; GOUVEA, 2016; RODRIGUES; THEODORO; MENDES; PANIZ *et al.*, 2013; WANG; WANG; DI; ZHANG *et al.*, 2021).

As pesquisas sobre SM como entidade clínica têm crescido exponencialmente nos últimos anos. No entanto, muitos aspectos dessa doença ainda não são completamente compreendidos, e algumas questões permanecem sem resposta até o momento (FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022). Por exemplo, são vários os fatores que desempenham papel no desenvolvimento desta Síndrome, como variáveis individuais, fatores ambientais e comportamentais, além do próprio envelhecimento e da relação com climatério e menopausa (DE CARVALHO VIDIGAL; BRESSAN; BABIO; SALAS-SALVADÓ, 2013; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; JABALLAH; SOLTANI; BAHIA; DANDANA *et al.*, 2021; RAMIRES; MENEZES; LONGO-SILVA; SANTOS *et al.*, 2018).

No entanto, ainda são poucos os estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira no climatério, principalmente diferenciando as fases reprodutiva tardia, transição menopausal e pós-menopausa inicial (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; GOUVEA, 2016). Há interesse no estudo dos fatores associados à SM no climatério (HARRAQUI; OUDGHIRI; HANNOUN; NACEIRI MRABTI *et al.*, 2022; KIKUCHI; MONMA; OZAWA; TSUCHIDA *et al.*, 2021; KUMARI; KUMAR; KANT, 2019; SINATORA; CHAGAS; MATTERA; MELLEEM *et al.*, 2022). Também não existe um consenso quanto ao melhor critério diagnóstico da SM e há discussão quanto à inclusão ou substituição dos componentes e pontos de corte para a definição da Síndrome (CHANG; CHEN; YANG, 2019; CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; GOUVEA, 2016; PUGLIESE; MENGOZZI; VIRDIS; CASIGLIA *et al.*, 2021).

Dessa forma, existe a intenção de se descobrir novos meios de identificar indivíduos em maior risco cardiometabólico de forma mais precoce e precisa, permitindo a implementação de estratégias preventivas durante o processo de envelhecimento, com foco na saúde da mulher.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a prevalência da Síndrome Metabólica em mulheres na fase reprodutiva tardia, transição menopausal e pós-menopausa e determinar novos pontos de corte para os fatores associados à essa Síndrome.

2.2. Específicos

- Determinar a prevalência de SM em mulheres climatéricas nos estágios de envelhecimento reprodutivo por três diferentes critérios diagnósticos (NCEP, IDF e JIS).
- Avaliar a concordância entre os três critérios diagnósticos de SM.
- Analisar os componentes individuais da SM em cada estágio do envelhecimento reprodutivo.
- Avaliar a associação da SM com as variáveis sociodemográficas e comportamentais, reprodutivas, clínicas, laboratoriais, antropométricas e índices de risco cardiovascular.
- Determinar novos pontos de corte para os fatores que forem associados à SM, assim como a prevalência de SM com estes pontos.
- Analisar a chance de desenvolvimento de SM em relação às variáveis analisadas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A mudança no perfil de risco cardiovascular, coincidente com a passagem pelo climatério, é caracterizada pelo surgimento de alguns fatores de risco: obesidade abdominal, hipertensão arterial e dislipidemia. Este conjunto de fatores, somado à hiperglicemia e à resistência insulínica (RI), compõem a síndrome metabólica (SM) (AZAMBUJA; FARINHA; ROSSI; SPOHR *et al.*, 2015; DE CARVALHO VIDIGAL; BRESSAN; BABIO; SALAS-SALVADÓ, 2013; FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022; KAHN; BUSE; FERRANNINI; STERN, 2005; ODA, 2012; PU; TAN; YU; WU, 2017; REAVEN, 2006).

Existem várias propostas de definição clínica de SM. Porém, as mais utilizadas são: Organização Mundial da Saúde (OMS), *National Cholesterol Education Program's - Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), *International Diabetes Federation* (IDF) e *Joint Interim Statement* (JIS), que são conceitualmente diferentes entre si.

O primeiro critério foi proposto em 1999 pela OMS e preconizava como ponto de partida a avaliação da RI ou do distúrbio no metabolismo da glicose. Para o diagnóstico, considerava *diabetes mellitus*, tolerância à glicose diminuída, glicemia de jejum alterada e/ou resistência à insulina, juntamente com dois ou mais dos seguintes fatores: obesidade (caracterizada por alteração na RCQ ou IMC), hipertrigliceridemia, hipertensão e microalbuminúria (REAVEN, 1988).

Em 2001, o critério NCEP foi proposto, focando menos na resistência à insulina e mais em risco cardiovascular. Foi desenvolvido para uso clínico e considerava a presença de três ou mais dos cinco componentes: obesidade abdominal (alteração na CC), pressão arterial elevada, glicemia de jejum alterada, hipertrigliceridemia e redução de HDLc (NCEP, 2001).

Alguns anos depois, em 2006, a IDF propôs um novo critério de SM, visando destacar componentes metabólicos que deveriam ser medidos em ambiente clínico e de pesquisa. A IDF adota os mesmos componentes considerados pelo NCEP, porém fixa a obesidade central (definida pela CC), como um critério essencial a ser cumprido, ajustado por raça e etnia, juntamente com dois ou mais dos outros cinco (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; GRUNDY; CLEEMAN; DANIELS; DONATO *et al.*, 2006).

Por fim, em 2009, foi criado um outro critério (JIS) de forma a harmonizar as definições NCEP e IDF: os componentes individuais permaneciam os mesmos, porém sem a

obrigatoriedade da CC imposta pela IDF (ALBERTI; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET *et al.*, 2009).

Assim, estes critérios se diferenciam basicamente em relação aos componentes individuais e aos pontos de corte. Novas estratégias vêm sendo estudadas para otimizar a definição dos componentes individuais da SM, seus melhores pontos de corte e sua influência no risco cardiovascular (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; MEIRELLES, 2014; ODA, 2012; REAVEN, 1988).

3.1. Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

Assim como outras doenças crônicas não transmissíveis, a SM também resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais (FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022; VRDOLJAK; KUMRIC; VILOVIC; MARTINOVIC *et al.*, 2022). Sua fisiopatologia envolve diversos mecanismos complexos que não foram totalmente elucidados. Ainda se discute se os diferentes componentes da SM formam por si mesmos enfermidades individuais ou se enquadram em um processo patogênico comum e mais amplo, entendido como entidade clínica única (FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022; ROCHLANI; POTHINENI; KOVELAMUDI; MEHTA, 2017).

Alguns fatores comportamentais e ambientais, como alta ingestão calórica e sedentarismo, foram identificados como grandes contribuintes para o desenvolvimento da SM (FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022; ROCHLANI; POTHINENI; KOVELAMUDI; MEHTA, 2017), além dos fatores genéticos e epigenéticos (FATHI DIZAJI, 2018), todos estes envolvidos na adiposidade visceral.

A adiposidade visceral demonstrou ser um importante iniciador que ativa a maioria das vias da SM (MATSUZAWA; FUNAHASHI; NAKAMURA, 2011; PEKGOR; DURAN; BERBEROGLU; ERYILMAZ, 2019; ROCHLANI; POTHINENI; KOVELAMUDI; MEHTA, 2017; VRDOLJAK; KUMRIC; VILOVIC; MARTINOVIC *et al.*, 2022), sendo estas ativação do sistema renina angiotensina, aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e receptor de LDL oxidada; produção de fatores pró-inflamatório e pró-coagulantes; além do aumento de ácidos graxos livres circulantes, a partir da redução na captação de glicose e concentração de insulina, juntamente com aumento da lipogênese, gliconeogênese e produção triglicéridos (FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022).

A partir de todos estes fatores, há desencadeamento de resistência à insulina, inflamação crônica e ativação neuro-hormonal, que parecem também ter papéis fundamentais na

progressão da SM e sua subsequente transição para DCV e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) (FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022; ROCHLANI; POTHINENI; KOVELAMUDI; MEHTA, 2017). A Figura 1 resume os mecanismos propostos na fisiopatologia da SM.

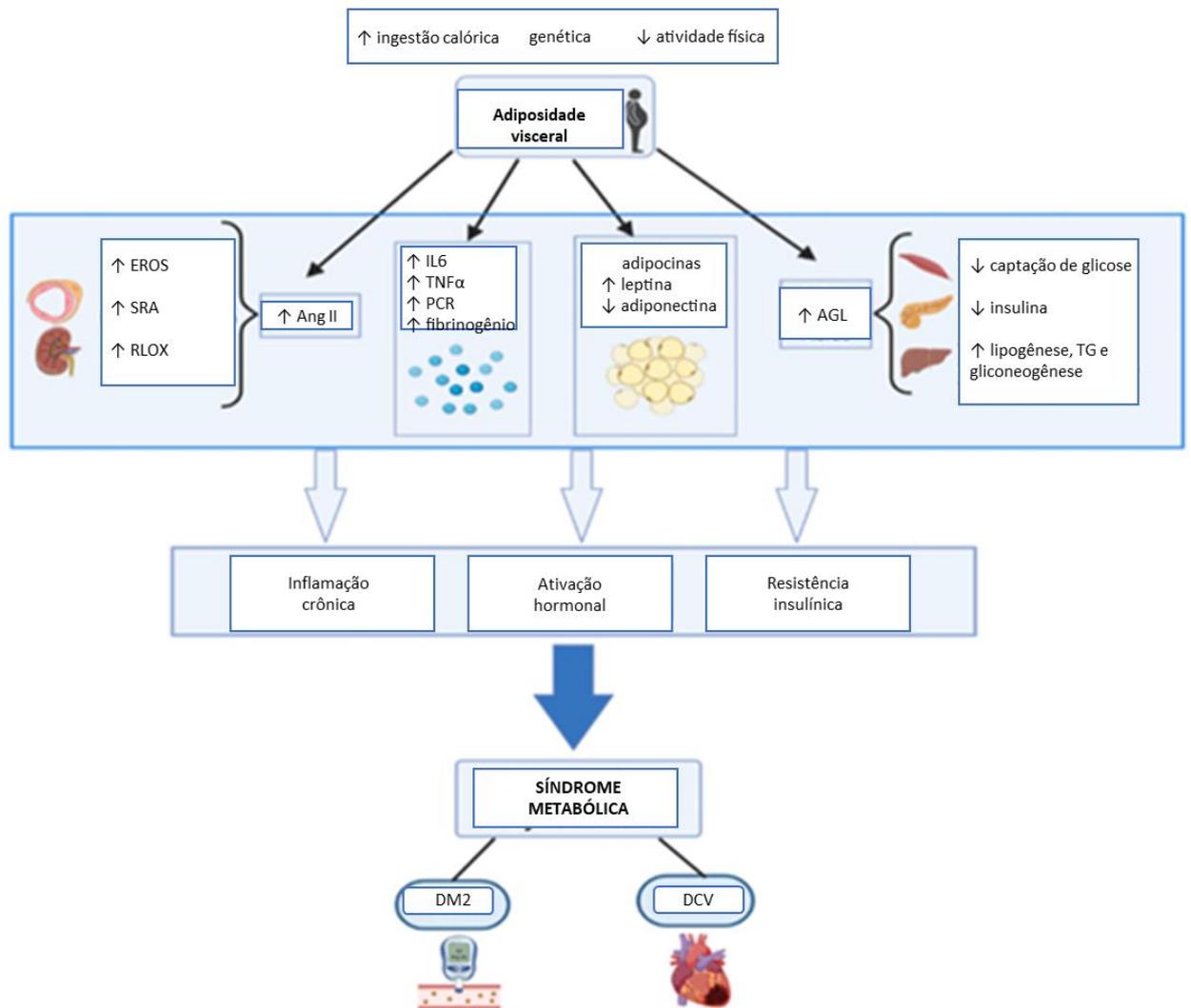


FIGURA 1. Mecanismos fisiopatológicos da Síndrome Metabólica. EROS: espécies reativas de oxigênio; SRA: Sistema Renina-Angiotensina; RLOX: receptor de LDL oxidada; Ang II: Angiotensina II; IL6: interleucina 6; TNF α : fator de necrose tumoral alfa; PCR: proteína C reativa; AGL: ácidos graxos livres; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DCV: doença cardiovascular. Fonte: Adaptada de Fahed *et al.*, 2022.

3.2. Epidemiologia da Síndrome Metabólica

A prevalência de SM, no Brasil e no mundo, está em franca ascensão, o que provavelmente está relacionado ao aumento de obesidade, sedentarismo, maus hábitos alimentares e ao próprio envelhecimento (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; FAHED; AOUN; BOU ZERDAN;

ALLAM *et al.*, 2022; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; KIM; KIM; CHOI; SHIN, 2004; KUMARI; KUMAR; KANT, 2019; LEITÃO; MARTINS, 2012; SOUZA; VILAR; ANDRADE; ALBUQUERQUE *et al.*, 2015; WANG; RUOTSALAINEN; MOILANEN; LEPISTO *et al.*, 2007; WANG; FERREIRA; NELSON; SATTAR *et al.*, 2018).

Tal prevalência, no entanto, pode variar consideravelmente de acordo com as características da população estudada e com o tipo de critério diagnóstico adotado (BEN ALI; BELFKI-BENALI; AOUNALLAH-SKHIRI; TRAISSAC *et al.*, 2014; CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; CHEUNG; ONG; MAN; WONG *et al.*, 2006; GOUVEIA, 2016; SAAD; CARDOSO; MARTINS; VELARDE *et al.*, 2014).

Essa variação se dá pela diferença na definição de obesidade central que é adotada em cada critério diagnóstico. O critério NCEP propõe 88 cm como ponto de corte para avaliação da CC. Na definição do IDF, os valores de corte são menores e são específicos da etnia, sendo a presença da obesidade abdominal obrigatória. Já o critério IIS é uma harmonização dos anteriores (ALBERTI; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET *et al.*, 2009; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006). Assim, sabe-se que a CC é afetada por fatores como sexo, idade e etnia (STEVENS; KATZ; HUXLEY, 2010) e ainda se questiona o fato de que os primeiros pontos de corte propostos foram baseados em estudos em populações ocidentais e que podem não ser apropriados para outros grupos étnicos (LEAR; JAMES; KO; KUMANYIKA, 2010). Por exemplo, existem evidências na literatura de que os asiáticos devem ter valores de corte mais baixos na definição de SM que americanos e europeus (AL-RUBEAN; YOUSSEF; ALFARSI; AL-SHARQAWI *et al.*, 2017).

Contudo, são poucos os estudos sobre prevalência de SM no Brasil, mais raros na população climatérica (FIGUEIREDO NETO; FIGUERÊDO; BARBOSA; BARBOSA *et al.*, 2010; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; RAMIRES; MENEZES; LONGO-SILVA; SANTOS *et al.*, 2018).

Nos últimos 15 anos, diversos trabalhos foram conduzidos com mulheres climatéricas em outros países do mundo e mostraram prevalências bastante distintas variando de 16% na Tailândia (INDHAVIVADHANA; RATTANACHAIYANONT; WONGVANANURAK; KANBOON *et al.*, 2011; VICHINSARTVICHAI; TEERAMARA; JIRASAWAS; SAKOONWATANYOO, 2022; WATTANAPOL; VICHINSARTVICHAI; SAKOONWATANYOO, 2020), chegando a 72% na Sérvia (ZIVKOVIC; VUKSANOVIC; JELIC; STOJANOVIC *et al.*, 2011).

Em decorrência disto, novas estratégias vêm sendo estudadas para otimizar a definição dos componentes individuais da SM, seus melhores pontos de corte e sua influência no risco cardiovascular de mulheres durante o climatério e consequente envelhecimento reprodutivo.

3.3. Climatério

O climatério compreende o espaço de tempo que se inicia por volta dos 40 anos e termina na senescência, ou seja, em torno dos 65 anos (LIMA; GIRÃO; BARACAT, 2003; POLISSENI; ALVES; MIRANDA; PIRES *et al.*, 2008). Pode ser definido como a transição entre as fases reprodutiva (menacme) e não reprodutiva (senilidade) (FERNANDES; BACARAT; LIMA, 2004; FREITAS; BARBOSA; REIS; RAMADA *et al.*, 2016; TORRES JIMÉNEZ; TORRES RINCÓN, 2018).

No Brasil, aproximadamente 33.944.000 mulheres (34,9% da população feminina), encontram-se acima de 40 anos e, portanto, no período do climatério (IBGE, 2011). Sabe-se que, com o aumento da expectativa de vida, as mulheres poderão viver um terço ou mais de sua vida após a menopausa (DA SILVA; DIAS; OLIVEIRA, 2019; LANFERDINI; PORTELLA, 2014; LOBO; DAVIS; DE VILLIERS; GOMPEL *et al.*, 2014; SPRITZER; WENDER, 2007), tornando relevantes as queixas relacionadas à redução dos níveis de estrogênio e as doenças próprias do envelhecimento (MÁRQUEZ MEMBRIVE; GRANERO-MOLINA; SOLVAS SALMERÓN; FERNÁNDEZ-SOLA *et al.*, 2011; SANTORO; EPPERSON; MATHEWS, 2015; SANTOS; GOLÇALVES; AZEVEDO; PINHEIRO *et al.*, 2014).

A maioria das transformações tem início até os 51 anos para 95% das mulheres e são decorrentes do esgotamento dos folículos ovarianos ou da remoção dos ovários (DENNERSTEIN; LEHERT; GUTHRIE, 2002; WARD; DENERIS, 2018).

A menopausa é um momento da vida da mulher caracterizada pela cessação da menstruação e da capacidade reprodutiva (BRASIL, 2008), sendo um marco no climatério, caracterizado por alterações funcionais, morfológicas e hormonais (FERNANDES; PEREIRA FILHO; MACHADO, 2004; FREITAS; BARBOSA, 2015; FREITAS; BARBOSA; REIS; RAMADA *et al.*, 2016; POLISSENI; ALVES; MIRANDA; PIRES *et al.*, 2008; TORRES JIMÉNEZ; TORRES RINCÓN, 2018).

3.3.1. Estágios do envelhecimento reprodutivo

Um encontro de cientistas e especialistas realizado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, em 2001, o *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) propôs uma modificação na nomenclatura utilizada e definiu critérios hormonais e menstruais para a classificação do envelhecimento reprodutivo. No entanto, pesquisas realizadas ao longo dos 10 anos subsequentes avançaram no conhecimento das mudanças hormonais que ocorrem neste período e esses avanços foram incorporados no STRAW+10, que objetivou revisar os progressos científicos e atualizar o modelo anterior (HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012).

O STRAW+10 classifica a vida da mulher adulta em três fases, de duração variável: reprodutiva, transição menopausal e pós-menopausa (Figura 2). Estas três fases incluem um total de sete etapas centradas em torno do período menstrual final (*final menstrual period*, FMP, Estágio 0, menopausa). Deve-se ressaltar que, para definir cada estágio, essa classificação se baseia principalmente em critérios menstruais e em alguns hormonais além do FSH, como AMH e inibina B, juntamente com a contagem de folículos antrais (HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014; HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012; SOULES; SHERMAN; PARROTT; REBAR *et al.*, 2001).

A Figura 2 mostra que as fases têm duração variável. A classificação se baseia em um critério principal que é o ciclo menstrual. No início da transição menopausal, o intervalo entre os ciclos pode se alterar em sete dias ou mais e ficando, em geral, mais curtos. A transição menopausal tardia se caracteriza por um intervalo intermenstrual de 60 dias ou mais, em razão de períodos cada vez mais longos de anovulação.

A perimenopausa é definida como o intervalo de tempo que antecede o período menstrual final (PMF) e tem início cerca de dois a quatro anos anteriores à menopausa, terminando 12 meses após a última menstruação referida (HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012). Este período de transição tem um marco natural, a menopausa, definida como a última menstruação e caracterizada pela perda da capacidade reprodutiva. O diagnóstico da menopausa é retrospectivo, ou seja, acontece quando ocorrem 12 meses de ausência do fluxo menstrual. O climatério engloba, então, as fases: reprodutiva tardia, transição menopausal e pós-menopausa (BRASIL, 2008; MANSON; BASSUK, 2005; SOULES; SHERMAN; PARROTT; REBAR *et al.*, 2001).

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

FIGURA 2. Estágios do envelhecimento reprodutivo, definidos no STRAW+10 (*Staging Reproductive Aging Workshop*). (*estágios provavelmente caracterizados por sintomas vasomotores. Nota: FSH: hormônio folículo-estimulante; AMH: Hormônio Anti-Mülleriano). Adaptado de Harlow *et al*, 2012.

Sabe-se que um fenômeno central na sua fisiopatologia é o declínio no número de folículos ovarianos produtores de estrógenos circulantes, ficando estes pouco responsivos aos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Este aumento dos níveis circulantes de FSH e LH estão atribuídos a uma queda na produção de inibina B, outro marcador produzido pelos folículos antrais (HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014).

Outro marcador endócrino, utilizado como critério de suporte, é o hormônio Anti-Mülleriano (AMH). Este é responsável pela regulação intraovariana da foliculogênese, além de desempenhar papel na modulação do recrutamento folicular. O AMH decai com o envelhecimento reprodutivo e devido à sua mínima variação dentro do ciclo, é considerado um promissor biomarcador para avaliação da reserva ovariana, podendo prever o período até a menopausa (BROER; BROEKMANS; LAVEN; FAUSER, 2014).

3.3.2. Alterações fisiopatológicas e sintomatologia climatérica

Várias transformações ocorrem no climatério culminando com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais e a ocorrência dos sintomas característicos (BARACAT; SIMOES; SOARES; HAIDAR *et al.*, 2001; DE LORENZI; DANELON; SACIOTO; PADILHA JR., 2005; FERNANDES; PINTO NETO; PEREIRA FILHO; URBANETZ *et al.*, 2003; HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014; MIN; YANG; MIN; LEDBETTER *et al.*, 2022).

Estes sintomas podem ser de natureza física, alguns bastante específicos da menopausa como: alterações do ciclo menstrual, sintomas vasomotores (fogachos ou ondas de calor) e ganho de peso (AL-SAFI; SANTORO, 2014; DE BARROS; DE FÁTIMA MARIN; DE VILHENA ABRAO, 2002; KELLEY, 2007; MATTHEWS; BROMBERGER, 2005).

Também estão presentes, em grande parte dos casos, sintomas de natureza psicoemocional como depressão, ansiedade, instabilidade emocional, irritabilidade, diminuição da concentração e dificuldades cognitivas (DE LORENZI; DANELON; SACIOTO; PADILHA JR., 2005; FREEMAN; SHERIF, 2007; MAKI; HENDERSON, 2016; MATTHEWS; BROMBERGER, 2005).

Outros sintomas somáticos, mais gerais, também podem ocorrer, como fadiga, dores de cabeça, palpitações, distúrbios do sono e insônia, que afetam praticamente a totalidade das mulheres (JEHAN; MASTERS-ISARILOV; SALIFU; ZIZI *et al.*, 2015; MATTHEWS; BROMBERGER, 2005).

Além disso, sintomas decorrentes da atrofia urogenital podem surgir, como o ressecamento vaginal, que contribui para o aparecimento de outros distúrbios, como incontinência urinária, dispareunia, infecções do trato urinário, diminuição da libido que repercutem na esfera sexual e na qualidade de vida das mulheres (KIM; KANG; CHUNG; KIM *et al.*, 2015; PHILLIPS; BACHMANN, 2018).

Aproximadamente 60 a 80% das mulheres referem alguma sintomatologia desagradável durante o climatério, sendo os sintomas vasomotores e geniturinários os mais frequentes (AVIS; CRAWFORD; GREENDALE; BROMBERGER *et al.*, 2015; FREEMAN; SHERIF, 2007; MEDEIROS; MEDEIROS; OLIVEIRA, 2006). Cerca de 50 a 70% das mulheres relatam sintomas que interferem na qualidade de vida. Entretanto, é discutível se estas queixas são decorrentes somente do déficit estrogênico ou também de fatores psicossociais relacionados ao processo de envelhecimento e a aceitação do mesmo (DE LORENZI; BARACAT; SACIOTO; PADILHA JR., 2006; LINDH-ASTRAND; HOFFMANN; HAMMAR;

KJELLGREN, 2007; MONTELEONE; MASCAGNI; GIANNINI; GENAZZANI *et al.*; 2018; SILVA FILHO; COSTA, 2008).

A partir dessa controvérsia, surgiu a discussão sobre a influência de aspectos socioculturais e demográficos na determinação da sintomatologia climatérica. Sendo assim, o climatério é considerado um fenômeno individual e multifatorial, sofrendo interferência de vários fatores: ambientais, genéticos, hormonais, psicossociais e sócio-relacionais. Existe a possibilidade de fatores socioculturais e psicológicos atuarem influenciando e modulando as respostas do organismo feminino às modificações hormonais observadas no climatério (DE LORENZI; DANELON; SACILOTO; PADILHA JR., 2005; FREEMAN; SHERIF, 2007; MEDEIROS; MEDEIROS; OLIVEIRA, 2006; NAPPI; LACHOWSKY, 2009; O'NEILL; EDEN, 2012).

Além dos sintomas climatéricos, a queda dos hormônios sexuais como consequência do envelhecimento e da insuficiência ovariana, pode aumentar a vulnerabilidade a doenças em tecidos responsivos a estes hormônios, como ossos e sistema cardiovascular (LOBO; DAVIS; DE VILLIERS; GOMPEL *et al.*, 2014; MONTELEONE; MASCAGNI; GIANNINI; GENAZZANI *et al.*, 2018).

Já está estabelecido na literatura o impacto da diminuição estrogênica sobre o início da osteoporose. Após os 50 anos, a perda de massa óssea é acelerada pelo hipoestrogenismo, podendo atingir um percentual de 2 a 3% ao ano, nos primeiros 10 anos pós-menopausa. Em algumas mulheres, a queda pode ser mais acentuada, levando, dentre outras alterações, à osteoporose. Esta é uma das comorbidades mais preocupantes, ocorridas no período do climatério, em função do risco de fraturas aumentado e diminuição da qualidade de vida (CLAASSEN; SCHLUTER; SCHUNKE; KURZ, 2006; FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012; LOBO; DAVIS; DE VILLIERS; GOMPEL *et al.*, 2014).

Outras alterações clínicas, laboratoriais e antropométricas que podem acontecer com as mulheres no climatério, constituindo um problema de saúde. Por exemplo, modificações na composição e distribuição do tecido adiposo, levam ao aumento da RI e à maior incidência de DM tipo 2; dislipidemia com aumento de TG e redução de HDLc; aumento da pressão arterial (AIDELSBURGER; SCHAUER; GRABEIN; WASEM, 2012; BEN ALI; BELFKI-BENALI; AOUNALLAH-SKHIRI; TRAISSAC *et al.*, 2014; KO; KIM, 2020; SILVA; BORTOLOTTI, 2002; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015; TAKAMUNE; MARUICHI; PAI; SILVA *et al.*, 2011; VERSIANI; FREIRE; DIAS; BRITO *et al.*, 2013).

Com isso, o risco para DCV aumenta nesta população, sugerindo que o estrogênio exerça efeitos cardioprotetores (MIN; YANG; MIN; LEDBETTER *et al.*, 2022; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015; TAKAMUNE; MARUICHI; PAI; SILVA *et al.*, 2011).

Com a finalidade de se avaliar a intensidade dos sintomas climatéricos foram adaptados e validados alguns instrumentos que são amplamente utilizados tanto na pesquisa como na prática clínica, sendo os principais: índice menopausal de *Kupperman* (IK); *Menopause Rating Scale* (MRS) e Escala Climatérica de Greene (ECG).

O IK foi proposto em 1953 pelos médicos alemães *Kupperman e Blatt* com base na observação clínica das pacientes (KUPPERMAN; BLATT; WIESBADER; FILLER, 1953). Atualmente é utilizado como referência para avaliação dos sintomas climatéricos. Consiste na investigação de 11 sintomas, medidos de acordo com a intensidade de acometimento referida pela própria paciente. Para cada sintoma é estabelecido um peso diferente, de acordo com a intensidade. Assim, quanto maior o IK, mais intensa a sintomatologia climatérica (KUPPERMAN; BLATT; WIESBADER; FILLER, 1953).

Por outro lado, o MRS, proposto em 1992 e validado para pesquisa em 1996, consiste também de 11 questões abrangendo três domínios de sintomas: psicológico, somático e urogenital (HEINEMANN; RUEBIG; POTTHOFF; SCHNEIDER *et al.*, 2004; POTTHOFF; HEINEMANN; SCHNEIDER; ROSEMEIER *et al.*, 2000).

Outro instrumento que avalia quantitativamente a ocorrência de sintomas é a Escala Climatérica de Greene (ECG), que além do escore total como no IK, permite classificar a sintomatologia segundo subescalas de sintomas psicológicos (ansiedade e depressão), somáticos, vasomotores e sexuais (GREENE, 1998; SILVEIRA, 2007).

3.4. SM, climatério e impacto cardiometabólico

Os parâmetros obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina, considerados para o diagnóstico da SM, independente do critério utilizado, podem ser comumente encontrados no climatério. Logo, a menopausa e a faixa etária são fatores que podem predispor as mulheres à SM (ARTHUR; ADU-FRIMPONG; OSEI-YEBOAH; MENSAH *et al.*, 2013; GURKA; VISHNU; SANTEN; DEBOER, 2016; KIM; PARK; RYU; KIM, 2007; MESCH; BOERO; SISELES; ROYER *et al.*, 2006). Estudos sugerem que o período pós-menopausa em si é um fator de risco independente para o desenvolvimento da SM (CHO; LEE; PARK; SHIN *et al.*, 2008; GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*,

2016; JANSSEN; POWELL; CRAWFORD; LASLEY *et al.*, 2008; KIM; PARK; RYU; KIM, 2007; OLIVEIRA; GADELHA; GAUCHE; PAIVA *et al.*, 2015).

Alterações hormonais podem estimular mudanças desfavoráveis nos componentes individuais da SM. Os hormônios sexuais influenciam fortemente a distribuição de gordura corporal e a diferenciação dos adipócitos; a ação da insulina, além de afetar a pressão arterial. Assim, dependendo dos níveis séricos destes hormônios poderá ocorrer acúmulo de gordura abdominal, alterações no perfil lipídico, na glicemia e na PA (GUPTE; POWNALL; HAMILTON, 2015; LIZCANO; GUZMAN, 2014; PU; TAN; YU; WU, 2017; SILVA; BORTOLOTO, 2002; STEFANSKA; BERGMANN; SYPNIEWSKA, 2015).

O hipoestrogenismo é uma importante consequência do envelhecimento natural e da insuficiência ovariana relacionada ao período do climatério, ocasionando um aumento da propensão à doença em outros tecidos sensíveis ao estrogênio, dentre eles cérebro, ossos e sistema cardiovascular (LOBO; DAVIS; DE VILLIERS; GOMPEL *et al.*, 2014; PANAZZOLO; DA SILVA; LEÃO; DE AGUIAR, 2014). Essa deficiência estrogênica parece estar associada ao aumento do risco para o desenvolvimento da maioria dos componentes que compõem a SM (BEN ALI; BELFKI-BENALI; AOUNALLAH-SKHIRI; TRAISSAC *et al.*, 2014; FORD; LI; ZHAO, 2010; PU; TAN; YU; WU, 2017; TAKAMUNE; MARUICHI; PAI; SILVA *et al.*, 2011). Por esse motivo, o risco aumentado para DCV particularmente se eleva na população feminina com a estimativa de que metade de todos os eventos cardiovasculares em mulheres estão relacionados à SM (BEN ALI; BELFKI-BENALI; AOUNALLAH-SKHIRI; TRAISSAC *et al.*, 2014; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; KALLEN; PAL, 2011; ROSSI; NUZZO; ORIGLIANI; MODENA, 2008; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015).

Outro mecanismo que pode explicar o aumento da incidência de SM no climatério é a androgenicidade progressiva do ambiente hormonal. Neste período, ocorre redução intensa nos níveis de estrogênios e de globulina transportadora de hormônios sexuais (*Sex Hormone-Binding Globulin*, SHBG) enquanto as glândulas suprarrenais permanecem secretando os precursores androgênicos, fazendo com que haja maior biodisponibilidade destes (ZIAEI; MOHSENI, 2013). O aumento dos níveis de testosterona total e livre e a diminuição na concentração de SHBG foram associados com mudanças na circunferência da cintura e nos níveis de HDLc e glicose (JANSSEN; POWELL; CRAWFORD; LASLEY *et al.*, 2008). Baixos níveis plasmáticos de dehidroepiandrosterona também têm sido fortemente associados à obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial, aumentando o risco de DCV (TEIXEIRA; VERAS; DE OLIVEIRA CARVALHO, 2020).

Na literatura, existe a hipótese de que o risco de DCV aumenta durante a evolução dos estágios do envelhecimento reprodutivo, devido a um aumento na frequência de SM (CARR, 2003; GURKA; VISHNU; SANTEN; DEBOER, 2016). Sugere-se também que a perimenopausa está associada ao desenvolvimento de SM (HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014). Individualmente, cada componente da SM por si só já implica maior risco para DCV e DM2, além de mortalidade por todas as causas. Contudo, se considerada como entidade completa, a SM estabelece risco superior à soma dos componentes considerados separadamente (DE CARVALHO VIDIGAL; BRESSAN; BABIO; SALAS-SALVADÓ, 2013; GAMI; WITT; HOWARD; ERWIN *et al.*, 2007; REAVEN, 2006).

Alguns outros índices vêm sendo propostos para avaliar o risco cardiovascular: índice de adiposidade visceral – IAV (SALAZAR; CARBAJAL; ESPECHE; AIZPURUA *et al.*, 2014), índice aterogênico do plasma – AIP (DOBIASOVA; FROHLICH, 2001; DOBIÁSOVÁ, 2006) e a razão AUR/HDLc (YAZDI; BAGHAEI; BANIASAD; NAGHIBZADEH-TAHAMI *et al.*, 2022), todos esses utilizando componentes do perfil lipídico em seu cálculo.

O IAV é um índice que avalia a distribuição e função do tecido adiposo, com base na CC, IMC, TG e HDLc, que também são componentes individuais da própria SM. Portanto, alguns estudos associaram o IAV com todos os componentes da SM, tendo uma mais forte correlação com hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDLc. No entanto, estes trabalhos analisaram adultos e idosos, de ambos os sexos (GOLDANI; ADAMI; ANTUNES; ROSA *et al.*, 2015; KNOWLES; PAIVA; SANCHEZ; REVILLA *et al.*, 2011).

O AIP, calculado pela fórmula ($\log [TG/HDLc]$), é um índice de alto valor preditivo de aterosclerose e DCV por sua forte correlação com o tamanho da partícula lipoprotéica em mulheres PM (DOBIASOVA; FROHLICH, 2001; GUO; ZHOU; FENG; YANG *et al.*, 2020; ORSATTI; NAHAS; NAHAS-NETO; MAESTÁ *et al.*, 2008; WU; GAO; ZHENG; MA *et al.*, 2018). Também é preditivo de RI e está associado ao aumento na CC e a níveis elevados de apolipoproteína B e de LDLc pequena e densa (DOBIASOVA; FROHLICH, 2001; MOURA; VASCONCELOS; FREITAS; MOURA *et al.*, 2014).

A razão AUR/HDLc é útil no diagnóstico da SM e pode ser usado para rastrear pessoas em risco da mesma. Este é um marcador que aumenta em condições inflamatórias e pode ser usado como biomarcador associado a esteatose hepática, tireoidite de Hashimoto e doença hepática gordurosa (YAZDI; BAGHAEI; BANIASAD; NAGHIBZADEH-TAHAMI *et al.*, 2022).

Embora haja associação de risco cardiometabólico com vários desses índices de risco, existe uma carência de definições e *cut-offs* ótimos para seu diagnóstico em mulheres

climatéricas. Logo, a determinação dos pontos de corte que indiquem os indivíduos que estariam em maior risco de SM seria um avanço importante, uma vez que a identificação mais precoce e precisa da SM, permitiria a implementação de estratégias preventivas precoces durante o processo, promovendo um envelhecimento mais saudável (GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016).

4. METODOLOGIA

4.1. Área do estudo

Este trabalho foi realizado no município de Ouro Preto, Minas Gerais, situado a 97 km da capital Belo Horizonte, a uma latitude 20°23'08''S e longitude 43°30'29''W, no quilômetro 40 da Rodovia dos Inconfidentes. Segundo o censo demográfico mais recente (IBGE, 2010), a população do município era de 70.281 habitantes, sendo 51,2% do sexo feminino e predominantemente residente na área urbana (87,0%). Para a atenção básica, a Secretaria de Saúde de Ouro Preto conta atualmente com 20 equipes de Estratégia Saúde da Família (ESF), nas Unidades Básicas de Saúde (UBS). Nove equipes estão na sede do município (Alvorada, Antônio Dias, Andorinhas, Bauxita/Vila Aparecida, Caminhar, Flor de Liz, Saramenha, Renascer e Tulipas) e 11 nos distritos (Águas, Amarantina, Antônio Pereira, Bem Viver, Caminho dos Diamantes, Manoca, Nova Aliança, Pedra Sabão, Topázio, Veredas e Vida).

4.2. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado com mulheres, na faixa etária de 40 a 65 anos, cadastradas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Ouro Preto, MG.

Para a determinação da prevalência de SM foi calculada uma amostra de 600 participantes, considerando: (a) 10.274 mulheres residentes em Ouro Preto na faixa etária de 40-64 anos - número obtido por consulta ao último Censo Demográfico (IBGE, 2010); (b) prevalência de SM de 40% na população geral brasileira (DE CARVALHO VIDIGAL; BRESSAN; BABIO; SALAS-SALVADÓ, 2013); (c) intervalo de confiança de 99% e precisão absoluta de 5%.

As mulheres foram recrutadas por busca ativa, através de convite dos enfermeiros, agentes comunitários de saúde ou integrantes do projeto. A seleção procurou obedecer ao critério de proporcionalidade em relação à população cadastrada em cada UBS. O critério de inclusão foi pertencer à faixa etária e aceitar a participação no projeto. Foram excluídas mulheres convidadas, mas que não compareceram à entrevista ou à coleta de sangue.

A Figura 3 esquematiza o desenho do estudo. As mulheres selecionadas, que aceitaram participar do projeto, foram entrevistadas e submetidas à avaliação clínica, antropométrica e laboratorial. As participantes foram classificadas de acordo com os estágios do envelhecimento

reprodutivo (EER). Posteriormente, foi feita análise de associação das variáveis clínicas, laboratoriais, antropométricas e índices de RCV, além de prevalência de SM nos EER.

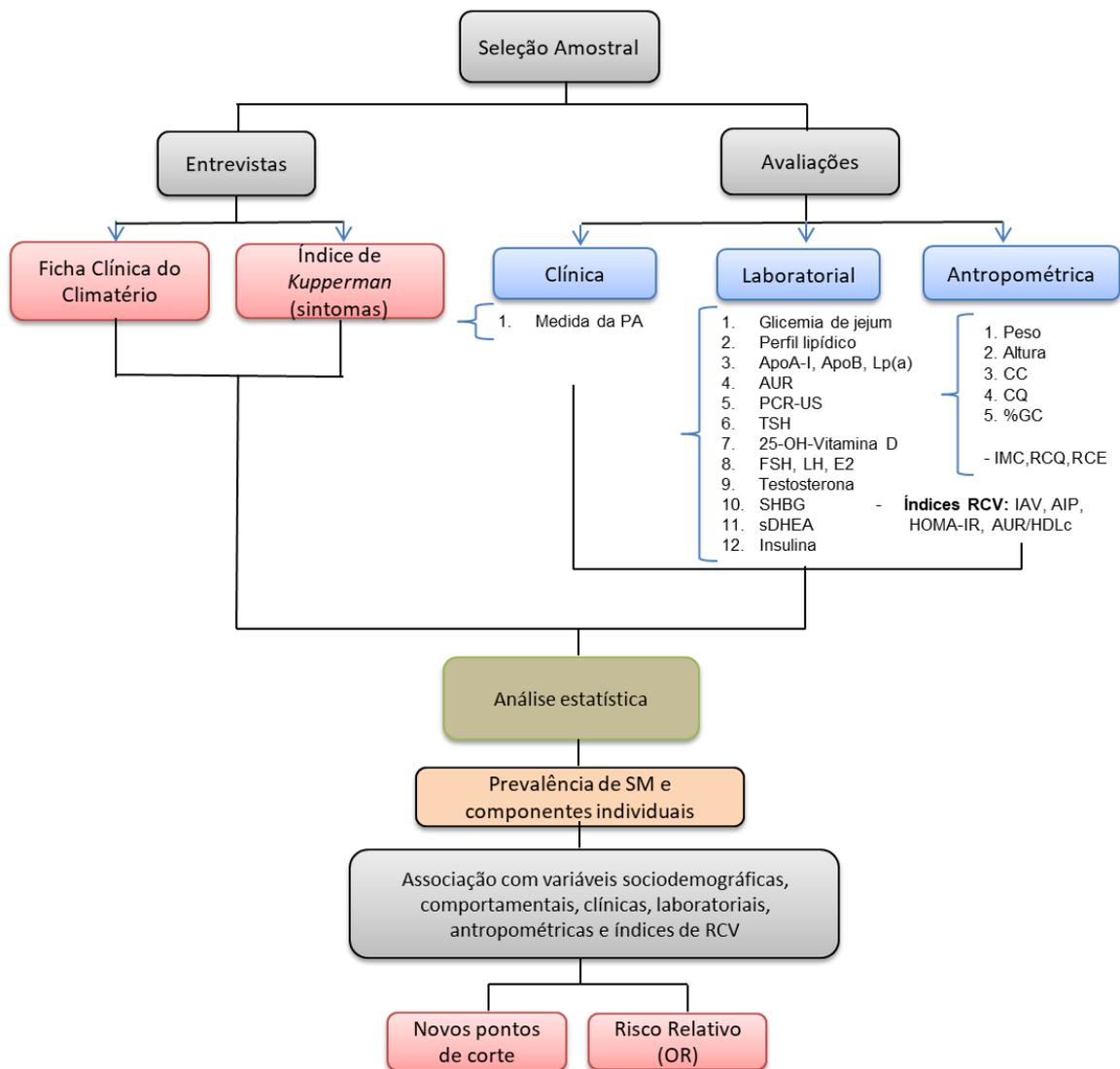


FIGURA 3. Delineamento do estudo. Nota: PA: pressão arterial; ApoA-I: apolipoproteína A-I; ApoB: apolipoproteína B; Lp(a): lipoproteína (a); AUR: ácido úrico; PCR-US: proteína C-reativa ultrasensível; TSH: hormônio tireóideo-estimulante; FSH: hormônio foliculo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; E2: estradiol; SHBG: Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; sDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril. %GC: percentual de gordura corporal; IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril; RCE: relação cintura-estatura; IAV: índice de adiposidade visceral; AIP: índice aterogênico do plasma; AUR/HDLc: razão ácido úrico/HDLc; HOMA-IR: índice de insulinoresistência.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto - CEP/UFOP, sob o protocolo CAAE – 56312916.8.0000.5150 (ANEXO I). As mulheres selecionadas foram esclarecidas sobre o trabalho e as que concordaram em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO II). Em seguida, as participantes foram entrevistadas e submetidas às demais análises.

4.3. Entrevista e avaliação clínica

Para conhecimento do perfil socioeconômico, demográfico e comportamental da população estudada, as participantes foram entrevistadas, utilizando a Ficha Clínica do Climatério (ANEXO III), que aborda dados pessoais, hábitos de vida e uso de medicamentos. A entrevista foi individual e realizada por pessoal treinado, em ambiente reservado. Após a mesma, foi aferida a pressão arterial e agendada a avaliação laboratorial das participantes.

A classificação do estágio de envelhecimento reprodutivo das participantes foi realizada, considerando (a) critério principal: ciclo menstrual - regularidade e data da última menstruação; (b) critério de suporte: concentração sérica de FSH, de acordo com o recomendado no *Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW+10* (HALE; ROBERTSON; BURGER, 2014; HARLOW; GASS; HALL; LOBO *et al.*, 2012).

Em relação às características comportamentais das participantes foram considerados os seguintes critérios:

- (a) tabagismo: foram incluídas no grupo “fumantes” apenas as mulheres que declararam estar fazendo uso de cigarros no momento, sendo excluídas as que relataram já ter fumado anteriormente;
- (b) etilismo: foram incluídas como etilistas as mulheres que faziam uso de bebida alcoólica com frequência igual ou superior a 4 vezes por semana;
- (c) atividade física regular: foram incluídas como praticantes de atividade física regular, mulheres que relataram realizar, no mínimo, 30 minutos de treino, pelo menos 3 vezes por semana, independentemente do tipo de exercício.

Durante a entrevista, também foram avaliados os sintomas climatéricos utilizando o Índice de *Kupperman* (IK) (ANEXO IV). A sintomatologia caracterizada pelo IK é considerada leve se a pontuação for menor ou igual a 19, moderada se for entre 20-35 e intensa se for maior que 35 (KUPPERMAN; BLATT; WIESBADER; FILLER, 1953; SANCHES; GOMES; LOPES; COSTA *et al.*, 2010; SANTOS; ESERIAN; RACHID; CACCIATORE *et al.*, 2007).

A pressão arterial (PA) foi aferida usando o aparelho esfigmomanômetro digital, mediante técnica preconizada na 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS; GOMES; NOBRE; ALESSI *et al.*, 2016) e posteriores atualizações.

4.4. Avaliação laboratorial

As coletas de sangue foram realizadas por profissional habilitado, empregando materiais descartáveis à vista do paciente, de acordo com as boas práticas de coleta de material biológico. As amostras de sangue venoso foram coletadas por punção venosa periférica, em tubo sem anticoagulante. Para a coleta, a participante recebeu as seguintes orientações: jejum prévio de 12 a 14 horas, evitar ingestão de bebida alcoólica por 72 horas e atividade física vigorosa por 24 horas.

Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 2.500 rpm por 10 minutos para separação do soro. Foram realizadas as seguintes análises: glicemia de jejum, perfil lipídico (colesterol total, HDLc, LDLc e triglicérides), apolipoproteínas A-I e B (ApoA-1 e ApoB), lipoproteína (a) [Lp(a)], ácido úrico (AUR), PCR ultrasensível (PCR-US), FSH, LH, estradiol [E2], globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), testosterona total [T], TSH e insulina.

As dosagens bioquímicas de glicose, colesterol total (CT) e triglicérides (TG) foram realizadas pelo método enzimático-colorimétrico. As frações de colesterol HDL e LDL foram determinadas pelo método homogêneo direto. As dosagens das apolipoproteínas, Lp(a) e PCR-US foram realizadas pelo método imunoturbidimétrico. Todas as análises foram processadas no analisador automatizado COBAS INTEGRA® 400 Plus (*Roche*), usando conjuntos diagnósticos específicos para o equipamento. Os níveis séricos dos analitos FSH, LH, E2, T, SHBG, SDHEA, TSH, 25-OH-vitamina D e insulina foram determinados pelo método de quimioluminescência, no equipamento ACCESS 2 IMMUNOASSAY SYSTEM® (*Beckman Coulter*).

Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas (LAPAC/Escola de Farmácia/UFOP). Os valores de referência de cada analito estão descritos no ANEXO V.

4.5. Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas (peso, altura, gordura corporal e circunferência de cintura e de quadril) foram realizadas e utilizadas para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), relação cintura/quadril (RCQ) e relação cintura/estatura (RCE) como forma de avaliação da obesidade. O peso foi obtido na balança Tanita® - *The Ultimate Scale Model 2204*, com graduação de 100g e capacidade máxima de 150kg. No ato da pesagem, a participante foi posicionada no centro da balança, descalça, ereta, e estando de frente para a escala de medida.

A estatura foi aferida por meio de estadiômetro, com precisão de 0,1 cm e extensão máxima de 2 metros. A participante foi posicionada com os braços ao longo do corpo, pés unidos e apontando para frente, com o olhar em um ponto fixo à sua frente e com as regiões pélvica, escapular e occipital encostadas na haste do instrumento de medição.

As circunferências de cintura (CC) e de quadril (CQ) foram aferidas com fita métrica simples seguindo a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo a medida da CC realizada no ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca. Nos casos em que a localização desses pontos estava dificultada, realizou-se a medição na cicatriz umbilical. A CQ foi medida no maior perímetro sobre o trocânter. Os índices IMC, RCQ e RCE foram calculados e interpretados conforme descrito no ANEXO V.

4.6. Avaliação dos índices de risco cardiovascular

A partir das análises laboratoriais e antropométricas foram calculados os índices: IAV (índice de adiposidade visceral), AIP (*Atherogenic Index of Plasma*), HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*), além da Razão Ácido Úrico/HDLc. As equações para o cálculo destes índices, bem como seus pontos de cortes estão descritos no ANEXO V.

4.7. Síndrome Metabólica

A partir dos dados antropométricos, laboratoriais e de pressão arterial foi determinada a presença ou não de síndrome metabólica (SM) na população estudada. A Tabela 1 mostra os critérios para avaliação de SM utilizados neste trabalho.

TABELA 1. Componentes para diagnóstico da SM segundo NCEP-ATP III, IDF e JIS.

| Critérios | NCEP-ATP III | IDF | JIS |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Circunferência de cintura (cm) | ≥ 88 | ≥ 80 | ≥ 80 |
| Triglicerídeos (mg/dL) | ≥ 150 | ≥ 150 | ≥ 150 |
| HDL colesterol (mg/dL) | < 50 | < 50 | < 50 |
| Pressão arterial* (mmHg) | PAS ≥ 130; PAD ≥ 85 | PAS ≥ 130; PAD ≥ 85 | PAS ≥ 130; PAD ≥ 85 |
| Glicemia de jejum** (mg/dL) | ≥ 100 | ≥ 100 | ≥ 100 |
| Diagnóstico de SM | 3 critérios | CC + 2 critérios | 3 critérios |

Nota: * Ou uso de anti-hipertensivo. ** Ou uso de hipoglicemiante. PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

Fonte: Adaptada de Fahed *et al.*, 2022.

4.8. Análise de dados

As informações coletadas durante as entrevistas foram duplamente digitadas no *software EpiData* (versão 3.2). Os dados obtidos da avaliação laboratorial foram transferidos e armazenados em um arquivo do programa *Microsoft Office Excel*, com correção das possíveis inconsistências. Para análise foi utilizado o pacote estatístico IBM SPSS 20.0 (*Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer*).

Na fase inicial foi realizada uma avaliação exploratória dos dados por meio da análise gráfica e da obtenção de medidas-resumo e de frequências. A normalidade das variáveis bioquímicas e hormonais foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

Calculou-se a prevalência de SM de acordo com os critérios NCEP, IDF e JIS e a concordância entre estes foi determinada pelo índice *Kappa de Cohen* (k): este índice varia entre 0 e 1 e indica diferentes níveis de concordância: ausência de concordância ($\kappa=0,0$ a $0,20$), fraca ($\kappa=0,21$ a $0,40$), moderada ($\kappa=0,41$ a $0,60$), boa ($\kappa=0,61$ a $0,80$) e excelente ($\kappa=0,81$ a $1,00$) (LANDIS; KOCH, 1977).

As associações foram testadas pelos testes de Qui-Quadrado, *Mann-Whitney*, teste T de *Student* para amostras independentes e ANOVA, a depender da sua distribuição. A associação entre SM e as variáveis sociodemográficas, comportamentais, reprodutivas, clínicas, antropométricas, laboratoriais e índices de risco cardiovascular foi verificada em modelo de regressão logística simples, estimando-se a *odds ratio* (OR) e seu intervalo de confiança de 95%. Em todas as análises estatísticas realizadas, se aceitou um nível de significância de 5%.

As áreas sob a curva para as variáveis associadas significativamente à SM (avaliada pelo critério JIS) foram medidas através da análise das curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Os pontos de corte (*cut-offs*) ideais para cada variável foram calculados levando em consideração a taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) em relação à taxa de falsos positivos (1-especificidade) e sua acurácia correspondente.

5. RESULTADOS

Neste trabalho, foram analisados os resultados de 711 mulheres. A idade média do grupo de estudo foi de 51,2 anos, com desvio padrão de 5,9.

As participantes foram classificadas de acordo com os EER, sendo que 27,3% (n=194) estavam na Fase Reprodutiva Tardia, 20,7% (n=147) na Transição Menopausal e 52,0% (n=370) na Pós-Menopausa. Portanto, 48,0% estavam na pré-menopausa.

Sobre as características reprodutivas, a média de idade da menarca foi de $13,0 \pm 1,8$ anos (n=682). As mulheres relataram ter, em média, dois filhos.

Como dito anteriormente, a maioria das participantes (n=370) se encontrava na fase pós-menopausa. Destas, 274 (74%) relataram menopausa natural, 90 (24%) cirúrgica (histerectomia e/ou ooforectomia bilateral), e 6 (2%) tiveram menopausa quimioterápica/radioterápica. A idade média de menopausa foi $47,1 \pm 5,7$ anos, com tempo médio de $7,1 \pm 5,8$ anos na fase de PM.

5.1. Prevalência de Síndrome Metabólica

A prevalência de SM na amostra (n=711) foi próxima de 40%, independente do critério utilizado na análise. Os resultados mostraram maior prevalência quando a SM foi avaliada pelos critérios JIS (39,9%; n=284) e IDF (39,5%; n= 281) em comparação a NCEP (34,9%; n=248).

A Tabela 2 mostra que a concordância entre os três critérios diagnósticos, expressos pelo índice *Kappa*, foi excelente ($k=0,81-1,0$). Por isso, optou-se por apresentar nas análises subsequentes desta tese, a classificação de SM pelo critério JIS, que é a mais atual.

TABELA 2. Análise de concordância entre os critérios NCEP, IDF e JIS na avaliação da SM.

| Critério | Índice Kappa (k) |
|------------|------------------|
| NCEP x IDF | 0,883 |
| NCEP x JIS | 0,892 |
| IDF x JIS | 0,991 |

A Tabela 3 mostra a comparação entre os grupos em relação ao envelhecimento reprodutivo. A SM (JIS) foi estatisticamente mais frequente nas participantes em PM do que naquelas na FRT: 43,8% vs. 33,0% ($p=0,045$). A prevalência de SM na TM foi maior que na FRT (39,5% vs. 33%) e menor que na PM (39,5% vs. 43,8%), mas esse resultado não foi

significativo ($p=0,448$ e $p=0,635$, respectivamente). Assim, mulheres em PM apresentavam 1,6 vezes mais chance de apresentar SM do que aquelas em FRT (OR 1,582; IC95% 1,100-2,274; $p=0,013$).

O mesmo aconteceu na comparação entre pré e pós-menopausa: SM foi mais frequente na pós do que pré-menopausa: 43,8% vs. 35,8% ($p=0,029$). Mulheres pós-menopausadas apresentavam 1,4 vezes mais chance de apresentar SM do que aquelas em pré-menopausa (OR 1,398; IC95% 1,034-1,891; $p=0,030$).

Vale ressaltar que não houve diferença significativa entre as frequências de SM nas participantes que relataram menopausa natural vs. outros tipos de menopausa ($p=0,161$).

TABELA 3. Prevalência de SM nas participantes, segundo os EER, *status* menopausal e tipo de menopausa.

| Variável | SM (JIS): <i>n</i> (%) | | p-valor |
|--------------------------|------------------------|------------|--------------|
| | Não | Sim | |
| EER | | | |
| FRT | 130 (67,0) | 64 (33,0) | 0,045 |
| TM | 89 (60,5) | 58 (39,5) | |
| PM | 208 (56,2) | 162 (43,8) | |
| Status menopausal | | | |
| Pré-menopausa | 219 (64,2) | 122 (35,8) | 0,029 |
| Pós-menopausa | 208 (56,2) | 162 (43,8) | |
| Tipo de Menopausa | | | |
| Menopausa natural | 147 (54,0) | 125 (46,0) | 0,161 |
| Outros | 61 (62,2) | 37 (37,8) | |

Nota: Qui-quadrado de Pearson. EER: estágios do envelhecimento reprodutivo; FRT: fase reprodutiva tardia; TM: Transição Menopausal; PM: Pós-Menopausa.

5.2. Componentes individuais da Síndrome Metabólica

Quando os componentes da SM foram avaliados individualmente na amostra total, observou-se que apenas 7,6% das participantes ($n=54$) não apresentaram alteração em nenhum dos parâmetros. Uma porcentagem considerável das mulheres (30,8%) teve dois componentes alterados. No entanto, a maioria do grupo (39,9%; $n=284$) apresentou três (3) ou mais alterados, portanto, classificadas como portadoras de SM. Ainda vale ressaltar que 5,5% das participantes ($n=39$) mostraram alteração em todos os parâmetros da SM. Pode-se verificar também que as mulheres em PM apresentam mais componentes alterados quando comparadas às de outros EER (dados não mostrados).

Ainda na análise dos componentes individuais da SM (Tabela 4), o parâmetro mais alterado foi a CC (83,3%; n=592) e com menor ocorrência foram os níveis séricos de TG (26,2%; n=186). A avaliação nos diferentes estágios de envelhecimento reprodutivo mostrou que a maioria dos componentes apresentou maior alteração nas mulheres em TM e PM, sendo observada diferença significativa entre os níveis de GJ (p=0,002) e TG (p=0,012). As mulheres na FRT apresentavam significativamente menos alteração na GJ do que aquelas na TM e na PM. Por outro lado, em relação aos níveis séricos de TG, diferença significativa foi observada na comparação entre as participantes em FRT e PM.

TABELA 4. Prevalência de SM (JIS) e seus componentes entre as participantes do estudo, de acordo com os EER.

| | EER (STRAW+10): n (%) | | | | p-valor |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------|------------|------------|--------------|
| | Total | FRT (n=194) | TM (n=147) | PM (n=370) | |
| SM (JIS) | 284 (39,9) | 64 (33,0) ^b | 58 (39,5) | 162 (43,8) | 0,045 |
| Componentes da SM | | | | | |
| CC ≥ 80 cm | 592 (83,3) | 153 (78,9) | 122 (83,0) | 317 (85,7) | 0,120 |
| PAS ≥ 130 mmHg | 346 (48,7) | 82 (42,3) | 72 (49,0) | 192 (51,9) | 0,094 |
| PAD ≥ 85 mmHg | 303 (42,6) | 73 (37,6) | 67 (45,6) | 163 (44,1) | 0,246 |
| HDLc ≤ 50 mg/dL | 268 (37,7) | 75 (38,7) | 54 (36,7) | 139 (37,6) | 0,934 |
| GJ ≥ 100 mg/dL | 201 (28,3) | 36 (18,6) ^{a, b} | 47 (32,0) | 118 (31,9) | 0,002 |
| TG ≥ 150 mg/dL | 186 (26,2) | 39 (20,1) ^b | 33 (22,4) | 114 (30,8) | 0,012 |

Nota: *One-way ANOVA - Tukey Test*; ^a Comparado à Transição Menopausal (TM); ^b Comparado à Pós-Menopausa (PM). FRT: fase reprodutiva tardia; TM: Transição Menopausal; PM: Pós-Menopausa; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDLc: lipoproteína de alta densidade; GJ: glicemia de jejum; TG: triglicerídeos.

Além da análise da prevalência e dos componentes individuais em mulheres climatéricas na FRT, TM e PM, neste estudo também foram avaliados os fatores associados à SM, descritos nos subtópicos a seguir.

5.3. Fatores sociodemográficos, comportamentais e reprodutivos

A Tabela 5 mostra os resultados da análise da SM em relação a algumas características sociodemográficas, comportamentais e reprodutivas. Foi observada associação estatisticamente significativa para faixa etária (p=0,001), escolaridade, renda familiar e prática de atividade física regular (p<0,001). Os resultados mostraram maior frequência de SM nas mulheres acima de 50 anos, com baixa escolaridade e renda, e que não praticavam atividade física regular. Também foi observada alta frequência de SM nas tabagistas (40,0%) e naquelas mulheres que

consumiam bebidas alcoólicas rotineiramente (41,2%), porém estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

TABELA 5. Associação de SM com variáveis sociodemográficas, comportamentais e reprodutivas.

| Variáveis | SM (JIS): <i>n</i> (%) ou média ($\pm dp$) | | p-valor |
|----------------------------------|--|--------------------|------------------|
| | Não | Sim | |
| Faixa etária | | | |
| 40 a 44 anos | 80 (74,1) | 10 (25,9) | |
| 45 a 49 anos | 108 (63,5) | 28 (36,5) | |
| 50 a 54 anos | 125 (60,1) | 36 (39,9) | 0,001 |
| 55 a 59 anos | 87 (51,8) | 29 (48,2) | |
| 60 a 65 anos | 27 (47,4) | 16 (52,6) | |
| Escolaridade | | | |
| 0 a 8 anos | 135 (50,9) | 130 (49,1) | <0,001 |
| Mais de 8 anos | 292 (65,5) | 154 (34,5) | |
| Status marital | | | |
| Sem companheiro | 163 (62,9) | 96 (37,1) | 0,236 |
| Com companheiro | 264 (58,4) | 188 (41,6) | |
| Renda familiar | | | |
| Até 1 s.m. | 64 (49,2) | 66 (50,8) | |
| 1 a 2 s.m. | 96 (48,7) | 101 (51,3) | <0,001 |
| Acima de 2 s.m. | 230 (69,5) | 101 (30,5) | |
| Tabagismo | | | |
| Não | 397 (60,1) | 252 (39,9) | 0,991 |
| Sim | 48 (60,0) | 32 (40,0) | |
| Etilismo | | | |
| Não | 407 (60,1) | 270 (39,9) | 0,880 |
| Sim | 20 (58,8) | 14 (41,2) | |
| Atividade Física Regular | | | |
| Não | 194 (52,3) | 177 (47,7) | <0,001 |
| Sim | 233 (68,5) | 107 (31,5) | |
| Atividade Sexual | | | |
| Não | 121 (63,0) | 71 (37,0) | 0,326 |
| Sim | 306 (59,0) | 213 (41,0) | |
| Idade da menarca (anos) | 13,1 ($\pm 1,8$) | 12,8 ($\pm 1,9$) | 0,091 |
| Idade da menopausa (anos) | 47,1 ($\pm 5,7$) | 47,1 ($\pm 5,6$) | 0,996 |
| Tempo de menopausa (anos) | 6,8 ($\pm 5,7$) | 7,5 ($\pm 5,9$) | 0,223 |
| Número de filhos | 1,9 ($\pm 1,3$) | 2,5 ($\pm 1,6$) | <0,001 |

Nota: Qui-quadrado de *Pearson* e teste t de *Student*, para amostras independentes. O salário mínimo (s.m.) durante a coleta de dados variou de R\$ 724,00 a 1100,00 (2014/2021); 29 mulheres não se recordaram da idade da menarca (n=682) e 53 optaram por não responder sobre a renda familiar (n=658).

A análise das variáveis reprodutivas mostrou diferença significativa para o número de filhos ($p < 0,001$), sendo a média deste número maior naquelas mulheres portadoras de SM. A média de idade da menarca foi menor e o tempo de menopausa maior nas mulheres com SM, mas sem significância estatística.

A razão de chances de desenvolvimento de SM foi calculada para todas as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com a Síndrome.

TABELA 6. Análise univariada das variáveis sociodemográficas, comportamentais e reprodutivas associadas a SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG.

| Variáveis | SM (JIS) | | p-valor |
|---------------------------------|----------|-----------|---------|
| | OR | IC (95%) | |
| Faixa etária | | | |
| 40 a 44 anos | 1 | | |
| 45 a 49 anos | 1,640 | 0,96-2,79 | 0,068 |
| 50 a 54 anos | 1,897 | 1,14-3,17 | 0,014 |
| 55 a 59 anos | 2,660 | 1,57-4,50 | <0,001 |
| 60 a 65 anos | 3,175 | 1,62-6,24 | 0,001 |
| Escolaridade | | | |
| Mais de 8 anos | 1 | | |
| 0 a 8 anos | 1,826 | 1,34-2,49 | <0,001 |
| Renda familiar | | | |
| Acima de 2 s.m. | 1 | | |
| 1 a 2 s.m. | 2,385 | 1,21-4,71 | 0,012 |
| Até 1 s.m. | 2,433 | 1,27-4,66 | 0,007 |
| Atividade Física Regular | | | |
| Sim | 1 | | |
| Não | 1,987 | 1,46-2,70 | <0,001 |
| Paridade | | | |
| Nulíparas | 1 | | |
| Multíparas | 1,440 | 0,92-2,26 | 0,114 |

Nota: s.m.: salário mínimo.

Na Tabela 6, se observou que com o aumento da idade, a chance de desenvolvimento de SM também se eleva. A chance de mulheres a partir de 50 anos desenvolverem SM foi de 1,8 a 3 vezes maior do que daquelas mais jovens. Mulheres com baixa renda familiar (≤ 2 s.m.) tinham esse aumento em aproximadamente 2,5 vezes. Baixa escolaridade e sedentarismo também se associaram significativamente e elevam a chance de desenvolvimento de SM em

aproximadamente 2 vezes. Mulheres multíparas tem chance de SM aumentada em 1,4 vezes, porém sem significância estatística ($p=0,114$).

5.4. História pessoal de doenças e uso de medicamentos

A avaliação dos antecedentes pessoais de doenças apontou a hipertensão arterial como a enfermidade mais frequente nas mulheres avaliadas (34,9%, $n=248$), seguida de distúrbios neuropsiquiátricos (31,6%, $n=225$), gastrite/colecistopatia (23,1%, $n=164$), tireoidopatias (14,5%, $n=103$) e DM2 (9,0%, $n=64$). Não foi observada associação significativa ($p>0,05$) para nenhuma das enfermidades não contempladas entre critérios da SM (osteoporose, tireoidopatias, nefropatia, hepatopatia, gastrite/colecistopatia, trombose, câncer e distúrbios cardíaco-cérebrovasculares e neuropsiquiátricos) (dados não mostrados).

O uso de medicamentos foi relatado por uma parcela significativa do grupo (67,5%; $n=480$), sendo estatisticamente maior nas portadoras de SM: 46,7% vs. 26,0% ($p<0,001$) (Tabela 7). Anti-hipertensivos (32,8%; $n=233$) e neuropsiquiátricos (22,6%; $n=161$) foram as classes de medicamentos mais utilizadas. Porém, associação estatística com a SM foi encontrada somente para os antiulcerosos ($p=0,030$) e hipolipemiantes ($p=0,002$), com maior frequência de uso nas mulheres portadoras da Síndrome (56,1% vs. 39,0% e 54,3% vs. 37,8%, respectivamente).

Vale ressaltar que apenas 71 participantes (10,0%) relataram uso de terapia hormonal (TH), em sua grande maioria na PM (83,1%, $n=59$). Embora não significativo ($p=0,547$), o uso de TH foi menor nas mulheres com SM (36,6%).

TABELA 7. Associação de SM com o uso de medicamentos.

| Variável | SM (JIS): <i>n</i> (%) | | p-valor |
|--------------------------------|------------------------|------------|------------------|
| | Não | Sim | |
| Uso de Medicamentos | | | |
| Não | 171 (74,0) | 60 (26,0) | <0,001 |
| Sim | 256 (53,3) | 224 (46,7) | |
| Uso de Terapia Hormonal | | | |
| Não | 382 (59,7) | 258 (40,3) | 0,547 |
| Sim | 45 (63,4) | 26 (36,6) | |

Nota: Qui-quadrado de Pearson.

5.5. Sintomas climatéricos

Neste trabalho, foi avaliada a associação da SM com sintomas climatéricos, de acordo com o índice de *Kupperman* (Tabelas 8 e 9).

Os resultados apontaram que a maioria das mulheres com SM apresentava sintomas moderados/intensos (47,5%), enquanto a maioria das que não tinham SM apresentavam sintomas leves (64,2%), sendo esta associação estatisticamente significativa ($p=0,002$).

Levando em consideração os sintomas avaliados individualmente, ondas de calor ($p<0,001$), artralgia/mialgia ($p=0,011$) e palpitação ($p=0,025$) apresentaram associação significativa com a SM, sendo que a média do *score* era superior nas portadoras da Síndrome.

TABELA 8. Associação de SM com sintomatologia climatérica.

| Variável | SM (JIS): <i>n</i> (%) ou média ($\pm dp$) | | p-valor |
|--|--|---------------------|--------------|
| | Não | Sim | |
| Índice de <i>Kupperman</i> (IK) | | | |
| Leve | 274 (64,2) | 149 (52,5) | 0,002 |
| Moderado/Intenso | 153 (35,8) | 135 (47,5) | |
| Sintomas Individuais | | | |
| Ondas de Calor | 4,89 ($\pm 4,75$) | 6,19 ($\pm 4,85$) | 0,001 |
| Parestesia | 1,39 ($\pm 1,98$) | 1,59 ($\pm 2,11$) | 0,202 |
| Insônia | 1,86 ($\pm 2,34$) | 2,01 ($\pm 2,39$) | 0,450 |
| Nervosismo | 2,40 ($\pm 2,30$) | 2,64 ($\pm 2,34$) | 0,207 |
| Depressão | 0,60 ($\pm 0,95$) | 0,75 ($\pm 1,05$) | 0,058 |
| Vertigem | 0,53 ($\pm 0,84$) | 0,67 ($\pm 0,96$) | 0,058 |
| Fadiga | 0,99 ($\pm 1,14$) | 1,07 ($\pm 1,21$) | 0,391 |
| Artralgia/Mialgia | 0,89 ($\pm 1,15$) | 1,13 ($\pm 1,19$) | 0,011 |
| Cefaleia | 0,85 ($\pm 1,11$) | 0,96 ($\pm 1,17$) | 0,226 |
| Palpitação | 0,53 ($\pm 0,91$) | 0,70 ($\pm 0,99$) | 0,025 |
| Zumbido | 0,49 ($\pm 0,86$) | 0,51 ($\pm 0,87$) | 0,802 |

Nota: Qui-quadrado de *Pearson* e teste t de *Student*, para amostras independentes.

Numa análise dos *scores* médios, as participantes com e sem SM apresentavam ondas de calor de intensidade moderada. Contudo, as portadoras tinham maior média (6,19 vs. 4,89). A chance de ocorrência da SM estava 2 vezes aumentada naquelas com sintomatologia intensa comparadas às que não apresentavam esse sintoma (OR= 2,132; IC 95% 1,41-3,21; $p<0,001$).

Para artralgia/mialgia, as pacientes com SM apresentavam este sintoma com intensidade moderada e as sem Síndrome, intensidade leve. A chance de SM estava 1,6 vezes aumentada

nas participantes com sintomatologia moderada (OR= 1,649; IC 95% 1,05-2,59; p=0,030) ou intensa (OR= 1,601; IC 95% 1,03-2,48; p=0,036), quando comparadas às que não apresentavam o sintoma.

Em relação à palpitação, as portadoras e não portadoras de SM apresentavam o sintoma com intensidade leve, tendo as portadoras maior média no *score* (0,70 vs. 0,53). Na análise da razão de chances, mulheres com sintomatologia leve já apresentavam maior chance de ocorrência de SM (OR= 1,673; IC 95% 1,10-2,53; p=0,015).

Por fim, no contexto geral, mulheres apresentando sintomas moderados/intensos também tem a chance aumentada em aproximadamente 2 vezes de ocorrência da SM (OR= 1,623; IC 95% 1,20-2,20; p=0,002).

TABELA 9. Análise univariada dos sintomas climatéricos associados a SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG.

| Variáveis | SM (JIS) | | p-valor |
|---------------------------------|----------|-----------|---------|
| | OR | IC (95%) | |
| Índice de Kupperman (IK) | | | |
| Leve | 1 | | |
| Moderado/Intenso | 1,623 | 1,20-2,20 | 0,002 |
| Ondas de Calor | | | |
| Ausente | 1 | | |
| Leve | 1,548 | 1,00-2,40 | 0,051 |
| Moderado | 1,309 | 0,82-2,10 | 0,261 |
| Intenso | 2,132 | 1,41-3,21 | <0,001 |
| Artralgia/Mialgia | | | |
| Ausente | 1 | | |
| Leve | 1,365 | 0,87-2,14 | 0,173 |
| Moderado | 1,649 | 1,05-2,59 | 0,030 |
| Intenso | 1,601 | 1,03-2,48 | 0,036 |
| Palpitação | | | |
| Ausente | 1 | | |
| Leve | 1,673 | 1,11-2,53 | 0,015 |
| Moderado | 1,336 | 0,78-2,29 | 0,293 |
| Intenso | 1,663 | 0,92-3,01 | 0,094 |

5.6. Fatores laboratoriais

Os dados referentes às variáveis laboratoriais analisadas estão apresentados na Tabela 10. Foi observada associação significativa de SM com PCR-US e ácido úrico ($p < 0,001$). As medianas das concentrações séricas destes analitos foram mais elevadas nas mulheres portadoras da SM: 2,78 vs. 1,61 mg/L e 5,1 vs. 4,5 mg/dL, respectivamente.

Em relação ao perfil lipídico e de apolipoproteínas, os níveis séricos de CT, LDLc, Apo A-I e Lp(a) foram mais altos nas portadoras de SM, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Porém, foi observada associação com os níveis de Apo B, sendo estes mais elevados nas mulheres com SM (111,5 vs. 101,0 mg/dL; $p < 0,001$).

TABELA 10. Associação de SM com variáveis laboratoriais não contempladas dentre os componentes da Síndrome.

| Variáveis | SM (JIS): média ($\pm DP$), mediana (IQ) | | p-valor |
|---------------------|--|----------------------|---------|
| | Não | Sim | |
| PCR-US (mg/L) | 1,61 (2,87) | 2,78 (4,00) | <0,001 |
| AUR (mg/dL) | 4,5 (1,5) | 5,1 (1,6) | <0,001 |
| CT (mg/dL) | 204,0 (53,0) | 211,0 (53,8) | 0,080 |
| LDLc dosado (mg/dL) | 123,6 ($\pm 34,6$) | 124,7 ($\pm 42,3$) | 0,692 |
| Apo A-I (mg/dL) | 162,0 (38,0) | 158,0 (36,0) | 0,061 |
| Apo B (mg/dL) | 101,0 (35,0) | 111,5 (41,0) | <0,001 |
| Lp(a) (mg/dL) | 19,1 (38,5) | 19,4 (44,6) | 0,720 |
| FSH (μ UI/mL) | 37,20 (64,34) | 45,64 (56,52) | 0,228 |
| LH (μ UI/mL) | 28,39 (37,59) | 25,36 (35,36) | 0,423 |
| E2 (pg/mL) | 50,0 (107,1) | 36,0 (64,5) | <0,001 |
| T (ng/dL) | 26,8 (19,7) | 28,6 (21,4) | 0,290 |
| SHBG (nmol/L) | 56,6 (38,5) | 43,7 (31,2) | <0,001 |
| SDHEA (μ g/dL) | 73,3 (61,9) | 67,9 (59,9) | 0,317 |
| TSH (μ UI/mL) | 2,01 (1,80) | 2,20 (1,99) | 0,080 |
| INS (μ UI/mL) | 5,62 (4,99) | 8,22 (7,11) | <0,001 |
| 25-OH-D (ng/mL) | 26,4 (9,5) | 25,6 (9,4) | 0,058 |

Nota: teste t de *Student*, para amostras independentes ou *Mann-Whitney Test*; PCR-US: proteína C-reativa ultrassensível; AUR: ácido úrico; CT: colesterol total; LDLc: lipoproteína de baixa densidade; ApoA-I: apolipoproteína A-I; ApoB: apolipoproteína B; Lp(a): lipoproteína (a); FSH: hormônio folículo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; E2: estradiol; T: testosterona total; SHBG: Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona; TSH: hormônio tireóideo-estimulante; INS: insulina; 25-OH-D: 25-hidroxi-vitamina D.

A análise dos hormônios sexuais mostrou associação estatisticamente significativa da SM com estradiol e SHBG ($p < 0,001$). As portadoras de SM apresentaram menores concentrações séricas de estradiol (36,0 vs. 50,0 pg/mL) e SHBG (43,7 vs. 56,6 nmol/L). Também foi

encontrada associação da SM com insulina ($p < 0,001$), sendo a mediana da concentração sérica deste analito maior nas portadoras de SM: 8,22 vs. 5,62 $\mu\text{UI/mL}$.

5.7. Fatores antropométricos

Os resultados mostraram associação estatisticamente significativa de SM ($p < 0,001$) com índice de massa corporal, gordura corporal, relação cintura-quadril, e relação cintura-estatura. As médias/medianas dos parâmetros avaliados foram mais elevadas naquelas participantes com SM (Tabela 11).

TABELA 11. Associação de SM com variáveis antropométricas não contempladas dentre os componentes da Síndrome.

| Variáveis | SM: <i>média</i> ($\pm DP$), <i>mediana</i> (<i>IIQ</i>) | | p-valor |
|-------------------------|--|----------------------|---------|
| | Não | Sim | |
| IMC (kg/m^2) | 25,40 (5,97) | 28,44 (7,37) | <0,001 |
| GC (%) | 33,91 ($\pm 8,14$) | 37,65 ($\pm 7,18$) | <0,001 |
| RCQ | 0,86 ($\pm 0,08$) | 0,91 ($\pm 0,07$) | <0,001 |
| RCE | 0,54 (0,10) | 0,61 (0,10) | <0,001 |

Nota: teste t de *Student*, para amostras independentes ou *Mann-Whitney Test*. *Nesta análise, a SM foi determinada excluindo a CC, ou seja, SIM correspondeu à presença de 2 ou mais componentes da SM, exceto a CC. CC: circunferência de cintura; IMC: índice de massa corporal; GC: porcentual de gordura corporal; RCQ: relação cintura-quadril; RCE: relação cintura-estatura.

5.8. Índices de Risco Cardiovascular

Todos os índices de risco cardiovascular avaliados também se associaram significativamente com a SM ($p > 0,05$). Maiores valores medianos e médios foram encontrados nas participantes que eram portadoras da Síndrome (Tabela 12).

TABELA 12. Associação de SM com os Índices de risco cardiovascular.

| Variáveis | SM (JIS): <i>média</i> (<i>DP</i>), <i>mediana</i> (<i>IIQ</i>) | | p-valor |
|--------------|---|---------------------|---------|
| | Não | Sim | |
| HOMA-IR | 1,28 (1,24) | 2,02 (2,02) | <0,001 |
| IAV | 1,35 (1,12) | 2,40 (2,27) | <0,001 |
| AIP | -0,14 ($\pm 0,26$) | 0,08 ($\pm 0,31$) | <0,001 |
| AUR/HDLc (%) | 7,73 (3,84) | 10,00 (5,84) | <0,001 |

Nota: teste t de *Student*, para amostras independentes ou *Mann-Whitney Test*. HOMA-IR: índice de insulinoresistência; IAV: índice de adiposidade visceral; AIP: índice aterogênico do plasma; AUR/HDLc: razão ácido úrico/HDL.

5.9. Determinação dos pontos de cortes para parâmetros laboratoriais, antropométricos e índices de risco cardiovascular associados à SM em mulheres no climatério

Para todas as variáveis estatisticamente associadas à SM foram determinados pontos de corte para mulheres climatéricas e cálculo das *odds ratio* a partir desde ponto de corte, exceto para E2 e SHBG devido à grande variabilidade determinada pelo ciclo menstrual e/ou estágio do envelhecimento reprodutivo.

Para os parâmetros laboratoriais associados, os pontos determinados foram: 5,1 mg/dL (AUR), 2,2 mg/L (PCR-US), 120 mg/dL (Apo B) e 6,22 μ UI/mL (insulina) (Tabela 13).

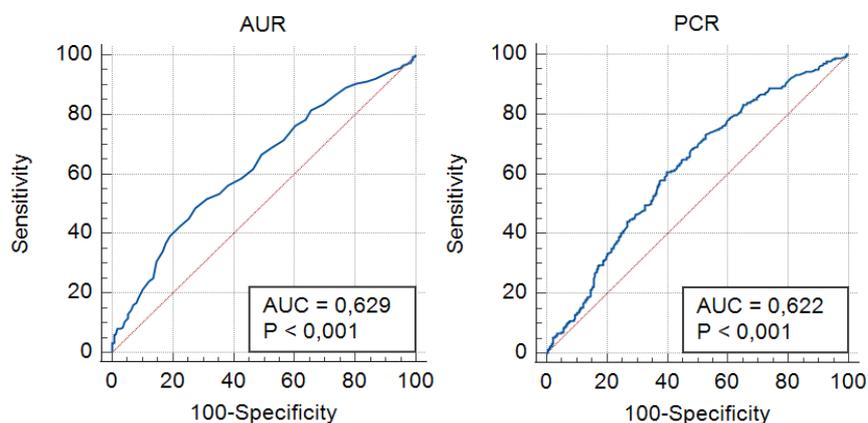
TABELA 13. Pontos de corte obtidos a partir da análise da Curva ROC para variáveis laboratoriais associadas à ocorrência de SM em mulheres no climatério.

| Variável | Ponto de corte | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Área sob a curva |
|----------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| AUR | 5,1 mg/dL | 48,59 | 72,37 | 0,629 |
| PCR-US | 2,2 mg/L | 60,56 | 59,95 | 0,622 |
| Apo B | 120 mg/dL | 41,55 | 77,28 | 0,596 |
| Insulina | 6,22 μ UI/mL | 65,14 | 57,38 | 0,645 |

Nota: AUR: ácido úrico; PCR-US: proteína C-reativa ultrasensível; ApoB: apolipoproteína B.

PCR-US teve boa sensibilidade entre as variáveis avaliadas e Apo B, apesar de apresentar a menor área sob a curva, foi aquela de maior especificidade.

No geral, destaca-se que os analitos que tiveram maior especificidade foram Apo B e AUR e os de maior sensibilidade, insulina e PCR-US. As Curvas ROC podem ser vistas na Figura 4.



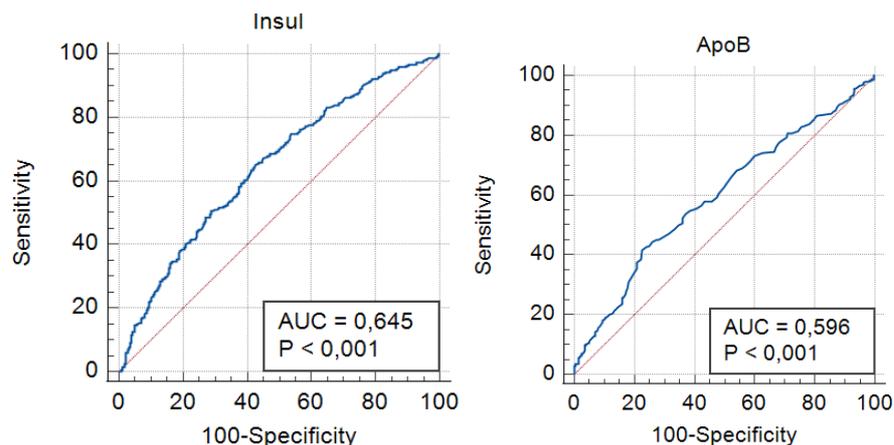


FIGURA 4. Curvas ROC para os parâmetros laboratoriais associados à SM. Nota: AUR: ácido úrico; PCR-US: proteína C-reativa ultrasensível; Insul: insulina, Apo B: apolipoproteína B. AUC: área sob a curva.

Na Tabela 14, pode-se observar que alterações de AUR, PCR-US, Apo B e insulina elevaram a chance de ocorrência de SM de 2 a 2,5 vezes. A alteração nos níveis de insulina foi a variável que mais elevou a chance de desenvolvimento da Síndrome (OR= 2,516; IC 95% 1,84-3,43; $p < 0,001$).

TABELA 14. Análise univariada dos pontos de corte laboratoriais associados à ocorrência de SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG.

| Variáveis | SM (JIS) | | p-valor |
|-----------------|----------|-----------|---------|
| | OR | IC (95%) | |
| AUR | | | |
| < 5,1 | 1 | | |
| ≥ 5,1 | 2,475 | 1,81-3,39 | <0,001 |
| PCR-US | | | |
| < 2,2 | 1 | | |
| ≥ 2,2 | 2,299 | 1,69-3,12 | <0,001 |
| Apo B | | | |
| < 120 | 1 | | |
| ≥ 120 | 2,418 | 1,74-3,35 | <0,001 |
| Insulina | | | |
| < 6,22 | 1 | | |
| ≥ 6,22 | 2,516 | 1,84-3,43 | <0,001 |

Nota: AUR: ácido úrico; PCR-US: proteína C-reativa ultrasensível; ApoB: apolipoproteína B.

Em relação às variáveis antropométricas (Tabela 15), os pontos de corte calculados neste trabalho foram: 0,86 (RCQ), 0,57 (RCE), 26,05 kg/m² (IMC) e 33% (GC).

TABELA 15. Pontos de corte obtidos a partir da análise da Curva ROC para variáveis antropométricas associadas à ocorrência de SM.

| Parâmetro | Ponto de corte | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Área sob a curva |
|-----------|-------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| RCQ | 0,86 | 78,76 | 52,10 | 0,693 |
| RCE | 0,57 | 69,93 | 63,70 | 0,707 |
| IMC | 26,05 kg/m ² | 71,57 | 57,78 | 0,686 |
| GC | 33 % | 74,51 | 47,16 | 0,638 |

Nota: RCQ: relação cintura-quadril; RCE: relação cintura-estatura; IMC: índice de massa corporal; GC: porcentual de gordura corporal.

O parâmetro de maior área sob a curva foi a RCE, com sensibilidade de 69,93%. A RCQ apresentou uma ASC e especificidade pouco menores (0,693 e 52,10%, respectivamente), mas com sensibilidade maior (78,76%). Vale ressaltar que os parâmetros antropométricos apresentaram maior sensibilidade do que especificidade. As Curvas ROC para os parâmetros antropométricos podem ser vistas na Figura 5.

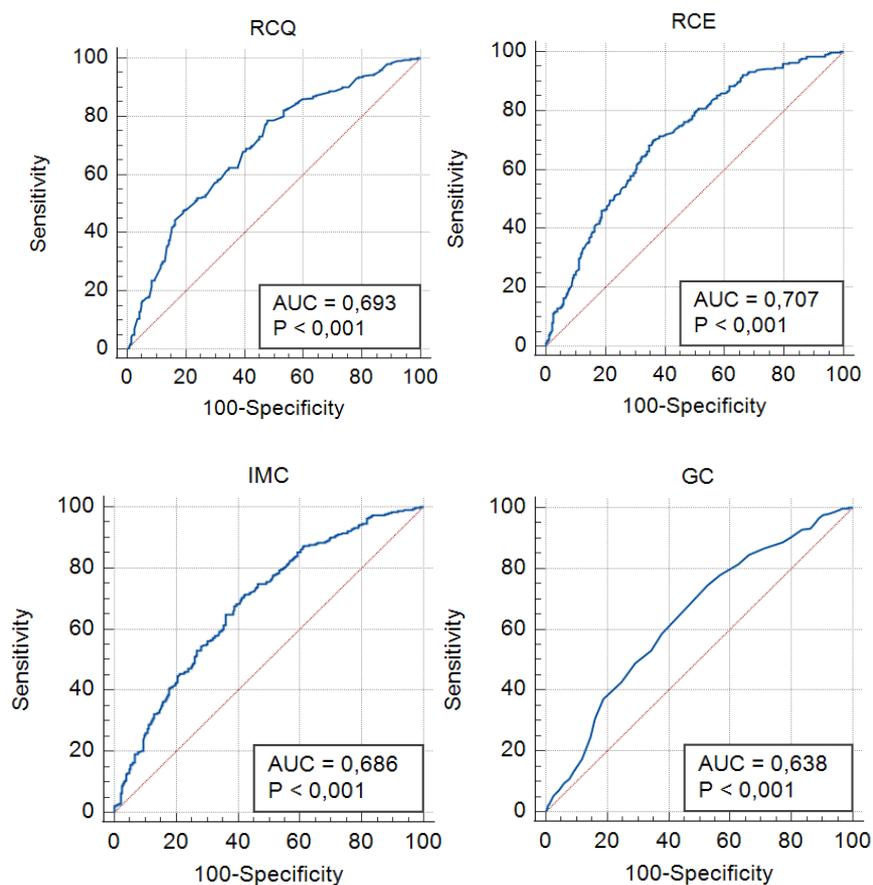


FIGURA 5. Curvas ROC para os parâmetros antropométricos associados à SM. Nota: RCQ: relação cintura-quadril; RCE: relação cintura-estatura; IMC: índice de massa corporal; GC: porcentual de gordura corporal; AUC: área sob a curva.

Em relação à razão de chances, mulheres com alterações em medidas antropométricas apresentaram de 2,5 a 4 vezes mais chance de desenvolver a Síndrome ($p < 0,001$). O fator antropométrico que mostrou maior chance de SM foi a RCE, em aproximadamente 4 vezes nas mulheres com este parâmetro alterado ($OR = 3,922$; IC 95% 2,86-5,38; $p < 0,001$) (Tabela 16).

TABELA 16. Análise univariada dos pontos de corte antropométricos associados à ocorrência de SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG.

| Variáveis | SM (JIS) | | p-valor |
|-------------|----------|-----------|---------|
| | OR | IC (95%) | |
| RCQ* | | | |
| < 0,86 | 1 | | |
| ≥ 0,86 | 3,185 | 2,31-4,38 | <0,001 |
| IMC* | | | |
| < 26,05 | 1 | | |
| ≥ 26,05 | 3,445 | 2,51-4,73 | <0,001 |
| GC* | | | |
| < 33 | 1 | | |
| ≥ 33 | 2,609 | 1,89-3,60 | <0,001 |
| RCE* | | | |
| < 0,57 | 1 | | |
| ≥ 0,57 | 3,922 | 2,86-5,38 | <0,001 |

*Nesta análise, a SM foi determinada excluindo a CC, ou seja, SIM correspondeu à presença de 2 ou mais componentes da SM, exceto a CC.

Nota: RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corporal; GC: percentual de gordura corporal; RCE: relação cintura-estatura.

Para os índices de risco cardiovascular (Tabela 17 e Figura 6), também foram calculados os seguintes pontos de corte: HOMA-IR (1,68), IAV (1,76), AIP (-0,03) e AUR/HDL (10,20%).

TABELA 17. Pontos de corte obtidos a partir da análise da Curva ROC para os índices de risco cardiovascular associados à ocorrência de SM.

| Parâmetro | Ponto de corte | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Área sob a curva |
|-----------|----------------|-------------------|--------------------|------------------|
| HOMA-IR | 1,68 | 59,51 | 67,45 | 0,673 |
| IAV | 1,76 | 61,27 | 63,47 | 0,634 |
| AIP | -0,03 | 66,55 | 68,85 | 0,711 |
| AUR/HDLc | 10,20% | 49,30 | 77,75 | 0,671 |

Nota: HOMA-IR: índice de insulinoresistência; IAV: índice de adiposidade visceral; AIP: índice aterogênico do plasma; AUR/HDLc: razão ácido úrico/HDL.

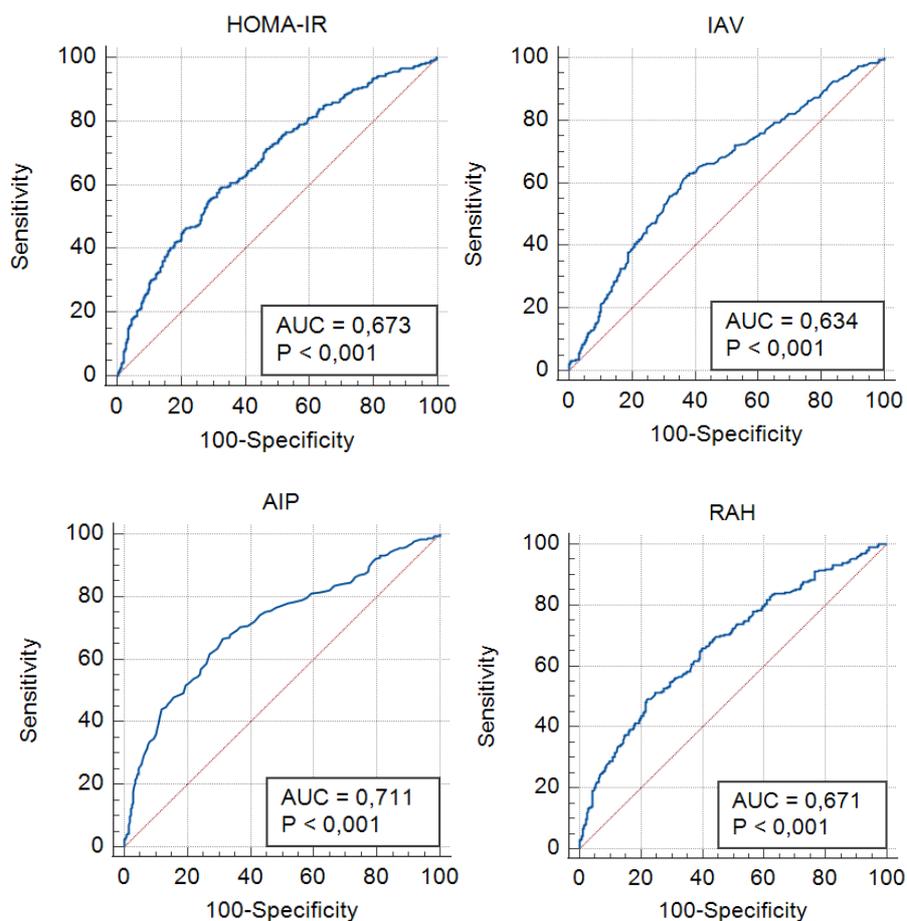


FIGURA 6. Curvas ROC para os índices de risco cardiovascular associados à SM. Nota: HOMA-IR: índice de insulino-resistência; IAV: índice de adiposidade visceral; AIP: índice aterogênico do plasma; AUR/HDLc (RAH): razão ácido úrico/HDLc; AUC: área sob a curva.

AIP apresentou a maior área sob a curva ($AUC > 0,70$), com sensibilidade e especificidade próximas de 70%. Além disso, pode-se destacar que a razão AUR/HDL apresentou alta especificidade (77,75%).

A Tabela 18 mostra que participantes com IAV e AIP alterados apresentaram aproximadamente 4,5 vezes mais chance de desenvolver a Síndrome ($OR=4,348$; IC 95% 3,15-5,99; $p < 0,001$ e $OR=4,398$; IC 95% 3,19-6,06; $p < 0,001$, respectivamente). Uma alteração nos parâmetros HOMA-IR e razão AUR/HDLc aumentava a chance de ocorrência da SM entre 3 e 3,5 vezes, aproximadamente ($p < 0,001$).

TABELA 18. Análise univariada dos pontos de corte dos índices de risco cardiovascular associados à ocorrência de SM em mulheres climatéricas de Ouro Preto, MG.

| Variáveis | SM (JIS) | | p-valor |
|-----------------|----------|-----------|---------|
| | OR | IC (95%) | |
| IAV | | | |
| < 1,76 | 1 | | |
| ≥ 1,76 | 4,348 | 3,15-5,99 | <0,001 |
| AIP | | | |
| < -0,03 | 1 | | |
| ≥ -0,03 | 4,398 | 3,19-6,06 | <0,001 |
| HOMA-IR | | | |
| < 1,68 | 1 | | |
| ≥ 1,68 | 3,013 | 2,21-4,11 | <0,001 |
| AUR/HDLc | | | |
| < 10,2% | 1 | | |
| ≥ 10,2% | 3,396 | 2,45-4,71 | <0,001 |

Nota: IAV: índice de adiposidade visceral; AIP: índice aterogênico do plasma; HOMA-IR: índice de insulinoresistência; AUR/HDLc: razão ácido úrico/HDL.

É válido ressaltar aqui que os resultados de associação dos fatores laboratoriais, antropométricos e índices de risco com a SM em mulheres nos diferentes estágios do envelhecimento reprodutivo (FRT, TM e PM) foram similares aos obtidos com a amostra total (dados não mostrados).

5.10. Influência da inclusão de novos parâmetros na prevalência de SM

A Tabela 19 mostra a prevalência de SM recalculada utilizando os novos pontos de corte determinados neste trabalho.

Observou-se aumento da prevalência para todos os parâmetros laboratoriais, antropométricos e índices de risco cardiovascular avaliados.

Dos parâmetros laboratoriais e índices de risco cardiovascular, a inclusão do HOMA-IR como componente individual aumentou a prevalência em 12,3%, enquanto a inserção de PCR-US aumentou em 13,6% e a de insulina elevou em 16,4%.

O parâmetro antropométrico que mais aumentou a prevalência de SM foi a GC, em 12,5%, o que corresponde a 89 indivíduos.

TABELA 19. Prevalência de SM após inclusão dos pontos de corte determinados neste trabalho.

| Definição da SM | PREVALÊNCIA n (%) |
|-------------------|----------------------|
| JIS | 284 (39,9) |
| JIS + Apo B | 328 (46,1) |
| JIS + AUR/HDL | 334 (47,0) |
| JIS + AIP | 352 (49,5) |
| JIS + Ácido Úrico | 354 (49,8) |
| JIS + IAV | 360 (50,6) |
| JIS + HOMA-IR | 371 (52,2) |
| JIS + PCR-US | 380 (53,5) |
| JIS + Insulina | 400 (56,3) |
| SM* | 357 (50,2) |
| SM* + RCE | 408 (57,4) |
| SM* + IMC | 423 (59,5) |
| SM* + RCQ | 437 (61,5) |
| SM* + GC | 446 (62,7) |

Nota: A SM foi definida como a presença de, pelo menos, 3 dos 6 componentes, após adicionado o novo parâmetro. *Nestes casos, a SM foi definida pela presença de, pelo menos, 2 dos 5 componentes, após adicionado o novo parâmetro e excluindo a CC. CC: circunferência da cintura; Apo B: apolipoproteína B; AUR/HDL: razão ácido úrico/HDL; AIP: índice aterogênico do plasma; IAV: índice de adiposidade visceral; HOMA-IR: índice de insulinoresistência; PCR-US: proteína C-reativa ultrasensível; RCE: relação cintura-estatura; IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril; GC: porcentual de gordura corporal.

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que a frequência de SM foi elevada independentemente do critério diagnóstico utilizado, sendo significativamente maior na PM. Adotando diferentes critérios, a prevalência geral de SM no climatério variou de 34,9% (NCEP) a 39,9% (JIS). Para o critério mais atual (JIS) e considerando os grupos FRT, TM e PM foi de 33,0%, 39,5% e 43,8%, respectivamente. Estas prevalências podem ser consideradas baixas se comparadas a outros estudos brasileiros realizados com mulheres no climatério.

O Apêndice I sumariza os principais estudos de prevalência de Síndrome Metabólica no Brasil e no mundo, realizados com mulheres no climatério, evidenciando as diferenças em relação ao n amostral, faixa etária, local do estudo e critério(s) diagnóstico(s) utilizado(s).

Nos últimos 15 anos, estudos foram realizados no Brasil, em cidades do Maranhão, São Paulo, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul. E pode-se observar a grande heterogeneidade entre os estudos e seus achados. As prevalências variaram de 18,5% pelo critério NCEP em uma amostra de mulheres paranaenses (idade média de 54 anos) registradas em um ambulatório de referência em cardiologia, chegando a 64,8% em mulheres climatéricas selecionadas em Unidades Básicas de Saúde de Montes Claros, MG.

Nosso estudo mostra uma prevalência no limite inferior (próximo de 40%) comparado a outros estudos brasileiros. Deve-se considerar ainda que, independentemente do critério usado, houve uma elevação nas prevalências à medida que as mulheres avançavam pelos estágios de envelhecimento reprodutivo (Apêndice I). Neste trabalho, as maiores porcentagens foram atingidas na PM, sendo 38,4% no NCEP, 43,5% no IDF e 43,8% no critério JIS.

Esta grande variabilidade na prevalência pode ser devido a SM ser um distúrbio multifatorial. Inúmeros estudos têm apontado os diversos fatores que podem estar envolvidos na sua etiologia: além dos componentes clássicos como obesidade abdominal, resistência à insulina, tolerância à glicose diminuída, hipertensão e dislipidemia, temos ainda sedentarismo, fatores genéticos, estresse psicossocial e fatores nutricionais que podem modificar as prevalências (BATEMAN; SLENTZ; WILLIS; SHIELDS *et al.*, 2011; EBTEKAR; DALVAND; GHESHLAGH, 2018; FAHED; AOUN; BOU ZERDAN; ALLAM *et al.*, 2022; FATAHI; DOOSTI-IRANI; CHERAGHI, 2020; HADAEGH; HASHEMINIA; LOTFALIANY; MOHEBI *et al.*, 2013; KIM; CHO, 2020; ROCHLANI; POTHINENI; KOVELAMUDI; MEHTA, 2017; SHUKURI; TEWELDE; SHAWENO, 2019).

Sabe-se também que a prevalência de SM pode variar consideravelmente de acordo com sexo, idade e etnia da população estudada. Além disso, pode haver variações dependendo do critério diagnóstico adotado (BEN ALI; BELFKI-BENALI; AOUNALLAH-SKHIRI; TRAISSAC *et al.*, 2014; CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; DE SIQUEIRA VALADARES; DE SOUZA; SALGADO JÚNIOR; DE FREITAS BONOMO *et al.*, 2022; GURKA; VISHNU; SANTEN; DEBOER, 2016; SAAD; CARDOSO; MARTINS; VELARDE *et al.*, 2014). Neste trabalho foi observada maior prevalência de SM quando esta foi avaliada pelo JIS em comparação a IDF e NCEP. Este resultado foi similar ao de outros estudos com mulheres no climatério (Apêndice I). Isto se deve ao fato de JIS ser uma harmonização dos demais critérios (ALBERTI; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET *et al.*, 2009). Tais prevalências são geralmente mais elevadas nos critérios JIS e IDF quando comparadas à NCEP possivelmente porque os primeiros usam ponto de corte menor para a CC (80 cm), o que aumenta a possibilidade de um indivíduo ser diagnosticado com SM (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; DE SIQUEIRA VALADARES; DE SOUZA; SALGADO JÚNIOR; DE FREITAS BONOMO *et al.*, 2022).

Trabalhos realizados com mulheres climatéricas em outros países também apontam prevalências bastante distintas (Apêndice I): 16-21,4% na Tailândia; 22%-27% na Argentina, 24-33% em Porto Rico; 36,1% na Tunísia; 30,1-59,4% no Irã; 57,1% na África do Sul; 57,2% no México; 61,7% na Espanha; 62,2% na Índia, chegando a 72% na Sérvia.

Nesse sentido, estudos relatam que a prevalência de SM é étnico-dependente, sendo mais comum em hispânicos em comparação à africanos, americanos e europeus (GRUNDY, 2008; WILDMAN; SOWERS, 2011). Estes achados reforçam a dificuldade em se ter um critério diagnóstico que seja preciso, sensível e específico, e que possa ser útil para avaliar as populações em geral ultrapassando as limitações das especificidades regionais (GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; SAAD; CARDOSO; MARTINS; VELARDE *et al.*, 2014).

No presente estudo também foi avaliada a concordância entre os critérios diagnósticos de SM. Esta análise mostrou que a concordância foi excelente, sendo maior entre IDF e JIS ($k=0,991$). Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos no Brasil e no mundo (ALKERWI; DONNEAU; SAUVAGEOT; LAIR *et al.*, 2011; CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; KHOSRAVI-BOROUJENI; AHMED; SADEGHI; ROOHAFZA *et al.*, 2015; SAAD; CARDOSO; MARTINS; VELARDE *et al.*, 2014), onde mostraram boa concordância entre as três

definições, particularmente entre IDF e JIS. Isso se deve à razão pela qual eles consideram o mesmo ponto de corte para CC (80 cm), menor que o definido pelo NCEP (88 cm). Possivelmente, diferenças na frequência de alterações dos outros componentes individuais podem ter ocorrido devido às características étnicas, hábitos alimentares e estilo de vida de cada população estudada (SAAD; CARDOSO; MARTINS; VELARDE *et al.*, 2014).

Componentes individuais da SM

A CC foi o componente individual mais alterado (83,3%) nas mulheres climatéricas avaliadas neste trabalho. Resultado semelhante foi obtido em outros estudos realizados no Brasil, com frequência de alteração que varia de 60,6% a 85,9% (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; FIGUEIREDO NETO; FIGUERÊDO; BARBOSA; BARBOSA *et al.*, 2010; FOGAÇA; THEODORO; MENDES; OLINTO, 2019; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; GRAVENA; ROCHA; ROMEIRO; AGNOLO *et al.*, 2013; RODRIGUES; THEODORO; MENDES; PANIZ *et al.*, 2013; SCHMITT; CARDOSO; LOPES; PEREIRA *et al.*, 2013; VELOSO; DAVID; PEREIRA; ALMEIDA *et al.*, 2014).

Vale ressaltar ainda que neste trabalho, muitas participantes ainda na FRT já apresentavam alteração na CC (78,9%), chegando a 85,7% na PM (n=317). Isso valida a importância de um parâmetro que avalie a obesidade abdominal, uma vez que o ganho de peso e o acúmulo de gordura abdominal são característicos do climatério (FORD; LI; ZHAO, 2010).

Este ganho de peso em mulheres climatéricas pode ser justificado pela mudança metabólica que ocorre como resultado da redução da lipoproteína lipase que é responsável, juntamente com o estrogênio, pela regulação do acúmulo de gordura e sua distribuição tecidual (GRAVENA; ROCHA; ROMEIRO; AGNOLO *et al.*, 2013; WILDMAN; SOWERS, 2011).

Além disto, fatores comportamentais como sedentarismo, alimentação desequilibrada e estresse estão intimamente ligados à maior prevalência de obesidade já que estão relacionados ao acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, tecido diretamente envolvido na gênese da RI. Citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), são capazes de modular a ação periférica da insulina. Como consequência, cria-se uma condição cardiometabólica desfavorável (BARBALHO; BECHARA; QUESADA; GABALDI *et al.*, 2015; DE SIQUEIRA VALADARES; DE SOUZA; SALGADO JÚNIOR; DE FREITAS BONOMO *et al.*, 2022).

Está bem documentado que a obesidade abdominal está associada a condições tais como dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina e diabetes que são componentes individuais da SM e conseqüentemente favorecem a ocorrência de eventos cardiovasculares (HAUN; PITANGA; LESSA, 2009; MEIRELLES, 2014; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015). Estudos mostram que a obesidade abdominal representa quase o dobro da geral e aumenta com o envelhecimento, chegando a 65,5% em mulheres americanas com idade entre 40 a 59 anos e 73,8% naquelas com 60 anos ou mais (FLEGAL; CARROLL; OGDEN; CURTIN, 2010).

Por outro lado, neste estudo os parâmetros menos alterados foram GJ (28,3%) e TG (26,2%). Entretanto, na análise por EER, a GJ foi significativamente menor na FRT do que nos demais estágios. Já os níveis de TG estavam significativamente menores na FRT em comparação com a PM. Outros trabalhos realizados em Ouro Preto, MG apontaram perfil semelhante: dislipidemia e DM foram pouco frequentes (FERREIRA, 2004; GOUVEA, 2016). Embora menos prevalentes, aparentemente essas mudanças acontecem mais tarde, após a FRT.

A maioria das mulheres climatéricas deste trabalho apresentou três ou mais componentes alterados, sendo diagnosticadas como portadoras de SM. No entanto, 54 mulheres (7,6%) não apresentaram alteração em nenhum parâmetro da SM, sendo a maioria delas em FRT ou TM. Além disso, uma porcentagem significativa (30,8%), tiveram dois parâmetros alterados, portanto não foram diagnosticadas com SM, mas poderiam vir a apresentá-la na fase pós-menopausa.

Uma alta frequência de alterações nos componentes individuais reforça a necessidade de melhorar a atenção primária às mulheres no climatério. Assim, este resultado aponta a importância de políticas públicas voltadas para estas mulheres, visando à conscientização e controle de fatores de risco modificáveis, com atividade física, redução do consumo de álcool e tabaco, além da dieta equilibrada, o que reduziria o risco de desenvolver complicações cardiometabólicas, melhorando a qualidade de vida levando ao envelhecimento mais saudável. (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS et al., 2021).

Faixa etária, EER e status menopausal

Os resultados deste estudo mostraram que a prevalência de SM em mulheres no climatério varia significativamente com idade, EER e *status* menopausal, sendo significativamente maior em mulheres mais velhas e na pós menopausa. Este é um achado

similar ao de outros estudos realizados com mulheres climatéricas no Brasil e no mundo (Apêndice I). Neste estudo, a chance de desenvolvimento de SM foi maior em mulheres na faixa etária de 60-65 anos em relação às aquelas de 40-44 anos, assim como aquelas na PM, em relação à pré-menopausa e estágios de envelhecimento reprodutivos anteriores (FRT e TM).

De forma geral, estudos mostraram que a prevalência de SM aumenta com o envelhecimento, sendo elevada em mulheres pós-menopausa (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; ESHTIAGHI; ESTEGHAMATI; NAKHJAVANI, 2010; FIGUEIREDO NETO; FIGUERÊDO; BARBOSA; BARBOSA *et al.*, 2010; FONSECA; DA SILVA; FERREIRA, 2017; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; HEIDARI; SADEGHI; TALAEI; RABIEI *et al.*, 2010; MENDES; THEODORO; RODRIGUES; OLINTO, 2012; PANDEY; SRINIVAS; AGASHE; JOSHI *et al.*, 2010; RODRIGUES; THEODORO; MENDES; PANIZ *et al.*, 2013; ZIVKOVIC; VUKSANOVIC; JELIC; STOJANOVIC *et al.*, 2011). Isto ocorre devido à insuficiência ovariana ou resultado de mudanças metabólicas promovidas pelo aumento da gordura visceral secundária à diminuição dos estrogênios e ao próprio envelhecimento, que pioram a saúde metabólica, podendo levar à dislipidemia, RI, obesidade e hipertensão arterial (ESHTIAGHI; ESTEGHAMATI; NAKHJAVANI, 2010; KIM; PARK; RYU; KIM, 2007; KUK; ARDERN, 2010; MEIRELLES, 2014; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015).

Alguns estudos demonstraram que o *status* menopausal foi preditor independente para a SM (CHO; PARK; SHIN; KIM *et al.*, 2009; ESHTIAGHI; ESTEGHAMATI; NAKHJAVANI, 2010; KIM; PARK; RYU; KIM, 2007; PU; TAN; YU; WU, 2017), sendo que a provável etiologia é o declínio dos hormônios sexuais, especialmente o estrogênio (PU; TAN; YU; WU, 2017; SHARMA; AGGARWAL; JOSHI; SURI *et al.*, 2016).

Outros pesquisadores mostraram elevação do risco de DCV durante a evolução dos EER, devido a um aumento na frequência de SM (BLUMEL; LEGORRETA; CHEDRAUI; AYALA *et al.*, 2012; CARR, 2003; CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021; COLPANI; OPPERMANN; SPRITZER, 2013; GURKA; VISHNU; SANTEN; DEBOER, 2016).

Contudo, poucos são os estudos que avaliam associação e risco de SM em mulheres no climatério considerando os estágios do envelhecimento reprodutivo: FRT, TM e PM. A transição menopausal é um período importante neste sentido, uma vez que pode estar associada à transformação para um pior perfil de risco cardiovascular e ao desenvolvimento de SM, devido às mudanças hormonais que levam a modificações no padrão de adiposidade

(BLUMEL; LEGORRETA; CHEDRAUI; AYALA *et al.*, 2012; COLPANI; OPPERMANN; SPRITZER, 2013).

Fatores comportamentais, sociodemográficos e reprodutivos

Atividade física, renda, escolaridade e número de filhos foram as variáveis comportamentais, sociodemográficas e reprodutivas associadas à SM neste trabalho. Sedentarismo, baixa escolaridade/renda e multiparidade aumentaram a chance de desenvolvimento da SM em 1,5 a 2,5 vezes, aproximadamente.

Já foi relatado uma diminuição de atividade física com o envelhecimento e a chegada da menopausa (MCNEIL; FARRIS; RUAN; MERRY *et al.*, 2018; SANTEN; ALLRED; ARDOIN; ARCHER *et al.*, 2010), o que não é favorável, uma vez que está bem estabelecido que a prática regular de atividade física é considerada medida terapêutica e preventiva contra de fatores de risco cardiovasculares, contribuindo para a prevenção e tratamento da SM (CHAGAS; BONFIM; BRONDINO; MONTEIRO, 2015; COLPANI; OPPERMANN; SPRITZER, 2013; GREMEAUX; GAYDA; LEPERS; SOSNER *et al.*, 2012; HASKELL; LEE; PATE; POWELL *et al.*, 2007; PUCCI; ALCIDI; TAP; BATTISTA *et al.*, 2017).

Na literatura pode-se encontrar vários relatos dos benefícios da atividade física. E os resultados indicam que o exercício físico (prática regular ou modelo de intervenção) tem efeito positivo sobre os componentes individuais da SM e sobre o risco cardiovascular:

- (a) composição corporal (BATEMAN; SLENTZ; WILLIS; SHIELDS *et al.*, 2011; CHAGAS; BONFIM; BRONDINO; MONTEIRO, 2015; CHOI; HAN; AHN; HWANG *et al.*, 2012; FRIEDENREICH; NEILSON; O'REILLY; DUHA *et al.*, 2015; MCNEIL; FARRIS; RUAN; MERRY *et al.*, 2018; YEH; LIAO; HSU; CHUNG *et al.*, 2018);
- (b) pressão arterial sistólica (BATEMAN; SLENTZ; WILLIS; SHIELDS *et al.*, 2011; CHAGAS; BONFIM; BRONDINO; MONTEIRO, 2015; CHOI; HAN; AHN; HWANG *et al.*, 2012; MISHRA; MISHRA; DEVANSHI, 2011);
- (c) parâmetros bioquímico-metabólicos (BATEMAN; SLENTZ; WILLIS; SHIELDS *et al.*, 2011; CHAGAS; BONFIM; BRONDINO; MONTEIRO, 2015; CHOI; HAN; AHN; HWANG *et al.*, 2012; CONCEIÇÃO; BONGANHA; VECHIN; BERTON *et al.*, 2013; MISHRA; MISHRA; DEVANSHI, 2011; YEH; LIAO; HSU; CHUNG *et al.*, 2018);

(d) risco cardiovascular (BATEMAN; SLENTZ; WILLIS; SHIELDS *et al.*, 2011; CHAGAS; BONFIM; BRONDINO; MONTEIRO, 2015; GIDLOW; COCHRANE; DAVEY; BELOE *et al.*, 2014; HOU; ZHANG; GAO, 2014; KARJALAINEN; KIVINIEMI; HAUTALA; PIIRA *et al.*, 2015).

Assim, para o controle da SM no climatério, é recomendável que as mulheres sejam encorajadas a incluir a prática de atividade física em sua rotina, levando a mudança no estilo de vida e a busca por um envelhecimento mais saudável (GUO; ZHOU; FENG; YANG *et al.*, 2020).

Vale ressaltar ainda que foi observado neste trabalho e também em outros estudos a associação de baixa escolaridade e renda com o desenvolvimento de SM (BLANQUET; LEGRAND; PÉLISSIER; MOURGUES, 2019; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; PIMENTA; GAZZINELLI; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 2011; PUCCI; ALCIDI; TAP; BATTISTA *et al.*, 2017; RODRIGUES; THEODORO; MENDES; PANIZ *et al.*, 2013; ROMAGUERA; ORTIZ; ROCA; COLÓN *et al.*, 2010; SILVEIRA; MARANHÃO; AZEVEDO, 2007). Acredita-se que menor escolaridade e renda de uma população podem influenciar seu nível de conhecimento, dificultando o acesso ao sistema de saúde, desde a prevenção, além de suscitar menor acesso à lazer, prática de atividades físicas e escolhas alimentares menos satisfatórias, podendo assim aumentar a prevalência de SM nesses indivíduos (QADER; SHAKIR; NYBERG; SAMSIOE, 2008; RODRIGUES; THEODORO; MENDES; PANIZ *et al.*, 2013).

Por fim, das variáveis reprodutivas avaliadas neste trabalho, apenas o número de filhos foi estatisticamente associado à SM. Um estudo brasileiro recente, realizado com mulheres no climatério (n=428; 40-80 anos), também indicou que a paridade estava associada à SM, aumentando o risco à medida em que se aumentava o número de filhos (ROCHA; MACÊDO; VAFAEI; GUEDES *et al.*, 2021). Uma combinação de fatores de risco, de estilo de vida e/ou alterações biológicas associadas à gravidez pode explicar a associação positiva entre a paridade e risco aumentado de SM (MOUSAVI; GHARIPOUR; TAVASSOLI; SADRI *et al.*, 2009; XIE; XU; WAN, 2021). Durante a gravidez, podem ocorrer alterações fisiológicas, como: resistência à insulina, ganho de peso, aumento dos triglicerídeos e fatores de coagulação, regulação positiva da cascata inflamatória e expansão do volume plasmático. Embora muitas destas alterações sejam reversíveis, algumas podem persistir e até mesmo se agravar através das gestações. Portanto, a associação de multiparidade com taxas mais elevadas de SM pode estar relacionada com alguma mudança no perfil metabólico das mulheres que pode ter ocorrido

durante os períodos que a mulher esteve grávida (LAO; THOMAS; JIANG; ZHANG *et al.*, 2006; LIU; HE; JIANG; WU *et al.*, 2016; SHI; ZHOU; ZHENG; PAN, 2021; VLADUTIU; SIEGA-RIZ; SOTRES-ALVAREZ; STUEBE *et al.*, 2016).

Uso de medicamentos

Neste trabalho, também se encontrou evidência de associação significativa do uso de medicamentos com a presença de SM. A frequência de portadoras de SM utilizando medicamentos foi consideravelmente maior se comparada às não portadoras (46,7% vs. 26,0%).

Já se esperava um maior consumo nas mulheres que apresentavam SM, especialmente de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes, uma vez que são estes os utilizados para tratamento dos componentes individuais. Anti-hipertensivos (32,8%) e neuropsiquiátricos (22,6%) foram as classes de medicamentos mais utilizadas. Contudo, estavam associados à SM, apenas os antiulcerosos e hipolipemiantes, com maior frequência de uso nas mulheres portadoras da Síndrome (56,1% vs. 39,0% e 54,3% vs. 37,8%, respectivamente). A frequência de diabéticas (9,0%) em nossa amostra pode explicar o pequeno número de usuárias de hipoglicemiantes.

Sabe-se que o tratamento de primeira escolha para a SM inclui medidas não-farmacológicas como mudanças no estilo de vida, atividade física e dieta (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005). Além disso, um grande número de indivíduos necessita associar terapias medicamentosas para as doenças incluídas dentre os componentes da Síndrome (MIOLO; CECHINATTO; DE OLIVEIRA; BERLEZI, 2010).

Não foram encontrados outros estudos brasileiros que fizeram este tipo de associação em mulheres no climatério. Porém, Miolo e colaboradores (2010) objetivaram caracterizar os medicamentos utilizados pelas mulheres pós-menopausa portadoras de SM no município de Catuípe, no Rio Grande do Sul, com idade média de $58 \pm 4,37$ anos. Os resultados mostraram que 79,5% das participantes do estudo faziam uso de medicamentos, totalizando 97 produtos, em média $2,20 \pm 1,65$ medicamentos por pessoa. Esta frequência foi superior à encontrada neste trabalho (67,5%). Este achado pode estar associado à idade média maior e à presença de outras comorbidades associadas (MIOLO; CECHINATTO; DE OLIVEIRA; BERLEZI, 2010).

Ainda nessa vertente, o presente estudo mostra que o uso de TH foi menor nas mulheres com SM (63,4 vs. 36,6%). A literatura traz embasamento para este tipo de terapia em relação à SM. A TH, quando indicada, parece ter efeitos benéficos não somente nos sintomas climatéricos, mas também sobre a SM, onde pode desempenhar um papel metabólico protetor,

impedindo ou diminuindo a remodelação do tecido adiposo do padrão ginecoide para o androide (MEIRELLES, 2014; PANAZZOLO; DA SILVA; LEÃO; DE AGUIAR, 2014). Portanto, espera-se menor frequência de SM nas usuárias de TH, conforme observado neste estudo.

Estradiol e SHBG

Os resultados do presente trabalho mostraram associação da SM com baixas concentrações de estradiol. Outros estudos com mulheres climatéricas também fizeram a mesma observação (GUDUCU; GORMUS; KUTAY; KAVAK *et al.*, 2013; JANSSEN; POWELL; CRAWFORD; LASLEY *et al.*, 2008; LIZCANO; GUZMÁN, 2014; MOREIRA; VAF AEI; DA CÂMARA; NASCIMENTO *et al.*, 2020).

É sabido que o período pós-menopáusico traz intensas modificações hormonais, principalmente a diminuição nos níveis de estrogênio circulante (GRAVENA; ROCHA; ROMEIRO; AGNOLO *et al.*, 2013; WILDMAN; SOWERS, 2011). Esta redução de E2 parece promover algumas modificações no tecido adiposo, resultando na remodelação do padrão ginecoide para o androide, alterando a circunferência de cintura, um dos componentes da SM (MEIRELLES, 2014; MESCH; BOERO; SISELES; ROYER *et al.*, 2006; PANAZZOLO; DA SILVA; LEÃO; DE AGUIAR, 2014).

Também já foi demonstrado que a TH estrogênica reduz a obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e pressão arterial (MESCH; BOERO; SISELES; ROYER *et al.*, 2006; PU; TAN; YU; WU, 2017; RODRIGUES; THEODORO; MENDES; PANIZ *et al.*, 2013; SALPETER; WALSH; ORMISTON; GREYBER *et al.*, 2006). O mecanismo foi atribuído principalmente ao efeito do estrogênio na função vascular e endotelial (GOHLKE-BARWOLF, 2000; HE; CHAN; XIE; SHI *et al.*, 2016).

Em relação a SHBG, neste trabalho encontrou-se associação entre baixos níveis deste analito e a presença de SM.

À medida que a produção de estradiol diminui com a menopausa, os níveis de SHBG também reduzem e, portanto, a proporção de testosterona biodisponível se eleva. Como receptores androgênicos foram identificados nos adipócitos, é plausível que a testosterona livre regule o acúmulo de gordura visceral (JANSSEN; POWELL; KAZLAUSKAITE; DUGAN, 2010). Assim, com a redução nas concentrações de SHBG circulantes, ocorrem mudanças na circunferência da cintura e nos níveis de HDLc e glicose, que são componentes individuais da SM (JANSSEN; POWELL; CRAWFORD; LASLEY *et al.*, 2008; LAMBRINOUDAKI; BRINCAT; EREL; GAMBACCIANI *et al.*, 2010).

Um trabalho com mulheres no climatério, com idade média de 51 anos, mostrou que SHBG e testosterona livre estão relacionados à SM, independentemente do *status* menopausal (OLSZANECKA; KAWECKA-JASZCZ; CZARNECKA, 2016). Além disso, um estudo de revisão apontou que o aumento da androgenicidade, caracterizado por baixos níveis de SHBG, está associado a um perfil adverso de fatores de risco para DCV em mulheres na pós-menopausa (BRAND; VAN DER SCHOUW, 2010).

Sintomas climatéricos

Os sintomas do climatério são frequentemente ocasionados pela redução dos níveis de estrogênio, que pode levar ao aparecimento de ondas de calor, sudorese noturna, dores de cabeça, articulações e músculos, distúrbios do sono, dentre outros. Este quadro pode ter um efeito adverso na qualidade de vida feminina, além de ser ponto de partida para uma série de doenças à longo prazo (HEIDARI; GHODUSI; REZAEI; KABIRIAN ABYANEH *et al.*, 2019; NELSON, 2008).

No presente trabalho, os sintomas climatéricos moderados/intensos estavam significativamente associados à SM. Numa análise de forma individualizada, ondas de calor, artralgia/mialgia e palpitação apresentaram associação significativa com a SM. Como mencionado anteriormente, também se observou menores níveis séricos de estradiol nas mulheres diagnosticadas com SM. Esta pode ser uma das justificativas para esta maior frequência de sintomas (SANTORO; EPPERSON; MATHEWS, 2015).

Já se sabe que mulheres climatéricas de meia-idade com SM estão em alto risco de experimentar um conjunto complexo de sintomas. Isso pode ser devido à combinação de efeitos dos sintomas associados à Síndrome e à própria sintomatologia climatérica (BRUCE; RYMER, 2009; MIN; YANG; MIN; LEDBETTER *et al.*, 2022).

Nossos achados corroboram com alguns estudos encontrados na literatura, também com mulheres no climatério, que encontraram maior prevalência de sintomas vasomotores (LEE; JO; KIM; KWON *et al.*, 2012; RYU; PARK; KWON; YANG *et al.*, 2015; SAYAN; PEKIN; YILDIZHAN, 2018), dores e desconforto muscular/articular (LEE; JO; KIM; KWON *et al.*, 2012; MÄNTYSELKÄ; KAUTIAINEN; VANHALA, 2010) e desconforto cardíaco (LEE; JO; KIM; KWON *et al.*, 2012) no grupo de mulheres com SM.

O climatério é uma fase vulnerável em que as mulheres começam a sofrer alterações nos perfis lipídico e endócrino que aceleram com perimenopausa (HARLOW; DERBY, 2015). Logo, anormalidades lipídicas e obesidade parecem ser importantes componentes metabólicos

associados a esses sintomas (RYU; PARK; KWON; YANG *et al.*, 2015). Em mulheres pós-menopausadas, a severidade dos sintomas climatéricos foi correlacionada com humor, outros aspectos pessoais e obesidade abdominal, principal componente da SM (CHEDRAUI; PEREZ-LOPEZ; HIDALGO; VILLACRESES *et al.*, 2014).

Além disso, outros estudos indicam que o excesso de peso corporal, observado durante o climatério, pode aumentar a frequência de sintomas vasomotores e urinários, distúrbios do sono e problemas osteomusculares (ORNAT; MARTINEZ-DEARTH; CHEDRAUI; PEREZ-LOPEZ, 2014; PEREZ-RONCERO; MARTINEZ-DEARTH; LOPEZ-BAENA; ORNAT-CLEMENTE, 2013). Sintomas vasomotores, geralmente o mais prevalente e alvo de diversos estudos, podem servir como sinais de alerta para identificar mulheres com alto risco de SM e DCV (RYU; PARK; KWON; YANG *et al.*, 2015).

Neste trabalho não se encontrou associação da SM com os demais sintomas avaliados no índice de *Kupperman*. Contudo, a literatura aponta que poucos estudos forneceram uma ampla revisão dos sintomas e como estes podem diferir das mulheres sem SM (BRUCE; RYMER, 2009). Além disso, esta é uma área ainda carente de estudos que buscam descrever e explicar os mecanismos que determinam a presença dos sintomas em portadoras da SM.

Ácido úrico e Razão AUR/HDL

Em nosso trabalho foi observada elevação significativa da concentração de AUR nas portadoras de SM, aumentando a chance de apresentar SM em 2,5 vezes, considerando o novo *cut-off*. Para o ponto de corte de 5,1 mg/dL, que foi inferior à referência atual para mulheres (5,7 mg/dL) observou-se ASC=0,629, com boa especificidade (72,3%).

Outros estudos têm mostrado uma relação positiva entre a concentração sérica de AUR e a SM, tanto em mulheres pós-menopausadas (HE; CHAN; XIE; SHI *et al.*, 2016; TAO; SHEN; LI; CHA *et al.*, 2020; WANG; WANG; CHEN; MA *et al.*, 2020), quanto na população geral (FORD; LI; COOK; CHOI, 2007; JEONG; SUH, 2019; ONAT; UYAREL; HERGENC; KARABULUT *et al.*, 2006; PUGLIESE; MENGOZZI; VIRDIS; CASIGLIA *et al.*, 2021). Também se encontra na literatura, trabalhos associando níveis de AUR com os componentes individuais da SM e outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, RI e DM2 (KANBAY; JENSEN; SOLAK; LE *et al.*, 2016; KO; KIM, 2020; TAO; SHEN; LI; CHA *et al.*, 2020).

No entanto, ainda são escassos os estudos de associação entre AUR e SM, especialmente no climatério. Sabe-se que a menopausa está associada com níveis mais elevados de ácido úrico,

e que, entre mulheres pós-menopausa, o uso de TH está associado com a diminuição destes níveis, sugerindo o papel do estrogênio nessa variação (HAK; CHOI, 2008; HE; CHAN; XIE; SHI *et al.*, 2016).

Dois mecanismos são sugeridos e explicariam esta associação. O primeiro está relacionado com a indução da disfunção endotelial causada pela hiperuricemia através da redução da produção de óxido nítrico, o que resultaria na diminuição do fluxo sanguíneo e absorção de glicose pelo músculo esquelético, e, finalmente, a resistência à insulina (FEIG; KANG; JOHNSON, 2008). Outro mecanismo é através da entrada do ácido úrico nos adipócitos, aumentando o estresse oxidativo no local. Este processo ativa inflamação, RI, diminuição da síntese de adiponectina e desregulação do metabolismo glicídico e lipídico (NDREPEPA, 2018; SAUTIN; NAKAGAWA; ZHARIKOV; JOHNSON, 2007).

Já foi sugerido que o AUR fosse considerado como critério diagnóstico da SM, porém os pontos de corte atualmente utilizados não identificam bem populações com um alto risco de SM. Isto se explica, uma vez que a relação entre os níveis de ácido úrico e a prevalência de SM foi observada não só em pacientes com hiperuricemia, mas também naqueles com níveis normais do analito (STRASAK; RUTTMANN; BRANT; KELLEHER *et al.*, 2008).

Também foi avaliado neste trabalho a razão AUR/HDLc, que é um índice de risco cardiovascular que considera a concentração de AUR e de HDL (componente individual da SM) em seu cálculo. Nosso trabalho encontrou média elevada deste marcador nas mulheres portadoras de SM. Esta alteração aumentou a chance de desenvolver SM em 3,4 vezes, considerando 10,2% como *cut-off*.

AUR/HDL é um índice que aumenta em condições inflamatórias (KURTKULAGI; TEL; KAHVECI; BILGIN *et al.*, 2021). Um estudo recente propôs a utilização desta razão como ferramenta eficaz para diagnosticar SM em pacientes com DM2 (KOCAK; AKTAS; ERKUS; SINCER *et al.*, 2019).

Neste trabalho, o ponto de corte calculado para AUR/HDL foi 10,2%, com ASC=0,671 e especificidade próxima de 80% (77,75%). Porém, não encontramos outro trabalho que correlacionasse este parâmetro à SM em mulheres no climatério. Para a população geral, um estudo iraniano também mostrou que a média do parâmetro foi significativamente maior em pacientes com SM ($14,76 \pm 6,33\%$) comparados àqueles sem SM ($10,0 \pm 3,10\%$). Indivíduos iranianos com alta razão AUR/HDL tinham 2,9 vezes mais chance de desenvolver a Síndrome (YAZDI; BAGHAEI; BANIASAD; NAGHIBZADEH-TAHAMI *et al.*, 2022).

Este novo marcador está associado a prejuízo metabólico uma vez que, individualmente níveis séricos de ácido úrico mais elevados já vêm sendo descritos como bons preditores de SM

(CHOI; FORD, 2007; CICERO; FOGACCI; GIOVANNINI; GRANDI *et al.*, 2018). Assim como indivíduos com HDLc baixo tem quatro vezes mais probabilidade de desenvolver SM do que pessoas com HDLc normal (YAZDI; BAGHAEI; BANIASAD; NAGHIBZADEH-TAHAMI *et al.*, 2022). De forma conjunta e complementar, já foi demonstrado que a presença de hiperuricemia e HDLc baixo estão associados à presença de Síndrome (ÖZALP KIZILAY; ŞEN; ERSOY, 2019).

Quando avaliou-se a inclusão destes marcadores como componentes da SM, foi observado um aumento na prevalência em 9,9% para AUR e 7,1 % para AUR/HDL. Assim, por serem testes de baixo custo e já introduzidos na rotina laboratorial, pode-se considerá-los como bons marcadores e, a partir deste estudo, suscitar a realização de outros que possam confirmar esta hipótese da viabilidade de incluí-los como componente individual ou, ao menos, avaliá-los periodicamente nas portadoras de SM, para monitoramento do risco cardiovascular (PUGLIESE; MENGOZZI; VIRDIS; CASIGLIA *et al.*, 2021).

PCR-US

Neste estudo foi observado aumento significativo dos níveis séricos de PCR-US nas mulheres climatéricas diagnosticadas com SM e estas apresentaram 2,3 vezes mais chance de desenvolvimento da Síndrome, considerando 2,2 mg/L como ponto de corte.

Resultado semelhante foi descrito em outro trabalho brasileiro com mulheres na pós-menopausa. Uma alteração nos níveis de PCR (>1 mg/dl) aumentou o risco de SM em 3 vezes, aproximadamente (OR 3,35, IC 95% 1,65–6,79). Além disto, as concentrações deste analito se elevavam à medida em que se aumentava o número de componentes individuais presentes. No estudo em questão, 17% das participantes apresentando três componentes da SM tinham níveis de PCR superiores a 1 mg/dL (PETRI NAHAS; PADOANI; NAHAS-NETO; ORSATTI *et al.*, 2009). Na população geral, essa associação também já foi relatada (DE CARVALHO VIDIGAL; BRESSAN; BABIO; SALAS-SALVADÓ, 2013; PIMENTA; GAZZINELLI; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 2011).

Esse aumento de PCR-US, um marcador de processos inflamatórios, pode ter ocorrido porque na SM há modificação na distribuição de gordura ectópica, que resulta na liberação de adipocitocinas, causando um estado de inflamação de baixo grau pelo desequilíbrio entre as células do sistema imune. Assim, há um aumento na produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL6, IL1 β) e proteínas de fase aguda no fígado, como a PCR e fibrinogênio, gerando uma disfunção metabólica sistêmica (ESSER; LEGRAND-POELS;

PIETTE; SCHEEN *et al.*, 2014; PICHÉ; LEMIEUX; WEISNAGEL; CORNEAU *et al.*, 2005; SCARPELLINI; TACK, 2012; YUDKIN, 2007).

Desde a última década, a dosagem da PCR-US tem sido sugerida na avaliação do risco cardiovascular e proposta sua inclusão como um dos critérios no diagnóstico da SM (ODA, 2013; RIDKER, 2003; RIDKER; WILSON; GRUNDY, 2004; TSIMIKAS; WILLERSON; RIDKER, 2006), uma vez que este marcador está fortemente relacionado à obesidade e resistência à insulina (ABU-FARHA; BEHBEHANI; ELKUM, 2014; BARINAS-MITCHELL; CUSHMAN; MEILAHN; TRACY *et al.*, 2001; ODA, 2013; ODA; KAWAI, 2010; RUTTER; MEIGS; SULLIVAN; D'AGOSTINO *et al.*, 2004). Em nosso estudo, a inclusão deste analito com um ponto de corte de 2,2 mg/L, aumentou a prevalência de SM em mulheres climatéricas em 13,6%, apresentando ASC= 0,622 e sensibilidade/especificidade próximas de 60%. Este novo *cut-off* é inferior ao utilizado atualmente para classificação de risco cardiovascular (> 3,0 mg/L).

Na tentativa de melhorar a previsão global de risco cardiovascular, grande interesse tem sido despendido na PCR-US, uma vez que concentrações séricas alteradas foram preditoras de eventos cardiovasculares futuros, sobretudo naquelas mulheres com síndrome metabólica (OH; KIM; BANG; HYUN *et al.*, 2012; RIDKER; BURING; COOK; RIFAI, 2003; WELSH; WOODWARD; RUMLEY; LOWE, 2008). Alguns trabalhos sugerem que a análise de PCR-US seja introduzida na prática clínica, de modo a predizer DCV nos portadores da Síndrome (ODA; KAWAI, 2010; TORRES; RIDKER, 2003).

Contudo, este analito pode ter algumas limitações, como: aumento da sua concentração plasmática que ocorre em diversas situações (neoplasias, pós-operatório, infarto do miocárdio e em doenças infecciosas agudas e crônicas). Além disto, a PCR é usualmente dosada nos laboratórios clínicos por imunonefelometria ou imunoturbidimetria, que são metodologias reprodutíveis, mas de relação custo-benefício questionável. Para predição de risco cardiovascular, indica-se que a PCR-US seja medida em indivíduo metabolicamente estável, sem sinais óbvios de inflamação ou infecção, preferencialmente utilizando-se o valor médio de duas medidas com intervalo de duas semanas, principalmente com o avançar da idade onde a probabilidade de coexistir alterações metabólicas aumenta, o que poderia limitar seu uso na rotina clínica (AGUIAR; FERREIRA-JÚNIOR; SALES; CRUZ-NETO *et al.*, 2013; PEARSON; MENSAH; ALEXANDER; ANDERSON *et al.*, 2003).

Apo B e AIP

Neste estudo, encontramos associação dos níveis séricos de Apo B com a presença de SM, com aumento de 2,5 vezes no risco de desenvolvimento da Síndrome, para participantes com alteração neste analito (> 120 mg/dL).

Marcadores, relacionados a LDLc e aos triglicerídeos, como a apolipoproteína B100 (Apo B100) e a LDL pequena e densa, já foram anteriormente associados com a SM (FEDACKO; PELLA; JARCUSKA; SIEGFRIED *et al.*, 2014; RIZZO; BERNEIS, 2007).

Alterações no perfil lipídico e de apolipoproteínas podem ser explicadas pela resistência à insulina, excesso de peso e obesidade (AURO; JOENSUU; FISCHER; KETTUNEN *et al.*, 2014; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015), característicos do climatério. A junção desses fatores tem consequências metabólicas bem estabelecidas: alterações no perfil lipídico, disfunção endotelial e estresse oxidativo que levam às dislipidemias e ao aumento do risco cardiovascular (CAPPELLARI; LOSURDO; MAZZUCCO; PANIZON *et al.*, 2013; FALUDI; IZAR; SARAIVA; CHACRA *et al.*, 2017).

O ponto de corte calculado neste trabalho para Apo B100 foi idêntico ao valor de referência atualmente utilizado (120 mg/dL), com ASC=0,596 e especificidade de 77,3%. Sua inclusão como componente adicional no diagnóstico de SM aumentou a prevalência em 6,2%.

No Brasil, os custos operacionais relacionados com as determinações das apolipoproteínas reduziram consideravelmente nos últimos anos, mas ainda podem ser considerados limitações para laboratórios menores, assim como a padronização metodológica.

Outro bom marcador de risco cardiovascular avaliado neste trabalho foi o índice aterogênico do plasma (AIP), sendo este estatisticamente associado ao desenvolvimento de SM. O AIP foi o melhor preditor entre os índices avaliados com uma ASC=0,711 e sensibilidade e especificidade próximas de 70%.

Calculado como $\log(TG/HDLc)$, o AIP é considerado um marcador de aterogenicidade plasmática. Quanto mais elevados forem os níveis de TG e mais baixos os de HDL, maior será o AIP. Sabe-se que o AIP está relacionado com taxas de esterificação de colesterol e tamanho das partículas de HDL e LDL (DOBIASOVA; FROHLICH, 2001; ORSATTI; NAHAS; NAHAS-NETO; MAESTÁ *et al.*, 2008). Estudos mostram que AIP é preditivo de RI e está associado ao aumento na CC e a níveis elevados de apolipoproteína B e de LDL pequena e densa (DOBIASOVA; FROHLICH, 2001; MOURA; VASCONCELOS; FREITAS; MOURA *et al.*, 2014).

Logo, estudos anteriores já suportavam a utilidade deste parâmetro, demonstrando associação positiva com o risco de DCV (DOBIASOVA; FROHLICH, 2001; DOBIÁSOVÁ, 2006; NIROUMAND; KHAJEDALUEE; KHADEM-REZAIYAN; ABRISHAMI *et al.*, 2015), especialmente em mulheres no climatério (ANAGNOSTIS; STEVENSON; CROOK; JOHNSTON *et al.*, 2016).

Por se tratar apenas de um cálculo, ser relativamente simples e de baixo custo (usa em seu cálculo TG e HDL que são exames amplamente utilizados na rotina laboratorial e que já estão incluídos como componentes individuais da SM) e ter boa área sob a curva, este marcador se mostra promissor. Mais estudos devem ser realizados para avaliar a possibilidade de inclusão deste parâmetro ou substituição de TG e HDL que estão no cálculo do AIP e atualmente são componentes individuais considerados no diagnóstico.

Insulina e HOMA-IR

Neste trabalho foi observada a associação de SM com insulina e HOMA-IR, índice usado para se estimar a resistência à insulina. Os resultados mostraram aumento da chance de desenvolvimento da Síndrome em 2,5 a 3 vezes nas mulheres com elevação da concentração de tanto de insulina ($> 6,22 \mu\text{UI/mL}$) quanto do HOMA-IR ($>1,68$), que considera os níveis de insulina em seu cálculo.

Um trabalho feito com mulheres climatéricas apontou correlação da SM com insulina e outros índices de avaliação de resistência à insulina como HOMA-IR e QUICKI (MESCH; BOERO; SISELES; ROYER *et al.*, 2006). Um outro trabalho com mulheres pós-menopausa, também se observou níveis significativamente mais elevados tanto de insulina como de HOMA-IR (CHEDRAUI; PEREZ-LOPEZ; HIDALGO; VILLACRESES *et al.*, 2014; HUANG; GUO; CHEN; CHEN *et al.*, 2019). A mesma associação é verificada na população geral (PIMENTA; GAZZINELLI; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 2011).

A queda nos níveis de estrogênio observada neste estudo com mulheres no climatério, parece estar associada a menor secreção pancreática de insulina e a maior resistência periférica a sua ação, componentes envolvidos na fisiopatologia da SM (GASPARD, 2009; HALCOX; MISRA, 2015; LIN; YANG; LEE; CHEN *et al.*, 2006; MARTINS; FALEIRO; FONSECA, 2012; MAUVAIS-JARVIS, 2017; RODRIGUES; CANANI; GROSS, 2010; STACHOWIAK; PERTYŃSKI; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, 2015).

Dos fatores laboratoriais avaliados, o melhor preditor da SM foi a insulina, com um ponto de corte de $6,22 \mu\text{UI/mL}$, sensibilidade de 65,14%, especificidade de 57,38% e ASC

0,645. Este ponto de corte calculado neste trabalho é consideravelmente menor do que o limite superior do valor de referência utilizado atualmente (23,0 μ UI/mL).

De forma similar, o índice de risco cardiovascular HOMA-IR, com ponto de corte 1,68, também inferior ao utilizado na rotina ($< 3,0$), apresentou boa área sob a curva (0,673), com sensibilidade (59,51%) e especificidade (67,45%).

Foram encontrados apenas estudos com HOMA-IR na população geral. Trabalho com estudantes libaneses (18-30 anos), determinaram ponto de corte para detecção de SM, superior ao deste estudo (2,32), com sensibilidade de 85%, especificidade 84% e área sob a curva 0,88 (CHEDID; GANNAGE-YARED; KHALIFE; HALABY *et al.*, 2009). Outro estudo definiu que o ponto de corte ótimo para HOMA-IR no diagnóstico de SM seria 2,5 em mulheres, também mais alto que o encontrado neste trabalho (MOTAMED; MIRESMAIL; RABIEE; KEYVANI *et al.*, 2016). Estas diferenças provavelmente se dão pelas características individuais de cada população e também pelo uso de diferentes ensaios comerciais para determinação da insulina, considerada no cálculo do HOMA-IR.

A análise da inclusão da insulina como componente da SM aumentou a prevalência em 16,4% e do HOMA-IR em 12,3% neste estudo. Contudo, para utilizá-los, há de se considerar o alto custo do teste de insulina, comparativamente à glicemia (que já é utilizada rotineiramente), além da questão metodológica discutida acima.

Fatores antropométricos e IAV

Todas as variáveis antropométricas e índices de adiposidade avaliados neste trabalho (IMC, GC, RCQ e RCE) apresentaram valores significativamente elevados em mulheres portadoras de SM. A RCE se destacou como o parâmetro que mais elevou a chance desenvolvimento de Síndrome nas participantes deste estudo (aproximadamente em 4 vezes). A GC foi o parâmetro que menos elevou a chance de SM (2,6 vezes), possivelmente porque não considera a distribuição da gordura corporal.

Há um consenso na literatura de que, em mulheres no climatério, alterações nos parâmetros antropométricos aumentam a prevalência de SM (GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021; HUANG; GUO; CHEN; CHEN *et al.*, 2019; LOBO, 2008; MORA-GARCIA; GOMEZ-CAMARGO; MAZENETT; ALARIO *et al.*, 2014; NUMAO; KATAYAMA; NAKATA; MATSUO *et al.*, 2020; PUCCI; ALCIDI; TAP; BATTISTA *et al.*, 2017; WANG; WANG; CHEN; MA *et al.*, 2020; ZIVKOVIC; VUKSANOVIC; JELIC; STOJANOVIC *et al.*, 2011).

Sabe-se que há forte associação entre a obesidade abdominal e a SM, sendo a CC um componente da mesma e que afeta os outros parâmetros (ATHYROS; GANOTAKIS; TZIOMALOS; PAPAGEORGIU *et al.*, 2010; KASSI; PERVANIDOU; KALTSAS; CHROUSOS, 2011; LEE; SANDERS, 2012; NUMAO; KATAYAMA; NAKATA; MATSUO *et al.*, 2020). Os dados deste trabalho reforçaram a grande associação das variáveis antropométricas com SM, principalmente aquelas indicadoras de obesidade abdominal. Também há que se destacar que a RCE e a RCQ parecem ser bons parâmetros para diagnóstico de SM, pois são comparáveis a CC em termos de custo e de metodologia de análise (GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; ZHANG; DENG; HE; LING *et al.*, 2013; ZHANG; LIU; XU; DAI *et al.*, 2014)

A redução nas concentrações de estrógeno decorrentes da menopausa está relacionada a uma diminuição no gasto de energia (HODSON; HARNDEN; BANERJEE; REAL *et al.*, 2014; LOVEJOY; CHAMPAGNE; DE JONGE; XIE *et al.*, 2008). Se não houver maior consumo de energia e/ou compensação no aumento de atividade física, pode ocorrer ganho de massa corporal. Este ganho de peso e o acúmulo de gordura abdominal são característicos do período do climatério, conforme mencionado anteriormente (FORD; LI; ZHAO, 2010; SANTEN; ALLRED; ARDOIN; ARCHER *et al.*, 2010).

De modo geral, são as alterações hormonais decorrentes do climatério que promovem aumento da gordura corporal, em especial a obesidade abdominal, contribuindo então para o aumento das DCV e do risco metabólico nesta faixa etária (ABDULNOUR; DOUCET; BROCHU; LAVOIE *et al.*, 2012; DAVIS; CASTELO-BRANCO; CHEDRAUI; LUMSDEN *et al.*, 2012; GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; ZHANG; LIU; XU; DAI *et al.*, 2014). Uma vez que a obesidade abdominal está altamente correlacionada com doenças, esforços para reduzir a deposição de gordura corporal intra-abdominal podem prevenir o aparecimento da SM, particularmente em mulheres (GOUVEIA; GOUVEIA; MARQUES; PERALTA *et al.*, 2021).

Em relação aos parâmetros de adiposidade, este estudo determinou os seguintes pontos de corte para as mulheres climatéricas (RCE=0,57; RCQ=0,86; IMC=26,05 kg/m² e GC=33%). Em relação aos *cut-offs* utilizados rotineiramente para a população geral (RCE=0,50; RCQ=0,85 e GC=30%), os calculados neste trabalho foram superiores, exceto para o IMC (30,0 kg/m², para obesidade).

Estes resultados foram semelhantes aos obtidos em um estudo realizado com mulheres brasileiras pós-menopausa, com média de idade 67,17 anos, para os parâmetros RCE=0,57 e IMC=26,85 kg/m² (GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016).

Outros dois trabalhos também apontaram forte associação da RCE com a presença de SM em mulheres adultas asiáticas e colombianas (MORA-GARCIA; GOMEZ-CAMARGO; MAZENETT; ALARIO *et al.*, 2014; ZHANG; LIU; XU; DAI *et al.*, 2014). Além disso, CC e os outros índices que usam este parâmetro em seu cálculo, se mostram como bons preditores de risco cardiovascular. Segundo os autores, não há razão aparente para adoção de índices que exijam cálculos mais complexos que a RCE e a CC, uma vez que estes são simples, de baixo custo e podem fazer boa predição do risco (ZHANG; LIU; XU; DAI *et al.*, 2014).

Nos últimos 10 anos, temos alguns outros trabalhos que buscaram comparar a capacidade de diferentes índices antropométricos para identificação de risco cardiometabólico na população de mulheres adultas e pós-menopausa em diferentes países e que encontraram variações importantes em relação a este estudo.

Em relação ao IMC, mulheres colombianas (MORA-GARCIA; GOMEZ-CAMARGO; MAZENETT; ALARIO *et al.*, 2014), iranianas (MOTAMED; SOHRABI; POUSTCHI; MAADI *et al.*, 2016) e sauditas adultas (AL-RUBEAN; YOUSSEF; ALFARSI; AL-SHARQAWI *et al.*, 2017) apresentaram IMC superior ao calculado neste trabalho (28 kg/m²).

Para RCQ, colombianas (MORA-GARCIA; GOMEZ-CAMARGO; MAZENETT; ALARIO *et al.*, 2014), sauditas (AL-RUBEAN; YOUSSEF; ALFARSI; AL-SHARQAWI *et al.*, 2017), mulheres pós-menopáusicas de Gana (ARTHUR; ADU-FRIMPONG; OSEI-YEBOAH; MENSAH *et al.*, 2013) e iranianas (MOTAMED; SOHRABI; POUSTCHI; MAADI *et al.*, 2016) tiveram ponto de corte menor: 0,80, 0,81, 0,84 e 0,85, respectivamente. Nas chinesas, estudos encontraram valores semelhantes de RCQ (0,86) (LIANG; CHEN; CHEN; WANG *et al.*, 2013; PAN; WANG; YE; YU *et al.*, 2016).

Já para RCE, a literatura disponível aponta valores de corte próximos aos encontrados neste estudo, sendo 0,56 em mulheres colombianas adultas (MORA-GARCIA; GOMEZ-CAMARGO; MAZENETT; ALARIO *et al.*, 2014) e 0,58 em mulheres iranianas, com idade média de 43 anos (MOTAMED; SOHRABI; POUSTCHI; MAADI *et al.*, 2016).

Contudo, é na população asiática onde se encontram as maiores diferenças em relação aos pontos de corte de IMC e RCE. Em mulheres chinesas pós-menopausa, foram descritos valores mais baixos para IMC (22,47 kg/m²) e RCE (0,53) (LIANG; CHEN; CHEN; WANG *et al.*, 2013). O mesmo perfil foi verificado em outro trabalho, com valores de corte mais baixos de IMC (24 kg/m²) e RCE (0,51) (PAN; WANG; YE; YU *et al.*, 2016). Também com mulheres chinesas, se observou ponto de corte diminuído para IMC (24,84 kg/m²) e mais elevado para GC (36,7%) em relação ao nosso achado (RUAN; JIN; HUA; LIU *et al.*, 2010).

Os estudos evidenciam que existe variação nos parâmetros em relação a localização geográfica, alimentação, estilo de vida e outros, destacando a importância da determinação de pontos de corte grupo-específicos (LIANG; CHEN; CHEN; WANG *et al.*, 2013; RUAN; JIN; HUA; LIU *et al.*, 2010). Essa diferença nos valores de corte entre diferentes grupos podem ser explicados também por diferenças étnicas, pelo *status* socioeconômico, nível de atividade física, estilo de vida e fatores culturais que poderiam afetar a composição corporal de cada população, especialmente naqueles índices que utilizam a CC como medidor de adiposidade (KHADER; BATIEHA; JADDOU; BATIEHA *et al.*, 2010). Isso pode justificar a semelhança dos resultados em mulheres brasileiras e maior diferença na comparação com outros países.

Neste estudo, a RCE foi o melhor preditor de SM (ASC=0,707; com sensibilidade de 69,93% e especificidade de 63,70%), seguida da RCQ (ASC=0,693 e sensibilidade 78,76%). Os resultados deste trabalho sugerem que a determinação da RCE pode ser mais interessante que a da CC como componente da SM. A RCE foi o parâmetro antropométrico que mais elevou a chance de desenvolvimento da SM (cerca de 4 vezes). Como anteriormente destacado, a inclusão da RCE na análise da SM seria uma possibilidade viável uma vez que a medida é simples e de baixo custo. No entanto, são necessários mais estudos com desfecho clínico para mostrar a importância da RCE como componente da SM.

Como discutido, a alteração nos índices de adiposidade está fortemente relacionada à SM e a um maior risco cardiometabólico. Contudo, as definições e os pontos de corte para diagnóstico da Síndrome em mulheres no climatério ou na pós-menopausa ainda não foram totalmente explorados (BLUMEL; LEGORRETA; CHEDRAUI; AYALA *et al.*, 2012; GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; LIANG; CHEN; CHEN; WANG *et al.*, 2013). Além disso, há controvérsias na literatura onde se recomenda que não haja componentes obrigatórios para o diagnóstico da SM (SIMMONS; ALBERTI; GALE; COLAGIURI *et al.*, 2010).

Se discute ainda que, pontos de corte considerados elevados podem não ser adequados, resultando numa estimativa mais baixa da prevalência da SM. Essa subestimação reduzirá o número de indivíduos que necessitam de intervenção, sendo uma influência negativa (HE; MA; LIU; ZHANG *et al.*, 2017). E ao mesmo tempo se questiona se é viável reduzir o ponto de corte da CC na fase do climatério, independentemente da população investigada (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS *et al.*, 2021), já que a obesidade abdominal é uma alteração comum relacionada ao hipoestrogenismo característico dessa fase de vida e que esteve presente na população que estudamos.

Por fim, neste trabalho também foi avaliado o índice de adiposidade visceral (IAV). Observou-se elevados valores de IAV em participantes diagnosticadas com SM e estas apresentaram 4,3 vezes mais chance de desenvolvimento da Síndrome, para um ponto de corte de 1,76. Para este índice, foi calculada uma sensibilidade de 61,27%, especificidade de 63,47% e ASC igual a 0,634. Incluindo o IAV com este *cut-off* de 1,76, houve um aumento de 10,7% na prevalência de SM.

Outros trabalhos descreveram resultados semelhantes aos deste estudo, com mulheres na PM exibindo altos valores de IAV, inclusive com boa predição para o desenvolvimento de SM (ANIK İLHAN; YILDIZHAN, 2019; LEE; JO; KIM; KIM *et al.*, 2018).

Este resultado era previsto, uma vez que o cálculo do IAV considera diferenças na distribuição da gordura corporal, especialmente a obesidade abdominal, um dos componentes da Síndrome. A literatura aponta que este índice é um bom indicador de obesidade visceral e seu aumento pode elevar a produção de adipocinas, aumento da condição pró-inflamatória, diminuição da sensibilidade à insulina e aumento do risco de DM, estando correlacionado de forma independente com o risco cardiovascular e cerebrovascular (AMATO; GIORDANO; GALIA; CRISCIMANNA *et al.*, 2010; ARMANI; BERRY; CIRULLI; CAPRIO, 2017).

Considerações finais

Parte deste trabalho foi realizada durante a pandemia de Covid-19 e isto afetou nosso recrutamento para seleção amostral, uma vez que a seleção realizada nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) foi interrompida em diversos momentos desde março de 2020. Assim, tivemos dificuldade em aumentar o n amostral de FRT e TM. Isto poderia influenciar no esclarecimento dos fatores associados à SM nesses grupos. Contudo, a maior parte do n amostral (85,1%) foi coletado antes da pandemia e no geral, não houve grande impacto nos resultados.

Em relação às limitações metodológicas, nosso modelo de estudo não permite avaliar se o aumento da prevalência de SM tem relação direta com DCV. Logo, são necessários mais estudos com grupos específicos e avaliando desfechos clínicos da Síndrome.

A análise dos resultados obtidos neste estudo mostrou que:

- A prevalência de SM no climatério foi elevada, sendo maior quando avaliada pelo critério JIS (39,9%), em comparação à IDF (39,5%) e NCEP (34,9%).
- A concordância entre os três critérios avaliados para o diagnóstico de SM foi excelente.
- O componente individual da SM mais alterado na amostra deste estudo, composta por mulheres climatéricas, foi a CC (83,3%) que foi muito elevada desde a FRT.

- GJ e TG foram os componentes individuais da SM que se associaram significativamente aos EER, sendo alterações nestes analitos mais frequentes em mulheres na PM.
- A SM em mulheres climatéricas foi associada com idade, envelhecimento reprodutivo, *status* menopausal, baixa escolaridade e renda, prática não regular de atividade física, multiparidade, uso de medicamentos, hipoestrogenismo, sintomas climatéricos moderados/intensos, obesidade abdominal, inflamação, resistência insulínica, hiperuricemia e dislipidemia.
- Os novos pontos de corte determinados para as variáveis associadas à SM em mulheres climatéricas foram: PCR-US (2,2 mg/L); AUR (5,1 mg/dL); Apo B (120 mg/dL); insulina (6,22 μ UI/mL); GC (33%); RCE (0,57); RCQ (0,86); IMC (26,05 kg/m²); HOMA-IR (1,68); IAV (1,76); AIP (-0,03) e AUR/HDL (10,2%).
- Por ter as maiores áreas sob a curva, insulina, RCE e AIP foram os melhores preditores da SM em mulheres climatéricas.
- IAV, AUR e razão AUR/HDL tiveram boa especificidade e sugere-se que sejam considerados no acompanhamento e avaliação do risco cardiometabólico, especialmente porque o AUR, HDL e TG, considerados nos cálculos, são dosados rotineiramente.
- A prevalência de SM (JIS) se elevou para todas os parâmetros, após a inclusão de cada variável como componente adicional para o diagnóstico de SM em mulheres no climatério.

Assim, medidas de controle da glicemia, dislipidemia e especialmente da obesidade abdominal podem ser essenciais para reduzir a prevalência de SM.

Em relação ao cálculo dos pontos de corte, não foram encontrados estudos similares com mulheres climatéricas, para a maioria dos parâmetros laboratoriais e índices de risco, sendo um diferencial deste trabalho. Atualmente, existe um interesse na pesquisa para definição de melhores pontos de corte para os componentes associados à SM (ALBERTI; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET *et al.*, 2009; GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016). Gadelha e colaboradores (2016) sugeriram otimizar os pontos de corte acima dos quais as mulheres estariam em maior risco de SM. Isto levaria à identificação mais precoce e precisa da Síndrome, permitindo a implementação de estratégias preventivas durante o processo de envelhecimento.

Essa discussão retoma a ideia de que ainda não existe um consenso em relação aos componentes (inclusão de novos ou substituição dos atuais) e os melhores pontos de corte para o diagnóstico de SM em populações específicas (GADELHA; MYERS; MOREIRA; DUTRA *et al.*, 2016; LIANG; CHEN; CHEN; WANG *et al.*, 2013).

7. CONCLUSÃO

Neste trabalho, a prevalência de SM foi elevada, em torno de 40%, sendo maior na PM, independente do critério diagnóstico utilizado.

Em mulheres climatéricas a SM foi associada com idade/envelhecimento, *status* menopausal, baixa escolaridade e renda, prática não regular de atividade física, multiparidade, uso de medicamentos, sintomas climatéricos moderados/intensos, obesidade abdominal, inflamação, resistência insulínica, hiperuricemia, dislipidemia e hipoestrogenismo.

Os pontos de corte definidos neste estudo para parâmetros laboratoriais, antropométricos e índices de risco CV associados com a SM no climatério foram, em geral menores que os atualmente definidos, exceto para os parâmetros antropométricos RCE, RCQ e GC.

AIP, RCE e insulina foram marcadores promissores para serem incluídos no diagnóstico da SM. Além disto, IAV, AUR e a razão AUR/HDL apresentaram boa especificidade e podem ser úteis no acompanhamento e identificação do risco cardiometabólico de mulheres climatéricas com SM.

Assim, medidas de controle da obesidade abdominal antes e durante o climatério e de dislipidemia da FRT à PM podem ser essenciais para reduzir a prevalência de SM. Além disto, a otimização dos pontos de corte pode ajudar na triagem das portadoras da Síndrome, propiciando acompanhamento precoce e conseqüentemente diminuição do risco de DCV e diabetes em mulheres brasileiras dessa faixa etária, visando envelhecimento saudável da população feminina.

8. ANEXOS

ANEXO I. Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFOP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56312916.8.0000.5150

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ouro Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.609.426

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Objetivo Secundário:

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

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

Continuação do Parecer: 1.609.426

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Recomendações:

Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|--|------------------------|---|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_722481.pdf | 15/06/2016 16:38:38 | | Aceito |
| Outros | Resposta_Comite_de_Etica.pdf | 15/06/2016 16:37:29 | Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo | Aceito |
| Outros | projeto_Comite_Etica_correcao.doc | 15/06/2016 16:36:52 | Maria Ruth Gonçalves Gaede Carrillo | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura | projeto_comite_etica_2016.pdf | 20/05/2016 15:20:36 | Maria Ruth Gonçalves Gaede | Aceito |

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 1.609.426

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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

ANEXO II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

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

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

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

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

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

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

serão remunerados e nem terão gastos por sua participação na pesquisa, mas se tiverem, serão ressarcidos pela coordenadora ou serão indenizados caso comprovado danos ou prejuízos decorrentes da pesquisa.

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

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

PROTOCOLO DE ACEITE

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

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

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

Ouro Preto, ____ de _____ de 201__

Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

Documento de identidade

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador orientador

ANEXO III. Ficha Clínica de Climatério

FICHA CLÍNICA DE CLIMATÉRIO

Identificação: QV _____ Data: ____/____/____ PSF/UBS: _____

Nome: _____ Profissão: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ UF: _____ Telefone _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ () 40-44 () 45-49 () 50-54 () 55-60 () 61-65

Escolaridade () Nenhuma () 1º Grau () 2º Grau () Superior

Estado Civil () Sem companheiro () Com companheiro

Número de filhos: _____

Sistema de Saúde: () Público () Particular () Ambos

Renda da mulher: () <1 salário () 1 salário () 1-2 salários () 3-5 salários () >5 salários () NR

Renda Familiar: () <1 salário () 1 salário () 1-2 salários () 3-5 salários () >5 salários () NR

Antecedentes Pessoais

Hipertensão () N () S Nefropatia () N () S Tabagismo () N () S
 Diabetes () N () S Hepatopatia () N () S Etilismo () N () S
 Osteoporose () N () S Gastrite/Colecist () N () S Atividade física reg () N () S
 Tireoidopatia () N () S Trombose () N () S Qual? _____
 Frequencia? _____

Câncer () N () S Qual? _____
 Cirurgia () N () S Qual? _____
 Córdio-cerebrovascular () N () S Qual? _____
 Neuro-psiquiátrico () N () S Qual? _____
 Medicamentos () N () S Qual? _____

Internação (últ. ano) () N () S Por quê? _____

Antecedentes Familiares (pai, mãe e/ou irmãos)

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

Outros? _____

Antecedentes Tocoginecológicos

Idade da Menarca: _____ Ciclos regulares () N () S DUM ____/____ (mês/ano)
 Atividade Sexual () N () S Idade da menopausa: _____ Tempo de Menopausa: _____

Tipo de Menopausa

Natural () N () S Cirúrgica () N () S Quimioterápica () N () S
 Radioterápica () N () S Histerectomia () N () S Ooforectomia () N () S

Uso prévio de hormônios

Pílula () N () S Qual? _____ Tempo de uso: _____
 TH () N () S Qual? _____ Dose: _____ Tempo de uso: _____

Você faz (ou já fez) uso de algum tipo de chá ou outro tratamento/alimento para diminuir os sintomas da menopausa?
 () N () S () NR

Qual(is)? _____

| Nome | Parte usada | Utilidade | Forma de uso e preparo | Local coleta | No. da amostra | Há quanto tempo usa? | Com quem aprendeu? | Resultados positivos? |
|------|-------------|-----------|------------------------|--------------|----------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

ANEXO IV. Índice para Avaliação dos Sintomas Climatéricos (Índice de Kupperman)

Índice Menopáusico de Blatt e Kupperman

| SINTOMA | _/_/_/_ | | | | _/_/_/_ | | | | _/_/_/_ | | | | _/_/_/_ | | | |
|--------------------|---------|---|---|----|---------|---|---|----|---------|---|---|----|---------|---|---|----|
| | A | L | M | I | A | L | M | I | A | L | M | I | A | L | M | I |
| Ondas de calor | 0 | 4 | 8 | 12 | 0 | 4 | 8 | 12 | 0 | 4 | 8 | 12 | 0 | 4 | 8 | 12 |
| Parestesia | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 |
| Insônia | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 |
| Nervosismo | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 |
| Depressão | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Vertigens | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Fadiga | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Artralgia/Mialgia | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Cefaleia | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Palpitação | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Zumbido | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Índice menopáusico | | | | | | | | | | | | | | | | |

Escores dos sintomas: leves(1) moderados(2) intensos(3)

Observações:

ANEXO V. Cálculos e valores referenciais/pontos de corte

1. Índice de Massa Corporal (IMC): $\text{peso (kg)} \div [\text{altura (m)}]^2$.

A classificação, de acordo com a OMS, compreende baixo peso (IMC<18,5), eutrófico (18,5-24,9); sobrepeso (25,0-29,9); obesidade grau I (30,0-34,9); obesidade grau II (35,0-39,9) e obesidade grau III (IMC \geq 40,0) (Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2010).

2. Relação Cintura-Quadril (RCQ): $\text{circunferência da cintura (cm)} \div \text{circunferência do quadril (em cm)}$
(VR<0,85 alto risco cardiovascular).

3. Relação Cintura-Estatura (RCE): $\text{circunferência da cintura (cm)} \div \text{altura (cm)}$.
(VR<0,50 para risco cardiovascular).

4. Índice de Adiposidade Visceral (IAV): $CC \div 36,58 + (1,89 \times \text{IMC}) \times (\text{TG mg/dL} \times 0,0113 \div 0,81) \times (1,52 \div \text{HDLc mg/dL} \times 0,0259)$.

O valor de 2,5 é usado para identificação de risco cardiometabólico (SALAZAR; CARBAJAL; ESPECHE; AIZPURUA *et al.*, 2014).

5. Índice Aterogênico do Plasma (AIP): $\log (\text{TG/HDLc})$, em mmol/L.

O valor de 0,24 é utilizado como referência na definição de alto risco de DCV (DOBIÁSOVÁ, 2006).

6. Razão Ácido úrico/HDLc (AUR/HDL): $\text{concentração de ácido úrico (mg/dL)} \div \text{HDLc (mg/dL)} \times 100$.

Valores acima de 9,5% são úteis no diagnóstico da SM e também pode ser usado para rastrear pessoas em risco (YAZDI; BAGHAEI; BANIASAD; NAGHIBZADEH-TAHAMI *et al.*, 2022).

7. HOMA-IR: $(\text{GJ} \times 0,0555) \times (\text{IJ} \div 22,5)$, onde GJ (glicemia de jejum) e IJ (insulina de jejum).

O valor de 3,0 é utilizado como ponto de corte para o grau de resistência à insulina (OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2005).

9. APÊNDICES

APÊNDICE I. Prevalência de SM em mulheres climatéricas em estudos conduzidos no Brasil (A) e no mundo (B).

(A)

| Referência | População | Faixa etária (anos) | Local do estudo | Prevalência de SM |
|---|--------------|---------------------|------------------------|--|
| (SILVEIRA; MARANHÃO; AZEVEDO, 2007) | n=127 | 54 (média) | Natal (RN) | NCEP: 48% |
| (PETRI NAHAS; PADOANI; NAHAS-NETO; ORSATTI <i>et al.</i> , 2009) | n=368 | 40-75 | Botucatu (SP) | NCEP: 39,6% |
| (FIGUEIREDO NETO; FIGUERÊDO; BARBOSA; BARBOSA <i>et al.</i> , 2010) | n=323 | 40-65 | São Luís (MA) | NCEP: 34,7% IDF: 49,8% |
| (OTT; KAL; GELATTI; DE OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2011) | n=53 | 51-82 | Catuípe (RS) | IDF: 50,9% |
| (COLPANI; OPPERMANN; SPRITZER, 2013) | n=292 | 35-55 | Passo Fundo (RS) | NCEP: 40,7% |
| (RODRIGUES; THEODORO; MENDES; PANIZ <i>et al.</i> , 2013) | n=527 | 40-65 | Caxias do Sul (RS) | NCEP: 54,8% |
| (SCHMITT; CARDOSO; LOPES; PEREIRA <i>et al.</i> , 2013) | n=581 | 35-65 | Pindamonhangaba (SP) | NCEP: 42,2% |
| (VELOSO; DAVID; PEREIRA; ALMEIDA <i>et al.</i> , 2014) | n=85 | 40-65 | Montes Claros (MG) | IDF: 50,6% |
| (MARCHI; DELL'AGNOLO; LOPES; GRAVENA <i>et al.</i> , 2017) | n=958 | 40-65 | Maringá (PR) | NCEP: 18,5% |
| (CHAVES PEREIRA REIS; SANTOS BRANT ROCHA; FONSECA; FERREIRA FREITAS <i>et al.</i> , 2021) | n=872 | 40-65 | Montes Claros (MG) | NCEP: 56,9% IDF: 61,6% JIS: 64,8% |
| GOUVEA, 2022 | n=711 | 40-65 | Ouro Preto (MG) | NCEP: 34,9% IDF: 39,5% JIS: 39,9% |
| | | FRT | | NCEP: 28,4% IDF: 33,0% JIS: 33,0% |
| | | TM | | NCEP: 34,7% IDF: 38,1% JIS: 39,5% |
| | | PM | | NCEP: 38,4% IDF: 43,5% JIS: 43,8% |

(B)

| Referência | População | Faixa etária (anos) | Local do estudo | Prevalência de SM |
|--|-----------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
| (CONIGLIO; NELLEM; GENTILI; SIBECHI <i>et al.</i> , 2008) | n=1203 | 40-65 | Argentina | NCEP: 22% IDF: 27% |
| (HEIDARI; SADEGHI; TALAEI; RABIEI <i>et al.</i> , 2010) | n=1596 | > 45 | Irã | NCEP: 59,4% |
| (ROMAGUERA; ORTIZ; ROCA; COLÓN <i>et al.</i> , 2010) | n=214 | 36-82 | Porto Rico | NCEP: 24% IDF: 33% |
| (INDHAVIVADHANA; RATTANACHAIYANONT; WONGVANANURAK; KANBOON <i>et al.</i> , 2011) | n=971 | > 40, 50,8 (média) | Tailândia | NCEP: 15,9% IDF: 16% |
| (ZIVKOVIC; VUKSANOVIC; JELIC; STOJANOVIC <i>et al.</i> , 2011) | n=1076 | 59 (média) | Sérvia | IDF: 72% |
| (JOUYANDEH; NAYEBZADEH; QORBANI; ASADI, 2013) | n=118 | 52,7 (média) | Irã | NCEP: 30,1% |
| (BELFKI; BEN ALI; AOUNALLAH-SKHIRI; TRAISSAC <i>et al.</i> , 2013) | n=2814 | 35-74 | Tunísia | NCEP: 36,1% |
| (ORGAZ GALLEGO; BERMEJO LÓPEZ; TRICIO ARMERO; ABELLÁN ALEMÁN <i>et al.</i> , 2015) | n=716 | > 45 66,9 (média) | Espanha | NCEP: 61,7% |
| (TERZI; DINDAR; TERZI; DEMIRTAŞ, 2015) | n= 230 | 45-65 | Turquia | IDF: 27,4% |
| (SHARMA; AGGARWAL; JOSHI; SURI <i>et al.</i> , 2016) | n=350 | 45-55 | Índia | NCEP: 62,2% |
| (DAVIDSON; MATSHA; ERASMUS; KENGNE <i>et al.</i> , 2019) | n=204 | 53,1 (média) | África do Sul | JIS: 57,1% |
| (WATTANAPOL; VICHINSARTVICHAI; SAKOONWATANYOO, 2020) | n=290 | 54,3 (média) | Tailândia | JIS: 21,4% |
| (SALAS; TIJERINA; CARDONA; BOUZAS <i>et al.</i> , 2021) | n=376 | 40-60 | México | JIS: 57,2% |
| (VICHINSARTVICHAI; TEERAMARA; JIRASAWAS; SAKOONWATANYOO, 2022) | n=290 | > 40 | Tailândia | JIS: 18% |

10. REFERÊNCIAS

- ABDULNOUR, J.; DOUCET, E.; BROCHU, M.; LAVOIE, J.-M. *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. **Menopause**, 19, n. 7, p. 760-767, 2012.
- ABU-FARHA, M.; BEHBEHANI, K.; ELKUM, N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. **Cardiovasc Diabetol**, 13, p. 76, 2014.
- AGUIAR, F. J. B.; FERREIRA-JÚNIOR, M.; SALES, M. M.; CRUZ-NETO, L. M. *et al.* Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 59, n. 1, p. 85-92, 2013.
- AIDELSBURGER, P.; SCHAUER, S.; GRABEIN, K.; WASEM, J. Alternative methods for the treatment of post-menopausal troubles. **GMS Health Technol Assess**, 8, p. Doc03, 2012.
- AL-RUBEAN, K.; YOUSSEF, A. M.; ALFARSI, Y.; AL-SHARQAWI, A. H. *et al.* Anthropometric cutoff values for predicting metabolic syndrome in a Saudi community: from the SAUDI-DM study. **Ann Saudi Med**, 37, n. 1, p. 21-30, Jan-Feb 2017.
- AL-SAFI, Z. A.; SANTORO, N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. **Fertil Steril**, 101, n. 4, p. 905-915, Apr 2014.
- ALBERTI, K. G.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, 120, n. 16, p. 1640-1645, Oct 20 2009.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, 23, n. 5, p. 469-480, May 2006.
- ALKERWI, A.; DONNEAU, A. F.; SAUVAGEOT, N.; LAIR, M. L. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. **BMC Public Health**, 11, n. 1, p. 4, 2011.
- AMATO, M. C.; GIORDANO, C.; GALIA, M.; CRISCIMANNA, A. *et al.* Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, 33, n. 4, p. 920-922, Apr 2010.
- AMIRKALALI, B.; FAKHRZADEH, H.; SHARIFI, F.; KELISHADI, R. *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in the Iranian Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Iran Red Crescent Med J**, 17, n. 12, p. e24723, Dec 2015.

ANAGNOSTIS, P.; STEVENSON, J. C.; CROOK, D.; JOHNSTON, D. G. *et al.* Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 85, n. 5, p. 733-740, Nov 2016.

ANIK İLHAN, G.; YILDIZHAN, B. Visceral adiposity indicators as predictors of metabolic syndrome in postmenopausal women. **Turk J Obstet Gynecol**, 16, n. 3, p. 164-168, Sep 2019.

ARMANI, A.; BERRY, A.; CIRULLI, F.; CAPRIO, M. Molecular mechanisms underlying metabolic syndrome: the expanding role of the adipocyte. **Faseb j**, 31, n. 10, p. 4240-4255, Oct 2017.

ARTHUR, F. K.; ADU-FRIMPONG, M.; OSEI-YEBOAH, J.; MENSAH, F. O. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome and its predominant components among pre-and postmenopausal Ghanaian women. **BMC Res Notes**, 6, p. 446, 2013.

ATHYROS, V. G.; GANOTAKIS, E. S.; TZIOMALOS, K.; PAPAGEORGIOU, A. A. *et al.* Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. **Curr Med Res Opin**, 26, n. 3, p. 713-719, Mar 2010.

AURO, K.; JOENSUU, A.; FISCHER, K.; KETTUNEN, J. *et al.* A metabolic view on menopause and ageing. **Nature Communications**, 5, n. 1, p. 4708, 2014/08/21 2014.

AVIS, N. E.; CRAWFORD, S. L.; GREENDALE, G.; BROMBERGER, J. T. *et al.* Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. **JAMA Intern Med**, 175, n. 4, p. 531-539, Apr 2015.

AZAMBUJA, C. R.; FARINHA, J. B.; ROSSI, D. S.; SPOHR, C. F. *et al.* O diagnóstico da Síndrome Metabólica analisado sob diferentes critérios de definição. **Revista Baiana de Saúde Pública**, 39, n. 3, p. 482, 2015.

BARACAT, E. C.; SIMOES, M. J.; SOARES, J. M., JR.; HAIDAR, M. A. *et al.* Ultrastructural aspects of the postmenopausal endometrium after oral or transdermal estrogen administration. **Clin Exp Obstet Gynecol**, 28, n. 1, p. 26-30, 2001.

BARBALHO, S. M.; BECHARA, M. D.; QUESADA, K.; GABALDI, M. R. *et al.* Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? **Jornal vascular brasileiro**, 14, p. 319-327, 2015.

BARINAS-MITCHELL, E.; CUSHMAN, M.; MEILAHN, E. N.; TRACY, R. P. *et al.* Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. **Am J Epidemiol**, 153, n. 11, p. 1094-1101, Jun 1 2001.

BATEMAN, L. A.; SLENTZ, C. A.; WILLIS, L. H.; SHIELDS, A. T. *et al.* Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). **Am J Cardiol**, 108, n. 6, p. 838-844, Sep 15 2011.

BELFKI, H.; BEN ALI, S.; AOUNALLAH-SKHIRI, H.; TRAISSAC, P. *et al.* Prevalence and determinants of the metabolic syndrome among Tunisian adults: results of the Transition and

Health Impact in North Africa (TAHINA) project. **Public Health Nutr**, 16, n. 4, p. 582-590, Apr 2013.

BEN ALI, S.; BELFKI-BENALI, H.; AOUNALLAH-SKHIRI, H.; TRAISSAC, P. *et al.* Menopause and Metabolic Syndrome in Tunisian Women. **Biomed Res Int**, 2014, 2014.

BLANQUET, M.; LEGRAND, A.; PÉLISSIER, A.; MOURGUES, C. Socio-economics status and metabolic syndrome: A meta-analysis. **Diabetes Metab Syndr**, 13, n. 3, p. 1805-1812, May-Jun 2019.

BLUMEL, J. E.; LEGORRETA, D.; CHEDRAUI, P.; AYALA, F. *et al.* Optimal waist circumference cutoff value for defining the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. **Menopause**, 19, n. 4, p. 433-437, Apr 2012.

BRAND, J. S.; VAN DER SCHOUW, Y. T. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. **Int J Impot Res**, 22, n. 2, p. 91-104, Mar-Apr 2010.

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

BROER, S. L.; BROEKMANS, F. J.; LAVEN, J. S.; FAUSER, B. C. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. **Hum Reprod Update**, 20, n. 5, p. 688-701, Sep-Oct 2014.

BRUCE, D.; RYMER, J. Symptoms of the menopause. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, 23, n. 1, p. 25-32, Feb 2009.

CAPPELLARI, G. G.; LOSURDO, P.; MAZZUCCO, S.; PANIZON, E. *et al.* Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in experimental menopause. **The Journal of nutritional biochemistry**, 24, n. 1, p. 371-379, 2013.

CARR, M. C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. **J Clin Endocrinol Metab**, 88, n. 6, p. 2404-2411, Jun 2003.

CHAGAS, E. F. B.; BONFIM, M. R.; BRONDINO, N. C. M.; MONTEIRO, H. L. Exercício físico e fatores de risco cardiovasculares em mulheres obesas na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 21, p. 65-69, 2015.

CHANG, H. C.; CHEN, S. P.; YANG, H. J. Including selective metabolic components in current diagnostic criteria does not improve discriminative validity for metabolic syndrome: a risk score approach. **J Int Med Res**, 47, n. 3, p. 1298-1311, Mar 2019.

CHAVES PEREIRA REIS, V. M.; SANTOS BRANT ROCHA, J.; FONSECA, A. A.; FERREIRA FREITAS, R. *et al.* A Comparison of the Prevalence of Metabolic Syndrome According to Different Definitions in Climacteric Women. **Metab Syndr Relat Disord**, 19, n. 8, p. 436-442, Oct 2021.

CHEIDID, R.; GANNAGE-YARED, M. H.; KHALIFE, S.; HALABY, G. *et al.* Impact of different metabolic syndrome classifications on the metabolic syndrome prevalence in a young Middle Eastern population. **Metabolism**, 58, n. 6, p. 746-752, Jun 2009.

CHEIDRAUI, P.; PEREZ-LOPEZ, F. R.; HIDALGO, L.; VILLACRESES, D. *et al.* Evaluation of the presence and severity of menopausal symptoms among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. **Gynecol Endocrinol**, 30, n. 12, p. 918-924, 2014.

CHEUNG, B. M.; ONG, K. L.; MAN, Y. B.; WONG, L. Y. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 according to different defining criteria. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 8, n. 8, p. 562-570, Aug 2006.

CHO, G. J.; LEE, J. H.; PARK, H. T.; SHIN, J. H. *et al.* Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. **Menopause**, 15, n. 3, p. 524-529, May-Jun 2008.

CHO, G. J.; PARK, H. T.; SHIN, J. H.; KIM, T. *et al.* The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey 2005. **Menopause**, 16, n. 5, p. 998-1003, Sep-Oct 2009.

CHOI, H. K.; FORD, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. **Am J Med**, 120, n. 5, p. 442-447, May 2007.

CHOI, K. M.; HAN, K. A.; AHN, H. J.; HWANG, S. Y. *et al.* Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**, 97, n. 10, p. 3751-3758, Oct 2012.

CICERO, A. F. G.; FOGACCI, F.; GIOVANNINI, M.; GRANDI, E. *et al.* Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. **Sci Rep**, 8, n. 1, p. 11529, Aug 1 2018.

CLAASSEN, H.; SCHLUTER, M.; SCHUNKE, M.; KURZ, B. Influence of 17beta-estradiol and insulin on type II collagen and protein synthesis of articular chondrocytes. **Bone**, 39, n. 2, p. 310-317, Aug 2006.

COLPANI, V.; OPPERMANN, K.; SPRITZER, P. M. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study. **Menopause**, 20, n. 5, p. 525-531, May 2013.

CONCEIÇÃO, M. S.; BONGANHA, V.; VECHIN, F. C.; BERTON, R. P. *et al.* Sixteen weeks of resistance training can decrease the risk of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women. **Clin Interv Aging**, 8, p. 1221-1228, 2013.

CONIGLIO, R.; NELLEEM, J.; GENTILI, R.; SIBECHI, N. *et al.* [Metabolic syndrome in employees in Argentina]. **Medicina**, 69, n. 2, p. 246-252, 2008.

DA SILVA, M. G.; DIAS, M. S.; OLIVEIRA, M. P. O período climatério sob ótica da mulher. **Revista saber digital**, 12, n. 1, p. 29-38, 2019.

DAVIDSON, F. E.; MATSHA, T. E.; ERASMUS, R. T.; KENGNE, A. P. *et al.* The discriminatory power of visceral adipose tissue area vs anthropometric measures as a diagnostic marker for metabolic syndrome in South African women. **Diabetol Metab Syndr**, 11, p. 93, 2019.

DAVIS, S. R.; CASTELO-BRANCO, C.; CHEDRAUI, P.; LUMSDEN, M. *et al.* Understanding weight gain at menopause. **Climacteric**, 15, n. 5, p. 419-429, 2012.

DE BARROS, S. M. O.; DE FÁTIMA MARIN, H.; DE VILHENA ABRAO, A. C. F. **Enfermagem obstétrica e ginecológica: guia para a prática assistencial**. Roca, 2002. 8572413731.

DE CARVALHO VIDIGAL, F.; BRESSAN, J.; BABIO, N.; SALAS-SALVADÓ, J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, 13, p. 1198, Dec 2013.

DE LORENZI, D. R. S.; BARACAT, E. C.; SACILOTO, B.; PADILHA JR., I. Fatores associados à qualidade de vida após menopausa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 52, p. 312-317, 2006.

DE LORENZI, D. R. S.; DANELON, C.; SACILOTO, B.; PADILHA JR., I. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 27, p. 7-11, 2005.

DE SIQUEIRA VALADARES, L. T.; DE SOUZA, L. S. B.; SALGADO JÚNIOR, V. A.; DE FREITAS BONOMO, L. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, 22, n. 1, p. 327, Feb 16 2022.

DENNERSTEIN, L.; LEHERT, P.; GUTHRIE, J. The effects of the menopausal transition and biopsychosocial factors on well-being. **Arch Womens Ment Health**, 5, n. 1, p. 15-22, Aug 2002.

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

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

EBTEKAR, F.; DALVAND, S.; GHESHLAGH, R. G. The prevalence of metabolic syndrome in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis in Iran. **Diabetes Metab Syndr**, 12, n. 6, p. 955-960, Nov 2018.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, 365, n. 9468, p. 1415-1428, Apr 16-22 2005.

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

- ESHTIAGHI, R.; ESTEGHAMATI, A.; NAKHJAVANI, M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. **Maturitas**, 65, n. 3, p. 262-266, Mar 2010.
- ESSER, N.; LEGRAND-POELS, S.; PIETTE, J.; SCHEEN, A. J. *et al.* Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, 105, n. 2, p. 141-150, Aug 2014.
- FAHED, G.; AOOUN, L.; BOU ZERDAN, M.; ALLAM, S. *et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. **Int J Mol Sci**, 23, n. 2, Jan 12 2022.
- FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. D. O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 109, n. 2, p. 1-76, 2017.
- FATAHI, A.; DOOSTI-IRANI, A.; CHERAGHI, Z. Prevalence and Incidence of Metabolic Syndrome in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Prev Med**, 11, p. 64, 2020.
- FATHI DIZAJI, B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. **Diabetes Metab Syndr**, 12, n. 5, p. 783-789, Sep 2018.
- FAURE, E. D.; CHANTRE, P.; MARES, P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Menopause**, 9, n. 5, p. 329-334, Sep-Oct 2002.
- FEDACKO, J.; PELLA, D.; JARCUSKA, P.; SIEGFRIED, L. *et al.* Clinical and biochemical determinants of metabolic syndrome among Roma and non-Roma subjects in the eastern part of Slovakia. **Cent Eur J Public Health**, 22 Suppl, p. S75-80, Mar 2014.
- FEIG, D. I.; KANG, D. H.; JOHNSON, R. J. Uric acid and cardiovascular risk. **N Engl J Med**, 359, n. 17, p. 1811-1821, Oct 23 2008.
- FERNANDES, C.; PEREIRA FILHO, A.; MACHADO, R. Consenso da (SOBRAC) Associação Brasileira de Climatério:" Terapêutica hormonal na peri e na pós menopausa. **Consenso da SOBRAC: Associação Brasileira de Climatério. Terapêutica hormonal na peri e na pós-menopausa**, 2004.
- FERNANDES, C.; PINTO NETO, A.; PEREIRA FILHO, A.; URBANETZ, A. *et al.* Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica. **SOBRAC. Editora Segmento**, p. 219-270, 2003.
- FERNANDES, C. E.; BACARAT, E. C.; LIMA, G. R. D. Climatério: manual de orientação. *In: Climatério: manual de orientação*: Ponto, 2004.
- FERREIRA, S. **Prevalência e distribuição espacial dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em Ouro Preto, Minas Gerais (2001): Projeto Corações de Ouro Preto**. 2004. (Dissertação) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto.

FIGUEIREDO NETO, J. A. D.; FIGUERÊDO, E. D.; BARBOSA, J. B.; BARBOSA, F. D. F. *et al.* Síndrome metabólica e menopausa: estudo transversal em ambulatório de ginecologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 95, p. 339-345, 2010.

FLEGAL, K. M.; CARROLL, M. D.; OGDEN, C. L.; CURTIN, L. R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. **Jama**, 303, n. 3, p. 235-241, Jan 20 2010.

FOGAÇA, E. M.; THEODORO, H.; MENDES, K. G.; OLINTO, M. T. A. Prevalência de obesidade em mulheres na pós-menopausa atendidas em um ambulatório no sul do Brasil. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição-RASBRAN**, 10, n. 1, p. 46-52, 2019.

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

FONTES, T. M. P.; ARAÚJO, L. F. B. D.; SOARES, P. R. G. Osteoporose no climatério I: epidemiologia, definição, rastreamento e diagnóstico. **Femina**, 40, n. 2, 2012.

FORD, E. S.; LI, C.; COOK, S.; CHOI, H. K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. **Circulation**, 115, n. 19, p. 2526-2532, May 15 2007.

FORD, E. S.; LI, C.; ZHAO, G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. **J Diabetes**, 2, n. 3, p. 180-193, Sep 2010.

FREEMAN, E. W.; SHERIF, K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *In: Climacteric*. United States, 2007. v. 10, p. 197-214.

FREITAS, E. R.; BARBOSA, A. J. G. Qualidade de vida e bem-estar psicológico no climatério. **Arq. bras. psicol.**, 67, n. 3, p. 112-124, 00/2015 2015.

FREITAS, E. R.; BARBOSA, A. J. G.; REIS, G. D. A.; RAMADA, R. F. *et al.* Educação em saúde para mulheres no climatério: impactos na qualidade de vida. **Reprodução & Climatério**, 31, n. 1, p. 37-43, 1// 2016.

FRIEDENREICH, C. M.; NEILSON, H. K.; O'REILLY, R.; DUHA, A. *et al.* Effects of a High vs Moderate Volume of Aerobic Exercise on Adiposity Outcomes in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncol**, 1, n. 6, p. 766-776, Sep 2015.

GADELHA, A. B.; MYERS, J.; MOREIRA, S.; DUTRA, M. T. *et al.* Comparison of adiposity indices and cut-off values in the prediction of metabolic syndrome in postmenopausal women. **Diabetes Metab Syndr**, 10, n. 3, p. 143-148, Jul-Sep 2016.

GAMI, A. S.; WITT, B. J.; HOWARD, D. E.; ERWIN, P. J. *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **J Am Coll Cardiol**, 49, n. 4, p. 403-414, Jan 30 2007.

GASPARD, U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. **Maturitas**, 62, n. 4, p. 362-365, Apr 20 2009.

GIDLOW, C. J.; COCHRANE, T.; DAVEY, R.; BELOE, M. *et al.* One-year cardiovascular risk and quality of life changes in participants of a health trainer service. **Perspect Public Health**, 134, n. 3, p. 135-144, May 2014.

GOHLKE-BARWOLF, C. Coronary artery disease--is menopause a risk factor? **Basic Res Cardiol**, 95 Suppl 1, p. I77-83, 2000.

GOLDANI, H.; ADAMI, F. S.; ANTUNES, M. T.; ROSA, L. H. *et al.* Applicability of the Visceral Adiposity Index (VAI) in the prediction of the components of the Metabolixc Syndrome in elderly. **Nutr Hosp**, 32, n. 4, p. 1609-1615, 2015.

GOUVEA, T. M. **Prevalência e fatores associados à Síndrome Metabólica em mulheres no climatério**. 2016. 87 f. (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Farmácia.

GOUVEIA, E. R.; GOUVEIA, B. R.; MARQUES, A.; PERALTA, M. *et al.* Predictors of Metabolic Syndrome in Adults and Older Adults from Amazonas, Brazil. **Int J Environ Res Public Health**, 18, n. 3, Feb 1 2021.

GRAVENA, A. A. F.; ROCHA, S. C.; ROMEIRO, T. C.; AGNOLO, C. M. D. *et al.* Sintomas climatéricos e estado nutricional de mulheres na pós-menopausa usuárias e não usuárias de terapia hormonal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 35, n. 4, p. 178-184, 04/2013 2013.

GREENE, J. G. Constructing a standard climacteric scale. **Maturitas**, 29, n. 1, p. 25-31, May 20 1998.

GREMEAUX, V.; GAYDA, M.; LEPERS, R.; SOSNER, P. *et al.* Exercise and longevity. **Maturitas**, 73, n. 4, p. 312-317, Dec 2012.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome pandemic. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 28, n. 4, p. 629-636, Apr 2008.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Curr Opin Cardiol**, 21, n. 1, p. 1-6, Jan 2006.

GUDUCU, N.; GORMUS, U.; KUTAY, S. S.; KAVAK, Z. N. *et al.* Endogenous sex hormones and their associations with cardiovascular risk factors in post-menopausal women. **J Endocrinol Invest**, 36, n. 8, p. 588-592, Sep 2013.

GUO, Q.; ZHOU, S.; FENG, X.; YANG, J. *et al.* The sensibility of the new blood lipid indicator--atherogenic index of plasma (AIP) in menopausal women with coronary artery disease. **Lipids Health Dis**, 19, n. 1, p. 27, Feb 24 2020.

GUPTE, A. A.; POWNALL, H. J.; HAMILTON, D. J. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. **J Diabetes Res**, 2015, p. 916585, 2015.

GURKA, M. J.; VISHNU, A.; SANTEN, R. J.; DEBOER, M. D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. **J Am Heart Assoc**, 5, n. 8, 2016.

HADAEGH, F.; HASHEMINIA, M.; LOTFALIANY, M.; MOHEBI, R. *et al.* Incidence of metabolic syndrome over 9 years follow-up; the importance of sex differences in the role of insulin resistance and other risk factors. **PLoS One**, 8, n. 9, p. e76304, 2013.

HAK, A. E.; CHOI, H. K. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Arthritis Res Ther**, 10, n. 5, p. R116, 2008.

HALCOX, J.; MISRA, A. Type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and mixed dyslipidemia: how similar, how different, and how to treat? **Metab Syndr Relat Disord**, 13, n. 1, p. 1-21, Feb 2015.

HALE, G. E.; ROBERTSON, D. M.; BURGER, H. G. The perimenopausal woman: endocrinology and management. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 142, p. 121-131, Jul 2014.

HARLOW, S. D.; DERBY, C. A. Women's Midlife Health: Why the Midlife Matters. *In: Womens Midlife Health*, 2015. v. 1, p. 5.

HARLOW, S. D.; GASS, M.; HALL, J. E.; LOBO, R. *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. **Climacteric**, 15, n. 2, p. 105-114, Apr 2012.

HARRAQUI, K.; OUDGHIRI, D. E.; HANNOUN, Z.; NACEIRI MRABTI, H. *et al.* Frequency of Metabolic Syndrome and Study of Anthropometric, Clinical and Biological Characteristics in Peri- and Postmenopausal Women in the City of Ksar El Kebir (Northern Morocco). **Int J Environ Res Public Health**, 19, n. 10, May 17 2022.

HASKELL, W. L.; LEE, I. M.; PATE, R. R.; POWELL, K. E. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *In: Circulation*. United States, 2007. v. 116, p. 1081-1093.

HAUN, D. R.; PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Waist-height ratio compared to other indicators of obesity as predictors of high coronary risk. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 55, n. 6, p. 705-711, 00/2009 2009.

HE, J.; MA, R.; LIU, J.; ZHANG, M. *et al.* The Optimal Ethnic-Specific Waist-Circumference Cut-Off Points of Metabolic Syndrome among Low-Income Rural Uyghur Adults in Far Western China and Implications in Preventive Public Health. **Int J Environ Res Public Health**, 14, n. 2, Feb 8 2017.

HE, S. J.; CHAN, C.; XIE, Z. D.; SHI, D. *et al.* The relationship between serum uric acid and metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women in the Jinchang Cohort. **Gynecol Endocrinol**, p. 1-4, Aug 25 2016.

HEIDARI, M.; GHODUSI, M.; REZAEI, P.; KABIRIAN ABYANEH, S. *et al.* Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. **J Menopausal Med**, 25, n. 1, p. 15-27, Apr 2019.

HEIDARI, R.; SADEGHI, M.; TALAEI, M.; RABIEI, K. *et al.* Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. **Diabetol Metab Syndr**, 2, p. 59, 2010.

HEINEMANN, K.; RUEBIG, A.; POTTHOFF, P.; SCHNEIDER, H. P. *et al.* The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. **Health Qual Life Outcomes**, 2, p. 45, 2004.

HODSON, L.; HARNDEN, K.; BANERJEE, R.; REAL, B. *et al.* Lower resting and total energy expenditure in postmenopausal compared with premenopausal women matched for abdominal obesity. **J Nutr Sci**, 3, p. e3, 2014.

HOU, Z. X.; ZHANG, Y.; GAO, F. [Cardiovascular protection and mechanisms of actions of aerobic exercise]. **Sheng Li Ke Xue Jin Zhan**, 45, n. 4, p. 267-270, Aug 2014.

HUANG, H.; GUO, J.; CHEN, Q.; CHEN, X. *et al.* The synergistic effects of vitamin D and estradiol deficiency on metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women. **Menopause**, 26, n. 10, p. 1171-1177, Oct 2019.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, 84, p. 3-28, 04/2005 2005.

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

INDHAVIVADHANA, S.; RATTANACHAIYANONT, M.; WONGVANANURAK, T.; KANBOON, M. *et al.* Predictors for metabolic syndrome in perimenopausal and postmenopausal Thai women. **Climacteric**, 14, n. 1, p. 58-65, Feb 2011.

JABALLAH, A.; SOLTANI, I.; BAHIA, W.; DANDANA, A. *et al.* The Relationship Between Menopause and Metabolic Syndrome: Experimental and Bioinformatics Analysis. **Biochem Genet**, 59, n. 6, p. 1558-1581, Dec 2021.

JANSSEN, I.; POWELL, L. H.; CRAWFORD, S.; LASLEY, B. *et al.* Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *In: Arch Intern Med.* United States, 2008. v. 168, p. 1568-1575.

JANSSEN, I.; POWELL, L. H.; KAZLAUSKAITE, R.; DUGAN, S. A. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. **Obesity (Silver Spring)**, 18, n. 3, p. 604-610, Mar 2010.

JEHAN, S.; MASTERS-ISARILOV, A.; SALIFU, I.; ZIZI, F. *et al.* Sleep Disorders in Postmenopausal Women. **J Sleep Disord Ther**, 4, n. 5, Aug 2015.

JEONG, J.; SUH, Y. J. Association between Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome in Koreans. **J Korean Med Sci**, 34, n. 48, p. e307, Dec 16 2019.

JOUYANDEH, Z.; NAYEBZADEH, F.; QORBANI, M.; ASADI, M. Metabolic syndrome and menopause. **J Diabetes Metab Disord**, 12, n. 1, p. 1, 2013.

KAHN, R.; BUSE, J.; FERRANNINI, E.; STERN, M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetologia**, 48, n. 9, p. 1684-1699, Sep 2005.

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

KANBAY, M.; JENSEN, T.; SOLAK, Y.; LE, M. *et al.* Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. **Eur J Intern Med**, 29, p. 3-8, Apr 2016.

KARJALAINEN, J. J.; KIVINIEMI, A. M.; HAUTALA, A. J.; PIIRA, O. P. *et al.* Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes. **Diabetes Care**, 38, n. 4, p. 706-715, Apr 2015.

KASSI, E.; PERVANIDOU, P.; KALTSAS, G.; CHROUSOS, G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Med**, 9, p. 48, 2011.

KELLEY, C. Estrogen and its effect on vaginal atrophy in post-menopausal women. **Urol Nurs**, 27, n. 1, p. 40-45, Feb 2007.

KHADER, Y. S.; BATIEHA, A.; JADDOU, H.; BATIEHA, Z. *et al.* Anthropometric cutoff values for detecting metabolic abnormalities in Jordanian adults. **Diabetes Metab Syndr Obes**, 3, p. 395-402, Nov 18 2010.

KHOSRAVI-BOROJENI, H.; AHMED, F.; SADEGHI, M.; ROOHAFZA, H. *et al.* Does the impact of metabolic syndrome on cardiovascular events vary by using different definitions? **BMC Public Health**, 15, p. 1313, Dec 29 2015.

KIKUCHI, A.; MONMA, T.; OZAWA, S.; TSUCHIDA, M. *et al.* Risk factors for multiple metabolic syndrome components in obese and non-obese Japanese individuals. **Prev Med**, 153, p. 106855, Dec 2021.

KIM, H.; CHO, Y. Factors Associated with Metabolic Syndrome among Middle-Aged Women in their 50s: Based on National Health Screening Data. **Int J Environ Res Public Health**, 17, n. 9, Apr 26 2020.

KIM, H. K.; KANG, S. Y.; CHUNG, Y. J.; KIM, J. H. *et al.* The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. **J Menopausal Med**, 21, n. 2, p. 65-71, Aug 2015.

KIM, H. M.; PARK, J.; RYU, S. Y.; KIM, J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. **Diabetes Care**, 30, n. 3, p. 701-706, Mar 2007.

KIM, M. H.; KIM, M. K.; CHOI, B. Y.; SHIN, Y. J. Prevalence of the metabolic syndrome and its association with cardiovascular diseases in Korea. **J Korean Med Sci**, 19, n. 2, p. 195-201, Apr 2004.

KNOWLES, K. M.; PAIVA, L. L.; SANCHEZ, S. E.; REVILLA, L. *et al.* Waist Circumference, Body Mass Index, and Other Measures of Adiposity in Predicting

Cardiovascular Disease Risk Factors among Peruvian Adults. **Int J Hypertens**, 2011, p. 931402, 2011.

KO, S. H.; KIM, H. S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. **Nutrients**, 12, n. 1, Jan 13 2020.

KOCAK, M. Z.; AKTAS, G.; ERKUS, E.; SINCER, I. *et al.* Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, 65, n. 1, p. 9-15, Jan 2019.

KUK, J. L.; ARDERN, C. I. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. **Diabetes Care**, 33, n. 11, p. 2457-2461, Nov 2010.

KUMARI, R.; KUMAR, S.; KANT, R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. **Diabetes Metab Syndr**, 13, n. 4, p. 2409-2417, Jul-Aug 2019.

KUPPERMAN, H. S.; BLATT, M. H.; WIESBADER, H.; FILLER, W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. **J Clin Endocrinol Metab**, 13, n. 6, p. 688-703, Jun 1953.

KURTKULAGI, O.; TEL, B. M. A.; KAHVECI, G.; BILGIN, S. *et al.* Hashimoto's thyroiditis is associated with elevated serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio. **Rom J Intern Med**, 59, n. 4, p. 403-408, Dec 1 2021.

LAMBRINOUDAKI, I.; BRINCAT, M.; EREL, C. T.; GAMBACCIANI, M. *et al.* EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. **Maturitas**, 66, n. 3, p. 323-326, Jul 2010.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, 33, n. 1, p. 159-174, Mar 1977.

LANFERDINI, I. I. Z.; PORTELLA, M. R. Significado do climatério para a mulher octogenária rural. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, 19, n. 1, 2014.

LAO, X. Q.; THOMAS, G. N.; JIANG, C. Q.; ZHANG, W. S. *et al.* Parity and the metabolic syndrome in older Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 65, n. 4, p. 460-469, Oct 2006.

LEAR, S. A.; JAMES, P. T.; KO, G. T.; KUMANYIKA, S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. **Eur J Clin Nutr**, 64, n. 1, p. 42-61, Jan 2010.

LEE, H. J.; JO, H. N.; KIM, Y. H.; KIM, S. C. *et al.* Predictive Value of Lipid Accumulation Product, Fatty Liver Index, Visceral Adiposity Index for Metabolic Syndrome According to Menopausal Status. **Metab Syndr Relat Disord**, 16, n. 9, p. 477-482, Nov 2018.

LEE, L.; SANDERS, R. A. Metabolic Syndrome. **Pediatr Rev**, 33, n. 10, p. 459-468, 2012.

LEE, S. W.; JO, H. H.; KIM, M. R.; KWON, D. J. *et al.* Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. **Arch Gynecol Obstet**, 285, n. 2, p. 541-548, Feb 2012.

LEITÃO, M. P. C.; MARTINS, I. S. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in users of primary healthcare units in São Paulo - SP, Brazil. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, 58, n. 1, p. 60-69, 02/2012 2012.

LIANG, H.; CHEN, X.; CHEN, Q.; WANG, Y. *et al.* The metabolic syndrome among postmenopausal women in rural Canton: prevalence, associated factors, and the optimal obesity and atherogenic indices. **PLoS One**, 8, n. 9, p. e74121, 2013.

LIMA, G. R. D.; GIRÃO, M. J. B. C.; BARACAT, E. C. **Ginecologia de consultório**. São Paulo: EPM-Editora de Projetos Médicos, 2003. v. Cap 12).

LIN, W. Y.; YANG, W. S.; LEE, L. T.; CHEN, C. Y. *et al.* Insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome among non-diabetic pre- and post-menopausal women in North Taiwan. **Int J Obes (Lond)**, 30, n. 6, p. 912-917, Jun 2006.

LINDH-ASTRAND, L.; HOFFMANN, M.; HAMMAR, M.; KJELLGREN, K. I. Women's conception of the menopausal transition--a qualitative study. *In: J Clin Nurs*. England, 2007. v. 16, p. 509-517.

LIU, M.; HE, Y.; JIANG, B.; WU, L. *et al.* Association between reproductive variables and metabolic syndrome in chinese community elderly women. **Arch Gerontol Geriatr**, 63, p. 78-84, Mar-Apr 2016.

LIZCANO, F.; GUZMAN, G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. **Biomed Res Int**, 2014, p. 757461, 2014.

LIZCANO, F.; GUZMÁN, G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. **BioMed Research International**, 2014, p. 757461, 2014/03/06 2014.

LOBO, R. A. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. **Maturitas**, 60, n. 1, p. 10-18, May 20 2008.

LOBO, R. A.; DAVIS, S. R.; DE VILLIERS, T. J.; GOMPEL, A. *et al.* Prevention of diseases after menopause. **Climacteric**, 17, n. 5, p. 540-556, Oct 2014.

LOVEJOY, J. C.; CHAMPAGNE, C. M.; DE JONGE, L.; XIE, H. *et al.* Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. **International Journal of Obesity**, 32, n. 6, p. 949-958, 2008/06/01 2008.

MAKI, P. M.; HENDERSON, V. W. Cognition and the menopause transition. **Menopause**, 23, n. 7, p. 803-805, Jul 2016.

MALACHIAS, M.; GOMES, M.; NOBRE, F.; ALESSI, A. *et al.* 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 107, p. 7-13, 2016.

- MANSON, J.; BASSUK, S. The menopause transition and postmenopausal hormone therapy. **HARRISONS PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE**, 16, n. 2, p. 2209, 2005.
- MARCHI, R.; DELL'AGNOLO, C. M.; LOPES, T. C. R.; GRAVENA, A. A. F. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. **Arch Endocrinol Metab**, 61, n. 2, p. 160-166, Mar-Apr 2017.
- MARTINS, M. D. C.; FALEIRO, L. L.; FONSECA, A. Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica numa amostra da população adulta. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, 31, p. 711-719, 2012-11-01 2012.
- MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; NAKAMURA, T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. **J Atheroscler Thromb**, 18, n. 8, p. 629-639, 2011.
- MATTHEWS, K. A.; BROMBERGER, J. T. Does the menopausal transition affect health-related quality of life? *In: Am J Med*. United States, 2005. v. 118 Suppl 12B, p. 25-36.
- MAUVAIS-JARVIS, F. Menopause, Estrogens, and Glucose Homeostasis in Women. **Adv Exp Med Biol**, 1043, p. 217-225, 2017.
- MCNEIL, J.; FARRIS, M. S.; RUAN, Y.; MERRY, H. *et al.* Effects of prescribed aerobic exercise volume on physical activity and sedentary time in postmenopausal women: a randomized controlled trial. **Int J Behav Nutr Phys Act**, 15, n. 1, p. 27, Mar 21 2018.
- MEDEIROS, S. F. D.; MEDEIROS, M. M. W. Y. D.; OLIVEIRA, V. N. D. Climacteric complaints among very low-income women from a tropical region of Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, 124, p. 214-218, 2006.
- MEIRELLES, R. M. R. Menopausa e síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 58, p. 91-96, 2014.
- MENDES, K. G.; THEODORO, H.; RODRIGUES, A. D.; OLINTO, M. T. A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in the menopausal transition: a systematic review. **Cad. Saúde Pública**, 28, n. 8, p. 1423-1437, 08/2012 2012.
- MESCH, V. R.; BOERO, L. E.; SISELES, N. O.; ROYER, M. *et al.* Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. **Climacteric**, 9, n. 1, p. 40-48, Feb 2006.
- MIN, S. H.; YANG, Q.; MIN, S. W.; LEDBETTER, L. *et al.* Are there differences in symptoms experienced by midlife climacteric women with and without metabolic syndrome? A scoping review. **Womens Health (Lond)**, 18, p. 17455057221083817, Jan-Dec 2022.
- MIOLO, G. M.; CECHINATTO, T. A.; DE OLIVEIRA, K. R.; BERLEZI, E. M. CARACTERIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS POR MULHERES PÓSMEPOUSA PORTADORAS DE SÍNDROME METABÓLICA DO MUNICÍPIO DE CATUÍPE/RS. **Revista Contexto & Saúde**, 10, n. 19, p. 141-145, 2010.

MISHRA, N.; MISHRA, V. N.; DEVANSHI. Exercise beyond menopause: Dos and Don'ts. **J Midlife Health**, 2, n. 2, p. 51-56, Jul 2011.

MONTELEONE, P.; MASCAGNI, G.; GIANNINI, A.; GENAZZANI, A. R. *et al.* Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications.

MONTELEONE, P.; MASCAGNI, G.; GIANNINI, A.; GENAZZANI, A. R. *et al.* Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. 2018.

MORA-GARCIA, G. J.; GOMEZ-CAMARGO, D.; MAZENETT, E.; ALARIO, A. *et al.* Anthropometric parameters' cut-off points and predictive value for metabolic syndrome in women from Cartagena, Colombia. **Salud Publica Mex**, 56, n. 2, p. 146-153, Apr 2014.

MOREIRA, M. A.; VAFAEI, A.; DA CÂMARA, S. M. A.; NASCIMENTO, R. A. D. *et al.* Metabolic syndrome (MetS) and associated factors in middle-aged women: a cross-sectional study in Northeast Brazil. **Women Health**, 60, n. 6, p. 601-617, Jul 2020.

MOTAMED, N.; MIRESMAIL, S. J.; RABIEE, B.; KEYVANI, H. *et al.* Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. **J Diabetes Complications**, 30, n. 2, p. 269-274, Mar 2016.

MOTAMED, N.; SOHRABI, M.; POUSTCHI, H.; MAADI, M. *et al.* The six obesity indices, which one is more compatible with metabolic syndrome? A population based study. **Diabetes Metab Syndr**, Aug 23 2016.

MOURA, R. D. S. S. E. S.; VASCONCELOS, D. F.; FREITAS, E.; MOURA, F. J. D. D. *et al.* Cistatina C, PCR, Log TG/HDLc e Síndrome Metabólica estão Relacionados a Microalbuminúria na Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 102, p. 54-59, 2014.

MOUSAVI, E.; GHARIPOUR, M.; TAVASSOLI, A.; SADRI, G. H. *et al.* Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. **Metab Syndr Relat Disord**, 7, n. 6, p. 519-524, Dec 2009.

MÁRQUEZ MEMBRIVE, J.; GRANERO-MOLINA, J.; SOLVAS SALMERÓN, M. J.; FERNÁNDEZ-SOLA, C. *et al.* Quality of life in perimenopausal women working in the health and educational system. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 19, p. 1314-1321, 2011.

MÄNTYSELKÄ, P.; KAUTIAINEN, H.; VANHALA, M. Prevalence of neck pain in subjects with metabolic syndrome--a cross-sectional population-based study. **BMC Musculoskelet Disord**, 11, p. 171, Jul 30 2010.

NAPPI, R. E.; LACHOWSKY, M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. **Maturitas**, 63, n. 2, p. 138-141, Jun 20 2009.

NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **Jama**, 285, n. 19, p. 2486-2497, May 16 2001.

NDREPEPA, G. Uric acid and cardiovascular disease. **Clin Chim Acta**, 484, p. 150-163, Sep 2018.

NELSON, H. D. Menopause. **Lancet**, 371, n. 9614, p. 760-770, Mar 1 2008.

NIROUMAND, S.; KHAJEDALUEE, M.; KHADEM-REZAIYAN, M.; ABRISHAMI, M. *et al.* Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. **Med J Islam Repub Iran**, 29, p. 240, 2015.

NUMAO, S.; KATAYAMA, Y.; NAKATA, Y.; MATSUO, T. *et al.* Association of abdominal fat with metabolic syndrome components in overweight women: effect of menopausal status. **J Physiol Anthropol**, 39, n. 1, p. 12, Apr 19 2020.

O'NEILL, S.; EDEN, J. The pathophysiology of menopausal symptoms. **Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine**, 22, n. 3, p. 63-69, 2012/03/01 2012.

ODA, E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. **Acta Diabetol**, 49, n. 2, p. 89-95, Apr 2012.

ODA, E. High-sensitivity C-reactive protein and white blood cell count equally predict development of the metabolic syndrome in a Japanese health screening population. **Acta Diabetol**, 50, n. 4, p. 633-638, Aug 2013.

ODA, E.; KAWAI, R. Comparison between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and white blood cell count (WBC) as an inflammatory component of metabolic syndrome in Japanese. **Intern Med**, 49, n. 2, p. 117-124, 2010.

OH, E. G.; KIM, S. H.; BANG, S. Y.; HYUN, S. S. *et al.* High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with arterial stiffness in women with metabolic syndrome. **J Cardiovasc Nurs**, 27, n. 1, p. 61-67, Jan-Feb 2012.

OLIVEIRA, E. P. D.; SOUZA, M. L. A. D.; LIMA, M. D. D. A. D. HOMA (homeostasis model assessment) index in clinical practice: a review. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, 41, n. 4, p. 237-243, 08/2005 2005.

OLIVEIRA, P. F.; GADELHA, A. B.; GAUCHE, R.; PAIVA, F. M. *et al.* Resistance training improves isokinetic strength and metabolic syndrome-related phenotypes in postmenopausal women. **Clin Interv Aging**, 10, p. 1299-1304, 2015.

OLSZANECKA, A.; KAWECKA-JASZCZ, K.; CZARNECKA, D. Association of free testosterone and sex hormone binding globulin with metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis but not blood pressure in hypertensive perimenopausal women. **Arch Med Sci**, 12, n. 3, p. 521-528, Jun 1 2016.

ONAT, A.; UYAREL, H.; HERGENC, G.; KARABULUT, A. *et al.* Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. **Am J Hypertens**, 19, n. 10, p. 1055-1062, Oct 2006.

ORGAZ GALLEGO, M. P.; BERMEJO LÓPEZ, P.; TRICIO ARMERO, M. A.; ABELLÁN ALEMÁN, J. *et al.* METABOLIC SYNDROME AND ITS COMPONENTS IN SPANISH POSTMENOPAUSAL WOMEN. **Nutr Hosp**, 32, n. 2, p. 656-666, Aug 1 2015.

ORNAT, L.; MARTINEZ-DEARTH, R.; CHEDRAUI, P.; PEREZ-LOPEZ, F. R. Assessment of subjective sleep disturbance and related factors during female mid-life with the Jenkins Sleep Scale. **Maturitas**, 77, n. 4, p. 344-350, Apr 2014.

ORSATTI, F. L.; NAHAS, E. A. P.; NAHAS-NETO, J.; MAESTÁ, N. *et al.* Anthropometric measures: predictors of non-transmissible chronic diseases in postmenopausal women in the Southeast region of Brazil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 30, n. 4, p. 182-189, 04/2008 2008.

OTT, J. N.; KAL, J. B.; GELATTI, G. T.; DE OLIVEIRA, K. R. *et al.* Determinação da prevalência de Síndrome Metabólica em mulheres pós-menopausa da zona rural de Catuípe/RS. **Revista Contexto & Saúde**, 11, n. 20, p. 215-224, 2011.

PAN, J.; WANG, M.; YE, Z.; YU, M. *et al.* Optimal cut-off levels of obesity indices by different definitions of metabolic syndrome in a southeast rural Chinese population. **J Diabetes Investig**, 7, n. 4, p. 594-600, Jul 2016.

PANAZZOLO, D. G.; DA SILVA, L. H. A.; LEÃO, L. M. C. S. M.; DE AGUIAR, L. G. K. Efeitos da terapia hormonal da menopausa sobre a gordura corporal. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, 13, n. 1, p. 47-53, 2014.

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

PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W.; ANDERSON, J. L. *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, 107, n. 3, p. 499-511, Jan 28 2003.

PEKGOR, S.; DURAN, C.; BERBEROGLU, U.; ERYILMAZ, M. A. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. **Metab Syndr Relat Disord**, 17, n. 5, p. 296-302, Jun 2019.

PEREZ-RONCERO, G. R.; MARTINEZ-DEARTH, R.; LOPEZ-BAENA, M. T.; ORNAT-CLEMENTE, L. Menopause-related symptoms in middle-aged women residing in the Zaragoza Province. **Enferm Clin**, 23, n. 6, p. 252-261, Nov-Dec 2013.

PETRI NAHAS, E. A.; PADOANI, N. P.; NAHAS-NETO, J.; ORSATTI, F. L. *et al.* Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. **Climacteric**, 12, n. 5, p. 431-438, Oct 2009.

PHILLIPS, N. A.; BACHMANN, G. A. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. **Cleve Clin J Med**, 85, n. 5, p. 390-398, May 2018.

PICHÉ, M. E.; LEMIEUX, S.; WEISNAGEL, S. J.; CORNEAU, L. *et al.* Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. **Am J Cardiol**, 96, n. 1, p. 92-97, Jul 1 2005.

PIMENTA, A. M.; GAZZINELLI, A.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in a rural area of Minas Gerais State (MG, Brazil). **Ciênc. saúde coletiva**, 16, n. 7, p. 3297-3306, 07/2011 2011.

POLISSENI, Á. F.; ALVES, A. C. R.; MIRANDA, D. B.; PIRES, L. D. S. *et al.* Live better: an educational experience in health during menopause. 06/2008 2008.

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

PU, D.; TAN, R.; YU, Q.; WU, J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. **Climacteric**, 20, n. 6, p. 583-591, 2017/11/02 2017.

PUCCI, G.; ALCIDI, R.; TAP, L.; BATTISTA, F. *et al.* Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. **Pharmacol Res**, 120, p. 34-42, Jun 2017.

PUGLIESE, N. R.; MENGOZZI, A.; VIRDIS, A.; CASIGLIA, E. *et al.* The importance of including uric acid in the definition of metabolic syndrome when assessing the mortality risk. **Clin Res Cardiol**, 110, n. 7, p. 1073-1082, Jul 2021.

QADER, S. S.; SHAKIR, Y. A.; NYBERG, P.; SAMSIOE, G. Sociodemographic risk factors of metabolic syndrome in middle-aged women: results from a population-based study of Swedish women, The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. **Climacteric**, 11, n. 6, p. 475-482, 2008.

RAMIRES, E. K. N. M.; MENEZES, R. C. E. D.; LONGO-SILVA, G.; SANTOS, T. G. D. *et al.* Prevalence and Factors Associated with Metabolic Syndrome among Brazilian Adult Population: National Health Survey - 2013. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 110, p. 455-466, 2018.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, 37, n. 12, p. 1595-1607, Dec 1988.

REAVEN, G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *In: Am J Clin Nutr.* United States, 2006. v. 83, p. 1237-1247.

RIDKER, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, 107, n. 3, p. 363-369, Jan 28 2003.

RIDKER, P. M.; BURING, J. E.; COOK, N. R.; RIFAI, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. **Circulation**, 107, n. 3, p. 391-397, Jan 28 2003.

RIDKER, P. M.; WILSON, P. W.; GRUNDY, S. M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? **Circulation**, 109, n. 23, p. 2818-2825, Jun 15 2004.

RIZZO, M.; BERNEIS, K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome. **Diabetes Metab Res Rev**, 23, n. 1, p. 14-20, Jan 2007.

ROCHA, T. N.; MACÊDO, P. R. S.; VAFAEI, A.; GUEDES, D. T. *et al.* The role of multiparity and maternal age at first pregnancy in the association between early menarche and metabolic syndrome among middle-aged and older women. **Menopause**, 28, n. 9, p. 1004-1011, Jun 28 2021.

ROCHLANI, Y.; POTHINENI, N. V.; KOVELAMUDI, S.; MEHTA, J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **The Adv Cardiovasc Dis**, 11, n. 8, p. 215-225, Aug 2017.

RODRIGUES, A. D.; THEODORO, H.; MENDES, K. G.; PANIZ, V. M. *et al.* Factors associated with metabolic syndrome in climacteric women of southern Brazil. **Climacteric**, 16, n. 1, p. 96-103, Feb 2013.

RODRIGUES, T. C.; CANANI, L. H.; GROSS, J. L. Síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e doença cardiovascular no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 94, n. 1, p. 134-139, 01/2010 2010.

ROMAGUERA, J.; ORTIZ, A. P.; ROCA, F. J.; COLÓN, G. *et al.* Factors associated with metabolic syndrome in a sample of women in Puerto Rico. **Menopause**, 17, n. 2, p. 388-392, 2010.

ROSSI, R.; NUZZO, A.; ORIGLIANI, G.; MODENA, M. G. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. **Hypertension**, 52, n. 5, p. 865-872, Nov 2008.

RUAN, X.; JIN, J.; HUA, L.; LIU, Y. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women and the optimum body composition indices to predict it. **Menopause**, 17, n. 3, p. 566-570, May-Jun 2010.

RUTTER, M. K.; MEIGS, J. B.; SULLIVAN, L. M.; D'AGOSTINO, R. B., SR. *et al.* C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. **Circulation**, 110, n. 4, p. 380-385, Jul 27 2004.

RYU, K. J.; PARK, H. T.; KWON, D. H.; YANG, K. S. *et al.* Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. **Menopause**, 22, n. 11, p. 1239-1245, Nov 2015.

SAAD, M. A. N.; CARDOSO, G. P.; MARTINS, W. D. A.; VELARDE, L. G. C. *et al.* Prevalência de Síndrome Metabólica em Idosos e Concordância entre Quatro Critérios Diagnósticos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 102, n. 3, p. 263-269, 03/2014 2014.

SALAS, R.; TIJERINA, A.; CARDONA, M.; BOUZAS, C. *et al.* Association between Bone Mineral Density and Metabolic Syndrome among Reproductive, Menopausal Transition, and Postmenopausal Women. **J Clin Med**, 10, n. 21, Oct 20 2021.

SALAZAR, M. R.; CARBAJAL, H. A.; ESPECHE, W. G.; AIZPURUA, M. *et al.* Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. **Am J Med**, 127, n. 2, p. 152-157, Feb 2014.

SALPETER, S. R.; WALSH, J. M.; ORMISTON, T. M.; GREYBER, E. *et al.* Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. **Diabetes Obes Metab**, 8, n. 5, p. 538-554, Sep 2006.

SANCHES, T. R.; GOMES, A. B.; LOPES, V. A.; COSTA, L. *et al.* Avaliação dos sintomas climatéricos na mulher em menopausa e pós-menopausa em uso de proteína isolada de soja. **J Health Sci Inst**, 28, n. 2, p. 169-173, 2010.

SANTEN, R. J.; ALLRED, D. C.; ARDOIN, S. P.; ARCHER, D. F. *et al.* Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. **J Clin Endocrinol Metab**, 95, n. 7 Suppl 1, p. s1-s66, Jul 2010.

SANTORO, N. Perimenopause: From Research to Practice. **J Womens Health (Larchmt)**, 25, n. 4, p. 332-339, Apr 2016.

SANTORO, N.; EPPERSON, C. N.; MATHEWS, S. B. Menopausal Symptoms and Their Management. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 44, n. 3, p. 497-515, Sep 2015.

SANTOS, L. M.; ESERIAN, P. V.; RACHID, L. P.; CACCIATORE, A. *et al.* Síndrome do climatério e qualidade de vida: uma percepção das Mulheres nessa fase da vida. **Revista APS**, 10, n. 1, p. 20-26, 2007.

SANTOS, S. M. P. D.; GOLÇALVES, R. L.; AZEVEDO, E. B. D.; PINHEIRO, A. K. D. *et al.* A vivência da sexualidade por mulheres no climatério. **Revista de Enfermagem da UFSM**, 4, n. 1, 2014-07-10 2014. Artigos Originais.

SAUTIN, Y. Y.; NAKAGAWA, T.; ZHARIKOV, S.; JOHNSON, R. J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. **Am J Physiol Cell Physiol**, 293, n. 2, p. C584-596, Aug 2007.

SAYAN, S.; PEKIN, T.; YILDIZHAN, B. Relationship between vasomotor symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. **J Int Med Res**, 46, n. 10, p. 4157-4166, Oct 2018.

SCARPELLINI, E.; TACK, J. Obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition. **Dig Dis**, 30, n. 2, p. 148-153, 2012.

SCHMITT, A. C.; CARDOSO, M. R.; LOPES, H.; PEREIRA, W. M. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in women aged 35 to 65 years who were enrolled in a family health program in Brazil. **Menopause**, 20, n. 4, p. 470-476, Apr 2013.

SHARMA, S.; AGGARWAL, N.; JOSHI, B.; SURI, V. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in pre- and post-menopausal women: A prospective study from apex institute of North India. **J Midlife Health**, 7, n. 4, p. 169-174, Oct-Dec 2016.

SHI, M.; ZHOU, X.; ZHENG, C.; PAN, Y. The association between parity and metabolic syndrome and its components in normal-weight postmenopausal women in China. **BMC Endocr Disord**, 21, n. 1, p. 8, Jan 7 2021.

SHUKURI, A.; TEWELDE, T.; SHAWENO, T. Prevalence of old age hypertension and associated factors among older adults in rural Ethiopia. **Integr Blood Press Control**, 12, p. 23-31, 2019.

SILVA FILHO, E. A. D.; COSTA, A. M. D. Avaliação da qualidade de vida de mulheres no climatério atendidas em hospital-escola na cidade do Recife, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 30, p. 113-120, 2008.

SILVA, H. B.; BORTOLOTTI, L. A. Hipertensão arterial na mulher. **Revista Brasileira de Medicina**, 59, n. 5, p. 359-368, 2002.

SILVEIRA, I. L.; MARANHÃO, T. M.; AZEVEDO, G. D. Metabolic syndrome in postmenopausal women: higher prevalence in the Northeastern Region of Brazil than in other Latin American countries and the influence of obesity and socioeconomic factors. *In: Climacteric*. England, 2007. v. 10, p. 438-439; author reply 440.

SILVEIRA, I. L. D. Prevalence of climacteric symptoms in women living in rural and urban areas of Rio Grande do Norte, Brazil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, 29, n. 8, p. 415-422, 08/2007 2007.

SIMMONS, R. K.; ALBERTI, K. G.; GALE, E. A.; COLAGIURI, S. *et al.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, 53, n. 4, p. 600-605, Apr 2010.

SINATORA, R. V.; CHAGAS, E. F. B.; MATTERA, F. O. P.; MELLEM, L. J. *et al.* Relationship of Inflammatory Markers and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. **Metabolites**, 12, n. 1, Jan 13 2022.

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

SOUZA, M. D. G. D.; VILAR, L.; ANDRADE, C. B. D.; ALBUQUERQUE, R. D. O. E. *et al.* Prevalência de obesidade e Síndrome Metabólica em frequentadores de um parque. **ABCD, arq. bras. cir. dig.**, 28, p. 31-35, 00/2015 2015.

SPRITZER, P. M.; WENDER, M. C. O. Terapia hormonal na menopausa: quando não usar. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 51, p. 1058-1063, 2007.

STACHOWIAK, G.; PERTYŃSKI, T.; PERTYŃSKA-MARCZEWSKA, M. Metabolic disorders in menopause. **Prz Menopauzalny**, 14, n. 1, p. 59-64, 2015.

STEFANSKA, A.; BERGMANN, K.; SYPNIEWSKA, G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. **Adv Clin Chem**, 72, p. 1-75, 2015.

STEVENS, J.; KATZ, E. G.; HUXLEY, R. R. Associations between gender, age and waist circumference. **Eur J Clin Nutr**, 64, n. 1, p. 6-15, Jan 2010.

STRASAK, A.; RUTTMANN, E.; BRANT, L.; KELLEHER, C. *et al.* Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. **Clin Chem**, 54, n. 2, p. 273-284, Feb 2008.

TAKAMUNE, D. M.; MARUICHI, M. D.; PAI, C. Y. W.; SILVA, C. *et al.* Conhecimento dos fatores de risco para doença cardiovascular em mulheres no climatério: estudo piloto. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, 56, n. 3, p. 117-121, 2011.

TAO, J.; SHEN, X.; LI, J.; CHA, E. *et al.* Serum uric acid to creatinine ratio and metabolic syndrome in postmenopausal Chinese women. **Medicine (Baltimore)**, 99, n. 17, p. e19959, Apr 2020.

TEIXEIRA, C. J.; VERAS, K.; DE OLIVEIRA CARVALHO, C. R. Dehydroepiandrosterone on metabolism and the cardiovascular system in the postmenopausal period. **J Mol Med (Berl)**, 98, n. 1, p. 39-57, Jan 2020.

TERZI, R.; DINDAR, S.; TERZI, H.; DEMIRTAŞ, Ö. Relationships among the metabolic syndrome, bone mineral density, bone turnover markers, and hyperglycemia. **Metab Syndr Relat Disord**, 13, n. 2, p. 78-83, Mar 2015.

TORRES JIMÉNEZ, A. P.; TORRES RINCÓN, J. M. Climaterio y menopausia. **Revista de la Facultad de Medicina (México)**, 61, p. 51-58, 2018.

TORRES, J. L.; RIDKER, P. M. High sensitivity C-reactive protein in clinical practice. **Am Heart Hosp J**, 1, n. 3, p. 207-211, Summer 2003.

TSIMIKAS, S.; WILLERSON, J. T.; RIDKER, P. M. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. **J Am Coll Cardiol**, 47, n. 8 Suppl, p. C19-31, Apr 18 2006.

VELOSO, G. G. V.; DAVID, A. L. S.; PEREIRA, A. C.; ALMEIDA, J. S. *et al.* Prevalência de Síndrome Metabólica em Mulheres Climatéricas. **Rev Bras Cardiol**, 27, n. 1, p. 20-27, 2014.

VERSIANI, C. M.; FREIRE, A. C.; DIAS, G. M. M.; BRITO, B. D. *et al.* Avaliação do risco cardiovascular em mulheres climatéricas assistidas pelo Programa Saúde da Família. **“Programa Mais Médicos” e a Saúde no Brasil**, 11, n. 4, p. 339-343, 2013.

VICHINSARTVICHAI, P.; TEERAMARA, R.; JIRASAWAS, T.; SAKOONWATANYOO, P. Comparison of urinary adiponectin in the presence of metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women. **BMC Womens Health**, 22, n. 1, p. 70, Mar 14 2022.

VLADUTIU, C. J.; SIEGA-RIZ, A. M.; SOTRES-ALVAREZ, D.; STUEBE, A. M. *et al.* Parity and Components of the Metabolic Syndrome Among US Hispanic/Latina Women: Results

From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, 9, n. 2 Suppl 1, p. S62-69, Feb 2016.

VRDOLJAK, J.; KUMRIC, M.; VILOVIC, M.; MARTINOVIC, D. *et al.* Can Fasting Curb the Metabolic Syndrome Epidemic? **Nutrients**, 14, n. 3, Jan 20 2022.

WANG, J.; RUOTSALAINEN, S.; MOILANEN, L.; LEPISTO, P. *et al.* The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. **Eur Heart J**, 28, n. 7, p. 857-864, Apr 2007.

WANG, J.; WANG, Y.; CHEN, F.; MA, G. *et al.* Measurement of the Combined Levels of Serum Uric Acid and Alanine Aminotransferase and the Risk of Metabolic Syndrome in a Population Aged 60 Years or More in Northeastern China. **Med Sci Monit**, 26, p. e916459, Jan 20 2020.

WANG, Q.; FERREIRA, D. L. S.; NELSON, S. M.; SATTAR, N. *et al.* Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. **BMC Med**, 16, n. 1, p. 17, Feb 6 2018.

WANG, X.; WANG, L.; DI, J.; ZHANG, X. *et al.* Prevalence and risk factors for menopausal symptoms in middle-aged Chinese women: a community-based cross-sectional study. **Menopause**, 28, n. 11, p. 1271-1278, Aug 30 2021.

WARD, K.; DENERIS, A. An Update on Menopause Management. **Journal of Midwifery & Women's Health**, 63, n. 2, p. 168-177, 2018.

WATTANAPOL, P.; VICHINSARTVICHAI, P.; SAKOONWATANYOO, P. Serum adiponectin is a potential biomarker for metabolic syndrome in peri-and postmenopausal women. **Gynecol Endocrinol**, 36, n. 7, p. 620-625, Jul 2020.

WELSH, P.; WOODWARD, M.; RUMLEY, A.; LOWE, G. Associations of plasma pro-inflammatory cytokines, fibrinogen, viscosity and C-reactive protein with cardiovascular risk factors and social deprivation: the fourth Glasgow MONICA study. **Br J Haematol**, 141, n. 6, p. 852-861, Jun 2008.

WHO. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. **World Health Organ Tech Rep Ser**, 866, p. 1-107, 1996.

WILDMAN, R. P.; SOWERS, M. R. Adiposity and the menopausal transition. **Obstet Gynecol Clin North Am**, 38, n. 3, p. 441-454, Sep 2011.

WU, T. T.; GAO, Y.; ZHENG, Y. Y.; MA, Y. T. *et al.* Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. **Lipids Health Dis**, 17, n. 1, p. 197, Aug 22 2018.

XIE, Q.; XU, H.; WAN, Q. Correlation between parity and metabolic syndrome in Chinese women aged 40 years and older: the Reaction study. **BMC Endocr Disord**, 21, n. 1, p. 236, Nov 24 2021.

YAZDI, F.; BAGHAEI, M. H.; BANIASAD, A.; NAGHIBZADEH-TAHAMI, A. *et al.* Investigating the relationship between serum uric acid to high-density lipoprotein ratio and metabolic syndrome. **Endocrinol Diabetes Metab**, 5, n. 1, p. e00311, Jan 2022.

YEH, M. L.; LIAO, R. W.; HSU, C. C.; CHUNG, Y. C. *et al.* Exercises improve body composition, cardiovascular risk factors and bone mineral density for menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Appl Nurs Res**, 40, p. 90-98, Apr 2018.

YUDKIN, J. S. Insulin resistance and the metabolic syndrome--or the pitfalls of epidemiology. **Diabetologia**, 50, n. 8, p. 1576-1586, Aug 2007.

ZAMPIERI, M. D. F. M.; TAVARES, C. M. A.; HAMES, M. D. L. C.; FALCON, G. S. *et al.* The living process and being healthy for women and climacteric. **Esc. Anna Nery**, 13, n. 2, p. 305-312, 06/2009 2009.

ZHANG, Z. Q.; DENG, J.; HE, L. P.; LING, W. H. *et al.* Comparison of various anthropometric and body fat indices in identifying cardiometabolic disturbances in Chinese men and women. **PLoS One**, 8, n. 8, p. e70893, 2013.

ZHANG, Z. Q.; LIU, Y. H.; XU, Y.; DAI, X. W. *et al.* The validity of the body adiposity index in predicting percentage body fat and cardiovascular risk factors among Chinese. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 81, n. 3, p. 356-362, Sep 2014.

ZIAEI, S.; MOHSENI, H. Correlation between Hormonal Statuses and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. **J Family Reprod Health**, 7, n. 2, p. 63-66, Jun 2013.

ZIVKOVIC, T. B.; VUKSANOVIC, M.; JELIC, M. A.; STOJANOVIC, J. *et al.* Obesity and metabolic syndrome during the menopause transition in Serbian women. **Climacteric**, 14, n. 6, p. 643-648, Dec 2011.

ÖZALP KIZILAY, D.; ŞEN, S.; ERSOY, B. Associations Between Serum Uric Acid Concentrations and Cardiometabolic Risk and Renal Injury in Obese and Overweight Children. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, 11, n. 3, p. 262-269, Sep 3 2019.